



Jornal Brasileiro de **Pneumologia**

[www.jbp.org.br](http://www.jbp.org.br)

**Volume 44, Número 6**  
novembro | dezembro  
2018

## DESTAQUE

**Perda de Peso e  
Mortalidade em  
Câncer de Pulmão**

**Síndrome  
Obesidade-  
Hipoventilação**

**Tuberculose e  
transplante renal**



# Jornal Brasileiro de Pneumologia

## Novo Fator de Impacto



[www.jornaldepneumologia.com.br](http://www.jornaldepneumologia.com.br)





Jornal Brasileiro de **Pneumologia**

**Publicação Bimestral J Bras Pneumol. v.44, número 6, p. 445-532 novembro/dezembro 2018**

#### EDITOR CHEFE

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

#### VICE-EDITOR

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

#### EDITORES EXECUTIVOS

**Caio Júlio Cesar dos Santos Fernandes** - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP

**Carlos Roberto Ribeiro de Carvalho** - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP

**Carlos Viana Poyares Jardim** - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP

#### EDITORES ASSOCIADOS

**Afrânio Lineu Kritski** - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro - RJ

**André Luis Pereira de Albuquerque** - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP

**Bruno Hochhegger** - Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre - RS

**Edson Marchiori** - Universidade Federal Fluminense, Niterói - RJ

**Fernanda Carvalho de Queiroz Mello** - Universidade Federal do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro - RJ

**Frederico Leon Arrabal Fernandes** - Universidade de São Paulo - 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** - University of Sassari, Sassari - Italy

**Irma de Godoy** - Universidade Estadual Paulista, Botucatu - SP

**Marcelo Alcântara Holanda** - Universidade Federal do Ceará - Fortaleza - CE

**Pedro Caruso** - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP

**Pedro Rodrigues Genta** - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP

**Renato Tetelbom Stein** - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre - RS

**Ricardo de Amorim Corrêa** - Universidade Federal de Minas Gerais - Belo Horizonte - MG

**Ricardo Mingarini Terra** - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP

**Simone Dal Corso** - Universidade Nove de Julho - São Paulo - SP

**Tomás Pulido** - Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez - México

**Ubiratan de Paula Santos** - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP

**Veronica Amado** - Universidade de Brasília, Brasília - DF

#### 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 Segorbe Luis** - Universidade de Coimbra, Coimbra - Portugal

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

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

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

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

**Carlos M. Luna** - Hospital de Clinicas, 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 Biscegli Jatene** - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Marisa Dolhnikoff** - 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 Gosselink** - 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

**Verá 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/jbnpne](http://www.scielo.br/jbnpne)



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 2017-2018):

**Presidente:** Fernando Luiz Cavalcanti Lundgren - PE

**Secretário Geral:** Benedito Francisco Cabral Júnior - DF

**Diretora Financeira:** Simone Chaves Fagundes - RS

**Diretora de Assuntos Científicos:** Ana Luisa Godoy Fernandes - SP

**Diretora de Comunicação:** Fernanda Miranda de Oliveira - GO

**Diretora de Ensino e Exercício Profissional:** Irma de Godoy - SP

**Diretor de Defesa Profissional:** Marcelo Gervilla Gregório - SP

**Presidente do Congresso SBPT 2018:** Marcelo Fouad Rabahi - GO

**Presidente SBPT - Eleito para o biênio 2019 - 2020:** José Miguel Chatkin - RS

**Editor chefe do Jornal Brasileiro de Pneumologia:** Rogério de Souza - SP

### CONSELHO FISCAL (Biênio 2017-2018)

**Efetivos:** Ronaldo Rangel Travassos Júnior - PB, Eduardo Felipe Barbosa Silva - DF,

Filadélfia Passos Travassos Martins - CE

**Membros Suplentes:** Leandro Genehr Fitscher - RS, Ciléa Aparecida Victória Martins - ES,

Eduardo Pamplona Bethlem - RJ

### COORDENADORES DOS DEPARTAMENTOS DA SBPT:

**Cirurgia Torácica** - Darcy Ribeiro Pinto Filho - RS

**Distúrbios Respiratórios do Sono** - Pedro Rodrigues Genta - SP

**Endoscopia Respiratória** - Mauro Musa Zamboni - RJ

**Função Pulmonar** - Sílvia Carla Sousa Rodrigues - SP

**Imagem** - Pablo Rydz Pinheiro Santana - SP

**Patologia Pulmonar** - Vera Luiza Capelozzi - SP

**Pneumologia Pediátrica** - Marina Buarque de Almeida - SP

### COORDENADORES DAS COMISSÕES CIENTÍFICAS DA SBPT:

**Asma** - Maria Alenita de Oliveira - SP

**Câncer Pulmonar** - Gustavo Faibischew Prado - SP

**Circulação Pulmonar** - Marcelo Basso Gazzana - SP

**Doença Pulmonar Avançada** - Paulo Henrique Ramos Feitosa - DF

**Doenças Intersticiais** - José Antônio Baddini Martinez - SP

**Doenças Respiratórias Ambientais e Ocupacionais** - Carlos Nunes Tietboehl-Filho - RS

**DPOC** - Frederico Leon Arrabal Fernandes - SP

**Epidemiologia** - Juliana Carvalho Ferreira - SP

**Fibrose Cística** - Rodrigo Abensur Athanzio - SP

**Infeções Respiratórias e Micoses** - Mônica Corso Pereira - SP

**Pleurá** - Roberta Karla Barbosa de Sales - SP

**Tabagismo** - Maria da Penha Uchoa Sales - CE

**Terapia Intensiva** - Eduardo Leite Vieira Costa - SP

**Tuberculose** - Denise Rossato Silva - RS

### 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.

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

**Distribuição:** Gratuita para sócios da SBPT e bibliotecas

Impresso em papel livre de ácidos

### APOIO:



Ministério da  
Educação

Ministério da  
Ciência, Tecnologia  
e Inovação



Expediente



Jornal Brasileiro de Pneumologia

Publicação Bimestral J Bras Pneumol. v.44, número 6, p. 445-532 novembro/dezembro 2018

## EDITORIAL

### 445 - A necessidade de equilíbrio entre doenças de alta prevalência e doenças negligenciadas

Rogério Souza

## EDUCAÇÃO CONTINUADA: IMAGEM

### 447 - Calcificações pleurais

Edson Marchiori, Bruno Hochhegger, Gláucia Zanetti

## EDUCAÇÃO CONTINUADA: METODOLOGIA CIENTÍFICA

### 448 - Avaliação crítica da literatura. Por que nos importamos?

Juliana Carvalho Ferreira, Cecília Maria Patino

## ARTIGO ORIGINAL

### 449 - Valores de referência para espirometria forçada em adultos negros no Brasil

Tarciane Aline Prata, Eliane Mancuzo, Carlos Alberto de Castro Pereira, Silvana Spíndola de Miranda, Larissa Voss Sadigursky, Camila Hirotsu, Sérgio Tufik

### 456 - Acompanhamento longitudinal da atividade vagal cardíaca de indivíduos submetidos à simpatectomia torácica endoscópica

Ana Paula Ferreira, Plínio dos Santos Ramos, Jorge Montessi, Flávia Duarte Montessi, Eveline Montessi Nicolini, Edmilton Pereira de Almeida, Djalma Rabelo Ricardo

### 461 - Prevalência da infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis* em transplantados renais

Mônica Maria Moreira Delgado Maciel, Maria das Graças Ceccato, Wânia da Silva Carvalho, Pedro Daibert de Navarro, Kátia de Paula Farah, Silvana Spindola de Miranda

### 469 - Impacto da radioterapia torácica na função respiratória e capacidade de exercício em pacientes com câncer de mama

Milena Mako Suesada, Heloisa de Andrade Carvalho, André Luis Pereira de Albuquerque, João Marcos Salge, Sílvia Radwanski Stuart, Teresa Yae Takagaki

### 477 - Tabagismo entre asmáticos: avaliação por autorrelato e dosagem de cotinina urinária

Gabriela Pimentel Pinheiro, Carolina de Souza-Machado, Andréia Guedes Oliva Fernandes, Raquel Cristina Lins Mota, Liranei Limoeiro Lima, Diego da Silva Vasconcellos, Ives Pereira da Luz Júnior, Yvonbergues Ramon dos Santos Silva, Valmar Bião Lima, Sérgio Telles de Oliva, Luane Marques de Mello, Ricardo David Couto, José Miguel Chatkin, Constança Margarida Sampaio Cruz, Álvaro Augusto Cruz

### 486 - Mitomicina C no tratamento endoscópico de estenose traqueal: estudo prospectivo de coorte

Daniele Cristina Cataneo, Aglaia Moreira Garcia Ximenes, Antônio José Maria Cataneo

### 491 - Tendência da prevalência de asma autorreferida no Brasil de 2003 a 2013 em adultos e fatores associados à prevalência

Felipe Moraes dos Santos, Karynna Pimentel Viana, Luciana Tarbes Saturnino, Evelyn Lazaridis, Mariana Rodrigues Gazzotti, Rafael Stelmach, Claudia Soares

Sumário



Jornal Brasileiro de Pneumologia

Publicação Bimestral J Bras Pneumol. v.44, número 6, p. 445-532 novembro/dezembro 2018

**498 - Características genéticas e fenotípicas de crianças e adolescentes com fibrose cística no Sul do Brasil**

Katiana Murieli da Rosa, Eliandra da Silveira de Lima, Camila Correia Machado, Thaiane Rispoli, Victória d'Azevedo Silveira, Renata Ongaratto, Talitha Comaru, Leonardo Araújo Pinto

**505 - Perda de peso proporcional em seis meses como fator de risco para mortalidade no câncer de pulmão de células não pequenas estágio IV**

Guilherme Watte, Claudia Helena de Abreu Nunes, Luziello Alves Sidney-Filho, Matheus Zanon, Stephan Philip Leonhardt Altmayer, Gabriel Sartori Pacini, Marcelo Barros, Ana Luiza Schneider Moreira, Rafael José Vargas Alves, Alice de Medeiros Zelmanowicz, Bashir Mnene Matata, Jose da Silva Moreira

**ARTIGO DE REVISÃO**

**510 - Síndrome de obesidade-hipoventilação: uma revisão atual**

Rodolfo Augusto Bacelar de Athayde, José Ricardo Bandeira de Oliveira Filho, Geraldo Lorenzi Filho, Pedro Rodrigues Genta

**CARTA AO EDITOR**

**519 - Comprometimento pulmonar na doença de Crohn**

Rodolfo Augusto Bacelar de Athayde, Felipe Marques da Costa, Ellen Caroline Toledo do Nascimento, Roberta Karla Barbosa de Sales, Andre Nathan Costa

**522 - Pneumonia eosinofílica: lembre-se de medicamentos tópicos como possível etiologia**

Olívia Meira Dias, Ellen Caroline Toledo do Nascimento, Rodrigo Caruso Chate, Ronaldo Adib Kairalla, Bruno Guedes Baldi

**525 - Embolia pulmonar quase fatal: perspectiva capnográfica**

Marcos Mello Moreira, Luiz Claudio Martins, Konradin Metzke, Marcus Vinicius Pereira, Ilma Aparecida Paschoal

**529 - Empiema causado por infecção por *Clostridium septicum* em um paciente com câncer de pulmão**

Gabriel Afonso Dutra Kreling, Marília Ambiel Dagostin, Marcelo Park

**ERRATA**

**ÍNDICE REMISSIVO DE ASSUNTOS DO V.44 (1-6)**

**533 - Índice remissivo de assuntos do volume 44 (1-6) 2018**

**ÍNDICE REMISSIVO DE AUTORES DO V.44 (1-6)**

**535 - Índice remissivo de autores do volume 44 (1-6) 2018**

**RELAÇÃO DOS REVISORES DO V.44 (1-6)**

**539 - Relação de revisores do volume 44 (1-6) 2018**

Sumário



## A necessidade de equilíbrio entre doenças de alta prevalência e doenças negligenciadas

Rogério Souza<sup>1,2,a</sup>

Algumas áreas podem ser consideradas como altamente representadas no JBP; particularmente aquelas relativas a micobacterioses e doenças obstrutivas de vias aéreas. Diferente não poderia ser, uma vez que se tratam de importantes problemas de saúde pública e, como tal, não só merecem destaque, como fazem com que políticas de intervenção a elas direcionadas tenham impactos em um número significativo de pacientes.

Dentre as micobacterioses, a tuberculose representa, indubitavelmente, o maior foco de atenção. Ao longo dos últimos anos, dezenas de artigos foram publicados fornecendo detalhes sobre a epidemiologia,<sup>(1)</sup> o diagnóstico<sup>(2)</sup> e o tratamento da tuberculose.<sup>(3)</sup> De forma análoga, a DPOC e a asma foram amplamente debatidas em seus mais diversos aspectos.<sup>(4,5)</sup> Se o intuito de um órgão oficial de divulgação de uma sociedade científica é manter o associado atualizado em seus principais aspectos, esses dados sugerem um caminho a se continuar trilhando.

Entretanto, inúmeras situações de alta prevalência ainda têm baixa representatividade em nosso Jornal. Talvez os exemplos mais marcantes sejam as doenças relacionadas ao sono e o tromboembolismo venoso. Apesar da importância epidemiológica de ambos, se observarmos a última década, é pouco significativo o número de publicações sobre esses assuntos no JBP. Cabe aqui o questionamento: essa baixa representatividade é reflexo do estado atual da pesquisa nessas áreas em nosso meio ou, pior, reflete uma perda progressiva de interesse e/ou participação de nossos associados nessas áreas de atuação? Se a primeira hipótese pode ser contraposta com trabalhos realizados por pesquisadores brasileiros altamente citados na literatura mundial, a segunda deve ser objeto de reflexão e atuação contínua por parte de todos. Existe ainda uma terceira hipótese, a qual, de forma intermediária, poderia justificar a baixa representatividade dessas áreas no JBP: a existência de pesquisa de vanguarda nessas áreas mas cuja dimensão ainda é insuficiente para que se permita buscar publicações em periódicos de alto impacto, assim como em periódicos de representatividade mais regional.

Apesar da inexistência de uma resposta direta e objetiva a esse fato, buscamos aumentar a exposição dessas áreas a fim de propiciar ao leitor uma forma robusta de se atualizar e, ao mesmo tempo, divulgar os grupos de pesquisa existentes no país, em particular nessas áreas. Com isso, tanto diretrizes diagnósticas quanto terapêuticas<sup>(6-8)</sup> foram discutidas em profundidade. Em


um futuro próximo, talvez valha utilizar o JBP como um fórum de discussão sobre o real papel de nossos associados nessas áreas, até para entendermos a necessidade da criação de seções de educação continuada que as contemplem. Além disso, é importante a análise ao longo do tempo das publicações nessas áreas como forma de observarmos se sua exposição nos últimos anos teve algum impacto significativo.

De forma interessante, a publicação de estudos relacionados a situações clínicas mais raras ou pouco exploradas não apenas tem aumentado, como se encontram entre os artigos mais citados do JBP.<sup>(9,10)</sup> Ainda assim, a abordagem escolhida foi a de buscar discutir as situações mais raras através de artigos de revisão. O intuito foi tornar mais acessível o conhecimento em áreas de interesse pouco exploradas. As doenças intersticiais pulmonares e a avaliação da musculatura respiratória são exemplos claros da busca de se utilizar o JBP como fonte de formação dos leitores, fornecendo uma abordagem que pudesse ser transposta de forma direta para a prática clínica.<sup>(11,12)</sup>

Este equilíbrio entre o interesse inequívoco nas doenças de maior prevalência, a necessidade de explorar áreas incipientes, a exposição de situações mais raras e ainda o aumento da representatividade do periódico não é tarefa simples e já foi fruto de reflexão em um editorial publicado no JBP.<sup>(13)</sup> Entretanto, ele é mais que necessário em um ambiente como o nosso, de tamanha heterogeneidade de recursos e acesso ao conhecimento. Quais os frutos desta tentativa, iniciada há quatro anos, só o futuro próximo poderá dizer<sup>(14)</sup>; mas, sem dúvida, foi uma jornada de absoluto aprendizado e troca com os mais distintos pesquisadores de nosso meio, sendo a significativa parte deles atuantes no corpo editorial de nosso Jornal, com participação ativa nesse trajeto. A todos eles permanece nossa gratidão inequívoca e perene. Fica também a certeza de que esse caminho é tão abrangente quanto maior for o interesse despertado no leitor — essa talvez seja a chave para o crescimento: despertar o interesse com o que há de mais robusto na ciência respiratória em nosso meio, que vem crescendo de forma bastante consistente. É em função desse crescimento que todos trabalham para nosso Jornal, que agora passa às mãos de seu novo Editor-Chefe, Bruno Baldi, já atuante há tanto tempo no corpo editorial. Que sua gestão receba apenas bons auspícios, além da colaboração de todos, para a disseminação cada vez maior do que de melhor se produz em medicina respiratória em nosso meio.

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

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

a.  <http://orcid.org/0000-0003-2789-9143>

## REFERÊNCIAS

1. Lacerda TC, Souza FM, Prado TND, Locatelli RL, Fregona G, Lima RCD, et al. Tuberculosis infection among primary health care workers. *J Bras Pneumol.* 2017;43(6):416-423. <https://doi.org/10.1590/s1806-3756201600000211>
2. Pinto M, Entringer AP, Steffen R, Trajman A. Cost analysis of nucleic acid amplification for diagnosing pulmonary tuberculosis, within the context of the Brazilian Unified Health Care System. *J Bras Pneumol.* 2015;41(6):536-8. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562015000004524>
3. Rabahi MF, Silva Júnior JLRD, Ferreira ACG, Tannus-Silva DGS, Conde MB. Tuberculosis treatment. *J Bras Pneumol.* 2017;43(6):472-486. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562016000000388>
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. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562017000000153>
5. Cardoso TA, Roncada C, Silva ERD, Pinto LA, Jones MH, Stein RT, et al. The impact of asthma in Brazil: a longitudinal analysis of data from a Brazilian national database system. *J Bras Pneumol.* 2017;43(3):163-168. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562016000000352>
6. Fernandes CJ, Alves Júnior JL, Gavilanes F, Prada LF, Morinaga LK, Souza R. New anticoagulants for the treatment of venous thromboembolism. *J Bras Pneumol.* 2016;42(2):146-54. <https://doi.org/10.1590/S1806-37562016042020068>
7. Beltrami FG, Nguyen XL, Pichereau C, Maury E, Fleury B, Fagondes S. Sleep in the intensive care unit. *J Bras Pneumol.* 2015;41(6):539-46. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562015000000056>
8. Lei Q, Lv Y, Li K, Ma L, Du G, Xiang Y, Li X. Effects of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis of six randomized controlled trials. *J Bras Pneumol.* 2017;43(5):373-379. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562016000000190>
9. Freitas CS, Baldi BG, Araújo MS, Heiden GI, Kairalla RA, Carvalho CR. Use of sirolimus in the treatment of lymphangioliomyomatosis: favorable responses in patients with different extrapulmonary manifestations. *J Bras Pneumol.* 2015;41(3):275-80. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132015000004553>
10. Gavilanes F, Alves JL Jr, Fernandes C, Prada LF, Jardim CV, Morinaga LT, et al. Left ventricular dysfunction in patients with suspected pulmonary arterial hypertension. *J Bras Pneumol.* 2014;40(6):609-16. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132014000600004>
11. Caruso P, Albuquerque AL, Santana PV, Cardenas LZ, Ferreira JG, Prina E, et al. Diagnostic methods to assess inspiratory and expiratory muscle strength. *J Bras Pneumol.* 2015;41(2):110-23. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132015000004474>
12. Baddini-Martinez J, Baldi BG, Costa CH, Jezler S, Lima MS, Rufino R. Update on diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *J Bras Pneumol.* 2015;41(5):454-66. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132015000000152>
13. Souza R. JBP and bibliometric indices. *J Bras Pneumol.* 2017;43(4):247-248. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562017000400002>
14. Souza R. Consolidating in the present, with an eye to the future. *J Bras Pneumol.* 2016;42(6):399-400. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562016000600002>





## Calcificações pleurais

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

Homem, 87 anos, com diagnóstico de câncer de próstata, sem queixas respiratórias. Em avaliação ambulatorial, fez uma TC de tórax que mostrou calcificações pleurais (placas pleurais calcificadas), inclusive com comprometimento da pleura diafragmática (Figura 1).

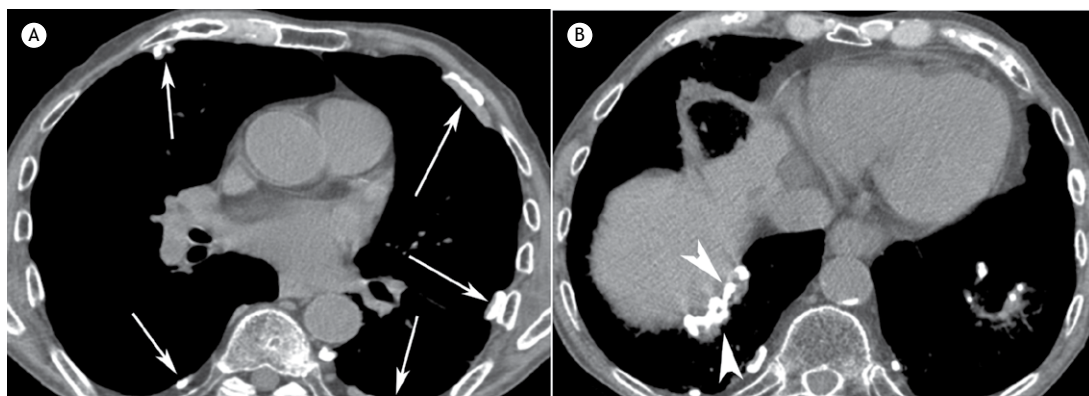
Calcificações pleurais mais comumente resultam de fibrotórax secundário a hemotórax, piotórax ou derrame pleural tuberculoso, ou ainda de exposição a fibras de asbesto. Contudo, calcificações pleurais nem sempre expressam doença benigna. Metástases de osteossarcoma podem cursar inicialmente com pequenos focos de calcificação e evoluir para extensas calcificações, levando a encarceramento pulmonar. Outra condição que simula calcificação pleural é a pleurodese por talco. A pleurodese é considerada, na atualidade, a melhor conduta para o controle do derrame pleural maligno recidivante. O agente mais frequentemente usado é o talco que, por sua alta densidade, pode ser confundido com calcificações na cavidade pleural.<sup>(1,2)</sup>

O paciente em questão apresentava um padrão específico de calcificações pleurais, que são as placas pleurais calcificadas. Placas pleurais são altamente sugestivas de doença pleural pelo asbesto. Embora o uso do asbesto tenha sido banido recentemente no Brasil, suas complicações ainda serão vistas por algumas décadas, devido ao longo intervalo de tempo que, em geral, ocorre entre a exposição inicial e o desenvolvimento das doenças relacionadas. São susceptíveis não só aquelas pessoas que são expostas diretamente ao asbesto (mineração

ou atividades relacionadas aos seus inúmeros usos industriais, especialmente a indústria do fibrocimento no Brasil), como também a população que reside próxima às minas de extração.

A exposição ao asbesto (também conhecido como amianto) pode resultar em asbestose, mesotelioma e câncer de pulmão. A asbestose é uma pneumonite intersticial fibrosante causada pela inalação, por longos períodos de tempo, de fibras de asbesto, que se depositam nos pulmões. Os principais achados na TCAR são pequenas opacidades nodulares subpleurais, linhas subpleurais, opacidades em vidro fosco, bandas parenquimatosas, bronquiectasias e bronquiolectasias de tração, distorção arquitetural e faveolamento.<sup>(1,2)</sup>

Placas pleurais são em geral assintomáticas, mas são um marcador da exposição ao asbesto, indicando um risco maior de desenvolver fibrose pulmonar ou doenças malignas relacionadas ao asbesto. Elas são formadas por tecido conjuntivo denso, relativamente acelular. Frequentemente assumem formato retangular, podendo ou não estar calcificadas. O comprometimento da pleura diafragmática é muito sugestivo de doença associada ao asbesto. A doença quase sempre é bilateral, mas placas unilaterais podem ocorrer. A anamnese dirigida ao nosso paciente mostrou que ele residiu, por muitas décadas, próximo a uma mina de amianto, tendo trabalhado nela por alguns anos. Esse dado, associado aos achados de imagem, foi conclusivo para o diagnóstico final de placas pleurais relacionadas ao asbesto.



**Figura 1.** TC do tórax com cortes axiais com janelas para o mediastino, ao nível das regiões pulmonares médias (em A) e das bases pulmonares (em B) mostrando múltiplas placas pleurais, várias delas parcialmente calcificadas (setas). Notar em B placas calcificadas em relação à pleura diafragmática, aspecto virtualmente patognomônico de placas causadas por exposição ao asbesto.

### REFERÊNCIAS

1. Fraser RS, Müller NL, Colman NC, Pare PD, editors. *Diagnosis of Diseases of the Chest*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1999.
2. Cha YK, Kim JS, Kim Y, Kim YK. Radiologic Diagnosis of Asbestosis in Korea. *Korean J Radiol*. 2016;17(5):674-83. <https://doi.org/10.3348/kjr.2016.17.5.674>

1. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

2. Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.

a. <http://orcid.org/0000-0001-8797-7380>; b. <http://orcid.org/0000-0003-1984-4636>; c. <http://orcid.org/0000-0003-0261-1860>



# Avaliação crítica da literatura. Por que nos importamos?

Juliana Carvalho Ferreira<sup>1,2,a</sup>, Cecília Maria Patino<sup>1,3,b</sup>

## CENÁRIO PRÁTICO

Pesquisadores realizaram um ensaio clínico duplo-cego de não inferioridade envolvendo 4.215 pacientes com asma leve, aleatoriamente designados para receber placebo duas vezes ao dia mais budesonida-formoterol conforme necessário vs. terapia de manutenção com budesonida duas vezes ao dia mais terbutalina conforme necessário. Eles concluíram que budesonida-formoterol usados quando necessário não era inferior ao uso de budesonida duas vezes ao dia em relação à taxa de exacerbações graves de asma, mas era inferior no controle dos sintomas.<sup>(1)</sup>

## COMO AVALIAR CRITICAMENTE A LITERATURA MÉDICA

Como clínicos, quando lemos um artigo relatando o benefício de uma determinada intervenção, avaliamos se devemos usar esses resultados para guiar como cuidamos de nossos pacientes. Em nosso exemplo, após a leitura do artigo, nos perguntamos: a médica que trabalha em um hospital público no Brasil deve prescrever budesonida-formoterol quando necessário, em vez de budesonida de manutenção para pacientes com asma leve? Quais critérios devem orientar sua decisão de adotar uma nova intervenção? Pode-se pensar que, se um estudo for publicado em um periódico de alto impacto e revisado por pares, ele é de alta qualidade e, portanto, deve ser usado para orientar a tomada de decisão clínica. No entanto, se a população incluída no estudo ou o contexto for diferente de sua população, isso pode não ser o caso. Portanto, examinar a validade externa de um estudo é fundamental para guiar a prática local.

Outros critérios comumente utilizados estão relacionados à avaliação da qualidade da evidência, avaliando o tipo de delineamento do estudo utilizado. A pirâmide de evidências coloca meta-análises no topo (como fornecedoras da mais alta qualidade de evidência), seguida de revisões

sistemáticas e ensaios clínicos randomizados; em seguida, estudos observacionais (estudos de coorte, de caso-controle e transversais); ao passo que relatos de casos e séries de casos são categorizados como oferecendo a menor qualidade de evidência. Embora esses critérios possam ser úteis, fazer uma avaliação detalhada de um artigo, levando-se em conta outros aspectos além do desenho do estudo, é uma habilidade que pesquisadores e clínicos podem aprender e aplicar ao ler a literatura.

A avaliação crítica é uma avaliação sistemática de artigos de pesquisa clínica que nos ajuda a estabelecer se os resultados são válidos e se poderiam ser usados para guiar a decisão médica em uma determinada população e contexto locais. Há várias diretrizes para avaliar criticamente a literatura científica, a maioria das quais são estruturadas como check-lists e abordam desenhos de estudo específico.<sup>(2)</sup> Embora diferentes ferramentas de avaliação possam variar, a estrutura geral é mostrada na Tabela 1.

Os itens da Tabela 1 são um guia para avaliar o conteúdo de um artigo de pesquisa. Há também diretrizes para avaliar a qualidade do relato da pesquisa em saúde que focam na acurácia e completude dos relatos de estudos de pesquisa.<sup>(3)</sup> Esses dois tipos de avaliação (conteúdo e relato) são complementares e ambos devem ser usados porque é possível que um artigo de pesquisa tenha alta qualidade de relato, mas não seja relevante para o contexto em questão.

## MENSAGEM CHAVE

A avaliação crítica da literatura é uma habilidade essencial para pesquisadores e clínicos, e há diretrizes fáceis de usar. Os clínicos têm a responsabilidade de ajudar seus pacientes a tomar decisões relacionadas à saúde, que devem ser baseadas em pesquisas válidas e de alta qualidade e que sejam aplicáveis em seu contexto.

**Tabela 1.** Como avaliar a literatura médica.

PERGUNTA	O QUE PROCURAR
Este estudo aborda uma questão importante e claramente focada?	A questão da pesquisa deve estar claramente declarada, e o escopo do estudo deve ser focado
O desenho do estudo foi apropriado para a questão da pesquisa?	O desenho escolhido deve ser adequado para responder à questão da pesquisa
O estudo usou métodos válidos para abordar essa questão?	Alocação adequada de participantes, administração da intervenção e avaliações de desfechos
O viés sistemático foi evitado ou minimizado?	Os grupos comparados devem ser tão semelhantes quanto possível, exceto quanto à intervenção/exposição em estudo.
O desfecho primário foi avaliado adequadamente?	As avaliações devem ser cegadas quando possível, medidas objetivamente e realizadas para todos os (ou a maioria dos) participantes
Estes resultados válidos e significativos são aplicáveis a meu paciente ou população?	As intervenções do estudo devem ser disponíveis, acessíveis e aceitáveis em seu contexto clínico

## REFERÊNCIAS

1. Bateman ED, Reddel HK, O'Byrne PM, Barnes PJ, Zhong N, Keen C, et al. As-Needed Budesonide-Formoterol versus Maintenance Budesonide in Mild Asthma. *N Engl J Med.* 2018;378(20):1877-1887. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1715275>
2. Critical Appraisal Skills Programme-CASP [homepage on the Internet]. Oxford (UK): CASP; c2018 [cited 2018 Nov 1]. CASP Checklists. Available from: <https://casp-uk.net/casp-tools-checklists/>
3. Equator network [homepage on the Internet]. Oxford (UK): Centre for Statistics in Medicine, University of Oxford [cited 2018 Nov 1]. Available from: <https://www.equator-network.org/>

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

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

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

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



# Valores de referência para espirometria forçada em adultos negros no Brasil

Tarciane Aline Prata<sup>1,a</sup>, Eliane Mancuzo<sup>2,3,b</sup>, Carlos Alberto de Castro Pereira<sup>4,c</sup>, Silvana Spíndola de Miranda<sup>2,d</sup>, Larissa Voss Sadigursky<sup>5,e</sup>, Camila Hirotsu<sup>6,f</sup>, Sérgio Tufik<sup>6,g</sup>

1. Programa de Pós-Graduação das Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto, Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte (MG) Brasil.
  2. Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte (MG) Brasil.
  3. Laboratório de Função Pulmonar, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte (MG) Brasil.
  4. Centro Médico Brasil, Guarulhos (SP) Brasil.
  5. Laboratório de Função Pulmonar, Hospital Córdio Pulmonar, Salvador (BA) Brasil.
  6. Departamento de Psicobiologia, Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP) Brasil.
- a. <http://orcid.org/0000-0002-4765-2685>  
b. <http://orcid.org/0000-0003-3891-875X>  
c. <http://orcid.org/0000-0002-0352-9589>  
d. <http://orcid.org/0000-0001-7245-4472>  
e. <http://orcid.org/0000-0002-5561-8794>  
f. <http://orcid.org/0000-0002-6760-0663>  
g. <http://orcid.org/0000-0002-4012-4951>

Recebido: 13 março 2018.  
Aprovado: 8 junho 2018.

Trabalho realizado no Programa de Pós-Graduação das Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto, Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte (MG) Brasil.

## INTRODUÇÃO

A espirometria é um teste essencial no diagnóstico e acompanhamento das doenças respiratórias. Os valores obtidos devem ser comparados a valores previstos adequados, derivados de indivíduos não fumantes e livres de doenças cardiopulmonares.<sup>(1-3)</sup>

Novas equações para valores de referência em brancos foram derivadas para a população brasileira em 2007.<sup>(4)</sup> Os valores diferem de forma significativa de valores publicados baseados em outras equações.<sup>(5-7)</sup>

Em relação aos negros, diversos estudos mostraram que os valores de referência para a espirometria, corrigidos para os dados antropométricos, são menores, o que levou à recomendação para que sejam usadas equações específicas de acordo com a raça.<sup>(3,7,8)</sup> Antes da disponibilidade dessas equações, um fator de ajuste (entre 10-15% a menos) era aplicado nas equações

derivadas de indivíduos brancos para sua aplicação em negros, o que se mostrou inadequado.<sup>(9)</sup>

De acordo com dados da Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios de 2015, 45,11% dos brasileiros declararam-se brancos; 45,06%, pardos; 8,86%, negros; 0,47%, amarelos; e 0,38%, indígenas.<sup>(10)</sup>

Dois estudos incluíram adultos brasileiros negros para a obtenção e a comparação de valores de referência, tendo concluído que tais valores eram semelhantes aos observados em brancos.<sup>(11,12)</sup> Os exames foram realizados em espirômetros hoje considerados obsoletos.<sup>(4,13)</sup> A raça pode ser caracterizada pela ancestralidade genética ou ser autodeclarada. Um grande estudo nos EUA demonstrou que indivíduos com maior ancestralidade africana têm menores valores espirométricos, quando corrigidos para idade, sexo e estatura.<sup>(14)</sup> De modo semelhante, em uma grande coorte brasileira de indivíduos seguidos desde o nascimento e avaliados funcionalmente aos

## RESUMO

**Objetivo:** Derivar equações de referência para a espirometria forçada em adultos brasileiros negros, saudáveis, que nunca fumaram, e comparar os resultados com os valores previstos para a raça branca publicados em 2007. **Métodos:** Os exames seguiram as normas recomendadas pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, e os espirômetros preencheram os requisitos técnicos exigidos pelas diretrizes da *American Thoracic Society/European Respiratory Society*. Os limites inferiores foram derivados pela análise do 5º percentil dos resíduos. **Resultados:** Equações e limites de referência foram derivados de uma amostra com 120 homens e 124 mulheres, habitantes de oito cidades brasileiras, utilizando-se um espirômetro de fluxo. Os valores previstos para CVF, VEF<sub>1</sub>, relação VEF<sub>1</sub>/CVF e PFE foram mais bem ajustados por regressões lineares, enquanto os fluxos, por equações logarítmicas. Os valores de referência de VEF<sub>1</sub> e CVF para ambos os sexos foram significativamente menores quando comparados aos previstos para adultos da raça branca no Brasil. **Conclusões:** O fato de que os valores previstos da espirometria forçada derivados para a população negra no Brasil tenham sido inferiores aos previstos para a raça branca no país justifica a utilização de uma equação específica para adultos negros.

**Descritores:** Espirometria; Valores de Referência; Grupo com ancestrais do continente africano.

## Endereço para correspondência:

Tarciane Aline Prata. Rua Piumi, 66/301, Cruzeiro, CEP 30310-080, Belo Horizonte, MG, Brasil.

Tel.: 55 31 98797-5978 ou 55 31 2510-8859. E-mail: tarcipr@yahoo.com.br

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq, protocolo no. 310174/2014-7).

30 anos de idade, homens e mulheres com maior ancestralidade africana tiveram menores valores para CVF e  $VEF_1$ , corrigidos para a estatura e outros fatores.<sup>(15)</sup> Independentemente da ancestralidade genética, diferenças antropométricas (em particular, a relação menor do tronco com a estatura em pé em negros) e fatores ambientais, tais como nutrição e influências socioeconômicas, podem contribuir para essas diferenças.<sup>(15-17)</sup>

O objetivo do presente estudo foi derivar valores de referência para os principais parâmetros da curva expiratória forçada para adultos negros no Brasil com equipamentos modernos e comparar os resultados com os valores previstos para a população branca, derivados em 2007.<sup>(4)</sup>

## MÉTODOS

Os dados foram obtidos pelo programa *Respire e Viva*, em 2004, em oito cidades brasileiras (São Paulo, Rio de Janeiro, Belo Horizonte, Porto Alegre, Curitiba, Santos, Brasília e Recife) e, entre 2015 e 2017, em São Paulo, Salvador, Belo Horizonte e comunidades quilombolas no estado de Minas Gerais.<sup>(4)</sup> Foram selecionados indivíduos negros por meio de convite verbal e anúncios afixados em diversos locais. Os voluntários que aceitaram e consentiram em participar do estudo responderam inicialmente a um questionário respiratório traduzido da *American Thoracic Society (ATS)/Division of Lung Diseases*, validado no Brasil, e realizaram os exames nos locais disponíveis.<sup>(18,19)</sup> O projeto do estudo foi aprovado pelo comitê de ética e pesquisa institucional sob o número CAAE 60844316.0.0000.5149.

Os critérios de inclusão no estudo foram os seguintes:

Idade acima de 20 anos no sexo feminino e 25 anos no sexo masculino, idades em que são alcançados os valores máximos de CVF<sup>(20)</sup>

- Índice de massa corpórea (IMC) entre 18 e 30 kg/m<sup>2</sup>
- Ausência de sintomas respiratórios significativos definidos pelo questionário<sup>(19)</sup>
- Ausência de estado gripal ou qualquer outra doença pulmonar nos últimos sete dias
- Ausência de antecedentes de doença respiratória que poderiam resultar em disfunção pulmonar permanente, tais como tuberculose, asma ou cirurgia torácica, sendo a asma caracterizada por dois ou mais ataques de chiado, aliviados com broncodilatador, em qualquer época da vida
- Ausência de doença cardíaca em qualquer época da vida, diagnosticada por algum médico
- Indivíduos com diagnóstico de hipertensão arterial não controlada
- Não ter trabalhado em ambientes com alta concentração de pó por 1 ano ou mais, que constituísse um fator de risco para doença pulmonar
- Não ter fumado durante toda a vida
- Cor autorreferida como negra, associada à presença de características fenotípicas observadas pelos investigadores (cor da pele e dos olhos,

cor e textura dos cabelos, forma do nariz e dos lábios)<sup>(21)</sup>

Foram excluídos indivíduos com antecedentes de pneumonia e internação no último ano; aqueles com exposição à fumaça de fogão a lenha, bem como pessoas expostas à fumaça de cigarro no quarto de dormir; e casos com divergência entre a cor autorreferida e as características fenotípicas observadas pelos pesquisadores.

Os indivíduos foram pesados e medidos com roupas leves e sem sapatos. As espirometrias foram realizadas em posição sentada, com clipe nasal, utilizando espirômetros Multispiro (Creative Biomedics, San Clemente, CA, EUA) em 2004 e espirômetros Koko (Pulmonary Data Service Inc., Louisville, CO, EUA) entre 2015 e 2017. Os espirômetros preencheram os requisitos técnicos exigidos pelas diretrizes da ATS.<sup>(2)</sup> Os testes obedeceram às normas e aos critérios de aceitação e reprodutibilidade sugeridos pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT)<sup>(1)</sup> e pelas diretrizes da *ATS/European Respiratory Society*.<sup>(22)</sup> O esforço inicial adequado foi avaliado pelo volume retroextrapolado < 0,15 l ou 5% da CVF (o que fosse maior). O pico de fluxo foi considerado para a avaliação do esforço inicial.<sup>(1)</sup> *Debris*, vapor d'água condensado ou muco acumulado no sensor podem aumentar o gradiente de pressão e resultar em fluxos e volumes elevados após a integração (erro de resistência). Testes com picos de fluxo acima de 14 l/s em homens e 11 l/s em mulheres foram excluídos.<sup>(4)</sup> Também foram excluídos exames com pico de fluxo baixo em comparação ao  $VEF_1$ , indicando esforço inadequado, caracterizado por relação  $VEF_1$  (ml)/PFE (l/min) > 8,5 no sexo masculino e > 8,8 no sexo feminino. Esses valores excedem o percentil 99 observado no estudo *Respire e Viva* de 2004, que incluiu casos de ambas as raças, sendo 413 participantes do sexo masculino e 447 do sexo feminino (dados não publicados). Naquele estudo, os pacientes deveriam ter pelo menos dois valores de pico de fluxo com diferença  $\leq 10\%$  do maior valor, além dos critérios usuais de reprodutibilidade para  $VEF_1$  e CVF (0,15 l).<sup>(4)</sup>

Preenchidos os critérios de aceitação e reprodutibilidade, os maiores valores para a CVF,  $VEF_1$  e PFE foram anotados. Os fluxos expiratórios foram derivados das manobras com maior soma de CVF e  $VEF_1$ .<sup>(1,22)</sup>

Os testes foram realizados pelos autores ou por técnicos certificados pela SBPT. Calibrações antes de cada período de trabalho foram realizadas com seringas de 3 l. Todos os testes foram revistos após a impressão das três melhores curvas.

O tamanho da amostra foi baseado em uma recomendação da *European Respiratory Society*, a qual sugeriu que mais de 100 indivíduos de cada sexo devem ser incluídos para estudos de valores de referência de função pulmonar.<sup>(23)</sup>

Para a análise dos resultados foi utilizado o programa estatístico IBM SPSS Statistics, versão 22.0 (IBM

Corporation, Armonk, NY, EUA). As etapas para os cálculos seguiram as descritas por Pereira et al.<sup>(4)</sup> Os limites inferiores das regressões foram calculados pelo 5º percentil dos resíduos não padronizados. Os valores espirométricos e antropométricos obtidos nas três principais cidades do estudo (São Paulo, Belo Horizonte e Rio de Janeiro) foram comparados por ANOVA, e a influência dos locais sobre as variáveis espirométricas, se presentes, foram reavaliadas por análise de covariância.

As diferenças entre os valores previstos para a raça branca e os obtidos no presente estudo foram desenhados contra os previstos publicados para raça branca em 2007. O teste t de Student pareado foi utilizado para a comparação das médias. Devido às múltiplas comparações, o nível de significância foi de  $\alpha < 0,01$ .

## RESULTADOS

Dentre os 264 adultos negros que realizaram espirometria, foram incluídos na análise final 244 indivíduos (124 mulheres e 120 homens). Foram excluídos 11 mulheres e 9 homens por valores discrepantes da relação CVF/altura<sup>2</sup> ou por esforço inicial submáximo. Os dados dos participantes foram coletados nas seguintes cidades: São Paulo, em 88; Belo Horizonte e comunidades quilombolas, em 83; Rio de Janeiro, em 52; Salvador, em 10; e outras cidades, em 11. A distribuição para os dados antropométricos é mostrada na Tabela 1. A variação de idade nos sexos masculino e feminino foi de 26-82 anos e 20-83 anos, respectivamente. A mediana de estatura nos sexos masculino e feminino foi de 171 cm (variação: 151-187 cm) e 158 cm (variação: 145-175 cm), respectivamente.

Os valores médios e a dispersão para os dados espirométricos, expressa pelos desvios-padrão, são mostrados na Tabela 2. A ANOVA demonstrou que a CVF no sexo feminino foi menor em Belo Horizonte quando comparada com a CVF obtida em São Paulo e Rio de Janeiro. Entretanto, através da análise de covariância, levando-se em conta a idade e a estatura, essa diferença não permaneceu significativa. Em Belo Horizonte foram incluídas mulheres com média de idade maior que nos outros locais de coleta de dados ( $56 \pm 17$  anos vs.  $43 \pm 14$  anos;  $p < 0,01$ ).

Para VEF<sub>1</sub>, CVF, VEF<sub>1</sub>/CVF e PFE houve melhores ajustes com equações lineares, enquanto o melhor ajuste se deu através de equações logarítmicas para os fluxos. As equações de predição são mostradas na Tabela 3 para o sexo masculino e na Tabela 4 para o sexo feminino.<sup>(24,25)</sup> O peso não teve influência relevante nos valores de referência.

Os valores para os coeficientes de explicação ( $r^2$ ) foram, em geral, semelhantes entre os sexos; os coeficientes de explicação foram maiores para CVF e VEF<sub>1</sub> em comparação aos obtidos para os fluxos expiratórios. Para os fluxos, os maiores valores de  $r^2$  foram observados para FEF<sub>75%</sub>. Em relação à idade, o

VEF<sub>1</sub> caiu em média 24 ml/ano e 17 ml/ano nos sexos masculino e feminino, respectivamente.

No presente estudo, o limite inferior para a relação VEF<sub>1</sub>/CVF, com base nos dados derivados para adultos brasileiros negros, foi estabelecido subtraindo-se 9 do valor previsto para o sexo masculino (conforme demonstrado na Tabela 3) e 8 no sexo feminino (Tabela 4).<sup>(24,25)</sup> Valores abaixo de 70% foram observados em alguns homens com mais de 60 anos e em mulheres com mais de 65 anos.

As comparações entre os valores previstos de CVF e VEF<sub>1</sub> para brancos em 2007<sup>(4)</sup> e os obtidos no presente estudo são mostradas na Figura 1. Os valores foram sistematicamente menores para CVF e VEF<sub>1</sub> nos negros de ambos os sexos. No sexo masculino, a CVF foi em média 0,30 l menor, e o VEF<sub>1</sub> foi 0,28 L menor ( $p < 0,001$  para ambos), enquanto, no sexo feminino, a CVF foi em média 0,14 l menor, e o VEF<sub>1</sub> foi 0,11 l menor ( $p < 0,001$  para ambos). Observa-se que as diferenças

**Tabela 1.** Distribuição da população da amostra por sexo vs. faixa etária, estatura e índice de massa corpórea.

Variáveis	Masculino (n = 120)		Feminino (n = 124)	
	n	%	n	%
Idade, anos				
20-24	-	-	7	5,6
25-34	33	27,5	31	25,0
35-44	31	25,8	18	14,5
45-54	23	19,2	23	18,5
55-64	16	13,3	24	19,4
65-74	8	6,7	13	10,5
≥ 75	9	7,5	8	6,5
Estatura, cm				
145-154	1	0,8	29	23,3
155-164	25	20,8	74	59,7
165-174	55	45,8	20	16,1
175-184	34	28,3	1	0,8
≥ 185	5	4,2	-	-
IMC, kg/m <sup>2</sup>				
18-24	38	31,7	43	34,7
25-30	82	68,3	81	65,3

IMC: Índice de massa corpórea.

**Tabela 2.** Dados espirométricos principais da amostra estudada por sexo.<sup>a</sup>

Variáveis	Masculino (n = 120)	Feminino (n = 124)
CVF, l	4,42 ± 0,78	3,10 ± 0,52
VEF <sub>1</sub> , l	3,55 ± 0,69	2,55 ± 0,48
VEF <sub>1</sub> /CVF, %	80,3 ± 5,4	82,0 ± 5,4
FEF <sub>25-75%</sub> , l/s <sup>b</sup>	3,54 ± 1,17	2,77 ± 0,93
FEF <sub>50%</sub> , l/s <sup>b</sup>	4,39 ± 1,36	3,54 ± 1,06
FEF <sub>75%</sub> , l/s <sup>b</sup>	1,43 ± 0,63	1,11 ± 0,52
PFE, l/s	9,77 ± 2,07	6,73 ± 1,28

<sup>a</sup>Valores expressos em média ± dp, exceto onde indicado. <sup>b</sup>Valores expressos em média ± dp logarítmico.

entre os valores previstos para brancos e negros aumentam à medida que os valores previstos se elevam. Quando as diferenças para a CVF foram correlacionadas com a estatura, observaram-se correlações positivas significativas para os sexos masculino e feminino ( $r = 0,93$  e  $r = 8,88$ , respectivamente;  $p < 0,001$  para ambos).

**Tabela 3.** Equações de regressão, coeficiente de explicação ( $r^2$ ) e limites inferiores para as variáveis espirométricas na amostra de população negra do sexo masculino.

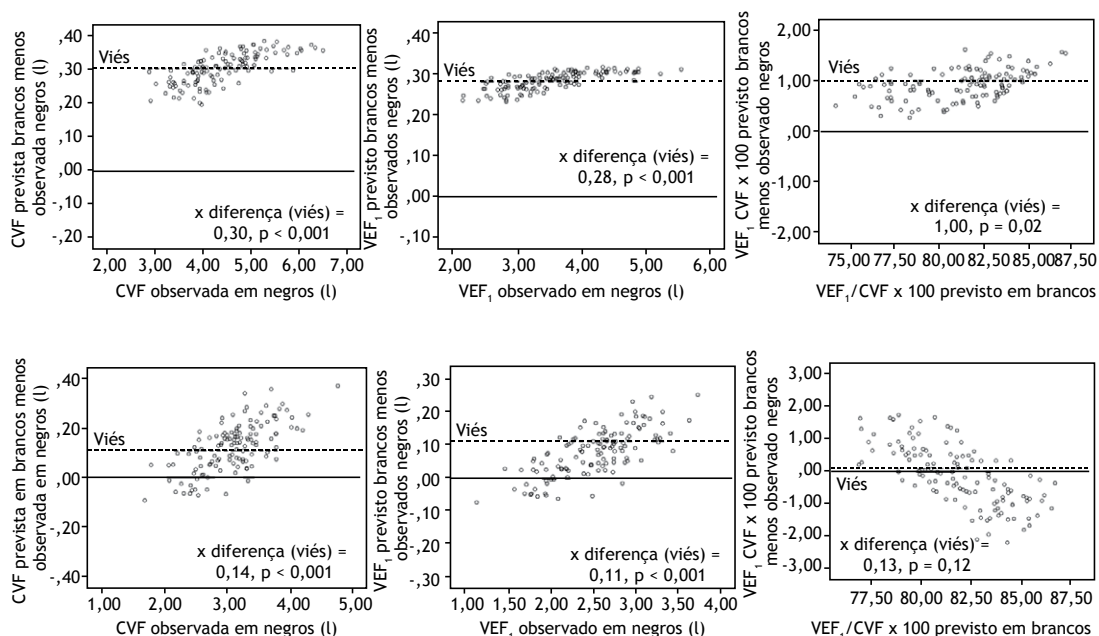
Tipo de equação	Coeficiente estatura	Coeficiente idade	Constante	$r^2$	Limite inferior
<b>Linear</b>					
CVF, l	0,048	-0,019	-2,931	0,52	P - 0,78
VEF <sub>1</sub> , l	0,033	-0,024	-0,989	0,57	P - 0,76
VEF <sub>1</sub> /CVF, %	-0,134	-0,189	112,0	0,26	P - 8,70
PFE, l/s	0,059	-0,048	1,903	0,24	P - 2,67
<b>Logarítmica</b>					
FEF <sub>25-75%</sub> l/s	-	-0,670	3,735	0,42	P × 0,62
FEF <sub>50%</sub> l/s	-	-0,517	3,383	0,30	P × 0,62
FEF <sub>75%</sub> l/s	-	-0,956	3,872	0,50	P × 0,57

P: previsto. Equações lineares: estatura × coeficiente - idade × coeficiente ± constante. Exemplo: CVF = estatura × 0,048 - idade × 0,019 - 2,931 Equações logarítmicas: log natural<sup>(log estatura × coeficiente - log idade × coeficiente ± constante)</sup>. Exemplo: FEF<sub>25-75%</sub> = 2,7183(- log n idade × 0,670 + 3,735).

**Tabela 4.** Equações de regressão, coeficiente de explicação ( $r^2$ ) e limites inferiores para as variáveis espirométricas na amostra de população negra do sexo feminino.

Tipo de equação	Coeficiente estatura	Coeficiente idade	Constante	$r^2$	Limite inferior
<b>Linear</b>					
CVF, l	0,035	-0,013	-1,83	0,47	P - 0,66
VEF <sub>1</sub> , l	0,025	-0,017	-0,69	0,56	P - 0,55
VEF <sub>1</sub> /CVF, %	-0,074	-0,200	103,2	0,33	P - 7,8
PFE, l/s	-	-0,029	8,134	0,14	P - 1,77
<b>Logarítmica</b>					
FEF <sub>25-75%</sub> l/s	-	-0,625	3,32	0,37	P × 0,63
FEF <sub>50%</sub> l/s	-	-0,436	2,862	0,23	P × 0,61
FEF <sub>75%</sub> l/s	-	-1,01	3,805	0,50	P × 0,54

P: previsto. Equações lineares: estatura × coeficiente - idade × coeficiente ± constante. Equações logarítmicas: log natural<sup>(log estatura × coeficiente - log idade × coeficiente ± constante)</sup>.



**Figura 1.** Diferenças entre os valores previstos para CVF, VEF<sub>1</sub> e VEF<sub>1</sub>/CVF% para brancos segundo Pereira et al.<sup>(4)</sup> e negros do sexo masculino (acima) e sexo feminino (abaixo).

O teste t de Student pareado demonstrou que a relação  $VEF_1/CVF$  foi maior no sexo masculino nos brancos, embora, em média, apenas 1,0% ( $p = 0,021$ ). No sexo feminino, os valores observados entre brancos e negros foram semelhantes ( $p = 0,12$ ). Não houve uma correlação significativa entre a diferença da razão  $VEF_1/CVF$  entre as raças e a idade em ambos os sexos.

Quando os valores previstos para brancos e negros foram traçados graficamente, observou-se que a diferença percentual foi proporcional para a CVF e para o  $VEF_1$  ( $\sim 6,5\%$ ;  $p < 0,01$ ) no sexo masculino, mas não foi proporcional no sexo feminino (Figura 2).

## DISCUSSÃO

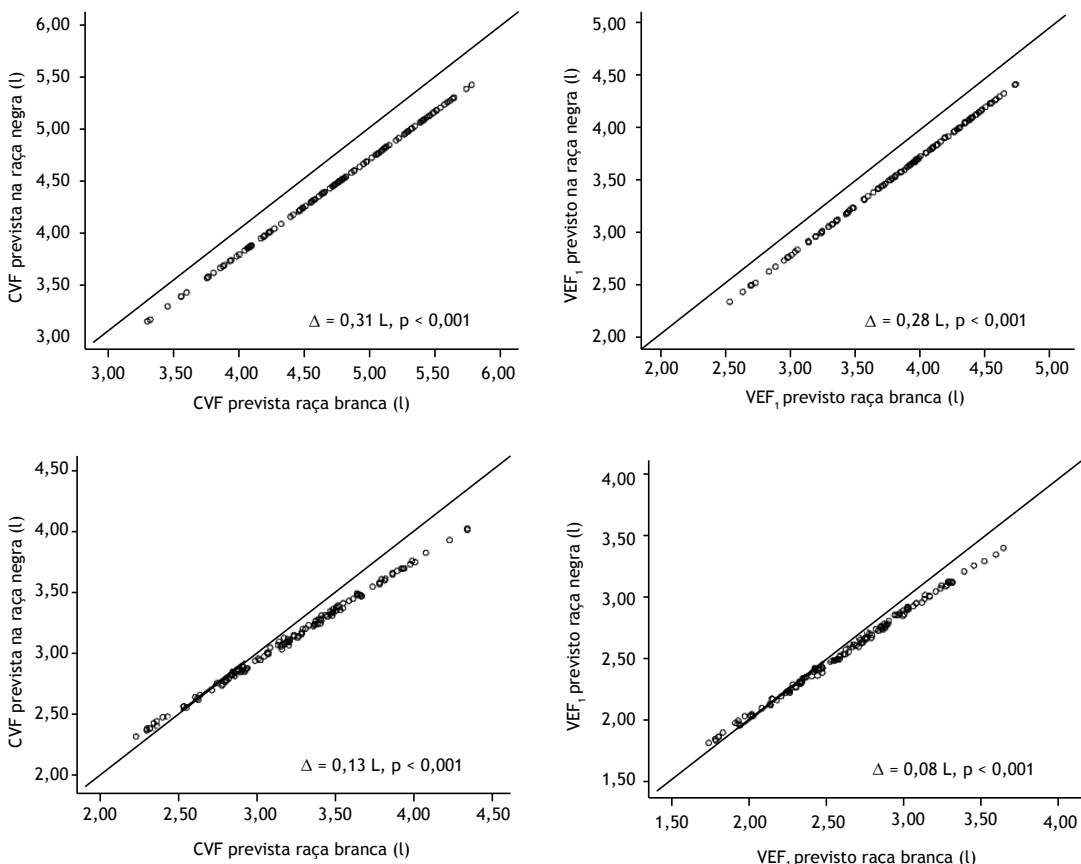
Pelo que sabemos, o presente estudo é o primeiro estudo multicêntrico no Brasil a derivar equações de referência para adultos negros, utilizando uma amostra significativa de voluntários e espirômetros que preenchem os critérios requeridos pela ATS.<sup>(2)</sup> A comparação entre as equações do presente estudo com as publicadas para adultos da raça branca em 2007<sup>(4)</sup> mostrou uma diferença não proporcional para CVF e  $VEF_1$  no sexo feminino, indicando que há a necessidade de uma equação específica para essa população, não se devendo utilizar um fator de correção para inferir valores a partir dos previstos para brancos.<sup>(9)</sup> No sexo

masculino as diferenças para a CVF e  $VEF_1$  foram proporcionais, mas abaixo do sugerido na literatura.<sup>(9)</sup>

Para a derivação de valores de referência para a função pulmonar devem ser incluídos apenas indivíduos não fumantes, sem sintomas respiratórios ou doenças cardiorrespiratórias. Para isso, um questionário epidemiológico respiratório validado deve ser aplicado. Preenchidas as condições acima referidas, o uso de voluntários para o estabelecimento de valores de referência é válido.<sup>(18,26,27)</sup>

Valores de referência não devem ser extrapolados para idades e estaturas além daquelas incluídas nas equações de regressão.<sup>(1)</sup> Foram incluídos no presente estudo indivíduos de ambos os sexos, com estatura e idade variadas, mostrando uma boa representatividade. Idades de 82 anos no sexo masculino e 83 anos no sexo feminino foram as idades máximas em que se obtiveram participantes que atendiam os critérios de inclusão.

O menor número de participantes acima de 65 anos é explicado pela dificuldade de se encontrar indivíduos saudáveis que preencham os critérios de inclusão nessa faixa de idade.<sup>(4)</sup> Em relação à estatura, não houve diferença entre os estudos de 2007<sup>(4)</sup> e o atual. A mediana de estatura observada na presente amostra foi semelhante à descrita para a população



**Figura 2.** Comparações entre os valores previstos de CVF e  $VEF_1$  para brancos segundo Pereira et al.<sup>(4)</sup> e os observados para negros, no sexo masculino (acima) e sexo feminino (abaixo).

brasileira: nos homens da amostra, 170,5 cm vs. 171 cm na população geral; nas mulheres, 158 cm na amostra vs. 159 cm na população geral.<sup>(28)</sup> A correlação negativa entre a relação VEF<sub>1</sub>/CVF e a estatura deve-se à maior geração de força muscular expiratória, com compressão das vias aéreas.<sup>(1)</sup> Não foram incluídos indivíduos com IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>, excluindo-se assim o efeito da obesidade sobre os volumes pulmonares.<sup>(29)</sup>

A escolha do melhor modelo de regressão deve obedecer a diversos passos, dando-se preferência para equações lineares sempre que o ajuste for semelhante a outros modelos, por sua simplicidade. Semelhante ao estudo de 2007 para a raça branca,<sup>(4)</sup> as equações para os fluxos seguiram uma curva logarítmica, o que torna o limite inferior uma porcentagem fixa do previsto, trazendo sensibilidade para a detecção de obstrução ao fluxo aéreo.<sup>(4)</sup> De particular interesse e à semelhança do observado na raça branca,<sup>(4)</sup> o FEF<sub>75%</sub> foi o parâmetro com maior coeficiente de explicação com os dados antropométricos.

Os valores para CVF e VEF<sub>1</sub> no presente estudo foram menores quando comparados aos de adultos brancos,<sup>(4)</sup> mesmo considerando-se que, na raça branca, aproximadamente 10% dos indivíduos incluídos eram obesos.<sup>(4)</sup>

Há longo tempo se reconhece que indivíduos negros adultos têm menores valores de função pulmonar em comparação aos de cor branca, enquanto a relação VEF<sub>1</sub>/CVF é semelhante.<sup>(7,8,16,30-32)</sup> Esses achados foram confirmados em estudos nos quais a raça foi caracterizada pela ancestralidade genética.<sup>(14,15)</sup>

Estudos brasileiros relacionando a ancestralidade genética com a cor autodeclarada mostraram resultados discrepantes. No estudo de Menezes et al., essa correlação foi boa.<sup>(15)</sup> Dados semelhantes foram observados em um estudo não publicado envolvendo 137 indivíduos recrutados em São Paulo. Outros autores não encontraram correlações entre a raça autodeclarada e a ancestralidade genética no Brasil.<sup>(33)</sup> Em casos individuais, pode existir ampla dissociação entre a raça aparente e a determinada geneticamente. É importante assinalar ainda que os testes de ancestralidade genética para a caracterização de raça não são desprovidos de limitações.<sup>(34)</sup>

A diferença racial na função pulmonar tem sido atribuída em parte a fatores antropométricos, tais como a menor razão tronco/pernas (índice de Cormic) em indivíduos de cor negra.<sup>(15,16,32,35)</sup> Essa razão torna-se menor ainda com a elevação da estatura, o que explica o aumento da diferença entre as raças com valores crescentes da estatura.<sup>(36)</sup> Outros fatores considerados para explicar a diferença entre os valores de função pulmonar entre as raças são os fatores socioeconômicos

e ambientais, que estão interligados com a raça em diversos países, incluindo o Brasil.<sup>(35,37)</sup> Entretanto, em um estudo nos EUA e no estudo de Menezes et al.,<sup>(5,16)</sup> esses fatores tiveram uma influência menor sobre a função pulmonar. Os fatores antropométricos, as condições socioeconômicas e outros indicadores explicam apenas em parte a diferença entre os valores espirométricos observados entre as raças.<sup>(17)</sup> A função pulmonar é determinada por diversos genes, e, no futuro, é possível que um amplo mapeamento genético associado à determinação da ancestralidade de raça consiga refinar os valores previstos de função pulmonar, além dos valores antropométricos.<sup>(38)</sup>

Contrariamente aos nossos resultados, dois estudos com amostras de adultos negros no Brasil não encontraram diferenças com os valores derivados para a espirometria na raça branca.<sup>(11,12)</sup> Scalabrini et al.<sup>(11)</sup> avaliaram 139 homens e 56 mulheres negras e compararam os valores observados aos obtidos em um estudo paralelo para a raça branca (334 homens e 141 mulheres),<sup>(37)</sup> ambos realizados na década de 1990 e utilizando um espirômetro Vitalograph (Vitalograph, Buckingham, Reino Unido). A raça foi caracterizada pelo observador. Uma revisão dos dados desses dois estudos,<sup>(11,39)</sup> não publicada, mostrou que os valores para CVF foram, na verdade, significativamente menores nos negros de ambos os sexos.

Rufino et al.<sup>(12)</sup> publicaram valores previstos em uma amostra de 146 homens e 242 mulheres, voluntários do estado do Rio de Janeiro. A raça foi autodeclarada. Foram comparados os valores para CVF e VEF<sub>1</sub> em brancos e negros, sem diferença aparente, mas os dados eram brutos e não foram corrigidos para idade e estatura. O uso de um único espirômetro de fole (Vitalograph), usado durante os 4 anos do estudo, explica porque os valores de CVF foram em média 0,5 l menores do que os observados por Pereira et al.<sup>(4)</sup> A complacência do fole cai com o uso repetido, pelo acúmulo de *debris* e umidade, sem possibilidade de limpeza, resultando em uma subestimativa dos valores.<sup>(4,13)</sup>

Algumas limitações do presente estudo devem ser consideradas. Não foram avaliados a estatura em posição sentada e o nível socioeconômico, o que poderia reduzir as diferenças observadas na CVF e no VEF<sub>1</sub>.<sup>(16)</sup> O número de indivíduos com idade acima de 80 anos foi pequeno. Mulheres com estatura superior a 175 cm não estavam representadas.

Em conclusão, os valores previstos para a espirometria foram obtidos em uma amostra ampla de adultos negros da população brasileira. Esses valores mostraram-se inferiores aos valores publicados para adultos brancos em 2007,<sup>(4)</sup> justificando a necessidade de utilização de equações específicas.

## REFERÊNCIAS

1. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes para Testes de Função Pulmonar. J Pneumol. 2002;28(Suppl 3):S1-S238.
2. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. American Thoracic Society. Am Rev Respir Dis. 1991;144(5):1202-18. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/144.5.1202>
3. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. Eur Respir J. 2005;26(5):948-68. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00035205>
4. Pereira CA, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. J Bras Pneumol. 2007;33(4):397-



406. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132007000400008>
5. Duarte AA, Pereira CA, Rodrigues SC. Validation of new Brazilian predicted values for forced spirometry in caucasians and comparison with predicted values obtained using other reference equations. *J Bras Pneumol.* 2007;33(5):527-35. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132007000500007>
  6. Pereira CA, Duarte AA, Gimenez A, Soares MR. Comparison between reference values for FVC, FEV1, and FEV1/FVC ratio in White adults in Brazil and those suggested by the Global Lung Function Initiative 2012. *J Bras Pneumol.* 2014;40(4):397-402. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132014000400007>
  7. Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB. Spirometric reference values from a sample of the general U.S. population. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(1):179-87. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.159.1.9712108>
  8. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J.* 2012;40(6):1324-43. <https://doi.org/10.1183/09031936.00080312>
  9. Scanlon PD, Shriver MD. "Race correction" in pulmonary-function testing. *N Engl J Med.* 2010;363(4):385-6. <https://doi.org/10.1056/NEJMe1005902>
  10. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [homepage on the Internet]. Rio de Janeiro: IBGE; [cited 2017 Sep 16]. Pesquisa das Características Étnico-Raciais da População - PCERP. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas-novoportal/sociais/populacao/9372-caracteristicas-etnico-raciais-da-populacao.html?&t=o-que-e>
  11. Scalabrini Costa F, Scueiri CEB, Silva Jr JW, Pereira CAC, Nakatani J. Valores de referência para espirometria em uma amostra da população brasileira adulta da raça negra. *J Pneumol.* 1996;22:165-70.
  12. Rufino R, Costa CH, Lopes AJ, Maiworm AI, Maynard K, Silva LM, et al. Spirometry reference values in the Brazilian population. *Braz J Med Biol Res.* 2017;50(3):e5700. <https://doi.org/10.1590/1414-431x20175700>
  13. Louw SJ, Goldin JG, Joubert G. Spirometry of healthy adult South African men. Part I. Normative values. *S Afr Med J.* 1996;86(7):814-9.
  14. Kumar R, Seibold MA, Aldrich MC, Williams LK, Reiner AP, Colangelo L, et al. Genetic ancestry in lung-function predictions. *N Engl J Med.* 2010;363(4):321-30. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0907897>
  15. Menezes AM, Wehrmeister FC, Hartwig FP, Perez-Padilla R, Gigante DP, Barros FC, et al. African ancestry, lung function and the effect of genetics. *Eur Respir J.* 2015;45(6):1582-9. <https://doi.org/10.1183/09031936.00112114>
  16. Harik-Khan RI, Fleg JL, Muller DC, Wise RA. The effect of anthropometric and socioeconomic factors on the racial difference in lung function. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(9):1647-54. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.164.9.2106075>
  17. Braun L, Wolfgang M, Dickersin K. Defining race/ethnicity and explaining difference in research studies on lung function. *Eur Respir J.* 2013;41(6):1362-70. <https://doi.org/10.1183/09031936.00091612>
  18. Ferris BG. Epidemiology Standardization Project (American Thoracic Society). *Am Rev Respir Dis.* 1978;118(6 Pt 2):1-120.
  19. Aguiar VA, Beppu OS, Romaldini H, Ratto OR, Nakatani J. Validade de um questionário respiratório modificado (ATS-DLD-78) como instrumento de um estudo epidemiológico em nosso meio. *J Pneumol.* 1988;14(3):111-6.
  20. Burrows B, Cline MG, Knudson RJ, Taunig LM, Lebowitz MD. A descriptive analysis of the growth and decline of the FVC and FEV1. *Chest.* 1983;83(5):717-24. <https://doi.org/10.1378/chest.83.5.717>
  21. Parra FC, Amado RC, Lambertucci JR, Rocha J, Antunes CM, Pena SD. Color and genomic ancestry in Brazilians. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100(1):177-82. <https://doi.org/10.1073/pnas.0126614100>
  22. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J.* 2005;26(2):319-38. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00034805>
  23. Stocks J, Quanjer PH. Reference values for residual volume, functional residual capacity and total lung capacity. ATS Workshop on Lung Volume Measurements. Official Statement of The European Respiratory Society. *Eur Respir J.* 1995;8(3):492-506. <https://doi.org/10.1183/09031936.95.08030492>
  24. Miller A, Thornton JC. The interpretation of spirometric measurements in epidemiologic surveys. *Environ Res.* 1980;23(2):444-68.
  25. Miller MR, Pincock AC. Predicted values: how should we use them? *Thorax.* 1988;43(4):265-7.
  26. Marsh S, Aldington S, Williams M, Weatherall M, Shirlcliffe P, McNaughton A, et al. Complete reference ranges for pulmonary function tests from a single New Zealand population. *N Z Med J.* 2006;119(1244):U2281.
  27. Gräsbeck R. The evolution of the reference value concept. *Clin Chem Lab Med.* 2004;42(7):692-7. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2004.118>
  28. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Sistema IBGE de Recuperação Automática [homepage on the Internet]. Rio de Janeiro: IBGE; [cited 2017 Sep 16]. Tabela 2645–Estimativas populacionais das medianas de altura e peso das crianças, adolescentes e adultos, por sexo, situação do domicílio e idade–Brasil e Grande Regiões. Available from: <https://sidra.ibge.gov.br/tabela/2645>
  29. Melo LC, Silva MA, Calles AC. Obesity and lung function: a systematic review. *Einstein (Sao Paulo).* 2014;12(1):120-5. <https://doi.org/10.1590/S1679-45082014RW2691>
  30. Burney PG, Hooper RL. The use of ethnically specific norms for ventilatory function in African-American and white populations. *Int J Epidemiol.* 2012;41(3):782-90. <https://doi.org/10.1093/ije/dys011>
  31. Glindmeyer HW, Lefante JJ, McColloster C, Jones RN, Weill H. Blue-collar normative spirometric values for Caucasian and African-American men and women aged 18 to 65. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151(2 Pt 1):412-22. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.151.2.7842200>
  32. Hsu KH, Jenkins DE, Hsi BP, Bourhofer E, Thompson V, Tanakawa N, et al. Ventilatory functions of normal children and young adults–Mexican-American, white, and black. I. Spirometry. *J Pediatr.* 1979;95(1):14-23. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(79\)80075-X](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(79)80075-X)
  33. Pimenta JR, Zuccherato LW, Debes AA, Maselli L, Soares RP, Moura-Neto RS, et al. Color and genomic ancestry in Brazilians: a study with forensic microsatellites. *Hum Hered.* 2006;62(4):190-5. <https://doi.org/10.1159/000096872>
  34. Bolnick DA, Fullwiley D, Duster T, Cooper RS, Fujimura JH, Kahn J, et al. Genetics. The science and business of genetic ancestry testing. *Science.* 2007;318(5849):399-400. <https://doi.org/10.1126/science.1150098>
  35. Goldin JG, Louw SJ, Joubert G. Spirometry of healthy adult South African men. Part II. Interrelationship between socio-environmental factors and 'race' as determinants of spirometry. *S Afr Med J.* 1996;86(7):820-6.
  36. Bardeen CR. General relations of sitting height to stature and of sitting height and stature to weight. *Am J Phys Anthropol.* 1923;6(4):355-88. <https://doi.org/10.1002/ajpa.1330060403>
  37. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) [homepage on the Internet]. Rio de Janeiro: IBGE; [cited 2017 Sep 16]. Síntese de indicadores sociais: uma análise das condições de vida da população brasileira 2016. [Adobe Acrobat document, 141p.]. Available from: <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv98965.pdf>
  38. Ortega VE, Kumar R. The Effect of Ancestry and Genetic Variation on Lung Function Predictions: What Is "Normal" Lung Function in Diverse Human Populations? *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015;15(4):16. <https://doi.org/10.1007/s11882-015-0516-2>
  39. Pereira CAC, Barreto SP, Simões JG, Pereira FWL, Gerstler JG, Nakatani J. Valores de referência para espirometria em uma amostra da população brasileira adulta. *J Pneumol.* 1992;18(1):10-22.



# Acompanhamento longitudinal da atividade vagal cardíaca de indivíduos submetidos à simpatectomia torácica endoscópica

Ana Paula Ferreira<sup>1,2,3,a</sup>, Plínio dos Santos Ramos<sup>1,2,3,b</sup>, Jorge Montessi<sup>2,3,4,c</sup>,  
Flávia Duarte Montessi<sup>2,3,d</sup>, Eveline Montessi Nicolini<sup>3,4,e</sup>,  
Edmilton Pereira de Almeida<sup>4,f</sup>, Djalma Rabelo Ricardo<sup>1,2,3,g</sup>

1. Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu, Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
  2. Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora – FCMS/JF – Juiz de Fora (MG) Brasil.
  3. Hospital e Maternidade Therezinha de Jesus – HMTJ – Juiz de Fora (MG) Brasil.
  4. Hospital Monte Sinai, Juiz de Fora (MG) Brasil.
- a. <http://orcid.org/0000-0002-5761-798X>  
b. <http://orcid.org/0000-0003-4035-3890>  
c. <http://orcid.org/0000-0002-0143-8384>  
d. <http://orcid.org/0000-0001-7736-3094>  
e. <http://orcid.org/0000-0002-4973-2398>  
f. <http://orcid.org/0000-0001-5510-0015>  
g. <http://orcid.org/0000-0003-2456-1470>

Recebido: 19 dezembro 2017.

Aprovado: 10 abril 2018.

Trabalho realizado na Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora – FCMS/JF – Juiz de Fora (MG) Brasil.

## INTRODUÇÃO

A hiperidrose primária ou essencial é um distúrbio caracterizado por sudorese excessiva e incontrolável, na ausência de causa conhecida.<sup>(1)</sup> Localizada principalmente nas axilas, palmas das mãos, plantas dos pés e face, a principal característica dessa doença é o intenso desconforto do paciente, comprometendo sua vida social, afetiva e profissional.<sup>(2)</sup>

O tratamento clínico pode ser tóxico, elétrico ou sistêmico; todavia, na maioria dos casos, por não haver tratamentos capazes de resolver satisfatoriamente essa condição, os procedimentos cirúrgicos tornam-se necessários. Atualmente, a disponibilidade crescente da cirurgia torácica videoassistida contribui decisivamente para a atual afirmação da simpatectomia como o padrão ouro no tratamento definitivo dos casos graves de hiperidrose.<sup>(3,4)</sup>

É bem descrito na literatura que o controle autônomo cardiovascular é realizado pelos ramos simpático e parassimpático,<sup>(5-7)</sup> e que nos níveis de T2, T3 e T4 estão os gânglios simpáticos responsáveis pelo controle cardíaco.<sup>(8)</sup>

## RESUMO

**Objetivo:** Investigar longitudinalmente o comportamento da atividade vagal cardíaca (AVC) por meio da FC de repouso e do índice vagal cardíaco (IVC) de indivíduos submetidos à simpatectomia para o tratamento de hiperidrose primária. **Métodos:** Estudo de natureza descritiva e longitudinal que avaliou 22 pacientes (13 mulheres), com média de idade de  $22,5 \pm 8,8$  anos. Os locais mais afetados eram as mãos, pés e axilas. A FC de repouso média foi mensurada através de eletrocardiograma 20 min antes do teste de exercício de 4 segundos (T4s), que foi utilizado para a avaliação da AVC em três momentos: antes da cirurgia, um mês após a cirurgia e quatro anos após a cirurgia. **Resultados:** A média  $\pm$  erro-padrão da FC de repouso apresentou uma redução significativa entre a avaliação pré-operatória e um mês após a cirurgia ( $73,1 \pm 1,6$  bpm vs.  $69,7 \pm 1,2$  bpm;  $p = 0,01$ ), tendendo a retornar aos valores pré-operatórios quatro anos após a cirurgia ( $p = 0,31$ ). Houve um aumento significativo do IVC entre o pré-operatório e um mês após a cirurgia ( $1,44 \pm 0,04$  vs.  $1,53 \pm 0,03$ ;  $p = 0,02$ ), tendendo também a retornar próximo aos valores do pré-operatório após quatro anos da cirurgia ( $p = 0,10$ ). **Conclusões:** A simpatectomia resultou em alteração na FC de repouso e na AVC um mês após a cirurgia, retornando, após quatro anos, aos valores próximos do pré-operatório.

**Descritores:** Hiperidrose; Simpatectomia; Sistema nervoso autônomo; Teste de esforço; Eletrocardiografia.

Devido a esse fato, diversos estudos já investigaram os efeitos da simpatectomia sobre o sistema nervoso autônomo, encontrando alterações da função autonômica cardíaca após a intervenção cirúrgica.<sup>(8-11)</sup> Todavia, tais evidências científicas apenas utilizaram como método de avaliação da função autonômica cardiovascular a variabilidade da frequência cardíaca (VFC), que, apesar de ser um método amplamente usado na literatura, não possui boa reprodutibilidade.

Partindo desse pressuposto, é importante destacar que a disfunção autonômica cardiovascular está associada a um risco aumentado de mortalidade, primariamente em decorrência de uma redução da atividade vagal.<sup>(12-14)</sup> Dessa forma, investigar de forma isolada o comportamento do ramo parassimpático nesses pacientes parece ser útil do ponto de vista clínico, contribuindo inclusive para estratégias terapêuticas futuras em portadores de cardiopatias. Mediante o exposto, o objetivo do presente estudo foi investigar longitudinalmente o comportamento da atividade vagal cardíaca (AVC) por meio da FC de repouso e do índice vagal cardíaco (IVC) em indivíduos submetidos à simpatectomia.

## Endereço para correspondência:

Djalma Rabelo Ricardo. Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora, SUPREMA, Alameda Salvaterra, 200, Salvaterra, CEP 36.033-003, Juiz de Fora, MG, Brasil.

Tel.: 55 32 98886-2891. E-mail: djalmaricardo@suprema.edu.br

Apoio financeiro: Nenhum.

## MÉTODOS

### Amostra

Trata-se de um estudo de natureza descritiva, longitudinal, no qual foram avaliados 22 pacientes (13 mulheres), com média de idade de  $22,5 \pm 8,8$  anos (variação: 12-45 anos), que não apresentavam doenças cardiovasculares previamente conhecidas e que, por vontade própria, buscaram atendimento médico para realizar a cirurgia de simpatectomia com o objetivo de reduzir a hiperidrose. Os participantes do estudo possuíam hiperidrose primária, com predomínio nas mãos e nos pés, seguido de axilas e face, apresentando diferentes intensidades e combinações. Foram excluídos tabagistas, pacientes com incapacidade de realizar o teste de exercício de 4 segundos (T4s), obesos (índice de massa corpórea  $> 30 \text{ kg/m}^2$ ) e participantes em uso de medicações passíveis de interferência no sistema nervoso autônomo. Foram definidos como tabagistas aqueles que fumaram um ou mais cigarros nos 30 dias anteriores à pesquisa.

Os voluntários foram avaliados no período entre janeiro de 2010 e dezembro de 2014 em um hospital de ensino da cidade de Juiz de Fora (MG) em três momentos distintos: pré-operatório, 1 mês de pós-operatório e 4 anos após a cirurgia de simpatectomia. O presente estudo foi aprovado pelo comitê de ética local sob o parecer nº 1.324.807. Todos os voluntários leram e assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido antes de realizar o protocolo.

A altura foi mensurada em centímetros por meio de um estadiômetro com precisão milimétrica (Sanny; American Medical do Brasil Ltda., São Bernardo do Campo, Brasil) e o peso corporal foi mensurado em kg usando uma balança de peso digital com precisão de 0,1 kg (Welmy, São Paulo, Brasil). Em seguida, foi aferida a pressão arterial em repouso.<sup>(15)</sup> Nas três visitas, os voluntários foram submetidos à avaliação da AVC, que foi realizada por meio da análise da FC de repouso e do T4s, realizado em um cicloergômetro.

### Procedimento cirúrgico

Inicialmente, o paciente foi posicionado em decúbito dorsal, com os braços estendidos lateralmente formando um ângulo de  $70^\circ$  com o hemitórax homolateral, confortavelmente apoiados em uma braçadeira customizada. Em seguida, o paciente foi submetido à anestesia venosa e intubação com tubo endotraqueal, considerando-se seu peso para a programação da ventilação mecânica. Durante todo o procedimento o paciente foi mantido em ventilação assistida, sendo utilizado 7 ml/kg de peso a uma frequência de 12 ciclos/min e  $\text{FiO}_2$  de 100%. O ato cirúrgico em todos os casos foi iniciado pelo lado direito para a padronização do procedimento, e a simpatectomia foi realizada nos níveis T4, T5 e T6. Em adendo, também foi registrado o tempo de apneia, que foi fornecido pelo capnógrafo como tempo de desconexão, sendo esse considerado o tempo do ato operatório, caracterizado desde a introdução até a retirada do trocarte único, guia do

conjunto câmera de vídeo e eletrocautério. Caso a oximetria apresentasse valores de  $\text{SpO}_2 < 90\%$  em ar ambiente, o procedimento cirúrgico era interrompido, e o anestesiológista ventilava o paciente até que a oximetria apresentasse  $\text{SpO}_2 > 98\%$ .

### FC de repouso

A média da FC de repouso foi obtida por meio de um traçado eletrocardiográfico feito nas derivações CC5 ou CM5 utilizando o sistema PowerLab (PowerLab 4/26T e Lab Chart Pro 7 software; ADInstruments Pty Ltd., Bella Vista, Austrália) com precisão de 1 ms.

### T4s

O T4s tem a finalidade de avaliar de forma isolada o ramo parassimpático do sistema nervoso autônomo nos primeiros 4 s de exercício realizado ao longo de uma apneia inspiratória máxima de 12 s. O teste consiste em pedalar o mais rápido possível em um cicloergômetro sem carga, do 5º ao 9º segundo, em uma apneia inspiratória máxima com duração de 12 s. O T4s quantifica a AVC por meio do IVC, que representa a aceleração da FC desencadeada reflexamente pela inibição vagal cardíaca. O voluntário segue a quatro comandos consecutivos dados pelo avaliador: no 1º, ele realiza uma inspiração máxima e rápida pela boca; no 2º, pedala o mais rápido possível; no 3º, para de pedalar bruscamente; e no 4º, ele realiza a expiração.<sup>(16,17)</sup>

O IVC, índice adimensional obtido pelo T4s, é obtido pelo quociente ou a razão entre a duração do intervalo RR do eletrocardiograma imediatamente antes ou o primeiro do exercício — aquele que for mais longo — e o intervalo RR mais curto durante o exercício, que é geralmente o último.

Cabe ressaltar ainda que, pelo fato de permitir a avaliação isolada da integridade do ramo parassimpático, como já citado anteriormente, o T4s foi utilizado no presente estudo porque não seria possível mensurar de forma precisa e não invasiva a AVC por meio de outros métodos de avaliação da função autonômica cardiovascular. Além disso, o T4s é um método fidedigno<sup>(16)</sup> e validado farmacologicamente.<sup>(18)</sup> Para o registro dos traçados eletrocardiográficos foi utilizado o mesmo sistema utilizado para a mensuração da FC de repouso.

### Análise estatística

Inicialmente foi testada a normalidade dos dados pelo teste de Shapiro-Wilk. Após verificarmos a normalidade, utilizamos o teste t de Student pareado e *one-way* ANOVA para as variáveis da função autonômica. Foi adotado um nível de significância de 5%. Foi utilizado o software estatístico GraphPad, versão 5.01 (GraphPad Inc., San Diego, CA, EUA) para o tratamento dos dados.

## RESULTADOS

A simpatectomia foi realizada em 22 pacientes (13 mulheres), com média de idade de  $22,5 \pm 8,8$  anos

(variação: 12-45 anos) para o tratamento da hiperidrose primária; contudo, apenas 12 pacientes (7 mulheres), com média de idade de  $25,6 \pm 8,2$  anos, retornaram após 4 anos de cirurgia. As características demográficas da amostra estão apresentadas na Tabela 1.

A análise da média de FC de repouso  $\pm$  erro padrão (ep), realizada através de eletrocardiograma 20 min antes da realização do T4s, apresentou uma redução significativa entre a avaliação pré-operatória e aquela 1 mês após a cirurgia ( $73,1 \pm 1,6$  bpm vs.  $69,7 \pm 1,2$  bpm;  $p = 0,01$ ). Após 4 anos de cirurgia, a média da FC de repouso  $\pm$  ep foi de  $72,1 \pm 1,7$  bpm ( $p = 0,31$ ). Os valores de FC após 4 anos de cirurgia tenderam a retornar aos valores do pré-operatório. Esses resultados podem ser observados na Figura 1.

As médias  $\pm$  ep do IVC, que reflete isoladamente a magnitude da modulação parassimpática, avaliado pelo T4s, apresentaram uma diferença significativa entre os momentos pré-operatório e 1 mês após a cirurgia ( $1,44 \pm 0,04$  vs.  $1,53 \pm 0,03$ ;  $p = 0,02$ ), tendendo a retornar próximo aos valores do pré-operatório após 4 anos da cirurgia ( $p = 0,10$ ; Figura 2).

## DISCUSSÃO

A hiperidrose é um grave problema social que afeta a qualidade de vida, a autoconfiança e o caráter dos indivíduos acometidos. O tratamento cirúrgico da hiperidrose primária tem por objetivo reduzir tais sintomas por meio de ablações realizadas nos gânglios do tronco simpático.<sup>(19)</sup> No entanto, complicações do ato cirúrgico, como sudorese compensatória, são frequentes e nem sempre evitáveis. Por esse motivo,

a ablação foi realizada nos níveis T4, T5 e T6, já que esses níveis apresentam menores índices de sudorese compensatória.<sup>(4)</sup>

É importante destacar que as fibras simpáticas que inervam o coração, pulmões e outras vísceras torácicas também podem ser afetadas uma vez que estão presentes ao longo desse mesmo trajeto, sendo, desta forma, inevitável do ponto de vista teórico que possíveis alterações autonômicas, principalmente no nível do sistema nervoso autônomo simpático, ocorram resultantes desse tipo de intervenção cirúrgica.<sup>(20)</sup>

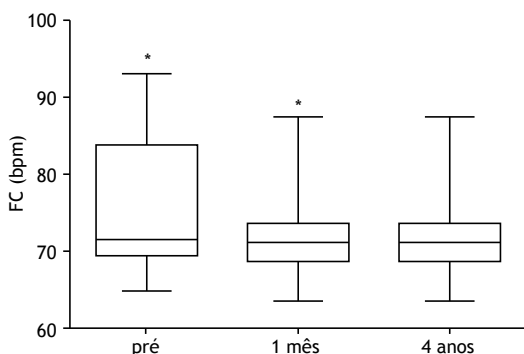
É esperado que alterações do ramo simpático cardíaco aconteçam após a simpatectomia<sup>(21)</sup>; entretanto, pouco se sabe sobre o comportamento da AVC após tal procedimento. Em comparação com a condição pré-operatória, encontramos em nossos achados diferenças significativas na FC de repouso e no IVC, evidenciando um aumento da AVC 1 mês após a cirurgia. Tal fato corrobora os achados de Cruz et al.,<sup>(22)</sup> que, após realizarem a análise de VFC através de Holter de 24 h após ganglionectomia no nível de T2-T3, verificaram um aumento do componente de alta frequência (AF) em unidades normalizadas, uma redução do componente de baixa frequência (BF) em unidades normalizadas e uma diminuição da razão BF/AF duas semanas após o procedimento cirúrgico.

Schmidt et al.<sup>(23)</sup> acompanharam de forma longitudinal indivíduos que realizaram simpatectomia, analisando VFC e sensibilidade do barorreflexo em três momentos (pré-operatório, 6 meses e 12 meses após a cirurgia), pareados com um grupo controle. Após 12 meses de intervenção, os indivíduos com hiperidrose

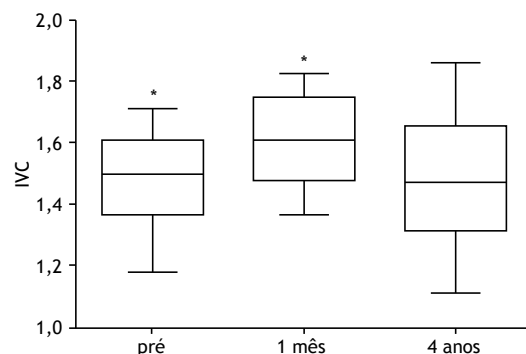
**Tabela 1.** Características demográficas da amostra.<sup>a</sup>

Características	Pré-operatório (N = 22)	Um mês após a cirurgia (N = 22)	Quatro anos após a cirurgia (n = 12)
Idade	$22,5 \pm 8,8$	$22,5 \pm 8,8$	$25,6 \pm 8,2$
Peso, kg	$62,7 \pm 13,2$	$62,6 \pm 13,3$	$65,0 \pm 11,5$
Altura, m	$1,7 \pm 0,1$	$1,7 \pm 0,1$	$1,7 \pm 0,1$
IMC, kg/m <sup>2</sup>	$22,4 \pm 2,9$	$22,4 \pm 2,9$	$22,8 \pm 2,6$
PAS, mmHg	$113,5 \pm 12,4$	$111,8 \pm 10,2$	$117,0 \pm 9,2$
PAD, mmHg	$74,6 \pm 9,9$	$75,4 \pm 9,2$	$75,5 \pm 8,5$

IMC: índice de massa corpórea; PAS: pressão arterial sistólica; e PAD: pressão arterial diastólica. <sup>a</sup>Valores expressos em média  $\pm$  dp.



**Figura 1.** FC de repouso no pré-operatório, um mês após a cirurgia e quatro anos após a cirurgia. \* $p = 0,01$ .



**Figura 2.** Índice vagal cardíaco no pré-operatório, um mês após a cirurgia e quatro anos após a cirurgia. \* $p = 0,02$ .

apresentaram diferenças detectáveis na VFC quando comparados com os controles correspondentes, os quais subsequentemente foram restaurados para valores relativamente normais, sugerindo que a simpatectomia resultou em redução da atividade simpática e em aumento do componente parassimpático cardíaco, contudo sem alterações significativas na sensibilidade barorreflexa.

Em contraste aos nossos achados, que sugerem um aumento significativo de predomínio de atividade parassimpática 1 mês após a cirurgia, Wiklund et al.<sup>(8)</sup> observaram logo após a simpatectomia, através de VFC, uma redução do componente BF, mas sem aumento significativo do componente AF, verificando, após 6 meses de seguimento, que o poder de BF permaneceu a um nível inferior, enquanto o poder de AF foi reduzido, retornando aos valores basais antes da intervenção cirúrgica. Os autores chegaram à conclusão de que a simpatectomia resultou em uma mudança simpátovagal inicial com predomínio parassimpático, sendo esse restaurado em uma base de longo prazo.

Senard et al.<sup>(24)</sup> também não detectaram diferenças significativas na BF ou AF, ambas em unidades normalizadas, entre uma amostra de 19 portadores de hiperidrose pareados por idade com 20 indivíduos controle saudáveis durante a avaliação da VFC, assim como tampouco verificaram diferenças nos mesmos índices de domínio da frequência obtidos pelo método de VFC entre pacientes portadores de hiperidrose

comparados a seus pares saudáveis.<sup>(10,24)</sup> Esses dados divergem do que encontramos, muito provavelmente devido à natureza fisiológica dos testes utilizados, uma vez que, em nosso estudo, utilizamos o T4s para avaliar o ramo parassimpático.

Em adendo, acreditamos que o fato de utilizarmos em nosso estudo um teste validado<sup>(18)</sup> e fidedigno<sup>(16)</sup> para a mensuração da AVC, expressa pelo IVC, que é uma variável adimensional que reflete a retirada vagal induzida pelo exercício súbito, seja responsável por demonstrar o predomínio de atividade parassimpática cardíaca após a cirurgia. Além disso, grande parte dos estudos pertinentes à temática utiliza o método de VFC, que, apesar de ser um método para a avaliação da modulação autonômica cardíaca, amplamente utilizado na literatura científica, possui baixa reprodutibilidade.<sup>(17,25-27)</sup> Todavia, o método de VFC<sup>(28)</sup> não foi utilizado em nosso estudo pelo fato de nossa investigação estar pautada única e exclusivamente na avaliação do ramo parassimpático cardíaco.

Em síntese, pode-se concluir que na fase inicial, em especial 1 mês após a simpatectomia, ocorreu um predomínio da atuação do ramo parassimpático nos indivíduos avaliados. Contudo, em longo prazo, os valores médios de FC de repouso mantiveram-se próximos aos valores de FC no pré-operatório, sugerindo que houve uma adaptação fisiológica 4 anos após a cirurgia.

## REFERÊNCIAS

- Stolman LP. Hyperhidrosis: medical and surgical treatment. *Eplasty*. 2008;8:e22.
- Stolman LP. Treatment of hyperhidrosis. *Dermatol Clin*. 1998;16(4):863-9. [https://doi.org/10.1016/S0733-8635\(05\)70062-0](https://doi.org/10.1016/S0733-8635(05)70062-0)
- Chung IH, Oh CS, Koh KS, Kim HJ, Paik HC, Lee DY. Anatomic variations of the T2 nerve root (including the nerve of Kuntz) and their implications for sympathectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002;123(3):498-501. <https://doi.org/10.1067/jmtc.2002.119340>
- Montessi J, Almeida EP, Vieira JP, Abreu Mda M, Souza RL, Montessi OV. Video-assisted thoracic sympathectomy in the treatment of primary hyperhidrosis: a retrospective study of 521 cases comparing different levels of ablation. *J Bras Pneumol*. 2007;33(3):248-54. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132007000300004>
- KUX E. The endoscopic approach to the vegetative nervous system and its therapeutic possibilities; especially in duodenal ulcer, angina pectoris, hypertension and diabetes. *Dis Chest*. 1951;20(2):139-47. <https://doi.org/10.1378/chest.20.2.139>
- McCorry LK. Physiology of the autonomic nervous system. *Am J Pharm Educ*. 2007;71(4):78. <https://doi.org/10.5688/aj710478>
- Zimmermann M. Case studies in a physiology course on the autonomic nervous system: design, implementation, and evaluation. *Adv Physiol Educ*. 2010;34(2):59-64. <https://doi.org/10.1152/advan.00004.2010>
- Wiklund U, Koskinen LO, Niklasson U, Bjerle P, Elfversson J. Endoscopic transthoracic sympathectomy affects the autonomic modulation of heart rate in patients with palmar hyperhidrosis. *Acta Neurochir (Wien)*. 2000;142(6):691-6. <https://doi.org/10.1007/s007010070114>
- Wettervik MD, Claes G, Drott C, Emanuelsson H, Lomsky M, Rådberg G, et al. Endoscopic transthoracic sympathectomy for severe angina. *Lancet*. 1995;345(8942):97-8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(95\)90065-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(95)90065-9)
- Noppen M, Dendale P, Hagers Y, Herregodts P, Vincken W, D'Haens J. Changes in cardiocirculatory autonomic function after thoracoscopic upper dorsal sympathectomy for essential hyperhidrosis. *J Auton Nerv Syst*. 1996;60(3):115-20. [https://doi.org/10.1016/0165-1838\(96\)00034-3](https://doi.org/10.1016/0165-1838(96)00034-3)
- Abraham P, Berthelot J, Victor J, Saumet JL, Picquet J, Enon B. Holter changes resulting from right-sided and bilateral infrastellate upper thoracic sympathectomy. *Ann Thorac Surg*. 2002;74(6):2076-81. [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(02\)04080-8](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(02)04080-8)
- Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Snader CE, Lauer MS. Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *N Engl J Med*. 1999;341(18):1351-7. <https://doi.org/10.1056/NEJM199910283411804>
- La Rovere MT, Bersano C, Gnemmi M, Specchia G, Schwartz PJ. Exercise-induced increase in baroreflex sensitivity predicts improved prognosis after myocardial infarction. *Circulation*. 2002;106(8):945-9. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000027565.12764.E1>
- Thayer JF, Lane RD. The role of vagal function in the risk for cardiovascular disease and mortality. *Biol Psychol*. 2007;74(2):224-42. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2005.11.013>
- Sociedade Brasileira de Cardiologia; Sociedade Brasileira de Hipertensão; Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Brazilian Guidelines on Hypertension [Article in Portuguese]. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(1 Suppl):1-51. Erratum in *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(4):553.
- Araújo CGS, Ricardo DR, Almeida MB. Intra and interdays reliability of the 4-second exercise test. *Rev Bras Med Esporte*. 2003;9(5):293-8. <https://doi.org/10.1590/S1517-86922003000500005>
- Paiva VC, Santana KR, Silva BM, Ramos PS, Lovisi JC, Araújo CG, Ricardo DR. Comparison of assessment methods of cardiac vagal modulation. *Arq Bras Cardiol*. 2011;97(6):493-501. <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2011005000109>
- Araujo CG, Nobrega AC, Castro CL. Heart rate responses to deep breathing and 4-seconds of exercise before and after pharmacological blockade with atropine and propranolol. *Clin Auton Res*. 1992;2(1):35-40. <https://doi.org/10.1007/BF01824209>
- Prasad A, Ali M, Kaul S. Endoscopic thoracic sympathectomy for primary palmar hyperhidrosis. *Surg Endosc*. 2010;24(8):1952-7. <https://doi.org/10.1007/s00464-010-0885-5>

20. Zhang TY, Wang L, Xu JJ. The effects of thoracic sympathectomy on heart rate variability in patients with palmar hyperhidrosis. *Yonsei Med J.* 2012;53(6):1081-4. <https://doi.org/10.3349/ymj.2012.53.6.1081>
21. Tedoriya T, Sakagami S, Ueyama T, Thompson L, Hetzer R. Influences of bilateral endoscopic transthoracic sympathectomy on cardiac autonomic nervous activity. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999;15(2):194-8. [https://doi.org/10.1016/S1010-7940\(98\)00309-1](https://doi.org/10.1016/S1010-7940(98)00309-1)
22. Cruz J, Sousa J, Oliveira AG, Silva-Carvalho L. Effects of endoscopic thoracic sympathectomy for primary hyperhidrosis on cardiac autonomic nervous activity. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;137(3):664-9. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2008.07.021>
23. Schmidt JE, Wehrwein EA, Gronbach LA, Atkinson JL, Fealey RD, Charkoudian N, et al. Autonomic function following endoscopic thoracic sympathectomy for hyperhidrosis. *Clin Auton Res.* 2011;21(1):11-7. <https://doi.org/10.1007/s10286-010-0080-8>
24. Senard JM, Simonetta-Moreau M, Tran MA. Blood pressure and heart rate variability in patients with essential hyperhidrosis. *Clin Auton Res.* 2003;13(4):281-5. <https://doi.org/10.1007/s10286-003-0104-8>
25. Fiorelli A, Messina G, Chiodini P, Constanzo S, Viggiano A, Monda M, et al. Cardiac Autonomic Changes After Thoracic Sympathectomy: A Prospective, Randomized Study. *Ann Thorac Surg.* 2017;103(1):216-224. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2016.10.055>
26. Kim SY, Euler DE. Baroreflex sensitivity assessed by complex demodulation of cardiovascular variability. *Hypertension.* 1997;29(5):1119-25. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.29.5.1119>
27. Sandercock GR, Bromley PD, Brodie DA. The reliability of short-term measurements of heart rate variability. *Int J Cardiol.* 2005;103(2):238-47. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2004.09.013>
28. Vanderlei LC, Pastre CM, Hoshi RA, Carvalho TD, Godoy MF. Basic notions of heart rate variability and its clinical applicability. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2009;24(2):205-17. <https://doi.org/10.1590/S0102-76382009000200018>



# Prevalência da infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis* em transplantados renais

Mônica Maria Moreira Delgado Maciel<sup>1,2,a</sup>, Maria das Graças Ceccato<sup>3,b</sup>,  
Wânia da Silva Carvalho<sup>3,c</sup>, Pedro Daibert de Navarro<sup>1,d</sup>,  
Kátia de Paula Farah<sup>1,e</sup>, Silvana Spindola de Miranda<sup>1,f</sup>

1. Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG) Brasil.
  2. Grupo de Transplante Renal, Hospital de Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG) Brasil.
  3. Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Farmácia
- a. <http://orcid.org/0000-0002-3884-9507>  
b. <http://orcid.org/0000-0002-4340-0659>  
c. <http://orcid.org/0000-0002-2575-6352>  
d. <http://orcid.org/0000-0003-3267-4985>  
e. <http://orcid.org/0000-0002-8978-4512>  
f. <http://orcid.org/0000-0001-7245-4472>

**Recebido:** 18 outubro 2017.  
**Aprovado:** 10 abril 2018.

Trabalho realizado no Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG) Brasil.

## RESUMO

**Objetivo:** Estimar a prevalência da infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis* (ILTB) em transplantados renais e avaliar as associações sociodemográficas, comportamentais e clínicas com a prova tuberculínica (PT) positiva. **Métodos:** Estudo transversal, com pacientes com idade  $\geq 18$  anos, transplantados renais no Centro de Transplante Renal do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, em Belo Horizonte (MG). Foram incluídos os pacientes submetidos a transplante renal que realizaram a PT no período entre janeiro de 2011 e julho de 2013. Quando o resultado da primeira PT foi negativo, uma segunda PT foi realizada. As análises bivariada e multivariada, por meio de regressão logística, foram utilizadas para determinar os fatores associados com PT positiva. **Resultados:** A amostra incluiu 216 pacientes. A taxa de prevalência para ILTB foi de 18,5%. Na análise multivariada, história de contato com caso de tuberculose e função do enxerto preservada (taxa de filtração glomerular estimada  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) foram associadas com PT positiva. O incremento da primeira PT para a segunda PT foi de 5,8%, considerado significativo ( $p = 0,012$ ). **Conclusões:** A prevalência da ILTB foi baixa nessa amostra de pacientes transplantados renais. A PT deve ser efetuada quando a função do enxerto renal estiver preservada. Uma segunda PT deve ser realizada quando a primeira PT for negativa.

**Descritores:** Tuberculose; Teste tuberculínico; Hospedeiro imunocomprometido.

## INTRODUÇÃO

Segundo o Registro Brasileiro de Transplantes, o número absoluto de transplantes renais de janeiro a dezembro de 2016 foi de 5.492 no Brasil, sendo 563 no estado de Minas Gerais (MG). Há 21.264 candidatos a transplante renal em lista de espera em todo Brasil, sendo 2.297 pacientes desse estado.<sup>(1)</sup>

A incidência da tuberculose nos transplantados renais comparada à da população geral é aproximadamente 20 a 74 vezes mais elevada (0,5-15% entre receptores de rim)<sup>(2)</sup> e oscila de acordo com a área geográfica (0,5% a 1% na América do Norte).<sup>(3)</sup>

Atualmente, os fármacos imunossupressores têm ações farmacológicas mais específicas e potentes para evitar a rejeição do enxerto, principalmente nos receptores de doadores falecidos com alto risco imunológico, que necessitam de terapia com anticorpos para a prevenção de rejeição humoral precoce.<sup>(4)</sup> No entanto, podem apresentar efeitos de toxicidade<sup>(5)</sup> e predispor o paciente a maiores riscos de infecções,<sup>(6)</sup> dentre elas, tuberculose e neoplasia.

A forma mais comum de infecção da tuberculose após o transplante é a reativação da infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis* (ILTB). O desenvolvimento

da doença é favorecido pela imunossupressão, e a maioria dos casos de tuberculose ocorre no primeiro ano após transplante.<sup>(2,6,7)</sup>

Na maioria dos países, a prova tuberculínica (PT) é utilizada para o diagnóstico da ILTB, apresentando sensibilidade de aproximadamente 70%, apesar de vários fatores que interferem no resultado, como farmacocinética dos imunossupressores, terapia de indução, terapia prévia para rejeição celular ou humoral, infecção por citomegalovírus (CMV), tempo de transplante, retransplante, estágio da doença renal crônica (DRC) após o transplante, diabetes mellitus (DM), entre outros.<sup>(8)</sup>

A PT para detecção da ILTB é relevante como teste propedêutico e, consequentemente, para a indicação da terapia de prevenção nos casos positivos, podendo contribuir com a diminuição da taxa de tuberculose nos indivíduos transplantados renais.<sup>(9,10)</sup> Entretanto, a PT não é rigorosamente realizada nos centros transplantadores do país.<sup>(11,12)</sup> Ressalta-se a escassa publicação de trabalhos sobre esse tema no Brasil.

Assim, o objetivo do presente estudo foi estimar a prevalência da ILTB em transplantados renais e avaliar as associações sociodemográficas, comportamentais e clínicas com resultados de PT positivos.

## Endereço para correspondência:

Silvana Miranda. Avenida Alfredo Balena, 190, Santa Efigênia, CEP 30130-100, Belo Horizonte, MG, Brasil.  
Tel.: 55 31 9882-17282. E-mail: silvanaspindola@gmail.com

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e do Conselho Nacional de Pesquisa (CNPq).

## MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal, conduzido no Centro de Transplante Renal do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de MG (UFMG), localizado na cidade de Belo Horizonte (MG). Todos os transplantados renais foram avaliados para ILTB no período entre janeiro de 2011 e julho de 2013 por meio da PT. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG, protocolo no. 132/10.

### População do estudo

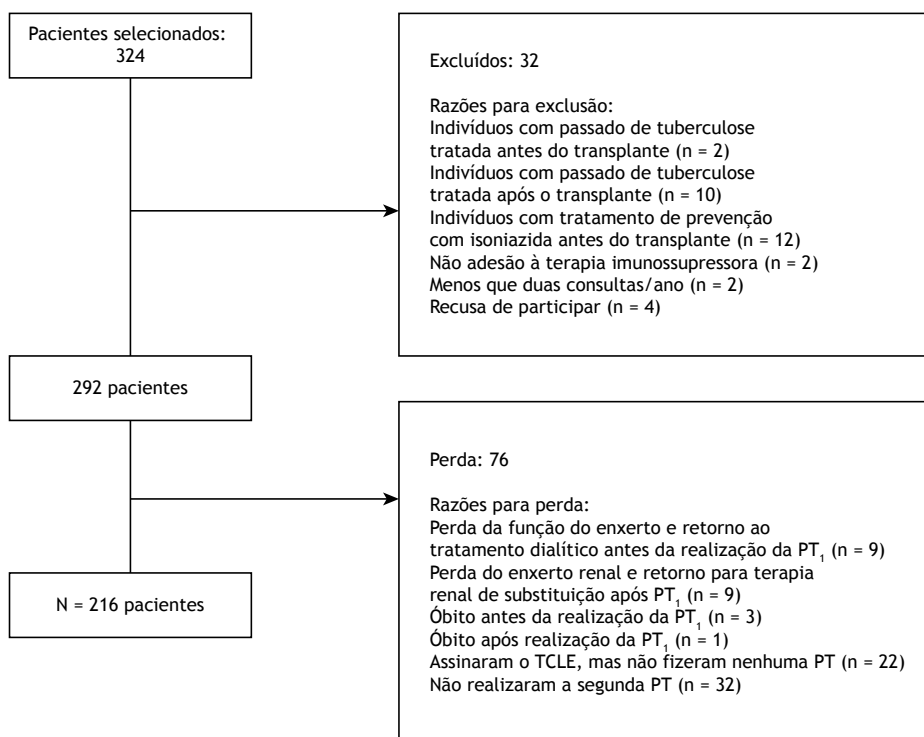
Para o cálculo amostral, consideraram-se 324 pacientes potencialmente elegíveis do Ambulatório de Transplante Renal do hospital; admitindo-se um intervalo de confiança de 95%, erro de 5% e prevalência de 1,5% para ILTB (conforme estudo prévio),<sup>(6)</sup> a amostra deveria conter 160 pacientes. Foi acrescida uma taxa de provável recusa de 30%, sendo então, a amostra mínima calculada definida com 208 pacientes. Os critérios de inclusão foram: idade  $\geq$  18 anos e período mínimo de três meses após realização do transplante. Os critérios de exclusão foram: 1) história de tuberculose tratada antes ou após o transplante; 2) tratamento de prevenção com isoniazida antes do transplante; 3) perda do enxerto renal e retorno para terapia dialítica antes da realização da primeira PT (PT<sub>1</sub>) ou da segunda (PT<sub>2</sub>); 4) óbito; 5) não aderência à terapia imunossupressora; 6) comparecimento menor que duas consultas anuais ao ambulatório de transplante; ou 7) falta de assinatura do termo de consentimento (Figura 1).

### Triagem para ILTB

Para a avaliação da ILTB foi realizada a PT com derivado proteico purificado (PPD RT23; Statens Serum Institut, Copenhagen, Dinamarca). O PPD foi aplicado na dose de 0,1 ml, contendo duas unidades de tuberculina, utilizando-se a técnica intradérmica de Mantoux. O resultado da PT foi registrado em milímetros. O local da injeção foi na face anterior do antebraço e sua leitura realizada em 72-96 h. A PT<sub>1</sub> foi realizada após o terceiro mês da realização do transplante renal e a PT<sub>2</sub> a partir da terceira semana quando a PT<sub>1</sub> fosse negativa, para avaliar a reativação da resposta imunológica. Todos os pacientes que apresentaram PT<sub>1</sub> com valor  $\geq$  5 mm foram considerados positivos; aqueles com resultados negativos foram encaminhados para a PT<sub>2</sub>, sendo essa considerada positiva quando houve um incremento  $>$  10 mm em relação a PT<sub>1</sub>.<sup>(13-15)</sup> A frequência acumulativa da ILTB também foi calculada (N = 216).

### Variáveis e definições

As variáveis investigadas foram: (i) variáveis sociodemográficas (gênero, idade, renda individual, moradia e história de contato com tuberculose); (ii) variáveis comportamentais (tabagismo, etilismo e situação conjugal); (iii) variáveis clínicas (marca vacinal da BCG, índice de massa corporal [IMC], DM, doença autoimune, hepatite B, hepatite C e neoplasias); (iv) variáveis relacionadas ao transplante (doador vivo/falecido, transplante duplo, retransplante, esquema imunossupressor, intervalo de tempo entre a cirurgia



**Figura 1.** Fluxograma da seleção dos pacientes após transplante renal para o estudo. PT<sub>1</sub>: primeira prova tuberculínica; e TCLE: termo de consentimento livre e esclarecido.



do transplante e realização do PT e função do enxerto renal [FER] pela taxa de filtração glomerular).

Os pacientes foram classificados como "ter renda individual" (empregado, aposentado ou afastado/seguro doença), ou "sem renda" (desempregado ou nunca trabalhou). O alcoolismo foi classificado de acordo com questionário *Cut down, Annoyed, Guilty, and Eye-opener* e incorporado à entrevista do paciente.<sup>(16)</sup> Os pacientes foram classificados como "fumantes" ou "não fumantes" (pessoas que nunca fumaram ou pessoas que abandonaram o hábito de fumar um ano antes do estudo).<sup>(17)</sup> Para avaliar a vacina BCG, foi observada a presença ou a ausência da cicatriz vacinal no braço direito. A idade dos receptores renais foi categorizada de acordo com a mediana de idade da população do estudo. O cálculo para o IMC seguiu as recomendações da Organização Mundial de Saúde.<sup>(18)</sup> Os pacientes foram categorizados como obesos ( $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ ) ou não obesos ( $18,5 < IMC \leq 29,9 \text{ kg/m}^2$ ). O diagnóstico de DM foi categorizado de acordo com a classificação proposta pelas diretrizes da *American Diabetes Association*<sup>(19)</sup> e Sociedade Brasileira de Diabetes.<sup>(20)</sup> Para FER foi avaliada a *estimated glomerular filtration rate* (eGFR, taxa de filtração glomerular estimada) pela equação *Modification of Diet in Renal Disease*.<sup>(21)</sup> A função do enxerto renal foi categorizada como "função renal preservada" para valores de eGFR  $\geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  ou como "função renal comprometida" se eGFR  $< 59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ .

### Análise estatística

Foi realizada a análise descritiva da população por meio de distribuições de frequências e medidas de tendência central e de dispersão para as características estudadas. O teste t de Student para amostras independentes foi utilizado para comparar diferenças de médias para as variáveis contínuas, e o teste do qui-quadrado de Pearson ou o teste exato de Fisher foi utilizado para a comparação de proporções das variáveis categóricas. Para todos os testes, o valor de  $p \leq 0,05$  foi considerado significativo. A medida de associação utilizada na análise bivariada foi OR com IC95%.

As variáveis explicativas com valor  $p \leq 0,20$  na análise bivariada foram selecionadas para a análise multivariada pelo modelo da regressão logística. O nível de significância necessário para a inclusão no modelo final foi de 0,05, com ajuste para fatores de confusão. A adequação do modelo final foi verificada pelo teste de Hosmer-Lemeshow.

As informações coletadas foram digitadas em planilhas no Excel. O pacote estatístico IBM SPSS Statistics, versão 21.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA) foi utilizado para fazer as análises estatísticas, junto com recursos do programa R, versão 2.15.1 (The R Foundation for Statistical Computing, Viena, Áustria).

## RESULTADOS

As características da população estudada ( $N = 216$ ) e as causas da DRC estão demonstradas na Tabela 1.

A idade no momento do teste variou de 18 a 75 anos, com mediana de 48 anos e média de  $46,5 \pm 12,3$  anos. História de contato com tuberculose foi positiva em 38 pacientes (17,6%), negativa em 168 (77,8%), e desconhecida em 10 (4,6%). A obesidade estava presente em 23 pacientes (10,6%), e 54 pacientes (25%) eram diabéticos, dos quais 13 foram diagnosticados com DM tipo I antes do transplante e 41 com DM tipo II ou diabetes induzido por drogas após o transplante. Sete pacientes (3,2%) tiveram diagnóstico prévio de doença autoimune. Neoplasia depois do transplante, incluindo câncer de pele, esteve presente em 23 (10,6%) dos pacientes.

Dos 216 pacientes incluídos no estudo, 167 (77,3%) relataram ter renda por atividade laboral, aposentadoria ou benefício doença. Em relação ao local de residência, 152 (70,4%) moravam na região metropolitana de Belo Horizonte próximo ao centro transplantador, 63 (29,2%) moravam em outras regiões de MG, e 1 (0,4%) morava no estado do Amapá.

O intervalo de tempo entre data do transplante de rim e a realização da  $PT_1$  variou de 3,0 a 360,4 meses, com média de  $86,8 \pm 75,6$  meses e mediana de 68,2 meses. O intervalo de tempo entre a data do transplante renal e a realização da  $PT_2$  variou de 3,5 a 376,1 meses, com média de  $99,0 \pm 78,3$  meses e mediana de 79 meses.

A prevalência de ILTB foi de 18,5%, com 40 indivíduos mostrando positividade para a PT. A positividade foi detectada em 29 pacientes (13,4%) na  $PT_1$  e em 11 (5,1%) na  $PT_2$ . O incremento da  $PT_1$  para  $PT_2$  foi de 5,8%, sendo esse significativo ( $p = 0,012$ ).

A frequência acumulativa da ILTB na população estudada (inicial,  $PT_1$  e  $PT_2$ ) foi de 42,5%, pois, dos 216 pacientes incluídos no estudo, 40 já traziam o resultado positivo da PT (18,5%); dos 176 restantes, 29 apresentaram a  $PT_1$  positiva (16,5%), portanto restaram 147 pacientes para realizar a  $PT_2$ , desses, 11 foram positivos (7,5%).

Na análise bivariada, considerando um valor de  $p \leq 0,20$ , os fatores associados ao diagnóstico de ILTB foram ter história de contato com caso de tuberculose, alcoolismo, presença de cicatriz da BCG, eGFR  $\geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , transplante duplo de órgãos e transplante preemptivo (transplante realizado antes do início do programa dialítico). No modelo final de regressão logística, estiveram associadas de forma estatisticamente significativa ( $p \leq 0,05$ ) com diagnóstico de ILTB as seguintes variáveis: ter história de contato com caso de tuberculose, cicatriz da BCG e eGFR  $\geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  (Tabela 2).

## DISCUSSÃO

Vários estudos mostram uma maior prevalência de tuberculose nos pacientes submetidos ao transplante renal em países de baixa, média e alta prevalência da doença, quando infectados pelo *M. tuberculosis*.<sup>(4,12,22)</sup> Assim, há necessidade de diagnosticar ILTB, e indicar terapia de prevenção é relevante para impedir o

**Tabela 1.** Características sociodemográficas, clínicas e comportamentais, esquema imunossupressor e variáveis relacionadas ao transplante em pacientes transplantados renais (N = 216).

Características	n (%)	N
<b>Variáveis sociodemográficas</b>		
Gênero masculino	134 (62,0)	216
História de contato com caso de tuberculose	38 (17,6)	206
<b>Causa da doença renal crônica</b>		
Desconhecida	108 (50)	216
Glomerulopatia crônica	48 (22,2)	216
Nefropatia diabética	20 (9,3)	216
Rim policístico do adulto	13 (6,0)	216
Outras	27 (12,5)	216
<b>Variáveis clínicas</b>		
Cicatriz vacinal da BCG	165 (76,4)	216
IMC de 18,5-29,9 kg/m <sup>2</sup>	193 (89,4)	216
Diabetes mellitus	54 (25,0)	216
Tipo I	13 (24,1)	
Tipo II/NODAT	41 (75,9)	
Doença autoimune	7 (3,2)	216
Hepatite B	7 (3,2)	216
Hepatite C	4 (1,9)	216
Neoplasias	23 (10,6)	216
<b>Variáveis comportamentais</b>		
Tabagismo	55 (25,5)	216
Alcoolismo	66 (30,6)	216
<b>Imunossupressores</b>		
Indução	62 (28,7)	216
Anticorpo monoclonal	50 (80,6)	62
Anticorpo policlonal	10 (16,2)	
Anticorpo mono + policlonal	2 (3,2)	
Esquema com três imunossupressores	179 (83,0)	216
ICN + antiproliferativo + prednisona	119 (66,5)	
ImTOR + antiproliferativo + prednisona	43 (24,0)	
ICN + ImTOR + prednisona	17 (9,5)	
Esquema com dois imunossupressores	36 (16,5)	216
ImTOR + antiproliferativo	2 (5,6)	
Antiproliferativo + prednisona	12 (33,3)	
ImTOR + prednisona	6 (16,7)	
ICN + prednisona	11 (30,5)	
ICN + antiproliferativo	5 (13,9)	
Esquema com um imunossupressor	1 (0,5)	216
ImTOR	1 (100)	1
<b>Transplante</b>		
Doador falecido	108 (50,0)	216
Doador vivo	108 (50,0)	216
Transplante duplo simultâneo	14 (6,5)	216
Pâncreas + rim	13 (6,0)	
Fígado + rim	1 (0,5)	
Preemptivo	8 (3,7)	216
Retransplante	11 (5,1)	216

IMC: Índice de massa corpórea; NODAT: *new-onset diabetes after transplant* (diabetes de início recente após o transplante); ICN: Inibidor da calcineurina; e ImTOR: Inibidor da mTOR.

desenvolvimento da doença,<sup>(13)</sup> apesar de isso não ser rotineiramente realizado na prática clínica no Brasil. Apesar da indicação de incluir os pacientes candidatos a transplante para a realização da PT,<sup>(13)</sup>

não há estudos que descrevam essa prática. No presente estudo, observou-se que a frequência da ILTB na nossa população foi alta (42,5%). Dessa forma, pelo que sabemos, esta é a primeira vez em que se

**Tabela 2.** Análise bivariada e multivariada dos fatores associados com a prova tuberculínica (N= 216).

Variáveis	Prova tuberculínica <sup>a</sup>		Análise			
	Positiva (n = 40)	Negativa (n = 176)	Bivariada OR	p*	Multivariada OR	p*
<b>Sociodemográficas</b>						
Idade > 46 anos	21 (19,4)	87 (80,6)	1,13 (0,57-2,25)	0,73		
Gênero masculino	30 (22,4)	104 (77,6)	2,08 (0,96-4,5,1)	0,60		
História de contato com tuberculose	18 (47,4)	20 (52,6)	6,66 (0,07-0,33)	0,001	7,16 (3,11-16,49)	0,001
<b>Clínicas</b>						
BCG, cicatriz	34 (20,6)	131 (79,4)	1,95 (0,77-4,94)	0,16	3,07 (1,03-9,19)	0,45
IMC de 18.5-29.9 kg/m <sup>2</sup>	35 (18,1)	158 (81,9)	1,25 (0,44-3,61)	0,67		
Diabetes mellitus	12 (22,2)	042 (77,8)	1,37 (0,64-2,92)	0,42		
Doença autoimune	1 (14,3)	6 (85,7)	0,73 (0,85-6,21)	0,77		
Hepatite B	1,40(0,0)	7 (100,0)	1,04 (1,00-1,01)	0,35*		
Hepatite C	1 (25,0)	3 (75,0)	0,74 (0,15-14,6)	0,74		
Neoplasias	3 (13,0)	20 (87,0)	0,63 (0,18-2,24)	0,48		
<b>Comportamentais</b>						
Tabagismo	11 (20,0)	44(80,0)	1,14 (0,53-2,47)	0,74		
Alcoolismo	16 (24,2)	50 (75,8)	1,68 (0,82-3,43)	0,15		
<b>Imunossuppressores</b>						
Indução	13 (21,0)	49 (79,0)	0,80 (0,38-1,68)	0,56		
ICN + antiproliferativo + prednisona	21 (17,6)	98 (82,4)	1,14 (0,57-2,26)	0,72		
ICN + ImTOR + prednisona	5 (29,4)	12 (70,6)	0,51 (0,17-1,55)	0,23		
ImTOR + antiproliferativo + prednisona	1 (50,0)	1 (50,0)	0,22 (0,01-3,64)	0,25		
Antiproliferativo + prednisona	1 (8,3)	11 (91,7)	2,60 (0,33-20,7)	0,35		
ICN + prednisona	2 (18,2)	9 (81,8)	1,02 (0,21-4,93)	0,97		
ImTOR+ prednisona	0 (0,00)	6 (100,0)	0,81 (0,76-0,86)	0,24*		
<b>Função enxerto renal (MDRD) da PT<sub>1</sub> (N= 216)</b>						
≥ 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	19 (18,6)	83 (81,4)	2,14 (1,06-4,34)	0,03	2,14 (0,98-4,69)	0,056
< 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	10 (8,8)	104 (91,2)	1			
<b>Função Enxerto Renal (MDRD) da PT<sub>2</sub> (N= 187)</b>						
≥ 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	5 (18,6)	78 (94,0)	1,05 (0,31-3,56)	0,94		
< 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	19 (18,6)	83 (81,4)	1			
<b>Transplante</b>						
Doador falecido	17 (15,7)	91 (84,3)	0,70 (0,35-1,38)	0,29		
Duplo simultâneo	5 (35,7)	9 (64,3)	2,65 (0,84-8,40)	0,09		
Preemptivo	3 (37,5)	5 (62,5)	2,77 (0,08-1,58)	0,18		
Retransplante	1 (9,1)	10 (90,9)	0,43 (0,05-3,42)	0,41		
<b>Tempo entre transplante renal e realização do PT<sub>1</sub></b>						
3-68 meses	13 (12,0)	95 (88,0)	1,27 (0,58-2,79)	0,55		
> 68 meses	16 (14,8)	92 (85,2)	1			
<b>Tempo entre transplante renal e realização do PT<sub>2</sub></b>						
3,5-79 meses	6 (6,4)	88 (93,6)	0,83 (0,25-2,83)	0,77		
> 79 meses	5 (5,4)	88 (94,6)	1			

IMC: Índice de massa corpórea; ICN: Inibidor de calcineurina; ImTOR: inibidor da mTOR; MDRD: *Modification of Diet in Renal Disease (equation)*; PT<sub>1</sub>: primeira prova tuberculínica; PT<sub>2</sub>: segunda prova tuberculínica; Valores expressos em n (%). \*Teste exato de Fisher.

avalia a ILTB e suas associações com características sociodemográficas, comportamentais e clínicas em transplantados renais em um centro de transplante no Brasil.

A realização da PT para detectar ILTB é preconizada em vários países na avaliação pré-transplante renal,<sup>(4)</sup> inclusive no Brasil, onde o *interferon-gamma release assay* (IGRA) não é validado em rotina.<sup>(13,14)</sup> Alguns fatores podem gerar resultados de PT falso-negativos,

tais como DM, farmacocinética dos imunossuppressores, indução e terapia prévia para rejeição humoral, infecção por CMV, entre outros.<sup>(10,13)</sup> Em 2015, a Organização Mundial da Saúde descreveu que IGRA ou PT podem ser usados para a identificação da ILTB, sendo fortemente recomendados, porém com baixo nível de evidência.<sup>(14)</sup>

A etiologia predominante da DRC antes do transplante foi indeterminada, porque a maioria dos pacientes do presente estudo não realizou biópsia renal para

a confirmação histológica da DRC. Vale ressaltar que as glomerulopatias, no presente estudo, foram importantes, como já citado em outro trabalho.<sup>(7)</sup> Alcoolismo e tabagismo são fatores de risco para a ILTB e desenvolvimento da tuberculose.<sup>(23-26)</sup> Como, em nosso estudo, a maioria dos pacientes não ingeria álcool e não fumava, não houve associação estatística desses fatores (não foram fatores de risco) com a resposta positiva a PT.

Os pacientes submetidos ao transplante de órgãos são mais susceptíveis a infecções devido ao uso de drogas imunossupressoras. Porém, no nosso estudo, não foi identificada uma associação com o uso de imunossupressores. Assim, a melhor estratégia é avaliar a ILTB antes de se realizar o transplante do órgão. A Organização Mundial da Saúde recomenda aos países de alta ou média renda com baixa taxa de incidência de tuberculose (< 100 casos por 100.000 habitantes) testar e tratar a ILTB em pacientes que se preparam para transplante de órgãos ou transplante hematológico.<sup>(14)</sup>

Uso de tacrolimus e/ou micofenolato em receptores jovens, DM,<sup>(27)</sup> idade do receptor,<sup>(8)</sup> tempo de transplante,<sup>(7,12)</sup> hepatite C,<sup>(28)</sup> infecção por CMV, câncer e doenças autoimunes<sup>(8)</sup> são fatores descritos para a reativação e o desenvolvimento de tuberculose com gravidade e maior frequência nos primeiros seis meses após o transplante de órgãos sólidos.<sup>(6)</sup> Quando a ILTB for detectada, como ocorreu no nosso estudo, a prevenção com isoniazida é recomendada.<sup>(29)</sup>

Os transplantes com doador falecido com tempo de isquemia aumentado e retransplante são considerados como situações de alto risco imunológico. Nessas condições, indica-se a indução com fármacos mais potentes, como basiliximabe, timoglobulina ou outros anticorpos policlonais, no intuito de prevenir rejeição aguda e reduzir os efeitos da função retardada do enxerto tanto a curto quanto a longo prazo. Essa terapia aumenta o risco de desenvolvimento da tuberculose após o transplante e pode determinar uma resposta negativa a PT<sup>(4,6)</sup> comprometendo o diagnóstico de ILTB.<sup>(4,7)</sup> Porém, em nosso trabalho, essa associação com doador falecido e retransplante não foi evidenciada. Os transplantes renais preemptivos e os transplantes duplos de órgãos mostraram uma tendência a maior positividade em relação a PT. Entretanto, deve-se considerar que esses representam uma pequena amostra, o que pode subestimar a análise.

Houve associações de história de contato com caso de tuberculose, presença da cicatriz para BCG e FER preservada com resultados positivos para a PT.

A chance de se apresentar PT positiva é 7,16 vezes maior quando o paciente relata história de contato com caso de tuberculose. A história de contato com tuberculose e sua associação com PT positiva é descrita de longa data e por vários autores, tendo, portanto, uma relação direta com o diagnóstico da ILTB.<sup>(3,9,13)</sup> No presente estudo, o contato prévio da

doença mostrou uma associação significativa com o resultado positivo da PT.

A presença de cicatriz da BCG aumenta em 3,07 vezes a chance de o paciente apresentar PT positiva. Já uma PT falso-positiva pode ocorrer pela vacina BCG recente.<sup>(30)</sup> Porém, estudos demonstram que não há interferência do resultado da PT se essa for realizada muitos anos após a vacinação,<sup>(13,31)</sup> uma vez que a resposta ao teste é praticamente nula e sem efeito 8-10 anos após a vacinação.<sup>(15,32)</sup> No presente estudo observou-se uma relação significativa de vacinação BCG com positividade da PT. Todos os pacientes no nosso estudo que tinham cicatriz vacinal haviam sido vacinados há mais de 15 anos (média de idade de 46 anos). A vacinação prévia<sup>(13,15,32)</sup> é mais comumente considerada um fator de confusão do que de associação causal.

No nosso estudo utilizamos a isoniazida por seis meses para a prevenção da tuberculose; alguns estudos recomendam que seja realizada uma avaliação cuidadosa para decidir sobre utilização de outros fármacos na prevenção da doença.<sup>(2,6,8,33)</sup>

No presente estudo, a FER preservada ( $eGFR \geq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) foi a única variável dependente associada com resultado positivo para a PT. Os efeitos imunológicos resultantes da uremia, como alterações da fagocitose, labilidade bacteriana e transformação dos linfócitos, podem acarretar um resultado negativo da PT.<sup>(2,34)</sup> Assim, na FER reduzida, foram observados resultados negativos da PT, como descrito em outro trabalho.<sup>(28)</sup>

A prevalência da ILTB nos transplantados renais no nosso estudo (18,5%) foi menor que a encontrada por Sester et al.,<sup>(35)</sup> que obtiveram PT positiva em 52,14%, porém semelhante ao estudo de Atasever et al. (13,6%).<sup>(6)</sup> Isso se deve provavelmente ao fato de que o estado de MG registrou baixos coeficientes de incidência de tuberculose nos últimos anos.<sup>(36)</sup>

O incremento da PT<sub>2</sub> em relação a PT<sub>1</sub> (resposta significativa) demonstra que é aconselhável realizá-la sempre quando uma primeira reação for negativa, haja vista que a maioria não respondeu a PT<sub>1</sub> (81%). Esse resultado já foi descrito em outros trabalhos quando a PT<sub>2</sub> foi realizada,<sup>(5,13)</sup> o que favoreceu a detecção da ILTB nos pacientes em uso de imunossupressão.<sup>(8)</sup> Apesar de o Programa Nacional de Controle da Tuberculose indicar a PT em pacientes transplantados, observa-se que, com o incremento significativo da PT<sub>2</sub>, novos estudos deverão ser realizados incluindo outras populações para avaliar a reativação imunológica e indicar o segundo teste na prática clínica, pois, caso esses sejam positivos, deve-se orientar a utilização de medicamentos de prevenção e assim evitar o desenvolvimento da tuberculose.

Nosso estudo tem como limitação a utilização da PT, a qual pode não refletir a realidade da ILTB devido a imunodeficiência dos linfócitos e variação dos esquemas imunossupressores prescritos. Alguns autores estudam a possibilidade de novos marcadores para o diagnóstico de ILTB e tuberculose para resolver essa limitação,

mas ainda não há evidências do uso de novos testes em transplantes de órgãos sólidos.<sup>(37,38)</sup>

Em conclusão, os fatores de risco observados para resultados positivos da PT na avaliação para ILTB em transplantados renais são contato com casos de tuberculose e FER preservada. A prevalência da ILTB foi baixa em transplantados renais. Uma PT<sub>2</sub> deve ser realizada nesses pacientes quando a PT<sub>1</sub> for negativa.

A PT deve ser realizada quando houver melhoria na função renal.

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos à Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais e ao seu Grupo de Pesquisa em Micobacterioses.

## REFERÊNCIAS

- Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. Dimensionamento dos transplantes no Brasil e em cada estado (2009-2016). Registro Brasileiro de Transplantes [serial on the Internet]. 2016 [cited 2017 Oct 1]. XXII(4):[Adobe Acrobat document, 102p.]. Available from <http://www.abto.org.br/abto03/Uplodad/file/RBT/2016/RBT2016-leitura.pdf>
- Mu-oz P, Rodríguez C, Bouza E. Mycobacterium tuberculosis infection in recipients of solid organ transplants. *Clin Infect Dis*. 2005;40(4):581-7. <https://doi.org/10.1086/427692>
- Lundin AP, Adler AJ, Berlyne GM, Friedman EA. Tuberculosis in patients undergoing maintenance hemodialysis. *Am J Med*. 1979;67(4):597-602. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(79\)90240-7](https://doi.org/10.1016/0002-9343(79)90240-7)
- Subramanian A, Dorman S; AST Infectious Diseases Community of Practice. Mycobacterium tuberculosis in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009; 9 Suppl 4:S57-62. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2009.02894.x>
- Ergun I, Ekmekci Y, Sengul S, Kutlay S, Dede F, Canbakan B, et al. Mycobacterium tuberculosis infection in renal transplant recipients. *Transplant Proc*. 2006;38(5):1344-5. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2006.03.029>
- Atasever A, Bacakoglu F, Toz H, Basoglu OK, Duman S, Basak K, et al. Tuberculosis in renal transplant recipients on various immunosuppressive regimens. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20(4):797-802. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfh691>
- Singh N, Paterson DL. Mycobacterium tuberculosis infection in solid-organ transplant recipients: Impact and implications for management. *Clin Infect Dis*. 1998;27(5):1266-77. <https://doi.org/10.1086/514993>
- Torre-Cisneros J, Doblas A, Aguado JM, San Juan R, Blanes M, Montejó M, et al. Tuberculosis after solid-organ transplant: incidence, risk factors, and clinical characteristics in the RESITRA (Spanish Network of Infection in Transplantation) cohort. *Clin Infect Dis*. 2009;48(12):1657-65. <https://doi.org/10.1086/599035>
- Subramanian AK, Morris MI; AST Infectious Diseases Community of Practice. Mycobacterium tuberculosis infectious in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2013;13 Suppl 4:68-76. <https://doi.org/10.1111/ajt.12100>
- Aguado JM, Herrero JA, Gavalda J, Torre-Cisneros J, Blanes M, Rufi G, et al. Clinical presentation and outcome of tuberculosis in kidney, liver, and heart transplant recipients in Spain. Spanish Transplantation Infection Study Group, GESITRA. *Transplantation*. 1997;63(9):1278-86. <https://doi.org/10.1097/00007890-199705150-00015>
- Fonseca JC, Caiiffa WT, Abreu MN, Farah Kde P, Carvalho Wda S, Spindola de Miranda S. Prevalence of latent tuberculosis infection and risk of infection in patients with chronic kidney disease undergoing hemodialysis in a referral center in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2013;39(2): 214-20. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132013000200013>
- Guida JP, Bignotto Rosane D, Urbini-Santos C, Alves-Filho G, Ribeiro Resende M, Mazzali M. Tuberculosis in renal transplant recipients: a Brazilian center registry. *Transplant Proc*. 2009;41(3):883-4. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2009.01.075>
- Conde MB, Melo FA, Marques AM, Cardoso NC, Pinheiro VG, Dalcin Pde T, et al. III Brazilian Thoracic Association Guidelines on tuberculosis. *J Bras Pneumol*. 2009;35(10):1018-48. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132009001000011>
- World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: WHO; c2017 [updated 2015; cited 2017 Oct 1] Guidelines on the management of latent tuberculosis infection; [about 2 screens]. [http://www.who.int/tb/publications/tbti\\_document\\_page/en/](http://www.who.int/tb/publications/tbti_document_page/en/)
- Ruffino-Netto A. Interpretation of the tuberculin test [Article in Portuguese]. *Rev Saude Publica*. 2006;40(3):546-7. <https://doi.org/10.1590/S0034-89102006000300026>
- Mayfield D, McLeod G, Hall P. The CAGE questionnaire: Validation of a new alcoholism instrument. *Am J Psychiatry*. 1974;131(10):1121-3.
- Reichert J, Araújo AJ, Gonçalves CM, Godoy I, Chatkin JM, Sales MP, et al. Smoking cessation guidelines-2008. *J Bras Pneumol*. 2008;34(10):845-80. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132008001000014>
- World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a World Health Organization Consultation. Geneva: World Health Organization; 2000.
- Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003;26 Suppl 1:S5-20. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.2007.S5>
- Métodos e critérios para o diagnóstico de Diabetes mellitus. In: Sociedade Brasileira de Diabetes. Tratamento e acompanhamento do Diabetes Mellitus-Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes. Rio de Janeiro: a sociedade; 2007. p. 14-5.
- Buron F, Hadj-Aissa A, Dubourg L, Morelon E, Steghens JP, Ducher M, et al. Estimating glomerular filtration rate in kidney transplant recipients: performance over time of four creatinine-based formulas. *Transplantation*. 2011;92(9):1005-11. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3182301602>
- Reis-Santos B, Gomes T, Horta BL, Maciel ELN. Prevalência de tuberculose em transplantados renais: revisão sistemática e meta-análise. *J Bras Nefrol*. 2013;35(3):206-213. <https://doi.org/10.5935/0101-2800.20130033>
- Van Zyl Smit RN, Pai M, Yew WW, Leung CC, Zumla A, Bateman ED, et al. Global lung health: the colliding epidemics of tuberculosis, tobacco smoking, HIV and COPD. *Eur Respir J*. 2010;35(1):27-33. <https://doi.org/10.1183/09031936.00072909>
- Bates MN, Khalakdina A, Pai M, Chang L, Lessa F, Smith KR. The risk of tuberculosis from exposure to tobacco smoke: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2007;167(4):335-42. <https://doi.org/10.1001/archinte.167.4.335>
- Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. *Ann Intern Med*. 2007;146(5):340-54. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-146-5-200703060-00006>
- Naqvi R, Akhtar S, Noor H, Saeed T, Bhatti S, Sheikh R, et al. Efficacy of isoniazid prophylaxis in renal allograft recipients. *Transplant Proc*. 2006;38(7):2057-8. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2006.06.010>
- Dooley KE, Tang T, Golub JE, Dorman SE, Cronin W. Impact of diabetes mellitus on treatment outcomes of patients with active tuberculosis. *Am J Trop Med Hyg*. 2009;80(4): 634-9. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2009.80.634>
- Torre J, Aguado JM, San Juan R, Andrés A, Sierra P, López-Medrano F, et al. Hepatitis C virus, an important risk factor for tuberculosis in immunocompromised: experience with kidney transplantation. *Transpl Int*. 2008;21(9):873-8. <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2008.00694.x>
- Naqvi R, Naqvi A, Akhtar S, Ahmed E, Noor H, Saeed T, et al. Use of isoniazid chemoprophylaxis in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(2):634-7. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfp489>
- Farhat M, Greenaway C, Pai M, Menzies D. False-positive tuberculin skin tests: what is the absolute effect of BCG and non-tuberculous mycobacteria? *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10(11):1192-204.
- Brasil. Ministério da Saúde. Informe eletrônico da tuberculose. Boletim Eletrônico Epidemiológico. 2009;9(2):1-4.
- Menzies D, Gardiner G, Farhat M, Greenaway C, Pai M. Thinking in three dimensions: a web-based algorithm to aid the interpretation of

- tuberculin skin test results. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008;12(5):498-505.
33. Currie AC, Knight SR, Morris PJ. Tuberculosis in renal transplant recipients: the evidence for prophylaxis. *Transplantation*. 2010;90(7):695-704. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3181ecea8d>
  34. Wauters A, Peetermans WE, Van de Brande P, De Moor B, Evenopoeel P, et al. The value of tuberculin skin testing in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(2):433-8. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfg569>
  35. Sester U, Junker H, Hodapp T, Schütz A, Thiele B, Meyerhans A, et al. Improved efficiency in detecting cellular immunity towards *M. tuberculosis* in patients receiving immunosuppressive drug therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(11):3258-68. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfl416>
  36. Brasil. Ministério da Saúde. O controle da tuberculose no Brasil: avanços, inovações e desafios. *Boletim Epidemiológico*. 2014;45(2):1-13.
  37. Kruh-Garcia NA, Schorey JS, Dobos KM. Exosomes: New Tuberculosis Biomarkers – Prospects From the Bench to the Clinic. In: Pere-Joan Cardona, editor. *Understanding Tuberculosis: global experiences and innovative approaches to the diagnosis*. Rijeka (Croatia): In Tech; 2012. p. 395-410.
  38. Wallis R, Pai M, Menzies D, Doherty TM, Walzl G, Perkins MD, et al. Biomarkers and diagnostics for tuberculosis: progress, needs, and translation into practice. *Lancet*. 2010;375(9729):1920-37. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60359-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60359-5)



# Impacto da radioterapia torácica na função respiratória e capacidade de exercício em pacientes com câncer de mama

Milena Mako Suesada<sup>1,a</sup>, Heloisa de Andrade Carvalho<sup>2,b</sup>,  
André Luis Pereira de Albuquerque<sup>1,c</sup>, João Marcos Salge<sup>1,d</sup>,  
Silvia Radwanski Stuart<sup>2,e</sup>, Teresa Yae Takagaki<sup>1,f</sup>

1. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
2. Departamento de Radiologia e Oncologia / Radioterapia, Instituto de Radiologia – InRad – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
- a. <http://orcid.org/0000-0002-7665-9704>
- b. <http://orcid.org/0000-0003-0979-7768>
- c. <http://orcid.org/0000-0003-3486-5240>
- d. <http://orcid.org/0000-0001-5121-0129>
- e. <http://orcid.org/0000-0002-0504-776X>
- f. <http://orcid.org/0000-0003-2277-2100>

Recebido: 9 maio 2017.

Aprovado: 13 fevereiro 2018.

Trabalho realizado no Departamento de Radiologia e Oncologia / Radioterapia, Instituto de Radiologia – InRad – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

## RESUMO

**Objetivo:** Avaliar o impacto da radioterapia torácica na função respiratória e capacidade de exercício em pacientes com câncer de mama. **Métodos:** Pacientes com câncer de mama com indicação de radioterapia torácica após tratamento cirúrgico e quimioterápico foram submetidas a TCAR, avaliação respiratória e avaliação da capacidade de exercício antes da radioterapia torácica e três meses após o término do tratamento. Foram realizados teste de força muscular respiratória, medição da mobilidade torácica e prova de função pulmonar completa para a avaliação respiratória; realizou-se teste de exercício cardiopulmonar para avaliar a capacidade de exercício. A dose total de radioterapia foi de 50,4 Gy (1,8 Gy/fração) na mama ou na parede torácica, incluindo ou não a fossa supraclavicular (FSC). Histogramas dose-volume foram calculados para cada paciente com especial atenção para o volume pulmonar ipsilateral que recebeu 25 Gy ( $V_{25}$ ), em números absolutos e relativos, e a dose pulmonar média. **Resultados:** O estudo incluiu 37 pacientes. Após a radioterapia, observou-se diminuição significativa da força muscular respiratória, mobilidade torácica, capacidade de exercício e resultados da prova de função pulmonar ( $p < 0,05$ ). A DLCO permaneceu inalterada. A TCAR mostrou alterações relacionadas à radioterapia em 87% das pacientes, o que foi mais evidente nas pacientes submetidas à irradiação da FSC. O  $V_{25}$  correlacionou-se significativamente com a pneumonite por radiação. **Conclusões:** Em nossa amostra de pacientes com câncer de mama, a radioterapia torácica parece ter causado perdas significativas na capacidade respiratória e de exercício, provavelmente por causa da restrição torácica; a irradiação da FSC representou um fator de risco adicional para o desenvolvimento de pneumonite por radiação.

**Descritores:** Neoplasias da mama; Radioterapia; Pneumonite por radiação; Testes de função respiratória; Teste de esforço.

## INTRODUÇÃO

Em câncer de mama, a radioterapia torácica pós-operatória é amplamente utilizada para reduzir os riscos de recorrência locorregional e para melhorar a sobrevida global.<sup>(1,2)</sup> No entanto, a irradiação de estruturas torácicas envolve riscos, principalmente para os pulmões.

A pneumonite por radiação (PR) é o efeito adverso mais significativo e geralmente aparece de um a quatro meses após o término da radioterapia.<sup>(3,4)</sup> A etiologia e a fisiopatologia da PR estão relacionadas à cascata de sinalização mediada por citocinas que causa dano precoce das células no espaço alveolar, progredindo para um processo inflamatório exsudativo agudo. Os sintomas clínicos incluem tosse, febre baixa, dispneia, fadiga e dor torácica pleurítica.<sup>(3-5)</sup> Esses sintomas podem se refletir em alterações nos valores da prova de função pulmonar (PFP), com redução da CVF, VEF<sub>1</sub>, CPT e DLCO.<sup>(3,4)</sup> A avaliação radiológica da toxicidade pulmonar geralmente tem sido realizada por meio da radiografia de tórax. No entanto, a TCAR provou se

sensível para detectar alterações precoces, mas não faz parte do seguimento de rotina.<sup>(6,7)</sup>

A lesão induzida por radioterapia também pode levar agudamente a comprometimento sistêmico, frequentemente definido como diminuição da capacidade de exercício e piora da qualidade de vida.<sup>(8-10)</sup> Essas mudanças têm sido avaliadas por meio de questionários específicos, mas a quantificação objetiva de tais mudanças, até onde sabemos, não foi realizada anteriormente. Em câncer de mama, isso deve ser cuidadosamente considerado em razão da melhora do prognóstico e da expectativa de vida nessas pacientes. Portanto, é essencial quantificar e investigar a limitação ao exercício após a radioterapia torácica a fim de identificar os mecanismos envolvidos.

O objetivo do presente estudo foi, portanto, quantificar o impacto agudo da radioterapia torácica na função respiratória e na capacidade de exercício em pacientes com câncer de mama três meses após a irradiação.

## Endereço para correspondência:

Helôisa de Andrade Carvalho. InRad, Travessa da Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 75, Portaria 3, CEP 05403-010, São Paulo, SP, Brasil.  
Tel.: 55 11 2661-6722. Fax: 55 11 3885-7036. E-mail: heloisa.carvalho@hc.fm.usp.br  
Apoio financeiro: Nenhum.

## MÉTODOS

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da instituição, e foi obrigatória a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido para a admissão. Os critérios de inclusão foram diagnóstico histológico confirmado de câncer de mama, indicação de irradiação pós-operatória, de acordo com o protocolo de rotina da instituição, e exigência de um período de pelo menos quatro semanas sem tratamento antes da radioterapia. Todas as pacientes tinham que ser tratadas inteiramente na instituição e foram selecionadas consecutivamente durante o período de um ano. Foram excluídas as pacientes com doença metastática, doença respiratória concomitante, doença neuromuscular ou reumatológica ou distúrbios cognitivos que impedissem a realização de PFP ou testes de exercício. As pacientes foram submetidas a TCAR de tórax, PFP completa, teste de exercício cardiopulmonar (TECP), teste de força muscular respiratória e medição da mobilidade torácica. Além disso, a escala de dispneia do *Medical Research Council* (MRC) foi aplicada para avaliar sintomas respiratórios durante as atividades cotidianas no período estudado.<sup>(11)</sup>

Todas as medições foram realizadas alguns dias (média de 2 a 5 dias) antes do início da radioterapia e três meses após o término do tratamento.

### Radioterapia

A radioterapia foi realizada com técnica conformada 3D. Toda a mama ou parede torácica foi irradiada com campos tangenciais opostos, e, quando necessário, foi realizada a irradiação adicional da fossa supraclavicular (FSC) com campo anterior direto. As pacientes foram tratadas com feixes de fótons de 6 MV e uma dose total de 50,4 Gy (28 × 1,8 Gy; 5 dias/semana). Histogramas dose-volume para o coração, pulmões e mama contralateral foram calculados sem correção de heterogeneidade dos tecidos (sistema de planejamento Eclipse; Varian®, Palo Alto, CA, EUA). O volume pulmonar ipsilateral que recebeu pelo menos 50% da dose (25 Gy =  $V_{25}$ ), correspondendo aos limites dos campos (ou ao real volume pulmonar irradiado), e a dose pulmonar média foram correlacionados com os resultados dos testes funcionais. O  $V_{25}$  foi calculado em números absolutos (cm<sup>3</sup>) e relativos (%).

### Avaliação da função pulmonar

As PFP completas foram realizadas com um pletismógrafo corporal (Elite DX; MedGraphics Corp., Saint Paul, MN, EUA). Foram medidos os seguintes parâmetros: CVF,  $VE_{F1}$ , capacidade inspiratória (CI), CPT, VR, ventilação voluntária máxima e DLCO. As medições foram expressas em volumes absolutos e percentuais dos valores previstos para a população brasileira<sup>(12-14)</sup> e foram realizadas de acordo com as diretrizes da *American Thoracic Society* (ATS)/*European Respiratory Society*.<sup>(15)</sup>

A força muscular respiratória foi avaliada por meio da medição da pressão inspiratória máxima (PI<sub>máx</sub>) e da pressão expiratória máxima (PE<sub>máx</sub>) de acordo

com as diretrizes da ATS.<sup>(16)</sup> Essas variáveis foram medidas por um transdutor de pressão (OEM Medical, Marshalltown, IA, EUA).

A cirtometria torácica foi utilizada para avaliar a mobilidade torácica ao nível axilar e ao nível do processo xifoide.<sup>(17)</sup> Foi solicitado às pacientes que realizassem uma expiração até o VR e então realizassem uma inspiração até a CPT, e calculou-se a diferença entre as duas medições.

### Avaliação da capacidade de exercício

O protocolo incremental máximo em cicloergômetro foi realizado de acordo com as recomendações da ATS,<sup>(18)</sup> utilizando o *CardiO<sub>2</sub> System*® (MedGraphics). Foram determinados os seguintes parâmetros: consumo de oxigênio ( $VO_2$ ; ml·min<sup>-1</sup>); produção de dióxido de carbono ( $VCO_2$ ; ml·min<sup>-1</sup>); razão de troca respiratória; ventilação minuto ( $V_E$ , l·min<sup>-1</sup>); volume corrente ( $V_T$ , ml); e FR (ciclos/min). O  $VO_2$  médio dos últimos 15 segundos de rampa foi considerado como sendo o consumo de oxigênio no pico do exercício ( $VO_{2pico}$ ). Durante o teste, o eletrocardiograma de 12 derivações, a pressão arterial e a oximetria de pulso foram monitorados. Além disso, dispneia e fadiga nos membros inferiores foram avaliados pela escala de Borg modificada a cada dois minutos.<sup>(19)</sup> Relações dinâmicas foram determinadas para avaliar as respostas metabólica ( $\Delta VO_2/\Delta$  carga de trabalho [W]; ml·min<sup>-1</sup>·W<sup>-1</sup>), cardiovascular ( $\Delta FC/\Delta VO_2$ ; batimentos·min<sup>-1</sup>·l·min<sup>-1</sup>), e respiratória ( $\Delta V_E/\Delta VCO_2$ ; l·min<sup>-1</sup>·l·min<sup>-1</sup>), conforme descrito anteriormente.<sup>(20)</sup> A reserva ventilatória foi calculada utilizando a relação  $V_E$  no pico do exercício/ventilação voluntária máxima como referência.

### TCAR

A TCAR foi realizada com cortes de 1 mm de espessura em incrementos de 10 mm, do ápice até a base dos pulmões, durante a inspiração máxima, sem o uso de meio de contraste i.v. As imagens foram analisadas e classificadas de acordo com a escala de Schratte-Sehn et al.<sup>(6)</sup> Resumidamente, a graduação dessa escala varia de zero (sem alterações) a 5 segundo a gravidade das anormalidades radiológicas. Um único radiologista, especializado em doenças pulmonares, avaliou e classificou todas as imagens de acordo com o protocolo.

### Classificação da PR e da dermatite por radiação

A PR foi classificada de acordo com os critérios de toxicidade de Cox et al.,<sup>(21)</sup> e a dermatite por radiação, de acordo com os critérios para eventos adversos cutâneos descritos por Freedman et al.<sup>(22)</sup> Os dois sistemas se baseiam na gravidade dos sintomas respiratórios e dermatológicos após a radioterapia, respectivamente.

### Análise estatística

As análises das variações entre os resultados do teste respiratório e de exercício obtidos antes e após a radioterapia foram realizadas utilizando o teste t de Student. Utilizou-se ANOVA para analisar a variância



dos resultados de TCAR, da gravidade da PR e da gravidade da pneumonite por radiação em relação a alterações nas variáveis da PFP e do TECP após o término da radioterapia. As diferenças nas alterações observadas nas variáveis respiratórias e de capacidade de exercício entre o grupo submetido a irradiação da FSC e o grupo submetido apenas a radioterapia torácica/de mama foram analisadas com o teste t de Student. As diferenças em mobilidade torácica e força muscular inspiratória entre as pacientes submetidas a mastectomia e as submetidas a sectorectomia foram analisadas por meio do teste t de Student para amostras independentes. O nível de significância adotado foi de 5% ( $p \leq 0,05$ ). A análise estatística dos dados foi realizada com o programa IBM SPSS Statistics, versão 20.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA).

## RESULTADOS

O estudo incluiu 40 pacientes do sexo feminino; sendo que 2 foram excluídas por terem desenvolvido metástase pleural e 1, por não ter comparecido à avaliação do terceiro mês. Portanto, a amostra final incluiu 37 pacientes. A média de idade da população estudada foi de  $53,5 \pm 10,9$  anos. Sete pacientes (18,9%) tinham histórico de tabagismo, mas apenas 1 era fumante durante o período estudado. Não foram observadas alterações significativas na média do índice de massa corpórea entre os dois momentos estudados, ou seja, antes e três meses após a radioterapia ( $28,2 \pm 4,4 \text{ kg/m}^2$  vs.  $28,2 \pm 4,8 \text{ kg/m}^2$ ). A Tabela 1 apresenta as mamas acometidas e as características do tratamento antes da radioterapia. A média de tempo entre a quimioterapia e a radioterapia foi de  $107,0 \pm 81,8$  dias. A FSC foi irradiada em 20 (54%) dos casos. Três meses após a radioterapia, 29 (78%) das pacientes haviam desenvolvido PR e 33 (89%) apresentavam toxicidade cutânea de acordo com as escalas adotadas (Tabela 2). Também foi observada piora dos sintomas respiratórios de acordo com a escala do MRC. Antes da radioterapia, 30 (81,2%) das pacientes não relataram sintomas (escore zero), e 7 (18,9%) apresentaram escore 1. Após a radioterapia, o número de pacientes sem sintomas diminuiu para 8 (21,6%), 24 (64,9%) apresentaram escore 1, e 5 (13,5%) apresentaram escore 2.

A Tabela 3 mostra a comparação dos valores calculados de dose pulmonar média (DPM) e de  $V_{25}$  (em números absolutos e relativos) entre as pacientes submetidas ou não a irradiação da FSC. Apenas o  $V_{25}$  % apresentou diferença significativa entre os dois grupos de pacientes.

Três meses após a radioterapia, constatou-se que houve uma perda significativa da PÍmáx e da PEmáx ( $p < 0,0001$  para ambas), bem como diminuição significativa da mobilidade torácica axilar e xifoide ( $p < 0,0001$ ). Quanto à PFP, com exceção da DLCO, detectou-se diminuição significativa da CVF,  $VEF_{1,}$  CPT e CI após a radioterapia (Tabela 4).

Os resultados do TECP máximo mostraram que houve diminuição significativa da carga de trabalho e do  $VO_{2\text{pico}}$  após a radioterapia ( $p < 0,05$ ). Também

foram detectadas reduções significativas do  $V_{E,}$  do  $V_T$  e da razão de troca respiratória, mas não da FR (Tabela 4). Todas essas alterações foram observadas apenas no pico do exercício.

As relações dinâmicas mostraram alterações significativas na resposta metabólica, e houve uma tendência de diminuição da resposta respiratória em comparação com a condição pré-radioterapia (Tabela 4). Todas as pacientes utilizaram uma média de 40% da reserva ventilatória no pico do exercício antes e após a radioterapia.

Todos os parâmetros respiratórios, bem como os obtidos a partir do teste de exercício, mostraram-se diminuídos quando foram incluídas pacientes submetidas a irradiação da FSC; no entanto, a única diminuição significativa foi para a mobilidade torácica ao nível do processo xifoide ( $p = 0,03$ ; Tabela 3).

Após a radioterapia, alterações foram identificadas em 87% das TCAR (Figura 1), e a distribuição segundo a classificação adotada<sup>(6)</sup> é apresentada na Tabela 5. Essas alterações foram mais proeminentes nas pacientes submetidas a irradiação da FSC.

Uma pior classificação da TCAR correlacionou-se significativamente com maior perda da CVF ( $p = 0,01$ ). Nenhuma das pacientes apresentou dermatite por radiação de grau maior que 2, e a presença de sintomas cutâneos correlacionou-se significativamente com reduções da mobilidade torácica ao nível do processo xifoide ( $p = 0,05$ ).

**Tabela 1.** Mama acometida e tratamentos realizados antes da radioterapia na amostra estudada (N = 37).

Parâmetros	Pacientes, n (%)
Lado da doença	
Direito	22 (59,5)
Esquerdo	14 (37,8)
Bilateral	1 (2,7)
Cirurgia	
Mastectomia	22 (59,5)
Sectorectomia	15 (40,5)
Quimioterapia	30 (81,1)
AC	10 (33,3)
Taxol	3 (10,0)
AC + taxol	13 (43,3)
FAC	3 (10,0)
CMF	1 (3,3)
Terapia hormonal	23 (62,1)
Tamoxifeno	14 (37,8)
Outro	9 (24,3)

AC: adriamicina + ciclofosfamida; FAC: fluorouracil + doxorrubicina + ciclofosfamida; e CMF: ciclofosfamida + metotrexate + fluorouracil.

**Tabela 2.** Incidência de pneumonite por radiação e dermatite por radiação três meses após a radioterapia na amostra estudada (N = 37).

Grau	0	1	2
Pneumonite por radiação	8 (21,6%)	19 (51,3%)	10 (27,1%)
Dermatite por radiação	4 (10,8%)	16 (43,3%)	17 (45,9%)

**Tabela 3.** Comparação dos valores dosimétricos, bem como dos resultados do teste respiratório e de exercício, entre as pacientes submetidas ou não a irradiação da fossa supraclavicular.

Variáveis	Irradiação da FSC		p
	Não	Sim	
<b>Valor dosimétrico</b>			
Dose pulmonar média, cGy	539,2 ± 168,1	738,5 ± 339,5	0,10
V <sub>25</sub> , cm <sup>3</sup>	114,6 ± 53	203,9 ± 127,8	0,10
V <sub>25</sub> %,	6,9 ± 3,0	11,7 ± 6,4	0,04
<b>Teste respiratório e de exercício</b>			
<b>Força muscular, cmH<sub>2</sub>O</b>			
Σ Plmáx	25,0 ± 16,3	24,7 ± 14,6	0,98
Σ PEmáx	15,5 ± 15,1	22,6 ± 16,5	0,27
<b>Mobilidade torácica, cm</b>			
Σ Axilar	1,3 ± 1,0	1,7 ± 0,8	0,21
Σ Xifoide	1,0 ± 1,4	1,9 ± 1,2	0,03
<b>Prova de função pulmonar</b>			
Σ CVF, l	0,14 ± 0,22	0,23 ± 0,23	0,13
Σ VEF <sub>1</sub> , l	0,11 ± 0,2	0,16 ± 0,17	0,19
<b>Teste de exercício</b>			
Σ Carga de trabalho, Watts	4,2 ± 1,49	17,4 ± 22,0	0,21
Σ VO <sub>2pico</sub> , ml/kg/min	0,96 ± 3,0	0,98 ± 2,1	0,98

FSC: fossa supraclavicular; V<sub>25</sub>: volume pulmonar ipsilateral que recebeu 25 Gy; e VO<sub>2pico</sub>: consumo de oxigênio no pico do exercício.

**Tabela 4.** Variação dos resultados de força muscular respiratória, mobilidade torácica, prova de função pulmonar e teste de exercício cardiopulmonar antes e três meses após a radioterapia.

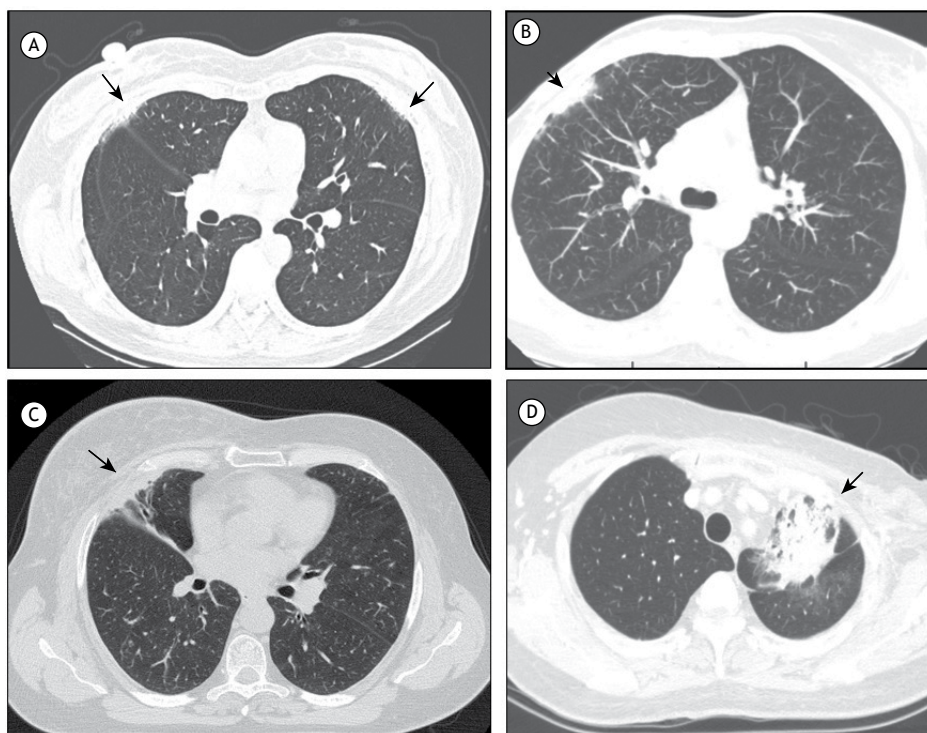
Variáveis	Pré-RT	Pós-RT	p
<b>Força muscular, cmH<sub>2</sub>O</b>			
Σ Plmáx	-95,6 ± 22,4	-71,8 ± 14,7	0,0001
Σ PEmáx	100,0 ± 23,0	80,9 ± 16,8	0,0001
<b>Mobilidade torácica, cm</b>			
Σ Axilar	4,1 ± 0,9	2,5 ± 0,7	0,0001
Σ Xifoide	3,0 ± 1,7	1,6 ± 1,4	0,0001
VVM, l/min	124,0 ± 33,6	111 ± 32,6	0,0001
<b>Prova de função pulmonar</b>			
Σ CVF, l	3,0 ± 0,8	2,8 ± 0,7	0,0001
Σ VEF <sub>1</sub> , l	2,4 ± 0,6	2,2 ± 0,6	0,0001
Σ CI, l	2,3 ± 0,5	2,1 ± 0,6	0,008
Σ CPT, l	4,7 ± 1,0	4,5 ± 0,9	0,01
Σ DLCO, mL/min/mmHg	21,4 ± 4,5	21,13 ± 4,5	0,56
<b>Teste de exercício cardiopulmonar</b>			
Σ W, Watts	96,5 ± 30	88,0 ± 20,8	0,04
Σ VO <sub>2pico</sub> , ml/kg/min	16,8 ± 3,0	15,6 ± 3,9	0,04
Σ V <sub>E</sub> pico, l/min	51,4 ± 14,0	45,0 ± 11,9	0,01
Σ RER <sub>pico</sub>	1,2 ± 0,1	1,1 ± 0,1	0,009
Σ FR <sub>pico</sub> , ciclos/min	35,6 ± 6,6	34,7 ± 5,9	0,46
Σ V <sub>Tpico</sub> , l	1,4 ± 0,3	1,2 ± 0,2	0,003
<b>Relação dinâmica</b>			
Σ Metabólica (ΔVO <sub>2</sub> /ΔW)	9,2 ± 1,6	10,0 ± 1,5	0,02
Σ Respiratória (ΔV <sub>E</sub> /ΔVCO <sub>2</sub> )	33,1 ± 5,0	31,4 ± 5,5	0,07
Σ Cardiovascular (ΔFC/ΔVO <sub>2</sub> )	73,6 ± 18,6	75,2 ± 18,2	0,50

RT: radioterapia; VVM: ventilação voluntária máxima; CI: capacidade inspiratória; W: carga de trabalho; VO<sub>2pico</sub>: consumo de oxigênio no pico do exercício; V<sub>E</sub>pico: ventilação minuto no pico do exercício; RER<sub>pico</sub>: respiratory exchange ratio (razão de troca respiratória) no pico do exercício; FR<sub>pico</sub>: FR no pico do exercício; V<sub>Tpico</sub>: volume corrente no pico do exercício; e VCO<sub>2</sub>: produção de dióxido de carbono.

As pacientes submetidas a mastectomia apresentaram maior perda da mobilidade torácica quando comparadas às outras pacientes (p = 0,06). A presença de dermatite por radiação grau 2 foi mais prevalente no primeiro grupo de pacientes (51% vs. 33% nas submetidas a cirurgia conservadora da mama).

## DISCUSSÃO

O presente estudo relata os resultados de uma análise prospectiva dos efeitos precoces da radioterapia torácica sobre a função respiratória em repouso e durante o exercício em pacientes tratadas para câncer de mama. Alterações nos resultados da PFP e nos



**Figura 1.** Imagens de TCAR mostrando características de pneumonite por radiação. Em A, imagem classificada como grau 1 em paciente submetida a tratamento bilateral. Em B, C e D, respectivamente, imagens classificadas como graus 2, 3 e 5.

**Tabela 5.** Classificação da TCAR após radioterapia na população total estudada (N = 37) e nas pacientes submetidas ou não a irradiação da fossa supraclavicular, segundo a escala de Schratte-Sehn et al.<sup>(6),a</sup>

Classificação da TCAR, grau	Total	Irradiação da FSC	
		Não (n = 17)	Sim (n = 20)
0	5 (13,5%)	3 (17,7%)	2 (10%)
1	17 (45,9%)	9 (52,9%)	8 (40%)
2	8 (21,6%)	3 (17,6%)	5 (25%)
3	5 (13,5%)	2 (11,8%)	3 (15%)
4	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
5	2 (5,4%)	0 (0,0%)	2 (10%)

FSC: fossa supraclavicular. <sup>a</sup>Graduação: 0 = sem alterações; 1 = espessamento septal, opacidades reticulares subpleurais; 2 = espessamento subpleural > 2 cm paralelo à parede torácica; 3 = bandas parenquimatosas ≥ 2,5 cm do pulmão em direção à superfície pleural; 4 = faveolamento, áreas císticas (> 1 cm de diâmetro), paredes espessadas; 5 = opacidades em vidro fosco, alterações radiológicas agudas.

achados radiológicos após a irradiação em pacientes com câncer de mama já foram descritas em estudos anteriores.<sup>(3,4,5,7)</sup> Em nosso estudo, a irradiação levou a efeitos negativos sobre a capacidade de exercício, a força muscular respiratória e a mobilidade torácica. Até onde sabemos, esses achados nunca foram publicados e revelam uma abordagem fisiológica da fadiga relacionada ao câncer, presente em mais de 30% dos pacientes com câncer de mama ao término da terapia.<sup>(23)</sup> Esses sintomas podem limitar as atividades cotidianas e aumentar a atrofia muscular, contribuindo para o comprometimento do desempenho físico. A incidência relatada de PR em pacientes com câncer de mama submetidos a radioterapia varia de 4,5% a 80%

em estudos prospectivos,<sup>(24-29)</sup> e esses resultados estão relacionados a volume pulmonar irradiado,<sup>(24,25)</sup> DPM,<sup>(6,27)</sup> idade,<sup>(4)</sup> *performance status* (estado de desempenho),<sup>(28)</sup> uso de quimioterapia<sup>(28)</sup> e uso de tamoxifeno.<sup>(29)</sup> No presente estudo, observamos uma incidência de PR de 78%, sendo 51% e 27% classificados como grau 1 e grau 2, respectivamente. A incidência de PR no presente estudo correlacionou-se com os resultados da escala do MRC, reforçando que a gravidade dos sintomas correlacionou-se com a diminuição das atividades cotidianas e da tolerância ao exercício.

A maioria das pacientes (81%) incluídas no presente estudo havia sido tratada anteriormente com quimioterapia, o que impede a análise de diferenças

entre pacientes tratadas ou não com quimioterapia. A quimioterapia por si só pode causar toxicidade pulmonar, entre outros efeitos colaterais. Portanto, um maior risco de PR pode estar presente quando a quimioterapia é associada à radioterapia.<sup>(30)</sup>

Constatamos que as pacientes que utilizaram tamoxifeno antes da radioterapia (61%) apresentaram perdas mais relevantes da mobilidade torácica do que as que não o utilizaram. No entanto, as alterações na força muscular e nos parâmetros de função pulmonar foram semelhantes em ambos os grupos.

No presente estudo, a alta incidência de dermatite por radiação (grau 1, em 43% dos pacientes; e grau 2, em 46%) corrobora outros estudos.<sup>(22,31)</sup> Tanto o grau da dermatite por radiação quanto o tratamento com irradiação da FSC correlacionaram-se significativamente com a diminuição da mobilidade torácica ao nível do processo xifoide. Esses resultados sugerem fortemente que a perda da mobilidade torácica pode estar associada à gravidade da toxicidade cutânea e à irradiação da FSC. No entanto, esses achados podem estar relacionados não apenas à irradiação da FSC, mas também ao fato de que pacientes com tumores mais avançados haviam sido submetidas a mastectomia ou a cirurgia axilar mais extensa, e, consequentemente, a irradiação da FSC havia sido prescrita.

Dunlap et al.<sup>(32)</sup> sugeriram que a toxicidade torácica pode afetar os músculos, o tecido conjuntivo, o feixe neurovascular e os ossos. Além disso, Kinsella et al.<sup>(33)</sup> mostraram que doses acima de 60 Gy correlacionaram-se com sintomas de disfunção nervosa, incluindo parestasia, fraqueza e dor. Esses estudos reforçam a hipótese de que a radioterapia para tratamento do câncer de mama pode acabar causando restrição torácica, o que diminuiria a capacidade de contração muscular e de geração de força muscular, por fim levando a fraqueza muscular. Nossas pacientes apresentaram diminuição da PÍmáx e da PEmáx, que também pode ser encontrada no comprometimento da função pulmonar. A fraqueza da musculatura inspiratória afeta o esforço de CI máximo, causando redução da CPT e da CI. Por outro lado, a fraqueza muscular expiratória afeta o esforço expiratório máximo, levando a aumento do VR.

Alguns estudos<sup>(3,4,7)</sup> demonstraram anormalidades nas trocas gasosas, na PFP e radiológicas causadas pela irradiação do câncer de mama. No presente estudo, a DLCO foi a única variável sem alteração significativa, diferentemente de outros estudos na literatura. Erven et al.<sup>(34)</sup> sugeriram que a CPT foi o parâmetro mais afetado e que essa redução provavelmente se relacionou à diminuição da elasticidade do parênquima na porção irradiada do pulmão, o que poderia ser devido a fibrose e poderia explicar novas reduções da DLCO. Nossos resultados indicam que a redução da CPT provavelmente se relacionou às alterações na força muscular respiratória e na mobilidade torácica. Além disso, as TCAR mostraram uma alta incidência de alterações parenquimatosas após a radioterapia; no entanto, elas estavam confinadas principalmente

ao parênquima pulmonar junto à superfície pleural e à parede torácica — a TCAR foi classificada como grau 1-2 em 66% dos casos, e, em apenas 2 (5,4%), como grau 5. A baixa incidência de alterações parenquimatosas graves provavelmente preservou a DLCO em nossas pacientes, mas esse fato também limitou o poder estatístico da análise de eventos graves.

Como esperado, a inclusão da irradiação da FSC no tratamento relacionou-se a maior gravidade da PR e das alterações radiológicas. A perda da mobilidade torácica ao nível do processo xifoide também foi significativamente maior nessas pacientes. Mais uma vez, esse achado pode ser confundido com o tipo de cirurgia realizado em casos mais avançados.

Do mesmo modo, o  $V_{25}\%$  foi significativamente maior nas pacientes submetidas a tratamento de irradiação da FSC. O  $V_{25}$  já foi descrito anteriormente como preditor de toxicidade pulmonar em um estudo com escalonamento de dose em radioterapia para câncer de pulmão.<sup>(35)</sup> No entanto, valores de  $V_{20}\%$  maiores que 30% também foram definidos como causadores de maior risco de PR, resultando em comprometimento radiológico e funcional.<sup>(36)</sup> Optamos pelo  $V_{25}$  para correlacionar nossos resultados com os volumes pulmonares, que são incluídos nos limites dos campos para radioterapia em pacientes com câncer de mama. Apenas o  $V_{25}\%$  correlacionou-se com o comprometimento funcional/radiológico, em concordância com as restrições já definidas que estão relacionadas à porcentagem de volume pulmonar irradiado que recebe uma determinada dose.<sup>(37)</sup> No entanto, minimizar o  $V_{25}$  para 100 cm<sup>3</sup> ou menos também pode ser uma estratégia para reduzir a toxicidade pulmonar<sup>(4)</sup> por irradiação do câncer de mama. A DPM não se relacionou a nenhuma anormalidade, provavelmente em razão da pequena quantidade de tecido pulmonar irradiado em pacientes com câncer de mama.

Poucas investigações avaliaram a capacidade de exercício como um preditor de PR. Miller et al.<sup>(38)</sup> utilizaram o teste de caminhada de seis minutos em pacientes com câncer de pulmão e constataram que uma boa capacidade funcional e bons resultados na PFP antes da radioterapia aparentemente reduziram o risco de PR. Em nosso estudo, o TECP foi escolhido para essa avaliação, pois permite uma avaliação global das respostas integradas ao exercício.<sup>(18)</sup> Observamos uma diminuição significativa da carga de trabalho, do  $VO_{2\text{pico}}$  e do  $V_{E_T}$ ,  $V_T$  e razão de troca respiratória no pico do exercício.

Normalmente, o  $VO_2$  aumenta quase que no mesmo ritmo que a carga de trabalho, e essa relação ( $\Delta VO_2/\Delta W$ ) reflete a eficiência do componente metabólico ligado aos músculos esqueléticos. Uma alta relação  $\Delta VO_2/\Delta W$  após a radioterapia pode refletir uma grande sobrecarga relacionada ao excesso de trabalho realizado pelos músculos ventilatórios, restrição da mobilidade torácica e redução na expansão do  $V_T$  durante o exercício. Menor ventilação e  $V_T$  reforçam a restrição torácica após a intervenção, o que está de acordo com os menores resultados de citometria e volume pulmonar encontrados

em nosso estudo. Apesar dessa possível sobrecarga dos músculos ventilatórios, não encontramos limitação ventilatória definitiva. Por fim, não podemos excluir um componente adicional de limitação muscular periférica, já que o  $VO_2$  estava reduzido e a fadiga de membros inferiores segundo a escala de Borg modificada estava aumentada após a radioterapia.

A diminuição do desempenho no exercício, sem limitação ventilatória ou cardiovascular, indica que nossos pacientes apresentaram menor tolerância ao exercício três meses após a radioterapia. Esses achados reforçam nossos resultados qualitativos da escala do MRC e podem ser parte da chamada fadiga relacionada ao câncer<sup>(39-41)</sup>; no entanto, são necessários mais estudos para melhorar a determinação dos mecanismos envolvidos.

O fato de o presente estudo ter sido projetado para avaliar os efeitos precoces da radiação pode representar uma limitação, pois esses efeitos podem ser reversíveis

ou não. Espera-se que reações tardias estejam presentes pelo menos seis meses após o final do tratamento, podendo se refletir em fibrose, com ou sem sintomas ou manifestações clínicas.<sup>(5,34)</sup> Portanto, é necessário um período de acompanhamento de longo prazo para avaliar o desfecho dessas pacientes e o impacto dos nossos achados em sua qualidade de vida.

Concluindo, a radioterapia torácica para câncer de mama pode levar agudamente a comprometimento da capacidade funcional e do desempenho no exercício. O impacto negativo sobre o sistema respiratório foi caracterizado por fraqueza muscular e restrição da mobilidade torácica que podem causar diminuição nos resultados da PFP. Houve diminuição significativa nos resultados do TECP máximo. O  $V_{25}$  % correlacionou-se com maior risco de PR. Por fim, a inclusão de irradiação da FSC nos campos de tratamento representa um potencial fator de risco para o desenvolvimento de PR com repercussões funcionais.

## REFERÊNCIAS

- Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, Rose C, Andersson M, Bach F, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med*. 1997;337(14):949-55. <https://doi.org/10.1056/NEJM199710023371401>
- Minor GI, Yashar CM, Spanos WJ Jr, Jose BO, Silverman CL, Carrascosa LA, et al. The relationship of radiation pneumonitis to treated lung volume in breast conservation therapy. *Breast J*. 2006;12(1):48-52. <https://doi.org/10.1111/j.1075-122X.2006.00180.x>
- Jaén J, Vázquez G, Alonso E, León A, Guerrero R, Almansa JF. Changes in pulmonary function after incidental lung irradiation for breast cancer: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;65(5):1381-8. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.03.008>
- Krengli M, Sacco M, Loi G, Masini L, Ferrante D, Gambaro G, et al. Pulmonary changes after radiotherapy for conservative treatment of breast cancer: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;70(5):1460-7. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.08.050>
- Chopra RR, Bogart JA. Radiation therapy-related toxicity (including pneumonitis and fibrosis). *Hematol Oncol Clin North Am*. 2010;24(3):625-42. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2010.03.009>
- Schratter-Sehn AU, Schurawitzki M, Zach M, Schratter M. High-resolution computed tomography of the lungs in irradiated breast cancer patients. *Radiother Oncol*. 1993;27(3):198-202. [https://doi.org/10.1016/0167-8140\(93\)90074-I](https://doi.org/10.1016/0167-8140(93)90074-I)
- Järvenpää R, Holli K, Pitkänen M, Hyödynmaa S, Rajala J, Lahtela SL, et al. Radiological pulmonary findings after breast cancer irradiation: a prospective study. *Acta Oncol*. 2006;45(1):16-22. <https://doi.org/10.1080/02841860500334921>
- Whelan TJ, Levine M, Julian J, Kirkbride P, Skingley P. The effects of radiation therapy on quality of life of women with breast carcinoma: results of a randomized trial. *Ontario Clinical Oncology Group. Cancer*. 2000;88(10):2260-6. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(20000515\)88:10<2260::AID-CNCR9>3.0.CO;2-M](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(20000515)88:10<2260::AID-CNCR9>3.0.CO;2-M)
- Markes M, Brockow T, Resch KL. Exercise for women receiving adjuvant therapy for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;18(4):CD005001. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005001.pub2>
- Dimeo F, Schwartz S, Wesel N, Voigt A, Thiel E. Effects of an endurance and resistance exercise program on persistent cancer-related fatigue after treatment. *Ann Oncol*. 2008;19(8):1495-9. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdn068>
- Kovellis D, Segretti NO, Probst VS, Lareau SC, Brunetto AF, Pitta F. Validation of the Modified Pulmonary Functional Status and Dyspnea Questionnaire and the Medical Research Council scale for use in Brazilian patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Bras Pneumol*. 2008;34(12):1008-18. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132008001200005>
- Neder JA, Andreoni S, Castelo-Filho A, Nery LE. Reference values for lung function tests. I. Static volumes. *Braz J Med Biol Res*. 1999;32(6):703-17. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X1999000600006>
- Pereira CA, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2007;33(4):397-406. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132007000400008>
- Neder JA, Andreoni S, Peres C, Nery LE. Reference values for lung function tests. III. Carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). *Braz J Med Biol Res*. 1999;32(6):729-37. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X1999000600008>
- Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319-38. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00034805>
- American Thoracic Society/European Respiratory Society. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(4):518-624. <https://doi.org/10.1164/rccm.166.4.518>
- Kakizaki F, Shibuya M, Yamazaki T, Yamada M, Suzuki H, Homma I. Preliminary Report of the Effects of Respiratory Muscle Stretch Gymnastics on Chest Wall Mobility in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Cardiopulm Rehabil*. 1999;19(6):390-1. <https://doi.org/10.1097/00008483-199911000-00015>
- American Thoracic Society/American College of Chest Physicians. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(2):212-77.
- O'Donnell DE. Breathlessness in patients with chronic airflow limitation. Mechanisms and management. *Chest* 1994;106(3):904-12.
- Neder JA, Nery LE, Peres C Whipp BJ. Reference values for dynamic responses to incremental cycle ergometry in males and females aged 20 to 80. *Am J Resp Crit Care Med*. 2001;164(8 Pt 1):1481-6. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.164.8.2103007>
- Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;31(5):1341-6. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(95\)00060-C](https://doi.org/10.1016/0360-3016(95)00060-C)
- Freedman GM, Li T, Nicolau N, Chen Y, Ma CC, Anderson PR. Breast intensity-modulated radiation therapy reduces time spent with acute dermatitis for women of all breast sizes during radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;74(3):689-94. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.08.071>
- Evans ES, Battaglini CL, Groff DG, Hackney AC. Aerobic exercise intensity in breast cancer patients: a preliminary investigation. *Integr Cancer Ther*. 2009;8(2):139-47. <https://doi.org/10.1177/1534735409335506>
- Kubo A, Osaki K, Kawanaka T, Furutani S, Ikushima H, Nishitani

- H. Risk factors for radiation pneumonitis caused by whole breast irradiation following breast-conservative surgery. *J Med Invest.* 2009;56(3-4):99-110. <https://doi.org/10.2152/jmi.56.99>
25. Kahan Z, Csenki M, Varga Z, Szil E, Cserhati A, Balogh A, et al. The risk of early and late lung sequelae after conformal radiotherapy in breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;68(3):673-81. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.12.016>
  26. Rancati T, Wennberg B, Lind P, Svane G, Gagliardi G. Early clinical and radiological pulmonary complications following breast cancer radiation therapy: NTCP fit with four different models. *Radiother Oncol.* 2007;82(3):308-16. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2006.12.001>
  27. Rodrigues G, Lock M, D'Souza D, Yu E, Dyk JV. Prediction of radiation pneumonitis by dose - volume histogram parameters in lung cancer—a systematic review. *Radiother Oncol.* 2004;71(2):127-38. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2004.02.015>
  28. Hernberg M, Virkkunen P, Maasilta P, Keyriläinen J, Blomqvist C, Bergh J, et al. Pulmonary toxicity after radiotherapy in primary breast cancer patients: results from a randomized chemotherapy study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;52(1):128-36. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(01\)01760-6](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(01)01760-6)
  29. Azria D, Gourgou S, Sozzi WJ, Zouhair A, Mirimanoff RO, Kramar A, et al. Concomitant use of tamoxifen with radiotherapy enhances subcutaneous breast fibrosis in hypersensitive patients. *Br J Cancer.* 2004;91(7):1251-60. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602146>
  30. Segawa Y, Takigawa N, Kataoka M, Takata I, Fujimoto N, Ueoka H. Risk factors for development of radiation pneumonitis following radiation therapy with or without chemotherapy for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;39(1): 91-8. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(97\)00297-6](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(97)00297-6)
  31. Osako T, Oguchi M, Kumada M, Nemoto K, Iwase T, Yamashita T. Acute radiation dermatitis and pneumonitis in Japanese breast cancer patients with whole breast hypofractionated radiotherapy compared to conventional radiotherapy. *Jpn J Clin Oncol.* 2008;38(5):334-8. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyn030>
  32. Dunlap NE, Cai J, Biedermann GB, Yang W, Benedict SH, Sheng K, et al. Chest wall volume receiving >30Gy predicts risk of severe pain and/or rib fracture after lung stereotactic body radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(3):796-801. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.02.027>
  33. Kinsella TJ, Sindelar WF, Deluca AM, Pezeshkpour G, Smith R, Maher M, et al. Tolerance of peripheral nerve to intraoperative radiotherapy (IORT): clinical and experimental studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1985;11(9):1579-85. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(85\)90209-3](https://doi.org/10.1016/0360-3016(85)90209-3)
  34. Erven K, Weltens C, Nackaerts K, Fieuws S, Decramer M, Lievens Y. Changes in pulmonary function up to 10 years after locoregional breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82(2):701-7. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.12.058>
  35. Armstrong JG, Zelefsky MJ, Leibel SA, Burman C, Han C, Harrison LB, et al. Strategy for dose escalation using 3-dimensional conformal radiation therapy for lung cancer. *Ann Oncol.* 1995;6(7):693-7. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.annonc.a059286>
  36. Blom Goldman U, Anderson M, Wennberg B, Lind P. Radiation pneumonitis and pulmonary function with lung dose-volume constraints in breast cancer irradiation. *J Radiother Pract.* 2014;13(2):211-217. <https://doi.org/10.1017/S1460396913000228>
  37. Marks LB, Bentzen SM, Deasy JO, Kong FM, Bradley JD, Vogelius IS, et al. Radiation dose-volume effects in the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(3 Suppl):S70-6. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.06.091>
  38. Miller KL, Kocak Z, Kahn D, Zhou SM, Baydush A, Hollis D, et al. Preliminary report of the 6-minute walk test as a predictor of radiation-induced pulmonary toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;62(4):1009-13. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2004.12.054>
  39. Mock V, Pickett M, Ropka ME, Muscari Lin E, Stewart KJ, Rhodes VA, et al. Fatigue and quality of life outcomes of exercise during cancer treatment. *Cancer Pract.* 2001;9(3):119-27. <https://doi.org/10.1046/j.1523-5394.2001.009003119.x>
  40. Griffith K, Wenzel J, Shang J, Thompson C, Stewart K, Mock V. Impact of a walking intervention on cardiopulmonary fitness, self-reported physical function, and pain in patients undergoing treatment for solid tumors. *Cancer* 2009;115(20):4874-84. <https://doi.org/10.1002/cncr.24551>
  41. Ryan JL, Carroll JK, Ryan EP, Mustian KM, Fiscella K, Morrow GR. Mechanisms of cancer-related fatigue. *Oncologist* 2007;12 Suppl 1:22-34. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.12-S1-22>



## Tabagismo entre asmáticos: avaliação por autorrelato e dosagem de cotinina urinária

Gabriela Pimentel Pinheiro<sup>1,2,a</sup>, Carolina de Souza-Machado<sup>1,3,b</sup>,  
Andréia Guedes Oliva Fernandes<sup>4,c</sup>, Raquel Cristina Lins Mota<sup>5,d</sup>,  
Liranei Limoeiro Lima<sup>2,e</sup>, Diego da Silva Vasconcellos<sup>6,f</sup>,  
Ives Pereira da Luz Júnior<sup>7,g</sup>, Yvonbergues Ramon dos Santos Silva<sup>7,h</sup>,  
Valmar Bião Lima<sup>1,4,i</sup>, Sérgio Telles de Oliveira<sup>8,j</sup>, Luane Marques de Mello<sup>9,k</sup>,  
Ricardo David Couto<sup>10,l</sup>, José Miguel Chatkin<sup>11,m</sup>,  
Constança Margarida Sampaio Cruz<sup>12,13,n</sup>, Álvaro Augusto Cruz<sup>1,14,o</sup>

1. Programa para o Controle da Asma na Bahia – ProAR – Universidade Federal da Bahia – UFBA – Salvador (BA) Brasil.
2. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia – UFBA – Salvador (BA) Brasil.
3. Escola de Enfermagem, Universidade Federal da Bahia – UFBA – Salvador (BA) Brasil.
4. Programa de Pós-Graduação em Medicina em Saúde, Universidade Federal da Bahia – UFBA – Salvador (BA) Brasil.
5. Hospital Heliópolis, São Paulo (SP) Brasil.
6. Programa de Pós-Graduação em Química, Universidade Federal da Bahia – UFBA – Salvador (BA) Brasil.
7. Laboratório de Química Analítica e Ambiental, Instituto de Química, Universidade Federal da Bahia – UFBA – Salvador (BA) Brasil.
8. Departamento de Química Analítica, Instituto de Química, Universidade Federal da Bahia – UFBA – Salvador (BA) Brasil.
9. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto (SP) Brasil.
10. Laboratório de Bioquímica Clínica, Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal da Bahia – UFBA – Salvador (BA) Brasil.
11. Escola de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.
12. Programa de Pós-Graduação em Medicina e Saúde Humana, Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador (BA) Brasil.
13. Obras Sociais Irmã Dulce, Hospital Santo Antônio, Salvador (BA) Brasil.
14. Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia – UFBA – Salvador (BA) Brasil.

Recebido: 4 setembro 2017.

Aprovado: 26 março 2018.

Trabalho realizado no Programa para o Controle da Asma na Bahia – ProAR – Universidade Federal da Bahia – UFBA – Salvador (BA) Brasil.

### Endereço para correspondência:

Gabriela Pimentel Pinheiro. Programa para o Controle da Asma na Bahia (ProAR), Centro de Saúde Carlos Gomes, Rua Carlos Gomes, 270, 7º andar, CEP 40060-330, Salvador, BA, Brasil.

Tel.: 55 71 3321-8467. E-mail: pimentelgabriela@yahoo.com.br

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico/Programa de Apoio a Núcleos de Excelência (CNPq/PRONEX edital 020/2009), da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia (FAPESB, auxílio 6353 PNX 0018/2009) e de GlaxoSmithKline, programa *Trust in Science, investigator initiated grant* (2012-2015).

a. <http://orcid.org/0000-0002-6088-2805>; b. <http://orcid.org/0000-0001-7328-9608>; c. <http://orcid.org/0000-0001-5584-5658>;

d. <http://orcid.org/0000-0001-9723-8717>; e. <http://orcid.org/0000-0002-6129-8221>; f. <http://orcid.org/0000-0003-2247-4883>;

g. <http://orcid.org/0000-0002-9640-0193>; h. <http://orcid.org/0000-0003-0297-5226>; i. <http://orcid.org/0000-0001-8479-3666>;

j. <http://orcid.org/0000-0002-8874-7736>; k. <http://orcid.org/0000-0002-4462-8364>; l. <http://orcid.org/0000-0003-2119-437X>;

m. <http://orcid.org/0000-0002-4343-025X>; n. <http://orcid.org/0000-0002-3885-4314>; o. <http://orcid.org/0000-0002-7403-3871>

### RESUMO

**Objetivo:** Descrever a frequência de tabagismo ativo entre pacientes com asma e indivíduos sem asma, usando questionários padronizados e dosagem de cotinina urinária. **Métodos:** Estudo transversal realizado em Salvador (BA), com 1.341 indivíduos, sendo 498 com asma grave, 417 com asma leve/moderada e 426 sem asma. O tabagismo foi identificado por meio de autorrelato utilizando questionários e por mensuração da cotinina urinária. Para a comparação das variáveis estudadas, utilizaram-se os testes do qui-quadrado e de Kruskal-Wallis. **Resultados:** Dos 55 participantes (4,1%) que se declararam tabagistas atuais, 5, 17 e 33 eram dos grupos asma grave, asma leve/moderada e sem asma, respectivamente. Desses 55, 32 (58,2%) eram tabagistas diários e 23 (41,8%) eram tabagistas ocasionais. Observaram-se níveis elevados de cotinina urinária entre não fumantes autodeclarados e tabagistas progressos, especialmente no grupo asma grave, o que sugere omissão do hábito atual de fumar. A carga tabágica entre os fumantes e a proporção de ex-tabagistas foram maiores no grupo asma grave do que no grupo asma leve/moderada. **Conclusões:** O tabagismo progresso esteve associado à asma grave. Tabagismo atual também foi observado em alguns pacientes com asma grave e detectou-se omissão em alguns casos. A investigação de tabagismo deve ser meticulosa em pacientes com asma grave e a entrevista desses deve ser complementada por uma avaliação objetiva.

**Descritores:** Asma; Fumar; Cotinina.

### INTRODUÇÃO

O tabagismo é reconhecido mundialmente como uma doença crônica resultante da dependência da nicotina e um fator de risco para o desenvolvimento e agravamento das doenças respiratórias crônicas, como asma e DPOC.<sup>(1)</sup> Considerado uma das principais causas de mortes evitáveis, o hábito tabágico associa-se a maiores custos para a saúde, morbidade e mortalidade, sendo responsável por mais de 6 milhões de mortes anuais.<sup>(2)</sup>

A asma é uma doença crônica com alta prevalência, variando de 1% a 16% na população mundial.<sup>(3,4)</sup> Na cidade de Salvador (BA), 13,4% dos adolescentes e 5,1% dos adultos apresentam a doença.<sup>(5,6)</sup> O tabagismo relaciona-se diretamente com a falta de controle e maior gravidade da asma, aumentando o risco de exacerbações, declínio da função pulmonar, dispneia persistente<sup>(7)</sup> e limitação na resposta ao tratamento com corticosteroides.<sup>(8)</sup> Apesar disso, pacientes asmáticos ainda fumam. Um estudo realizado na cidade de São Paulo (SP) encontrou uma frequência de 3% e 33% de asmáticos fumantes atuais e progressos autodeclarados, respectivamente.<sup>(9)</sup>

A exposição ao tabagismo pode ser avaliada através do autorrelato dos pacientes e da mensuração de marcadores biológicos, como monóxido de carbono no ar exalado, carboxi-hemoglobina sanguínea, tiocianato, nicotina e cotinina, que podem ser mensurados em saliva, plasma e urina.<sup>(10)</sup> Frequentemente utiliza-se o autorrelato pela facilidade e baixo custo, mas é um método de avaliação mais vulnerável à omissão de dados.<sup>(11)</sup>

Entre esses biomarcadores, a cotinina, produto específico da metabolização da nicotina, é considerada o mais recomendado por não sofrer influência de outras exposições.<sup>(12)</sup> A técnica para sua mensuração é confiável<sup>(12-16)</sup> e permite identificar uma exposição ocorrida em 19-40 h antes da coleta da amostra de urina<sup>(17-19)</sup> devido a sua baixa excreção renal, facilitando sua detecção através de análises laboratoriais e preenchendo os pré-requisitos de especificidade.<sup>(20)</sup>

Portanto, o objetivo do presente estudo foi avaliar a frequência de tabagismo ativo entre pacientes com diferentes níveis de gravidade da asma e em indivíduos sem asma na cidade de Salvador (BA) por meio de questionários padronizados e da medida objetiva de exposição à fumaça do cigarro através da dosagem da cotinina urinária.

## MÉTODOS

### *Delineamento do estudo*

Este é um estudo transversal envolvendo pacientes com diagnóstico de asma, conduzido entre 2013 e 2015 no Núcleo de Excelência em Asma da Universidade Federal da Bahia, em Salvador, um centro de pesquisa vinculado ao Programa para o Controle da Asma na Bahia (ProAR).

O presente estudo está vinculado ao projeto principal intitulado "Fatores de risco, biomarcadores e endofenótipos da asma grave", um estudo de caso-controle que avaliou pacientes com asma grave, tendo dois grupos controle: participantes com asma leve/moderada e participantes sem asma.

### *Seleção e amostragem*

Foram estudados 1.341 indivíduos, dos quais 915 eram asmáticos, sendo 417 diagnosticados com asma leve/moderada e 498 diagnosticados com asma grave (acompanhados no ProAR), assim como 426 indivíduos sem asma.

Os participantes com asma grave foram classificados previamente, no momento de admissão no ProAR, quando ainda não estavam em tratamento regular e seguiram em acompanhamento desde então. Os pacientes com asma leve/moderada e indivíduos sem asma foram recrutados por intermédio de anúncios em meios de comunicação, áreas/transportes públicos e indicações de outros participantes. Todos os pacientes com asma foram classificados quanto ao nível de gravidade segundo os critérios da *Global Initiative for Asthma* de 2012.<sup>(21)</sup>

Foram incluídos participantes de ambos os sexos, com idade maior ou igual a 18 anos, residentes em Salvador ou em sua região metropolitana e que eram usuários do Sistema Único de Saúde. Os participantes com asma grave estavam em tratamento regular há pelo menos seis meses. Não foram incluídos pacientes com diagnóstico de comorbidades que dificultassem a avaliação do controle da asma (insuficiência cardíaca congestiva, acidente vascular cerebral, miopatias, neoplasia avançada, doenças psiquiátricas ou outras doenças pulmonares) ou com história de tabagismo maior que 10 anos-maço, pela dificuldade de diagnóstico diferencial com DPOC. Ao final do estudo, foram excluídos alguns participantes por diferentes razões, como problemas com a amostra de urina, abandono do tratamento, exacerbação de comorbidades que dificultaram a avaliação do paciente, entre outras (Figura 1).

### *Participantes com asma grave*

O diagnóstico de asma grave foi validado segundo critérios da *Global Initiative for Asthma*<sup>(21)</sup> em auditoria realizada em prontuários dos pacientes por dois especialistas durante a fase de seleção. Em caso de divergências quanto ao diagnóstico e à classificação, um terceiro especialista era consultado. Ao final dessa etapa, 949 pacientes que preencheram os critérios de inclusão foram contatados via telefone e convidados a comparecer ao Núcleo de Excelência em Asma. Desses, apenas 553 compareceram e foram submetidos à avaliação clínica e espirométrica. Depois disso, 55 indivíduos foram excluídos, totalizando uma amostra de 498 participantes nesse grupo (Figura 1).

### *Participantes com asma leve/moderada e sem asma*

Um total de 2.526 pacientes com asma leve/moderada e indivíduos sem asma foram contatados para uma pré-triagem. Desses, 484 indivíduos com asma leve/moderada foram incluídos no estudo, mas ao final, apenas 417 completaram todas as avaliações. Com o propósito de comparação foram incluídos 464 indivíduos sem asma, mas apenas 426 completaram todas as avaliações estabelecidas (Figura 1).

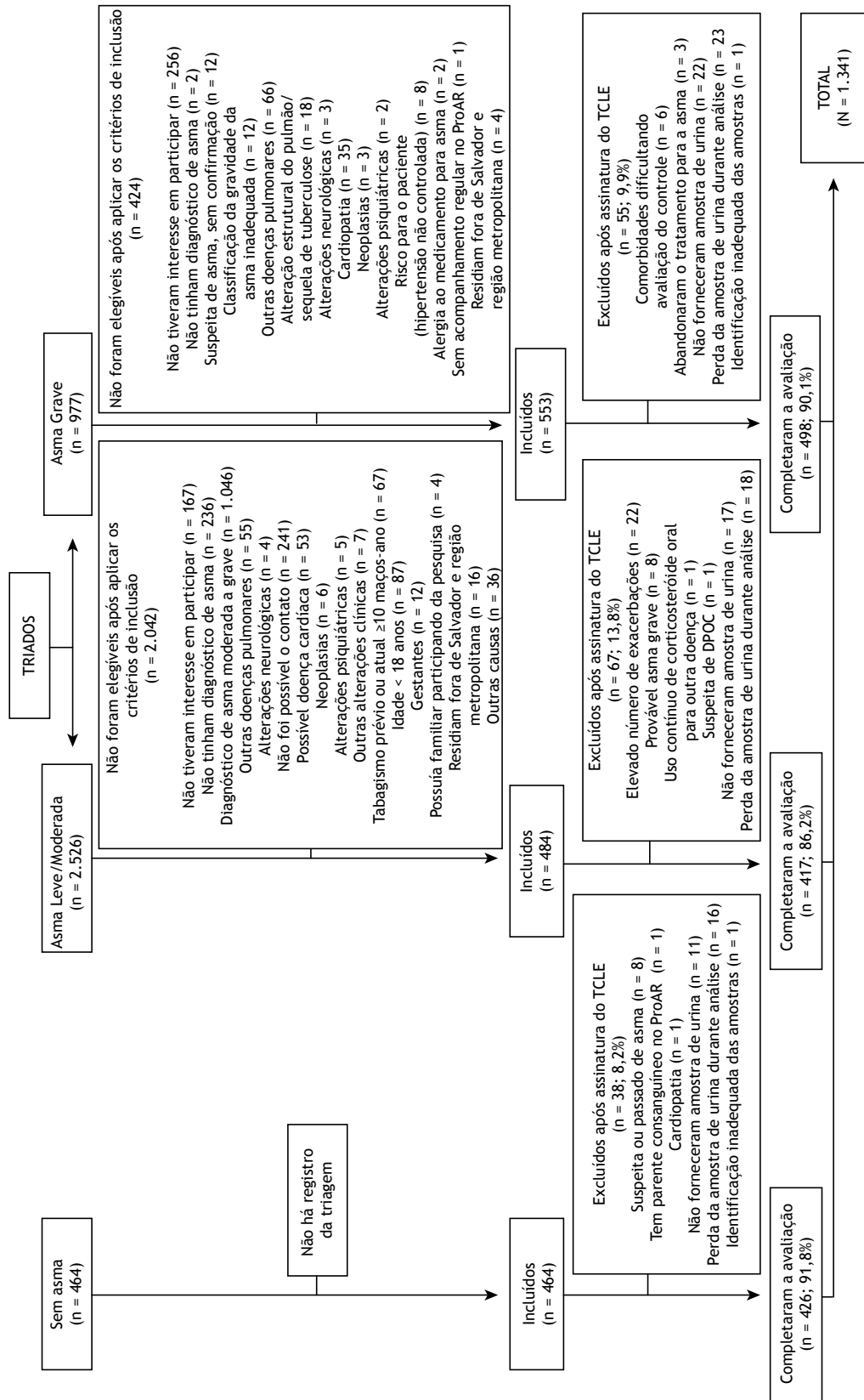
### *Procedimentos de pesquisa e coleta de dados*

Durante o agendamento da consulta, o participante era orientado a coletar a primeira urina do dia, realizando procedimentos básicos de segurança e higiene. As amostras eram entregues, identificadas e armazenadas em um freezer a  $-70^{\circ}\text{C}$ . Em seguida, os pacientes eram encaminhados para uma avaliação clínica para a validação do diagnóstico e classificação da gravidade da asma. Naquele momento também eram questionados quanto à exposição ao tabagismo e ao uso de medicamentos. Nenhum dos participantes fazia terapia à base de nicotina.

### *Autorrelato do tabagismo*

Foi considerado tabagista atual aquele que se autodeclarou consumidor de cigarros diariamente ou





**Figura 1.** Diagrama do recrutamento de voluntários para a pesquisa. ProAR: Programa para o Controle da Asma da Bahia; e TCLE: termo de consentimento livre e esclarecido.

ocasionalmente. Os participantes que relataram história prévia de tabagismo com cessação autorreferida há pelo menos seis meses foram considerados ex-tabagistas.

As informações de exposição ao tabagismo eram coletadas pela aplicação de dois questionários adaptados: questões referentes à história de tabagismo do questionário Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas não Transmissíveis<sup>(22)</sup>; e questões relacionadas a exposição à fumaça secundária do cigarro no domicílio, ambiente escolar e/ou laboral e exposições em transportes e ambientes públicos do questionário utilizado no Censo 2010 pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.<sup>(23)</sup>

### Mensuração da cotinina urinária

A cotinina urinária foi mensurada segundo o procedimento descrito por Cattaneo et al.<sup>(24)</sup> Utilizou-se um cromatógrafo líquido de alta eficiência (1290 Infinity; Agilent®, Santa Clara, CA, EUA) equipado com uma coluna Zorbax Eclipse XDB-C8 (4,6 mm × 150 mm × 5 µm) e detector UV-Vis ( $\lambda = 260$  nm), do mesmo fabricante, com volume de injeção de 20 µl e um fluxo de fase móvel isocrática de 0,4 ml/min. A metodologia foi validada utilizando os parâmetros descritos na resolução nº 899 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária.<sup>(25)</sup> O método de cromatografia líquida de alta eficiência é indicado para a mensuração desse metabólito da nicotina devido a sua sensibilidade e especificidade, permitindo a determinação de baixas concentrações de cotinina, bem como devido ao baixo custo das análises quando comparado ao de outros métodos.<sup>(26)</sup> Os limites de detecção e quantificação foram de 6,46 µg/l e 19,59 µg/l, respectivamente.

Os níveis da cotinina urinária relacionam-se diretamente a alguns fatores biológicos, tais como a função renal, o fluxo e o pH da urina. Para garantir maior precisão nos resultados, a correção dos valores foi realizada por meio da relação cotinina/creatinina urinária em µg/g.<sup>(27)</sup>

A creatinina urinária foi mensurada utilizando um ensaio de quantificação de creatinina, com leituras a 510 nm, no tempo de 30 e 90 segundos em um espectrofotômetro com cubeta termostaticada a 37°C. Utilizou-se o equipamento automatizado BT 3000 PLUS (Wiener Lab Group, Rosário, Argentina).

### Análise estatística

Foram incluídos no estudo todos os pacientes com asma grave acompanhados no ProAR até o momento do início do estudo. Assim, não houve cálculo de tamanho amostral. Com relação aos grupos com asma leve/moderada e sem asma, o número de participantes foi estabelecido para garantir a comparabilidade dos grupos.

Os dados coletados foram processados pelo *Statistical Package for the Social Sciences*, versão 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA) e estão apresentados na forma de gráficos e tabelas. Foram aplicados os testes de Shapiro-Wilk e de Kolmogorov-Smirnov para determinar a natureza da distribuição das variáveis. As variáveis

contínuas foram apresentadas como média e desvio-padrão se a distribuição era gaussiana ou mediana e intervalo interquartil (II) se a distribuição não era gaussiana; as variáveis categóricas foram expressas através da frequência absoluta e proporção válida. Utilizaram-se o teste do qui-quadrado para comparar proporções e o teste de Kruskal-Wallis para comparar variáveis contínuas, posto que a maioria dos dados analisados não teve distribuição normal.

### Considerações éticas

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Maternidade Climério de Oliveira da Universidade Federal da Bahia (parecer nº 099/2009; aditivo nº 032/2014), bem como pelo Conselho Nacional de Saúde (parecer nº 450/10). Todos os procedimentos do presente estudo foram realizados após a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido pelos participantes do estudo.

### RESULTADOS

Foram avaliados 1.341 pacientes. Desses, 55 (4,1%) informaram tabagismo atual, 273 (20,4%) eram ex-tabagistas, e 1.013 (75,5%) eram não tabagistas. As características dos participantes estão descritas na Tabela 1. Os participantes foram classificados de acordo com o diagnóstico e gravidade da asma em três grupos: asma grave (n = 498), asma leve/moderada (n = 417) e sem asma (n = 426).

Observou-se que, dos 55 participantes que declararam tabagismo ativo, 32 (58,2%) e 23 (41,8%) informaram consumo diário e ocasional de cigarros, respectivamente (Tabela 1). A Tabela 2 traz informações detalhadas sobre o consumo de cigarros de cada grupo de estudo. Entre os tabagistas atuais, os asmáticos graves e os participantes sem asma fumaram por um maior período que aqueles com asma leve/moderada.

Foi identificado que o início do consumo de cigarros ocorreu em idade precoce da vida (adolescência). Considerando-se os tabagistas atuais e pregressos, observou-se que o grupo com asma grave teve uma média de idade de início do tabagismo ( $15,9 \pm 5,3$  anos) significativamente menor que os grupos com asma leve/moderada e sem asma ( $18,8 \pm 5,7$  anos e  $16,8 \pm 4,2$  anos, respectivamente;  $p = 0,02$ ).

Entre os fumantes atuais, observou-se uma carga tabágica maior no grupo asma grave (25,5 anos-maço) quando comparado aos grupos asma leve/moderada e sem asma (1,3 e 7,7 anos-maço, respectivamente). Entre os ex-tabagistas, a carga tabágica foi de, respectivamente, 4,4 anos-maço, 1,2 anos-maço e 8,0 anos-maço nos grupos asma grave, asma leve/moderada e sem asma.

Entre os fumantes com hábito diário, todos apresentaram resultados de cotinina urinária positiva. Dos tabagistas ocasionais, 8 indivíduos tiveram resultados abaixo do limite de detecção. Os pacientes que faziam uso diário de cigarros apresentaram uma mediana de cotinina urinária mais elevada (758,2 µg/g;

**Tabela 1.** Características sociodemográficas da amostra de acordo com o autorrelato do hábito tabágico.<sup>a</sup>

Características	Grupos		
	Tabagista	Ex-tabagista	Não tabagista
Amostra	55 (4,1)	273 (20,4)	1.013 (75,5)
Classificação			
Sem asma	33 (60,0)	84 (30,8)	309 (30,5)
Asma leve/moderada	17 (39,9)	56 (20,5)	344 (34,0)
Asma grave	5 (0,1)	133 (48,7)	360 (35,5)
Sexo feminino	40 (72,7)	199 (72,9)	862 (85,1)
Idade, anos	41,2 ± 13,1	51,5 ± 12,2	43,1 ± 14,4
Renda familiar, R\$	850,00 [678,00-1.500,00]	830,00 [700,00-1.400,00]	1.000,00 [720,00-1.500,00]
Estado civil			
Solteiro(a)	38 (69,1)	108 (39,6)	439 (43,3)
Casado(a)/UE	10 (18,2)	111 (40,7)	429 (42,3)
Divorciado(a)	6 (10,9)	37 (13,5)	79 (7,8)
Viúvo(a)	1 (1,8)	17 (6,2)	66 (6,5)
Nível de escolaridade			
Sem instrução	3 (5,5)	16 (5,9)	25 (2,5)
Fundamental 1	6 (10,9)	71 (26,0)	110 (10,9)
Fundamental 2	15 (27,3)	67 (24,5)	189 (18,7)
Médio	24 (43,6)	99 (36,3)	521 (51,4)
Superior	7 (12,7)	20 (7,3)	168 (16,6)
Cor autorreferida			
Preta	23 (41,8)	90 (33,0)	436 (43,0)
Parda	31 (56,4)	156 (57,1)	486 (48,0)
Outras <sup>b</sup>	1 (1,8)	27 (9,9)	91 (9,0)

UE: União estável. <sup>a</sup>Valores expressos em n (%), média ± dp ou mediana [intervalo interquartil]. <sup>b</sup>Branca, indígena e amarela.

II: 433,2-2.066,8) que a daqueles com consumo ocasional (97,1 µg/g; II: 30,7-1.036,9; Tabela 3). Chama a atenção que, entre os tabagistas diários e ocasionais, os resultados mais elevados de cotinina urinária foram encontrados no grupo asma grave quando comparados aos demais grupos.

Daqueles indivíduos que negaram tabagismo atual (n = 1.286), 273 (21,3%) eram tabagistas progressos. Percebeu-se uma mediana mais elevada de cotinina urinária entre os ex-tabagistas (44,9 µg/g; II: 17,4-147,9) que a dos que declararam nunca haver fumado (24,2 µg/g; II: 10,9-58,5). Entre os ex-tabagistas do grupo asma grave, observou-se uma mediana mais elevada quando comparada à dos demais grupos de estudo (Tabela 3). A Figura 2 mostra a representação gráfica das medianas de cotinina urinária.

Entre os ex-tabagistas, os asmáticos graves foram os que apresentaram as medianas mais elevadas dos níveis de cotinina urinária. Entre os que informaram ter fumado somente no passado, a mediana dos níveis de cotinina no grupo asma grave (62,5 µg/g; II: 19,2-409,5) tendeu a ser mais elevada que a nos grupos asma leve/moderada e sem asma (30,3 µg/g; II: 13,0-110,3 e 40,9 µg/g; II: 9,9-129,1, respectivamente; p > 0,05).

Entre os não tabagistas, 440 (34,3%) informaram algum tipo de exposição à fumaça secundária de cigarros no ambiente domiciliar, laboral e/ou em locais ou transportes públicos nas 24 h anteriores. A proporção desses nos grupos asma grave, asma leve/

moderada e sem asma foi de 36,7%, 34,6% e 30,8%, respectivamente.

## DISCUSSÃO

No presente estudo, encontramos que 4,1% dos indivíduos se autodeclararam tabagistas ativos, uma proporção menor do que a média brasileira, mas semelhante à encontrada entre adultos na cidade de Salvador, segundo dados de 2017.<sup>(5)</sup>

Entre os tabagistas que faziam consumo diário de cigarros, identificaram-se níveis mais elevados de cotinina urinária quando comparados aos de tabagistas ocasionais, ex-tabagistas e não tabagistas, tal como era previsto. Os tabagistas progressos também apresentaram valores mais elevados de cotinina urinária quando comparados aos não tabagistas, indicando que alguns deles podem ter omitido o fato de que continuavam fumando. Os pacientes com asma grave que relataram tabagismo progresso tinham maiores níveis de cotinina urinária que os tabagistas progressos dos demais grupos, sugerindo que o problema da omissão pode ser ainda maior nesse grupo. A proporção de asmáticos graves com passado de tabagismo foi superior à dos outros grupos, enquanto a proporção de pacientes com asma leve/moderada com passado de tabagismo foi menor.

Observamos uma maior frequência de tabagismo atual entre os indivíduos sem asma quando comparados àqueles com asma. Os asmáticos graves declararam fumar atualmente numa frequência menor que os

**Tabela 2.** Características da exposição ao tabagismo<sup>a</sup> e resultados de cotinina urinária corrigida em µg/g de creatinina entre os grupos de estudo.<sup>b</sup>

Características	Grupos		p*
	Tabagista atual (n = 55)	Tabagista progressivo (n = 273)	
Idade em que começou a fumar, anos			
Asma grave	20,0 [13,5-23,5]	15,0 [13,0-18,0]	0,20
Asma leve/moderada	18,0 [16,5-20,5]	18,0 [15,0-20,8]	0,25
Sem asma	17,0 [15,0-19,8]	16,0 [14,0-18,0]	0,20
Idade em que parou de fumar, anos			
Asma grave		31,5 [23,0-40,0]	
Asma leve/moderada		30,0 [24,0-59,0]	
Sem asma		32,0 [25,0-40,0]	
Tentaram parar de fumar			
Asma grave	3 (60,0)		
Asma leve/moderada	6 (35,3)		
Sem asma	11 (34,4)		
Tempo de tabagismo, anos			
Asma grave	33,0 [8,5-43,5]	15,0 [5,3-24,0]	0,14
Asma leve/moderada	10,0 [6,0-18,0]	11,3 [3,0-14,5]	0,07
Sem asma	27,5 [16,3-37,0]	10,2 [7,0-25,0]	< 0,01
Número de cigarros/dia			
Asma grave	2,0 [1,5-12,5]	6,0 [3,0-20,0]	0,18
Asma leve/moderada	2,0 [1,0-4,0]	5,0 [3,0-10,0]	< 0,01
Sem asma	5,0 [3,0-9,5]	10,0 [3,0-20,0]	0,03
Carga tabágica, maços-ano			
Asma grave	25,5 [0,4-36,9]	4,4 [1,2-16,8]	0,52
Asma leve/moderada	1,3 [0,2-4,0]	1,2 [0,8-7,0]	0,25
Sem asma	7,7 [2,5-18,4]	8,0 [1,3-19,8]	0,89
Cotinina urinária, µg/g <sup>c</sup>			
Asma grave	807,8 [49,1-3.239,3]	62,5 [19,2-409,5]	0,03
Asma leve/moderada	41,1 [4,1-201,6]	30,3 [13,0-110,1]	0,27
Sem asma	598,3 [219,8-2.027,8]	40,9 [9,9-129,1]	< 0,01
Exposição à fumaça secundária do cigarro nas últimas 24 h			
Asma grave	4 (80,0)	59 (44,4)	0,12
Asma leve/moderada	10 (58,8)	24 (42,9)	0,25
Sem asma	24 (72,7)	29 (34,5)	< 0,01

<sup>a</sup>Com base nas referências 22 e 23. <sup>b</sup>Valores expressos em n (%) ou mediana [intervalo interquartil]. <sup>c</sup>Cotinina urinária sem os resultados abaixo do limite de detecção. \*Teste do qui-quadrado para variáveis categóricas e teste de Kruskal-Wallis para variáveis contínuas.

asmáticos leve/moderados. As baixas frequências de tabagismo atual autorrelatadas entre os asmáticos assemelham-se a de dados já descritos na literatura<sup>(9)</sup> e podem decorrer do impacto negativo do consumo do tabaco devido às condições clínicas e de qualidade de vida nesses indivíduos, que os induz a evitar o cigarro. O paciente com asma possivelmente teria uma menor tendência a manter o hábito tabagista devido a sua enfermidade. O acompanhamento em serviços de saúde que educam sobre os malefícios do tabagismo também pode ser um importante fator para a redução do tabagismo entre os asmáticos. Entretanto, a possibilidade de omissão do hábito tabágico entre eles deve ser considerada.<sup>(9,11)</sup>

O tabagismo progressivo mais frequentemente observado nos pacientes com asma grave sugere que o tabagismo pode ser um fator de risco para o desenvolvimento da asma grave entre asmáticos que fumam a despeito do desconforto e dos alertas para os malefícios do tabagismo. Nos casos em que o asmático apresenta uma carga tabágica prévia

elevada, cabe considerar a superposição entre asma e DPOC como uma explicação para os indicadores de maior gravidade da asma.

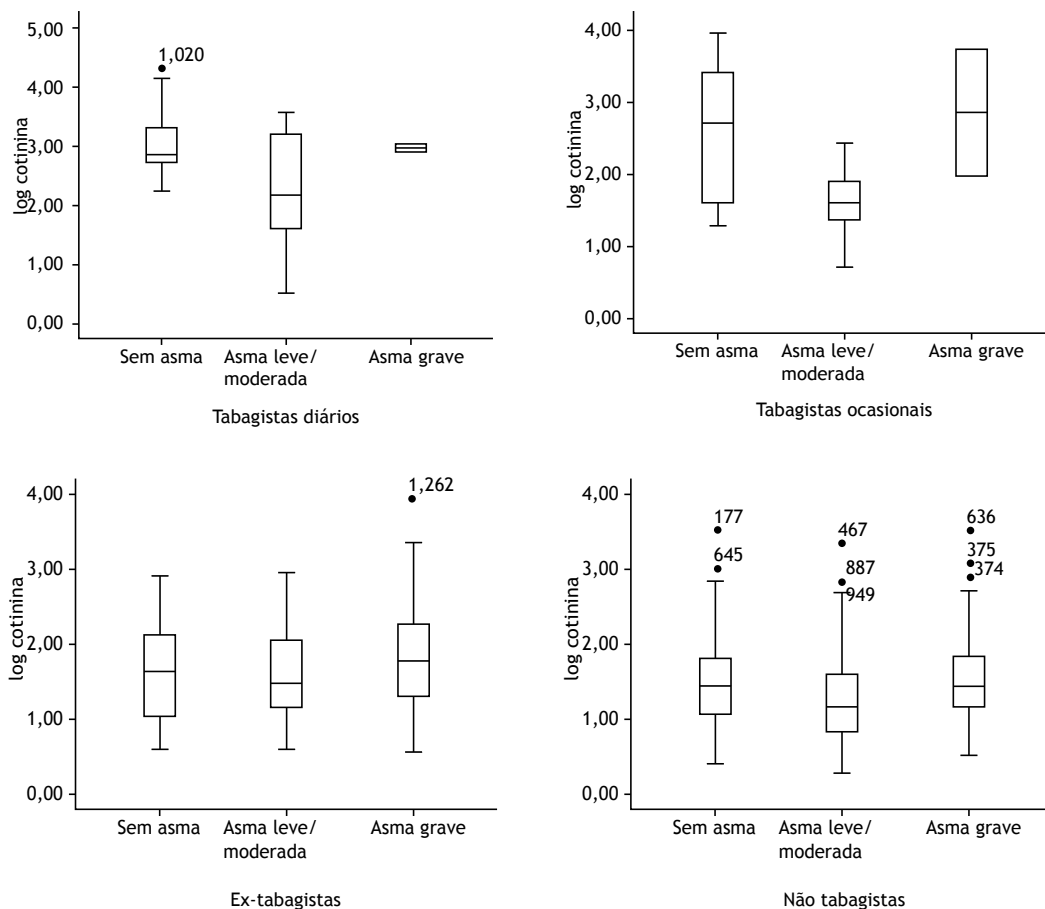
Observou-se também que, entre os indivíduos fumantes ou ex-fumantes, o hábito tabágico teve início na adolescência, assim como descrito em estudos realizados por Malcon et al.<sup>(28)</sup> e Abreu et al.<sup>(29)</sup> No presente estudo, a idade do início do tabagismo foi mais baixa no grupo asma grave (15,9 anos vs. 18,8 anos no grupo asma leve/moderada), reforçando a possibilidade de que a exposição ao tabaco seja um fator de risco para o desenvolvimento de asma grave.<sup>(30)</sup>

Indivíduos com asma leve/moderada, fumantes atuais ou progressivos, apresentaram uma mediana de anos de tabagismo menor que a daqueles com asma grave. Isso pode ser uma evidência de que o tabagismo pode estar associado com a gravidade da asma. Os asmáticos leves/moderados também fumaram menos que os asmáticos graves e os indivíduos sem asma. Acreditamos que o desconforto associado à inalação da fumaça de cigarro não lhes tenha permitido prosseguir

**Tabela 3.** Cotinina urinária corrigida ( $\mu\text{g/g}$  de creatinina), entre 1.341 participantes estudados, distribuídos pelos grupos de estudo, de acordo com o status de tabagismo autorrelatado.<sup>a</sup>

Status de tabagismo	Número de participantes		Cotina urinária, $\mu\text{g/g}^b$	p*
	n/N	%		
<b>Tabagista diário</b>				0,35
Asma grave	2/498	0,4	930,4 (807,8-1.053,1)	
Asma leve/moderada	7/417	1,7	140,4 (11,9-2.189,7)	
Sem asma	23/426	5,4	710,8 (499,1-2.357,7)	
TOTAL	32/1.341	2,4	758,2 (433,2-2.066,8)	
<b>Tabagista ocasional</b>				0,17
Asma grave	3/498	0,6	2.761,3 (97,1-5.425,5)	
Asma leve/moderada	10/417	2,4	41,1 (16,2-129,1)	
Sem asma	10/426	2,3	635,1 (32,3-3.945,0)	
TOTAL	23/1.341	1,7	97,1 (30,7-1.036,9)	
<b>Ex-tabagista</b>				0,17
Asma grave	133/498	26,7	62,5 (19,2-209,5)	
Asma leve/moderada	56/417	13,4	30,3 (13,0-110,3)	
Sem asma	84/426	19,7	40,9 (9,9-129,0)	
TOTAL	273/1.341	20,4	44,9 (17,4-147,9)	
<b>Não tabagista</b>				< 0,01
Asma grave	360/498	72,3	27,7 (14,3-69,5)	
Asma leve/moderada	344/417	82,5	14,3 (6,8-39,9)	
Sem asma	309/426	72,5	28,2 (11,4-67,3)	
TOTAL	1.013/1.341	75,5	24,2 (10,9-58,5)	

<sup>a</sup>Valores expressos em mediana (intervalo interquartil). <sup>b</sup>Sem indivíduos abaixo do limite de detecção. \*Teste de Kruskal-Wallis.



**Figura 2.** Níveis corrigidos de cotinina urinária de acordo com as categorias de hábito tabágico. Resultados expressos em (log) de  $\mu\text{g/g}$  de creatinina.

com o hábito, enquanto aqueles que persistiram fumando evoluíram para um quadro agravado.

A carga tabágica (anos-maço) dos asmáticos graves revelou que esses fumaram/fumam mais que os asmáticos leves/moderados, sugerindo, mais uma vez, uma associação entre tabagismo e maior gravidade da asma.

No presente estudo, observaram-se variações nos níveis de cotinina urinária entre os grupos quando se considerou o autorrelato de tabagismo. Entre aqueles fumantes que informaram o consumo diário de cigarros, a mediana foi mais elevada que a daqueles com seu consumo esporádico, exceto no grupo asma grave, sugerindo novamente uma possível omissão do consumo diário de cigarros. Indivíduos que não fumam diariamente tendem a apresentar valores de cotinina menores, e fumantes que consomem diariamente um maior número de cigarros apresentam níveis elevados desse metabólito no organismo,<sup>(31)</sup> o que pode ser constatado mesmo com uma única mensuração da cotinina.<sup>(32)</sup>

Outros estudos também demonstraram discrepâncias entre o autorrelato e a análise de biomarcadores específicos para a exposição ao cigarro, como a cotinina,<sup>(33,34)</sup> indicando a possível omissão do hábito tabágico por parte dos pacientes. Em um estudo realizado em São Paulo, observaram-se níveis elevados de cotinina urinária entre asmáticos graves que relataram apenas tabagismo pregresso, alertando-nos quanto à possibilidade de informações imprecisas.<sup>(11)</sup>

Sabe-se que o tabagismo está associado ao mau prognóstico da asma, diminuindo a resposta aos corticosteroides inalatórios e aumentando os sintomas e a necessidade de visitas à emergência, de internações e de gastos com o tratamento, além de afetar negativamente a qualidade de vida desses pacientes. A cessação do consumo e exposição ao cigarro pode melhorar as condições clínicas dos indivíduos asmáticos.<sup>(8,35)</sup>

Apesar de o presente estudo envolver uma grande amostra, há limitações que devem ser levadas em consideração. Os resultados da cotinina podem ter sido influenciados pela exposição passiva ao tabaco, etnia e utilização de alimentos contendo nicotina, tais como tomates, batatas e chá preto.<sup>(36,37)</sup> Entretanto, não foram observadas mudanças nos valores da cotinina considerando a exposição à fumaça secundária em horas entre os não fumantes e em relação à cor da pele autorreferida. Com relação à dieta, a influência do hábito alimentar nos valores de cotinina urinária encontrados não foi investigada. A baixa frequência de tabagistas atuais em nossa amostra reduziu o poder das análises de subgrupos. No recrutamento de pacientes com asma, foram excluídos aqueles que referiram uma carga tabágica maior ou igual a 10 anos-maço, objetivando evitar confusão com casos de DPOC e manter os grupos asma grave e asma leve/moderada semelhantes quanto aos critérios de inclusão, o que pode ter gerado um viés na comparação com o grupo sem asma. No entanto, esse viés favoreceria uma carga tabágica menor nos grupos com asma, o que não foi observado no grupo asma grave, reforçando a validade interna dos nossos resultados. A proporção de ex-tabagistas no grupo asma grave (27%) foi consideravelmente maior que nos outros grupos.

Por fim, podemos concluir que os pacientes asmáticos com diferentes níveis de gravidade apresentaram uma baixa frequência de tabagismo atual autorrelatado, especialmente aqueles com asma grave. Todavia, encontramos uma maior proporção de tabagismo pregresso autorrelatado também na asma grave, assim como maior carga tabágica e níveis atuais mais elevados de cotinina urinária, sugerindo a possibilidade de omissão do hábito tabágico e indicando que a exposição ao tabagismo ativo pode estar associada à asma grave. A investigação de tabagismo deve ser meticulosa em pacientes com asma grave, e a entrevista desses deve ser complementada por uma avaliação objetiva.

## REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. WHO strategy for prevention and control of chronic respiratory diseases. Geneva: WHO; 2002.
2. World Health Organization. WHO global report on trends in prevalence of tobacco smoking. Geneva: WHO; 2015.
3. World Health Organization. WHO Report on the Global Tobacco Epidemic 2015: raising taxes on tobacco. Geneva: WHO; 2015.
4. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention: online appendix. Bethesda: GINA; 2016.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde. Vigitel Brasil 2016: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2016. Brasília: Ministério da Saúde; 2017.
6. Barreto ML, Ribeiro-Silva RC, Malta DC, Oliveira-Campos M, Andreatzi MA, Cruz AA. Prevalence of asthma symptoms among adolescents in Brazil: National Adolescent School-based Health Survey (PeNSE 2012). *Rev Bras Epidemiol.* 2014;17 Suppl 1:106-15. <https://doi.org/10.1590/1809-4503201400050009>
7. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Bethesda: GINA; 2016.
8. Polosa R, Thomsson NC. Smoking and asthma: dangerous liaisons. *Eur Respir J.* 2013;41(3):716-26. <https://doi.org/10.1183/09031936.00073312>
9. Dias-Júnior AS, Pinto RC, Angelini L, Fernandes FL, Cukier A, Stelmach R. Prevalence of active and passive smoking in a population of patients with asthma. *J Bras Pneumol.* 2009;35(3):261-5. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132009000300011>
10. Haufroid V, Lison D. Urinary cotinine as a tobacco-smoke exposure index: a minireview. *Int Arch Occup Environ Health.* 1998;71(3):162-8. <https://doi.org/10.1007/s004200050266>
11. Stelmach R, Fernandes FL, Carvalho-Pinto RM, Athanasio RA, Rached SZ, Prado GF, et al. Comparison between objective measures of smoking and self-reported smoking status in patients with asthma or COPD: are our patients telling us the truth? *J Bras Pneumol.* 2015;41(2):124-32. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132015000004526>
12. Kim H, Lim Y, Lee S, Park S, Kim C, Hong C, et al. Relationship between environmental tobacco smoke and urinary cotinine levels in passive smokers at their residence. *J Expo Anal Environ Epidemiol.* 2004;14 Suppl 1:S65-70. <https://doi.org/10.1038/sj.jea.7500360>

13. Benowitz NL. Cotinine as a biomarker of environmental tobacco smoke exposure. *Epidemiol Rev.* 1996;18(2):188-204. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.epirev.a017925>
14. Florescu A, Ferrence R, Einarson T, Selby P, Soldin O, Koren G. Methods for quantification of exposure to cigarette smoking and environmental tobacco smoke: focus on developmental toxicology. *Ther Drug Monit.* 2009;31(1):14-30. <https://doi.org/10.1097/FTD.0b013e3181957a3b>
15. Matsumoto M, Inaba Y, Yamaguchi I, Endo O, Hammond D, Uchiyama S, et al. Smoking topography and biomarkers of exposure among Japanese smokers: associations with cigarette emissions obtained using machine smoking protocols. *Environ Health Prev Med.* 2013;18(2):95-103. <https://doi.org/10.1007/s12199-012-0293-7>
16. Machado Jde B, Plínio Filho VM, Petersen GO, Chatkin JM. Quantitative effects of tobacco smoking exposure on the maternal-fetal circulation. *BMC Pregnancy and Childbirth.* 2011;11:24. <https://doi.org/10.1186/1471-2393-11-24>
17. Benowitz NL, Kuyt F, Jacob P 3rd, Jones RT, Osman AL. Cotinine disposition and effects. *Clin Pharmacol Ther.* 1983;34(5):604-11. <https://doi.org/10.1038/clpt.1983.222>
18. Etzel RA, Greenberg RA, Haley NJ, Loda FA. Urine cotinine excretion in neonates exposed to tobacco smoke products in utero. *J Pediatr.* 1985;107(1):146-8. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(85\)80637-5](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(85)80637-5)
19. Jacob P 3rd, Benowitz NL, Shulgin AT. Recent studies of nicotine metabolism in humans. *Pharmacol Biochem Behav.* 1988;30(1):249-53. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(88\)90453-4](https://doi.org/10.1016/0091-3057(88)90453-4)
20. Malafatti L, Martins I. Analytical aspects of the cotinine's determination in biological matrices [Article in Portuguese]. *Rev Bras Toxicol.* 2009;22(1-2):9-20.
21. Global Initiative for Asthma (GINA). *Global Strategy for Asthma Management and Prevention.* Bethesda: GINA; 2012.
22. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde. *Vigilância de fatores de risco e proteção de doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no distrito federal em 2010.* Brasília: Ministério da Saúde; 2011.
23. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer; Organização Pan-Americana da Saúde. *Pesquisa especial de tabagismo (PETab): relatório Brasil.* Rio de Janeiro: Instituto Nacional do Câncer; 2011.
24. Cattaneo R, Alegratti AP, Sagebin FR, Abreu CM, Petersen GO, Chatkin JM, et al. Validação do método para determinação de cotinina em urina por cromatografia líquida de alta eficiência. *Rev Bras Toxicol.* 2006;19(1):25-31.
25. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). *Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos. Resolução RE nº 899, de 29 de maio de 2003.* Brasília: ANVISA; 2003.
26. Petersen GO, Leite CE, Chatkin JM, Thiesen FV. Cotinine as a biomarker of tobacco exposure: development of a HPLC method and comparison of matrices. *J Sep Sci.* 2010;33(4-5):516-21. <https://doi.org/10.1002/jssc.200900575>
27. Watts RR, Langone JJ, Knight GJ, Lewtas J. Cotinine analytical workshop report: consideration of analytical methods for determining cotinine in human body fluids as a measure of passive exposure to tobacco smoke. *Environ Health Perspect.* 1990;84:173-82. <https://doi.org/10.1289/ehp.9084173>
28. Malcon MC, Menezes AB, Chatkin M. Prevalence and risk factors for smoking among adolescents [Article in Portuguese]. *Rev Saude Publica.* 2003;37(1):1-7. <https://doi.org/10.1590/S0034-89102003000100003>
29. Abreu MN, Souza CF, Caiiffa WT. Smoking among adolescents and young adults in Belo Horizonte, Minas Gerais State, Brazil: the influence of family setting and social group [Article in Portuguese]. *Cad Saude Publica.* 2011;27(5):935-43. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2011000500011>
30. Annesi-Maesano I, Oryszczyn MP, Raherison C, Kopferschmitt C, Pauli G, Taytard A, et al. Increased prevalence of asthma and allied diseases among active adolescent tobacco smokers after controlling for passive smoking exposure. A cause for concern? *Clin Exp Allergy.* 2004;34(7):1017-23. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2004.02002.x>
31. Caraballo RS, Giovino GA, Pechacek TF, Mowery PD. Factors associated with discrepancies between self-reports on cigarette smoking and measured serum cotinine levels among persons aged 17 years or older: Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Epidemiol.* 2001;153(8):807-14. <https://doi.org/10.1093/aje/k113.8.807>
32. Lee K, Lim S, Bartell S, Hong YC. Interpersonal and temporal variability of urinary cotinine in elderly subjects. *Int J Hyg Environ Health.* 2011;215(1):46-50. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2011.07.007>
33. Boyd NR, Windsor RA, Perkins LL, Lowe JB. Quality of measurement of smoking status by self-report and saliva cotinine among pregnant women. *Matern Child Health J.* 1998;2(2):77-83. <https://doi.org/10.1023/A:1022936705438>
34. Man CN, Fathelrahman AI, Harn GL, Lajis R, Samin AS, Omar M, et al. Correlation between urinary nicotine, cotinine and self-reported smoking status among educated young adults. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2009;28(1):92-6. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2009.03.003>
35. Thomson NC, Chaudhuri R, Livingston E. Asthma and cigarette smoking. *Eur Respir J.* 2004;24(5):822-33. <https://doi.org/10.1183/09031936.04.00039004>
36. Bramer SL, Kallungal BA. Clinical considerations in study designs that use cotinine as a biomarker. *Biomarkers.* 2003;8(3-4):187-203. <https://doi.org/10.1080/13547500310012545>
37. Siegmund B, Leitner E, Pfannhauser W. Determination of the nicotine content of various edible nightshades (Solanaceae) and their products and estimation of the associated dietary nicotine intake. *J Agric Food Chem.* 1999;47(8):3113-20. <https://doi.org/10.1021/jf990089w>



# Mitomicina C no tratamento endoscópico de estenose traqueal: estudo prospectivo de coorte

Daniele Cristina Cataneo<sup>1,a</sup>, Aglaia Moreira Garcia Ximenes<sup>2,b</sup>, Antônio José Maria Cataneo<sup>1,c</sup>

1. Departamento de Cirurgia, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista – UNESP – Botucatu (SP) Brasil.
  2. Programa de Pós-Graduação em Medicina, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista – UNESP – Botucatu (SP) Brasil.
- a. <http://orcid.org/0000-0002-3400-2309>  
b. <http://orcid.org/0000-0001-7677-8124>  
c. <http://orcid.org/0000-0003-2330-9337>

**Recebido:** 24 novembro 2017.  
**Aprovado:** 26 março 2018.

Trabalho realizado no Departamento de Cirurgia, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista – UNESP – Botucatu (SP) Brasil.

## RESUMO

**Objetivo:** Avaliar a eficácia da mitomicina C (MMC) no tratamento endoscópico de estenose traqueal. **Métodos:** Pacientes com estenose laringotraqueal, traqueal ou traqueobrônquica foram tratados por meio de dilatação e MMC tópica. Foram empregados os seguintes critérios de inclusão: pacientes inaptos para cirurgia (por motivos médicos) no momento da avaliação; estenose membranosa com boa resposta a dilatação e estenose pós-operatória no local da anastomose. Foram analisadas as seguintes variáveis: etiologia da estenose; indicação de tratamento com MMC; local e extensão da estenose, bem como a porcentagem de estenose; presença de traqueostomia e tempo de seguimento. Os desfechos avaliados foram 12 meses ou mais sem sintomas, número de dilatações com aplicação de MMC tópica e complicações. **Resultados:** Vinte e dois pacientes (15 homens e 7 mulheres) foram tratados entre 2003 e 2010. As causas da estenose foram intubação endotraqueal em 15 pacientes e cirurgia em 8. A estenose traqueal pura foi observada em 13 pacientes, a subglótica, em 4, a traqueobrônquica, em 3 e a complexa, em 2. A extensão da estenose variou de 0,5 a 2,5 cm, e a porcentagem de estenose variou de 40 a 100%. Nove pacientes haviam sido submetidos a traqueostomia e apresentavam tubo T de Montgomery in situ. O tratamento teve êxito em 14 pacientes, que permaneceram sem sintomas durante pelo menos 12 meses. O número de aplicações de MMC tópica variou de 1 a 5, e as complicações foram infecção fúngica, queloide, granuloma e enfisema mediastinal. **Conclusões:** A MMC é aparentemente eficaz no tratamento endoscópico de estenose traqueal.

**Descritores:** Estenose traqueal; Mitomicina; Endoscopia.

## INTRODUÇÃO

A estenose traqueal foi descrita pela primeira vez em 1880 por MacEwen em pacientes submetidos a intubação endotraqueal.<sup>(1)</sup> Em 1886, Colles a descreveu em pacientes com difteria tratados por meio de traqueostomia.<sup>(2)</sup> Em consequência da introdução do suporte avançado de vida na terapia intensiva no início da década de 1950, a intubação endotraqueal tornou-se mais comum, e tornaram-se mais comuns também os casos de lesão traqueal por trauma. Em meados do século XX, a estenose traqueal era tratada por meio de dilatação, uma forma de tratamento que permitia o desmame da intubação traqueal em muitos casos. No entanto, os avanços das técnicas cirúrgicas tornaram a ressecção traqueal o tratamento de escolha para a estenose traqueal. Não obstante, o tratamento da estenose traqueal inoperável ainda é um desafio; novas técnicas de tratamento endoscópico têm sido propostas, com bons resultados.<sup>(3)</sup> Os procedimentos endoscópicos podem, portanto, servir de ponte para o tratamento cirúrgico, mas também podem ser o tratamento definitivo para muitos pacientes, inclusive os possíveis candidatos a cirurgia, com taxas de sucesso de 32% a 66%.<sup>(4)</sup>

Substâncias tópicas como esteroides, anticoagulantes e mitomicina C (MMC) têm sido usadas para otimizar o

tratamento endoscópico. A mitomicina é um antibiótico natural produzido por *Streptomyces caespitosus*. Em 1956, Hata et al. descreveram a mitomicina A e B.<sup>(5)</sup> Em 1958, Wakaki et al. descreveram a MMC.<sup>(6)</sup> Além de ser um antibiótico, a MMC atua como agente antineoplásico ou alquilante por meio da inibição da síntese de DNA. A MMC foi usada pela primeira vez em 1963 por oftalmologistas na cirurgia de pterígio, com excelentes resultados,<sup>(7)</sup> e atualmente é amplamente usada como agente tópico para prevenir a formação de cicatriz após a cirurgia de catarata.

Os potenciais efeitos da MMC nas vias aéreas foram estudados pela primeira vez em 1998 por Ingrams et al.<sup>(8)</sup> Os autores investigaram o efeito da MMC na cicatrização da mucosa dos seios paranasais em coelhos e observaram inibição de fibroblastos quando a MMC foi usada a 0,04 mg/ml.<sup>(8)</sup> Embora estudos com animais e humanos tenham examinado o uso da MMC nas vias aéreas superiores e inferiores, ainda há dúvidas a respeito dessa questão, em virtude da natureza heterogênea dos estudos com humanos e da escassez de espécimes histológicos em estudos experimentais. Não obstante, com base em estudos anteriores, a MMC passou a ser usada no tratamento endoscópico de estenose das vias aéreas inferiores em nossa instituição em 2003. Portanto,

## Endereço para correspondência:

Daniele Cristina Cataneo. Departamento de Cirurgia, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, CEP 18618-687, Botucatu, SP, Brasil.  
Tel.: 55 14 3880-1529. Fax: 55 14 3880-1669. E-mail: dcataneo@fmb.unesp.br  
Apoio financeiro: Nenhum.



o objetivo do presente estudo foi avaliar a eficácia da MMC no tratamento endoscópico de estenose traqueal.

## MÉTODOS

Trata-se de um estudo prospectivo de coorte realizado entre 2003 e 2010. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da instituição e envolveu pacientes com estenose traqueal sem indicação de cirurgia. A MMC foi manuseada de acordo com as diretrizes da Secretaria de Atenção à Saúde.<sup>(9)</sup>

Os critérios de inclusão foram os seguintes: paciente acamado (com alta da UTI, mas com resolução incompleta da doença); infarto agudo do miocárdio recente; acidente vascular cerebral recente (com déficit neurológico ou alto risco de reintubação); transtorno psiquiátrico não controlado por medicação; estenose imatura (com ou sem traqueostomia realizada nos 3 primeiros meses após a lesão); estenose com inflamação aguda; re-estenose pós-operatória precoce ou tardia com boa resposta a dilatação; estenose membranosa com boa resposta a dilatação; estenose complexa (isto é, estenose em mais de um local ou estenose antiga com tubo T de Montgomery in situ). Os critérios de exclusão foram os seguintes: indicação de cirurgia no momento da avaliação inicial; doença congênita ou doença infecciosa na fase aguda (tuberculose e blastomicose, por exemplo); estenose extensa não suscetível a dilatação ou sem anel fibroso (malacia); pós-dilatação; ausência de ferida aberta; infecção traqueal ou traqueobrônquica.

Para avaliar a eficácia da MMC, realizava-se uma avaliação inicial por meio de broncoscopia rígida. Em seguida, realizava-se a dilatação da área estenótica e a aplicação de MMC tópica a 0,5 mg/ml durante 2 min; imediatamente após a dilatação, aplicava-se a MMC novamente por mais 2 min. Os pacientes com traqueostomia (tubo T de Montgomery in situ) foram reavaliados após 1 mês, ao passo que aqueles sem traqueostomia foram reavaliados após 2 semanas; caso necessário, aplicava-se a MMC novamente, como descrito acima. O tratamento foi interrompido nos pacientes que apresentaram complicações relacionadas com o medicamento, tais como infecção traqueal e alergia, bem como naqueles que não apresentaram resposta à primeira aplicação. Nos pacientes com resposta incompleta à MMC, mas aptos para cirurgia, o tratamento foi interrompido e a cirurgia foi indicada.

Foram analisadas as seguintes variáveis: sexo; etiologia da estenose; indicação de tratamento com MMC; local e extensão da estenose, bem como a porcentagem de estenose (avaliados por meio de broncoscopia); presença de traqueostomia e tempo de seguimento. Foram avaliados os seguintes desfechos: resolução (isto é, estenose < 20% sem sintomas durante pelo menos 12 meses); número de dilatações com aplicação de MMC tópica e complicações. Foi realizada uma análise estatística descritiva, incluindo frequência, proporção, média e desvio-padrão.

## RESULTADOS

Vinte e dois pacientes preencheram os critérios de inclusão e foram avaliados no período de 2003 a 2010. Destes, 15 eram do sexo masculino e 7 do sexo feminino. Além disso, 15 receberam tratamento primário com MMC. A estenose foi causada por intubação endotraqueal nesses pacientes, dos quais 9 haviam sido intubados em virtude de trauma e 6 em virtude de complicações de doença aguda ou crônica (Tabela 1).

Dos 22 pacientes incluídos no estudo, 8 receberam tratamento secundário para estenose pós-operatória (re-estenose no local da anastomose). Destes, 2 haviam sido submetidos a laringotraqueoplastia, 3 a traqueoplastia e 3 a traqueobroncoplastia (Tabela 2). Dos 3 pacientes submetidos a traqueoplastia, 1 havia recebido tratamento primário com MMC.

Houve dois casos de estenose no local da anastomose traqueobrônquica após a ressecção do brônquio principal direito: um deles em virtude de leiomiossarcoma e o outro em virtude de tuberculose. Além disso, houve um caso de estenose no local da anastomose traqueobrônquica após a ressecção realizada em virtude de oclusão completa brônquio principal esquerdo, de causa desconhecida.

Dos 22 pacientes incluídos no estudo, 13 apresentavam estenose traqueal, 4 apresentavam estenose subglótica, 3 apresentavam estenose traqueobrônquica e 2 apresentavam estenose complexa. Destes, 1 apresentava estenose laringotraqueal e 1 apresentava estenose da traqueia e brônquio principal esquerdo. A extensão da estenose variou de 0,5 a 2,5 cm (média: 1,25 cm), e a porcentagem de estenose variou de 40 a 100% (média: 76%).

Do total de pacientes incluídos no estudo, 9 haviam sido submetidos a traqueostomia e apresentavam tubo T de Montgomery in situ. Destes, 4 pertenciam ao grupo de pacientes com estenose pós-operatória e 6 pertenciam ao grupo de pacientes com estenose causada por intubação endotraqueal (o que significa que 1 dos 9 pacientes pertencia a ambos os grupos).

Dos 8 pacientes com estenose pós-operatória, 6 (75%) responderam bem ao tratamento e 2, não. Destes, um apresentou estenose após traqueobroncoplastia à esquerda (e, portanto, necessitou de prótese carinal) e o outro apresentou queloide no local da anastomose, o que resultou em redução de 50% do lúmen traqueal. Dos 15 pacientes com estenose causada por intubação endotraqueal, 8 (53%) responderam bem ao tratamento. O número de dilatações por paciente variou de 1 a 5 (média: 2,4).

Complicações decorrentes do uso de MMC ocorreram em 1 paciente, que apresentou infecção traqueobrônquica após a primeira aplicação. As demais complicações ocorreram em virtude da dilatação (enfisema mediastinal) ou da cirurgia (queloide no local da anastomose). A média de tempo de seguimento foi de 30 meses (variação: 12-72 meses).

**Tabela 1.** Pacientes com estenose causada por intubação endotraqueal.

Idade, anos/ sexo	Indicação de uso de MMC	Local da estenose	Porcentagem/ extensão da estenose <sup>a</sup>	Motivo da intubação	Tubo T in situ	Sem sintomas durante pelo menos 12 meses	Desfecho Aplicações de MMC tópica, n	Complicações	Desfecho final/tempo de seguimento, meses
28/F	Aguardando cirurgia	Subglote	100%/2,5 cm	Coma diabético	Não	Não	2		Traqueoplastia/12
45/M	Aguardando cirurgia	Traqueia	90%/2,5 cm	Abdome agudo	Não	Não	5		Traqueoplastia/12
38/F	Aguardando cirurgia	Traqueia	80%/2,5 cm	Acidente vascular cerebral	Não	Não	2		Traqueoplastia/12
60/M	Aguardando cirurgia	Traqueia	90%/1,0 cm	IAM	Não	Sim	2		Resolução/12
23/M	Tetraplegia	Traqueia	70%/1,0 cm	Trauma	Sim	Sim	1		Resolução/12
25/F <sup>b</sup>	Estenose membranosa	Traqueia	90%/1,0 cm	Trauma	Sim	Não	1	Quelóide	Traqueoplastia/26
47/M	Déficit neurológico	Traqueia	40%/2,5 cm	Trauma	Sim	Sim	1	Infeção fúngica	Resolução/29
12/F	Estenose membranosa	Traqueia	80%/0,5 cm	Trauma	Não	Sim	5		Resolução/18
33/M	Déficit neurológico	Traqueia	90%/0,5 cm	Trauma	Não	Sim	4		Resolução/14
48/M	Aguardando cirurgia	Traqueia	80%/1,0 cm	IAM	Não	Não	4		Traqueoplastia/12
24/M	Estenose complexa	Laringe + traqueia	40%/1,0 cm	Trauma	Não	Sim	2		Resolução/24
19/F	Estenose complexa	Traqueia + BPE	60%/2,5 cm	Trauma	Sim	Sim	4		Estenose traqueal, resolução/estenose do BPE, prótese canal/24
19/M	Aguardando cirurgia	Subglote	90%/2,0 cm	Trauma	Não	Não	2		Traqueoplastia/12
29/M	Estenose antiga	Traqueia	40%/2,5 cm	Trauma	Sim	Não	3		Colocação de tubo T/12
26/M	Transorno psiquiátrico	Subglote	80%/2,0 cm	Tentativa de suicídio	Sim	Sim	1		Resolução/24

MMC: mitomicina C; IAM: infarto agudo do miocárdio; e BPE: brônquio principal esquerdo. <sup>a</sup>Avaliadas por broncoscopia. <sup>b</sup>Paciente tanto com estenose causada por intubação endotraqueal como com estenose pós-operatória.

Tabela 2. Pacientes com estenose pós-operatória.

Idade, anos/ sexo	Local da estenose	Porcentagem/ extensão da estenose <sup>a</sup>	Tratamento cirúrgico	Tubo T de Montgomery in situ antes da cirurgia	Sem sintomas durante pelo menos 12 meses	Desfecho Aplicações de MMC tópica, n	Complicações	Desfecho final/tempo de seguimento, meses
29/M	Subglote	100%/0,5 cm	Laringotraqueoplastia	Sim	Sim	1	Re-estenose	Resolução após o uso de MMC/72
48/M	Traqueia + brônquios	40%/1,5 cm	Traqueobroncoplastia	Não	Sim	3		Resolução após o uso de MMC/72
32/F	Traqueia + brônquios	90%/0,5 cm	Traqueobroncoplastia	Não	Não	2	Enfisema mediastinal	Prótese carinal/12
50/F	Traqueia	80%/1,0 cm	Traqueoplastia	Não	Sim	3		Resolução após o uso de MMC/72
22/M	Traqueia + brônquios	80%/0,5 cm	Broncoplastia	Não	Sim	4	Enfisema mediastinal	Resolução após o uso de MMC/72
47/M	Traqueia	90%/2,0 cm	Traqueoplastia	Sim	Sim	2		Resolução após o uso de MMC/13
53/M	Traqueia	50%/1,5 cm	Traqueoplastia	Sim	Sim	2		Resolução após o uso de MMC/12
25/F <sup>b</sup>	Traqueia	90%/1,0 cm	Traqueoplastia	Sim	Não	1	Granuloma	50% de estenose/72

MMC: mitomicina C. <sup>a</sup>Avaliadas por meio de broncoscopia. <sup>b</sup>Paciente tanto com estenose causada por intubação endotraqueal como com estenose pós-operatória.

## DISCUSSÃO

O tratamento cirúrgico da estenose laringotraqueal por meio de ressecção do segmento estenótico e, em seguida, anastomose término-terminal, mostrou-se eficaz<sup>(10)</sup>; entretanto, nem todos os pacientes podem ser submetidos a esse tratamento. É, portanto, importante que haja um tratamento endoscópico eficaz para a estenose laringotraqueal. O tratamento endoscópico baseia-se na dilatação da área estenótica; entretanto, a cicatrização pode resultar em re-estenose. Medicamentos que impeçam a proliferação de fibroblastos podem retardar ou mesmo inibir esse processo.

A MMC foi usada pela primeira vez nas vias aéreas no final do século XX, e, desde então, poucos estudos demonstraram sua eficácia,<sup>(11,12)</sup> ao passo que outros mostraram que a MMC é ineficaz.<sup>(13)</sup> Embora tenha havido um aumento do número de casos de estenose laringotraqueal — um aumento provavelmente ocorrido em virtude do sucesso da medicina intensiva — a prevalência de estenose laringotraqueal ainda é baixa; entretanto, houve um aumento do número de casos de estenose complexa.<sup>(14)</sup> Nosso estudo demonstra que a dilatação com aplicação de MMC tópica é eficaz na manutenção da patência das vias aéreas; a probabilidade de resolução, caracterizada por  $\geq 12$  meses sem sintomas, é de aproximadamente 60%. Embora não tenhamos comparado a dilatação isolada e a dilatação com aplicação de MMC tópica no presente estudo, estudos retrospectivos mostram que esta é um método cujos resultados são melhores.<sup>(15-17)</sup>

O presente estudo mostra que pacientes internados na UTI podem ser liberados com segurança da UTI e aguardar cirurgia sem traqueostomia se o hospital tiver um centro de endoscopia respiratória onde se possam realizar dilatação e aplicação de MMC tópica. Nenhum dos 6 pacientes que aguardavam cirurgia necessitaram de traqueostomia; dilatações e aplicações de MMC tópica foram suficientes para manter a patência das vias aéreas. Outra vantagem é que a dilatação com aplicação de MMC tópica pode resultar em resolução da estenose traqueal sem intervenção cirúrgica. Quatro de nossos pacientes com transtornos neurológicos ou psiquiátricos alcançaram a resolução completa sem que fosse necessário realizar um procedimento mais invasivo; em pacientes assim, a reintubação é às vezes necessária em virtude da doença subjacente. A redução dos custos hospitalares é mais uma vantagem do tratamento endoscópico. Um de nossos pacientes que aguardavam cirurgia alcançou a resolução completa da estenose após o tratamento endoscópico. Relatou-se que o tratamento endoscópico com aplicação de MMC tópica é eficaz relativamente ao custo se 1 de 17 pacientes necessitar de uma operação a menos.<sup>(18)</sup> O tratamento endoscópico com aplicação de MMC tópica custa 455,00 dólares por paciente, ao passo que a cirurgia aberta custa 7.840,00 dólares, o que significa que é 17 vezes mais cara. Embora não seja possível comparar diretamente os dois países (isto é, os EUA e o Brasil), o tratamento cirúrgico é muito

mais caro que o tratamento endoscópico com MMC no Brasil também.

Estudos anteriores mostraram que a MMC é aparentemente eficaz no tratamento de estenose pós-operatória.<sup>(19)</sup> Dos 8 pacientes com estenose pós-operatória no presente estudo, apenas 2 não alcançaram a resolução, em virtude de estenose brônquica idiopática (em 1) e formação de queloide (em 1).

Apesar das vantagens do uso de MMC no tratamento endoscópico de estenose traqueal, várias questões precisam ser investigadas a fundo. Em nosso estudo, houve dois casos de estenose complexa (isto é, estenose em mais de um local), e apenas um respondeu ao tratamento. Além disso, houve dois casos de estenose membranosa. Embora esperássemos que fossem facilmente resolvidos por meio do tratamento endoscópico com aplicação de MMC tópica, 1 paciente não respondeu ao tratamento e, portanto, necessitou de traqueoplastia.

Não há consenso na literatura a respeito do número de procedimentos necessários. Em um ensaio clínico randomizado, prospectivo, duplo-cego e controlado por placebo,<sup>(20)</sup> duas aplicações de MMC foram consideradas mais eficazes que apenas uma no tratamento endoscópico de estenose laringotraqueal.

A obstrução das vias aéreas é a principal complicação causada pela MMC e sua toxicidade local. Embora não tenha havido casos de obstrução das vias aéreas no presente estudo, houve um caso de acúmulo rápido de detrito fibrinoso no sítio cirúrgico, o que resultou em obstrução parcial das vias aéreas, como descrito anteriormente.<sup>(21)</sup> A única complicação relacionada com a MMC no presente estudo foi infecção fúngica; enfisema e cicatriz hipertrófica foram complicações atribuídas à dilatação e predisposição individual, respectivamente.

Embora o tratamento com MMC tenha resultado em resolução da estenose em pouco mais da metade dos casos no presente estudo, a MMC mostrou-se eficaz ao ser usada com a dilatação traqueal no tratamento de estenose pós-operatória e estenose causada por intubação endotraqueal. Em casos de estenose causada por intubação endotraqueal, a MMC é eficaz em manter a patência das vias aéreas sem a necessidade de prótese ou traqueostomia, levando à resolução completa da estenose ou mantendo a patência do lúmen até que os pacientes possam ser operados. Portanto, a aplicação de MMC tópica é uma opção de tratamento para pacientes que não possam ser submetidos a cirurgia, bem como para aqueles com re-estenose pós-cirúrgica.

## REFERÊNCIAS

- MacEwen W. Clinical Observations on the Introduction of Tracheal Tubes by the Mouth Instead of Performing Tracheotomy or Laryngotomy. *Br Med J*. 1880;2:122-4. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.1021.122>
- Colles CJ. On Stenosis of the Trachea after Tracheotomy for Croup and Diphtheria. *Ann Surg*. 1886;3(6):499-507.
- Parker NP, Bandyopadhyay D, Misono S, Goding GS Jr. Endoscopic cold incision, balloon dilation, mitomycin C application, and steroid injection for adult laryngotracheal stenosis. *Laryngoscope*. 2013;123(1):220-5. <https://doi.org/10.1002/lary.23638>
- Viveiros F, Gomes J, Oliveira A, Neves S, Almeida J, Moura Sá J. Topical application of mitomycin-C as an adjuvant treatment to bronchoscopic procedures in post-intubation tracheal stenosis. *Rev Port Pneumol*. 2013;19(6):276-80. <https://doi.org/10.1016/j.rppneu.2013.06.006>
- Hata T, Sano Y, Sugawara R, Matsumae A, Sano Y, Shima T, et al. Mitomycin, a new antibiotic from *Streptomyces* I. *J Antibiot (Tokyo)*. 1956;9(4):141-6.
- Wakaki S, Marumo H, Tomioka K, Shimizu G, Kato E, Kamada H, et al. Isolation of new fractions of antitumor mitomycins. *Antibiot Chemother (Northfield)*. 1958;8(5):228-40.
- Kunitomo N, Mori S. Studies on pterygium. Part 4. A treatment of the pterygium by mitomycin C instillation. *Acta Soc Ophthalmol Jpn*. 1963;67:601-7.
- Ingrams DR, Volk MS, Biesman BS, Pankratov MM, Shapshay SM. Sinus surgery: does mitomycin C reduce stenosis? *Laryngoscope*. 1998;108(6):883-6. <https://doi.org/10.1097/00005537-199806000-00017>
- Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) [homepage on the Internet]. Rio de Janeiro: INCA [cited 2017 Oct 1]. Manual de boas práticas. Exposição ao risco químico na central de quimioterapia: conceitos e deveres. 2015. [http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/manual\\_quimioterapia\\_2015.pdf](http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/manual_quimioterapia_2015.pdf)
- Grillo HC, Donahue DM, Mathisen DJ, Wain JC, Wright CD. Postintubation tracheal stenosis. Treatment and results. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995;109(3):486-92; discussion 492-3. [https://doi.org/10.1016/S0022-5223\(95\)70279-2](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(95)70279-2)
- Correa AJ, Reinisch L, Sanders DL, Huang S, Deriso W, Duncavage JA, et al. Inhibition of subglottic stenosis with mitomycin-C in the canine model. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1999;108(11 Pt 1):1053-60.
- Spector JE, Werkhaven JA, Spector NC, Huang S, Page RN, Baranowski B, et al. Preservation of function and histologic appearance in the injured glottis with topical mitomycin-C. *Laryngoscope*. 1999;109(7 Pt 1):1125-9. <https://doi.org/10.1097/00005537-199907000-00022>
- Madan K, Agarwal R, Aggarwal AN, Gupta D. Utility of rigid bronchoscopic dilatation and mitomycin C application in the management of post intubation tracheal stenosis: case series and systematic review of literature. *J Bronchology Interv Pulmonol*. 2012;19(4):304-10. <https://doi.org/10.1097/LBR.0b013e3182721290>
- Nouraei SA, Ma E, Patel A, Howard DJ, Sandhu GS. Estimating the population incidence of adult post-intubation laryngotracheal stenosis. *Clin Otolaryngol*. 2007; 32(5):411-2. <https://doi.org/10.1111/j.1749-4486.2007.01484.x>
- Perelitsyn I, Shapshay SM. Endoscopic treatment of laryngeal and tracheal stenosis-has mitomycin C improve the outcome? *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;131(1):16-20. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2004.03.001>
- Simpson CB, James JC. The efficacy of mitomycin-C in the treatment of laryngotracheal stenosis. *Laryngoscope*. 2006;116(10):1923-5. <https://doi.org/10.1097/01.mlg.0000235934.27964.88>
- Reichert LK, Zhao AS, Galati LT, Shapshay SM. The Efficacy of Mitomycin C in the Treatment of Laryngotracheal Stenosis: Results and Experiences with a Difficult Disease Entity. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2015;77(6):351-8. <https://doi.org/10.1159/000439174>
- Ubell ML, Ettema SL, Toohill RJ, Simpson CB, Merati AL. Mitomycin-c application in airway stenosis surgery: analysis of safety and costs. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;134(3):403-6. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2005.10.057>
- Hartnick CJ, Hartley BE, Lacy PD, Liu J, Bean JA, Willging JP, et al. Topical mitomycin application after laryngotracheal reconstruction: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001;127(10):1260-4. <https://doi.org/10.1001/archotol.127.10.1260>
- Smith ME, Elstad M. Mitomycin C and the endoscopic treatment of laryngotracheal stenosis: are two applications better than one? *Laryngoscope*. 2009;119(2):272-83. <https://doi.org/10.1002/lary.20056>
- Hueman EM, Simpson CB. Airway complications from topical mitomycin C. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005;133(6):831-5. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2005.07.031>



# Tendência da prevalência de asma autorreferida no Brasil de 2003 a 2013 em adultos e fatores associados à prevalência

Felipe Moraes dos Santos<sup>1,a</sup>, Karynna Pimentel Viana<sup>1,b</sup>,  
Luciana Tarbes Saturnino<sup>1,c</sup>, Evelyn Lazaridis<sup>1,d</sup>,  
Mariana Rodrigues Gazzotti<sup>1,e</sup>, Rafael Stelmach<sup>2,f</sup>, Claudia Soares<sup>1,g</sup>

1. GlaxoSmithKline, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
2. Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
- a. <http://orcid.org/0000-0002-3512-4543>
- b. <http://orcid.org/0000-0001-8288-1398>
- c. <http://orcid.org/0000-0002-5415-1491>
- d. <http://orcid.org/0000-0001-9984-3486>
- e. <http://orcid.org/0000-0002-6061-785X>
- f. <http://orcid.org/0000-0002-5132-1934>
- g. <http://orcid.org/0000-0002-8425-2066>

Submetido: 18 setembro 2017.

Aprovado: 08 junho 2018.

Estudo realizado no GSK, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

## RESUMO

**Objetivos:** Determinar a tendência da prevalência de diagnóstico de asma autorreferida e descrever os fatores associados à asma em adultos brasileiros. **Método:** Estudo transversal de análise de dados de três pesquisas domiciliares nacionais: Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD) 2003, PNAD 2008 e Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) 2013. Participantes entre 18 e 45 anos foram incluídos. A análise de tendência da prevalência do diagnóstico de asma foi realizada utilizando modelo logístico linear. Aplicou-se o modelo de regressão logística hierárquico para selecionar fatores significativamente associados à prevalência de asma. **Resultados:** A prevalência do diagnóstico de asma foi de 3,6% (2003), 3,7% (2008) e 4,5% (2013), apresentando tendência de elevação significativa. A prevalência do diagnóstico de asma também se elevou quando analisada por sexo (variação anual entre homens: 2,47%,  $p < 0,003$ ; mulheres: 2,16%,  $p < 0,001$ ), área urbana (variação anual: 2,15%  $p < 0,001$ ), plano de saúde (variação anual sem plano: 2,18%,  $p < 0,001$ ; com plano: 1,84%,  $p = 0,014$ ) e regiões geográficas (variação anual Norte: 4,68%,  $p < 0,001$ ; Nordeste 4,14%,  $p < 0,001$ ; e Sudeste 1,84%,  $p = 0,025$ ). Sexo feminino, obesidade, viver em áreas urbanas e depressão foram associados positivamente com a prevalência de diagnóstico de asma. **Discussão:** PNAD e PNS são bases populacionais representativas de adultos brasileiros que possibilitam a investigação da prevalência de asma. De 2003 a 2013, a prevalência de diagnóstico autorreferido de asma aumentou, especialmente nas regiões Norte e Nordeste. Sexo, região geográfica e área de residência (urbana/rural), obesidade e diagnóstico de depressão parecem desempenhar papéis significativos na epidemiologia da asma no Brasil.

**Descritores:** Adultos; Asma; Modelos logísticos; Prevalência; Fatores de risco.

## INTRODUÇÃO

A asma é uma doença crônica heterogênea caracterizada por ataques recorrentes de falta de ar e chiado, que variam em gravidade e frequência de pessoa para pessoa.<sup>(1,2)</sup> Os fatores de risco comuns da asma incluem alergias, poluição do ar, obesidade, infecções respiratórias virais e exposições ocupacionais.<sup>(3)</sup> A asma é um problema de saúde global importante, e estima-se que 235 milhões de pessoas vivem com a condição no mundo. Mais de 80% das mortes por asma ocorrem em países de renda baixa ou média-baixa. A prevalência de asma varia de acordo com a localização geográfica, clima, estilo de vida e desenvolvimento econômico de uma região específica do mundo.<sup>(1,2)</sup> No Brasil, estima-se que cinco pacientes morrem por dia<sup>(4)</sup> por causa da asma, e que há uma média de 100.000 internações por ano no sistema público de saúde, o que reforça o impacto da doença.<sup>(4)</sup>

Ainda que a asma afete todas as faixas etárias,<sup>(2)</sup> o foco da pesquisa no Brasil tem estado principalmente em populações de crianças e adolescentes até o momento. Por exemplo, no Brasil, a Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar (PeNSE) indicou alta prevalência de sintomas de

asma (23,2%) e diagnóstico anterior de asma (12,4%) em crianças e adolescentes.<sup>(5)</sup> Três das cinco capitais da PeNSE apresentaram prevalência crescente dos sintomas de asma quando comparadas com o estudo internacional International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC).<sup>(5)</sup> Existem apenas duas publicações com dados sobre adultos; uma foi realizada em 2002-2003, incluindo pessoas de 18 a 45 anos, e a outra utilizou a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) em 2013, para indivíduos com mais de 18 anos.<sup>(6,7)</sup> Até hoje, nenhum estudo analisou as tendências da prevalência de asma na população adulta.

Estudos locais, majoritariamente derivados da pesquisa ISAAC, reportaram que a prevalência de asma em adolescentes esteve associada ao sexo feminino, ao fato de ter animais de estimação, pais fumantes, rinite e outros fatores.<sup>(8)</sup> Porém, só há dois estudos que descrevem os fatores associados à asma em adultos, que estão restritos à área urbana de Pelotas, no sul do Brasil, realizados em 2000 e em 2010.<sup>(7,9)</sup>

Para melhorar o entendimento sobre a magnitude da asma em adultos brasileiros, e sobre as tendências da prevalência de asma, este estudo objetivou:

### Endereço para correspondência:

Felipe Moraes dos Santos. Estrada dos Bandeirantes, 8464, Jacarepaguá, CEP 22783-110, Rio de Janeiro, RJ, Brazil. Tel.: 55 21 2141-6411. E-mail:

felipe.s.moraes@gsk.com

Apoio financeiro: GlaxoSmithKline.

- Determinar a tendência da prevalência de diagnóstico de asma autorreferido no Brasil, de 2003 a 2013, em adultos por sexo, plano de saúde, local de moradia (urbano e rural) e região geográfica;
- Descrever os fatores associados à prevalência de diagnóstico de asma autorreferido em adultos brasileiros.

## MÉTODO

Este é um estudo epidemiológico e transversal, que tem como base a análise de três pesquisas nacionais: Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD) 2003,<sup>(10)</sup> PNAD 2008<sup>(11)</sup> e Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) 2013.<sup>(12)</sup> Os dados da PNAD e da PNS estão disponíveis ao público pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), no site [www.ibge.gov.br](http://www.ibge.gov.br).

A PNAD é uma pesquisa domiciliar realizada desde 1967 no Brasil, sendo aplicada anualmente desde 1971. A partir de 1988, passou a incluir um suplemento de saúde, coletando dados sobre os aspectos da saúde dos residentes em intervalos de cinco anos. O suplemento de saúde da PNAD tornou-se uma pesquisa independente em 2013, e deu origem à PNS. Tanto a PNAD quanto a PNS têm amostragem complexa. Para a PNAD, foram coletadas informações sobre todos os moradores dos domicílios da amostra,<sup>(13)</sup> enquanto na PNS somente um residente com 18 anos ou mais foi selecionado por amostragem aleatória simples.<sup>(14)</sup> Mais informações sobre os métodos amostrais da PNAD e da PNS podem ser encontrados na literatura.<sup>(13,14)</sup>

Resumidamente, a PNAD 2003 e a PNAD 2008 possuem uma amostragem probabilística dos domicílios. No primeiro estágio, os municípios foram selecionados; alguns foram classificados como autorrepresentativos, com 100% da seleção probabilística, e outros como não representativos, sendo que a seleção probabilística foi proporcional à população residente. No segundo estágio, os setores censitários foram selecionados, sendo que a seleção probabilística era proporcional ao número de domicílios existentes nos setores censitários. No terceiro estágio, os domicílios foram amostrados com probabilidade igual em cada setor do censo. Foram coletados dados sobre todos os moradores dos domicílios selecionados.

Por outro lado, a amostra da PNS de 2013 é uma subamostra das pesquisas domiciliares integradas do IBGE. As unidades amostrais primárias (PSUs) formaram-se por unidades de área, que foram selecionadas para se adequar a diferentes pesquisas de domicílio integradas do IBGE. As PSUs foram estratificadas usando quatro critérios:

- administrativo: capital, área metropolitana ou região integrada de desenvolvimento econômico, e unidade federativa;
- geográfico: subdivisão de capitais e outras grandes cidades em mais estratos;
- situação: urbana ou rural;
- estatístico: estratos homogêneos usando informações sobre a renda total dos domicílios

e o número de domicílios permanentes, para melhorar a precisão das estimativas.

Finalmente, a amostra da PNS foi selecionada em três estágios. O primeiro estágio da seleção foi uma subamostra da PSU, com probabilidade proporcional ao tamanho (considerando o número de domicílios permanentes em cada unidade, usando o Censo 2010 como referência), em cada estrato da amostra total. No segundo estágio, houve uma seleção de domicílios por amostragem aleatória simples em cada PSU selecionada no primeiro estágio. Na última fase, um adulto do domicílio ( $\geq 18$  anos) foi selecionado por meio da amostragem aleatória simples para responder a versão completa da entrevista. Informações básicas sobre todos os residentes também foram coletadas.

Os indivíduos que participaram dos questionários responderam as perguntas em uma entrevista conduzida por entrevistadores treinados. Para 2008 e 2013, os entrevistadores usaram um assistente digital (PDA) para ajudá-los nas entrevistas.

Os três questionários representam a população brasileira, suas regiões, unidades federativas e nove regiões metropolitanas, exceto a PNAD 2003, cujas amostras não incluíram domicílios localizados na zona rural da região Norte, fornecendo uma fonte de dados única para gerar estimativas nacionais e regionais sobre a prevalência da asma.

De acordo com os objetivos do estudo, uma análise de tendência foi realizada usando os três estudos brasileiros já mencionados; os fatores associados à prevalência da asma diagnosticada foram investigados usando somente a pesquisa de 2013. Todos os participantes com idades entre 18 e 45 anos que participaram dessas pesquisas foram incluídos no estudo. Excluímos da análise aqueles com mais de 45 anos devido à alta prevalência de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) em adultos mais velhos, com diagnóstico errado entre asma e DPOC, o que poderia gerar um viés nos resultados da prevalência de asma. As amostras da PNAD e da PNS foram compostas da seguinte forma:

- 384.834 indivíduos de 133.255 domicílios foram analisados na PNAD 2003;
- 391.868 indivíduos de 150.591 domicílios foram analisados na PNAD 2008;
- 60.202 indivíduos de 64.348 domicílios foram analisados na PNS 2013.

Os casos de asma foram identificados com as seguintes questões:

- "Um médico ou profissional de saúde já disse que você tem bronquite ou asma?" (PNAD 2003<sup>(10)</sup> e 2008);<sup>(11)</sup>
- "Algum médico já diagnosticou você com asma (ou bronquite asmática)?" (PNS 2013).<sup>(12)</sup>

A pergunta usada na PNS 2013 foi mais específica para avaliar a prevalência de asma diagnosticada em comparação às outras duas pesquisas, já que não incluiu a bronquite, e o diagnóstico estava limitado a algum realizado somente por um médico, e não por outro profissional de saúde, como em 2003 e em 2008.

As taxas de prevalência de diagnóstico de asma autorreferido foram calculadas pela proporção de adultos que reportaram “Sim” para qualquer uma das duas perguntas pelo total da população adulta para cada ano (2003, 2008 e 2013). A média anual de mudança na prevalência foi calculada pela média geométrica com as taxas entre 2003 e 2013.

Inicialmente, equações de estimativa generalizadas com uma matriz de identidade foram consideradas para analisar as tendências da prevalência de asma. Porém, as correlações foram muito baixas entre o tempo e todas as variáveis do estudo ( $p < 0,06$ ), então, um modelo logístico linear geral foi utilizado. A análise de tendência da prevalência de asma foi conduzida de modo geral e estratificada por sexo, status do plano de saúde, localização do domicílio e regiões geográficas. Testes de Wald (t) foram aplicados para testar a significância das tendências observadas.

O modelo de regressão hierárquico logístico foi utilizado para avaliar estatisticamente os fatores significativos associados à prevalência de asma diagnosticada. O grupo de variáveis selecionadas consideraram uma versão adaptada do modelo conceitual desenvolvido por Bernat et al.<sup>(15)</sup> para sintomas respiratórios e disponibilidade das variáveis nas bases de dados da PNAD/PNS. Sexo (masculino/feminino), idade (18–25/26–35/36–45 anos), raça/etnia (branco/preto/outros), localização do domicílio (urbano/rural) e região (Norte/Nordeste/Sul/Sudeste/Centro-Oeste) foram selecionados como variáveis demográficas (primeiro bloco de variáveis). Nível de escolaridade (nenhuma instrução/educação básica ou equivalente/ensino médio completo ou equivalente/faculdade ou equivalente) e plano de saúde (sim/não) foram selecionados como fatores socioeconômicos (segundo bloco de variáveis). Aspectos comportamentais, estado de saúde e características do domicílio compuseram o terceiro bloco de variáveis: material da casa (acabamento/outros), tipo de fogão (gás de cozinha, gás encanado ou eletricidade/outros), fumante ou não (fumante atual/ex-fumante/nunca foi fumante), acesso ao sistema de saúde nas últimas duas semanas (sim/não), índice de massa corporal (IMC) (baixo peso ( $< 18,5 \text{ kg/m}^2$ ), eutrofia ( $18,5\text{--}24,9 \text{ kg/m}^2$ ), acima do peso ( $25\text{--}29,9 \text{ kg/m}^2$ ), e obesidade ( $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ), depressão (sim/não) e doença mental (sim/não).

O método *backward* de seleção foi utilizado, e incluiu todas as variáveis do primeiro bloco, restando todas as covariáveis quando  $p < 0,05$ . Depois, todas as variáveis do segundo bloco foram adicionadas e retidas se  $p < 0,05$ ; as variáveis do primeiro bloco não foram retiradas do modelo, mesmo se ocorresse perda de significância estatística. Este processo foi repetido para as variáveis do terceiro bloco. A razão de chance (RC), e o respectivo intervalo de confiança de 95% (IC95%) derivaram do modelo final de regressão ajustado.

Os dados foram analisados considerando os pesos amostrais e, também, a informação estrutural do plano de amostragem da PNAD/PNS — ou seja, os pesos amostrais foram usados para corrigir as medidas de

variância de acordo com o plano amostral de cada questionário, permitindo a comparabilidade entre a PNAD e a PNS.

A versão 19 do *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) foi usada para a análise.

Este estudo apresenta análises de bases de dados de três pesquisas nacionais de domicílio, cujos dados não estão identificados. Além disso, não houve interação com pessoas para coletar dados adicionais, sendo utilizados exclusivamente os dados apresentados nas bases de dados do IBGE. Então, não foi necessário buscar aprovação de um comitê de ética para conduzir a pesquisa e elaborar o estudo.

## RESULTADOS

A prevalência de asma diagnosticada no Brasil era de 3,6% em 2003; 3,7% em 2008; e 4,5% em 2013, representando um crescimento médio anual de 2,3% entre 2003 e 2013 ( $p < 0,001$ ). A prevalência mais alta de asma foi observada entre mulheres do que entre homens, em todos os anos, embora a mudança anual tenha sido maior para os homens (2,5%), em comparação às mulheres (2,2%) (Figura 1).

A prevalência da asma diagnosticada também cresceu nas áreas urbanas (2,2%) e rurais (2,7%), embora o aumento não tenha sido estatisticamente significativo nas áreas rurais (Figura 2). Tanto aqueles com (1,8%) como os sem (2,2%) plano de saúde demonstraram aumento na prevalência da asma (Figura 3).

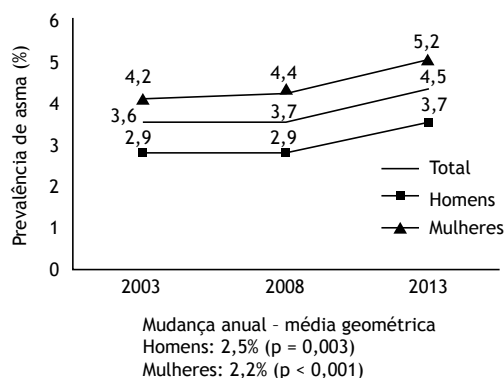
Aumentos significativos na prevalência da asma foram observados no Norte, Nordeste e Sudeste, mas não no Sul e no Centro-Oeste (Figura 4).

Em relação aos fatores associados à prevalência da asma, a depressão foi o fator mais fortemente associado (Tabela 1). Em seguida, morar em áreas urbanas, ser do Sul, Sudeste e Nordeste, do sexo feminino e com obesidade também estiveram associados à prevalência de asma. A idade avançada esteve inversamente associada. Outras variáveis, incluindo raça/etnia, escolaridade, tipo de fogão e material usado na casa, ser ou não fumante e ter tido acesso ao sistema de saúde nas últimas duas semanas não estavam incluídas no modelo final.

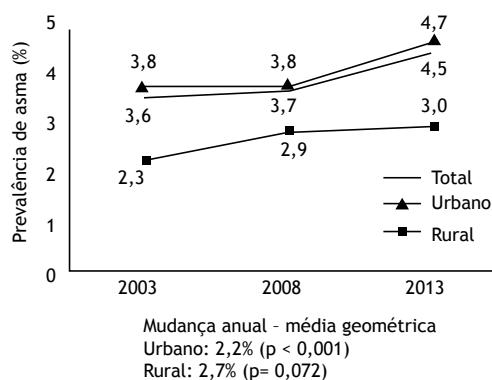
## DISCUSSÃO

Os resultados do nosso estudo demonstraram aumento da prevalência de asma entre os adultos brasileiros — de modo geral e estratificados por sexo, plano de saúde, localização do domicílio (urbano ou rural) e região geográfica. A análise de regressão multivariável mostrou associação positiva entre a prevalência de asma e a depressão, o fato de morar em áreas urbanas, ser do Nordeste, Sudeste ou Norte, do sexo feminino e ter obesidade.

A prevalência crescente de asma foi descrita entre adultos de outros países.<sup>(16–19)</sup> Porém, no Brasil, antes



**Figura 1.** Tendências da prevalência de asma de acordo com sexo em brasileiros adultos, 2003-2013.

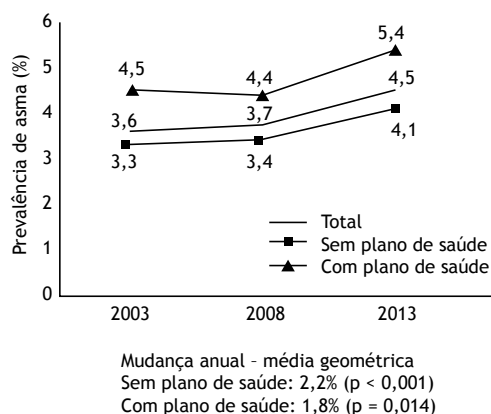


**Figura 2.** Tendências da prevalência de asma de acordo com a localização do domicílio em adultos brasileiros, 2003-2013.

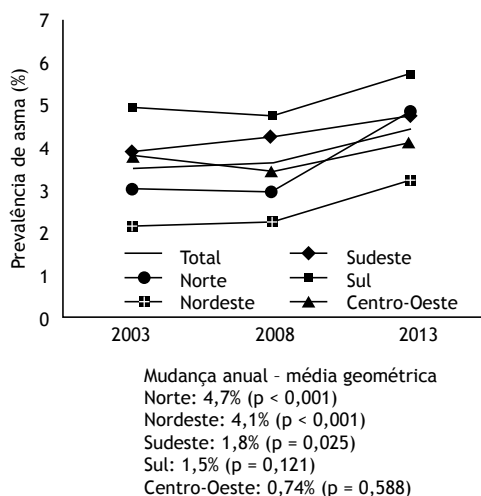
do presente estudo, resultados semelhantes só foram descritos para crianças<sup>(20)</sup> e adolescentes.<sup>(5)</sup>

Uma possível explicação para o crescimento da prevalência de asma no Brasil é a melhoria geral nos diagnósticos dos serviços primários de saúde, e também das equipes de saúde da família ao longo do tempo.<sup>(21)</sup> O aumento no acesso à saúde nos últimos anos pode explicar o aumento da prevalência da asma, já que mais pessoas com asma estariam sendo diagnosticadas. Outra hipótese é a expansão da urbanização,<sup>(18,22)</sup> já que evidências mostram que a asma e seus sintomas ocorrem mais frequentemente em áreas urbanas em relação às rurais. Esta associação também foi encontrada no nosso estudo. Estudos anteriores sugeriram que esta observação pode ter relação a diferenças em termos de exposição a riscos ambientais, classe socioeconômica e acesso ao sistema de saúde.<sup>(18)</sup>

É importante lembrar que a prevalência de asma diagnosticada em adultos variou consideravelmente entre as regiões. Taxas mais altas foram observadas no Sul e no Sudeste, mas o aumento na prevalência foi mais expressivo no Norte e no Nordeste. Porém, não houve evidência de que a melhoria no acesso à saúde no Norte e no Nordeste tenha sido maior do que em outras regiões nos últimos anos. Na verdade, Nunes et al.<sup>(23)</sup> avaliaram a tendência de tempo da demanda e da falta de acesso aos serviços públicos de



**Figura 3.** Tendências da prevalência de asma de acordo com plano de saúde em brasileiros adultos, 2003-2013.



**Figura 4.** Prevalência de asma em brasileiros adultos por região, 2003-2013.

saúde no Brasil de 1998 a 2013, e a maior melhoria no acesso foi demonstrada nas regiões Sudeste e Sul. Além disso, o aumento da urbanização de 2000 a 2010<sup>(24)</sup> no Norte, Nordeste e Sul foram semelhantes, de acordo com relatórios estatísticos nacionais, o que é o oposto do nosso estudo, que mostrou aumento mais significativo da asma nas regiões Norte e Nordeste. Nossos achados reforçam a importância de realizar outros estudos especificamente investigando as mudanças geográficas na prevalência de asma no Brasil, preferencialmente considerando as disparidades de cada região. Isso é especialmente importante, já que a prevalência é influenciada por taxas de mortalidade, que são diferentes entre as regiões.<sup>(25)</sup>

A associação positiva da asma entre as mulheres também esteve descrita em outros estudos.<sup>(5,7,26)</sup> Uma possível explicação para este fato pode ser atribuída a mudanças hormonais e comportamentais relacionadas ao tempo de puberdade e polimorfismos genéticos, que podem levar as mulheres a estarem mais suscetíveis à asma na vida adulta.<sup>(5,26)</sup> Porém, como nosso estudo avaliou a prevalência de asma diagnosticada, o aumento



**Tabela 1.** Análise de fatores associados à diagnóstico de asma autorreferido em brasileiros adultos de 18 a 45 anos, na Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) 2013.

Característica	RCa	IC95%	
<b>Sexo</b>			
Masculino	Ref.		
Feminino	1,368	1,083	1,727
<b>Idade</b>			
18-25a	Ref.		
26-35a	0,736	0,570	0,951
36-45a	0,678	0,517	0,889
<b>Localização do domicílio</b>			
Urbano	1,576	1,004	2,474
Rural	Ref.		
<b>Região</b>			
Nordeste	Ref.		
Sudeste	1,439	1,094	1,893
Sul	1,723	1,313	2,262
Centro-Oeste	1,093	0,832	1,436
Norte	1,596	1,235	2,062
<b>Plano de saúde</b>			
Não	Ref.		
Sim	1,231	0,979	1,547
<b>IMC</b>			
Abaixo do peso	1,547	0,711	3,367
Eutrofia	Ref.		
Sobrepeso	1,294	1,000	1,675
Obesidade	1,493	1,137	1,959
<b>Depressão</b>			
Não	Ref.		
Sim	2,094	1,525	2,876

RCa: Razão de chance ajustada; IC95%: intervalo de confiança de 95%; Ref.: referência; IMC: índice de massa corporal.

da prevalência em mulheres pode estar relacionado ao maior uso do sistema de saúde por elas.<sup>(27)</sup>

Com relação à associação entre asma e depressão, há 2,1 vezes mais chances de ocorrer relato de asma diagnosticada em pacientes com depressão. Porém, não foi possível avaliar temporalidade entre depressão e asma, que é uma limitação inerente do desenho transversal do estudo. Porém, uma meta-análise de estudos prospectivos<sup>(28)</sup> apontaram a depressão como um marcador para o início da asma em adultos. Esta descoberta enfatiza a importância de médicos e profissionais da saúde estarem conscientes deste potencial para o aparecimento de asma em seus pacientes com depressão.

Os resultados também mostraram que a obesidade esteve associada com a asma. A relação entre obesidade e asma foi observada em outros estudos, e é complexa.<sup>(29-32)</sup> Um estudo transversal recente<sup>(33)</sup> mostrou que o IMC médio aumentou significativamente em grupos de asmáticos com idades entre 18 e 60 anos, em comparação ao grupo controle de pacientes saudáveis, e o resultado foi estatisticamente significativo ( $p < 0,001$ ). Em alguns casos, pacientes com asma, por

conta de seu estilo de vida cada vez mais sedentário e o uso de corticoides, desenvolvem obesidade mais tarde, causando a piora da doença.<sup>(31,34)</sup> Outros estudos também mostraram que a obesidade pode afetar a expressão da asma,<sup>(35)</sup> a exacerbação da asma, reduzindo o controle da doença e a resposta a esteroides. Por exemplo, um estudo realizado no Brasil com uma coorte de pacientes obesos com asma moderada a grave, mostrou um ganho no controle da asma depois de intervenções na dieta, nos medicamentos e na reabilitação.<sup>(36,37)</sup> Além disso, estudos sugerem que programas que aumentam oportunidades de realizar atividades físicas e escolha de alimentos saudáveis podem diminuir a prevalência da obesidade e podem afetar diretamente a prevalência e a gravidade da asma.<sup>(34)</sup>

A PNAD 2003, PNAD 2008 e a PNS 2013 são pesquisas nacionalmente representativas desenhadas para avaliar o estado de saúde da população brasileira, e sua representatividade é uma força em nosso estudo. Porém, há algumas limitações. O aumento da prevalência de asma observado em nosso estudo provavelmente está subestimado devido a duas mudanças na questão adotada na PNS 2013, em comparação à pergunta da PNAD 2003 e da PNAD 2008. A questão usada na PNS 2013 forneceu uma definição mais específica para a avaliação da prevalência de asma diagnosticada, já que não incluiu o termo *bronquite* e restringiu a asma ao diagnóstico de um médico, em vez de um profissional de saúde de modo geral – como foi na PNAD 2003 e 2008. Mesmo com uma pergunta mais específica no último questionário, observamos um aumento na prevalência de asma nos últimos anos. Além disso, para evitar a inclusão de outras doenças respiratórias, por exemplo, DPOC, limitamos a análise a pacientes com idades entre 18 e 45 anos, já que a prevalência de DPOC nesta faixa etária é menor do que em pacientes mais velhos.

Outra limitação da nossa análise foi que a exclusão da área rural na PNAD 2003 pode ter superestimado a prevalência no Norte em 2003, já que somente as áreas urbanas foram incluídas. Apesar disso, a prevalência de asma observada na região Norte em 2003 foi menor do que 2008 e 2013.

A causalidade reversa é outra limitação deste estudo, já que a temporalidade não pôde ser verificada em estudos transversais. Mudanças no tempo de exposição podem gerar vieses nas associações observadas. Por exemplo, indivíduos com asma morando nas áreas rurais/urbanas ou em regiões brasileiras podem ter vivido em um local durante a infância e, depois, na vida adulta, em outro local. Isso é importante porque a maioria (81,1%) dos pacientes com asma identificados na PNS 2013 foram diagnosticados na infância (dados não demonstrados). Além disso, é importante reforçar que o aumento na prevalência de asma pode não significar que mais pessoas tenham sido afetadas pela asma, mas sim ser resultado de mais pessoas terem acesso aos serviços de saúde e diagnóstico. Outros estudos avaliando não somente o diagnóstico de

asma autorreferido em adultos são necessários para entender se a prevalência do diagnóstico de asma autorreferido aumenta devido a mudanças no acesso ou outras causas durante o ano.

Nosso estudo sugere que a prevalência de asma diagnosticada aumentou no Brasil, o que pode gerar impacto para a sociedade e para o sistema de saúde por conta da asma e suas complicações. Também identificamos que as tendências da prevalência de asma variam de acordo com a região geográfica, e estiveram associadas a fatores como depressão, obesidade, sexo feminino e áreas urbanas. Esses resultados podem ajudar a refletir sobre o desenvolvimento de intervenções efetivas para o diagnóstico precoce da asma e estratégias preventivas para o controle da doença nesses grupos. Devido ao tamanho do país e

da geografia diferenciada, a criação de um programa de manejo da doença, melhorias nas capacidades dos profissionais de saúde primária, e um aumento na conscientização sobre a asma na sociedade são iniciativas possíveis.<sup>(25)</sup>

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem o apoio editorial e da revisão, realizados por Oscar David Díaz-Sotelo, from Random Ltd.; os serviços de análise estatística realizados por Fábio Hoki, da LEE; e Cinthia Torreão e Danielle Silva, pelo apoio operacional como funcionárias da GlaxoSmithKline (GSK). O apoio de LEE e Random foi financiado pela GSK.

## REFERÊNCIAS

- World Health Organization. Chronic respiratory diseases: asthma. Geneva: WHO; 2016 [cited 2017 Mar. 15]. Available from: <http://www.who.int/respiratory/asthma/en/>
- Global Initiative for Asthma. Report 2017. Global Initiative for Asthma; 2017 [cited 2017 Apr. 27]. Available from: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)
- Alhassan S, Hattab Y, Bajwa O, Bihler E, Singh AC. Asthma. Crit Care Nurs Q. 2016;39(2):110-23. <https://doi.org/10.1097/CNQ.000000000000104>
- Cardoso TA, Roncada C, Silva ERD, Pinto LA, Jones MH, Stein RT, et al. The impact of asthma in Brazil: a longitudinal analysis of data from a Brazilian national database system. J Bras Pneumol. 2017;43(3):163-8. <https://doi.org/10.1590/S1806-37562016000000352>
- Barreto ML, Ribeiro-Silva RC, Malta DC, Oliveira-Campos M, Andreazzi MA, Cruz AA. Prevalence of asthma symptoms among adolescents in Brazil: National Adolescent School-based Health Survey (PeNSE 2012). Rev Bras Epidemiol. 2014;17(Suppl. 1):106-15. <https://doi.org/10.1590/1809-4503201400050009>
- Menezes AM, Wehrmeister FC, Horta B, Szwarcwald CL, Vieira ML, Malta DC. Prevalence of asthma medical diagnosis among Brazilian adults: National Health Survey, 2013. Rev Bras Epidemiol. 2015;18(Suppl. 2):204-13. <https://doi.org/10.1590/1980-54972015000600118>
- Macedo SEC, Menezes AMB, Knorst M, Dias-da-Costa JS, Gigante DP, Olinto MTA, et al. Fatores de risco para a asma em adultos, Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil. Cad Saúde Pública. 2007;23(4):863-74. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2007000400014>
- Solé D, Camelo-Nunes IC, Wandalsen GF, Mallozi MC. Asthma in children and adolescents in Brazil: contribution of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Rev Paul Pediatr. 2014;32(1):114-25. <https://dx.doi.org/10.1590/2%20FS0103-05822014000100018>
- Fiori NS, Gonçalves H, Dumith SC, Cesar MADC, Menezes AMB, Macedo SEC. Ten-year trends in prevalence of asthma in adults in southern Brazil: comparison of two population-based studies. Cad Saúde Pública. 2012;28(1):135-44. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2012000100014>
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios 2003. Rio de Janeiro: IBGE; 2003 [cited 2017 Mar. 15]. Available from: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/trabalhoerendimento/pnad2003/default.shtm>
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios 2008. Rio de Janeiro: IBGE; 2008 [cited 2017 Mar. 15]. Available from: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/trabalhoerendimento/pnad2008/default.shtm>
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional de Saúde 2013. Rio de Janeiro: IBGE; 2013 [cited 2017 Mar. 15]. Available from: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/pns/2013/default.shtm>
- Silva PLN, Pessoa DGC, Lila MF. Análise estatística de dados da PNAD: incorporando a estrutura do plano amostral. Ciên Saúde Coletiva. 2002;7(4):659-70. <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-81232002000400005>
- Souza-Júnior PRB, Freitas MPS, Antonaci GA, Szwarcwald CL. Desenho da amostra da Pesquisa Nacional de Saúde 2013. Epidemiol Serv Saúde. 2015;24(2):207-16. <https://doi.org/10.5123/S1679-49742015000200003>
- Bernat AC, Oliveira MC, Rocha GC, Boing AF, Peres KG. Prevalence of respiratory symptoms and associated factors: a population-based study in adults from Lages, Santa Catarina State, Brazil. Cad Saúde Pública. 2009;25(9):1907-16. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2009000900005>
- Lundbäck B, Backman H, Lötvall J, Rönmark E. Is asthma prevalence still increasing? Expert Rev Respir Med. 2016;10(1):39-51. <https://doi.org/10.1586/17476348.2016.1114417>
- Halldin CN, Doney BC, Hnizdo E. Changes in prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and asthma in the US population and associated risk factors. Chron Respir Dis. 2015;12(1):47-60. <https://doi.org/10.1177/17479972314562409>
- Jie Y, Isa ZM, Jie X, Ju ZL, Ismail NH. Urban vs. rural factors that affect adult asthma. Rev Environ Contam Toxicol. 2013;226:33-63. [https://doi.org/10.1007/978-1-4614-6898-1\\_2](https://doi.org/10.1007/978-1-4614-6898-1_2)
- Gershon AS, Guan J, Wang C, To T. Trends in asthma prevalence and incidence in Ontario, Canada, 1996-2005: a population study. Am J Epidemiol. 2010;172(6):728-36. <https://doi.org/10.1093/aje/kwq189>
- Wehrmeister FC, Menezes AM, Cascaes AM, Martínez-Mesa J, Barros AJ. Time trend of asthma in children and adolescents in Brazil, 1998-2008. Rev Saúde Pública. 2012;46(2):242-50. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102012005000008>
- Arantes LJ, Shimizu HE, Merchán-Hamann E. Contribuições e desafios da Estratégia Saúde da Família na Atenção Primária à Saúde no Brasil: revisão da literatura. Ciên Saúde Coletiva. 2016;21(5):1499-510. <https://doi.org/10.1590/1413-81232015215.19602015>
- Solé D, Cassol VE, Silva AR, Teche SP, Rizzato TM, Bandim LC, et al. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and atopic eczema among adolescents living in urban and rural areas in different regions of Brazil. Allergol Immunopathol. 2007;35(6):248-53.
- Nunes BP, Flores TR, Garcia LP, Chiavegatto Filho AD, Thumé E, Facchini LA. Time trend of lack of access to health services in Brazil, 1998-2013. Epidemiol Serv Saúde. 2016;25(4):777-87. <https://doi.org/10.5123/S1679-49742016000400011>
- Instituto de Geografia e Estatística. Censo demográfico 1940-2010. Estatísticas do século XX. Rio de Janeiro: Instituto de Geografia e Estatística; 2007 [cited 2017 Mar. 15]. Available from: <http://seriesestatisticas.ibge.gov.br/series.aspx?vcoodigo=POP122>
- Stelmach R, Cruz AA. O paradoxo da asma: negligência, fardo e big data. J Bras Pneumol. 2017;43(3):159-60. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37562017000300002>
- Postma DS. Gender differences in asthma development and progression. Gen Med. 2007;4(Suppl. B):S133-46.
- Boccolini CS, Souza Junior PRB. Inequities in Healthcare utilization: results of the Brazilian National Health Survey, 2013. Int J Equity Health. 2016;15:150. <https://doi.org/10.1186/s12939-016-0444-3>
- Gao YH, Zhao HS, Zhang FR, Gao Y, Shen P, Chen RC, et al. The

- relationship between depression and asthma: a meta-analysis of prospective studies. *PLoS One*. 2015;10(7):e0132424. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132424>
29. Bianco A, Nigro E, Monaco ML, Matera MG, Scudiero O, Mazzarella G, et al. The burden of obesity in asthma and COPD: Role of adiponectin. *Pulm Pharmacol Ther*. 2017;43:20-5. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2017.01.004>
  30. Tay TR, Radhakrishna N, Hore-Lacy F, Smith C, Hoy R, Dabscheck E, et al. Comorbidities in difficult asthma are independent risk factors for frequent exacerbations, poor control and diminished quality of life. *Respirology*. 2016;21(8):1384-90. <https://doi.org/10.1111/resp.12838>
  31. Jartti T, Saarikoski L, Jartti L, Lisinen I, Jula A, Huupponen R, et al. Obesity, adipokines and asthma. *Allergy*. 2009;64(5):770-7. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2008.01872.x>
  32. Akerman MJ, Calacanis CM, Madsen MK. Relationship between asthma severity and obesity. *J Asthma*. 2004;41(5):521-6.
  33. Nasreen S, Nessa A, Islam MF, Sultana R, Akter R. Body mass index in adult asthmatic patients. *Mymensingh Med J*. 2017;26(1):12-6.
  34. Brisbon N, Plumb J, Brawer R, Paxman D. The asthma and obesity epidemics: The role played by the built environment - a public health perspective. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(5):1024-8. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.02.020>
  35. Lugogo NL, Kraft M, Dixon AE. Does obesity produce a distinct asthma phenotype? *J Appl Physiol*. 2010;108(3):729-34. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00845.2009>
  36. Dias-Júnior SA, Reis M, de Carvalho-Pinto RM, Stelmach R, Halpern A, Cukier A. Effects of weight loss on asthma control in obese patients with severe asthma. *Eur Respir J*. 2014;43(5):1368-77. <https://doi.org/10.1183/09031936.00053413>
  37. Freitas PD, Ferreira PG, Silva AG, Stelmach R, Carvalho-Pinto RM, Fernandes FL, et al. The role of exercise in a weight-loss program on clinical control in obese adults with asthma. A Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(1):32-42. <https://doi.org/10.1164/rccm.201603-0446OC>



# Características genéticas e fenotípicas de crianças e adolescentes com fibrose cística no Sul do Brasil

Katiana Murieli da Rosa<sup>1,a</sup>, Eliandra da Silveira de Lima<sup>2,b</sup>,  
Camila Correia Machado<sup>3,c</sup>, Thaiane Rispoli<sup>4,d</sup>, Victória d'Azevedo Silveira<sup>3,e</sup>,  
Renata Ongaratto<sup>2,f</sup>, Talitha Comaru<sup>2,g</sup>, Leonardo Araújo Pinto<sup>5,h</sup>

1. Programa de Residência em Pediatria, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.
  2. Pós-Graduação em Pediatria e Saúde da Criança, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.
  3. Faculdade de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.
  4. Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.
  5. Centro Infantil, Instituto de Pesquisas Biomédicas, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.
- a. <http://orcid.org/0000-0001-7120-3022>  
b. <http://orcid.org/0000-0003-2350-9443>  
c. <http://orcid.org/0000-0001-5138-3046>  
d. <http://orcid.org/0000-0003-4421-8995>  
e. <http://orcid.org/0000-0002-3264-0374>  
f. <http://orcid.org/0000-0003-0217-3792>  
g. <http://orcid.org/0000-0002-3574-6318>  
h. <http://orcid.org/0000-0002-3906-5456>

Recebido: 20 novembro 2017.  
Aprovado: 12 agosto 2018.

Trabalho realizado na Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.

## INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC) é a doença genética autossômica recessiva mais frequente em populações eurodescendentes, causada por variações na sequência do gene que codifica a proteína *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR).<sup>(1)</sup> Esse gene localiza-se no braço longo do cromossomo 7 (*locus* 7q31) e é dividido em 27 éxons, dando origem a uma proteína composta de 1.480 aminoácidos.

A prevalência estimada em diversos países é de 1 para cada 2.800–3.500 nascidos vivos.<sup>(2)</sup> No Brasil, cerca de 1 a cada 10 mil nascidos vivos sofre com a doença.<sup>(3)</sup>

Mutações no CFTR conferem um caráter multissistêmico à doença, caracterizado por manifestações pulmonares, gastrointestinais e nas glândulas sudoríparas.<sup>(4)</sup>

A expectativa de vida de pacientes com FC vem melhorando substancialmente, de modo que, atualmente, mais da metade tem alcançado a idade adulta.<sup>(2)</sup> Essa melhoria deve-se, entre outros fatores, ao incremento de tratamentos inovadores e ao avanço da assistência interdisciplinar ao paciente com FC.<sup>(5)</sup> Recentemente, terapias específicas ao canal CFTR capazes de corrigir o defeito básico têm sido desenvolvidas e aprovadas para uso em vários países. Essas drogas-alvo têm a

## RESUMO

**Objetivos:** Caracterizar as principais mutações identificadas no *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR) em um grupo de crianças e adolescentes de um centro multidisciplinar de tratamento de fibrose cística e sua associação com características clínicas e laboratoriais. **Método:** Estudo transversal descritivo que incluiu pacientes com fibrose cística que possuíam dois alelos identificados com mutação no CFTR. Dados clínicos, antropométricos, laboratoriais e de função pulmonar (espirometria) foram coletados de registros em prontuários e descritos com os resultados de genotipagem da amostra. **Resultados:** Foram incluídos 42 pacientes com fibrose cística. A mutação mais frequente foi a F508del, abrangendo 60 alelos (71,4%). A segunda mutação mais comum foi a G542X (seis alelos, 7,1%), seguida das mutações N1303K e R1162X (ambas com quatro alelos cada uma). Três pacientes (7,14%) apresentaram mutações de classes III e IV, e 22 pacientes (52,38%), homocigose para F508del. Trinta e três pacientes (78,6%) tinham insuficiência pancreática, 11 (26,2%) apresentaram íleo meconial e sete (16,7%) déficit nutricional. Dos pacientes do estudo, 59,52% seriam potenciais candidatos ao uso de fármacos moduladores de CFTR.

**Conclusões:** As mutações do CFTR identificadas com mais frequência foram F508del e G542X, as quais são mutações pertencentes às classes II e I, respectivamente, e que, juntamente à classe III, conferem um fenótipo de fibrose cística com mais gravidade. Mais da metade (52,38%) da amostra apresentava F508del em homocigose, população candidata ao novo tratamento com Lumacaftor/Ivacaftor. Aproximadamente 7% dos pacientes apresentavam mutações de classes III e IV, sendo candidatos ao tratamento com Ivacaftor.

**Descritores:** Fibrose cística; Mutação; Genética; Fenótipo; Criança.

## Endereço para correspondência:

Leonardo Araújo Pinto. Centro Infantil, Instituto de Pesquisas Biomédicas, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Avenida Ipiranga, 6.690, 2º andar, Jardim Botânico, CEP 90610-000, Porto Alegre, RS, Brasil.

Tel.: 55 51 3320-3000. E-mail: leonardo.pinto@puccrs.br

Apoio financeiro: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes) e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

perspectiva de transformar a terapêutica da FC, tornando a prescrição de medicamentos mais precisa.<sup>(6)</sup>

Alguns protocolos incluem a avaliação genética complementar à triagem neonatal e ao diagnóstico clínico da FC, permitindo identificar pacientes elegíveis às terapias mutação-específicas.<sup>(7)</sup> As variantes identificadas no CFTR são divididas em seis classes de mutações, baseadas nos seus efeitos funcionais.<sup>(4)</sup> A relação entre o genótipo e as consequências clínicas de todas as variantes, entretanto, precisa ser mais bem entendida.

Este estudo teve o objetivo de relatar as principais mutações do CFTR identificadas em um grupo de crianças e adolescentes acompanhados em um centro multidisciplinar de tratamento da FC no Sul do Brasil e associar tais mutações às características clínicas e laboratoriais específicas.

## MÉTODO

Trata-se de um estudo transversal descritivo. Foram incluídos pacientes em acompanhamento em um centro de referência do Sul do Brasil. Os sujeitos com história clínica sugestiva que foram incluídos tiveram o diagnóstico confirmado por exames laboratoriais (teste de eletrólitos no suor) e possuíam a identificação de duas mutações no CFTR. A Figura 1 apresenta o fluxograma da inclusão dos indivíduos no estudo.

O centro de referência conta com uma equipe multidisciplinar formada por médicos, nutricionistas, fisioterapeutas e psicólogos, que acompanha regularmente mais de 100 pacientes (crianças e adultos). Os pacientes realizam acompanhamento periódico com exame clínico (com avaliação do estado nutricional e índice de massa corporal — IMC), exames laboratoriais (albumina, glicemia, função hepática e elastase fecal conforme indicação) e espirometria (volume expiratório forçado no primeiro segundo — VEF1). Além disso, ocorre a análise de cultura de escarro ou de *swab* de orofaringe rotineiramente, para identificação de colonização por *Pseudomonas aeruginosa* (PA). A análise molecular do CFTR é feita para todos os pacientes com diagnóstico clínico (com base nos sintomas e cloro no suor > 60), mas sem diagnóstico genético definitivo, na seguinte ordem: genotipagem F508del, kits de pesquisa de mutações e sequenciamento, sendo interrompida a investigação quando houver dois alelos identificados.

A genotipagem da mutação F508del, por ser a mais frequente na população com FC, deu-se para os pacientes com diagnóstico clínico. Os indivíduos heterozigotos, ou os que não apresentavam essa mutação, realizaram um painel de mutações com kits comerciais de 32 ou 97 mutações. Nos casos em que a alteração genética ainda não havia sido identificada nos dois alelos, executou-se o sequenciamento

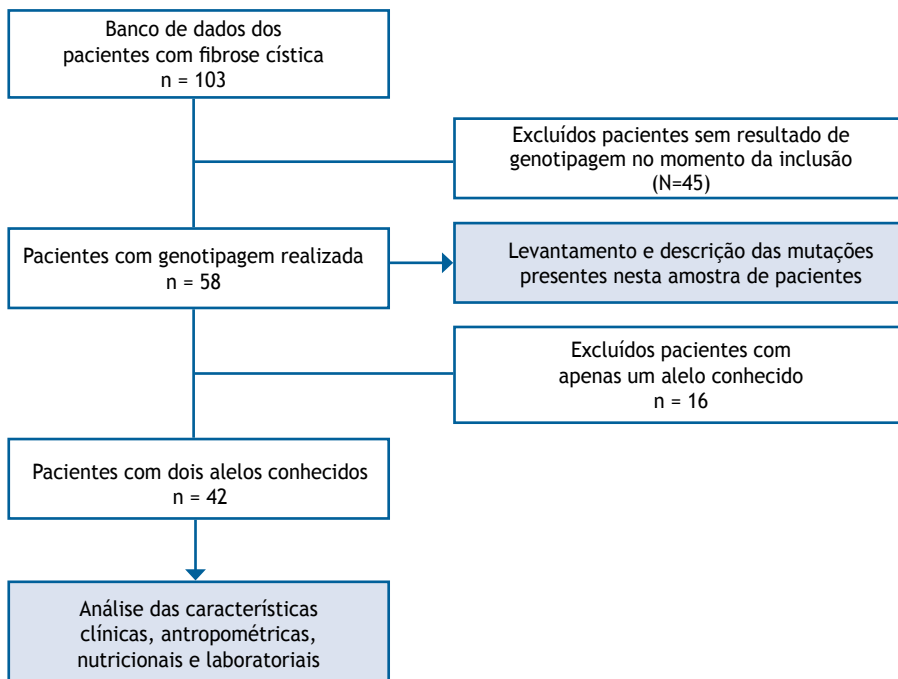


Figura 1. Fluxograma da inclusão dos pacientes no estudo.

completo do CFTR. As análises foram feitas por diferentes laboratórios conforme a disponibilização pelo sistema de saúde ou plano de saúde privado.

Todos os dados coletados (idade, valor da dosagem da tripsina imunorreativa — IRT, cloreto no suor, genótipo, colonização, espirometria e características clínicas) foram obtidos com base nas informações registradas no prontuário dos pacientes. Concomitantemente, realizou-se revisão da literatura a respeito do fenótipo descrito para as mutações mais frequentes encontradas em nossa amostra.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUC-RS) e está registrado sob o número 49692115.7.0000.5336.

## RESULTADOS

Do total de 103 pacientes com FC acompanhados no centro multidisciplinar, 58 (56,3%) tinham genotipagem realizada. Destes, 42 (72,4%) foram incluídos no estudo por apresentarem os dois alelos do CFTR conhecidos. A Tabela 1 contém dados referentes ao teste do suor e idade dos pacientes, e a Tabela 2 exibe as características clínicas, nutricionais e de função pulmonar conforme a identificação das mutações em cada um dos alelos. A mutação mais frequente foi a de classe II, representada por F508del (p.Phe508del), presente em 38 pacientes (90,48%) e abrangendo 71,43% (60 alelos) do total de alelos identificados. Entre os pacientes nos quais foi identificada a alteração para p.Phe.508del, 57,89% eram homocigotos para

a mutação. A segunda mutação mais comum foi a de classe I, com a mutação G542X (p.Gly542X) presente em seis alelos (7,14%), seguida das mutações N1303K (p.Asn1303Lys) e R1162X (p.Arg1162X), também de classe I, em quatro alelos (4,76%) cada uma delas.

Dos 42 pacientes analisados, 11 (26,2%) possuíam íleo meconial, nos quais foram identificadas as mutações F508del, G542X e R1162X. Todos eles apresentavam a mutação F508del, e sete (63,6%) pacientes eram homocigotos para essa mutação. Três pacientes (27,3%) apontavam como segundo alelo a mutação G542X, e um paciente tinha a mutação R1162X.

Em relação ao estado nutricional, sete pacientes (16,7%) tinham déficit, caracterizado por IMC abaixo do limite inferior da normalidade antes ou depois do diagnóstico da doença, nos quais foram identificadas as mutações F508del, R1162X e R347X, dos quais todos continham a mutação F508del. Destes, quatro eram homocigotos para F508del, dois apresentaram R1162X e um a mutação R347X.

Os pacientes foram colonizados por diferentes tipos de bactérias: *Staphylococcus aureus* (SA), *Pseudomonas aeruginosa* (PA), *Burkholderia cepacia* (BC), *Haemophilus influenzae* e *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA). A bactéria mais comum foi SA, estando presente em 28 dos 42 pacientes analisados. PA foi vista em 14 pacientes, dos quais todos apresentavam o alelo F508del e nove deles (64,3%) eram homocigotos para essa mutação. BC esteve presente em quatro pacientes, os quais

**Tabela 1.** Mutações de *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR), valores de cloreto no teste do suor (Cl suor) e idade atual dos pacientes com fibrose cística (FC).

Pacientes (n)	Alelo 1	Classe mutação alelo 1	Alelo 2	Classe mutação alelo 2	Cl Suor (mEq/L)	Idade atual (anos)
22	F508del	II	F508del	II	86,51 ± 26,54	9,01 ± 7,20
5	F508del	II	G542X	I	84,66 ± 16,50	11,262 ± 7,3
3	F508del	II	N1303K	II	67,9 ± 0,00*	13,56 ± 3,66
3	F508del	II	R1162X	I	102 ± 19,09	6,66 ± 2,57
1	F508del	II	D1152H	IV	28	3,4
1	F508del	II	3272-26A>G	V	89	11,8
1	F508del	II	R347H	IV	88	2,11
1	F508del	II	G85E	II	76	9,7
1	F508del	II	R1066C	II	-	20
1	G542X	I	G551D	III	-	20,5
1	P205S	IV	3132delTG	I	92	13,1
1	N1303K	II	1078delT	I	79	7,6
1	711+5G>A	I	R1162X	I	-	17,1

Dados apresentados em média e desvio padrão; \*apenas 1/3 dos pacientes teve esse dado coletado.

possuíam mutações F508del (3/8 alelos), R1162X (2/8 alelos) e N1303K, 711+5G>A, 1078delT.

No que se refere à função pulmonar, dos 22 pacientes homocigotos para a alteração de classe II p.Phe508del, 12 realizaram espirometria, com valores de VEF1 variando de 24 a 100% do previsto. Os menores valores foram observados nos pacientes com idade acima de 18 anos, demonstrando queda da função pulmonar com o avanço da idade. Dos três pacientes heterocigotos para as duas mutações F508del/N1303K, foi realizada em um deles a espirometria com valor de VEF1 de 77%, sendo esse paciente também colonizado por SA. Dos cinco pacientes heterocigotos para duas mutações F508del/G542X, três apresentaram VEF1 variando entre 72 e 110%, sendo todos maiores de 15 anos, um colonizado por PA e os outros dois por SA. Dos dois pacientes heterocigotos para duas mutações F508del/R1162X, o VEF1 correspondeu a 46 e a 54% em percentil, tendo esses pacientes idade entre 5 e 10 anos. Nos casos de mutações que só apareceram uma vez (F508del/3272-26A>G, F508del/G85E, F508del/R1066C, F508del/G551D, P205S/3132delTG, N1303K/1078delT, 711+5G>A/R1162X), o valor de VEF1 variou de 43 a 104% do previsto.

## DISCUSSÃO

Associações genótipo-fenótipo na FC, genes modificadores, fatores epigenéticos e influências ambientais ajudam a entender o amplo espectro de manifestações da doença, que podem variar entre

envolvimento único a multissistêmico e de doença leve a grave.<sup>(8)</sup>

Nessa amostra de pacientes com FC, F508del foi a mutação mais frequente, afetando mais de 50% dos indivíduos em homocigose. Essa mutação de classe II, responsável pelo processamento incorreto da proteína CFTR, presente em aproximadamente 70% da população caucasiana com FC<sup>(9)</sup>, é considerada uma mutação grave, exibindo o fenótipo clássico da doença. Indivíduos homocigotos para essa mutação geralmente apresentam teste do suor com cloreto elevado (média de 98 mEq/L), sintomas respiratórios precoces, função pulmonar diminuída, insuficiência pancreática e atraso no crescimento<sup>(10)</sup>. É a mutação causadora de FC mais estudada e conhecida.

Outras três mutações foram observadas com mais frequência em nossa amostra: G542X, R1162X e N1303K. A mutação G542X (classe I), caracterizada por uma alteração que acarreta na ausência da proteína CFTR, foi a segunda mais prevalente nessa amostra de pacientes (seis alelos, 7,14%) e tem frequência estimada entre 2,7 e 8,5% no Brasil.<sup>(11,12)</sup> Essa mutação é responsável por alta incidência de íleo meconial.<sup>(13)</sup> Em nossa amostra, a maioria dos pacientes que apresentavam um alelo da mutação G542X tinha insuficiência pancreática (66,7%). Um estudo que avaliou variáveis clínicas em 148 pacientes com essa mutação verificou que todos possuíam insuficiência pancreática, o que denota a sua gravidade.<sup>(14)</sup> Pacientes com a mutação R1162X

**Tabela 2.** Genotipagem e características clínicas dos pacientes com fibrose cística.

n	Alelo 1	Alelo 2	IM	IP	IMC (percentil)	PA	VEF1 (% do previsto)
22	F508del	F508del	31,82% (7)	77,3% (17)	47,27 ± 33,29	40,9% (9)	71,91 ± 25,48
5	F508del	G542X	60% (3)	60% (3)	58,2 ± 27,14	20% (1)	89 ± 19,31
3	F508del	N1303K	0	100% (3)	53 ± 39,23	33,33% (1)	77 ± 0,00*
3	F508del	R1162X	33,33% (1)	66,66% (2)	70,66 ± 28,99	33,33% (1)	50 ± 5,65
1	F508del	D1152H	não	não	26	não	-
1	F508del	3272-26A>G	não	sim	75	sim	73
1	F508del	R347H	não	sim	91	não	-
1	F508del	G85E	não	sim	99	não	104
1	F508del	R1066C	não	sim	92	sim	78
1	G542X	G551D	não	sim	40	não	82
1	P205S	3132delTG	não	sim	21	não	43
1	N1303K	1078delT	não	sim	51	não	29
1	711+5G>A	R1162X	não	sim	79	não	103

IM: íleo meconial; IP: insuficiência pancreática com confirmação laboratorial; IMC: índice de massa corporal; PA: colonização por *Pseudomonas aeruginosa*; VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo; \*apenas 1/3 dos pacientes teve este dado coletado.

Dados apresentados em média e desvio padrão ou percentual e número absoluto.

(classe I) apresentam teste do suor com cloreto elevado (média de 103 mEq/L), doença pulmonar de leve a moderada e insuficiência pancreática. A mutação de classe II N1303K está entre as mais comuns<sup>(10)</sup> entre os pacientes com FC, com frequência superior a 1% e grande variação entre diferentes países e etnias.<sup>(15-17)</sup> Considerada uma mutação grave, seu fenótipo está relacionado a severas consequências no pâncreas, podendo causar insuficiência pancreática e diabetes mellitus.<sup>(15,16,18)</sup> No tocante ao fenótipo pulmonar, a gravidade da doença indica grande variabilidade entre as diferentes mutações.<sup>(15,18)</sup> Nessa amostra, os pacientes identificados com a mutação N1303K em um dos seus alelos tinham insuficiência pancreática.

Outras mutações encontradas, presentes em um paciente cada uma delas, foram as revisadas a seguir. A mutação 3132del TG (classe I) é rara e estudos populacionais em andamento<sup>(10)</sup> auxiliarão a determinar o seu fenótipo de doença. A mutação 711+5G>A (classe I) é mais frequente em americanos de origem hispânica e no Nordeste da Itália. Um estudo que incluiu dois pacientes que possuíam essa mutação associada a F508del mostrou que esses pacientes tinham colonização crônica por PA e SA, doença hepática e pancreatite mais frequentemente.<sup>(19)</sup>

A mutação G551D, de classe III, em que ocorre o bloqueio da passagem do cloreto pelo canal da proteína CFTR, está associada à doença pulmonar, à insuficiência pancreática, à infecção por PA e ao teste do suor com valores aumentados. De 2.915 pacientes analisados com média de idade de 20 anos com essa mutação e outra mutação qualquer para FC, a função pulmonar, expressa pelo valor preditivo da espirometria (VEF1%), em crianças menores de 10 anos varia de 73 a 128% e entre 10 e 20 anos de 49 a 121%. Noventa por cento (n = 2.480) dos pacientes apresentaram insuficiência pancreática, e 59% (n = 1.205), colonização por PA.<sup>(10)</sup>

Dos pacientes com FC, 0,7% possuem pelo menos uma cópia da mutação G85E (classe II).<sup>(20,21)</sup> Pacientes com genótipo G85E/F508del são semelhantes aos homocigotos para F508del em termos de média de idade ao diagnóstico, média de valores de cloreto no suor, relação peso/altura, espirometria (VEF1) e colonização por PA.<sup>(22)</sup>

A mutação P205S (classe IV, caracterizada por alterações na condução do cloreto através do canal da proteína CFTR) é associada a um fenótipo leve da doença, caracterizando-se por suficiência pancreática<sup>(10,23)</sup> e ausência de sintomas gastrointestinais na maioria dos pacientes.<sup>(23)</sup> Estes apresentam teste do suor com cloreto de em média 84 mEq/L. Cerca de 50% dos pacientes apresentam

colonização por PA ou outros patógenos,<sup>(10)</sup> mas em geral demonstram boa evolução.

A mutação 3272-26A>G (classe V, dá-se pela quantidade insuficiente de proteína CFTR normal presente na superfície celular) é associada ao fenótipo leve da doença. Pacientes com um alelo 3272-26A>G e outro de classe I-III possuem manifestações clínicas de menor gravidade (diagnóstico tardio, melhor função pulmonar e menor incidência de PA) quando comparados aos pacientes com duas mutações de classe I-III.<sup>(24,25)</sup>

A mutação R347H (classe IV) está relacionada com insuficiência pancreática e infecção por PA. De 161 pacientes analisados com média de idade de 23 anos com essa mutação mais outra qualquer para FC, a função pulmonar, expressa pelo valor preditivo da espirometria (VEF1%), em crianças menores de 10 anos oscilou de 95 a 139%, entre indivíduos de 10-20 anos de 78 a 131% e naqueles acima de 20 anos de 34 a 107%.<sup>(10)</sup>

A mutação R1066C (classe II) representa 5% das mutações para FC em Portugal e 1% na Espanha, locais onde um estudo avaliou 28 pacientes com essa mutação. É uma mutação severa, similar ao observado em homocigotos para F508del.<sup>(26)</sup>

A presença da mutação D1152H (classe IV) combinada com outra mutação causadora de FC não manifesta a doença em todos os pacientes. Indivíduos que possuem essa mutação associada à outra sabidamente causadora de FC devem realizar acompanhamento com *check-up* regular, mesmo aqueles assintomáticos.<sup>(10)</sup> A média dos valores de cloreto no teste do suor é de 45 mEq/L, e a maioria dos pacientes possui pâncreas suficiente. A idade média no momento do diagnóstico é de 33 anos. Segundo estudos clínicos, quando concomitante com outras mutações, a D1152H costuma causar sintomas pulmonares, no entanto estes são pouco severos e associados à sobrevivência prolongada.<sup>(27)</sup> A mutação 1078delT (classe I) pode se manifestar fenotipicamente por insuficiência pancreática,<sup>(10)</sup> podendo seus portadores também apresentarem quadros de cirrose e doença pulmonar leve.<sup>(10,28,29)</sup>

Atualmente, o desenvolvimento de drogas que melhoram a função CFTR tem mostrado resultados promissores no curso da doença, podendo contribuir para o aumento da expectativa de vida de pacientes com FC. Dois moduladores sistêmicos de CFTR foram avaliados em ensaios clínicos com pacientes com FC e aprovados pela agência americana Food and Drug Administration (FDA).

O Ivacaftor (VX-770) é um fármaco potencializador do regulador de CFTR, aumentando a função iônica



na superfície celular, melhorando a obstrução das vias aéreas por conta da maior retenção de água e do aumento na depuração do muco. Esse fármaco pode ser utilizado em pacientes que tenham uma entre 33 mutações de classes III e IV — entre elas, as mutações G551D, R347H e 1152H, presentes em três (7,14%) pacientes deste estudo.<sup>(30-33)</sup>

Lumacaftor (VX-809) é um corretor CFTR, aumentando a quantidade de proteína localizada na superfície da célula, tendo seu efeito somado ao Ivacaftor, cujo efeito potencializa os canais de cloro.<sup>(33)</sup> Um estudo publicado em 2014, em que foram incluídos pacientes de 24 centros de fibrose cística na Austrália, Bélgica, Alemanha, Nova Zelândia e Estados Unidos, mostrou que a associação do Ivacaftor/Lumacaftor não tem efeitos significativos para os pacientes heterozigotos para a mutação de classe II (p.Phe508del), porém os pacientes homozigotos para a mutação tiveram redução na frequência das exacerbações e melhoria do VEF1.<sup>(34)</sup>

Recentemente, o FDA aprovou o medicamento que combina Tezacaftor (VX-661) e Ivacaftor como uma terapia para pacientes com FC com 12 anos de idade ou mais que carregam duas cópias da

mutação F508del ou para pacientes heterozigotos para essa mutação associado a uma segunda mutação que resulte na função residual de CFTR. O Tezacaftor ajuda a proteína CFTR a se deslocar para a superfície celular, em que o Ivacaftor ajuda o canal iônico CFTR a permanecer aberto por períodos mais longos. Resultados de dois estudos de fase 3 mostraram que o tratamento com essa medicação melhorou significativamente a função pulmonar e outras medidas de saúde em comparação com placebo, com um perfil de segurança favorável. Em nossa amostra de pacientes, 27 (64,2%) deles teriam potencial benefício com uso desse fármaco.

Em suma, as mutações identificadas com mais frequência foram F508del e G542X, as quais têm perfil maior de gravidade. Em nossa amostra, 22 pacientes (52,38%) seriam potenciais candidatos ao uso do composto Lumacaftor-Ivacaftor, que mostrou ser efetivo em sujeitos com mais de 6 anos de idade homozigotos para a mutação F508del. Além disso, três pacientes (7,14%) seriam candidatos ao uso de Ivacaftor, fármaco que pode ser usado em indivíduos que apresentam 33 mutações de classe III ou IV, entre elas, G551D, R347H e 1152H, presentes nesses pacientes.

## REFERÊNCIAS

1. Elborn JS. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2016;388(10059):2519-31. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00576-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00576-6)
2. Spoonhower KA, Davis PB. Epidemiology of Cystic Fibrosis. *Clin Chest Med*. 2016;37(1):1-8. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2015.10.002>
3. Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística. Portal [Internet]. [acessado em abr. 2018]. Disponível em: <http://www.portalgbefc.org.br>
4. Egan ME. Genetics of Cystic Fibrosis: Clinical Implications. *Clin Chest Med*. 2016;37(1):9-16. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2015.11.002>
5. Ikpa PT, Bijvelds MJ, de Jonge HR. Cystic fibrosis: toward personalized therapies. *Int J Biochem Cell Biol*. 2014;52:192-200. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2014.02.008>
6. Mayer-Hamblett N, Boyle M, VanDevanter D. Advancing clinical development pathways for new CFTR modulators in cystic fibrosis. *Thorax*. 2016;71(5):454-61. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-208123>
7. Sosnay PR, Raraigh KS, Gibson RL. Molecular Genetics of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator: Genotype and Phenotype. *Pediatr Clin North Am*. 2016;63(4):585-98. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2016.04.002>
8. Brennan ML, Schrijver I. Cystic Fibrosis: A Review of Associated Phenotypes, Use of Molecular Diagnostic Approaches, Genetic Characteristics, Progress, and Dilemmas. *J Mol Diagn*. 2016;18(1):3-14. <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2015.06.010>
9. Cystic Fibrosis Mutation Database. Portal [Internet]. [acessado em abr. 2018]. Disponível em: <http://www.genet.sickkids.on.ca/>
10. Clinical and Functional Translation of CFTR2. Portal [Internet]. [acessado em abr. 2018]. Disponível em: <https://www.cftr2.org/>
11. Araújo FG, Novaes FC, Santos NPC, Martins VC, Souza SM, Santos SEB, et al. Prevalence of deltaF508, G551D, G542X, and R553X mutations among cystic fibrosis patients in the North of Brazil. *Braz J Med Biol Res*. 2005;38(1):11-5. <https://doi.org/S0100-879X2005000100003>
12. Coutinho CA, Marson FA, Ribeiro AF, Ribeiro JD, Bertuzzo CS. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator mutations at a referral center for cystic fibrosis. *J Bras Pneumol*. 2013;39(5):555-61. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132013000500005>
13. Dupuis A, Keenan K, Ooi CY, Dorfman R, Sontag MK, Naehrlich L, et al. Prevalence of meconium ileus marks the severity of mutations of the Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) gene. *Genet Med*. 2016;18(4):333-40. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.79>
14. Cystic Fibrosis Genotype-Phenotype Consortium. Correlation between genotype and phenotype in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1993;329(18):1308-13. <https://doi.org/10.1056/NEJM199310283291804>
15. Osborne L, Santis G, Schwarz M, Klinger K, Dörk T, McIntosh I, et al. Incidence and expression of the N1303K mutation of the cystic fibrosis (CFTR) gene. *Hum Genet*. 1992;89(6):653-8.
16. Gonçalves LCS. Fibrose Cística: Estudo das Variações de Sequência do Gene CFTR na População Pediátrica Portuguesa [dissertação]. Porto: Faculdade de Ciências da Universidade do Porto; 2013.
17. Saraiva-Pereira ML, Fitarelli-Kiehl M, Sanseverino MTV. A Genética na Fibrose Cística. *Rev HCPA*. 2011;31(2):160-7.
18. Farhat R, Puisseuseau G, El-Seedy A, Pasquet MC, Adolphe C, Corbani S, et al. N1303K (c.3909C>G) Mutation and Splicing: Implication of Its c.[744-33GATT(6); 869+11C>T] Complex Allele in CFTR Exon 7 Aberrant Splicing. *Biomed Res Int*. 2015;2015:138103. <https://doi.org/10.1155/2015/138103>
19. Rendine S, Calafell F, Cappello N, Gagliardini R, Caramia G, Riggio N, et al. Genetic history of cystic fibrosis mutations in Italy. I. Regional distribution. *Ann Hum Genet*. 1997;61(Pt 5):411-24. <https://doi.org/10.1046/j.1469-1809.1997.6150411.x>

20. Castellani C, Cuppens H, Macek M Jr., Cassiman JJ, Kerem E, Durie P, et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J Cyst Fibros.* 2008;7(3):179-96. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2008.03.009>
21. Chalkley G, Harris A. A cystic fibrosis patient who is homozygous for the G85E mutation has very mild disease. *J Med Genet.* 1991;28(12):875-7.
22. Vertex Pharmaceuticals Incorporated. *A Quick Guide to the G85E Mutation.* Vertex Pharmaceuticals Incorporated; 2016.
23. Chillón M, Casals T, Nunes V, Giménez J, Pérez Ruiz E, Estivill X. Identification of a new missense mutation (P205S) in the first transmembrane domain of the CFTR gene associated with a mild cystic fibrosis phenotype. *Hum Mol Genet.* 1993;2(10):1741-2.
24. Amaral MD, Pacheco P, Beck S, Farinha CM, Penque D, Nogueira P, et al. Cystic fibrosis patients with the 3272-26A>G splicing mutation have milder disease than F508del homozygotes: a large European study. *J Med Genet.* 2001;38(11):777-83.
25. Kanavakis E, Tzetzis M, Antoniadis T, Trager-Synodinos J, Kattamis C, Doudounakis S, et al. Mild cystic fibrosis phenotype in patients with the 3272-26A > G mutation. *J Med Genet.* 1995;32(5):406-7.
26. Liang MH, Wong LJ, Klein D, Shapiro B, Bowman CM, Hsu E, et al. Cystic fibrosis in a Puerto Rican female homozygous for the R1066C mutation. *J Med Genet.* 1998;35(1):84-5.
27. Burgel PR, Fajac I, Hubert D, Grenet D, Stremmler N, Roussey M, et al. Non-classic cystic fibrosis associated with D1152H CFTR mutation. *Clin Genet.* 2010;77(4):355-64. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2009.01294.x>
28. Duguéperoux I, De Braekeleer M, Participating Centres to the French National Cystic Fibrosis Registry. Genotype-phenotype relationship for five CFTR mutations frequently identified in western France. *J Cyst Fibros.* 2004;3(4):259-63. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2004.07.004>
29. Moullier P, Jehanne M, Audrézet MP, Mercier B, Verlingue C, Quéré I, et al. Association of 1078 del T cystic fibrosis mutation with severe disease. *J Med Genet.* 1994;31(2):159-61.
30. Patel S, Sinha IP, Dwan K, Echevarria C, Schechter M, Southern KW. Potentiators (specific therapies for class III and IV mutations) for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;26(3):CD009841. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009841.pub2>
31. Simon RH, Sisson TH. *Cystic fibrosis: Investigational therapies.* UpToDate. 2017.
32. Athanzio RA, Silva Filho LVRF, Vergara AAV, Ribeiro AF, Riedi CA, Procianny EFA, et al. Diretrizes brasileiras de diagnóstico e tratamento da fibrose cística. *J Bras Pneumol.* 2017;43(3):219-45. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37562017000000065>
33. Wainwright CE, Elborn S, Ramsey BW, Marigowda G, Huang X, Cipolli M, et al. Lumacaftor-ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med.* 2015;373(3):220-31. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409547>
34. Boyle MP, Bell SC, Konstan MW, McColley Sa, Rowe SM, Rietschel E, et al. A CFTR corrector (lumacaftor) and a CFTR potentiator (ivacaftor) for treatment of patients with cystic fibrosis who have a phe508del CFTR mutation: a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2014;2(7):527-38. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70132-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70132-8)



# Perda de peso proporcional em seis meses como fator de risco para mortalidade no câncer de pulmão de células não pequenas estágio IV

Guilherme Watted<sup>1,2,5,a</sup>, Claudia Helena de Abreu Nunes<sup>1,b</sup>, Luzielio Alves Sidney-Filho<sup>3,c</sup>, Matheus Zanon<sup>2,4,d</sup>, Stephan Philip Leonhardt Altmayer<sup>4,5,e</sup>, Gabriel Sartori Pacini<sup>4,f</sup>, Marcelo Barros<sup>5,g</sup>, Ana Luiza Schneider Moreira<sup>4,h</sup>, Rafael José Vargas Alves<sup>1,i</sup>, Alice de Medeiros Zelmanowicz<sup>4,j</sup>, Bashir Mnene Matata<sup>2,k</sup>, Jose da Silva Moreira<sup>1,l</sup>

1. Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.
  2. Department of Clinical Research and Radiology, Liverpool Heart and Chest Hospital NHS Foundation Trust, Liverpool, United Kingdom.
  3. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória (ES) Brasil.
  4. Departamento de Medicina Clínica e Saúde Pública, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.
  5. Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.
- a. <http://orcid.org/0000-0002-6948-3982>  
b. <http://orcid.org/0000-0002-1737-7440>  
c. <http://orcid.org/0000-0001-9284-884X>  
d. <http://orcid.org/0000-0001-7851-5125>  
e. <http://orcid.org/0000-0001-9214-1916>  
f. <http://orcid.org/0000-0002-4822-7082>  
g. <http://orcid.org/0000-0002-4985-6374>  
h. <http://orcid.org/0000-0001-6428-6421>  
i. <http://orcid.org/0000-0002-6294-917X>  
j. <http://orcid.org/0000-0001-9121-6365>  
k. <http://orcid.org/0000-0003-2896-8059>  
l. <http://orcid.org/0000-0003-1345-0476>

Recebido: 23 janeiro 2018.

Aprovado: 22 abril 2018.

Estudo realizado no Hospital Santa Rita, Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.

## RESUMO

**Objetivo:** Avaliar diferentes pontos de corte da perda de peso (PP) como marcadores prognósticos de sobrevida em 3 meses após o diagnóstico de câncer de pulmão de células não pequenas estágio IV (CPCNP). **Métodos:** Estudo prospectivo envolvendo 104 pacientes com CPCNP metastático (estádio IV) que foram internados em um centro de tratamento de câncer no sul do Brasil entre janeiro de 2014 e novembro de 2016. Avaliamos a PP total e PP por mês, bem como PP e PP por mês nos 6 meses anteriores ao diagnóstico. Os pacientes foram acompanhados por 3 meses após o diagnóstico. Um modelo de regressão de riscos proporcionais de Cox e curvas de Kaplan-Meier foram utilizados para avaliar a sobrevida em 3 meses. **Resultados:** A mediana da PP nos 6 meses anteriores ao diagnóstico foi de 6% (intervalo interquartil, 0,0-12,9%). Pacientes com PP  $\geq$  5% tiveram uma sobrevida mediana de 78 dias, comparados a 85 dias para aqueles com PP  $<$  5% ( $p = 0,047$ ). A sobrevida em 3 meses foi de 72% para os pacientes com PP  $\geq$  5% ( $p = 0,047$ ), 61% para aqueles com PP  $\geq$  10% ( $p < 0,001$ ) e 45% para aqueles com PP  $\geq$  15% ( $p < 0,001$ ). Na análise multivariada, a taxa de risco para óbito foi de 4,51 (IC95%: 1,32-15,39) para os pacientes com PP  $\geq$  5%, 6,34 (IC95%: 2,31-17,40) para aqueles com PP  $\geq$  10%, e 14,17 (IC95%: 5,06-39,65) para aqueles com PP  $\geq$  15%. **Conclusões:** A PP nos 6 meses anteriores ao diagnóstico de CPCNP é um fator prognóstico relevante e parece ser diretamente proporcional à taxa de sobrevida em 3 meses.

**Descritores:** Perda de peso; Carcinoma pulmonar de células não pequenas; Prognóstico.

## INTRODUÇÃO

A perda de peso (PP) é uma queixa comum de pacientes com câncer de pulmão e um motivo comum para o encaminhamento de pacientes a um especialista.<sup>(1-3)</sup> A caquexia do câncer, resultante de um desequilíbrio entre a ingestão e o consumo de energia, está associada a uma combinação de baixa ingestão calórica e aumento do gasto energético de repouso, provavelmente devido à resposta inflamatória sistêmica induzida por citocinas.<sup>(4-7)</sup> Alguns estudos demonstraram que esse aumento no gasto energético em repouso também pode variar dependendo do tipo de tumor.<sup>(8,9)</sup> Outros fatores que contribuem para a caquexia do câncer incluem náusea, vômitos, constipação, diarreia, dor, percepção alterada do paladar e depressão.<sup>(1)</sup>

Apesar de seu potencial benefício para a avaliação clínica de pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP), a definição de caquexia varia significativamente entre os estudos e muitos pontos de corte de PP têm sido propostos na tentativa de classificar a síndrome de maneira objetiva.<sup>(10-14)</sup> Um consenso recente sugeriu que a PP seja definida como qualquer redução maior que 5% em relação ao peso usual ou maior que 2% em indivíduos com um índice de massa corporal  $<$  20 kg/m<sup>2</sup>.<sup>(13)</sup> Contudo, estabelecer um único ponto de corte para classificar a caquexia pode subestimar seu real valor prognóstico. Níveis diferentes de gravidade da caquexia podem ter vários efeitos no prognóstico do câncer e podem servir como um indicador clínico valioso.

O objetivo do presente estudo foi avaliar a sobrevida em 3 meses em uma população de pacientes com CPCNP em estágio IV. Nós também testamos o valor prognóstico de diferentes pontos de corte de PP.

## Endereço para correspondência:

Gabriel Sartori Pacini. Rua Sarmento Leite, 245, CEP 90050-170, Porto Alegre, RS, Brasil.

Tel.: 55 51 99995-2543. Fax: 55 51 3214-8080. E-mail: gabrielsartori@gmail.com

Apoio financeiro: Nenhum.

## MÉTODOS

### População do estudo

Este estudo de coorte prospectivo foi realizado no Hospital Santa Rita, um centro de referência em oncologia pertencente ao Complexo Hospitalar Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, na cidade de Porto Alegre, localizada no sul do Brasil. Foram incluídos pacientes consecutivos recém-diagnosticados com CPCNP metastático (estádio IV) internados no Hospital Santa Rita entre janeiro de 2014 e novembro de 2016. Os pacientes foram tratados a critério do médico responsável. Todos os pacientes tiveram uma consulta com um nutricionista na admissão, receberam regularmente refeições altamente calóricas e foram instruídos a descansar antes das refeições. Contudo, eles não receberam nenhum tipo de suplementação nutricional como parte dos cuidados paliativos ou durante a quimioterapia. O período de acompanhamento foi  $\leq 3$  meses após o diagnóstico de câncer, confirmado por revisões dos registros médicos, registros hospitalares e telefonemas. Todos os diagnósticos exigiram confirmação clínica, radiológica e histológica. Pacientes previamente submetidos a tratamento antineoplásico foram excluídos, assim como aqueles com menos de 18 anos de idade. As taxas de sobrevida e de mortalidade foram calculadas a partir do momento do diagnóstico histológico até a morte ou até o final do terceiro mês de seguimento. Os prontuários dos pacientes foram revisados, e as variáveis tumor-nódulo-metástase foram atualizadas de acordo com o estadiamento estabelecido pela *International Association for the Study of Lung Cancer*<sup>(15)</sup> O *performance status* (estado de desempenho) foi avaliado com a escala do *Eastern Cooperative Oncology Group*.<sup>(16)</sup>

O estudo foi aprovado pelo conselho de revisão institucional local. Todos os pacientes participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

### Classificação da PP

Cada paciente foi avaliado prospectivamente seguindo os padrões estabelecidos em relatos anteriores.<sup>(17)</sup> As definições das variáveis relacionadas à PP também foram baseadas naquelas estabelecidas em outros estudos<sup>(10)</sup>: PP total — a diferença entre o peso no momento do diagnóstico e o peso habitual; PP por mês — PP total dividida pelo número de meses de PP; e PP por mês em 6 meses — diferença total entre o peso no momento do diagnóstico e o peso nos 6 meses anteriores. Os pacientes também foram avaliados subjetivamente em termos de autoconsciência da PP no momento do diagnóstico de CPCNP em relação ao seu peso habitual. Diferentes pontos de corte de PP (5%, 10% e 15%) foram testados para classificar a caquexia e correlacionar os diferentes graus de caquexia com as taxas de sobrevida.

### Análise estatística

Variáveis contínuas são expressas como medianas e intervalo interquartil (IIQ). As análises univariadas

de sobrevida foram baseadas no método de Kaplan-Meier.<sup>(18)</sup> A sobrevida foi calculada pelo modelo de regressão de riscos proporcionais de Cox em uma análise multivariada.<sup>(19)</sup> O teste de Wald foi usado para calcular a significância para cada fator. Todos os parâmetros associados à mortalidade ( $p < 0,1$ ) na análise univariada foram incluídos em um modelo multivariado, no qual os valores de  $p < 0,05$  foram considerados estatisticamente significantes. Todos os testes foram bicaudais, com o nível de significância fixado em 0,05. Todos os resultados foram analisados com o pacote de software *SPSS Statistics*, versão 20.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA).

## RESULTADOS

As características dos pacientes estão resumidas na Tabela 1. A mediana de idade foi de 63 anos (IIQ: 52,5-69,0 anos). De um total de 104 pacientes avaliados, 63 (60,6%) eram do sexo masculino. O tipo histológico mais prevalente de CPCNP foi o adenocarcinoma, observado em 57 (54,7%) dos pacientes, seguido do carcinoma espinocelular, observado em 36 (34,6%), e misto/ indefinido, em 11 (10,6%). A mediana de *performance status* do *Eastern Cooperative Oncology Group* foi de 2 (IIQ: 1-3). A maioria (60,6%) dos pacientes foi submetida à quimioterapia após o diagnóstico. Dos 104 pacientes, 44 (32,1%) foram submetidos à radioterapia e 10 (7,3%) receberam exclusivamente cuidados paliativos. A taxa de mortalidade em 3 meses foi de 20,1% (IC95%: 12,9-29,1), 21 pacientes morreram nos primeiros 3 meses após serem diagnosticados com câncer. A mediana de PP em 6 meses foi de 6% (IIQ: 0,0-12,9%).

Os desfechos dos pacientes, estratificados pelos pontos de corte de PP, estão resumidos na Tabela 2. Todos os pontos de corte para PP em 6 meses foram estatisticamente associados a um prognóstico ruim, avaliado pela média de dias de sobrevida em 3 meses. Pacientes com  $PP \geq 5\%$  tiveram uma sobrevida média de 78 dias, comparada a 85 dias para aqueles com  $PP < 5\%$  ( $p = 0,047$ ). Quando os pontos de corte de PP de  $\geq 10\%$  e  $\geq 15\%$  foram aplicados, a sobrevida média diminuiu para 73 dias e 66 dias, respectivamente ( $p < 0,001$  para ambos). No entanto, não houve diferença estatisticamente significativa entre os pacientes que estavam conscientes de sua PP e aqueles que não estavam, em termos da taxa de sobrevida aos 3 meses ( $p = 0,081$ ).

Curvas de sobrevida de Kaplan-Meier para os primeiros 3 meses após o diagnóstico são mostradas na Figura 1. Observamos uma tendência linear direta entre a PP proporcional e a mortalidade. A sobrevida livre de eventos aos 3 meses foi de 88% para os pacientes com  $PP < 5\%$ , contra 72% para aqueles com  $PP \geq 5\%$  ( $p=0,047$ ), 61% para aqueles com  $PP \geq 10\%$  ( $p < 0,001$ ) e 45% para aqueles com  $PP \geq 15\%$  ( $p < 0,001$ ).

Os desfechos do modelo de regressão de riscos proporcionais de Cox estão resumidos na Tabela 3.

**Tabela 1.** Características antropométricas e clínicas iniciais da amostra do estudo

Características	N = 104
Sexo masculino, n (%)	63 (60,6)
Idade (anos), mediana (IIQ)	63 (52,5 to 69,0)
Peso corporal no diagnóstico (kg), mediana (IIQ)	63 (53,0 to 70,7)
Consciência do paciente da PP, n (%)	67 (64,4)
Tabagismo, n (%)	
Não-fumante	18 (17,3)
Ex-fumante	51 (49,0)
Fumante	35 (33,7)
PP total, mediana (IIQ)	-6,0% (-12,9% a 0%)
PP por mês, mediana (IIQ)	-1,0% (-2,1% a 0%)
PP em 6 meses, mediana (IIQ)	-6,0% (-12,4% a 0%)
PP em 6 meses $\geq$ 5%, n (%)	59 (56,7)
PP em 6 meses $\geq$ 10%, n (%)	36 (34,6)
PP em 6 meses $\geq$ 15%, n (%)	22 (21,2)
ECOG PS, mediana (IIQ)	2 (1 a 3)
Tipo de célula tumoral, n (%)	
Adenocarcinoma	57 (54,8)
Carcinoma espinocelular	36 (34,6)
Histologia mista ou indefinida	11 (10,6)
Tratamento principal, n (%)	
Quimioterapia	63 (60,6)
Somente tratamento de suporte	10 (7,3)
Radioterapia	44 (32,1)

IIQ: intervalo interquartil; PP: perda de peso; e ECOG-PS: *Eastern Cooperative Oncology Group performance status*.

**Tabela 2.** Análise de sobrevida de Kaplan-Meier, pela variável relacionada à perda de peso.

Variáveis	Sobrevida média Dias (IC95%)	$\chi^2$	p*
Consciência da PP			
Sim	85 (80-89)	3,05	0,080
Não	78 (73-84)		
PP proporcional em 6 meses			
< 5%	85 (80-89)	3,94	0,047
$\geq$ 5%	78 (72-84)		
< 10%	85 (81-89)	11,58	< 0,001
$\geq$ 10%	73 (64-82)		
< 15%	85 (81-88)	23,78	< 0,001
$\geq$ 15%	66 (53-78)		

PP: perda de peso. \*Teste de Log-rank.

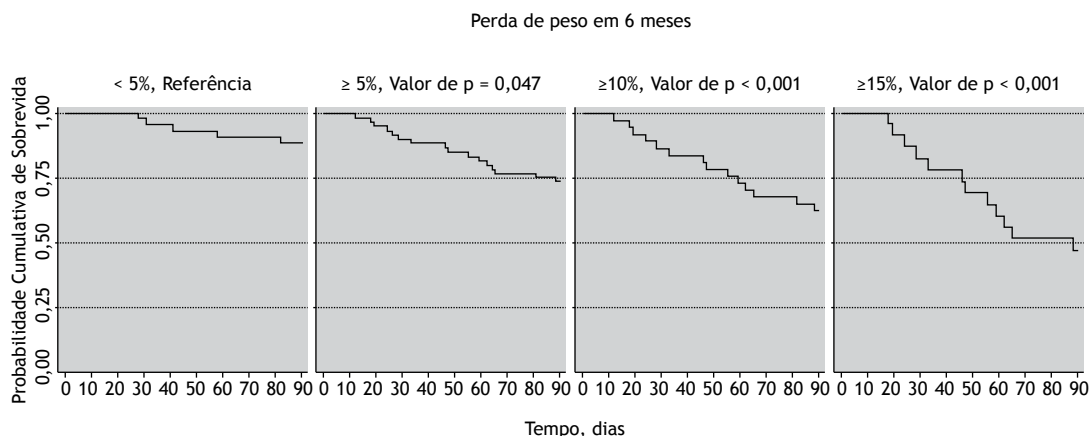
As análises univariada e multivariada (ajustada) demonstraram que o risco de morte durante o período de acompanhamento de 3 meses foi maior quando os pontos de corte de PP mais elevados foram aplicados. A análise multivariada ajustada mostrou que o risco de morte aumenta exponencialmente à medida que os pontos de corte de PP aumentam, sendo as razões de risco para os pontos de corte 5%, 10% e 15% de 4,51 (IC95%: 1,32-15,39), 6,34 (IC95%: 2,31-17,40) e 14,17 (IC95%: 5,06-39,65), respectivamente.

## DISCUSSÃO

No presente estudo, nosso objetivo foi determinar o valor da PP como um fator prognóstico em pacientes

com CPCNP, bem como se essa associação difere entre quatro pontos de corte de PP. Demonstramos que uma PP maior se traduz em sobrevida global menor para pacientes com CPCNP. Descobrimos que, entre os pacientes com CPCNP avançado, a taxa de mortalidade em 3 meses foi quase duas vezes maior para aqueles com PP  $\geq$  1 5% do que para aqueles com PP < 5%. Nossos resultados sugerem que o pré-tratamento da PP é um importante parâmetro clínico com valor prognóstico relevante em pacientes com CPCNP avançado.

Nossos achados são consistentes com os de estudos prévios que avaliaram a sobrevida e a PP em populações de pacientes com câncer de pulmão que eram mais



**Figura 1.** Curvas de Kaplan-Meier da probabilidade de sobrevivência cumulativa, por ponto de corte de perda de peso.

**Tabela 3.** Taxas de risco brutas e ajustadas para fatores prognósticos relacionados à perda de peso.

Variáveis	RR Bruta (IC 95%)	p	RR ajustada* (IC95%)	p
Consciência da PP	2,54 (0,86-7,49)	0,089	3,59 (1,03-12,48)	0,044
PP em 6 meses ≥ 5%	2,65 (0,97-7,21)	0,055	4,51 (1,32-15,39)	0,016
PP em 6 meses ≥ 10%	4,45 (1,80-10,99)	0,001	6,34 (2,31-17,40)	< 0,001
PP em 6 meses ≥ 15%	6,53 (2,76-15,44)	< 0,001	14,17 (5,06-39,65)	< 0,001

RR: razão de risco; e PP: perda de peso. \*Análise do modelo de regressão de riscos proporcionais de Cox, ajustada para sexo, idade, *Eastern Cooperative Oncology Group performance status* e tipo de célula tumoral.

heterogêneas, incluindo pacientes em diferentes estágios da doença.<sup>(1-3,10-12,20-22)</sup> A significância prognóstica da PP no CPCNP estágio IV poderia ser atribuída à ligação potencial com a caquexia. Definida como uma síndrome multifatorial de perda progressiva de massa muscular esquelética que não pode ser completamente revertida, a caquexia tem uma apresentação clínica heterogênea que varia de acordo com o tipo, local e estágio do tumor.<sup>(13,21)</sup> O câncer de pulmão é frequentemente acompanhado por desnutrição, sarcopenia e caquexia. Seguindo as classificações de caquexia específicas para câncer, van der Meij et al.<sup>(23)</sup> demonstraram que, no momento do diagnóstico, aproximadamente 18% e 23% dos pacientes com CPCNP estágio III apresentavam caquexia ou já estavam em um estado de pré-caquexia, respectivamente. No entanto, o motivo exato dessas diferenças prognósticas permanece desconhecido.

Várias hipóteses têm sido propostas para explicar a associação entre caquexia e prognóstico ruim. Alguns autores sugeriram que a vantagem na sobrevivência associada à obesidade é devida a estoques energéticos relativamente grandes.<sup>(21-23)</sup> Por outro lado, quando os estoques estão esgotados, o balanço energético é negativo.<sup>(21-23)</sup> Caquexia e perda de massa muscular esquelética estão associadas a mau prognóstico em pacientes com CPCNP avançado que estão recebendo quimioterapia.<sup>(10,24)</sup> Outra hipótese é que indivíduos com sarcopenia são suscetíveis a infecções durante a hospitalização e a estada em casas de repouso, sendo que tais infecções e o término prematuro do tratamento são ambos possíveis fatores contribuintes para a redução da sobrevivência.<sup>(25)</sup> Consequentemente, o

prognóstico ruim bem conhecido do câncer de pulmão avançado esconde alguma heterogeneidade que poderia ser parcialmente explicada pela estratificação da PP ou por outros fatores biológicos ainda não confirmados.

A caquexia é uma síndrome multifatorial com uma patogênese complexa. Portanto, intervenções multimodais devem ser usadas para prevenir a PP entre pacientes com caquexia.<sup>(26)</sup> Recomendam-se refeições calóricas frequentes e repouso antes das refeições. Atualmente, há poucas evidências de que a suplementação nutricional seja eficaz.<sup>(27)</sup> A atividade física tem efeito anti-inflamatório e é eficaz na redução do catabolismo muscular, aumentando a síntese proteica e revertendo a degradação das proteínas.<sup>(28)</sup> O tratamento farmacológico também pode ser usado para prevenir a caquexia. Corticosteroides e análogos de progesterona mostraram aumentar o apetite, resultando em ganho de peso modesto. No entanto, esses medicamentos não melhoram a sobrevivência nem a qualidade de vida.<sup>(29)</sup>

Nosso estudo tem algumas limitações, entre elas, o pequeno tamanho da amostra. Além disso, existem muitas variáveis que podem influenciar a análise da sobrevivência em 3 meses de pacientes com CPCNP avançado. Uma dessas variáveis é o tratamento principal adotado, que, em nossa amostra, era bastante heterogêneo, o que pode potencialmente afetar o prognóstico. No entanto, acreditamos que o uso de um modelo de regressão de riscos proporcionais de Cox foi uma estratégia eficaz para reduzir a influência desses fatores de confusão, e as associações detectadas mantiveram sua significância mesmo após as análises

multivariadas. Estudos que incluem amostras maiores de pacientes são necessários para corroborar nossos achados. Estudos adicionais também devem incluir biomarcadores ligados ao comportamento agressivo do câncer de pulmão, como células tumorais circulantes e ácidos nucleicos circulantes fora das células, que também poderiam afetar as taxas de sobrevida, e pacientes que possuem tais biomarcadores podem apresentar taxas diferentes de PP.<sup>(30)</sup>

Embora esforços cada vez maiores venham sendo direcionados para a identificação de marcadores biológicos como indicadores prognósticos de câncer de pulmão, existem alguns índices clínicos importantes que também devem ser considerados mais detalhadamente. Em conclusão, nossos resultados indicam que a PP proporcional é um fator prognóstico importante para a sobrevida em 3 meses após o diagnóstico em pacientes com CPCNP estágio IV.

## REFERÊNCIAS

- Ross PJ, Ashley S, Norton A, Priest K, Waters JS, Eisen T, et al. Do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for lung cancers? *Br J Cancer*. 2004;90(10):1905-11. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601781>
- Jeremić B, Miličić B, Milisavljević S. Clinical prognostic factors in patients with locally advanced (stage III) non-small cell lung cancer treated with hyperfractionated radiation therapy with and without concurrent chemotherapy: single-Institution Experience in 600 Patients. *Cancer*. 2011;117(13):2995-3003. <https://doi.org/10.1002/ncr.25910>
- Martin L, Birdsell L, Macdonald N, Reiman T, Clandinin MT, McCargar LJ, et al. Cancer cachexia in the age of obesity: skeletal muscle depletion is a powerful prognostic factor, independent of body mass index. *J Clin Oncol*. 2013;31(12):1539-47. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.45.2722>
- Fredrix EW, Wouters EF, Soeters PB, van der Aalst AC, Kester AD, von Meyenfeldt MF, et al. Resting energy expenditure in patients with non-small cell lung cancer. *Cancer*. 1991;68(7):1616-21. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19911001\)68:7<1616::AID-CNCR2820680725>3.0.CO;2-3](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19911001)68:7<1616::AID-CNCR2820680725>3.0.CO;2-3)
- Hyltander A, Drott C, Körner U, Sandström R, Lundholm K. Elevated energy expenditure in cancer patients with solid tumours. *Eur J Cancer*. 1991;27(1):9-15. [https://doi.org/10.1016/0277-5379\(91\)90050-N](https://doi.org/10.1016/0277-5379(91)90050-N)
- Staal-van den Brekel A, Schols A, ten Velde G, Buurman WA, Wouters EF. Analysis of energy balance in lung cancer patients. *Cancer Res*. 1994;54(24):6430-3.
- Staal-van den Brekel A, Dentener MA, Schols AM, Buurman WA, Wouters EF. Increased resting energy expenditure and weight loss are related to a systemic inflammatory response in lung cancer patients. *J Clin Oncol*. 1995;13(10):2600-5. <https://doi.org/10.1200/JCO.1995.13.10.2600>
- Melville S, McNurlan MA, Calder AG, Garlick PJ. Increased protein turnover despite normal energy metabolism and responses to feeding in patients with lung cancer. *Cancer Res*. 1990;50(4):1125-31.
- Jatoi A, Daly BD, Hughes V, Dallal GE, Roubenoff R. The prognostic effect of increased energy expenditure prior to treatment for lung cancer. *Lung Cancer*. 1999;23(2):153-8. [https://doi.org/10.1016/S0169-5002\(99\)00008-2](https://doi.org/10.1016/S0169-5002(99)00008-2)
- Buccheri G, Ferrigno D. Importance of weight loss definition in the prognostic evaluation of non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2001;34(3):433-40. [https://doi.org/10.1016/S0169-5002\(01\)00273-2](https://doi.org/10.1016/S0169-5002(01)00273-2)
- Tartari RF, UPPrich-Kulczynski JM, Filho AF. Measurement of mid-arm muscle circumference and prognosis in stage IV non-small cell lung cancer patients. *Oncol Lett*. 2013;5(3):1063-1067. <https://doi.org/10.3892/ol.2013.1128>
- Kimura M, Naito T, Kenmotsu H, Taira T, Wakuda K, Oyakawa T, et al. Prognostic impact of cancer cachexia in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Support Care Cancer*. 2015;23(6):1699-708. <https://doi.org/10.1007/s00520-014-2534-3>
- Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol*. 2011;12(5):489-95. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70218-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70218-7)
- Aapro M, Arends J, Bozzetti F, Fearon K, Grunberg SM, Herrstedt J, et al. (2014) Early recognition of malnutrition and cachexia in the cancer patient: a position paper of a European School of Oncology Task Force. *Ann Oncol*. 2014;25(8):1492-9. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu085>
- Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol*. 2007;2(8):706-14. Erratum in: *J Thorac Oncol*. 2007;2(10):985. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e31812f3c1a>
- Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982;5(6):649-55. <https://doi.org/10.1097/00000421-198212000-00014>
- Centers for Disease Control and Prevention—CDC [homepage in the internet]. Atlanta (GA): CDC; [updated 2017 Jan; cited 2017 Jul 29]. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)—Anthropometry Procedures Manual. [Adobe Acrobat document, 102p.]. Available from: [http://www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/nhanes\\_07\\_08/manual\\_an.pdf](http://www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/nhanes_07_08/manual_an.pdf)
- Altman DG. *Practical statistics for medical research*, 1st ed. London: Chapman & Hall; 1991.
- Cox DR. Regression models and life-tables. *J Royal Statistical Soc. Series B (Methodological)* 1972;34:187-220.
- Buccheri G, Ferrigno D, Tamburini M. Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer: a prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution. *Eur J Cancer*. 1996;32A(7):1135-41. [https://doi.org/10.1016/0959-8049\(95\)00664-8](https://doi.org/10.1016/0959-8049(95)00664-8)
- Paralkar VR, Li T, Langer CJ. Population characteristics and prognostic factors in metastatic non-small-cell lung cancer: a Fox Chase Cancer Center retrospective. *Clin Lung Cancer*. 2008;9(2):116-21. <https://doi.org/10.3816/CLC.2008.n.018>
- Blanchon F, Grivaux M, Asselain B, Lebas FX, Orlando JP, Piquet J, et al. 4-year mortality in patients with non-small-cell lung cancer: development and validation of a prognostic index. *Lancet Oncol*. 2006;7(10):829-36. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(06\)70868-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(06)70868-3)
- van der Meij BS, Schoonbeek CP, Smit EF, Muscaritoli M, van Leeuwen PA, Langius JA. Pre-cachexia and cachexia at diagnosis of stage III non-small-cell lung carcinoma: an exploratory study comparing two consensus-based frameworks. *Br J Nutr*. 2013;109(12):2231-9. <https://doi.org/10.1017/S0007114512004527>
- Goldstraw P, Ball D, Jett JR, Le Chevalier T, Lim E, Nicholson AG, et al. Non-small-cell lung cancer. *Lancet*. 2011;378(9804):1727-40. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)62101-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62101-0)
- Kovarik M, Hronek M, Zadak Z. Clinically relevant determinants of body composition, function and nutritional status as mortality predictors in lung cancer patients. *Lung Cancer*. 2014;84(1):1-6. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2014.01.020>
- Aversa Z, Costelli P, Muscaritoli M. Cancer-induced muscle wasting: latest findings in prevention and treatment. *Ther Adv Med Oncol*. 2017;9(5):369-382. <https://doi.org/10.1177/1758834017698643>
- Koretz RL, Lipman TO, Klein S; American Gastroenterological Association. AGA technical review on parenteral nutrition. *Gastroenterology*. 2001;121(4):970-1001. <https://doi.org/10.1053/gast.2001.28031>
- Gould DW, Lahart I, Carmichael AR, Koutedakis Y, Metsios GS. Cancer cachexia prevention via physical exercise: molecular mechanisms. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2013;4(2):111-24. <https://doi.org/10.1007/s13539-012-0096-0>
- Ruiz Garcia V, López-Briz E, Carbonell Sanchis R, Gonzalez Perales JL, Bort-Marti S. Megestrol acetate for treatment of anorexia-cachexia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(3):CD004310. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004310.pub3>
- Matikas A, Syrigos KN, Agelaki S. Circulating Biomarkers in Non-Small-Cell Lung Cancer: Current Status and Future Challenges. *Clin Lung Cancer*. 2016;17(6):507-516. <https://doi.org/10.1016/j.clc.2016.05.021>



# Síndrome de obesidade-hipoventilação: uma revisão atual

Rodolfo Augusto Bacelar de Athayde<sup>1,2,a</sup>, José Ricardo Bandeira de Oliveira Filho<sup>1,b</sup>, Geraldo Lorenzi Filho<sup>2,c</sup>, Pedro Rodrigues Genta<sup>2,d</sup>

1. Serviço de Pneumologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
  2. Laboratório do Sono, Disciplina de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
- a. <http://orcid.org/0000-0003-2482-3127>  
b. <http://orcid.org/0000-0001-7976-2988>  
c. <http://orcid.org/0000-0002-7011-7373>  
d. <http://orcid.org/0000-0002-6764-165X>

Recebido: 20 setembro 2017.  
Aprovado: 11 fevereiro 2018.

Trabalho realizado no Laboratório do Sono, Disciplina de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

## INTRODUÇÃO

A síndrome de obesidade-hipoventilação (SOH) é definida pela presença de obesidade e hipoventilação diurna ( $\text{PaCO}_2 \geq 45$  mmHg) em pacientes sem doença central, pulmonar, neuromuscular, metabólica ou de caixa torácica que explique a hipercapnia.<sup>(1)</sup> Dessa forma, a SOH é um diagnóstico de exclusão e outras causas de hipercapnia devem ser pesquisadas. A obesidade é o marco principal da doença, existindo correlação entre o índice de massa corpórea (IMC) e a prevalência da doença.<sup>(1-5)</sup> A importância da identificação da SOH se deve à possibilidade de agudização do quadro com insuficiência respiratória e à alta mortalidade em pacientes não tratados. A apneia obstrutiva do sono (AOS) acompanha a SOH em mais de 90% dos casos, compartilhando o principal fator de risco, isto é, a obesidade, mas não é necessária para o diagnóstico. Tal fato justifica o motivo de a polissonografia não ser necessária para o diagnóstico da SOH. Sinais de insuficiência cardíaca direita podem estar presentes na SOH e são secundários a hipoxemia crônica e hipertensão pulmonar que podem acompanhar o quadro. A hipertensão arterial e a resistência à insulina também são mais prevalentes em portadores de SOH quando comparados com obesos sem SOH.<sup>(1-3)</sup>

Sendo a SOH associada a elevadas morbidade e mortalidade,<sup>(5-7)</sup> o objetivo do presente artigo foi realizar uma revisão atual da epidemiologia, da fisiopatologia e do tratamento da SOH.

## RESUMO

A síndrome de obesidade-hipoventilação (SOH) é definida pela presença de obesidade (índice de massa corpórea  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) e hipercapnia arterial diurna ( $\text{PaCO}_2 \geq 45$  mmHg), na ausência de outras causas. A SOH é frequentemente negligenciada e confundida com outras patologias associadas à hipoventilação, em particular à DPOC. A importância do reconhecimento da SOH se dá por sua elevada prevalência, assim como alta morbidade e mortalidade se não tratada. Na presente revisão, abordamos os recentes avanços na fisiopatologia e no manejo da SOH. Revisamos a utilidade da medição do bicarbonato venoso como rastreamento e os critérios diagnósticos que descartam a necessidade de polissonografia. Destacamos ainda os avanços no tratamento da SOH, incluindo medidas comportamentais, e estudos recentes que comparam a eficácia do uso de pressão positiva contínua nas vias aéreas e de ventilação não invasiva.

**Descritores:** Obesidade; Síndrome de hipoventilação por obesidade; Ventilação não invasiva.

## HISTÓRICO

A sonolência associada à obesidade foi descrita em 1889, mesmo antes do reconhecimento da AOS.<sup>(8)</sup> Bickelmann et al. publicaram um relato de caso em 1956<sup>(3)</sup> e popularizaram a designação “síndrome de Pickwick” (epônimo já em desuso) numa referência ao folclórico personagem Fat Boy Joe, do livro “*The Posthumous Papers of the Pickwick Club*” de Charles Dickens, que se encontrava sempre sonolento, faminto e frequentemente dormia na realização de trabalhos diurnos.<sup>(9)</sup> O paciente relatado por Bickelmann et al.<sup>(3)</sup> possuía hipoventilação diurna, hipoxemia crônica, policitemia e hipertensão pulmonar, com evidências de *cor pulmonale*. A partir de então, diversos estudos caracterizaram a epidemiologia, o quadro clínico e a fisiopatologia da SOH.<sup>(1,2,4,7)</sup> Desde 1999, a *American Academy of Sleep Medicine* definiu os critérios diagnósticos da SOH.<sup>(10,11)</sup>

## EPIDEMIOLOGIA

A prevalência da SOH é incerta pela ausência de estudos populacionais. A prevalência da SOH é estimada em 10-20% em pacientes com AOS<sup>(7,12-16)</sup> e ainda maior em pacientes com obesidade extrema.<sup>(7,14)</sup> Mokhlesi et al.<sup>(7)</sup> avaliaram uma população nos EUA encaminhada para a avaliação por suspeita de AOS em um centro especializado de medicina do sono — envolvendo 180 pacientes de forma retrospectiva e 410 pacientes de forma prospectiva. Dos pacientes diagnosticados com

### Endereço para correspondência:

Rodolfo Augusto Bacelar de Athayde. Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, 8º andar, Pinheiros, CEP 05403-000, São Paulo, SP, Brasil.  
Tel.: 55 11 2661-5000. E-mail: rodolfobacelar1@hotmail.com  
Apoio financeiro: Nenhum.



AOS nessas duas populações, 30% e 20% preenchem os critérios para SOH, respectivamente, proporções essas que aumentavam de acordo com o IMC. Laaban et al.<sup>(14)</sup> avaliaram retrospectivamente pacientes sob tratamento domiciliar por AOS na França. A amostra incluiu 1.114 adultos, entre os quais aproximadamente 10% preenchem os critérios diagnósticos de SOH, sendo também encontrada uma associação positiva com o IMC mais elevado.<sup>(14)</sup> Akashiba et al.<sup>(12)</sup> avaliaram 611 pacientes no Japão encaminhados por AOS para centros de referência em medicina do sono e diagnosticaram SOH em 9% dos pacientes. Os pacientes com SOH eram mais jovens, mais obesos e com AOS mais grave quando comparados aos pacientes sem SOH. Em uma abordagem diferente, Kessler et al.<sup>(17)</sup> avaliaram pacientes com SOH e detectaram AOS na maior parte dos pacientes (90%), sendo que os pacientes com SOH e AOS apresentavam piores parâmetros gasométricos e de hemodinâmica pulmonar do que os pacientes com SOH sem AOS.

Com o objetivo de mostrar a prevalência e, conseqüentemente, o subdiagnóstico da SOH, Nowbar et al.<sup>(5)</sup> realizaram um estudo com pacientes obesos hospitalizados por qualquer motivo em um serviços de medicina interna. Entre os 29 pacientes obesos com IMC > 50 kg/m<sup>2</sup>, 14 (48%) foram diagnosticados com SOH. No mesmo estudo, 31% dos 150 pacientes obesos que foram internados não tiveram o diagnóstico prévio de SOH, apesar de preencherem os critérios para tal.<sup>(5)</sup>

Pela ausência de estudos de prevalência na população geral, um exercício de correlações epidemiológicas tem sido repetidamente citado. Mokhlesi<sup>(18)</sup> infere que se aproximadamente 3% da população geral dos EUA apresentam obesidade grave (IMC > 40 kg/m<sup>2</sup>), metade desses indivíduos teria AOS. Mantendo, então, a estimativa de que 10-20% dos pacientes com obesidade grave e AOS teriam SOH, um cálculo conservador aponta para uma prevalência de SOH de 0,15-0,30% na população geral nos EUA (aproximadamente de 1:300 a 1:600 adultos).<sup>(18)</sup>

## MORBIDADE E MORTALIDADE

O paciente com SOH utiliza mais recursos do sistema de saúde do que obesos sem SOH ou do que

a população geral até o momento do diagnóstico.<sup>(19)</sup> A obesidade per se traz maior chance de doenças como hipertensão arterial sistêmica, diabetes, dislipidemias e hipotireoidismo. Comorbidades como insuficiência cardíaca, insuficiência coronariana e *cor pulmonale* são mais comuns no paciente com SOH, e sua chance de necessitar ventilação mecânica invasiva ou admissão em UTI também é aumentada.<sup>(5,20)</sup> Ainda, a hipertensão pulmonar é mais comum (50% vs. 15%) e mais grave em pacientes com SOH do que em pacientes com AOS.<sup>(16,21,22)</sup>

Berg et al.<sup>(19)</sup> realizaram um estudo com 20 pacientes com SOH, pareados por idade, sexo e código postal (para tentar equiparar fatores socioeconômicos). Comparados com o grupo controle, as morbidades mais encontradas foram as cardiovasculares: insuficiência cardíaca congestiva (OR = 9,0; IC95%: 2.3-35.0); angina pectoris (OR = 9,0; IC95%: 1.4-57.1) e *cor pulmonale* (OR = 9,0; IC95%: 1.4-57.1). Em um estudo retrospectivo realizado por Basoglu & Tasbakan, pacientes com IMC > 40 kg/m<sup>2</sup> e complicações da obesidade apresentaram uma forte associação com um risco aumentado de morte prematura em pacientes internados.<sup>(2)</sup> Nowbar et al.<sup>(5)</sup> revelaram uma mortalidade de 23% ao décimo oitavo mês após a alta hospitalar, quase duas vezes maior que a mortalidade de pacientes obesos sem hipoventilação no mesmo período.

## APRESENTAÇÃO CLÍNICA E DIAGNÓSTICO

A SOH ocorre dentro de uma tríade: obesidade; alterações gasométricas diurnas (hipercapnia); e ausência de outras anormalidades que justifiquem os achados (Quadro 1).<sup>(23)</sup> A *American Academy of Sleep Medicine* define a SOH da seguinte maneira: presença de hipoventilação alveolar diurna aferida ao nível do mar (PaCO<sub>2</sub> > 45 mmHg) com o paciente acordado, em pacientes com IMC ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>, e ausência de outras causas de hipoventilação.<sup>(11)</sup>

A grande maioria dos pacientes com SOH apresenta sintomas de AOS, incluindo ronco, engasgos noturnos, apneias presenciadas, sono não restaurador, sonolência diurna excessiva e fadiga. Em contraste aos pacientes apenas com AOS, os pacientes com SOH se queixam

**Quadro 1.** Diagnóstico de síndrome de obesidade-hipoventilação.

Critérios diagnósticos
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Presença de hipoventilação alveolar diurna aferida ao nível do mar (PaCO<sub>2</sub> &gt; 45 mmHg) com o paciente acordado</li> <li>• IMC ≥ 30 kg/m<sup>2</sup></li> <li>• Ausência de outras causas de hipoventilação</li> </ul>
Diagnósticos de exclusão
<ul style="list-style-type: none"> <li>• DPOC ou outros distúrbios ventilatórios obstrutivos graves</li> <li>• Doença intersticial pulmonar grave</li> <li>• Limitação respiratória mecânica como nos distúrbios graves da caixa torácica (como cifoescoliose)</li> <li>• Condições neuropáticas e miopáticas (como esclerose lateral amiotrófica, distrofia muscular de Duchenne, miastenia gravis, miosites e paralisia diafragmática)</li> <li>• Distúrbios hidroeletrólíticos (hipofosfatemia, hipomagnesemia, hipermagnesemia, hipocalcemia e hipercalcemia)</li> <li>• Causas centrais (como doença cerebrovascular e hipotireoidismo não tratado)</li> <li>• Síndrome de hipoventilação alveolar congênita (síndrome de Ondine)</li> <li>• Uso de sedativos, hipnóticos, opiáceos ou álcool</li> </ul>

de dispneia, são frequentemente hipoxêmicos e podem apresentar sinais de *cor pulmonale*. Ao exame físico, um paciente obeso, pletórico, hipoxêmico, com circunferência cervical aumentada, via aérea com área reduzida, P2 (hiperfonese da segunda bulha) proeminente na ausculta cardíaca e edema de membros inferiores tem risco de ser um portador de SOH.<sup>(1)</sup>

A SOH é um diagnóstico de exclusão. Devem ser descartadas outras causas de hipoventilação, como DPOC, doença pulmonar intersticial grave, limitações ventilatórias mecânicas (por exemplo, defeitos de caixa torácica como cifoescoliose), miopatias (por exemplo, miastenia gravis), doenças neurológicas, causas centrais (como doença cerebrovascular e hipotireoidismo não tratado) e causas congênitas (como síndrome de Ondine; Quadro 1).

O rastreio inicial dos pacientes suspeitos pode ser feito por oximetria de pulso e dosagem do bicarbonato sérico venoso. Valores limítrofes de oximetria são achados comuns. Pacientes com SOH raramente apresentam  $\text{PaO}_2 > 70$  mmHg quando a gasometria arterial é realizada. Consequentemente,  $\text{SpO}_2 < 93\%$  à oximetria de pulso seria sugestiva de hipoventilação. Porém, valores maiores não são excludentes, o que justifica que esse não é um critério necessário para se firmar o diagnóstico, apesar de auxiliar no rastreio. Oximetria noturna com hipoxemia sustentada e sem apneias associadas também aumenta a suspeição para hipoventilação. Um nível de bicarbonato sérico  $\geq 27$  mEq/l mostrou sensibilidade de 92% e especificidade de 50%, justificando seu uso para o rastreio.<sup>(7,24,25)</sup> Após esse rastreio, a realização de gasometria arterial é mandatória. Para a exclusão de outras causas de hipoventilação (Quadro 1), devem ser realizados prova de função pulmonar com avaliação de força muscular

associada (como PImáx e PEMáx), radiografia de tórax, eletrocardiograma e função tireoidiana. Deve-se investigar ainda o uso de drogas e medicações, como sedativos, hipnóticos, opioides e abuso de álcool. A polissonografia não é necessária para o diagnóstico da SOH.<sup>(11)</sup> Porém, como se viu que esses indivíduos apresentam eventos obstructivos, assim como piora de saturação no sono REM (Figura 1), para o tratamento de apneia do sono comórbida e para justificar possíveis terapêuticas, a polissonografia acaba sendo solicitada.<sup>(6)</sup>

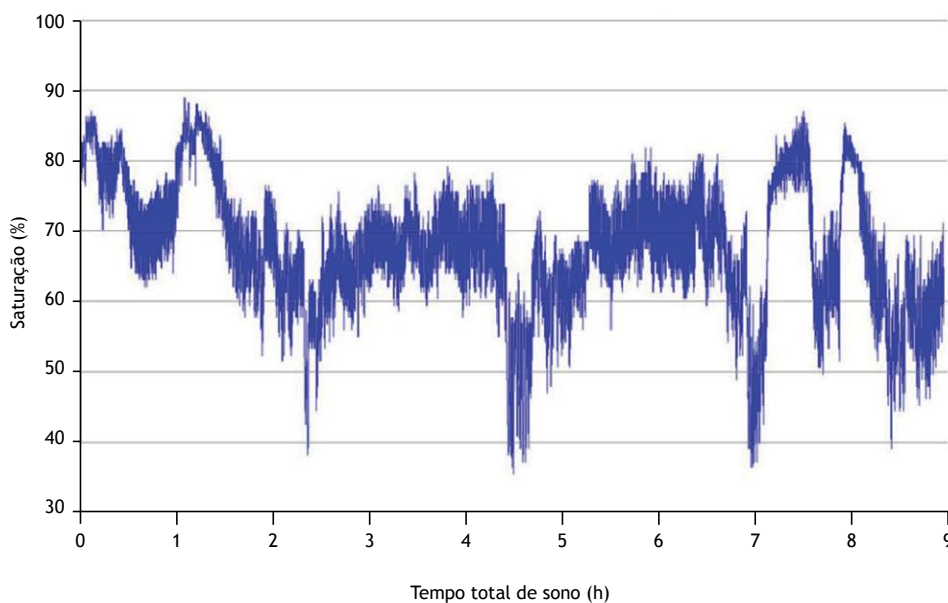
Infelizmente, apesar de conceitualmente simples, o diagnóstico acaba sendo, na maioria das vezes, dado de modo tardio durante eventos agudos de insuficiência respiratória ou de descompensação cardíaca.<sup>(5,26)</sup>

## FISIOPATOLOGIA

Diversos mecanismos estão relacionados à patogênese da SOH (Figura 2), incluindo uma resposta orgânica anormal do sistema respiratório em determinados indivíduos obesos, assim como uma resposta central deficiente a hipercapnia e hipoxemia, além de alterações neuro-humorais. Comparados com outros obesos, indivíduos portadores de SOH têm uma pior complacência pulmonar e apresentam reduções importantes da capacidade residual funcional, complacência da caixa torácica e aumento da resistência pulmonar.<sup>(23,27)</sup>

### Alterações da função pulmonar

A obesidade e a maior espessura da caixa torácica resultante dessa em pacientes obesos impõem uma sobrecarga no trabalho ventilatório. Respirar em volumes menores afeta a mecânica ventilatória, reduzindo a complacência do sistema e aumentando sua resistência



**Figura 1.** Paciente do sexo feminino, com índice de massa corpórea de  $45 \text{ kg/m}^2$ ,  $\text{PaCO}_2 = 55,6$  mmHg, portadora de apneia obstructiva do sono e síndrome de obesidade-hipoventilação, com hipoxemia persistente e dessaturações frequentes, que eram mais acentuadas em três períodos (entre 2 e 3 h, entre 4 e 5 h e às 7 h), sugestivas de concomitância com o sono REM.

(cerca de 20% a mais em comparação com outros obesos e 60% a mais em comparação a indivíduos eutróficos).<sup>(23,27)</sup> A troca gasosa também é afetada, piorando a relação ventilação/perfusão. Indivíduos com SOH tendem a ter volume corrente menor e FR mais elevada, aumentando-se o efeito espaço morto. Consequentemente, a hipoxemia é um achado comum, o que também leva a um desfecho comum de hipertensão pulmonar secundária à hipóxia.<sup>(16,17)</sup> A deposição de gordura abdominal também prejudica a influência do diafragma na ventilação, causando prejuízo à função muscular. Ocorrem também adelgaçamento do diafragma e aumento do estresse oxidativo.<sup>(28)</sup>

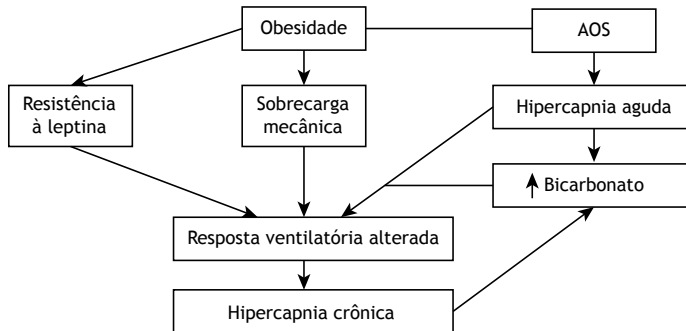
### Controle ventilatório

Pacientes com SOH apresentam retenção de  $\text{CO}_2$  arterial. Inicialmente, acreditava-se que uma possível redução da quimiossensibilidade ao  $\text{CO}_2$  fosse a causa desse achado, o que não se mostrou verdadeiro.<sup>(29-31)</sup> Ao

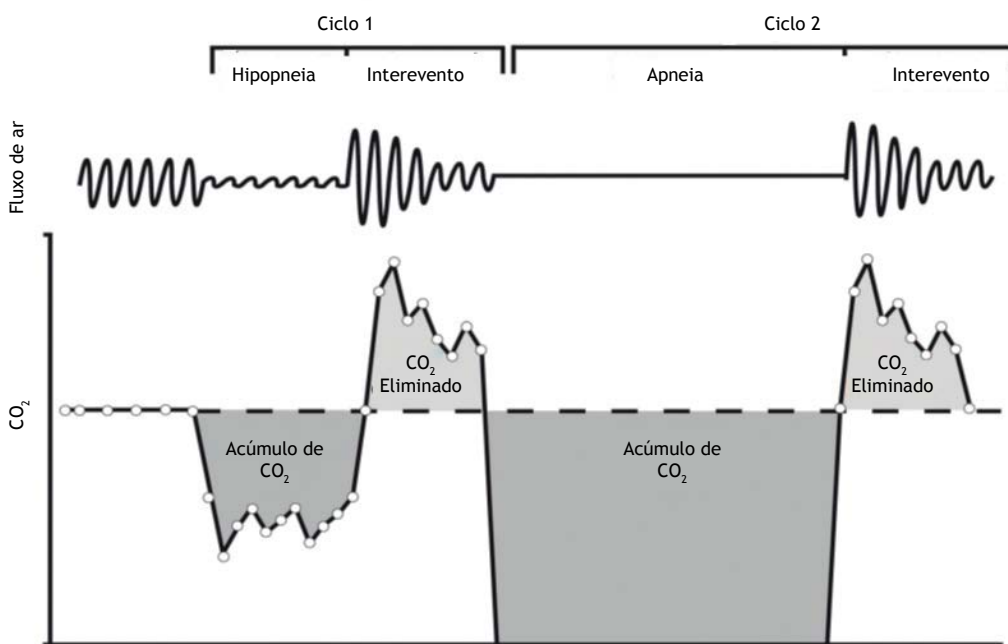
contrário do que ocorre com a hipóxia crônica, a baixa saturação diurna e noturna pode ser a causa da redução da resposta ventilatória.<sup>(32)</sup> A quimiossensibilidade é progressivamente prejudicada pelo aumento do nível de  $\text{CO}_2$ . Acredita-se que a hipercapnia crônica também possa resultar da incapacidade de eliminar o  $\text{CO}_2$  durante o dia, que é acumulado à noite em episódios de apneias e hipopneias (Figura 3).<sup>(30)</sup> Um mecanismo secundário que também prejudica a quimiossensibilidade é o aumento do nível de bicarbonato no soro e no líquido cefalorraquidiano.

### Papel da leptina

A leptina é uma citocina produzida pelos adipócitos, podendo justificar uma relação causal entre obesidade, controle ventilatório e hipercapnia crônica. A maioria dos dados é derivada de estudos com camundongos. Esses animais quando obesos, à semelhança dos humanos, desenvolvem hipercapnia diurna e redução da resposta



**Figura 2.** Fisiopatologia da síndrome de obesidade-hipoventilação. AOS: apneia obstrutiva do sono. Adaptado de Mokhlesi.<sup>(18)</sup>



**Figura 3.** Influência dos eventos obstructivos do sono na hipercapnia. Adaptado de Berger et al.<sup>(31)</sup>

ventilatória ao CO<sub>2</sub>. Neles ocorre uma deficiência de leptina. A reposição de leptina reverte a hipoventilação em camundongos com deficiência de leptina.<sup>(33)</sup>

Ao contrário do modelo animal, não há deficiência, mas sim ocorre uma elevação dos níveis de leptina em humanos obesos. Acredita-se que a leptina teria inicialmente um efeito protetor, estimulando a resposta ventilatória. Com a manutenção da obesidade, ocorreria resistência à leptina (semelhante conceitualmente à resistência insulínica) e, assim, a consequente diminuição da resposta ventilatória ao CO<sub>2</sub>.<sup>(25,32,34)</sup>

## MEDIDAS GERAIS DE TRATAMENTO

### Perda ponderal

A perda ponderal significativa promove melhora dos parâmetros ventilatórios.<sup>(3,32)</sup> A cirurgia bariátrica é a intervenção de melhor resultado.<sup>(35)</sup> Porém, dietas com baixas calorias podem apresentar resultados satisfatórios. A cirurgia bariátrica é o tratamento de escolha no manejo de pacientes com obesidade mórbida, mas nem todo paciente é candidato ao procedimento já que o número de comorbidades que aumentam o risco cirúrgico é elevado. Alguns pacientes, inclusive, terão o procedimento contraindicado devido a essas comorbidades.

Apesar de melhorar as variáveis ventilatórias, nem sempre o tratamento é resolutivo. Em um estudo realizado por Dixon et al.<sup>(36)</sup> com 60 pacientes obesos com diagnóstico de AOS e divididos em dois grupos — um de restrição calórica e outro submetido à cirurgia bariátrica — o grupo operado teve maior perda ponderal, mas sem diferença estatisticamente significativa em relação ao índice de apneia-hipopneia. Greenburg et al.<sup>(37)</sup> publicaram uma meta-análise que incluiu 12 estudos com 342 pacientes que realizaram polissonografia antes da cirurgia bariátrica e após ter sido atingida a maior perda ponderal. Houve uma redução de 71% do índice de apneia-hipopneia: de 55 eventos/h (IC95%: 49-60 eventos/h) para 16 eventos/h (IC95%: 13-19 eventos/h). Sabe-se que de 7% a 20% desses pacientes não conseguem manter a perda de pelo menos 20% do IMC após 5-10 anos,<sup>(38,39)</sup> o que demanda vigilância mesmo após o procedimento. Apenas um estudo avaliou o impacto da cirurgia bariátrica em pacientes com SOH. Sugerma et al.<sup>(40)</sup> avaliaram 61 pacientes com SOH submetidos ao procedimento. Em 31 pacientes, houve melhora da PaO<sub>2</sub> (de 53 mmHg para 73 mmHg) e da PaCO<sub>2</sub> (de 53 mmHg para 44 mmHg) após 1 ano. Após 5 anos, apenas 12 pacientes realizaram nova gasometria arterial, mas com notada piora (média de PaO<sub>2</sub> = 68 mmHg e média de PaCO<sub>2</sub> = 47 mmHg), assim como aumento da média do IMC (de 38 kg/m<sup>2</sup> para 40 kg/m<sup>2</sup>), já elevado desde o primeiro ano pós-operatório.

### Oxigenoterapia isolada

A oxigenoterapia isolada não é apropriada, mesmo em eventos agudos, por promover maior retenção de CO<sub>2</sub> noturno (efeito Haldane e de ventilação "espaço morto"),

o que piora a qualidade do sono, e é considerada um erro comum no manejo do paciente com SOH (tal assunto será discutido adiante).<sup>(41)</sup>

### Flebotomia

Não existem estudos que avaliem a indicação de flebotomia em pacientes com SOH. Nosso grupo utiliza as indicações de flebotomia sugeridas para pacientes cardiopatas e pneumopatas (hematócrito > 56% ou sintomas de hiperviscosidade).<sup>(42)</sup>

### Traqueostomia

A traqueostomia foi o primeiro tratamento instituído para SOH; porém, hoje tem seu espaço reservado apenas para aqueles casos refratários ao uso de ventilação não invasiva (VNI) em virtude de risco e de complicações inerentes ao procedimento e ao paciente obeso.<sup>(34)</sup>

### Farmacoterapia

Diversas medicações (como medroxiprogesterona e acetazolamida) foram tentadas com o objetivo de aumentar a resposta ventilatória, sem sucesso, e não são indicadas para o tratamento de SOH.<sup>(25,32,34,43)</sup>

### Pressão positiva

*Continuous positive airway pressure* (CPAP, pressão positiva contínua nas vias aéreas) é o tratamento de escolha para a SOH estável. A CPAP promove melhora da ventilação alveolar por meio de diminuição da resistência das vias aéreas superiores, alívio da carga muscular ventilatória e/ou aumento da atuação ventilatória central.<sup>(6,19,24,41,44-52)</sup> Pacientes com SOH devem ser inicialmente tratados com CPAP se clinicamente estáveis e se PaCO<sub>2</sub> não estiver gravemente alterada (< 55 mmHg). Quando tal situação não é encontrada, deve-se promover o uso de VNI. Nos casos em que não há AOS, a VNI também deve ser utilizada. A terapia com CPAP é tipicamente administrada através de máscara nasal. Alguns estudos mostraram que as máscaras oronasais são menos eficazes e estão associadas a uma menor aderência e a maiores efeitos colaterais em comparação com máscaras nasais em portadores de AOS.<sup>(53)</sup> Dessa forma, a longo prazo, as máscaras nasais são recomendadas. No paciente crítico com insuficiência respiratória, máscaras oronasais são preferíveis.

Em um estudo multicêntrico randomizado na Espanha, que incluiu 221 pacientes, foram comparadas a utilização de VNI, de CPAP e mudança de estilo de vida. A VNI e a CPAP foram mais eficazes do que a modificação do estilo de vida com relação à melhoria dos sintomas clínicos e parâmetros polissonográficos. No entanto, não houve diferenças significativas entre o uso de VNI e CPAP, embora a VNI exibiu ligeiramente melhores valores de função pulmonar.<sup>(54)</sup> Howard et al.<sup>(55)</sup> realizaram um estudo duplo-cego, randomizado, comparando o uso de CPAP e VNI em 57 pacientes com SOH admitidos tanto em uma unidade de pronto-atendimento quanto em unidades ambulatoriais. Não

houve diferenças entre CPAP e VNI em relação à falha de tratamento, e encontraram-se similaridades em relação a parâmetros ventilatórios, qualidade de vida e marcadores de risco cardiovascular após 3 meses, independentemente da gravidade da SOH. Apesar de uma tendência de melhora precoce no grupo submetido à VNI, a CPAP foi de uso seguro mesmo em pacientes mais graves, desde que utilizada na urgência após a estabilização com VNI e com critérios de falência ao tratamento sendo monitorados ( $\text{PaCO}_2 > 60$  mmHg após 3 meses de uso ou aumento na  $\text{PaCO}_2$  em 10 mmHg em qualquer momento).<sup>(55)</sup> No entanto, mais estudos comparativos de longo prazo são necessários para comparar o uso de VNI ao de CPAP em relação a variáveis como duração da hospitalização, eventos cardiovasculares e mortalidade. Em pacientes com hipoventilação refratária (manutenção de  $\text{PaCO}_2 > 45$  mmHg apesar de comprovada adesão ao tratamento e utilização de PAP obtida por exame de titulação, mesmo com a eliminação de eventos obstrutivos) ou dessaturação persistente (manutenção de  $\text{SpO}_2 < 90\%$  também com comprovada adesão ao tratamento e PAP obtida por exame de titulação apesar da eliminação de eventos obstrutivos), a VNI deve ser utilizada <sup>(43,46,47,49,52,56,57)</sup>

### Objetivos de tratamento

O objetivo da terapia na SOH é reverter as principais anormalidades fisiológicas que dão origem à doença, ou seja, normalizar a ventilação durante o sono e reduzir o peso. As metas terapêuticas para pacientes com SOH incluem a normalização da  $\text{PaCO}_2$  durante a vigília e o sono; a prevenção da dessaturações durante o sono e a vigília; o controle da eritrocitose, da hipertensão pulmonar e de *cor pulmonale*; e o alívio da hipersensão. A fraca aderência à PAP está associada a uma melhora clínica incompleta. Essa pode ser avaliada através da revisão do cartão de memória dos dispositivos de VNI e CPAP.

### Manejo na urgência: erros de conduta comuns em pacientes com SOH

#### Uso excessivo de oxigênio complementar

A hipercapnia pode ser agravada pela hiperóxia por vários mecanismos: o aumento da  $\text{FiO}_2$  pode levar a uma diminuição do volume minuto  $e$ , consequentemente, a uma diminuição do volume corrente por ação dos quimiorreceptores periféricos; a oxigenação de áreas hipóxicas causa vasodilatação que muda o fluxo sanguíneo para áreas antes pouco ventiladas, causando um aumento do espaço morto; e o efeito Haldane causa a redução da afinidade da hemoglobina pelo  $\text{CO}_2$  e diminui com a correção da hipóxia, causando uma maior liberação de  $\text{CO}_2$  no plasma, o que aumenta a hipercapnia.<sup>(29,41,58)</sup> Em virtude disso, a oxigenoterapia isolada é mais bem indicada em pacientes hemodinamicamente estáveis e sem trabalho ventilatório excessivo ( $\text{FR} \leq 30$  ciclos/min sem uso de musculatura acessória ou com presença

de outros sinais de risco de falência ventilatória), sob vigilância clínica, com alvo de  $\text{SpO}_2$  entre 89-92%.<sup>(41)</sup>

#### Uso excessivo de diuréticos de alça

Portadores de SOH são comumente acometidos por quadros que causam edema devido a *cor pulmonale*. Por poder ser a descompensação de *cor pulmonale* o causador da busca de assistência médica, habitualmente utiliza-se um diurético de alça (furosemida) no tratamento inicial desses pacientes a fim de estabelecer um estado euvolêmico. Porém, o uso excessivo de diuréticos pode levar a um quadro de insuficiência renal aguda pré-renal. A alcalose de contração secundária ao uso de diuréticos pode piorar a retenção de  $\text{CO}_2$ . Ainda, o uso excessivo de furosemida pode causar hipopotassemia. Indica-se o uso cauteloso de diuréticos na SOH, com a menor dose de diurético possível para uma melhor resposta clínica e menor impacto hidroeletrólítico e ácido-metabólico.<sup>(43)</sup> O uso de espironolactona para a prevenção da hipopotassemia é plausível.

#### Uso excessivo de psicotrpicos

O uso de drogas sedativas/hipnóticas tanto promove uma maior colapsabilidade da via aérea, como diminui a resposta ventilatória, que é prejudicial nesses pacientes.

#### Confusão diagnóstica com DPOC

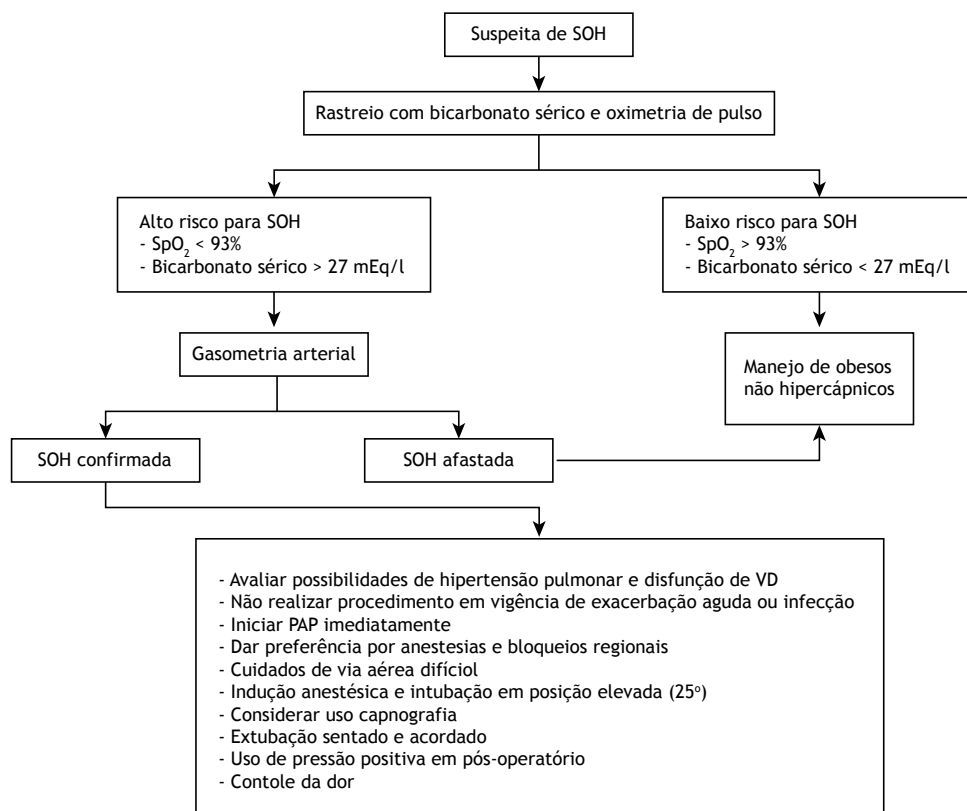
Pacientes retentores crônicos de  $\text{CO}_2$ , como os portadores de SOH, comumente são diagnosticados com DPOC, apesar de não apresentarem distúrbios ventilatório-obstrutivos documentados. Um estudo retrospectivo feito por Marik & Desai<sup>(59)</sup> mostrou que pacientes obesos mórbidos admitidos em UTI por insuficiência respiratória secundária à SOH receberam erroneamente o tratamento para DPOC em 75% dos casos, e 86% estavam sendo tratados para insuficiência cardíaca congestiva (Quadro 2).

## PERIOPERATÓRIO DE PORTADORES DA SOH

Habitualmente, pacientes portadores de SOH comumente se apresentam para o pneumologista no período pré-operatório. Além dos cuidados com as comorbidades e da avaliação cardiovascular necessária no paciente obeso ou no já sabidamente ou com alta suspeita de AOS, cuidados específicos no perioperatório desses pacientes são necessários seja qual for o procedimento. Além dos já sugeridos rastreamentos com avaliação de oximetria de pulso e de bicarbonato sérico, outros cuidados se fazem necessários. Se o rastreamento for positivo e a SOH for confirmada por gasometria arterial, o tratamento deve ser iniciado

**Quadro 2.** Erros comuns no atendimento de urgência em pacientes com síndrome de obesidade-hipoventilação.

- Uso excessivo de oxigênio complementar
- Uso excessivo de diurético de alça
- Uso excessivo de psicotrpicos
- Confusão diagnóstica com DPOC



**Figura 4.** Sugestão de algoritmo para rastreamento e manejo perioperatório em pacientes com suspeita ou confirmação de síndrome de obesidade-hipoventilação (SOH). PAP: Pressão em via área positiva; e VD: ventrículo direito. Adaptado de Chau et al.<sup>(64)</sup>

imediatamente, mesmo que há poucos dias ou semanas do procedimento; há evidências significativas de melhora da troca gasosa e do controle ventilatório, seja com um ou dois níveis de pressão positiva.<sup>(60)</sup>

A obesidade é um fator de risco para a dificuldade de ventilação por máscara.<sup>(61)</sup> Um estudo retrospectivo feito por Rose & Cohen com 18.500 pacientes mostrou que a obesidade também é um fator de risco isolado para intubação difícil.<sup>(62)</sup> Kheterpal et al.,<sup>(63)</sup> ao avaliarem 22.660 procedimentos, identificaram cinco fatores de risco (protrusão mandibular limitada, circunferência cervical aumentada, AOS, ronco isolado e IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) como preditores independentes de ventilação difícil por máscara e intubação difícil durante a indução anestésica. Isso sugere que os pacientes com SOH estão entre os grupos de maior risco para complicações das vias aéreas.<sup>(64)</sup> Durante a indução da anestesia, pacientes com SOH devem ser posicionados com elevação do torso e cabeça (de preferência com 25° de inclinação). Isso demonstrou melhorar a ventilação e a visualização glótica,<sup>(65)</sup> assim como a oxigenação nessa posição.<sup>(66)</sup>

Pacientes com SOH são mais sensíveis aos efeitos depressores respiratórios de agentes anestésicos e opioides devido à propensão de colapso das vias aéreas e de uma resposta fisiológica inadequada a hipercapnia e hipoxemia. Deve-se optar por bloqueios regionais

quando possível. Também, se possível durante o procedimento, esses pacientes devem ser monitorados com um capnógrafo. Ao final do procedimento, o decúbito elevado ou lateral é recomendado para melhor oxigenação e manutenção das vias aéreas, assim como a extubação traqueal somente deve ser realizada após o paciente estar totalmente consciente.<sup>(64)</sup>

Em relação aos cuidados pós-operatórios, o uso de CPAP por 24-48 h após a extubação pode reduzir o risco de complicações pós-operatórias e de falha de extubação em pacientes com obesidade grave admitidos em UTI (redução absoluta do risco de 16%), com redução de mortalidade em pacientes com hipercapnia.<sup>(67,68)</sup> Também, o controle da dor tem impacto no status ventilatório. Logo, a analgesia otimizada também é necessária.

A Figura 4 traz uma sugestão de algoritmo para o rastreo e manejo perioperatório desses pacientes.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A SOH ainda é uma entidade pouco reconhecida em nosso meio. O diagnóstico tardio da SOH está associado ao aumento de morbidade, mortalidade e gastos com os cuidados necessários aos pacientes mais graves. No entanto, a quebra de mitos e paradigmas em relação ao diagnóstico, como a desnecessidade de

polissonografia, a possibilidade de rastreamento com bicarbonato venoso e a possibilidade de tratamento

com CPAP permitem o diagnóstico e o tratamento da SOH em um maior número de pacientes.

## REFERÊNCIAS

- Mokhlesi B, Kryger MH, Grunstein RR. Assessment and management of patients with obesity hypoventilation syndrome. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5(2):218-25. <https://doi.org/10.1513/pats.200708-122MG>
- Basoglu OK, Tasbakan MS. Comparison of clinical characteristics in patients with obesity hypoventilation syndrome and obese obstructive sleep apnea syndrome: a case-control study. *Clin Respir J.* 2014;8(2):167-74. <https://doi.org/10.1111/crj.12054>
- BICKELMANN AG, BURWELL CS, ROBIN ED, WHALEY RD. Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation; a Pickwickian syndrome. *Am J Med.* 1956;21(5):811-8. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(56\)90094-8](https://doi.org/10.1016/0002-9343(56)90094-8)
- Olson AL, Zwillich C. The obesity hypoventilation syndrome. *Am J Med.* 2005;118(9):948-56. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.03.042>
- Nowbar S, Burkart KM, Gonzales R, Fedorowicz A, Gozansky WS, Gaudio JC, et al. Obesity-associated hypoventilation in hospitalized patients: prevalence, effects, and outcome. *Am J Med.* 2004;116(1):1-7. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2003.08.022>
- Castro-Añón O, Pérez de Llano LA, De la Fuente Sánchez S, Golpe R, Méndez Marote L, Castro-Castro J, et al. Obesity-hypoventilation syndrome: increased risk of death over sleep apnea syndrome. *PLoS One.* 2015;10(2):e0117808. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117808>
- Mokhlesi B, Tulaimat A, Faibusowitsch I, Wang Y, Evans AT. Obesity hypoventilation syndrome: prevalence and predictors in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.* 2007;11(2):117-24. <https://doi.org/10.1007/s11325-006-0092-8>
- Lavie P. Who was the first to use the term Pickwickian in connection with sleepy patients? History of sleep apnoea syndrome. *Sleep Med Rev.* 2008;12(1):5-17. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2007.07.008>
- Dickens C. The posthumous papers of the Pickwick Club. Boston: Riverside Press; 1867.
- American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders. Darien, IL: the Academy; 1999.
- American Academy of Sleep Medicine. Darien, IL: the Academy; 2014.
- Akashiba T, Akahoshi T, Kawahara S, Uematsu K, Sakurai S, et al. Clinical characteristics of obesity-hypoventilation syndrome in Japan: a multi-center study. *Intern Med.* 2006;45(20):1121-5. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.45.1747>
- Verin E, Tardif C, Pasquis P. Prevalence of daytime hypercapnia or hypoxia in patients with OSAS and normal lung function. *Respir Med.* 2001;95(8):693-6. <https://doi.org/10.1053/rmed.2001.1120>
- Laaban JP, Chailleux E. Daytime hypercapnia in adult patients with obstructive sleep apnea syndrome in France, before initiating nocturnal nasal continuous positive airway pressure therapy. *Chest.* 2005;127(3):710-5. <https://doi.org/10.1378/chest.127.3.710>
- Ayappa I, Berger KI, Norman RG, Oppenheimer BW, Rapoport DM, Goldring RM. Hypercapnia and ventilatory periodicity in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(8):1112-5. <https://doi.org/10.1164/rccm.200203-2120C>
- Kessler R, Chaouat A, Weitzenblum E, Oswald M, Ehrhart M, Apprill M, et al. Pulmonary hypertension in the obstructive sleep apnoea syndrome: prevalence, causes and therapeutic consequences. *Eur Respir J.* 1996;9(4):787-94. <https://doi.org/10.1183/09031936.96.09.040787>
- Kessler R, Chaouat A, Schinkewitch P, Fallier M, Casel S, Krieger J, et al. The obesity-hypoventilation syndrome revisited: a prospective study of 34 consecutive cases. *Chest.* 2001;120(2):369-76. <https://doi.org/10.1378/chest.120.2.369>
- Mokhlesi B. Obesity hypoventilation syndrome: a state-of-the-art review. *Respir Care.* 2010;55(10):1347-65; discussion 1363-5.
- Berg G, Delaive K, Manfreda J, Walld R, Kryger MH. The use of health-care resources in obesity-hypoventilation syndrome. *Chest.* 2001;120(2):377-83. <https://doi.org/10.1378/chest.120.2.377>
- Bender R, Trautner C, Spraul M, Berger M. Assessment of excess mortality in obesity. *Am J Epidemiol.* 1998;147(1):42-8. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a009365>
- Atwood CW Jr, McCrory D, Garcia JG, Abman SH, Ahearn GS; American College of Chest Physicians. Pulmonary artery hypertension and sleep-disordered breathing: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2004;126(1 Suppl):72S-77S. [https://doi.org/10.1378/chest.126.1\\_suppl.72S](https://doi.org/10.1378/chest.126.1_suppl.72S)
- Sugerman HJ, Baron PL, Fairman RP, Evans CR, Vetrovec GW. Hemodynamic dysfunction in obesity hypoventilation syndrome and the effects of treatment with surgically induced weight loss. *Ann Surg.* 1988;207(5):604-13. <https://doi.org/10.1097/0000658-198805000-00015>
- Lopata M, Onal E. Mass loading, sleep apnea, and the pathogenesis of obesity hypoventilation. *Am Rev Respir Dis.* 1982;126(4):640-5.
- Harada Y, Chihara Y, Azuma M, Murase K, Toyama Y, Yoshimura C, et al. Obesity hypoventilation syndrome in Japan and independent determinants of arterial carbon dioxide levels. *Respirology.* 2014;19(8):1233-40. <https://doi.org/10.1111/resp.12367>
- Piper AJ, Grunstein RR. Obesity hypoventilation syndrome: mechanisms and management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(3):292-8. <https://doi.org/10.1164/rccm.201008-1280CI>
- Owens RL. A big problem in the ICU. Initiation of CPAP/bilevel PAP therapy. *J Clin Sleep Med.* 2014;10(10):1161-2.
- Merkus PJ, van Pelt W, Quanjer PH. Effects of overweight on lung function. *Arch Dis Child.* 1991;66(2):273-4. <https://doi.org/10.1136/adsc.66.2.273-c>
- Becker HF, Piper AJ, Flynn WE, McNamara SG, Grunstein RR, Peter JH, et al. Breathing during sleep in patients with nocturnal desaturation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(1):112-8. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.159.1.9803037>
- Hollier CA, Harmer AR, Maxwell LJ, Menadue C, Willson GN, Unger G, et al. Moderate concentrations of supplemental oxygen worsen hypercapnia in obesity hypoventilation syndrome: a randomised crossover study. *Thorax.* 2014;69(4):346-53. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2013-204389>
- Rapoport M, Garay SM, Epstein H, Goldring RM. Hypercapnia in the obstructive sleep apnea syndrome. A reevaluation of the "Pickwickian syndrome". *Chest.* 1986;89(5):627-35. <https://doi.org/10.1378/chest.89.5.627>
- Berger KI, Ayappa I, Sorkin IB, Norman RG, Rapoport DM, Goldring RM. CO(2) homeostasis during periodic breathing in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol (1095).* 2000;88(1):257-64. <https://doi.org/10.1152/jappl.2000.88.1.257>
- Piper AJ. Obesity hypoventilation syndrome—the big and the breathless. *Sleep Med Rev.* 2011;15(2):79-89. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2010.04.002>
- Tankersley CG, O'Donnell C, Daood MJ, Watchko JF, Mitzner W, Schwartz A, et al. Leptin attenuates respiratory complications associated with the obese phenotype. *J Appl Physiol (1985).* 1998;85(6):2261-9. <https://doi.org/10.1152/jappl.1998.85.6.2261>
- Selim BJ, Junna MR, Morgenthaler TI. Therapy for sleep hypoventilation and central apnea syndromes. *Curr Treat Options Neurol.* 2012;14(5):427-37. <https://doi.org/10.1007/s11940-012-0188-3>
- Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, Karason K, Larsson B, Wedel H, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med.* 2007;357(8):741-52. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa066254>
- Dixon JB, Schachter LM, O'Brien PE, Jones K, Grima M, Lambert G, et al. Surgical vs conventional therapy for weight loss treatment of obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2012;308(11):1142-9. <https://doi.org/10.1001/2012.jama.11580>
- Greenburg DL, Lettieri CJ, Eliasson AH. Effects of surgical weight loss on measures of obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Am J Med.* 2009;122(6):535-42. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.10.037>
- le Roux CW, Heneghan HM. Bariatric Surgery for Obesity. *Med Clin N Am.* 2018;102:165-82.
- Sjöström L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med.* 2004;351(2):2683-93. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa035622>
- Sugerman HJ, Fairman RP, Sood R, Engle K, Wolfe L, Kellum J. Long-term effects of gastric surgery for treating respiratory insufficiency

- of obesity. *Am J Clin Nutr.* 1992;55(2 Suppl):597S-601S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/55.2.597s>
41. Manthous CA, Mokhlesi B. Avoiding Management Errors in Patients with Obesity Hypoventilation Syndrome. *Ann Am Thorac Soc.* 2016;13(1):109-14. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201508-562OT>
  42. McMullin MF, Bareford D, Campbell P, Green AR, Harrison C, Hunt B, et al. Guidelines for the diagnosis, investigation and management of polycythaemia/erythrocytosis. *Br J Haematol.* 2005;130(2):174-95. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2005.05535.x>
  43. Piper A. Obesity Hypoventilation Syndrome Weighing in on Therapy Options. *Chest.* 2016;149(3):856-68. <https://doi.org/10.1378/chest.15-0681>
  44. Borel JC, Pepin JL, Pison C, Vesin A, Gonzalez-Bermejo J, Court-Fortune I, et al. Long-term adherence with non-invasive ventilation improves prognosis in obese COPD patients. *Respirology.* 2014;19(6):857-65. <https://doi.org/10.1111/resp.12327>
  45. Bülbül Y, Ayik S, Ozlu T, Orem A. Frequency and predictors of obesity hypoventilation in hospitalized patients at a tertiary health care institution. *Ann Thorac Med.* 2014;9(2):87-91. <https://doi.org/10.4103/1817-1737.128851>
  46. Combs D, Shetty S, Parthasarathy S. Advances in Positive Airway Pressure Treatment Modalities for Hypoventilation Syndromes. *Sleep Med Clin.* 2014;9(3):315-325. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2014.06.002>
  47. Esquinas AM, Petroianni A. Non-invasive mechanical ventilation in obesity hypoventilation syndrome: are multimodal therapeutic strategies disease essential? *Respirology.* 2013;18(2):385. <https://doi.org/10.1111/resp.12027>
  48. Jaoude P, Kufel T, El-Solh AA. Survival benefit of CPAP favors hypercapnic patients with the overlap syndrome. *Lung.* 2014;192(2):251-8. <https://doi.org/10.1007/s00408-014-9555-z>
  49. Lemyze M, Taouf P, Duhamel A, Temime J, Nigeon O, Vangrunderbeeck N, et al. Determinants of noninvasive ventilation success or failure in morbidly obese patients in acute respiratory failure. *PLoS One.* 2014;9(5):e97563. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0097563>
  50. Palen BN, Kapur VK. Tailoring Therapy for Obesity Hypoventilation Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192(1):8-10. <https://doi.org/10.1164/rccm.201504-0721ED>
  51. Salord N, Mayos M, Miralda RM, Farré A, Carreras M, Sust R, et al. Continuous positive airway pressure in clinically stable patients with mild-to-moderate obesity hypoventilation syndrome and obstructive sleep apnoea. *Respirology.* 2013;18(7):1135-42.
  52. Storre JH, Seuthe B, Fiechter R, Milioglou S, Dreher M, Soricther S, et al. Average volume-assured pressure support in obesity hypoventilation: A randomized crossover trial. *Chest.* 2006;130(3):815-21. <https://doi.org/10.1378/chest.130.3.815>
  53. Andrade RG, Piccin VS, Nascimento JA, Viana FM, Genta PR, Lorenzi-Filho G. Impact of the type of mask on the effectiveness of adherence to continuous positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnea. *J Bras Pneumol.* 2014;40(6):658-68. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132014000600010>
  54. Masa JF, Corral J, Alonso ML, Ordax E, Troncoso MF, Gonzalez M, et al. Efficacy of Different Treatment Alternatives for Obesity Hypoventilation Syndrome: Pickwick Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192(1):86-95. <https://doi.org/10.1164/rccm.201410-1900OC>
  55. Howard ME, Piper AJ, Stevens B, Holland AE, Yee BJ, Dabscheck E, et al. A randomised controlled trial of CPAP vs non-invasive ventilation for initial treatment of obesity hypoventilation syndrome. *Thorax.* 2017;72(5):437-444. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-208559>
  56. Ojeda Castillejo E, de Lucas Ramos P, López Martín S, Resano Barrios P, Rodríguez Rodríguez P, Morán Caicedo L, et al. Noninvasive mechanical ventilation in patients with obesity hypoventilation syndrome. long-term outcome and prognostic factors. *Arch Bronconeumol.* 2015;51(2):61-8. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2014.02.015>
  57. Waldhorn RE. Nocturnal nasal intermittent positive pressure ventilation with bi-level positive airway pressure (BiPAP) in respiratory failure. *Chest.* 1992;101(2):516-21. <https://doi.org/10.1378/chest.101.2.516>
  58. Masa JF, Corral J, Romero A, Caballero C, Terán-Santos J, Alonso-Álvarez ML, et al. The effect of supplemental oxygen in obesity hypoventilation syndrome. *J Clin Sleep Med.* 2016;12(10):1379-1388. <https://doi.org/10.5664/jcs.m.6194>
  59. Marik PE, Desai H. Characteristics of patients with the "malignant obesity hypoventilation syndrome" admitted to an ICU. *J Intensive Care Med.* 2012;28(2):124-30. <https://doi.org/10.1177/0885066612444261>
  60. Chouri-Pontarollo N, Borel J, Tamisier R, Wuyam B, Levy P, Pepin J. Impaired objective daytime vigilance in obesity-hypoventilation syndrome: Impact of noninvasive ventilation. *Chest.* 2007;131(1):148-55. <https://doi.org/10.1378/chest.06-1159>
  61. Langeron O, Masso E, Huraux C, Guggiari M, Bianchi A, Coriat P, et al. Prediction of difficult mask ventilation. *Anesthesiology.* 2000;92(5):1229-36. <https://doi.org/10.1097/0000542-200005000-00009>
  62. Rose DK, Cohen MM. The airway: problems and predictions in 18,500 patients. *Can J Anaesth.* 1994;41(5 Pt 1):372-83. <https://doi.org/10.1007/BF03009858>
  63. Kheterpal S, Han R, Tremper KK, Shanks A, Tait AR, O'Reilly M, et al. Incidence and predictors of difficult and impossible mask ventilation. *Anesthesiology.* 2006;105(5):885-91. <https://doi.org/10.1097/0000542-200611000-00007>
  64. Chau EH, Lam D, Wong J, Mokhlesi B, Chung F. Obesity hypoventilation syndrome: a review of epidemiology, pathophysiology, and perioperative considerations. *Anesthesiology.* 2012;117(1):188-205. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31825add60>
  65. Cattano D, Melnikov V, Khalil Y, Sridhar S, Hagberg CA. An evaluation of the rapid airway management positioner in obese patients undergoing gastric bypass or laparoscopic gastric banding surgery. *Obes Surg.* 2010;20(10):1436-41. <https://doi.org/10.1007/s11695-009-9885-8>
  66. Dixon B, Dixon J, Carden J, Burn A, Schachter L, Playfair J, et al. Preoxygenation is more effective in the 25 degrees head-up position than in the supine position in severely obese patients: a randomized controlled study. *Anesthesiology.* 2005;102(6):1110-5; discussion 5A. <https://doi.org/10.1097/0000542-200506000-00009>
  67. Rennotte MT, Baele P, Aubert G, Rodenstein DO. Nasal continuous positive airway pressure in the perioperative management of patients with obstructive sleep apnea submitted to surgery. *Chest.* 1995;107(2):367-74. <https://doi.org/10.1378/chest.107.2.367>
  68. El-Solh AA, Aquilina A, Pineda L, Dhanvantri V, Grant B, Bouquin P. Noninvasive ventilation for prevention of post-extubation respiratory failure in obese patients. *Eur Respir J.* 2006;28(3):588-95. <https://doi.org/10.1183/09031936.06.00150705>





## Comprometimento pulmonar na doença de Crohn

Rodolfo Augusto Bacelar de Athayde<sup>1,a</sup>, Felipe Marques da Costa<sup>1,b</sup>,  
Ellen Caroline Toledo do Nascimento<sup>2,c</sup>, Roberta Karla Barbosa de Sales<sup>1,d</sup>,  
Andre Nathan Costa<sup>1,e</sup>

### AO EDITOR:

Um homem branco de 34 anos, não fumante, foi internado no hospital com histórico de tosse e produção de escarro. O paciente era portador de doença de Crohn (DC) intestinal grave, que havia sido diagnosticada por meio de biópsia do cólon. Ele apresentava sintomas gastrintestinais como diarreia, sangue nas fezes e dor abdominal refratária à terapia com ácido 5-aminossalicílico, e vinha recebendo tratamento com infliximabe desde 2015. Seus sintomas respiratórios (isto é, tosse e produção de escarro) começaram 2 anos depois e foram tratados com amoxicilina/clavulanato durante 10 dias, sem melhoria. Duas semanas depois, o paciente apresentou dor torácica, febre e dispneia, sem evidências gastrintestinais de exacerbação da DC. Naquela época, sua frequência cardíaca era de 120 bpm, sua SpO<sub>2</sub> era de 96%, e seus níveis de proteína C reativa estavam elevados (190 mg/dl). Além disso, o paciente apresentava estertores crepitantes no hemitórax esquerdo. Os resultados da hemocultura, da cultura de escarro e da cultura de urina foram negativos. A TC de tórax mostrou consolidação com broncograma aéreo e opacidades perilesionais em vidro fosco no lobo inferior esquerdo (Figura 1A), e a TC de abdome sugeriu a presença de abscesso esplênico. O baço foi submetido a aspiração com agulha fina, e a cultura do líquido extraído do abscesso apresentou resultado positivo para *Proteus mirabilis*; o paciente passou então a receber tratamento com ceftriaxona e metronidazol. Foi realizada a broncoscopia com LBA, e a reação em cadeia da polimerase para tuberculose, o exame direto do lavado broncoalveolar e a cultura do lavado broncoalveolar apresentaram resultados negativos. Como o acúmulo de líquido esplênico persistiu, foi realizada a drenagem, e foi prescrita a corticoterapia oral (prednisona a 1 mg/kg por dia). Vinte e um dias depois, o paciente havia se recuperado completamente e, portanto, recebeu alta, passando a ser acompanhado em regime ambulatorial. A TC de tórax de controle realizada 1 mês depois mostrou resolução da consolidação no lobo inferior esquerdo. Os sintomas apareceram novamente 3 meses depois, durante a redução do corticosteroide. A TC de tórax revelou abscesso esplênico e consolidação no lobo inferior esquerdo (Figura 1A). A biópsia pulmonar a céu aberto revelou tampões fibroblásticos no interior de bronquíolos, ductos alveolares e espaços alveolares adjacentes. Os septos alveolares estavam espessados em virtude de um infiltrado inflamatório crônico proeminente com hiperplasia de pneumócitos do tipo II. Além das alterações histológicas supracitadas, havia granulomas

não necrosantes (embora sem distribuição linfática), constituídos de agregados de histiócitos epitelioides (Figuras 1C e 1D). As colorações especiais para a detecção de micro-organismos apresentaram resultados negativos. O diagnóstico final foi inflamação granulomatosa crônica não necrosante asséptica com pneumonia em organização. A reintrodução da corticoterapia e a imunomodulação com azatioprina e infliximabe resultaram na resolução clínica e radiológica da doença pulmonar (Figura 1B). O acúmulo de líquido esplênico resolveu após 16 semanas de tratamento com ciprofloxacina.

A doença inflamatória intestinal (DII) apresenta diversas manifestações extraintestinais.<sup>(1-3)</sup> Desde o relato original de Kraft et al.,<sup>(4)</sup> que foi publicado em 1976 e descrevia seis pacientes com DII e escarro purulento crônico inexplicável, o comprometimento pulmonar na DII, embora raro, tem sido cada vez mais relatado. Dentre as complicações pulmonares estão a doença das vias aéreas, doenças pulmonares intersticiais — particularmente bronquiolite obliterante com pneumonia em organização, pneumonia intersticial não específica e sarcoidose — vasculite pulmonar, nódulos pulmonares necróticos e serosite.<sup>(1,3,5-10)</sup> Outras manifestações pulmonares são a toxicidade induzida por azatioprina, sulfasalazina, mesalazina e agentes anti-TNF, bem como infecções (bacterianas, micobacterianas e fúngicas).<sup>(3)</sup> No que tange às manifestações pulmonares não infecciosas da DII, a pneumonia em organização é a mais comum e está geralmente relacionada com inflamação granulomatosa crônica não necrosante asséptica.<sup>(1-3,5,8-10)</sup> Por outro lado, há relatos de que a tuberculose e a infecção por micobactérias não tuberculosas estão relacionadas com bronquiolite granulomatosa.<sup>(5)</sup>

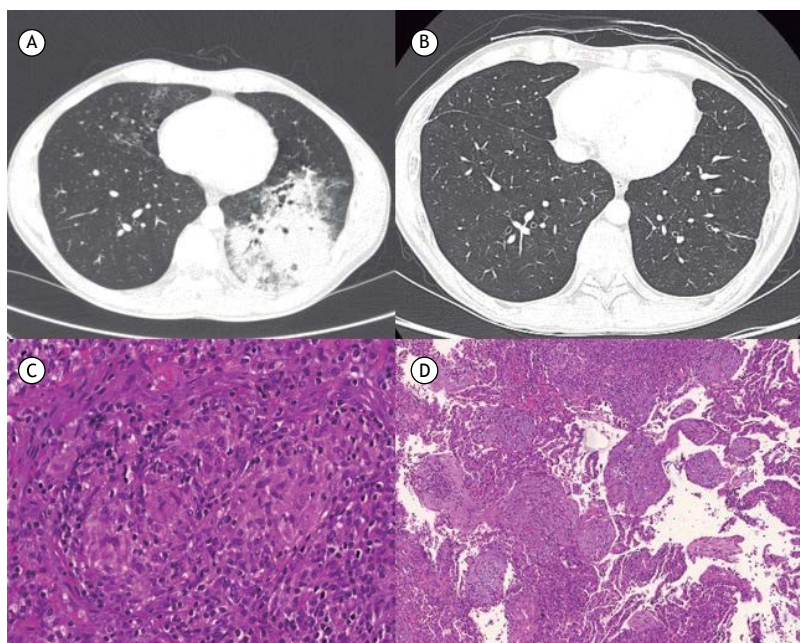
No caso aqui relatado, o diagnóstico final foi pneumonia em organização com inflamação granulomatosa.<sup>(11-14)</sup> A pneumonia em organização é um padrão histológico caracterizado por tecido de granulação no interior de ductos alveolares e alvéolos, com inflamação crônica do parênquima pulmonar adjacente. Lesões semelhantes são observadas nos bronquíolos respiratórios. É importante distinguir a pneumonia em organização criptogênica da pneumonia em organização secundária porque o tratamento desta última inclui o tratamento da pneumonia em organização em si e o tratamento da doença de base ou do agente causador da pneumonia em organização. Dentre as causas comuns de pneumonia em organização secundária estão a lesão por inalação, infecções, hipersensibilidade a drogas e doenças autoimunes.<sup>(11-14)</sup> No caso aqui relatado, o paciente apresentou pneumonia

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

2. Divisão de Patologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

a. <http://orcid.org/0000-0003-2482-3127>; b. <http://orcid.org/0000-0001-5118-2033>; c. <http://orcid.org/0000-0002-2981-1419>;

d. <http://orcid.org/0000-0003-3074-445X>; e. <http://orcid.org/0000-0002-8025-6940>



**Figura 1.** Em A, TC de tórax mostrando consolidação no lobo inferior esquerdo com broncograma aéreo e opacidades perilesionais em vidro fosco. Notar as opacidades do tipo árvore em brotamento no lobo médio. Em B, TC de tórax mostrando resolução da consolidação no lobo inferior esquerdo após o tratamento. Em C, granuloma não necrosante, com infiltrado inflamatório crônico (coloração com H&E; aumento: 40×). Em D, pneumonia em organização (coloração com H&E; aumento: 8×).

em organização e granuloma. A presença de granuloma epiteloide, detectada durante o exame microscópico de um espécime obtido por meio de biópsia, constitui um marcador confiável de DC.<sup>(14)</sup> Granulomas pulmonares necrosantes (ou caseosos) e não necrosantes (ou não caseosos) são comuns e podem ocorrer isoladamente ou conjuntamente. Os termos necrosante e caseoso são às vezes considerados diferentes um do outro. Este se refere ao aspecto queijoso observado durante o exame macroscópico, ao passo que aquele é usado para descrever alterações microscópicas. As infecções geralmente causam granulomas necrosantes ou uma combinação de granulomas necrosantes e não necrosantes, embora alguns organismos, tais como *Cryptococcus* spp. e o complexo *Mycobacterium avium*, possam induzir granulomas predominantemente não necrosantes. Por outro lado, é mais provável que um processo granulomatoso puramente não necrosante não seja infeccioso (por exemplo, sarcoidose, beriliose, granulomatose por talco, granulomatose com poliangiite, síndrome de Churg-Strauss, granulomatose sarcoide necrosante, granulomatose broncocêntrica, pneumonia aspirativa e nódulos reumatoides). Como os granulomas na DC se assemelham aos da sarcoidose, o diagnóstico diferencial entre as duas doenças é particularmente

importante. No caso aqui relatado, a infecção por micobactérias foi excluída por causa da ausência de necrose caseosa e porque micobactérias não foram detectadas por exame microbiológico, análise molecular, cultura do lavado broncoalveolar ou biópsia pulmonar. O diagnóstico de sarcoidose foi considerado, porém excluído porque o paciente apresentava lesão pulmonar solitária, sem linfadenopatia, linfocitose, aumento da relação CD4/CD8 no lavado broncoalveolar e hipercalemia sistêmica.<sup>(5)</sup>

Em suma, a doença pulmonar é uma complicação rara da DII, particularmente da DC. O prognóstico da doença pulmonar em pacientes com DC é geralmente favorável, com alta taxa de resposta à terapia. Os corticosteroides são o tratamento mais comum e resultam em rápida melhoria dos sintomas em até 90% dos pacientes. No entanto, a recidiva ocorre em 12-30% dos pacientes após a redução ou suspensão do corticosteroide, sendo necessário o aumento da dose ou a readministração do medicamento.<sup>(3)</sup> No caso aqui relatado, um paciente com DC apresentou pneumonia em organização com inflamação granulomatosa, controlada com sucesso com corticoterapia e imunomodulação com azatioprina e infliximabe.

## REFERÊNCIAS

1. Mota ES, Kiss DR, Teixeira MG, Almeida MG, Sanfront FA, Habr-Gama A, et al. Extra-intestinal manifestations Crohn disease and ulcerative rectocolitis: prevalence and correlation with diagnosis, extension, activity, disease evolution time. Rev Bras Colo-proctol. 2007;27(4):349-63. <https://doi.org/10.1590/S0101-98802007000400001>
2. Schleiermacher D, Hoffmann JC. Pulmonary abnormalities in inflammatory bowel disease. J Crohns Colitis. 2007;1(2):61-9. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2007.08.009>
3. Lu DG, Ji XQ, Liu X, Li HJ, Zhang CQ. Pulmonary manifestations of

- Crohn's disease. *World J Gastroenterol.* 2014;20(1):133-41. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i1.133>
4. Kraft SC, Earle RH, Roesler M, Esterly JR. Unexplained bronchopulmonary disease with inflammatory bowel disease. *Arch Intern Med.* 1976;136(4):454-9. <https://doi.org/10.1001/archinte.1976.03630040056012>
  5. Vandenplas O, Casel S, Delos M, Trigaux JP, Melange M, Marchand E. Granulomatous bronchiolitis associated with Crohn's disease. *Crit Care Med.* 1998;158(5 Pt 1):1676-9. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.158.5.9801070>
  6. Pedersen N, Duricova D, Munkholm P. Pulmonary Crohn's disease: A rare extra-intestinal manifestation treated with infliximab. *J Crohns Colitis.* 2009;3(3):207-11. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2009.03.007>
  7. Warwick G, Leecy T, Silverstone E, Rainer S, Feller R, Yates DH. Pulmonary necrobiotic nodules: a rare extraintestinal manifestation of Crohn's disease. *Eur Respir Rev.* 2009;18(111):47-50. <https://doi.org/10.1183/09059180.00011114>
  8. El-Kersh K, Fraig M, Cavallazzi R, Saad M, Perez RL. Pulmonary necrobiotic nodules in Crohn's Disease: a rare extra-intestinal manifestation. *Respir Care.* 2014;59(12):e190-2. <https://doi.org/10.4187/respcare.03176>
  9. Faria IM, Zanetti G, Barreto MM, Rodrigues RS, Araujo-Neto CA, Silva JL, et al. Organizing pneumonia: chest HRCT findings. *J Bras Pneumol.* 2015;41(3):231-7. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132015000004544>
  10. Moeser A, Pletz MW, Kroegel C, Stallmach A. Lung disease and ulcerative colitis—mesalazine-induced bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia or pulmonary manifestation of inflammatory bowel disease? *Z Gastroenterol.* 2015;53(9):1091-8. <https://doi.org/10.1055/s-0041-103377>
  11. Petitpierre N, Beigelman C, Letovanec I, Lazor R. Cryptogenic organizing pneumonia [Article in French]. *Rev Mal Respir.* 2016;33(8):703-717. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2015.08.004>
  12. Zare Mehrjardi M, Kahkouee S, Pourabdollah M. Radio-pathological correlation of organizing pneumonia (OP): a pictorial review. *Br J Radiol.* 2017;90(1071):20160723. <https://doi.org/10.1259/bjr.20160723>
  13. Freeman HJ. Granuloma-positive Crohn's disease. *Can J Gastroenterol.* 2007;21(9):583-7. <https://doi.org/10.1155/2007/917649>
  14. El-Zammar OA, Katzenstein ALA. Pathological diagnosis of granulomatous lung disease: a review. *Histopathology.* 2007;50(3):289-310. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2006.02546.x>



## Pneumonia eosinofílica: lembre-se de medicamentos tópicos como possível etiologia

Olívia Meira Dias<sup>1,a</sup>, Ellen Caroline Toledo do Nascimento<sup>2,b</sup>,  
Rodrigo Caruso Chate<sup>3,c</sup>, Ronaldo Adib Kairalla<sup>1,d</sup>, Bruno Guedes Baldi<sup>1,e</sup>

### AO EDITOR:

Uma paciente de 32 anos foi admitida no pronto-socorro com astenia, mialgia, febre e tosse seca havia 20 dias. Ela não relatou nem dispneia nem sibilância. Não havia histórico de exposição relevante, à exceção do uso de minociclina tópica durante 1 mês para o tratamento de acne facial. A paciente não relatou uso prévio de medicamentos, alergias, tabagismo ou uso de drogas ilícitas.

O exame físico realizado no momento da admissão foi normal; a paciente estava afebril. Não havia erupção cutânea. A ausculta pulmonar foi normal. A paciente apresentava frequência cardíaca de 87 bpm, frequência respiratória de 18 ciclos/min e SpO<sub>2</sub> de 98% em ar ambiente.

Os exames laboratoriais revelaram leucocitose (13 × 10<sup>9</sup> células/l), com contagem de eosinófilos de 1.300 células/μl. Os níveis de proteína C reativa estavam elevados (206 mg/dl; valor de referência: < 10 mg/dl). A contagem de plaquetas, os níveis de eletrólitos, a função renal e a função hepática estavam normais. Testes de influenza e dengue realizados no local de atendimento apresentaram resultados negativos. Os resultados do exame de urina tipo I também foram negativos. Os resultados dos testes de fator reumatoide, fator antinuclear e anticorpo anticitoplasma de neutrófilos foram todos negativos. Os níveis de IgE estavam elevados (374 kU/l; valor de referência: < 100 kU/l). O exame de fezes para a identificação de ovos e parasitas apresentou resultado negativo.

A TCAR de tórax revelou consolidações bilaterais com margens mal definidas, predominantemente nos ápices pulmonares e na periferia pulmonar (Figuras 1A, B e C). A paciente foi submetida a broncoscopia com LBA e biópsia transbrônquica. A citologia do lavado broncoalveolar revelou predomínio de eosinófilos (35%), com resultado negativo para células malignas. Além disso, a análise microbiológica do lavado broncoalveolar apresentou resultado negativo. A biópsia transbrônquica revelou infiltrado inflamatório alveolar/intersticial (com predomínio de eosinófilos e linfócitos), além de focos de inflamação granulomatosa não necrosante nas paredes das arteríolas (Figuras 1D e E). O diagnóstico de pneumonia eosinofílica (PE) crônica induzida por minociclina foi feito após a exclusão de outras causas de eosinofilia periférica e pulmonar e baseou-se em achados de TCAR consistentes com a doença. A eosinofilia periférica, a

dispneia e as alterações tomográficas resolveram após a suspensão da minociclina e o início do tratamento com prednisona a 30 mg/dia.

A PE compreende um grupo heterogêneo de doenças cuja característica comum é a eosinofilia pulmonar. O diagnóstico de PE pode ser feito com base em pelo menos um dos seguintes critérios: eosinofilia periférica com opacidades pulmonares em exame de imagem; achados de eosinofilia em espécimes cirúrgicos ou de biópsia transbrônquica; aumento da proporção de eosinófilos no lavado broncoalveolar.<sup>(1)</sup>

Embora a PE possa se apresentar em forma de insuficiência respiratória aguda (especialmente em pacientes com PE aguda), o prognóstico é geralmente bom. A história clínica, a investigação do envolvimento extrapulmonar e a avaliação da exposição do paciente são essenciais para o diagnóstico de PE. Em virtude da presença de sintomas inespecíficos, é comum que haja demora no diagnóstico.<sup>(1)</sup>

Embora a PE possa ser idiopática, fatores epidemiológicos devem ser levados em conta quando se investiga a eosinofilia pulmonar: exposição a parasitas (incluindo *Ascaris* spp., *Ancylostoma* spp., *Necator* spp. e *Strongyloides* spp.), exposição a agentes inalatórios, fumar pela primeira vez, mudanças no hábito de fumar, inalação tóxica, uso de medicamentos e uso de drogas ilícitas, bem como histórico de asma e atopia.<sup>(1-4)</sup> A relação entre medicamentos e PE aumenta cada vez mais; uma lista completa e atualizada pode ser encontrada no site [www.pneumotox.com](http://www.pneumotox.com).<sup>(5)</sup>

Embora tenha havido relatos de eosinofilia periférica em pacientes com PE, ela nem sempre é observada nesses pacientes, especialmente naqueles com PE aguda.<sup>(6)</sup> Nesses pacientes, a LBA ou a biópsia podem fornecer informações sobre a probabilidade de eosinofilia periférica (níveis de eosinófilos acima de 25% na contagem diferencial de células no lavado broncoalveolar).

No caso aqui relatado, o diagnóstico final foi PE crônica, uma doença insidiosa com sintomas cuja duração varia de 2 a 4 semanas. Em pacientes com PE secundária, os sintomas geralmente aparecem após a radioterapia para câncer de mama e exposição a medicamentos ou parasitas, e podem estar relacionados com doenças do colágeno, tais como a artrite reumatoide. Pacientes do sexo feminino na faixa etária de 30 a 40 anos são mais comumente afetadas. Os principais sintomas são

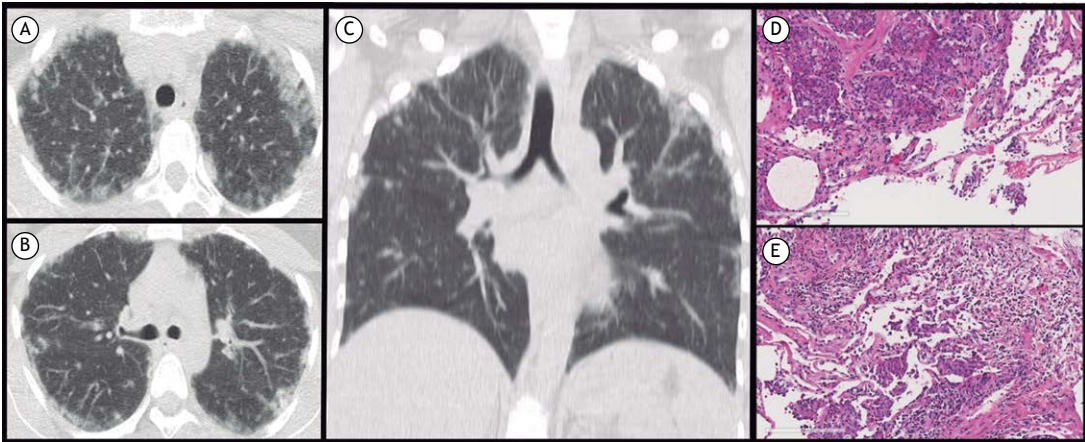
1. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

2. Departamento de Patologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

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

a. <http://orcid.org/0000-0002-5926-2975>; b. <http://orcid.org/0000-0002-2981-1419>; c. <http://orcid.org/0000-0002-4193-7647>;

d. <http://orcid.org/0000-0001-7194-0479>; e. <http://orcid.org/0000-0002-9609-5117>



**Figura 1.** Em A e B, TCAR axial de tórax. Em C, TCAR coronal de tórax. Notar consolidações bilaterais com margens mal definidas, predominantemente nos ápices pulmonares e na periferia pulmonar. Notar também a presença de reticulação. Em D, espécime obtido por meio de biópsia transbrônquica mostrando infiltrado inflamatório alveolar/intersticial, com predomínio de eosinófilos e linfócitos (coloração com H&E; aumento: 100×). Em E, expansão do interstício pulmonar por infiltrado inflamatório composto por linfócitos, plasmócitos e eosinófilos. No canto superior esquerdo, notar a inflamação granulomatosa não necrosante nas paredes das arteríolas (coloração com H&E; aumento: 100×).

tosse seca, dispneia, febre, astenia e perda de peso. Diferentemente dos pacientes com PE aguda, aqueles com PE crônica raramente apresentam insuficiência respiratória aguda.<sup>(3)</sup>

A PE causada por minociclina é rara; a subnotificação ocorre porque a minociclina é usada como agente tópico no tratamento da acne vulgar e, portanto, não é considerada uma droga ou medicamento. O prognóstico da PE induzida por minociclina é frequentemente bom.<sup>(7)</sup>

A PE induzida por medicamentos pode simular a PE aguda ou crônica idiopática em exames de imagem. Em pacientes com PE aguda idiopática, os achados tomográficos característicos incluem infiltrados intersticiais difusos, infiltrados alveolares irregulares e infiltrados em vidro fosco difusos. O padrão de pavimentação em mosaico e derrames pleurais bilaterais também são observados em alguns casos.<sup>(8)</sup>

No caso aqui relatado, as consolidações pulmonares apresentavam distribuição periférica irregular. Além disso, consolidações confluentes subpleurais foram encontradas nos ápices pulmonares, semelhantes a um negativo fotográfico de edema pulmonar cardiogênico, classicamente descrito na PE crônica idiopática.<sup>(9,10)</sup> Outros achados tomográficos comuns incluem o sinal do halo invertido, nódulos pequenos, espessamento septal e reticulação.<sup>(8)</sup> O diagnóstico diferencial radiológico mais comum é a pneumonia em organização criptogênica, na qual consolidações pulmonares e infiltrados alveolares migratórios também podem ocorrer.<sup>(11)</sup>

Histopatologicamente, a PE é caracterizada por infiltração eosinofílica proeminente dos espaços alveolares e interstício associado, acompanhada por

exsudato fibrinoso. A arquitetura pulmonar é tipicamente preservada. É também possível observar microabscessos eosinofílicos, vasculite não granulomatosa não necrosante e, às vezes, células gigantes multinucleadas. A infiltração vascular observada em pacientes com PE não deve ser confundida com a observada em pacientes com síndrome de Churg-Strauss. Nestes, a vasculite é caracterizada por infiltração íntima e medial por células inflamatórias crônicas, incluindo numerosos eosinófilos; pode apresentar características granulomatosas ou conter numerosas células gigantes que lembram a arterite de células gigantes, e, às vezes, necrose fibrinoide está presente.<sup>(12)</sup> Além disso, granulomas necrosantes são tipicamente encontrados no parênquima adjacente, sendo compostos por grandes focos de necrose circuncidados por um aro de histiócitos epitelioides (isto é, "granulomas circundados por paliçada").<sup>(12)</sup>

O diagnóstico diferencial de PE inclui pneumonia em organização criptogênica, particularmente no contexto clínico de doenças vasculares do colágeno como miosite, doença mista do tecido conjuntivo e lúpus eritematoso sistêmico; síndrome hipereosinofílica idiopática e síndrome de Churg-Strauss. As duas últimas estão geralmente relacionadas com maior comprometimento extratorácico e maior duração dos sintomas.

O prognóstico da PE é geralmente excelente, em virtude de sua resposta aos corticosteroides. Em geral, a prednisona é usada a 0,5 mg • kg<sup>-1</sup> • dia<sup>-1</sup> de duas semanas a seis meses com redução progressiva, dependendo da gravidade da doença. Em alguns casos, a interrupção da exposição é suficiente para que haja melhora clínica. A re-exposição resulta em recidiva.<sup>(4)</sup>

## REFERÊNCIAS

1. Campos LE, Pereira LF. Pulmonary eosinophilia. J Bras Pneumol. 2009;35(6):561-73. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132009000600010>
2. Cottin V, Cordier JF. Eosinophilic pneumonias. Allergy. 2005;60(7):841-57. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2005.00812.x>
3. Katz U, Shoenfeld Y. Pulmonary eosinophilia. Clin Rev Allergy

- Immunol. 2008;34(3):367-71. <https://doi.org/10.1007/s12016-007-8053-y>
4. De Giacomo F, Decker PA, Vassallo R, Ryu JH. Acute Eosinophilic Pneumonia: Correlation of Clinical Characteristics With Underlying Cause. *Chest*. 2017;152(2):379-385. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.03.001>
  5. PNEUMOTOX ON LINE: The Drug-Induced Respiratory Disease Website [homepage on the Internet]. Dijon, France: Phillippe Camus; v2.2 [cited 2017 Oct 7]. Available from: [www.pneumotox.com](http://www.pneumotox.com)
  6. Buelow BJ, Kelly BT, Zafra HT, Kelly KJ. Absence of Peripheral Eosinophilia on Initial Clinical Presentation Does Not Rule Out the Diagnosis of Acute Eosinophilic Pneumonia. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3(4):597-8. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2015.01.008>
  7. Cottin V. Eosinophilic Lung Diseases. *Clin Chest Med*. 2016;37(3):535-56. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2016.04.015>
  8. Price M, Gilman MD, Carter BW, Sabloff BS, Truong MT, Wu CC. Imaging of Eosinophilic Lung Diseases. *Radiol Clin North Am*. 2016;54(6):1151-1164. <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2016.05.008>
  9. Jeong YJ, Kim KI, Seo IJ, Lee CH, Lee KN, Kim KN, et al. Eosinophilic lung diseases: a clinical, radiologic, and pathologic overview. *Radiographics*. 2007;27(3):617-37; discussion 637-9. <https://doi.org/10.1148/rg.273065051>
  10. Cherian SV, Thampy E. 'Photographic negative of pulmonary oedema': a classical radiographic pattern of chronic eosinophilic pneumonia. *Postgrad Med J*. 2015;91(1077):411-2. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2015-133443>
  11. Drakopanagiotakis F, Paschalaki K, Abu-Hijleh M, Aswad B, Karagianidis N, Kastanakis E, et al. Cryptogenic and secondary organizing pneumonia: clinical presentation, radiographic findings, treatment response, and prognosis. *Chest*. 2011;139(4):893-900. <https://doi.org/10.1378/chest.10-0883>
  12. Katzenstein AL. Diagnostic features and differential diagnosis of Churg-Strauss syndrome in the lung. A review. *Am J Clin Pathol*. 2000;114(5):767-72. <https://doi.org/10.1309/F3FW-J8EB-X913-G1RJ>



## Embolia pulmonar quase fatal: perspectiva capnográfica

Marcos Mello Moreira<sup>1,2,a</sup>, Luiz Claudio Martins<sup>3,b</sup>, Konradin Metze<sup>4,c</sup>,  
Marcus Vinicius Pereira<sup>2,d</sup>, Ilma Aparecida Paschoal<sup>1,e</sup>

### AO EDITOR,

A embolia pulmonar maciça (EPM) é uma doença que cursa com súbitas alterações do sistema cardiorrespiratório,<sup>(1-5)</sup> causando elevada morbidade e mortalidade. Métodos, sobretudo os não invasivos, que detectem estas alterações em tempo real podem ser de grande utilidade. Além, claro, de indicarem a evolução com melhora ou não da EPM.

Para enfrentar essa realidade clínica podemos dispor de aparelhos não invasivos que possuem softwares que monitoram de forma on-line e off-line os dados da mecânica respiratória e da capnografia volumétrica (VCap), os quais fornecem informações que podem sugerir quadros de incoordenação ventilação/perfusão, seja na EPM, seja em outras doenças.

O monitor de perfil respiratório (modelo CO<sub>2</sub>SMO PLUS DX-8100; Respironics, Murrissville, PA, EUA) fornece e registra variáveis como a pressão parcial de CO<sub>2</sub> ao final da expiração (PetCO<sub>2</sub>), a produção de CO<sub>2</sub> (VCO<sub>2</sub>), o *slope* da fase 2 do espirograma (Slope 2), o *slope* da fase 3 do espirograma ou platô alveolar (Slope 3), frequência respiratória (FR), volume corrente inspiratório (V<sub>Ti</sub>), volume corrente expiratório (V<sub>Te</sub>), tempo inspiratório, tempo expiratório, volume minuto alveolar (VMalv), pico de fluxo inspiratório, pico de fluxo expiratório, etc.

O presente estudo foi observacional e envolveu porcos que foram submetidos à EPM por coágulos autólogos e que se encontravam em ventilação espontânea (FIO<sub>2</sub> = 0,21), tendo como objetivo registrar, observar e analisar o comportamento das variáveis da mecânica respiratória, sobretudo da VCap. Foram avaliadas variáveis numéricas (Tabela 1) e curvas (Figuras 1A, 1B e 1C).

O presente estudo faz parte do trabalho publicado por Pereira et al.,<sup>(3)</sup> tendo sido aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais do Instituto de Biologia da Universidade Estadual de Campinas (Protocolo no. 2298-1).

Antes do início da infusão de coágulos, foram realizados os registros das variáveis do período basal (T<sub>0</sub>). Os coágulos foram injetados de 5 em 5 ml até que fosse atingida uma pressão média da artéria pulmonar limítrofe, ou seja, "quase fatal" (*endpoint*). A média de quantidade de coágulos injetada foi de 24,7 ± 4,3 ml, e a média de tempo de injeção dos coágulos foi de 45 min. Outros três registros foram realizados nos tempos T<sub>1</sub> (*endpoint*), T<sub>2</sub> (30 min após T<sub>1</sub>) e T<sub>3</sub> (1 h após T<sub>1</sub>). Em

todos os tempos foram feitos os registros gasométricos (PaCO<sub>2</sub>) e hemodinâmicos (débito cardíaco; Tabela 1).

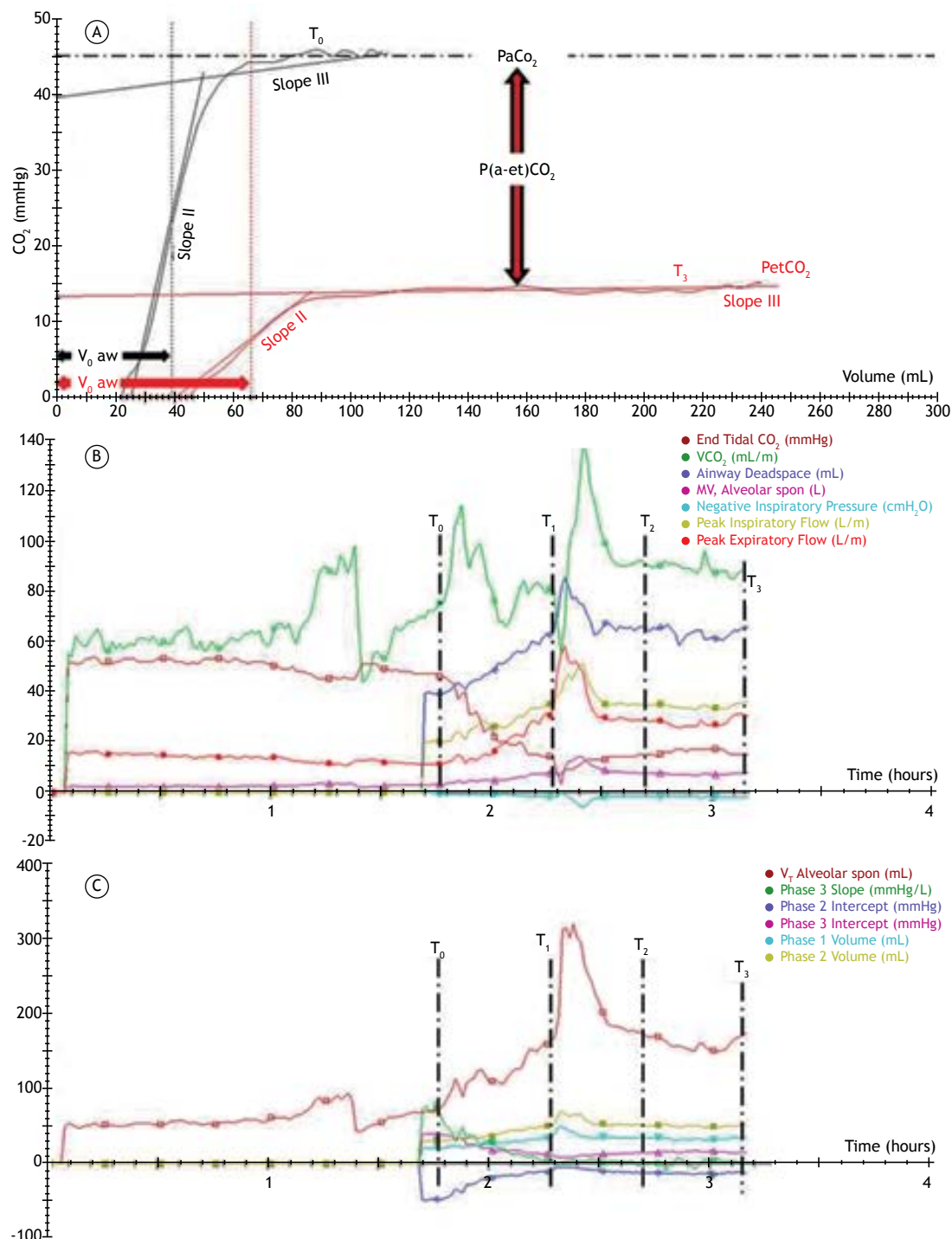
A comparação entre as variáveis hemodinâmicas, gasométricas e respiratórias nos tempos T<sub>0</sub>, T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub> e T<sub>3</sub> foram feitas utilizando ANOVA para medidas repetidas (Winstat, versão 3.1), com p < 0,05.

As variáveis PetCO<sub>2</sub>, VMalv e volume do espaço morto alveolar anatômico apresentaram diferenças significativas, mas não a FR. É sabido que a EPM acarreta um aumento da FR e dos volumes pulmonares. Esses últimos podem ser comprovados pelo aumento significativo no VMalv, aumento esse que promoveu a "lavagem" do ar alveolar, e a partir desse, uma redução significativa da PetCO<sub>2</sub>. Outro fator que contribuiu para a redução da PetCO<sub>2</sub> foi a diminuição significativa da perfusão pulmonar (débito cardíaco). Com relação aos aumentos de volumes pulmonares, houve um aumento significativo do volume de espaço morto alveolar anatômico, que não participa da hematose. Seguindo a lógica do comportamento dessa variável, obtém-se o volume, em ml e por ciclo respiratório, da fase 1 e 2 da VCap, as quais aumentaram significativamente.

Outras variáveis fornecidas pelo VCap ou associadas a outras variáveis são a VCO<sub>2</sub>, Slope 2, Slope 3, VCO<sub>2</sub>/V<sub>Te</sub>, VCO<sub>2</sub>/V<sub>T</sub> alveolar, Slope 2/pressão parcial de CO<sub>2</sub> exalado (P<sub>E</sub>CO<sub>2</sub>), Slope 3/P<sub>E</sub>CO<sub>2</sub>, Slope 3/PetCO<sub>2</sub> e Slope 3/V<sub>Te</sub>. A esperada diminuição da VCO<sub>2</sub> (p < 0.001) em T<sub>1</sub> pode ser atribuída ao aumento do VMalv, bem como à redução significativa do fluxo sanguíneo pulmonar (débito cardíaco). Houve também reduções significativas de outras variáveis metabólicas, tais como VCO<sub>2</sub>/V<sub>Te</sub> e VCO<sub>2</sub>/V<sub>T</sub> alveolar.

De semelhante fisiopatologia, as variáveis Slope 2 e Slope 3 também apresentaram variações significativas (p < 0,0001). O Slope 2 representa a remoção do CO<sub>2</sub> dos alvéolos que estão no final das pequenas vias aéreas. A fase 3 (Slope 3) do capnograma volumétrico representa a eliminação de CO<sub>2</sub> da maioria dos alvéolos e, em organismos normais, é quase um platô, com uma ligeira inclinação ascendente. Maiores valores do Slope 3/V<sub>Te</sub> e do Slope 3/PetCO<sub>2</sub> em pacientes sugerem a existência de danos estruturais na parte periférica e distal dos pulmões, o que promove essa distribuição heterogênea de ventilação.<sup>(5,6)</sup> O mesmo princípio se aplica também às significativas quedas da normalização

1. Disciplina de Pneumologia, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas – Unicamp – Campinas (SP) Brasil.  
2. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Cirurgia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas – Unicamp – Campinas (SP) Brasil.  
3. Disciplina de Medicina Interna e Semiologia, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas – Unicamp – Campinas (SP) Brasil.  
4. Departamento de Patologia Clínica, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas – Unicamp – Campinas (SP) Brasil.  
a. <http://orcid.org/0000-0002-2148-5479>; b. <http://orcid.org/00000-0002-2920-2162>; c. <http://orcid.org/0000-0003-0742-8846>;  
d. <http://orcid.org/0000-0002-7195-0404>; e. <http://orcid.org/0000-0002-0539-4243>



**Figura 1.** Em A, curvas representativas da capnografia volumétrica (volume  $\times$   $CO_2$ ) nos instantes  $T_0$  (preto) e  $T_3$  (vermelho). Em B e C, curvas representativas das tendências durante todo o experimento. Figuras obtidas e adaptadas do software Analysis Plus (Novamatrix, Wallingford, CT, EUA).  $V_{0\text{ aw}}$ : volume do espaço morto anatômico nas vias aéreas; End Tidal  $CO_2$ : pressão expiratória de  $CO_2$  ao final da expiração;  $VCO_2$  (ml/m): produção de  $CO_2$ ; Airway Deadspace: volume de espaço morto anatômico; MV, Alveolar spon: volume minuto alveolar espontâneo; Negative Inspiratory Pressure: pressão inspiratória negativa; Peak Inspiratory Flow: pico de fluxo inspiratório; Peak Expiratory Flow: pico de fluxo expiratório;  $V_T$  Alveolar spon: volume corrente alveolar espontâneo; Phase 3 Slope: *slope* da fase 3 do espirograma; Phase 2 Intercept: intercepto do *slope* da fase 2 do espirograma; Phase 3 Intercept: intercepto do *slope* da fase 3 do espirograma; Phase 1 Volume: volume da fase 1 do espirograma; e Phase 2 Volume: volume da fase 2 do espirograma.

do Slope 2/ $P_E CO_{2T}$ , Slope 3/ $P_E CO_{2T}$ , Slope 3/ $PetCO_2$  e Slope 3/ $V_{Te}$  ( $p < 0,0001$  para todos). Ao que parece, a negatização do Slope 3 parece estar relacionada a acometimentos vasculares,<sup>(2,5)</sup> enquanto o excessivo



**Tabela 1.** Dados de mecânica respiratória, gasometria arterial e hemodinâmica.

Variáveis	Mecânica respiratória				
	T <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>	P
FR (ciclos/min)	47 ± 9	48 ± 8	53 ± 11	54 ± 12	0,061
V <sub>Malv</sub> (l)	4,0 ± 0,9	10,6 ± 2,9	9,9 ± 3,8	7,8 ± 1,6	< 0,0001
V <sub>Man</sub> (l)	2,4 ± 0,6	4,0 ± 0,8	4,1 ± 1,4	3,8 ± 1,1	< 0,0001
PetCO <sub>2</sub> (mmHg)	40,1 ± 2,0	11,0 ± 2,7	16,9 ± 5,5	19,7 ± 4,6	< 0,0001
VCO <sub>2</sub> (ml/min)	95 ± 23	83 ± 20	126 ± 25	114 ± 27	0,001
VCO <sub>2</sub> /V <sub>Te</sub> (ml/l/min)	0,69 ± 0,10	0,28 ± 0,08	0,49 ± 0,10	0,53 ± 0,10	< 0,0001
VCO <sub>2</sub> /V <sub>alv</sub> (ml/l/min)	1,09 ± 0,16	0,40 ± 0,13	0,70 ± 0,16	0,79 ± 0,15	< 0,0001
Slope 2 (mmHg/l)	1414,3 ± 232,5	185,1 ± 66,8	330,7 ± 128,4	441,1 ± 125,0	< 0,0001
Slope 3 (mmHg/l)	56,73 ± 11,86	-1,10 ± 1,16	7,93 ± 10,06	13,02 ± 10,22	< 0,0001
Slope 2/P <sub>E</sub> CO <sub>2</sub>	107,61 ± 33,42	31,15 ± 8,06	38,86 ± 12,09	51,35 ± 12,92	< 0,0001
Slope 3/P <sub>E</sub> CO <sub>2</sub>	4,247 ± 1,188	-0,185 ± 0,210	0,788 ± 0,898	1,366 ± 0,758	< 0,0001
Slope 3/PetCO <sub>2</sub>	1,409 ± 0,247	-0,095 ± 0,108	0,378 ± 0,472	0,603 ± 0,362	< 0,0001
Slope 3/V <sub>Te</sub>	0,427 ± 0,137	-0,004 ± 0,004	0,031 ± 0,037	0,060 ± 0,043	< 0,0001
Intercept Y2 (mmHg)	-48,7 ± 3,7	-9,5 ± 2,1	-15,0 ± 5,8	-19,2 ± 4,8	< 0,0001
Intercept Y3 (mmHg)	35,8 ± 1,7	11,8 ± 2,1	15,7 ± 4,1	18,2 ± 3,0	< 0,0001
P1V (ml)	28,0 ± 5,1	43,5 ± 5,9	41,5 ± 7,4	38,0 ± 6,0	< 0,0001
P2V (ml)	36,0 ± 5,0	63,0 ± 9,3	59,3 ± 11,4	52,7 ± 8,7	< 0,0001
PFI (l/min)	25,5 ± 3,6	38,7 ± 4,9	38,6 ± 7,7	34,6 ± 3,1	< 0,0001
PFE (l/min)	16,3 ± 3,4	49,2 ± 9,8	39,4 ± 16,2	31,8 ± 9,4	< 0,0001
T <sub>i</sub> (s)	0,49 ± 0,06	0,65 ± 0,11	0,57 ± 0,09	0,53 ± 0,12	< 0,0001
T <sub>e</sub> (s)	0,85 ± 0,20	0,74 ± 0,26	0,66 ± 0,21	0,65 ± 0,20	0,0348
Variáveis	Gasometria arterial e hemodinâmica				
	T <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>	P
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	44,92 ± 4,44	48,22 ± 5,97	45,37 ± 5,82	43,52 ± 6,21	0,158
P(a-et)CO <sub>2</sub> (mmHg)	4,8 ± 2,8	37,2 ± 5,8	28,5 ± 4,5	23,8 ± 3,5	< 0,0001
DC (l/min)	4,9 ± 1,0	2,7 ± 1,0	3,6 ± 1,1	3,9 ± 1,3	< 0,003

T<sub>0</sub>: basal; T<sub>1</sub>: *endpoint*; T<sub>2</sub>: 30 min após T<sub>1</sub>; T<sub>3</sub>: 1 h após T<sub>1</sub>; FR: frequência respiratória; V<sub>Malv</sub>: volume minuto alveolar; V<sub>Man</sub>: volume do espaço morto alveolar anatômico; PetCO<sub>2</sub>: pressão parcial do CO<sub>2</sub> ao final da expiração; VCO<sub>2</sub>: produção de CO<sub>2</sub>; V<sub>Te</sub>: volume corrente expiratório; V<sub>alv</sub>: volume corrente alveolar; Slope 2: *slope* da fase 2 do espirograma; Slope 3: *slope* da fase 3 do espirograma; P<sub>E</sub>CO<sub>2</sub>: pressão parcial de CO<sub>2</sub> exalado; Intercept Y2: intersecção do *slope* 2 com o eixo y; Intercept Y3: intersecção do *slope* 3 com o eixo y; P1V: volume da fase 1 do capnograma volumétrico; P2V: volume da fase 2 do capnograma volumétrico; PFI: pico de fluxo inspiratório; PFE: pico de fluxo expiratório; T<sub>i</sub>: tempo inspiratório; T<sub>e</sub>: tempo expiratório; P(a-et)CO<sub>2</sub>: gradiente artério-alveolar de CO<sub>2</sub>; e DC: débito cardíaco.

aumento desse, a acometimentos de vias aéreas (por exemplo, bronquiectasia, fibrose cística ou DPOC).<sup>(7,8)</sup>

Quanto à normalização das seguintes variáveis: VCO<sub>2</sub>/V<sub>Te</sub>; Slope 2 e Slope 3/P<sub>E</sub>CO<sub>2</sub>; e Slope 3/PetCO<sub>2</sub> e Slope 3/V<sub>Te</sub>, essas se fazem necessárias tendo em vista a permitir a comparação delas aos índices equivalentes de excreção do CO<sub>2</sub> (P<sub>E</sub>CO<sub>2</sub>, PetCO<sub>2</sub> e V<sub>Te</sub>, respectivamente).<sup>(9)</sup>

Outras variáveis muito pouco descritas na literatura são o *Intercept* Y2 e o *Intercept* Y3 (ambos em mmHg), os quais acusam aumento ou diminuição do calibre das vias aéreas de condução. Essas variáveis dizem respeito às intersecções dos *slopes* 2 e 3 com o eixo y da curva da VCap, as quais representam uma ampliação matemática da inclinação dos *slopes*. Scheffzek et al.<sup>(10)</sup>

puderam constatar esse acontecimento. No presente estudo houve uma variação significativa dessas duas variáveis (p < 0,0001 para ambas).

Enfim, o presente estudo, através do registro, observação e análise do comportamento das variáveis da mecânica respiratória, sobretudo da VCap, possibilitou o reconhecimento da EPM através dos dados registrados. Tais resultados podem, quando bem aplicados e analisados de forma criteriosa, em muito contribuir para diminuição da morbidade e mortalidade em pacientes que apresentem um quadro clínico sugestivo de EPM.

Novos estudos, sejam experimentais ou clínicos, fazem-se necessários para dar continuidade ao entendimento da doença, bem como suas implicações sobre o sistema cardiorrespiratório.

## REFERÊNCIAS

1. Ferreira JH, Terzi RG, Paschoal IA, Silva WA, Moraes AC, Moreira MM. Mechanisms underlying gas exchange alterations in an experimental model of pulmonary embolism. *Braz J Med Biol Res.* 2006;39(9):1197-204.
2. Moreira MM, Terzi RGG, Paschoal IA, Martins IC, Oliveira EP, Falcão AI. Thrombolysis in massive pulmonary embolism based on the

- volumetric capnography. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95:e97-e99. <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2010001400025>
3. Pereira DJ, Moreira MM, Paschoal IA, Martins IC, Metzke K, Moreno Junior H. Near-fatal pulmonary embolism in an experimental model: hemodynamic, gasometric and capnographic variables. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2011;26(3):462-8. <https://doi.org/10.5935/1678-9741.20110023>
  4. Moreira MM, Terzi RG, Pereira MC, Grangeia Tde A, Paschoal IA. Volumetric capnography as a noninvasive diagnostic procedure in acute pulmonary thromboembolism. *J Bras Pneumol.* 2008;34(5):328-32. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132008000500013>
  5. Schreiner MS, Ieksell IG, Gobran SR, Hoffman EA, Scherer PW, Neufeld GR. Microemboli reduce phase III slopes of CO<sub>2</sub> and invert phase III slopes of infused SF<sub>6</sub>. *Respir Physiol.* 1993;91(2-3):137-54. [https://doi.org/10.1016/0034-5687\(93\)90095-R](https://doi.org/10.1016/0034-5687(93)90095-R)
  6. Schwardt JD, Gobran SR, Neufeld GR, Aukburg SJ, Scherer PW. Sensitivity of CO<sub>2</sub> washout to changes in acinar structure in a single-path model of lung airways. *Ann Biomed Eng.* 1991;19(6):679-97. <https://doi.org/10.1007/BF02368076>
  7. Veronez I, Pereira MC, da Silva SM, Barcaui IA, De Capitani EM, Moreira MM, et al. Volumetric capnography for the evaluation of chronic airways diseases. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014;9:983-9. <https://doi.org/10.2147/COPD.S62886>
  8. da Silva SM, Paschoal IA, De Capitani EM, Moreira MM, Palhares IC, Pereira MC. COPD phenotypes on computed tomography and its correlation with selected lung function variables in severe patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016;11:503-13. <https://doi.org/10.2147/COPD.S90638>
  9. Scherer PW, Gobran S, Aukburg SJ, Baumgardner JE, Bartkowski R, Neufeld GR. Numerical and experimental study of steady-state CO<sub>2</sub> and inert gas washout. *J Appl Physiol* (1985). 1988;64(3):1022-9. <https://doi.org/10.1152/jappl.1988.64.3.1022>
  10. Scheffzek S, Mosing M, Hirt R, Iff I, Moens Y. Volumetric capnography curves as lung function test to confirm bronchoconstriction after carbachol challenge in sedated dogs. *Res Vet Sci.* 2012;93(3):1418-25. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2012.04.010>



## Empiema causado por infecção por *Clostridium septicum* em um paciente com câncer de pulmão

Gabriel Afonso Dutra Kreling<sup>1,a</sup>, Marília Ambiel Dagostin<sup>1,b</sup>, Marcelo Park<sup>2,c</sup>

### AO EDITOR:

Um homem de 58 anos de idade procurou nosso ambulatório com um histórico de perda ponderal há cinco meses (18 kg perdidos no total). Nos últimos dois meses, também apresentou tosse progressiva e dispneia, acompanhadas de dor no peito à direita ao respirar. A tomografia computadorizada (TC) de tórax, realizada para investigação diagnóstica, mostrou uma massa na base pulmonar direita. O paciente foi submetido à biópsia guiada por TC para obtenção de uma amostra de tecido da massa. No dia do procedimento, o paciente apresentava piora dos sintomas de dor torácica, tosse e dispneia, que se associou ao aparecimento de febre 2 dias depois.

A TC (Figura 1) mostrou hidropneumotórax à direita. O paciente foi submetido à toracocentese diagnóstica para obtenção de líquido pleural para análise (Tabela 1), e, posteriormente, à drenagem torácica.

O paciente foi internado e recebeu ceftriaxona e claritromicina. No segundo dia de internação, houve piora clínica, com taquicardia e rebaixamento do nível de consciência. Por conseguinte, o tratamento antibiótico foi modificado para piperacilina/tazobactam. O paciente então desenvolveu síndrome de disfunção de múltiplos órgãos e foi transferido para a UTI. Na admissão à UTI, o índice *Sequential Organ Failure Assessment* era 6 (indicativo de disfunção pulmonar, renal e hepática), e o *Simplified Acute Physiology Score III* era 83. Considerando o estágio avançado da doença e a piora clínica do paciente, optou-se por cuidados paliativos. O paciente morreu confortavelmente no sexto dia de internação. O exame da biópsia da massa pulmonar confirmou o diagnóstico de câncer de pulmão de células não pequenas com baixo grau de diferenciação e extensas áreas de necrose. A cultura do líquido pleural mostrou crescimento de *Clostridium septicum*.

O *C. septicum* é um microrganismo anaeróbio gram-positivo altamente patogênico por causa da ação da toxina alfa e de outras enzimas como a hialuronidase, a fibrinolisinase, a desoxirribonuclease e as hemolisinas.<sup>(1,2)</sup> Relatos indicam que esse microrganismo pode causar necrose tecidual, hemólise, trombose intravascular e coagulação intravascular disseminada.<sup>(3)</sup> Acredita-se que o *C. septicum* esteja presente na flora intestinal normal,<sup>(4)</sup> embora não tenha sido identificado em estudos de cultura de fezes humanas.<sup>(5)</sup>

Sabe-se que a infecção por *C. septicum* está associada a câncer gastrointestinal, de laringe, de mama e de próstata, bem como a malignidades hematológicas. Até

onde sabemos, esta é a primeira descrição de um caso de empiema causado por *C. septicum* em um paciente com câncer de pulmão de células não pequenas.

O *C. septicum* apresenta tropismo para tecidos necróticos, talvez porque a glicólise anaeróbia possa produzir um ambiente ácido que favorece a germinação de esporos de *Clostridium*. Esse ambiente ácido é encontrado em tumores malignos e é provavelmente a porta de entrada para a infecção por *C. septicum*,<sup>(1,4)</sup> que se sabe estar associada a neoplasias, bem como a algumas formas de imunossupressão.<sup>(2)</sup> Duas revisões da literatura sobre infecção por *C. septicum* mostraram que o câncer é encontrado em 80%<sup>(3)</sup> e 85%<sup>(4)</sup> dos casos, respectivamente, sendo o câncer colorretal e as malignidades hematológicas as principais neoplasias. Outras neoplasias relatadas anteriormente, embora menos comuns, foram o câncer de laringe, de mama e de próstata.<sup>(4,6)</sup> Não há relatos de câncer de pulmão associado à infecção por *C. septicum*.

As neoplasias colorretais geralmente apresentam aspecto necrótico, e a leucemia parece predispor o indivíduo a colite pseudomembranosa, lesões agranulocíticas (úlceras ou abscessos) e colite isquêmica, o que pode fazer que áreas do intestino se tornem necróticas ou inflamadas,<sup>(7)</sup> proporcionando portas de entrada para a infecção por *C. septicum*.

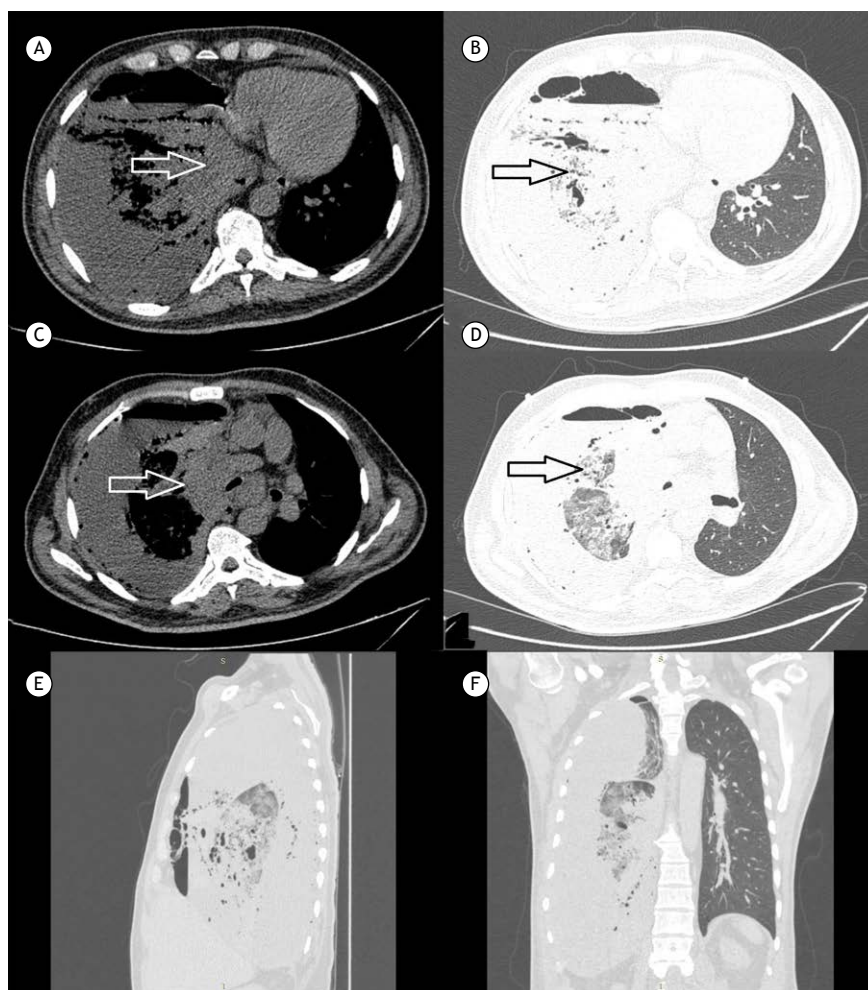
Entre pacientes com infecção por *C. septicum*, a taxa de mortalidade para os que não recebem antibioticoterapia é de praticamente 100%, enquanto a taxa relatada de mortalidade global varia de 48% a 65%.<sup>(1,4)</sup> O *C. septicum* tem capacidade de invasão tecidual agressiva, mesmo na ausência de trauma.<sup>(8)</sup> Constatou-se que o *C. septicum* causa infecções metastáticas em regiões como as meninges, a tireoide, os ossos, as articulações e a câmara anterior do olho.<sup>(1)</sup> As principais formas de apresentação das infecções por *C. septicum* são a bacteremia; o abdome agudo, causado pela sepse; e a mionecrose nas extremidades e no tronco.<sup>(1)</sup> O único caso relatado de empiema causado por *C. septicum* foi em uma mulher imunocompetente com abdome agudo e hérnia interna, junto com encarceramento de fígado e isquemia, o que criou a porta de entrada para o microrganismo.<sup>(9)</sup>

Casos não traumáticos de infecção pleuropulmonar apenas por microrganismos anaeróbios são incomuns e geralmente estão associados a alguma doença crônica ou a comprometimento do sistema imunológico.<sup>(10)</sup> As principais espécies isoladas de *Clostridium* associadas à infecção pleuropulmonar são *C. perfringens* (a espécie mais comum), *C. sordellii*, *C. sporogenes*, *C.*

1. Programa de Residência em Clínica Médica, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

2. Unidade de Terapia Intensiva, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

a. <http://orcid.org/0000-0003-1212-3166>; b. <http://orcid.org/0000-0002-3203-768X>; c. <http://orcid.org/0000-0002-4201-2718>



**Figura 1.** TCs de tórax mostrando volumoso hidropneumotórax no pulmão direito, com atelectasia restritiva quase total (A até F). Nota-se massa peri-hilar afetando os lobos médio e inferior do pulmão direito (seta branca em A e C). No parênquima remanescente do pulmão direito, há consolidações com broncogramas aéreos e bronquiectasias, acompanhadas de opacidades em vidro fosco, sugestivas de processo inflamatório/infecioso (seta preta em B e D).

**Tabela 1.** Características do líquido pleural.

Aspecto	Hemorrágico
pH	6,2
DHL	> 10.000 U/l
Citologia	44.800 células/mm <sup>3</sup>
Glicose	132 mg/dl

DHL: desidrogenase láctica.

*paraputrificum* e *C. bifermentans*.<sup>(10)</sup> A maioria das infecções pleuropulmonares primárias por *Clostridium* resulta de contaminação iatrogênica do espaço pleural. Em um relato de caso e revisão da literatura, foram avaliados 17 casos de infecção pleuropulmonar por *Clostridium* spp. na ausência de histórico de trauma, e constatou-se que 30% desses casos haviam ocorrido após toracocentese ou biópsia, ambas realizadas com

técnicas estéreis.<sup>(10)</sup> No caso aqui relatado, esse foi a provável porta de entrada da infecção por *C. septicum*. A taxa de mortalidade da infecção pleuropulmonar por *Clostridium* spp. é de aproximadamente 30%, e o prognóstico melhora após antibioticoterapia apropriada e drenagem adequada do líquido pleural infectado.<sup>(10)</sup>

Uma limitação de nosso relato é que, em razão do estado funcional limitado do paciente, optamos por não investigar neoplasias concomitantes em outros órgãos ou tecidos. Mesmo assim, diante da forte associação entre a infecção por *C. septicum* e o câncer, pacientes infectados por *C. septicum* devem ser investigados para neoplasia (se não houver outro diagnóstico), principalmente câncer colorretal e malignidades hematológicas, embora outros tipos de câncer não devam ser ignorados.

## REFERÊNCIAS

1. Kornbluth AA, Danzig JB, Bernstein LH. *Clostridium septicum* infection and associated malignancy. Report of 2 cases and review

of the literature. *Medicine* (Baltimore). 1989;68(1):30-7. <https://doi.org/10.1097/00005792-198901000-00002>

2. Johnson S, Driks MR, Tweten RK, Ballard J, Stevens DL, Anderson DJ, et al. Clinical courses of seven survivors of Clostridium septicum infection and their immunologic responses to alpha toxin. *Clin Infect Dis*. 1994;19(4):761-4. <https://doi.org/10.1093/clinids/19.4.761>
3. Panikkath R, Konala V, Panikkath D, Umyarova E, Hardwicke F. Fatal Clostridium septicum infection in a patient with a hematological malignancy. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2014;27(2):111-2. <https://doi.org/10.1080/08998280.2014.11929074>
4. Alpern RJ, Dowell VR Jr. Clostridium septicum infections and malignancy. *JAMA*. 1969;209(3):385-8. <https://doi.org/10.1001/jama.1969.03160160021004>
5. Kopliku FA, Schubert AM, Mogle J, Schloss PD, Young VB, Aronoff DM. Low prevalence of Clostridium septicum fecal carriage in an adult population. *Anaerobe*. 2015; 32:34-6. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2014.12.001>
6. Chew SS, Lubowski DZ. Clostridium septicum and malignancy. *ANZ J Surg*. 2001;71(11):647-9. <https://doi.org/10.1046/j.1445-1433.2001.02231.x>
7. PROLLA JC, KIRSNER JB. THE GASTROINTESTINAL LESIONS AND COMPLICATIONS OF THE LEUKEMIAS. *Ann Intern Med*. 1964;61:1084-103. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-61-6-1084>
8. Srivastava I, Aldape MJ, Bryant AE, Stevens DL. Spontaneous C. septicum gas gangrene: a literature review. *Anaerobe*. 2017; 48:165-171. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2017.07.008>
9. Granok AB, Mahon PA, Biesek GW. Clostridium septicum Empyema in an Immunocompetent Woman. *Case Rep Med*. 2010;2010:231738. <https://doi.org/10.1155/2010/231738>
10. Patel SB, Mahler R. Clostridial pleuropulmonary infections: case report and review of the literature. *J Infect*. 1990;21(1):81-5. [https://doi.org/10.1016/0163-4453\(90\)90738-T](https://doi.org/10.1016/0163-4453(90)90738-T)



No artigo "Recomendações para o manejo da pneumonia adquirida na comunidade 2018", com número de DOI: 10.1590/S1806-37562018000000130, publicado no periódico J Bras Pneumol. 45(5):405-423, na página 411:

Onde se lia:

"Recentemente, um estudo demonstrou que se a **procalcitonina** não cai 50% do seu nível no terceiro dia de tratamento e permanece acima de 75 mg/l, há maior risco de morte em 30 dias.<sup>(54)</sup> Um estudo com 191 pacientes com PAC internados em UTI mostrou que aqueles 66 pacientes com rápido declínio da **procalcitonina** tiveram mortalidade de 4,8%; 81 com declínio lento tiveram 17,3% de mortalidade; e 44 sem redução na **procalcitonina** tiveram mortalidade de 36,4%.<sup>(55)</sup>"

Leia-se:

"Recentemente, um estudo demonstrou que se a **proteína C reativa** não cai 50% do seu nível no terceiro dia de tratamento e permanece acima de 75 mg/l, há maior risco de morte em 30 dias.<sup>(54)</sup> Um estudo com 191 pacientes com PAC internados em UTI mostrou que aqueles 66 pacientes com rápido declínio da **proteína C reativa** tiveram mortalidade de 4,8%; 81 com declínio lento tiveram 17,3% de mortalidade; e 44 sem redução na **proteína C reativa** tiveram mortalidade de 36,4%.<sup>(55)</sup>"



## Índice remissivo de assuntos do volume 44 (1-6) 2018

<b>A</b>		Eosinofilia..... 207
Abandono do hábito de fumar..... 42, 195		Escarro ..... 112
Adolescente ..... 12, 134		Espirometria ..... 299, 449
Adulto jovem ..... 367		Estado nutricional..... 273
Adulto..... 31, 273, 491		Estenose traqueal ..... 486
Alelos ..... 383		Estudos de validação..... 220
Alfa 1-antitripsina ..... 383		Expiração ..... 52
Altitude ..... 65		Extremidade superior ..... 190
Aminoglicosídeos/toxicidade..... 85		
Antituberculosos..... 153		<b>F</b>
Apneia obstrutiva do sono..... 65, 202		Fatores de risco ..... 12, 261, 491
Apoptose..... 378		Fibrinogênio..... 36
Asma/mortalidade ..... 354		Fibrose pulmonar..... 267
Asma ..... 12, 31, 52, 207, 273, 477, 791		Fígado/transplante..... 161
Assistência à saúde..... 125		Fosfopiruvato hidratase/análise..... 18
atitudes e prática em saúde ..... 285		Frequência cardíaca ..... 24
Atividades cotidianas..... 370		Fumar ..... 213, 477
Azul de metileno..... 378		Fumar/epidemiologia..... 398
		Fumar/legislação & jurisprudência..... 398
<b>B</b>		<b>G</b>
Biomarcadores, Brasil..... 55		Genética..... 498
Biópsia guiada por imagem ..... 307		Grupo com ancestrais do continente africano ..... 449
Brasil ..... 354		
<b>C</b>		<b>H</b>
Carcinoma pulmonar de células não pequenas .... 505		Hábito de fumar ..... 99, 367
Cardiopatias ..... 42		Hábito de fumar/efeitos adversos..... 145
Centros de atenção terciária..... 361		Hábito de fumar ..... 42
Choque ..... 237		Hemorragia..... 237
Cifose ..... 5		Hiperidrose ..... 456
Cigarros eletrônicos ..... 367		Hiperidrose/diagnóstico ..... 292
Comportamento do adolescente..... 398		Hiperidrose/epidemiologia..... 292
Composição corporal ..... 315		Hipotensão ..... 237
Conhecimentos..... 285		Hipóxia ..... 390
Consumo de bebidas alcoólicas/efeitos adversos . 145		Hospedeiro imunocomprometido ..... 461
Cooperação do paciente..... 390		Hospitalização ..... 42, 195
Cotina ..... 477		
Criança ..... 134, 498		
Cuidados críticos ..... 118		<b>I</b>
Custos hospitalares..... 184		Ideação suicida ..... 31
		Impedância elétrica ..... 315
		Imuno-histoquímica ..... 18
<b>D</b>		Infecção ..... 227
Diabetes mellitus/prevenção & controle ..... 145		Infecções comunitárias adquiridas..... 261
Diafragma ..... 5		Infecções oportunistas..... 231
Diafragma/fisiologia ..... 220		Infecções pneumocócicas..... 361
Dinâmica não linear ..... 24		Infecções por micobactéria não tuberculosa..... 106
Doença das coronárias ..... 299		Inflamação ..... 378
Doença pulmonar obstrutiva crônica/complicações 36		Inquéritos e questionários..... 202
Doença pulmonar obstrutiva crônica/diagnóstico ... 36		Insuficiência respiratória..... 321, 390
Doença pulmonar obstrutiva crônica..... 5, 24, 202, 213, 285, 299, 315, 390		
Doenças pulmonares intersticiais ..... 267		<b>L</b>
Doenças respiratórias		Lavagem broncoalveolar ..... 231
Drogas ilícitas/efeitos adversos..... 145		
<b>E</b>		<b>M</b>
Eletrocardiografia ..... 456		Micobactérias não tuberculosas/classificação..... 93
Embolia..... 237		Micobactérias não tuberculosas/efeitos de drogas.. 93
Empiema pleural..... 227		Micobactérias não tuberculosas..... 106
Enfisema ..... 383		Microbiologia..... 424
Ensaio de imunoabsorção enzimática..... 18		Microbiota ..... 424
		Mitomicina ..... 486

Modelos logísticos .....	491
Mortalidade hospitalar .....	261
Músculos respiratórios .....	279
Mutação .....	498
Mycobacterium tuberculosis .....	118, 134

## N

Neoplasias da mama .....	469
Neoplasias pulmonares .....	18
Neoplasias pulmonares/diagnóstico .....	55
Neoplasias pulmonares/epidemiologia .....	55
Neoplasias pulmonares/terapia .....	55
Neoplasias .....	307

## O

Obesidade .....	202, 207, 510
Óxido nítrico .....	52
Oxigenoterapia .....	390

## P

Pacientes internados .....	195
Perda auditiva .....	85
Perda de peso .....	505
Pneumonia/diagnóstico .....	405
Pneumonia/prevenção & controle .....	405
Pneumonia/terapia .....	405
Pneumonia/tratamento farmacológico .....	405
Pneumonia .....	261
Pneumonite por radiação .....	469
Pneumopatias .....	93, 106
Pneumopatias/etiologia .....	134
Polissonografia .....	65
População rural .....	354
População urbana .....	354
Produtos do tabaco .....	49
Proteinose alveolar pulmonar .....	231
Pulmão .....	307
Pulmão/transplante .....	161

## Q

Qualidade de vida .....	273, 292
-------------------------	----------

## R

Radiografia .....	161, 220
Radioterapia .....	469
Receptores de ativador de plasminogênio tipo uroquinase .....	36
Recidiva .....	24
Reperusão .....	237
Reprodutibilidade dos testes .....	220, 285
Resistência física .....	190
Respiração artificial .....	118, 184, 321
Resultado do tratamento .....	125

Resultado do tratamento: Hábito de fumar .....	99
Rim/transplante .....	161
Rinite alérgica .....	31

## S

Saúde do adolescente .....	49
Saúde escolar .....	49
Saúde pública .....	398
Simpatetomia .....	456
Síndrome de hipoventilação por obesidade .....	510
Síndrome de imunodeficiência adquirida .....	118
Síndromes da apneia do sono .....	279
Sistema imunológico .....	424
Sistema nervoso autônomo .....	24
Sistema nervoso simpático .....	24
Sobrepeso .....	207
Sorotipagem .....	361
Suporte ventilatório interativo .....	321

## T

Tabagismo .....	195
Técnicas de diagnóstico molecular .....	112
Terapia respiratória .....	184
Terapia trombolítica .....	237
Teste de esforço .....	190, 370, 456, 469
Teste tuberculínico .....	461
Testes de função respiratória .....	213, 279, 469
Teste de esforço .....	190, 370
Testes de função .....	279
Testes de função respiratória .....	213, 279
Tolerância ao exercício .....	190, 267, 279
Tomografia computadorizada por raios X .....	161, 299
Toracostomia .....	227
Transplante de pulmão .....	378
Tratamento de emergência .....	125
Tratamento de ferimentos com pressão negativa .....	227
Traumatismo por reperusão .....	378
Tuberculose extensivamente resistente a drogas .....	153
Tuberculose pulmonar/prevenção & controle ... ..	134
Tuberculose pulmonar .....	161
Tuberculose extensivamente resistente a drogas .....	153
Tuberculose/diagnóstico .....	112, 125
Tuberculose/epidemiologia .....	145
Tuberculose/prevenção & controle .....	145
Tuberculose/terapia .....	153
Tuberculose .....	85, 99, 461

## U

Unidades de terapia intensiva .....	184
-------------------------------------	-----

## V

Valores de referência .....	370, 449
Ventilação não invasiva .....	510





## Índice remissivo de autores do volume 44 (1-6) 2018

### A

Adelina Branca Madeira Pereira .....	433
Adelmir Souza-Machado .....	207
Adelmo Inácio Bertolde.....	249
Adrian Rendon .....	73, 153, 347
Adriana Rodrigues Barretto .....	93
Afonso Luís Barth .....	106
Afrânio Lineu Kritski.....	71, 73, 77, 85, 118
Aglaia Moreira Garcia Ximenes.....	486
Alberto Cukier.....	299, 383
Alessandro Graziani .....	244
Alessandro Wasum Mariani.....	227
Alexandra Brito de Souza.....	118
Alexandre Figueiredo Zobiole.....	367
Alfeu Tavares França .....	439
Alice de Medeiros Zelmanowicz .....	505
Alimuddin Zumla .....	71, 153
Aline Almeida Gulart .....	285
Aline Fernanda Barbosa Bernardo.....	24
Aline Pedrini.....	220
Aline Silva Lima-Matos .....	207
Álvaro Augusto Cruz.....	477
Álvaro Augusto Cruz.....	207
Alvaro J Ruíz .....	65
Ana Luisa Godoy Fernandes.....	253
Ana Luiza Curi Hallal .....	49
Ana Luiza Schneider Moreira .....	505
Ana Maria Paixão Barroso .....	436
Ana Paula Ferreira .....	456
Ana Rita Diegues Linhas .....	436
Ana Roberta Fusco da Costa.....	93
Anamaria Fleig Mayer.....	285, 315, 370
André Luis Pereira de Albuquerque.....	1, 469
André Luiz Bertani .....	42
André Moreno Morcillo.....	245
Andre Nathan Costa .....	405, 424, 442, 519
André Salem Szklo.....	398
Andréia Guedes Oliva Fernandes .....	477
Anreza Madeira Macario .....	49
Anete Trajman.....	168
Angela Santos Ferreira Nani .....	195
Angélica Teresa Biral .....	42
Anísio Francisco Soares .....	279
Anna Cristina Calçada Carvalho .....	77, 134
Anna Myrna Jaguaribe de Lima .....	279
Anne Kastelianne França da Silva .....	24
Antonio Carlos Ferreira Campos .....	195
Antônio Carlos Portugal Gomes .....	335
Antônio Fernando Boing.....	49
Antonio José Maria Cataneo .....	292, 486
Antonio Rahal Junior .....	307
Antonio Ruffino-Netto.....	85
Artur Katz.....	55
Augusto Kreling Medeiros.....	335

### B

Bashir Mnene Matata.....	505
Beuy Joob .....	434
Bianca Carmona .....	190
Bolívar Vivar-Aburto .....	31
Brenda O'Neill .....	285
Bruna Estima Leal.....	5, 220
Bruna Peruzzo Rotta.....	184
Bruna Piloto.....	167

Bruno Guedes Baldi.....	231, 522
Bruno Hochhegger ...	3, 83, 161, 182, 259, 352, 447
Bruno Valle Pinheiro .....	321

### C

Caio Julio Cesar dos Santos Fernandes.....	167, 237
Camila Correia Machado .....	498
Camila Hino Verdelho .....	334
Camila Hirotsu .....	449
Cardine Martins dos Reis.....	315, 370
Carla Loredó .....	99
Carlos Alberto de Castro Pereira.....	267, 449
Carlos Eduardo Rochitte.....	299
Carlos Gil Ferreira .....	55
Carlos Henrique Barrios .....	55
Carlos JardimDaniel Waetge .....	173
Carlos Roberto Ribeiro Carvalho.....	125, 231
Carlos Vianna Poyares Jardim .....	237
Carolina Bonfanti Mesquita.....	390
Carolina de Souza-Machado .....	477
Carolina Fu .....	184
Caroline Knaut .....	390
Cássio da Cunha Ibiapina.....	12
Cecilia Maria Patino.....	4, 84, 183, 260, 353, 448
Chiara Carli Moretti .....	244
Cinthia Callegari Barbisan .....	335
Cintia Laura Pereira de Araujo .....	315
Clarice Tanaka.....	184
Clarissa Baldotto .....	55
Clarissa Mathias .....	55
Claudete Aparecida Araújo Cardoso .....	134
Claudia Bonadiman de Lima .....	367
Claudia Fontoura Dias .....	106
Claudia Helena de Abreu Nunes .....	505
Cláudia Ribeiro de Andrade .....	12
Claudia Soares .....	491
Clemax Couto Sant'Anna.....	134
Constança Margarida Sampaio Cruz.....	477
Cynthia Pessoa das Neves.....	118
Cynthia Rocha Dullius.....	361

### D

Daniele Cristina Cataneo.....	486
Daniele Cristina Cataneo.....	292
Danielle Cristina Silva Climaco.....	279
Darlan Laurício Matte .....	213
David Luiz Góes.....	220
Denise Rossato Silva ...	71, 73, 77, 82, 145, 153, 347
Dick Menzies.....	168
Diego da Silva Vasconcellos.....	477
Dina Visca .....	153
Dirceu Solé.....	12
Djalma Rabelo Ricardo .....	456
Douglas Zaione Nascimento .....	69

### E

Edmilton Pereira de Almeida.....	456
Edson Marchiori.....	3, 83, 161, 171, 182, 247, 259, 335, 352, 447
Eduardo Belisario Falchetto .....	337
Eduardo Henrique Bonini .....	145
Eduardo Nani Silva.....	195
Eduardo Vieira Ponte.....	207
Elaine Paulin .....	5, 220

Eldsamira Mascarenhas .....	55
Elena Prina .....	125
Eliana Dias Matos .....	112
Eliana Zandonade .....	249
Eliandra da Silveira de Lima .....	498
Eliane Cardoso dos Santos Souza .....	299
Eliane Mancuzo .....	449
Eliane Viana Mancuzo .....	267
Eliseu Alves Waldman .....	125
Ellen Caroline Toledo do Nascimento .....	519, 522
Emílio Augusto Campos Pereira de Assis .....	378
Emilio Pizzichini; .....	213, 383
Erica Nishida Hasimoto .....	292
Ester Moraes Avila .....	227
Ethel Leonor Maciel .....	249
Eveline Montessi Nicolini .....	456
Evelyn Lazaridis .....	491

## F

Fabiana Damasceno Almeida .....	190
Fabio Biscegli Jatene .....	378
Fábio Eiji Arimura .....	231
Fabiola Adelia Perin .....	69
Federica Mirici Cappa .....	244
Felipe Marques da Costa .....	424
Felipe Moraes dos Santos .....	491
Fernanda Carvalho de Queiroz Mello...71, 77, 82, 145	
Fernanda Rodrigues Fonseca .....	315, 370
Fernanda Sales da Cunha .....	439
Fernando Luiz Cavalcanti Lundgren .....	343, 405
Flávia Duarte Montessi .....	456
Flávio Danilo Mungo Pissulin .....	202
Flávio Ferlin Arbex .....	145
Franciele Marques Vanderlei .....	24
Francine Cavalli .....	213
Francine Maria de Almeida .....	378
Francis Lopes Pacagnelli .....	202
Francisca Alexandra Gavilanes Oleas .....	167, 237
Francisco Beraldi-Magalhães .....	118
Franco Andres Del Pozo .....	112
Frederico Leon Arrabal Fernandes .....	299, 383

## G

Gabriel Afonso Dutra Kreling .....	529
Gabriel Sartori Pacini .....	505
Gabriela Pimentel Pinheiro .....	477
Gabriele Carra Forte .....	273
Gaetano Rea .....	171, 247
Gehan Hassan AboEl-Magd .....	36
Geraldo Lorenzi Filho .....	510
Giane Amorim Ribeiro-Samora .....	190
Gilberto de Castro Jr .....	55
Gilberto de Lima Lopes .....	55
Giorgia Dalpiaz .....	171, 247
Giovana Zarpellon Mazo .....	370
Giovanni Battista Migliori71, 73, 118, 134, 153, 347	
Giovanni Sotgiu .....	347
Gişela Unis .....	106
Gláucia Zanetti .....	3, 83, 182, 259, 352, 447
Glenda Moraes Gonçalves .....	93
Grupo Brasileiro de Oncologia Torácica .....	55
Guilherme de Abreu Rodrigues .....	227
Guilherme Watte .....	505
Gustavo Werutsky .....	55

## H

Helen Naemi Honma .....	245
Heloisa de Andrade Carvalho .....	55, 469
Hiran Chrishantha Fernando .....	307
Hisbello da Silva Campos .....	354
Hongbin Wang .....	18

## I

Iara Teixeira de Araújo .....	337
Ilma Aparecida Paschoal .....	525
Irai Luis Giacomelli .....	161
Irma Godoy .....	42, 390
Isaac Vieira Secundo .....	279
Ismari Perini Furlaneto .....	93
Ives Pereira da Luz Júnior .....	477

## J

Jaime Morales-Romero .....	31
Jan E. Zejda .....	52
Janaina Danielle Pessi .....	299
Janete Maria da Silva .....	184
Jan-Willem Affenaar .....	347
Jaques Tabacof .....	55
Jefferson Luis de Barros .....	202
Jeovany Martínez-Mesa .....	55
Jeremiah Muhwa Chakaya .....	347
Joanna Cohen .....	49
João Bruno Ribeiro Machado Lisboa .....	227
João Filipe Alves Mesquita Rosinhas .....	433
João Marcos Salge .....	299, 469
Jonas Ramos .....	168
Jorge Montessi .....	456
Jose da Silva Moreira .....	505
José Antônio Baddini-Martinez .....	257
José Elabras Filho .....	439
José Laerte Rodrigues da Silva Júnior .....	251
José Leonidas Alves Jr .....	237
José Miguel Chatkin .....	477
José Miguel Chatkin .....	361
José Raúl Ortiz-Peregrina .....	31
José Ricardo Bandeira de Oliveira Filho .....	510
José Roberto Lapa e Silva .....	99, 354
José Tadeu Colares Monteiro .....	93, 435
José Ueleres Braga .....	249
José Vassallo .....	245
Juliana Barbosa Goulardins .....	184
Juliana Carvalho Ferreira .....	4, 84, 183, 260, 321, 353, 448
Juliana Pereira Franceschini .....	307
Juliana Pires Viana de Jesus .....	207
Juliano Ribeiro de Andrade .....	307
Julio Cesar Castellanos-Ramírez .....	65
Julio Croda .....	77

## K

Kamil Barański .....	52
Karla Anacleto de Vasconcelos .....	85
Karla Valéria Batista Lima .....	93
Karoliny dos Santos .....	285
Karynna Pimentel Viana .....	491
Katerine Cristhine Cani .....	285
Kátia de Paula Farah .....	461
Katiana Murieli da Rosa .....	498
Kelli Borges dos Santos .....	378
Konradin Metze .....	525

## L

Lair Zambon .....	245
Laís Manata Vanzella .....	24
Larissa Voss Sadigursky .....	449
Laura Cunha Rodrigues .....	125
Laura Fuchs Bahlis .....	261
Laura Miranda de Oliveira Caram .....	42, 390
Leonardo Araújo Pinto .....	498
Lessandra Michelim .....	405
Lia D'Ambrosio .....	153
Lihong Zhang .....	18
Liliana Otero-Mendoza .....	65

Liranei Limoeiro Lima .....	477
Liria Yuri Yamauchi.....	175
Liseane Gonçalves Lisboa.....	5
Luane Marques de Mello .....	477
Luane Marques de Mello .....	207
Luciana de Souza Nunes .....	106
Luciana Dias Chiavegato .....	176
Luciana Tamie Kato Morinaga .....	237
Luciana Tarbes Saturnino.....	491
Luciana Zani .....	361
Luciano de Souza Viana .....	55
Luciano Passamani Diogo.....	261
Lúcio Botelho .....	49
Ludhmila Abrahão Hajjar .....	442
Luís Guilherme Val Rodrigues .....	367
Luiz Carlos Marques Vanderlei .....	24
Luiz Claudio Martins .....	525
Luiz Henrique Araujo.....	55
Luzielio Alves Sidney-Filho .....	505

## M

Maaly Mohamed Mabrouk.....	36
Maiara Almeida Aldá.....	202
Maiara dos Santos Carneiro.....	106
Manuela Brisot Felisbino .....	383
Manuela Karloh .....	213, 285, 315, 370
Mara Rúbia Figueiredo .....	405
Marcela Muñoz-Torrico .....	145, 153
Marcelo Alcantara Holanda.....	321
Marcelo Barros .....	505
Marcelo Cordeiro-Santos.....	118, 168
Marcelo de Souza Cruz .....	55
Marcelo Fouad Rabahi.....	73, 145, 251
Marcelo Holanda .....	405
Marcelo Park .....	529
Marcelo Velloso .....	190
Márcia Aparecida Gonçalves .....	5, 220
Marcia Danielle Ferreira .....	118
Marcia Margaret Menezes Pizzichini .....	213
Marcos Abdo Arbex .....	145, 153
Marcos César Santos de Castro.....	195
Marcos Mello Moreira .....	525
Marcos Naoyuki Samano.....	442
Marcus Barreto Conde .....	99, 251
Marcus da Matta Abreu.....	378
Marcus Vinicius Pereira .....	525
Margareth Pretti Dalcolmo.....	71, 77, 82, 93, 153
Margarida Carmo Pinho Dias.....	436
Maria Alenita de Oliveira .....	341
Maria Cecília Nieves Maiorano de Nucci .....	383
Maria das Graças Ceccato .....	461
Maria de Fátima Militão de Albuquerque .....	168
Maria F Wakoff-Pereira .....	168
Maria Luiza Hennemann.....	273
Maria Luiza Lopes .....	93
Maria Raquel Soares .....	267
Maria Vera Cruz de Oliveira Castellano .....	178
Mariana Araújo Pereira .....	112
Mariana Rodrigues Gazzotti .....	491
Mariana Schettini-Soares .....	442
Marilda Casela.....	112
Marília Ambiel Dagostin .....	529
Maria Pereira .....	161
Marques da Costa .....	519
Martha Maria de Oliveira .....	77
Martín Bedolla-Barajas .....	31
Martín Robles-Figueroa .....	31
Matheus Zanon.....	505
Maurício Wesley Perroud Jr.....	245
Mauro Gomes.....	254, 405
Mauro Zukin .....	55
Michelle Cailleaux-Cezar .....	99

Michelle Gonçalves de Souza Tavares.....	5, 220
Milena Mako Suesada .....	469
Mina Gaga .....	153
Mônica Corso Pereira .....	405
Mônica Maria Moreira Delgado Maciel.....	461

## N

Nicholas Oliveira Duarte .....	334
Norma Angélica Pulido-Guillén .....	31

## O

Olívia Meira Dias.....	522
Otávio Tavares Ranzani.....	125

## P

Pablo Rydz Pinheiro Santana .....	335
Pammela Jacomeli Lembi .....	337
Patrícia Hidalgo-Martínez .....	65
Paula Cristina Andrade Almeida .....	207
Pauliane Vieira Santana .....	1
Paulo Camargos .....	12
Paulo de Tarso Roth Dalcin .....	273
Paulo José Zimermann Teixeira .....	405
Paulo Manuel Pêgo-Fernandes .....	227, 378, 442
Pedro Daibert de Navarro.....	461
Pedro De Marchi .....	55
Pedro Eduardo Muniz Flores .....	367
Pedro Henrique Cunha Leite .....	442
Pedro Rodrigues Genta .....	510
Philip C Hill .....	168
Plínio dos Santos Ramos .....	456
Priscila Mina Falsarella .....	307

## R

Rafael Dahmer Rocha .....	307
Rafael José Vargas Alves.....	505
Rafael Kenji Fonseca Hamada .....	378
Rafael Stelmach .....	299, 491
Raissa Carolina de Assis Pinheiro .....	367
Raquel Cristina Lins Mota.....	477
Raquel Duarte.....	73, 145, 153
Rebeca Melo Zurita .....	367
Regina Maria Carvalho-Pinto.....	299, 383
Renata dos Santos Vasconcelos .....	321
Renata Ferrari .....	390
Renata Ongaratto .....	498
Ricardo Beneti.....	202
Ricardo David Couto.....	477
Ricardo de Amorim Corrêa .....	337, 405
Ricardo de Souza Kuchenbecker.....	261
Ricardo Martins .....	405
Ricardo Mingarini Terra .....	55, 227
Ricardo Sales dos Santos .....	307
Roberta Karla Salles.....	424, 519
Roberta Rodolfo Mazzali Biscaro.....	370
Roberto Hess de Souza.....	49
Roberto Schuhmacher Neto .....	161
Rodney Silva .....	405
Rodolfo Augusto Bacelar de Athayde .....	231, 519, 519
Rodolfo Mendes Queiroz .....	334
Rodrigo Abensur Athanazio .....	405, 424
Rodrigo Caruso Chate.....	522
Rodrigo Gobbo Garcia.....	307
Rogério de Souza.....	237
Rogério Pazetti .....	378
Rogério Souza .....	350, 445
Ronaldo Adib Kairalla.....	231, 522
Ronaldo Albuquerque Ribeiro .....	55
Ronir Raggio Luiz.....	354
Rosella Centis .....	73
Rosemeri Maurici da Silva .....	405

Ruy de Camargo Pires-Neto..... 184

## S

Sadi Marcelo Schio.....	69
Samanta Queiroz dos Santos.....	112
Sandra Costa Fuchs.....	261
Sara Maria Castelo Branco Soares.....	433
Sérgio Duarte Dortas Júnior.....	439
Sérgio Telles de Oliva.....	477
Sérgio Tufik.....	449
Silke Anna Thereza Weber.....	202
Silmeia Garcia Zanati Bazan.....	390
Silvana Maria Monte Coelho Frota.....	85
Silvana Spíndola de Miranda.....	449, 461
Silvânia Maria Andrade Cerqueira.....	112
Sílvia Aline dos Santos Andrade.....	42
Sílvia de Souza Campos Fernandes.....	12
Silvia Radwanski Stuart.....	469
Silvia Vidal Campos.....	424
Simon Tiberi.....	153
Simone Aparecida Vieira Rocha.....	213
Simone Maria Martini De David.....	106
Sofia Asioli.....	171, 247
Solange Oliveira Rodrigues Valle.....	439
Songeli Menezes Freire.....	112
Sonia Maria Faresin.....	253
Spencer Marcantonio Camargo.....	69
Stefania Damiani.....	247
Stefano Fanti.....	171
Stephan Adamour Soder.....	69
Stephan Philip Leonhardt Altmayer.....	505
Susanna Esposito.....	347
Suzana Erico Tanni.....	42, 390
Suzana Tanni Minamoto.....	202

## T

Talita Jacon Cezare.....	42
Talitha Comaru.....	498
Tania Janaudis-Ferreira.....	190
Tânia Maria Cavalcante.....	398
Tarciane Aline Prata.....	449

Tarcísio Albertin dos Reis.....	292
Tatiana Dias de Carvalho.....	24
Tatiana Galvão Alves.....	73
Tatiana Galvão.....	145
Teresa Yae Takagaki.....	469
Terezinha Miceli Martire.....	134
Thaiane Rispoli.....	498
Thais de Oliveira Casela.....	112
Thais de Sá Brito.....	354
Thais Garcia.....	42
Thays Maria da Conceição Silva Carvalho.....	279
The Respira Floripa Group.....	213

## U

Ubiratan Paula Santos.....	345
----------------------------	-----

## V

Valéria Maria Augusto.....	145
Valmar Bião Lima.....	477
Valmar Bião Lima.....	207
Vanessa Pereira Lima.....	190
Veronica Moreira Amado.....	180
Victor Francisco Figueiredo Rocha Soares e Silva.....	367
Victória d'Azevedo Silveira.....	498
Vilma Aparecida da Silva Fonseca.....	195
Viroj Wiwanitkit.....	434
Vladmir Cláudio Cordeiro de Lima.....	55

## W

Wânia da Silva Carvalho.....	461
Wellington Pereira Yamaguti.....	5, 220
Wemerson José Corrêa de Oliveira.....	367
Wolney de Andrade Martins.....	195

## X

Xuejun Dong.....	18
------------------	----

## Y

Yvonbergues Ramon dos Santos Silva.....	477
---	-----



## Relação de revisores do volume 44 (1-6) 2018

**Adalberto Sperb Rubin** - Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre - Porto Alegre - RS  
**Ada Clarice Gastaldi** - Universidade de São Paulo - Ribeirão Preto - SP  
**Adelmir Souza-Machado** - Universidade Federal da Bahia - Salvador - BA  
**Adriana Claudia Lunardi** - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP  
**Adyleia Aparecida Dalbo Contrera Toro** - Universidade Estadual de Campinas - Campinas - SP  
**Alberto José de Araújo** - Universidade Federal do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro - RJ  
**Alberto Cukier** - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP  
**Alexandre Almeida** - Universidade Federal do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro - RJ  
**Alexandre Dias Mançano** - Hospital Anchieta - Taguatinga - DF  
**Alexandre Pepe Ambrozini** - Universidade Estadual Paulista "Julio de Mesquita Filho" - Marília - SP  
**Alfredo Nicodemos Cruz Santana** - HRAN da Faculdade de Medicina da ESCS - Brasília - DF  
**Aline Andrea Cunha** - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul - Porto Alegre - RS  
**Aline Almeida Gulart** - Universidade do Estado de Santa Catarina - Florianópolis - SC  
**Ana Carolina Peçanha Antonio** - Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre - RS  
**Ana Gelatti** - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul - Porto Alegre - RS  
**Ana Luíza Moreira** - Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre - Porto Alegre - RS  
**Ana Panico** - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP  
**Ana Paula B. Moschione Castro** - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP  
**Ana Paula Santos** - Universidade do Estado do Rio de Janeiro  
**Anderson Garcez** - Department of Medical Epidemiology and Biostatistics, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden.  
**Anderson José** - Universidade Nove de Julho - São Paulo - SP  
**Angela John** - Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre - RS  
**Antonio Bugalho** - Universidade Nova de Lisboa - Lisboa - Portugal.  
**Aquiles Camelier** - Universidade Federal da Bahia - Salvador - BA  
**Arnaldo Peixoto** - Universidade Federal do Ceará - Fortaleza - CE  
**Andre Luis Pereira de Albuquerque** - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP  
**Anete Trajman** - Universidade Gama Filho - Rio de Janeiro - RJ  
**Anna Carvalho** - Fundação Oswaldo Cruz - Rio de Janeiro - RJ  
**Arthur Soares Souza Júnior** - Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto - São José do Rio Preto - SP  
**Bárbara Porto** - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul - Porto Alegre - RS  
**Bruna Silveira** - Universidade Federal de Minas Gerais - Belo Horizonte - MG  
**Bruna Benso** - Pontifícia Universidad Católica de Chile - Santiago - Chile.  
**Bruna Mamprim Piloto** - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP  
**Bruno Macedo** - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP  
**Benoit Bibas** - Universidade de São Paulo - São Paulo - 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 Hochhegger** - Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre - RS  
**Camila Schivinsky** - Universidade do Estado de Santa Catarina - Florianópolis - SC  
**Carla Malaguti** - Universidade Federal de Juiz de Fora - Juiz de Fora - MG  
**Carlos Camillo** - Universidade Estadual de Londrina - Londrina - PR  
**Carlos Gustavo Verrastro** - Universidade Federal de São Paulo - São Paulo - SP  
**Carlos Jerjes Sanchez-Díaz** - Instituto de Cardiología y Medicina Vascular, TecSalud, Nuevo León, México.  
**Carlos Luna** - Hospital de Clinicas Jose de San Martin - Buenos Aires - Argentina  
**Carlos Tietboehl** - Secretaria da Saúde do Rio Grande do Sul - Porto Alegre - RS  
**Carlos Toufen** - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP  
**Carlos Uchoa** - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP  
**Carmelita Ribeiro** - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP  
**Carolina Bonfanti Mesquita** - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" - Botucatu - SP  
**Carolina Maia Martins Sales** - Universidade Federal do Espírito Santo - Vitória - ES  
**Cassiano Teixeira** - Hospital Moinhos de Vento - Porto Alegre - RS  
**Christiano Perin** - Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre - RS  
**Cintia Johnston** - Universidade Federal de São Paulo - São Paulo - SP  
**Ciro Kirchenchtein** - Universidade Federal de São Paulo - São Paulo - SP  
**Clarissa Mathias** - Núcleo de Oncologia da Bahia - Salvador - BA  
**Claudia Costa** - Universidade do Estado do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro - RJ  
**Claudia Santana** - Complexo Hospitalar Heliópolis - São Paulo - SP  
**Cláudio José Augusto** - Fundação Ezequiel Dias - Belo Horizonte - BH  
**Cleiriston Queiroz** - Universidade Federal da Bahia - Salvador - BA  
**Cristina Coelho** - Universidade Federal de Juiz de Fora - Juiz de Fora - MG  
**Cristino Oliveira** - Universidade Federal de Juiz de Fora - Juiz de Fora - MG  
**Carlos Antônio Riedi** - Universidade Federal do Paraná - Curitiba - PR  
**Clemax Couto Sant`Anna** - Universidade Federal do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro - RJ  
**Dagoberto Godoy** - Universidade de Caxias do Sul - Caxias do Sul - RS  
**Daniela Blanco** - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul - Porto Alegre - RS  
**Daniella Vento** - Universidade Estadual de Goiás - Goiânia - GO  
**Danielle Bedin** - Universidade Federal de São Paulo - São Paulo - SP

**Dayane Montemezzo** - Universidade do Estado de Santa Catarina - Florianópolis - SC  
**Denise Arakaki-sanchez** - Secretaria de Estado da Saúde do Distrito Federal - Brasília - DF  
**Deniz Köksal** - Hacettepe University Medical School - Ankara - Turkey  
**Diana Penha** - Liverpool Heart and Chest Hospital and Liverpool University Hospital, Manchester - England  
**Daniele Cristina Cataneo** - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" - Botucatu - SP  
**Danilo Cortozi Berton** - Santa Casa de Porto Alegre - Porto Alegre - RS  
**Dante Luiz Escuissato** - Universidade Federal do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro - RJ  
**Darcy Ribeiro Pinto Filho** - Universidade de Caxias do Sul - Caxias do Sul - RS  
**Denise Rossato Silva** - Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre - RS  
**Eanes Delgado Barros Pereira** - Universidade Federal do Ceará - Fortaleza - CE  
**Ebru Calik-Kutukcu** - Hacettepe University Medical School - Ankara - Turkey  
**Edson Marchiori** - Universidade Federal do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro - RJ  
**Eduardo Costa** - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP  
**Eduardo Netto** - Universidade Federal da Bahia - Salvador - BA  
**Eduardo Ponte** - Faculdade de Medicina de Jundiaí - Jundiaí - SP  
**Emanuele Pontali** - Ente Ospedaliero Ospedali Galliera - Genova - Italy  
**Erlene Roberta Ribeiro dos Santos** - Universidade Federal de Pernambuco - Vitória de Santo Antão - PE  
**Ersin Gunay** - Afyon Kocatepe University - Afyonkarahisar - Turkey  
**Eliana Dias Matos** - Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública - Salvador - BA  
**Elnara Márcia Negri** - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP  
**Fabio José Souza** - Universidade do Extremo Sul Catarinense - Criciúma - SC  
**Fabio Santos Lira** - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" - Presidente Prudente - SP  
**Felipe von Ranke** - Universidade Federal do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro - RJ  
**Fernanda Balzan** - Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre - RS  
**Fernanda Lanza** - Universidade Nove de Julho - São Paulo - SP  
**Fernanda Lopes** - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP  
**Fernanda Madeiro Leite Viana** - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP  
**Fernando Guimarães** - Centro Universitário Augusto Motta - Rio de Janeiro - RJ  
**Fernando Santini** - Hospital Sírio-libanês - São Paulo - SP  
**Fernando Luiz Westphal** - Universidade Federal do Amazonas - Manaus - AM  
**Flavio Vasconcelos** - Universidade Federal do Pará - Belém - PA  
**Francisca Gavilanes** - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP  
**Francisco Pedra** - Fundação Oswaldo Cruz - Rio de Janeiro - RJ  
**Fábio Aguiar** - Universidade Federal do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro - RJ  
**Fabio Jose Haddad** - A.C. Camargo Cancer Center - São Paulo - SP  
**Fábio Pitta** - Universidade Estadual de Londrina - Londrina - PR  
**Fabrcício Martins Valois** - Universidade Federal do Maranhão - São Luis - MA  
**Federico Enrique Garcia Cipriano** - Universidade de São Paulo - Ribeirão Preto - SP  
**Fernanda Camelier** - Universidade Federal da Bahia - Salvador - BA  
**Fernando Augusto de Lima Marson** - Universidade Estadual de Campinas - Campinas - SP  
**Fernando Didier** - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP  
**Frederico Leon Arrabal Fernandes** - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP  
**Gabriela Barni** - Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre - RS  
**Gaetano Caramori** - Università degli Studi di Messina - Messina - Italy  
**Giovanni Battista Migliori** - Director WHO Collaborating Centre for TB and Lung Diseases, Fondazione S. Maugeri, Care and Research Institute, Tradate, Italy  
**Guilherme Costa** - Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira - Recife - PE  
**Guilherme Fregonezi** - Universidade Federal do Rio Grande do Norte - Natal - RN  
**Guilherme Gouveia** - Universidade Federal do Piauí - Parnaíba - PI  
**Guilherme Watte** - Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre - RS  
**Gustavo Prado** - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP  
**Gláucia Zanetti** - Universidade Federal do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro - RJ  
**Hélio Minamoto** - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP  
**Hugo Oliveira** - Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre - RS  
**Hugo Yoo** - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" - Botucatu - SP  
**Igor Polonio** - Santa Casa de São Paulo - São Paulo - SP  
**Ilda Godoy** - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" - Botucatu - SP  
**Ilka Santoro** - Universidade Federal de São Paulo - São Paulo - SP  
**Ilma Paschoal** - Universidade Estadual de Campinas - Campinas - SP  
**Irene Torres-Sánchez** - University of Granada - Granada - Spain  
**Israel Maia** - Hospital Nereu Ramos - Florianópolis - SC  
**Ivan Solovic** - The International Union Against Tuberculosis and Lung Disease - Vysne Hagy, Slovakia  
**Ivone Ferreira** - Toronto Western Hospital Asthma Center - Ontário - Canada  
**Irma de Godoy** - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" - Botucatu - SP  
**Jeferson Ferreira** - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP  
**Jefferson Freitas** - Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo - São Paulo - SP  
**Jefferson Gross** - A.C. Camargo Câncer Center - São Paulo - SP  
**Jorge de Barros Afiume** - Instituto Clemente Ferreira - São Paulo - SP  
**José Ângelo Rizzo** - Universidade Federal de Pernambuco - Recife - PE  
**José Barreto Neto** - Universidade Federal de Sergipe - Aracaju - SE  
**José Dirceu Ribeiro** - Universidade Estadual de Campinas - Campinas - SP  
**José Eduardo Delfini Caçado** - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP  
**Jose Leonidas Alves-Jr** - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP  
**José Antônio Baddini Martinez** - Universidade de São Paulo - Ribeirão Preto - SP  
**José Miguel Chatkin** - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul - Porto Alegre - RS  
**Jose da Silva Moreira** - Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre - RS

**José Ribas Milanez de Campos** - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP  
**José Gustavo Romaldini** - Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo - São Paulo - SP  
**Juan Carlos Calderon Soriano** - Universidade Federal do Espírito Santo - Vitória - ES  
**Juliana Araujo** - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP  
**Juliana Carvalho Ferreira** - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP  
**Julio Croda** - Universidade Federal de Grande Dourados - Dourados - MS  
**Karin Storre** - Universidade Federal do Paraná - Curitiba - PR  
**Karina Furlanetto** - Universidade Estadual de Londrina - Londrina - PR  
**Katya Rigatto** - Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre - Porto Alegre - RS  
**Klaus Loureiro Irion** - Liverpool Heart and Chest Hospital and Liverpool University Hospital, Manchester - England  
**Leandro Fritscher** - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul - Porto Alegre - RS  
**Leonardo A. Pinto** - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul - Porto Alegre - RS  
**Lessandra Michelim** - Universidade de Caxias do Sul - Caxias do Sul - RS  
**Leticia Cardenas** - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP  
**Leticia Lauricella** - Instituto do Câncer do Estado de São Paulo - São Paulo - SP  
**Lia D`Ambrosio** - Fondazione Salvatore Mageri, Care and Research Institute WHO Collaborating Centre for TB and Lung Diseases - Tradate - Italy  
**Lia Possuelo** - Universidade de Caxias do Sul - Caxias do Sul - RS  
**Liana Coelho** - Universidade Estadual Paulista "Julio de Mesquita Filho" - Botucatu - SP  
**Lilian Caetano** - Universidade Federal de São Paulo - São Paulo - SP  
**Liria Yamauchi** - Universidade Federal de São Paulo - São Paulo - SP  
**Livio Colombo** - Università degli Studi di Milano - Italy  
**Lucas Cacau** - Universidade Tiradentes - Aracaju - SE  
**Luciana Chiavegato** - Universidade Cidade de São Paulo - São Paulo - SP  
**Luciana Palombini** - Universidade Federal de São Paulo - São Paulo - SP  
**Luiz Vicente Ribeiro Ferreira da Silva Filho** - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP  
**Magali Santos Lumertz** - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul - Porto Alegre - RS  
**Mara Rúbia Fernandes de Figueiredo** - Hospital de Messejana - Fortaleza - CE  
**Marcelo Cordeiro-Santos** - Universidade Federal do Amazonas - Manaus - AM  
**Marcelo Cruz** - Centro Oncológico Antônio Ermírio de Moraes - São Paulo - SP  
**Marcelo Bicalho de Fuccio** - Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais - Belo Horizonte - MG  
**Marcelo B Gazzana** - Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Porto Alegre - RS  
**Marcelo Alcântara Holanda** - Universidade Federal do Ceará - Fortaleza - CE  
**Marcelo Macchione** - Faculdade de Medicina de Catanduva - Catanduva - SP  
**Marcelo Park** - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP  
**Marcelo Fouad Rabahi** - Universidade Federal de Goiás - Goiânia - GO  
**Márcia Pizzichini** - Universidade Federal de Santa Catarina - Florianópolis - SC  
**Marcio Donadio** - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul - Porto Alegre - RS  
**Marcos Abdo Arbex** - Universidade Federal de São Paulo - São Paulo - SP  
**Marcos Moreira** - Universidade Estadual de Campinas - Campinas - SP  
**Marcos Naoyuki Samano** - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP  
**Marcus Barreto Conde** - Universidade Federal do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro - RJ  
**Marcus Vinicius Valentim** - Hospital São Francisco - Jaboticabal - SP  
**Margareth Maria Pretti Dalcolmo** - Centro de Referência Professor Hélio Fraga - Rio de Janeiro - RJ  
**Maria Alenita Oliveira** - Centro Universitário de João Pessoa - João Pessoa - PB  
**Maria de Fátima B. Pombo March** - Universidade Federal do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro - RJ  
**Maria do Socorro Brasileiro-Santos** - Universidade Federal da Paraíba - João Pessoa - PB  
**Maria Vera Cruz de Oliveira** - Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo - São Paulo - SP  
**Maria Teresa Ruiz-Tsukazan** - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul - Porto Alegre - RS  
**Mariana Silva Lima** - Hospital do Servidor Público Estadual - São Paulo - SP  
**Mariana Sponholz Araujo** - Universidade Federal do Paraná - Curitiba - PR  
**Marina Buarque de Almeida** - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP  
**Marina Paiva** - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP  
**Mario Claudio Gheffer** - Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo - São Paulo - SP  
**Mario Silva-Vergara** - Universidade Federal do Triângulo Mineiro - Uberaba - MG  
**Maritza Muzzi Cardozo Pawlina** - Secretaria Estadual de Saúde de Mato Grosso - Cuiabá - MT  
**Mark Wanderley** - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP  
**Matias Epifanio** - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul - Porto Alegre - RS  
**Maurício Saueressig** - Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Porto Alegre - RS  
**Mauro gomes** - Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo - São Paulo - SP  
**Mauro Sanchez** - Universidade de Brasília - Brasília - DF  
**Mauro Roberto Tucci** - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP  
**Mayra Pereira** - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP  
**Mayron Faria** - Universidade de Fortaleza - Fortaleza - CE  
**Meyer Izbicki** - Universidade Federal de São Paulo - São Paulo - SP  
**Michel Cahali** - Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo - São Paulo - SP  
**Michelle Cailleaux** - Universidade Federal do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro - RJ  
**Miguel Lia Tedde** - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP  
**Miguel Viveiros** - Instituto de Higiene e Medicina Tropical - Lisboa - Portugal  
**Mônica Cardoso Façanha Cardoso Façanha** -  
**Mônica Magalhães** - Fundação Oswaldo Cruz - Rio de Janeiro - RJ  
**Mustafa Arslan** - University of California - Riverside - CA  
**Neio Boechat** - Universidade Federal do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro - RJ  
**Nicolas Atamañuk** - Hospital Juan A. Fernandez - Buenos Aires - Argentina  
**Nora Silva** - Universidad de Chile - Santiago - Chile.  
**Olavo Ribeiro Rodrigues** - Universidade de Mogi das Cruzes - Mogi das Cruzes - SP

**Oliver Augusto Nascimento** - Universidade Federal de São Paulo - São Paulo - SP  
**Olivia Dias** - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP  
**Pauliane Santana** - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP  
**Paulo Augusto Moreira Camargos** - Universidade Federal de Minas Gerais - Belo Horizonte - MG  
**Paulo de Tarso Roth Dalcin** - Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre - RS  
**Paulo Fernandes** - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP  
**Paulo José Zimmermann Teixeira** - Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre - Porto Alegre - RS  
**Pedro Henrique Xavier Nabuco de Araújo** - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP  
**Pedro Leme** - Universidade Federal do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro - RJ  
**Pedro Paulo Teixeira e Silva Torres** - Universidade Federal do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro - RJ  
**Priscila Oliveira** - Universidade Federal de Juiz de Fora - Juiz de Fora - MG  
**Rafael Futoshi Mizutani** - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP  
**Rafael Stelmach** - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP  
**Regina Carvalho** - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP  
**Renata Ferrari** - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" - Botucatu - SP  
**Ricardo Cavalcanti** - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" - Botucatu - SP  
**Ricardo Gass** - Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre - Porto Alegre - RS  
**Ricardo Lopes Moraes de Oliveira** - Santa Casa de Misericórdia da Bahia - Salvador - BA  
**Ricardo Santos** - Hospital Israelita Albert - São Paulo - SP  
**Roberta Pulcheri Ramos** - Universidade Federal de São Paulo - São Paulo - SP  
**Roberta Karla Barbosa de Sales** - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP  
**Roberto Stirbulov** - Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo - São Paulo - SP  
**Rodrigo Abensur Athanazio** - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP  
**Rodrigo Carmo** - Universidade Federal do Vale do São Francisco - Petrolina - PE  
**Rodrigo Medeiros** - Hospital Sírio Libanês - Brasília - DF  
**Rodrigo Russo** - Universidade Federal de São João del-Rei - São João del-Rei - MG  
**Rodrigo Torres-Castro** - Universidad de Chile - Santiago - Chile.  
**Rosella Centis** - Fondazione Salvatore Maureri, Care and Research Institute - Tradate - Italy  
**Rosemeri Maurici** - Universidade Federal de Santa Catarina - Florianópolis - SC  
**Sanjay Mehta** - London Health Sciences Centre - Ontario - Canada  
**Sérgio Campinha** - Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho - Portugal  
**Sergio Nemer** - Governo do Estado do Rio de Janeiro - Niterói - RJ  
**Sergio Paiva** - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" - Botucatu - SP  
**Sidney Bombarda** - Secretaria de Estado da Saúde - São Paulo - SP  
**Silvana Spíndola de Miranda** - Universidade Federal de Minas Gerais - Belo Horizonte - MG  
**Sílvia Correia** - Hospital Pedro Hispano Pulmonology - Porto - Portugal  
**Sílvia Carla Sousa Rodrigues** - Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo - São Paulo - SP  
**Simon Tiberi** - Barts Health NHS Trust Infection - London  
**Simone Dal Corso** - Universidade Nove de Julho - São Paulo - SP  
**Simone Ribeiro** - Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais - Belo Horizonte - MG  
**Sofia Santos** - Faculdade de Motricidade Humana - Lisboa - Portugal  
**Spencer Marcantonio Camargo** - Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre - Porto Alegre - RS  
**Stella Regina Martins** - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP  
**Suzana Erico Tanni** - Universidade Estadual Paulista "Julio de Mesquita Filho" - Botucatu - SP  
**Talat Kilic** - İnönü University - Malatya - Turkey  
**Tereza Cristina Scatena Villa** - Universidade de São Paulo - Ribeirão Preto - SP  
**Thiago do Prado** - Universidade Federal do Espírito Santo - Vitória - ES  
**Thiago Horta Soares** - Hospital Mater Dei - Belo Horizonte - MG  
**Tiago Alfaro** - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra EPE - Coimbra - Portugal  
**Valdes Bollela** - Universidade de São Paulo - Ribeirão Preto - SP  
**Valeria Augusto** - Universidade Federal de Minas Gerais - Belo Horizonte - MG  
**Veronica Moreira Amado** - Universidade de Brasília - Brasília - DF  
**Victor Zuniga Dourado** - Universidade Federal de São Paulo - Santos - SP  
**Vitor Codeço** - Universidade de Brasília - Brasília - DF  
**Wagner Naue** - Hospital de Clinicas de Porto Alegre - Porto Alegre - RS  
**Wellington Yamaguti** - Hospital Sírio-Libanês - SP  
**Ubiratan de Paula Santos** - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP





**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, excluídas referências e tabelas. O número total de ilustrações e tabelas não deve ser superior a 12 e as referências bibliográficas não devem exceder 30.

**Comunicações Breves:** O texto não deve ultrapassar 1500 palavras, excluindo as referências e tabelas. O número total de tabelas e/ou figuras não deve exceder 2 e o de referências bibliográficas 20. O texto deverá ser confeccionado de forma corrida.

**Carta ao Editor:** Serão consideradas para publicação contribuições originais, comentários e sugestões relacionadas à matéria anteriormente publicada, ou a algum tema médico relevante. Serão avaliados também o relato de casos incomuns. Deve ser redigida de forma sucinta, corrida e sem o item introdução. Não deve apresentar resumo/abstract e nem palavras-chave/keywords. Não deve ultrapassar 1000 palavras e ter no máximo duas figuras e/ou tabelas. Admitimos que as figuras sejam subdivididas em A, B, C e D, mas que se limitem apenas duas. As referências bibliográficas devem se limitar a dez.

**Correspondência:** Serão consideradas para publicação comentários e sugestões relacionadas a matéria anteriormente publicada, não ultrapassando 500 palavras no total.

**Imagens em Pneumologia:** o texto deve ser limitado ao máximo de 200 palavras, incluindo título, texto e até 3 referências. É possível incluir até o máximo de 3 figuras, considerando-se que o conteúdo total será publicado em apenas uma página.

**Tabelas e Figuras:** Tabelas e gráficos devem ser apresentados em preto e branco, com legendas e respectivas numerações impressas ao pé de cada ilustração. As tabelas e figuras devem ser enviadas no seu arquivo digital original, as tabelas preferencialmente em arquivos Microsoft Word e as figuras em arquivos Microsoft Excel, Tiff ou JPG.

**Legendas:** Legendas deverão acompanhar as respectivas figuras (gráficos, fotografias e ilustrações) e tabelas. Cada legenda deve ser numerada em algarismos arábicos, correspondendo a suas citações no texto. Além disso, todas as abreviaturas e siglas empregadas nas figuras e tabelas devem ser definidas por extenso abaixo das mesmas.

**Referências:** Devem ser indicadas apenas as referências utilizadas no texto, numeradas com algarismos arábicos e na ordem de entrada. A apresentação deve seguir o formato "*Vancouver Style*", atualizado em outubro de 2004, conforme os exemplos abaixo. Os títulos dos periódicos devem ser abreviados de acordo com a *List of Journal Indexed in Index Medicus*, da *National Library of Medicine* disponibilizada no endereço: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/journals/loftext>.

noprov.html Para todas as referências, cite todos os autores até seis. Acima desse número, cite os seis primeiros autores seguidos da expressão et al.

#### Exemplos:

#### Artigos regulares

1. Neder JA, Nery LE, Castelo A, Andreoni S, Lerario MC, Sachs AC et al. Prediction of metabolic and cardiopulmonary responses to maximum cycle ergometry: a randomized study. *Eur Respir J*. 1999;14(6) :304-13.
2. Capelozzi VL, Parras ER, Ab'Saber AM. Apresentação anatomopatológica das vasculites pulmonares. *J Bras Pneumol*. 2005;31 Supl 1:S9-15.

#### Resumos

3. Rubin AS, Hertzler JL, Souza FJFB, Moreira JS. Eficácia imediata do formoterol em DPOC com pobre reversibilidade [resumo]. *J Bras Pneumol*. 2006;32 Supl 5:S219.

#### Capítulos de livros

4. Queluz T, Andres G. Goodpasture's syndrome. In: Roitt IM, Delves PJ, editors. *Encyclopedia of immunology*. London: Academic Press; 1992. p. 621-3.

#### Teses

5. Martinez TY. Impacto da dispnéia e parâmetros funcionais respiratórios em medidas de qualidade de vida relacionada a saúde de pacientes com fibrose pulmonar idiopática [tese]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo;1998.

#### Artigos publicados na internet

6. Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs [serial on the Internet]*. 2002 [cited 2002 Aug 12];102(6) :[about 3 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>

#### Homepages/endereços eletrônicos

7. Cancer-Pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc., c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>

#### Outras situações

Situações não contempladas pelas Instruções aos Autores deverão seguir as recomendações contidas em *International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. Updated February 2006*. Disponível em <http://www.icmje.org/>.

---

#### Toda correspondência deve ser enviada para:

Prof. Dr. Rogério Souza

Editor-Chefe do Jornal Brasileiro de Pneumologia  
SCS - Quadra 01 - Bloco K - salas 203/204 -  
Ed. Denasa. Asa Sul - Brasília/DF - 70398-900.  
Telefones/Fax: 0xx61-3245-1030,  
0xx61-3245-6218, 0800 61 62 18

#### E-mail do Jornal Brasileiro de Pneumologia:

[jpneumo@jornaldepneumologia.com.br](mailto:jpneumo@jornaldepneumologia.com.br)  
(Assistente Editorial - Luana Campos)

# Estaduais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia

## ASSOCIAÇÃO ALAGOANA DE DOENÇAS DO TÓRAX

Presidente: Tadeu Peixoto Lopes  
Secretário: Artur Gomes Neto  
Endereço: Rua Professor José Silveira Camerino, n. 1085/ Sala 501, Pinheiro, 57057-250- Maceió – AL  
CEP: (82) 30321967  
Telefone: sociedadealagoana.dt@gmail.com  
E-mail: tadeupl@hotmail.com

## ASSOCIAÇÃO CATARINENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA (ACAPTI)

Presidente: Antônio César Cavallazzi  
Secretário: Adilson Medeiros dos Santos  
Endereço: Rodovia SC, 401 Km 4 – 3854 - Saco Grande  
CEP: 88.032 - 005 - Florianópolis – SC  
Telefone: (48)32310314  
E-mail: acapti@acapti.org.br  
acavallazzi@uol.com.br  
Site: www.acapti.org.br

## ASSOCIAÇÃO DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA DO RIO GRANDE DO NORTE

Presidente: Paulo Roberto de Albuquerque  
Secretária: Suzianne Ruth Hosannah de Lima Pinto  
Endereço: Av. Campos Sales, 762 - Tirol  
CEP: 59.020-300 - Natal – RN  
Telefone: (84)32010367 – (84)999822853  
E-mail: paulo213@uol.com.br

## ASSOCIAÇÃO MARANHENSE DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA

Presidente: Maria do Rosario da Silva Ramos Costa  
Secretária: Denise Maria Costa Haidar  
Endereço: Travessa do Pimentão, 46 - Olho D'Água  
CEP: 65.065-340 - São Luís – MA  
Telefone: (98) 3226-4074/(98)999736600  
E-mail: rrcosta2904@gmail.com

## ASSOCIAÇÃO PARAENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: José Tadeu Colares Monteiro  
Secretária: Lilian França dos Santos Monteiro Pereira  
Endereço: Passagem Bolonha, 134, Bairro Nazaré  
CEP: 66053-060 - Belém – PA  
Telefone: (91)989346998  
E-mail: spapnt@gmail.com  
tadeucolares@hotmail.com

## ASSOCIAÇÃO PIAUIENSE DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA

Presidente: Braulio Dyego Martins Vieira  
Secretária: Tatiana Santos Malheiros Nunes  
Endereço: Avenida Jose dos Santos e Silva, 1903  
Núcleo de Cirurgia Torácica  
CEP: 64001-300 - Teresina – PI  
Telefone: (86)32215068/(86)999306664  
E-mail: brauliodyego@gmail.com

## SOCIEDADE AMAZONENSE DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA

Presidente: José Correa Lima Netto  
Secretário: Evandro de Azevedo Martins  
Endereço: Av. Joaquim Nabuco, 1359 Centro - Hospital Beneficente Portuguesa - Setor Cirurgia Torácica  
CEP: 69020030 - Manaus – AM  
Telefone: (92) 3234-6334  
E-mail: aapctmanaus@gmail.com  
limanetto@msn.com

## SOCIEDADE BRASILENSE DE DOENÇAS TORÁCICAS

Presidente: Jefferson Fontinele e Silva  
Secretária: Licia Zanol Lorenzini Stanzani  
Endereço: Setor de Clubes Sul, Trecho 3, Conj. 6  
CEP: 70.200-003 - Brasília – DF  
Telefone: (61) 3245-8001  
E-mail: sbdt@ambr.org.br;  
jeffersonfontinele@hotmail.com

## SOCIEDADE CEARENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Mara Rúbia Fernandes de Figueiredo  
Secretário: Thiago de Oliveira Mendonça  
Endereço: Av. Dom Luis, 300, sala 1122, Aldeota  
CEP: 60160-230 - Fortaleza – CE  
Telefone: (85) 3087-6261 - 3092-0401  
E-mail: assessoria@scpt.org.br  
Site: www.scpt.org.br

## SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA DA BAHIA

Presidente: Guilherme Sôstenes Costa Montal  
Secretária: Dalva Virginia Oliveira Batista Neves  
Endereço: ABM - Rua Baependi, 162  
Sala 03 - Terreo- Ondina  
CEP: 40170-070 - Salvador – BA  
Telefone: (71) 33326844  
E-mail: pneumoba@gmail.com; spba@outlook.com.br;  
montal59@hotmail.com

## SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA DO ESPÍRITO SANTO

Presidente: Cílea Aparecida Victória Martins  
Secretária: Karina Tavares Oliveira  
Endereço: Rua Eurico de Aguiar, 130, Sala 514  
Ed. Blue Chip - Praia do Campo  
CEP: 29.055-280 - Vitória – ES  
Telefone: (27) 3345-0564 - (27)999826598  
E-mail: cilea38@hotmail.com

## SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA DO MATO GROSSO

Presidente: Carlos Fernando Gossn Garcia  
Secretária: Karla de Moura Carlos  
Endereço: Av. Miguel Sutil, n. 8000, Edf. Santa Rosa Tower, sala 1207  
CEP: 78040-400- Cuiabá – MT  
Telefone: (65)999681445  
E-mail: cfkgarcia@yahoo.com.br

## SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA DO MATO GROSSO DO SUL

Presidente: Henrique Ferreira de Brito  
Secretário: Luiz Armando Pereira Patusco  
Endereço: Rua 15 de novembro, 2552 - Edifício One Offices, Sala 901  
CEP: 79020-300- Campo Grande - MS  
Telefone: (67)981628382  
E-mail: hfbrito\_med335@hotmail.com

## SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO

Presidente: Rogério Lopes Rufino Alves  
Secretário: Alexandre Ciminelli Malizia  
Endereço: Largo do Machado, 21 - GR. 08 - sala 914 - Catete  
CEP: 22221-020 - Rio de Janeiro – RJ  
Telefone: (21) 3852-3677  
E-mail: sopterj@sopterj.com.br  
Site: www.sopterj.com.br

## SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA DO RIO GRANDE DO SUL

Presidente: Adalberto Sperb Rubin  
Vice: Gustavo Chatkin  
Endereço: Av. Ipiranga, 5.311, sala 403  
CEP: 90.610-001 - Porto Alegre – RS  
Telefone: (51) 3384-2889  
E-mail: sptrs.secretaria@gmail.com  
Site: www.sptrs.org.br

## SOCIEDADE GOIANA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Karla Cristina de Moraes Arantes Curado  
Secretária: Roseliane de Souza Araújo  
Endereço: Galeria Pátio 22 - Rua 22 n. 69, Sala 17 – Setor Oeste  
CEP: 74.120-130 - Goiânia – GO  
Telefone: (62)3251-1202 / (62) 3214-1010  
E-mail: sgpt2007@gmail.com  
kariacurado1@hotmail.com

## SOCIEDADE MINEIRA DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA

Presidente: Rodrigo Luis Barbosa Lima  
Secretário: Leonardo Brant Rodrigues  
Endereço: Av. João Pinheiro, 161 - sala 203 - Centro  
CEP: 30.130-180 - Belo Horizonte – MG  
Telefone: (31) 3213-3197 -  
E-mail: smpct@smpct.org.br  
Site: www.smpct.org.br

## SOCIEDADE PARAIBANA DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA

Presidente: Ronaldo Rangel Travassos Júnior  
Secretária: Gerlânia Simplício Sousa  
Endereço: Rua José Florentino Jr. 333– Tambauzinho  
CEP: 58042-040 – João Pessoa – PB  
Telefone: (83)991219129  
E-mail: rangeir@uol.com.br

## SOCIEDADE PARANAENSE DE TISIOLOGIA E DOENÇAS TORÁCICAS

Presidente: Irinei Melek  
Secretária Geral: Áquila Andrade Carneiro  
Endereço: Av. Sete de Setembro, 5402 - Conj. 105, 10º andar Bate  
CEP: 80240-000 - Curitiba – PR  
Telefone: (41) 3342-8889  
E-mail: contato@pneumopr.org.br  
Site: www.pneumopr.org.br

## SOCIEDADE PAULISTA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Roberto Rodrigues Junior  
Secretária: William Salibe Filho  
Endereço: Rua Machado Bittencourt, 205, 8º andar, conj. 83 - Vila Clementino  
CEP: 04.044-000 São Paulo – SP  
Telefone: 0800 17 1618  
E-mail: sppt@spt.org.br  
Site: www.sppt.org.br

## SOCIEDADE PERNAMBUCANA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Adriana Velozo Gonçalves  
Secretária: Danielle Cristina Silva Lima  
Endereço: Rua João Eugênio de Lima, 235, Boa Viagem  
CEP: 51030-360 - Recife – PE  
Telefone: (81)988817435  
E-mail: pneumopernambuco@gmail.com  
adrianavelozo@hotmail.com

## SOCIEDADE SERGIPANA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Anaelze Siqueira Tavares Tojal  
Secretário: Ostílio Fonseca do Vale  
Endereço: Av. Gonçalo Prado Rollemberg, 211, Sala 11 Bairro São José  
CEP: 49050-370 - Aracaju - SE  
Telefone: (79) 21071412 - (79)999780042  
E-mail: anaelze.tojal@gmail.com

## NACIONAIS

### XIII Curso Nacional de Doenças Intersticiais (DIP)

Data: 22 e 23 de março de 2019  
Local: Centro de Convenções Rebouças,  
São Paulo/SP  
Informações: 0800616218 | eventos@sbpt.org.br

### XX Curso Nacional de Atualização em Pneumologia II Curso Nacional de Atualização em Pneumologia Pediátrica

Data: 25 a 27 de abril de 2019  
Local: Windsor Barra, Rio de Janeiro/RJ  
Informações: 0800616218 | eventos@sbpt.org.br

### TÓRAX 2019

#### XXI Congresso da Sociedade

Brasileira de Cirurgia Torácica  
Data: 16 a 18 de maio de 2019  
Local: Ouro Minas Palace Hotel – MG  
Informações: (11)32530202  
secretaria@sbct.org.br | www.sbct.org.br

### IX Congresso Gaúcho de Pneumologia III Congresso Gaúcho de Pneumologia Pediátrica

Data: 13 a 15 de junho de 2019  
Local: Centro de Convenções  
Barra Shopping Sul - Porto Alegre/RS  
Informações: (51) 33842889 | www.sptrs.org.br

### X Congresso Mineiro de Pneumologia e Cirurgia de Torácica

#### V Congresso Mineiro de Pneumologia Pediátrica

Data: 27, 28 e 29 de junho de 2019  
Local: Associação Médica de Minas Gerais -  
Belo Horizonte – MG  
Informações: (31)3213-3197  
smpct@smpct.org.br | www.smpct.org.br

### XII Congresso Brasileiro de Asma VIII Congressos Brasileiros de DPOC e Tabagismo

**Congresso Norte e Nordeste**  
Data: 14 a 16 de agosto de 2019  
Local: Centro de Convenções de  
João Pessoa, João Pessoa/PB  
Informações: 0800616218  
eventos@sbpt.org.br

### XVII Congresso de Pneumologia e Tisiologia do Estado do Rio de Janeiro

Data: 12 a 14 de setembro de 2019  
Local: Centro de Convenções SulAmérica  
Rio de Janeiro/RJ  
Informações: 21 2548-5141  
pneumo2019@metodorio.com.br

### 10º Congresso do Centro-Oeste de Pneumologia e Tisiologia

Data: 25 a 27 de outubro 2019  
Local: Associação Médica do  
Mato Grosso do Sul (AMMS)  
Av. Des. Leão Neto do Carmo, 155 - Jardim  
Veraneio, Campo Grande - MS  
Informações: (67) 3327-4110 (Luciane)  
especialidades@amms.com.br  
(67)98162-8382 (Henrique Brito)  
hfbrito@icloud.com

### 18º Congresso Paulista de Pneumologia e Tisiologia

Data: 20 e 23 de novembro de 2019  
Local: Centro de Convenções Rebouças  
Informações: 0800161718  
www.sppt.org.br

## INTERNACIONAIS

### ATS 2019

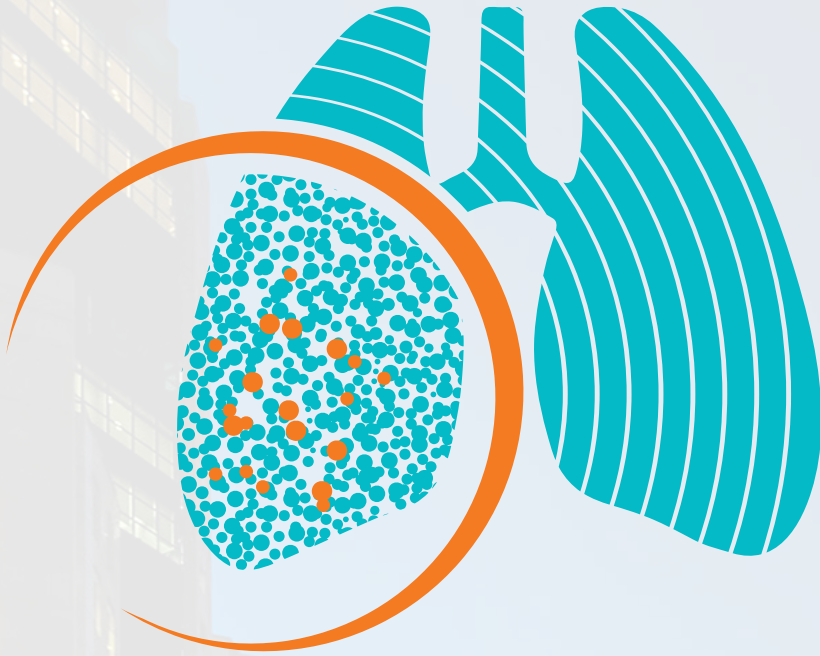
Data: 17 a 22 de maio de 2019  
Local: Dallas, Texas/USA  
Informações: www.thoracic.org

### ERS 2019

Data: 29 de setembro a  
02 de outubro de 2019  
Local: Madrid/Espanha  
Informações: www.ersnet.org

### CHEST 2019

Data: 19 a 23 de outubro 2019  
Local: New Orleans/EUA  
Informações: www.chestnet.org



# XIII CURSO DE DOENÇAS INTERSTICIAIS

22 E 23/março 2019

GRANDE AUDITÓRIO DO CENTRO DE  
CONVENÇÕES REBOUÇAS, SÃO PAULO/SP

As inscrições para o DIP 2019 já estão abertas!

Acesse o site e garanta sua vaga: <https://sbpt.org.br/dip2019/>



**XII CONGRESSO  
BRASILEIRO DE ASMA**

---

**VIII CONGRESSO BRASILEIRO  
DE DPOC E TABAGISMO**

---

**XVIII CONGRESSO NORTE E NORDESTE  
DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA**

**14 A 16 DE AGOSTO DE 2019**  
CENTRO DE CONVENÇÕES DE JOÃO PESSOA/PB