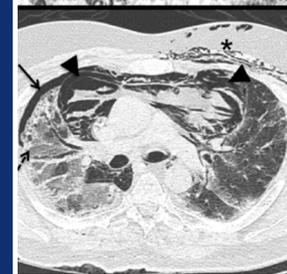
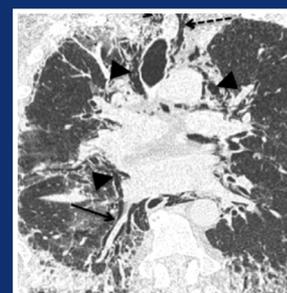
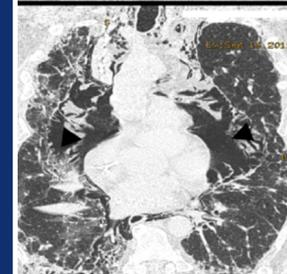
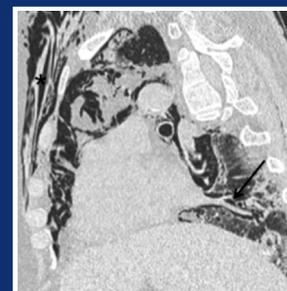




Destaque

Pneumotórax e Pneumomediastino



ASMA

Nível de controle da asma e seu impacto nas atividades de vida diária em asmáticos no Brasil

DOENÇA INTERSTICIAL

Diagnóstico tardio da sarcoidose é comum no Brasil

DPOC

Desenvolvimento e validação de um método de imunonefelometria em amostras de sangue em papel-filtro para a dosagem da alfa-1 antitripsina em pacientes com DPOC

FIBROSE CÍSTICA

Mutações no gene *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* em um centro de referência para a fibrose cística

PEDIATRIA

Influência da leptina no equilíbrio Th1/Th2 em crianças asmáticas obesas

Critérios diagnósticos e seguimento em hiperplasia de células neuroendócrinas do lactente: uma série de casos

TABAGISMO

Prevalência de tabagismo e fatores que o influenciam em estudantes de medicina e outros universitários em Tbilisi, Geórgia

TUBERCULOSE

Desfecho do tratamento da tuberculose em indivíduos com doença renal crônica no Brasil: uma análise multinomial

UTI

Avaliação de reanimadores manuais utilizados em UTIs brasileiras

ARTIGO DE REVISÃO

Apneia obstrutiva do sono e asma

Free Full Text in English

www.jornaldepneumologia.com.br

DAXAS® diminui as exacerbações e melhora a qualidade de vida^{1,2}

DAXAS® ESTÁ DISPONÍVEL EM CAIXAS COM 30 COMPRIMIDOS⁷



1 comprimido ao dia

Associado ao tratamento de manutenção⁷



Exclusivo
modo de ação anti-inflamatória^{3,4}

Reduz
a taxa de exacerbação em pacientes exacerbaadores frequentes e não frequentes⁵

Melhora
a função pulmonar em + 80 mL em estudo com broncodilatador de longa ação⁶

É indicado para
adultos com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) grave (VEF1 pós-broncodilatador < 50% do predito) associada com bronquite crônica que apresentam histórico de exacerbações frequentes, em complementação ao tratamento com broncodilatadores.⁷

Daxas®
roflumilaste 500mcg
INDO ALÉM DOS SINTOMAS.¹

Referências bibliográficas: 1. Rabe KF. Update on roflumilast, a phosphodiesterase 4 inhibitor for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Br J Pharmacol*. 2011;163(1):53-67. 2. Calverley PM et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet*. 2009;374(9691):685-94. 3. Hatzelmann A et al. The preclinical pharmacology of roflumilast – A selective, oral phosphodiesterase 4 inhibitor in development for chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther*. 2010; 23(4):235-56. 4. Sanz MJ, Cortijo J, Morcillo EJ. PDE4 inhibitors as new anti-inflammatory drugs: effects on cell trafficking and cell adhesion molecules expression. *Pharmacol Ther*. 2005; 106(3):269-297. 5. Wedzicha JA et al. Efficacy of roflumilast in the chronic obstructive pulmonary disease frequent exacerbator phenotype. *Chest*. 2012. doi:10.1378/chest.12-1489. 6. Fabbri LM et al. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with long acting bronchodilators: two randomised clinical trials. *Lancet*. 2009;374(9691):695-703. 7. Daxas® [Bula]. São Paulo: Nycomed Pharma.

DAXAS® roflumilaste. USO ORAL. USO ADULTO. Apresentações e composição: Comprimidos revestidos com 500 mcg de roflumilaste. Embalagens com 30 unidades. Indicações: para o tratamento de manutenção de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) grave (VEF1 pós-broncodilatador < 50% do predito) associada com bronquite crônica (tosse e expectoração crônicas) que apresentam histórico de exacerbações (crises) frequentes, em complementação ao tratamento com broncodilatadores. **Contraindicações:** Este medicamento não deve ser usado por pacientes com hipersensibilidade ao roflumilaste ou a qualquer dos componentes da formulação. **Este medicamento é contraindicado para pacientes com insuficiência hepática moderada e grave (classes 'B' e 'C' de Child-Pugh), pois não existem estudos sobre o uso do roflumilaste nestes pacientes. Precauções e advertências:** DAXAS® deve ser administrado exclusivamente pela via oral. DAXAS® não está indicado para melhora de broncoespasmos agudos. Cada comprimido de DAXAS® contém 199 mg de lactose. Perda de peso: nos estudos de 1 ano (M-124, M-125), uma diminuição no peso corporal ocorreu mais frequentemente em pacientes tratados com DAXAS® comparativamente aos pacientes que receberam placebo. Depois da descontinuação do DAXAS®, a maioria dos pacientes recuperou o peso corporal após 3 meses. Na ocorrência de uma inexplicada e pronunciada perda de peso, a administração de DAXAS® deve ser descontinuada, se julgado necessário. Intolerância persistente: apesar das reações adversas como diarreia, náusea, dor abdominal e cefaleia serem transitórias e resolverem espontaneamente com a manutenção do tratamento, o tratamento com DAXAS® deve ser revisto em caso de intolerância persistente. **Gravidez e Lactação:** as informações disponíveis sobre o uso de DAXAS® em gestantes são limitadas, mas não indicaram eventos adversos do roflumilaste sobre a gestação ou sobre a saúde do feto/recém-nato. Não são conhecidos outros dados epidemiológicos relevantes. Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva. O risco potencial para humanos ainda não está estabelecido. DAXAS® não deve ser administrado durante o período gestacional. É possível que roflumilaste e/ou seus metabólitos sejam excretados no leite materno durante a amamentação; estudos em animais (ratos) em fase de amamentação detectaram pequenas quantidades do produto e dos seus derivados no leite dos animais. Categoria B de risco na gravidez – Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que estejam amamentando sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. **Pacientes idosos:** os cuidados de uso de DAXAS® por pacientes idosos devem ser os mesmos para os demais pacientes; não são recomendados ajustes na dosagem da medicação. **Pacientes pediátricos (crianças e adolescentes menores de 18 anos de idade):** o produto não é recomendado para uso neste grupo de pacientes, pois não são disponíveis dados sobre a eficácia e a segurança da administração oral de DAXAS® nesta faixa etária. **Pacientes com insuficiência hepática:** não é necessário ajuste da dosagem em pacientes com insuficiência hepática leve (classe 'A' de Child-Pugh). No entanto, para pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave (classes 'B' e 'C' de Child-Pugh), o uso deste medicamento não é recomendado pois não existem estudos sobre o seu uso nestes pacientes. **Pacientes com insuficiência renal:** não é necessário ajuste da dose em pacientes com insuficiência renal crônica. **Pacientes fumantes com DPOC:** não é necessário ajuste da dose. **Efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas:** É improvável que o uso deste medicamento tenha qualquer efeito na capacidade de dirigir veículos ou de usar máquinas. **Pacientes portadores de doenças imunológicas graves, infecções graves, câncer (exceto carcinoma basocelular) ou tratados com imunossupressores:** o tratamento com DAXAS® não deve ser iniciado ou deve ser suspenso nestes casos. **Pacientes portadores de insuficiência cardíaca classes III e IV (NYHA):** não existem estudos nesta população de pacientes, portanto o uso neste grupo não é recomendado. **Pacientes portadores de doenças psiquiátricas:** DAXAS® não está recomendado em pacientes com histórico de depressão associada com ideação ou comportamento suicida. Os pacientes devem ser orientados a comunicar seu médico caso apresentem alguma ideação suicida. **Interações medicamentosas:** Estudos clínicos de interações medicamentosas com inibidores do CYP3A4 (eritromicina e cetoconazol) não resultaram em aumentos da atividade inibitória total de PDE4 (exposição total ao roflumilaste e ao N-óxido roflumilaste). Estudos de interações medicamentosas com o inibidor do CYP1A2 fluvoxamina e com os inibidores duplos CYP3A4/1A2 enoxacina e cimetidina resultaram em aumentos na atividade inibitória total de PDE4. Desta forma, deve ser esperado um aumento de 20% a 60% na inibição total de PDE4 quando o roflumilaste for administrado concomitantemente com potentes inibidores do CYP1A2, como a fluvoxamina, enquanto não são esperadas interações com os inibidores do CYP3A4 como o cetoconazol. Não são esperadas interações medicamentosas clinicamente relevantes. A administração de rifampicina (um indutor enzimático de CYP450) resultou em uma redução na atividade inibitória total de PDE4 de cerca de 60% e o uso de indutores potentes do citocromo P450 (como fenobarbital, carbamazepina, fenitoína) pode reduzir a eficácia terapêutica do roflumilaste. Não foram observadas interações clinicamente relevantes com os seguintes fármacos: salbutamol inalado, formoterol, budesonida, montelucaste, digoxina, varfarina, sildenafil, midazolam. A co-administração com antiácido e não altera a absorção nem as características farmacológicas do produto. A co-administração com teofilina aumento em 8% a atividade inibitória sobre a fosfodiesterase 4. Quando utilizado com contraceptivo oral contendo gestodeno e etinilestradiol a atividade inibitória sobre a fosfodiesterase 4 aumentou em 17%. Não existem estudos clínicos que avaliaram o tratamento concomitante com xantinas, portanto seu uso em associação não está recomendado. **Reações adversas:** DAXAS® foi bem avaliado em estudos clínicos, e cerca de 16% experimentaram reações adversas com o roflumilaste em comparação com 5,7% com o placebo. As reações adversas relacionadas com mais frequência foram diarreia (5,9%), perda de peso (3,4%), náusea (2,9%), dor abdominal (1,9%) e cefaleia (1,7%). A maior parte destas reações foram leves ou moderadas e desapareceram com a continuidade do tratamento. Os eventos adversos classificados por frequência foram: **Reação comum (> 1/100 e < 1/10):** Perda de peso, distúrbios do apetite, insônia, cefaleia, diarreia, náusea, dor abdominal. **Reação incomum (> 1/1.000 e < 1/100):** Hipersensibilidade, ansiedade, tremor, vertigem, tontura, palpitações, gastrite, vômitos, refluxo gastro-esofágico, dispepsia, rash, espasmos musculares, fraqueza muscular, mal-estar, astenia, fadiga, dor muscular, lombalgia. **Reação rara (> 1/10.000 e < 1/1.000):** Depressão e distúrbios do humor, ginecomastia, disgeusia, hematosea, obstrução intestinal, aumento de Gama – GT, aumento de transaminases, urticária, infecções respiratórias (exceto pneumonia), aumento de CPK. Em estudos clínicos, raros casos de pensamento e comportamento suicida (incluindo suicídio completo) foram reportados. Pacientes devem ser instruídos a informar o prescritor sobre qualquer ideação suicida. **Posologia e modo de usar:** A dose recomendada de DAXAS® é de um comprimido uma vez ao dia. Não é necessário ajuste posológico para pacientes idosos, com insuficiência renal ou com insuficiência hepática leve (classes 'A' de Child-Pugh). DAXAS® não deve ser administrado a pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave (classe 'B' ou 'C' de Child-Pugh). Os comprimidos de DAXAS® devem ser administrados com uma quantidade de água necessária para facilitar a deglutição. **Podem ser administrados antes, durante ou após as refeições.** Recomenda-se que o medicamento seja administrado sempre no mesmo horário do dia, durante todo o tratamento. Este medicamento não deve ser partido ou mastigado. MS – 1.0639.0257. DX_0710_0512_VPS

CONTRAINDICAÇÃO: ALERGIA AOS COMPONENTES DA FÓRMULA E PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA MODERADA A GRAVE. **INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA:** A ADMINISTRAÇÃO DE INDUTORES ENZIMÁTICOS DO CITOCROMO P450, COMO RIFAMPICINA E ANTICONDULSIVANTES, PODE REDUZIR A EFICÁCIA TERAPÊUTICA DO ROFLUMILASTE. NÃO EXISTEM ESTUDOS CLÍNICOS QUE AVALIARAM O TRATAMENTO CONCOMITANTE COM METILXANTINAS. PORTANTO, SEU USO EM ASSOCIAÇÃO NÃO ESTÁ RECOMENDADO.

SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.

Medicamento sob prescrição.

EM CASO DE DÚVIDAS LIGUE GRATUITAMENTE
SAC: 0800-7710345
www.takedabrasil.com

Takeda Pharma LTDA.
Rua do Estílo Barroco, 721 - 04709-011 - São Paulo - SP.
Mais informações poderão ser obtidas diretamente com o nosso Departamento Médico ou por meio de nossos representantes.
MATERIAL EXCLUSIVO À CLASSE MÉDICA.
MATERIAL PRODUZIDO EM JUNHO/2013

RESPIRATORIA

Takeda NYCOMED
Nycomed: a Takeda Company



Publicação Bimestral

J Bras Pneumol. v.39, número 5, p. 529-640 Setembro/Outubro 2013

Editor Chefe

Carlos Roberto Ribeiro Carvalho – Universidade de São Paulo, São Paulo, SP

Editores Executivos

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

Carlos Viana Poyares Jardim – Universidade de São Paulo, São Paulo, SP

Pedro Caruso – Universidade de São Paulo, São Paulo, SP

Rogério de Souza – Universidade de São Paulo, São Paulo, SP

Editores Associados

Afrânio Lineu Kritski – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ

Álvaro A. Cruz – Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA

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

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

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

Ilma Aparecida Paschoal – Universidade de Campinas, Campinas, SP

José Alberto Neder – Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP

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

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

Conselho Editorial

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

Ana C. Krieger – New York School of Medicine, New York, USA

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

Antonio Segorbe Luis – Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

Brent Winston – Department of Critical Care Medicine, University of Calgary, Calgary, Canada

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

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

Carmen Sílvia Valente Barbas – Universidade de São Paulo, São Paulo, SP

Chris T. Bolliger – University of Stellenbosch, Stellenbosch, South Africa

Dany Jasinowodolinski – Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP

Douglas Bradley – University of Toronto, Toronto, ON, Canadá

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

Edson Marchiori – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ

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

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

Gustavo Rodrigo – Departamento de Emergencia, Hospital Central de las Fuerzas Armadas, Montevideú, Uruguay

Irma de Godoy – Universidade Estadual Paulista, Botucatu, SP

Isabela C. Silva – 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 Antonio Baddini Martinez – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP

José Dirceu Ribeiro – Universidade de Campinas, Campinas, SP, Brazil

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 – Hospital Clinic, Barcelona, Espanha

Marcelo Alcântara Holanda – Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE

Marcos Ribeiro – University of Toronto, Toronto, ON, Canadá

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

Marisa Dolhnikoff – Universidade de São Paulo, São Paulo, SP

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

Paul Noble – Duke University, Durham, NC, USA

Paulo Francisco Guerreiro Cardoso – Pavilhão Pereira Filho, Porto Alegre, RS

Paulo Pego 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

Sonia Buist – Oregon Health & Science University, Portland, OR, USA

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

Thais Helena Abrahão Thomaz Queluz – Universidade Estadual Paulista, Botucatu, SP

Vera Luiza Capelozzi – Universidade de São Paulo, São Paulo, SP

Associação Brasileira
de Editores Científicos

Publicação Indexada em:
Latindex, LILACS, Scielo
Brazil, Scopus, Index
Copernicus, ISI Web of
Knowledge e MEDLINE

Disponível eletronicamente nas
versões português e inglês:
www.jornaldepneumologia.com.br e
www.scielo.br/jbpbneu

ISI Web of KnowledgeSM

SCOPUS

SciELO
BrazilINDEX COPERNICUS
INTERNATIONAL

latindex



Jornal Brasileiro de Pneumologia

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Secretaria: SCS Quadra 01, Bloco K, Asa Sul, salas 203/204. Edifício Denasa, CEP 70398-900 - Brasília - DF, Brasil. Telefone (55) (61) 3245-1030/ 0800 616218. Site: www.sbpt.org.br. E-mail: sbpt@sbpt.org.br

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

Diretoria da SBPT (Biênio 2013-2014):

Presidente: Jairo Sponholz Araujo (PR)

Secretária-Geral: Raquel Melo Nunes Carvalho (DF)

Diretor de Defesa Profissional: Mário Sérgio Nunes (DF)

Diretor Financeiro: João Daniel Bringel Rego (DF)

Diretor Científico: Emilio Pizzichini (SC)

Diretor de Ensino e Exercício Profissional: Alberto Cukier (SP)

Diretor de Comunicação: Marcelo Alcântara Holanda (CE)

Presidente do Congresso SBPT 2014: José Miguel Chatkin (RS)

Presidente Eleito (Biênio 2015/2016): Renato Maciel (MG)

Presidente do Conselho Deliberativo: Roberto Stirbulov (SP)

CONSELHO FISCAL:

Efetivos: Carlos Alberto Gomes dos Santos (ES), Clóvis Botelho (MT), Saulo Maia Davila Melo (SE)

Suplentes: Maurício Meireles Góes (MG), Ângelo Ferreira da Silva (SC), Valéria Maria Augusto (MG)

COORDENADORES DOS DEPARTAMENTOS DA SBPT:

Ações Programáticas – Alcindo Cerci Neto (PR)

Cirurgia Torácica – Darcy Ribeiro Pinto Filho (RS)

Distúrbios Respiratórios do Sono – Gleison Marinho Guimarães (RJ)

Endoscopia Respiratória – Viviane Rossi (SP)

Função Pulmonar – João Marcos Salge (SP)

Imagem – Alexandre Dias Mançano

Patologia Pulmonar – Rimarcs Gomes Ferreira (SP)

Pesquisa Clínica – Oliver Augusto Nascimento (SP)

Pneumologia Pediátrica – Paulo Cesar Kussek (PR)

Residência Médica – Alberto Cukier (SP)

COORDENADORES DAS COMISSÕES CIENTÍFICAS DA SBPT:

Asma – Marcia Margareth Menezes Pizzichini (SC)

Câncer Pulmonar – Ilka Lopes Santoro (SP)

Circulação Pulmonar – Daniel Waetge (RJ)

Doença Pulmonar Avançada – Valéria Maria Augusto (MG)

Doenças intersticiais – Mariana Silva Lima (SP)

Doenças Respiratórias Ambientais e Ocupacionais – Hermano Albuquerque de Castro (RJ)

DPOC – Fernando Luiz Cavalcanti Lundgren (PE)

Epidemiologia – Ricardo de Amorim Corrêa (MG)

Fibrose Cística – Marcelo Bicalho de Fuccio (MG)

Infecções Respiratórias e Micoses – Mara Rúbia Fernandes de Figueiredo (CE)

Pleura – Bernardo H. Maranhão (RJ)

Relações Internacionais – Mauro Musa Zamboni (RJ)

Tabagismo – Luiz Carlos Corrêa da Silva (RS)

Terapia Intensiva – Augusto Manoel de Carvalho Farias (BA)

Tuberculose – Eliana Dias Matos (BA)

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: jpnemo@jornaldepneumologia.com.br

Tiragem: 1100 exemplares

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



Sumário/Contents

EDITORIAL

529 - O Jornal Brasileiro de Pneumologia e as bases de dados internacionais
The Brazilian Journal of Pulmonology and international databases
Carlos Roberto Ribeiro Carvalho

ARTIGOS ORIGINAIS / ORIGINAL ARTICLES

532 - Nível de controle da asma e seu impacto nas atividades de vida diária em asmáticos no Brasil
Level of asthma control and its impact on activities of daily living in asthma patients in Brazil
Mariana Rodrigues Gazzotti, Oliver Augusto Nascimento, Federico Montealegre, James Fish, José Roberto Jardim

539 - Diagnóstico tardio da sarcoidose é comum no Brasil
Delayed diagnosis of sarcoidosis is common in Brazil
Mauri Monteiro Rodrigues, Ester Nei Aparecida Martins Coletta, Rimarcs Gomes Ferreira, Carlos Alberto de Castro Pereira

547 - Desenvolvimento e validação de um método de imunonefelometria em amostras de sangue em papel-filtro para a dosagem de alfa-1 antitripsina em pacientes com DPOC
Validation and development of an immunonephelometric assay for the determination of alpha-1 antitrypsin levels in dried blood spots from patients with COPD
Laura Russo Zillmer, Rodrigo Russo, Beatriz Martins Manzano, Ivan Ivanaga, Oliver Augusto Nascimento, Altay Alves Lino de Souza, Gildo Santos Júnior, Francisco Rodriguez, Marc Miravittles, José Roberto Jardim

555 - Mutações no gene *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* em um centro de referência para a fibrose cística
Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator mutations at a referral center for cystic fibrosis
Cynthia Arivabeni de Araújo Correia Coutinho, Fernando Augusto de Lima Marson, Antônio Fernando Ribeiro, José Dirceu Ribeiro, Carmen Sílvia Bertuzzo

562 - Influência da leptina no equilíbrio Th1/Th2 em crianças asmáticas obesas
The influence of leptin on Th1/Th2 balance in obese children with asthma
Doaa Mohammed Youssef, Rabab Mohamed Elbehidy, Dina Mahamoud Shokry, Eman Mohamed Elbehidy

569 - Critérios diagnósticos e seguimento em hiperplasia de células neuroendócrinas do lactente: uma série de casos
Diagnostic criteria and follow-up in neuroendocrine cell hyperplasia of infancy: a case series
Vivianne Calheiros Chaves Gomes, Mara Cristina Coelho Silva, José Holanda Maia Filho, Pedro Daltró, Simone Gusmão Ramos, Alan S. Brody, Edson Marchiori

579 - Prevalência de tabagismo e fatores que o influenciam em estudantes de medicina e outros universitários em Tbilisi, Geórgia
Prevalence of and factors influencing smoking among medical and non-medical students in Tbilisi, Georgia
Ivane Chkhaidze, Nino Maglakelidze, Tamaz Maglakelidze, Nikolai Khaltsev

585 - Desfecho do tratamento da tuberculose em indivíduos com doença renal crônica no Brasil: uma análise multinomial
The outcome of tuberculosis treatment in subjects with chronic kidney disease in Brazil: a multinomial analysis
Barbara Reis-Santos, Teresa Gomes, Bernardo Lessa Horta, Ethel Leonor Noia Maciel

595 - Avaliação de reanimadores manuais utilizados em UTIs brasileiras
Evaluation of manual resuscitators used in ICUs in Brazil
Tatiana de Arruda Ortiz, Germano Forti Junior, Márcia Souza Volpe, Marcelo do Amaral Beraldo, Marcelo Britto Passos Amato, Carlos Roberto Ribeiro Carvalho, Mauro Roberto Tucci



Publicação Bimestral

J Bras Pneumol. v.39, número 5, p. 529-640 Setembro/Octubro 2013

Sumário / Contents

ARTIGO DE REVISÃO / REVIEW ARTICLE

604 - Apnéia obstrutiva do sono e asma

Obstructive sleep apnea and asthma

Cristina Salles, Regina Terse-Ramos, Adelmir Souza-Machado, Álvaro A Cruz

RELATO DE CASO / CASE REPORT

613 - Pneumomediastino, enfisema subcutâneo e pneumotórax após prova de função pulmonar em paciente com pneumopatia intersticial por bleomicina

Pneumomediastinum, subcutaneous emphysema, and pneumothorax after a pulmonary function testing in a patient with bleomycin-induced interstitial pneumonitis

Mariana Sponholz Araujo, Frederico Leon Arrabal Fernandes, Fernando Uliana Kay, Carlos Roberto Ribeiro Carvalho

620 - Tuberculose pseudotumoral, criptococose e silicose no mesmo lobo pulmonar

Cryptococcosis, silicosis, and tuberculous pseudotumor in the same pulmonary lobe

Geruza Alves da Silva, Daniel Ferracioli Brandão, Elcio Oliveira Vianna, João Batista Carlos de Sá Filho, José Baddini-Martinez

CARTAS AO EDITOR / LETTER TO THE EDITOR

627 - Necrose da gordura epipericárdica: uma causa incomum de dor torácica

Epipericardial fat necrosis: an unusual cause of chest pain

Karina de Souza Giassi, André Nathan Costa, André Apanavicius, Guilherme Hipólito Bachion, Rafael Silva Musolino, Ronaldo Adib Kairalla

630 - Lipomas torácicos simulando metástases

Thoracic lipomas simulating metastasis

Pedro Cabral, Manuela Baptista

633 - Distribuição da mortalidade por câncer de traqueia, pulmão e brônquios no Brasil segundo sexo, 1980-2010

Mortality distribution due to tracheal, lung, and bronchial cancer by gender, Brazil, 1980-2010

Raphael Mendonça Guimarães, Talami Sayole Costa Santos

636 - Cisto mediastinal como causa de grave compressão da via aérea central e disfonia

Mediastinal cyst as a cause of severe airway compression and dysphonia

Vanessa Costa Menezes, Paulo Francisco Guerreiro Cardoso, Hélio Minamoto, Márcia Jacomelli, Paulo Sampaio Gutierrez, Fabio Biscegli Jatene

O Jornal Brasileiro de Pneumologia e as bases de dados internacionais

The Brazilian Journal of Pulmonology and international databases

Carlos Roberto Ribeiro Carvalho

Em um editorial publicado no ano passado, relatamos o orgulho de estarmos muito bem posicionados na avaliação realizada pela Thomson Reuters, que conferiu ao Jornal Brasileiro de Pneumologia (JBP) um fator de impacto de 1,391.⁽¹⁾ No presente ano, ficamos fora da lista do *Journal Citation Reports* (JCR) publicada em junho. Isso significa que, temporariamente, o JBP não possui o índice de avaliação da empresa Thomson Reuters. Entretanto, uma informação fundamental para a compreensão do presente momento é que o JBP permanece em todas as principais bases de dados de periódicos científicos nacionais e internacionais – SciELO, PubMed/MEDLINE, Scopus e mesmo na *Institute for Scientific Information* (ISI) *Web of Science* – ou seja, os artigos publicados pelo nosso JBP continuam sendo livremente acessados, em português e inglês, e as citações geradas e recebidas por eles permanecem sendo devidamente computadas. Isso significa que continuamos a ser uma revista de circulação internacional.

Nesses últimos meses, muitas informações e desinformações foram apresentadas em diferentes mídias. Visando a um esclarecimento para os nossos associados, farei um resumo da história da atual gestão do JBP.

Em dezembro de 2010, após apresentar um plano de ação à Sociedade Brasileira de Pneumologia e Fisiologia (SBPT), fui escolhido para ser o Editor do JBP pelos quatro anos seguintes. Desde então, passei a participar de uma série de reuniões com mais de uma centena de outros editores de periódicos nacionais e internacionais, discutindo como melhorar o desempenho de nossas revistas científicas. Várias dessas reuniões foram patrocinadas pela Associação Brasileira de Editores Científicos, pela Associação Médica Brasileira e pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP). A FAPESP participa como uma das responsáveis pela criação do modelo SciELO em cooperação com o Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde e com instituições nacionais e internacionais

relacionadas à comunicação científica. A base de dados SciELO completa agora 15 anos e causou uma revolução na difusão das pesquisas realizadas em países em desenvolvimento, sendo a pioneira em expor artigos de maneira aberta e sem custos para a comunidade científica mundial. Esse modelo hoje é reconhecido e copiado por organismos internacionais.

Participei ainda, ao longo desses dois anos e meio, de reuniões com um número menor de editores (me recordo de pelo menos oito), nas quais sempre se discutiam as melhores maneiras de internacionalizar nossos periódicos, de organizar nossas secretarias, a escolha de um *publisher* que nos ajudasse na internacionalização, da empresa que ofereceria o melhor serviço de tradução dos artigos para a língua inglesa e os custos da publicação dos periódicos (publicação impressa e virtual), assim como questões relacionadas à cobrança ou não dos pesquisadores para a publicação de seus manuscritos, à obtenção de outras formas de subsídios (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico), a mudanças no sistema de submissão de artigos, à valorização de nossos revisores, à melhoria na exposição dos resultados das pesquisas brasileiras (crescentes em quantidade e em qualidade), ao fortalecimento dos periódicos para atrair artigos melhores do Brasil e de outros países, etc. Em nenhuma dessas reuniões das quais participei foi discutido qualquer plano deliberado visando única e exclusivamente elevar o fator de impacto das revistas. Discutimos sim como expor de maneira mais efetiva os resultados dos trabalhos realizados em nosso país.

Os pesquisadores brasileiros normalmente lêem os periódicos de sua área de interesse, ou seja, os principais periódicos internacionais (*New England Journal of Medicine*, *Nature*, *Lancet*, *Science*, etc.) e os mais importantes em sua área (por exemplo, na área respiratória, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *Thorax*, *European Respiratory Journal*, *Chest*, etc.) e não necessariamente lêem outras revistas nacionais que possam também veicular artigos

da especialidade além do jornal da respectiva Sociedade (como exemplo, na área respiratória, o JBP, que é o único do país e o segundo da América do Sul participante da base ISI). Dessa forma, uma das ações discutidas foi a de se fazer artigos de revisão ou editoriais baseando-se no que víamos na literatura internacional e nas orientações de palestras, inclusive com editores internacionais, que participaram das reuniões às quais me referi. Através dessas revisões, poderíamos expor aos pesquisadores do país os artigos que as respectivas especialidades estavam produzindo e que não estavam nas revistas internacionais ou na revista brasileira da especialidade. Obviamente, um artigo de revisão permitiria citar um número grande de artigos, o que teria um efeito positivo também no fator de impacto das revistas citadas. Cada editor, dentro do conselho editorial de sua revista, ficou livre para decidir se iria ou não publicar esses artigos e sobre qual tema estariam centrados.

A autocitação foi outro assunto bastante comentado, uma vez que se constitui em um real problema para alguns periódicos brasileiros, embora não o seja para o JBP. Esse é um ponto interessante, falando especificamente do JBP. Como editor, se quisesse simplesmente insuflar o fator de impacto, poderia publicar artigos (ou editoriais) comentando temas discutidos nos anos anteriores, publicados no JBP, o que teria uma eficácia muito maior para o objetivo único de aumentar as citações, uma vez que a porcentagem de autocitações do JBP (dado disponível tanto na base de dados ISI como na Scopus) não ultrapassa 20%.

O e-mail enviado pela Thomson Reuters expondo o motivo da exclusão do JBP da lista de 2013 baseou-se no fato de um artigo da Revista da Associação Médica Brasileira⁽²⁾ conter um número grande de citações de artigos do JBP. A ideia daquele artigo foi a de apresentar uma revisão sobre a pesquisa cardiorrespiratória brasileira. Porém, como o principal periódico de divulgação na área respiratória no Brasil é o JBP, das 229 referências citadas, pouco mais de 80 foram da nossa revista e, assim, tanto a Revista da Associação Médica Brasileira quanto o JBP foram excluídos da lista do JCR em 2013.

Reparem que o JBP foi punido por ter recebido citações de um único artigo publicado em outro periódico brasileiro. Fazendo um exercício matemático, se retirarmos as citações daquele

artigo do total de citações do JBP no ano de 2011, estimamos que nosso fator de impacto apresentaria uma redução de menos de 20% (passaria de 1,39 para aproximadamente 1,09). Recentemente, o blog da revista *Nature* discutiu o assunto e expôs mais um artigo de revisão, esse publicado na *Clinics*, e que também comentava a pesquisa brasileira na área respiratória. Aquele artigo não havia sido considerado pela Thomson Reuters como anômalo, mas nele o JBP foi citado 52 vezes. Note que esse número de citações é decorrente do fato de que o JBP é o principal veículo de divulgação das pesquisas na área pulmonar em nosso país. Ainda como exercício matemático, se retirássemos também essas 52 citações, o nosso fator de impacto teórico passaria para aproximadamente 0,9, ainda um dos maiores dentre os periódicos brasileiros na base ISI. O que nos manteria na mesma categoria de periódicos na classificação Qualis da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), ou seja, B2.

Estamos na época da avaliação dos programas de pós-graduação pela CAPES referente ao triênio 2010-2012 e, no momento, o JBP está fora da lista Qualis de classificação dos periódicos pela CAPES. Temos conversado com os avaliadores e com os responsáveis pelas áreas de Medicina I, II e III, expondo a situação. O JBP é o principal veículo brasileiro de divulgação da pesquisa respiratória e concentra grande parte da produção dos programas brasileiros. Esperamos que os manuscritos publicados nesse período sejam considerados nessa avaliação. Apesar de não estarmos presentes na lista de 2013 do JCR (base ISI), estamos na base de dados Scopus, que abrange um maior número de periódicos. A Scopus publica o índice “*cites per 2 years*”, que utiliza a mesma metodologia do cálculo do fator de impacto da Thomson Reuters. Ambos os índices vêm sendo reconhecidos pela CAPES desde a avaliação do triênio anterior, utilizando, para a classificação, o indicador de maior valor entre os liberados pelas duas principais empresas que fazem a classificação de periódicos (Scopus e ISI *Web of Science*). A SClmago *Journal Rank* (que utiliza a base Scopus) de 2012 liberou em agosto o seu índice. O JBP ficou com 1,15, ou seja, mantivemos uma avaliação compatível com a classificação Qualis B2, a mesma do ano anterior. Cumpre lembrar que, em 2010, antes da avaliação do triênio anterior, os editores de mais de 50 periódicos brasileiros se reuniram

com os representantes da CAPES e expuseram sua preocupação com a excessiva valorização de um único índice de classificação e com a lista Qualis liberada na época. Sugeriram então que “a análise qualitativa dos periódicos brasileiros deve ser reavaliada e não envolver somente o fator de impacto publicado pelo JCR”.⁽³⁾

Dessa forma, esperamos que a CAPES não exclua os artigos do JBP da produção científica de centenas de pesquisadores brasileiros que publicaram os resultados de suas pesquisas em nosso periódico e que entenda a extensão da decisão dentro da desproporção do fato. Se isso for efetivado, a CAPES estará penalizando o periódico (órgão oficial da SBPT, com edição regular desde 1975) e os pesquisadores que realizaram os protocolos e publicaram seus resultados. Aguardo a avaliação do JCR de 2014, e tudo indica que essa incluirá novamente o JBP. Espero que fique claro que não houve má-fé por parte dos editores; temos trabalhado bastante no sentido de melhorar a qualidade de nossos periódicos.

A Diretoria da SBPT tem sido informada e vem acompanhando todos esses fatos. O apoio ao JBP é

total. Estamos todos unidos no compromisso com a divulgação da pesquisa respiratória brasileira. É um momento delicado; porém, é muito importante a colaboração de nossos autores e revisores durante esse período para garantirmos a alta qualidade de nosso JBP.

Carlos Roberto Ribeiro Carvalho
Editor do Jornal Brasileiro de
Pneumologia

Referências

1. Carvalho CR, Baldi BG, Jardim CV, Caruso P. Publication of the impact factor of the Brazilian Journal of Pulmonology: a milestone on a long and arduous journey. *J Bras Pneumol.* 2012;38(4):417-8.
2. Patel KK, Caramelli B, Silva MR. Articles on the cardiopulmonary system recently appeared in Brazilian clinical and surgical journals. *Rev Assoc Med Bras.* 2011;57(6):717-38.
3. Andriolo A, Souza AF, Farias AQ, Barbosa AJ, França Netto AS, Hernandez AJ, et al. Classification of Journals in the QUALIS System of CAPES - URGENT Need of Changing the Criteria! *Arq Bras Cardiol.* 2010;94(3):271-2, 290-1.

Nível de controle da asma e seu impacto nas atividades de vida diária em asmáticos no Brasil*

Level of asthma control and its impact on activities of daily living in asthma patients in Brazil

Mariana Rodrigues Gazzotti, Oliver Augusto Nascimento, Federico Montealegre, James Fish, José Roberto Jardim

Resumo

Objetivo: Avaliar o impacto da asma nas atividades da vida diária e na saúde em pacientes com asma controlada, parcialmente controlada ou não controlada no Brasil. **Métodos:** Foram utilizados dados de 400 pacientes de quatro cidades brasileiras (São Paulo, Rio de Janeiro, Curitiba e Salvador) obtidos em um inquérito realizado em países da América Latina em 2011. Todos os indivíduos do estudo tinham idade > 12 anos e responderam a um questionário padronizado por meio de entrevista presencial. As questões abordavam o controle da asma, número de hospitalizações, de consultas de urgência, absenteísmo na escola/trabalho e impacto da asma na qualidade de vida, sono e lazer. O nível de controle da asma foi verificado segundo os critérios da *Global Initiative for Asthma*. **Resultados:** Entre 400 entrevistados, a asma estava controlada em 37 (9,3%); parcialmente controlada, em 226 (56,5%); e não controlada, em 137 (34,2%). O número de pacientes com asma não controlada ou parcialmente controlada que apresentaram hospitalizações, visitas ao pronto-socorro e faltas na escola/trabalho foi maior do que o daqueles com asma controlada ($p = 0,001$, $p = 0,05$ e $p = 0,01$, respectivamente). Os participantes com asma não controlada apresentaram um maior impacto da doença em atividades da vida diária, sono, atividades sociais e esforço físico normal do que aqueles com asma parcialmente controlada ou controlada ($p < 0,001$). **Conclusões:** Medidas terapêuticas devem ser mais intensamente adotadas em nosso país para melhorar o controle da asma e estimular a aderência ao tratamento. Isso, seguramente, proporcionará uma melhor qualidade de vida aos pacientes e uma redução do impacto negativo da doença.

Descritores: Asma/epidemiologia; Qualidade de vida; Hospitalização.

Abstract

Objective: To evaluate the impact of asthma on activities of daily living and on health status in patients with controlled, partially controlled, or uncontrolled asthma in Brazil. **Methods:** We used data related to 400 patients in four Brazilian cities (São Paulo, Rio de Janeiro, Salvador, and Curitiba), obtained in a survey conducted throughout Latin America in 2011. All study subjects were > 12 years of age and completed a standardized questionnaire in face-to-face interviews. The questions addressed asthma control, hospitalizations, emergency room visits, and school/work absenteeism, as well as the impact of asthma on the quality of life, sleep, and leisure. The level of asthma control was determined in accordance with the Global Initiative for Asthma criteria. **Results:** Among the 400 respondents, asthma was controlled in 37 (9.3%), partially controlled in 226 (56.5%), and uncontrolled in 137 (34.2%). The numbers of patients with uncontrolled or partially controlled asthma who visited the emergency room, who were hospitalized, and who missed school/work were higher than were those of patients with controlled asthma ($p = 0.001$, $p = 0.05$, and $p = 0.01$, respectively). Among those with uncontrolled asthma, the impact of the disease on activities of daily living, sleep, social activities, and normal physical exertion was greater than it was among those with controlled or partially controlled asthma ($p < 0.001$). **Conclusions:** In Brazil, asthma treatment should be monitored more closely in order to increase treatment adherence and, consequently, the level of asthma control, which can improve patient quality of life and minimize the negative impact of the disease.

Keywords: Asthma/epidemiology; Quality of life; Hospitalization.

* Trabalho realizado na Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina, São Paulo (SP) Brasil.
Endereço para correspondência: José Roberto Jardim. Rua Botucatu, 740, 3º andar, Pneumologia UNIFESP/EPM, CEP 04021-032, São Paulo, SP, Brasil.
Tel. 55 11 5572-4301. E-mail: jardimpneumo@gmail.com
Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro da Merck, Sharp, & Dohme Corp., que também forneceu os dados para o estudo.
Recebido para publicação em 15/2/2013. Aprovado, após revisão, em 12/8/2013.

Introdução

A asma é uma doença crônica e altamente prevalente no Brasil.^(1,2) Segundo o *International Study of Asthma and Allergies in Childhood*,⁽³⁾ a prevalência de asma no Brasil é, aproximadamente, de 20% entre crianças (6 e 7 anos) e adolescentes (13 e 14 anos), variando de acordo com a região. Esse valor é um dos maiores da América Latina.⁽²⁻⁴⁾ A prevalência de sibilância nos últimos 12 meses pode variar de 11,8% a 30,5% entre adolescentes dependendo do local do Brasil.⁽³⁾ Além da alta prevalência, a asma é a quarta causa de hospitalização no Sistema Único de Saúde no Brasil.^(1,2)

O impacto negativo da asma é normalmente avaliado pela mortalidade, número de crises e número de hospitalizações. Entretanto, os efeitos causados pela asma podem prejudicar outros aspectos importantes, como a qualidade de vida e o bem-estar físico e emocional do paciente, bem como alterar o desempenho escolar ou laboral.^(5,6) Em 2003, foi realizado o estudo *Asthma Insights and Reality in Latin America* (AIRLA) para avaliar a qualidade do tratamento e o impacto da asma na América Latina. Na ocasião, foi observado que 52% dos adultos com asma havia frequentado serviços de emergência ou ficaram hospitalizados pelo menos uma vez no último ano, demonstrando o grande impacto causado por essa doença. Além disso, 31% relataram falta ao serviço, pelo menos uma vez, por acometimento de crise. Do mesmo modo, a asma apresentou um impacto sobre as crianças, com 58% ausentando-se da escola no ano anterior.⁽⁷⁾

Apesar de a asma ter tratamento efetivo, todas essas repercussões negativas sobre o indivíduo afetado são desencadeadas pelo mau controle da doença e pela falta de orientações de automanejo. Atualmente, o nível de controle da asma é definido de acordo com a *Global Initiative for Asthma* (GINA).⁽⁸⁾ Os asmáticos são classificados em controlados, parcialmente controlados e não controlados, segundo seus sintomas, limitações das atividades, despertares noturnos, uso de medicação de resgate e função pulmonar.⁽⁸⁾ Nos últimos anos, a GINA tem sido constantemente atualizada, e a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia desenvolveu diretrizes sobre o manejo da asma,⁽²⁾ ambas buscando difundir o conceito e o tratamento da asma e seu controle. Portanto, é importante saber como evoluiu o impacto da asma e como se encontra o nível de controle

da doença em indivíduos afetados pela doença para que se possa instituir medidas adequadas com a finalidade de manter o maior número possível de pessoas controladas. O objetivo do presente estudo foi de avaliar o impacto da asma em pacientes de acordo com o nível de controle da doença no Brasil.

Métodos

O inquérito *Latin America Asthma Insight and Management* (LA AIM) foi desenvolvido para explorar e documentar a percepção do asmático em relação a sua doença, bem como seu nível de conhecimento sobre essa e a forma de tratamento. Esse estudo foi delineado seguindo os mesmos métodos usados em outros estudos *Asthma Insight and Management* (AIM) nos EUA, Europa, Canadá, Ásia e região do Pacífico. O LA AIM foi realizado na Argentina, Brasil, México, Venezuela e Porto Rico.

Inicialmente, foram selecionadas, usando uma amostragem probabilística nacional, 4.545 residências em quatro cidades brasileiras (São Paulo, Rio de Janeiro, Curitiba e Salvador). Caso houvesse duas ou mais pessoas asmáticas na casa, uma delas era aleatoriamente selecionada, e, após o agendamento da visita por telefone, foram entrevistados pessoalmente 400 pacientes que afirmaram ter asma diagnosticada por um médico (Figura 1); foram entrevistados diretamente os pacientes com 18 anos ou mais e os pais dos adolescentes com idade entre 12 e 17 anos. As entrevistas tinham uma duração de aproximadamente 35 minutos. O questionário consistia de 53 questões relacionadas com cinco domínios principais da asma: sintomas; impacto da asma na vida; percepção do controle da asma; exacerbações; e tratamento/medicação.

Para a avaliação do impacto negativo da asma na vida diária dos entrevistados, as questões se relacionavam à frequência de faltas na escola ou no trabalho devido à asma, limitação de atividades em função da doença, produtividade em dias de crise de asma e influência da asma sobre a qualidade de vida. Os participantes também foram questionados se eles ou seus filhos foram hospitalizados ou foram ao pronto-socorro nos últimos 12 meses e quantas vezes isso ocorreu. Os participantes ainda eram questionados se haviam procurado um médico devido a exacerbações, sintomas de piora do quadro e crises graves no último ano.

Os participantes foram solicitados a classificar o seu nível (ou do filho) de controle da asma nas últimas quatro semanas e no ano passado. Esses níveis de controle da asma foram posteriormente comparados com os critérios da GINA.

Todos os dados foram fornecidos por uma empresa farmacêutica de grande porte e, por não termos tido contatos pessoais com os entrevistados, o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo decidiu que não era necessária sua aprovação para o presente estudo.

Na análise estatística, os dados categóricos são apresentados em valor absoluto e proporção, e os dados numéricos são apresentados em média e desvio-padrão. Para a comparação de dados categóricos entre os grupos estudados (asma controlada, parcialmente controlada e não controlada) foi utilizado o teste do qui-quadrado e, para a comparação das médias, utilizou-se ANOVA. Para analisar as questões relacionadas ao impacto da asma no esporte, esforço físico normal, atividades sociais, sono e interferência na vida, foram atribuídas pontuações de 1 (muita interferência da asma na vida pessoal) a

4 (nenhuma interferência da asma), e esses valores são apresentados em média e desvio-padrão. O teste *post hoc* de Tukey foi adotado, e o nível de significância adotado foi $p < 0,05$.

Resultados

Foram entrevistados 400 asmáticos em quatro cidades do Brasil: São Paulo (47,8%), Rio de Janeiro (36,0%), Curitiba (7,0%) e Salvador (9,2%). Dos 400 entrevistados, segundo os critérios da GINA, a asma estava controlada em 37 (9,3%); parcialmente controlada, em 226 (56,5%); e não controlada, em 137 (34,2%).

Os pacientes com asma controlada eram mais jovens em relação aos dos grupos com asma não controlada e parcialmente controlada ($p = 0,03$). Em relação ao gênero, havia uma maior proporção de pessoas do sexo feminino no grupo com asma não controlada do que naqueles com asma controlada e parcialmente controlada (Tabela 1). Os três grupos não apresentaram diferenças em relação à presença de fumantes e de animais domésticos no domicílio (Tabela 1).

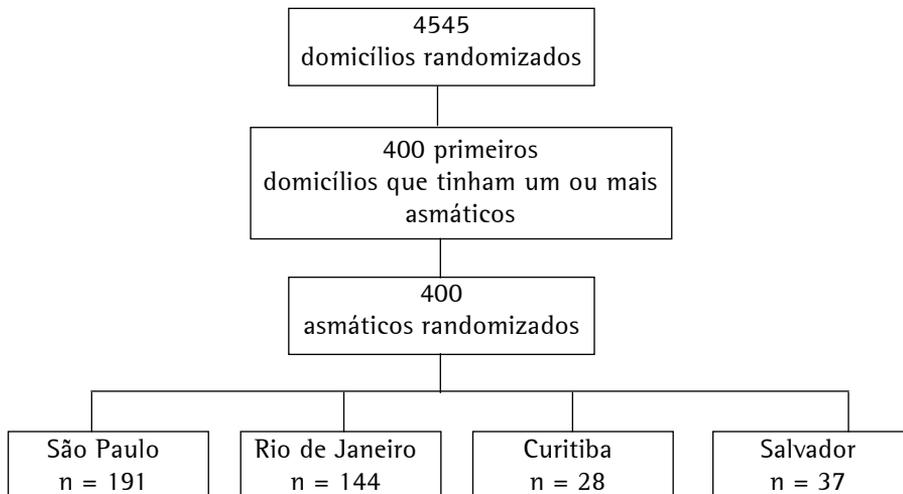


Figura 1 - Distribuição dos pacientes elegíveis para o estudo.

Tabela 1 - Dados demográficos dos 400 asmáticos entrevistados no Brasil.^a

Variáveis	Grupos Asma			p
	Controlada (n = 37)	Parcialmente controlada (n = 226)	Não controlada (n = 137)	
Idade, anos ^b	31,1 ± 9,9	38,5 ± 16,4	39,3 ± 16,58	0,03*
Gênero, feminino	24 (64,9)	143 (63,3)	105 (76,6)	0,02
Animais domésticos no domicílio	20 (54,1)	115 (51,3)	64 (46,7)	0,59
Fumantes no domicílio	14 (37,8)	101 (44,7)	57 (41,6)	0,67

*Controlada vs. não controlada. ^aValores expressos em n (%), exceto onde indicado. ^bValores expressos em média ± dp.

Tabela 2 – Impacto da asma na saúde dos 400 entrevistados.^a

Variáveis	Grupos Asma			p*
	Controlada (n = 37)	Parcialmente controlada (n = 226)	Não controlada (n = 137)	
Pacientes com visita a pronto-socorro	13 (35,1)	130 (57,5)	85 (62,0)	0,05
Pacientes hospitalizados	3 (8,1)	52 (23,0)	54 (39,4)	0,001
Pacientes internados em UTI	0 (0,0)	13 (5,8)	13 (9,5)	0,3
Pacientes com falta ao trabalho/escola	6 (16,2)	82 (36,3)	64 (46,7)	0,01
Uso de medicação de manutenção nas últimas 4 semanas	2 (5,4)	45 (19,9)	57 (49,6)	0,001

^aValores expressos em média ± dp. *Teste do qui-quadrado.

Tabela 3 – Impacto da asma na vida diária em relação ao controle da asma de acordo com a pontuação (1: alta interferência; 4: nenhuma interferência).^{a,*}

Variáveis	Grupos Asma		
	Controlada (n = 37)	Parcialmente controlada (n = 226)	Não controlada (n = 137)
Esporte/recreação	4 ± 0**	2,58 ± 1,00	2,31 ± 0,90****
Esforço físico normal	4 ± 0**	2,54 ± 0,90***	2,12 ± 0,80****
Atividades sociais	3,86 ± 0,40**	3,14 ± 0,90***	2,56 ± 1,00****
Sono	3,62 ± 0,50**	2,47 ± 1,00***	1,72 ± 0,80****
Interferência na vida	4 ± 0**	2,9 ± 1,0**	2,1 ± 0,9****

*Teste post hoc de Tukey. **p < 0.001 versus parcialmente controlada. ***p < 0.001 versus não controlada. ****p < 0.001 versus controlada.

Os grupos de pacientes com asma não controlada e parcialmente controlada apresentaram um maior impacto negativo da doença sobre a saúde. Isso pode ser observado na Tabela 2, onde se nota que o número de pacientes com asma não controlada ou parcialmente controlada que apresentaram visitas ao pronto-socorro, hospitalizações e faltas à escola ou ao trabalho foi maior do que o daqueles com asma controlada. Porém, não houve diferenças em relação ao número de pacientes internados em UTI. Conforme pode ser observado na Tabela 2, o número de pacientes que não recebia medicação de manutenção era muito elevado nas últimas quatro semanas.

Os indivíduos com asma não controlada ou parcialmente controlada apresentavam um maior impacto da doença em sua vida diária. Os indivíduos com asma não controlada apresentavam menores pontuações (estatisticamente significantes) nas questões relacionadas a esforço físico normal, atividades sociais, sono, interferência na vida e esporte/recreação em relação aos grupos com asma controlada e parcialmente controlada; de forma semelhante, aqueles com asma parcialmente controlada apresentavam menores pontuações daquelas mesmas questões que os indivíduos

com asma controlada, com exceção da questão esporte/recreação, que não apresentou uma diferença significativa (Tabela 3).

Discussão

Apesar de as diretrizes atuais sugerirem que o principal objetivo do tratamento da asma deva ser o controle adequado da doença⁽⁹⁾ e a redução no risco futuro de exacerbações,⁽¹⁰⁾ os resultados do presente estudo demonstram que apenas 9,3% dos asmáticos entrevistados estão controlados segundo os critérios da GINA. O número de pacientes com asma não controlada ou parcialmente controlada que apresentaram visitas ao pronto-socorro (57,5% e 62,0%, respectivamente), hospitalizações (23,0% e 39,4%, respectivamente) e faltas ao trabalho ou escola (36,3% e 46,7%, respectivamente) foi maior do que o daqueles com asma controlada. Do mesmo modo, há um maior impacto negativo no esporte, esforço físico normal, atividades sociais, sono e qualidade de vida.

O presente estudo apresentou uma proporção inferior de indivíduos com asma controlada em relação ao estudo AIM nos EUA (9,3% vs. 26,0%).⁽¹¹⁾ Uma das razões que justificaria essa menor proporção em relação aos EUA poderia ser a

baixa aderência ao tratamento medicamentoso no Brasil. Em um estudo prospectivo com acompanhamento de 1 ano realizado com crianças em um ambulatório de referência em Belo Horizonte, foi observado que, no quarto mês de tratamento, no grupo com asma não controlada, apenas 49,6% apresentavam aderência ao tratamento, comparado com 86,6% no grupo com asma controlada. Isso gerou uma proporção de 62,3% de pacientes com asma não controlada clinicamente, e a aderência de 80% ao uso da medicação foi o ponto de corte para se ter o controle da asma.⁽¹²⁾ Adicionalmente, essa proporção de pacientes com asma controlada também foi inferior a um estudo realizado em Porto Alegre, no qual 17,5% dos indivíduos foram classificados como com asma controlada.⁽¹³⁾ Essa discrepância ocorrida em comparação com os dados nacionais pode ter acontecido porque, no estudo de Porto Alegre, os pacientes eram provenientes de um ambulatório de referência para o tratamento de asma, diferentemente de nosso estudo, no qual a amostra foi randomizada e englobava quatro cidades brasileiras, o que deve corresponder mais ao que é observado na vida real. É interessante ressaltar que somente 5,4% dos indivíduos com asma controlada em nosso estudo usavam medicação de controle. Isso nos leva a crer que esses nossos pacientes apresentavam asma muito leve. Além do mais, é sabido que, para se obter o melhor controle da asma em um nível populacional, devem existir programas direcionados para o tratamento completo do paciente e de suas comorbidades, como a rinite alérgica.^(14,15) Entretanto, em relação ao grupo com asma não controlada de nosso estudo (34,2%), os valores foram muito parecidos com os do estudo AIM nos EUA (30,0%).⁽⁹⁾

Sabe-se que maiores números de visitas à emergência, de hospitalizações, de internações em UTI e de faltas ao trabalho/escola estão relacionados diretamente ao não controle da asma. Portanto, como esperado, o número de pacientes que apresentaram hospitalizações no presente estudo foi maior no grupo com asma parcialmente controlada e não controlada em relação ao grupo com asma controlada, variando de 8,1% nos com asma controlada a 39,4% nos com asma não controlada. Assim, como em outros estudos, também observamos que pacientes com asma parcialmente controlada ou não controlada apresentam um maior risco de hospitalização.⁽¹⁶⁻¹⁸⁾

O número de pacientes que apresentaram visitas ao serviço de emergência também foi maior nos grupos com asma parcialmente controlada e não controlada (57,5% e 62,0%, respectivamente) do que no grupo com asma controlada (35,1%). O número elevado de pacientes que apresentaram visitas ao serviço de emergência e de hospitalização também foi encontrado nos EUA, no qual mais da metade dos pacientes relataram ter feito uma consulta de emergência para o tratamento de asma, e quase um terço dos asmáticos relataram terem sido hospitalizados por causa da asma em algum momento de sua vida.⁽¹⁹⁾

Além das consequências clínicas, funcionais e psicológicas que as crises de asma e hospitalizações provocam no indivíduo com asma, há o aumento da utilização de recursos de saúde e, conseqüentemente, dos custos da doença. Em um estudo recente, foi demonstrado que indivíduos com asma não controlada utilizam mais recursos de saúde que os com asma controlada.⁽²⁰⁾ No presente estudo, o absenteísmo na escola foi maior nos grupos com asma parcialmente controlada e não controlada (36,3% e 46,7%, respectivamente) do que no grupo com asma controlada (16,2%); entretanto, esses valores são inferiores ao encontrado no AIRLA, no qual 58% das crianças entrevistadas relataram faltas à escola devido à crise de asma.⁽⁷⁾ Os sintomas da asma podem afetar as atividades diárias e contribuem para faltas à escola ou absenteísmo. Em um estudo realizado na Califórnia, EUA, verificou-se que a asma foi responsável por cerca de 1,9 milhões de dias perdidos de escola e de 2 milhões de dias perdidos de trabalho em 2005. Crianças em idade escolar (idades de 4-17 anos) com sintomas de asma diários ou semanais apresentaram um maior risco de faltar à escola por pelo menos uma semana nos últimos 12 meses por causa de sua asma (28%) do que crianças que apresentaram tais sintomas menos de uma vez no mês (15%). Os adultos com asma apresentaram um risco de perder pelo menos uma semana de trabalho por causa da asma no ano anterior, sendo esse risco duas vezes maior entre aqueles com sintomas diários ou semanais (12%) em comparação com aqueles com frequência de sintomas inferior a uma vez por mês (5%).⁽²¹⁾ A falta ao trabalho está relacionada diretamente à redução da produtividade. Conseqüentemente, essa redução promove o aumento dos custos indiretos da doença, ocasionando um maior custo aos empregadores e ao governo.

Os indivíduos com asma não controlada e parcialmente controlada apresentam maior impacto da asma na vida diária do que os com asma controlada. Eles relatam que a asma interfere “um pouco” no esporte, no esforço físico normal, nas atividades sociais, no sono e na qualidade de vida em geral, o que demonstra a importância do acompanhamento desses pacientes. Muitos prejuízos causados pela asma poderiam ser amenizados com o diagnóstico precoce, acompanhamento médico, seguimento do tratamento e programas educacionais para pacientes, familiares e profissionais de saúde.⁽²²⁾

Os programas de educação deveriam se basear nas recomendações de diretrizes, ser associados ao tratamento médico e ter uma abordagem multiprofissional.⁽²⁾ Após intervenções, que incluem orientações quanto ao conhecimento de sua doença, uso correto do medicamento, identificação dos fatores desencadeantes, medidas de profilaxia ambiental e sinais de controle e descontrole da asma, os indivíduos apresentam melhoras na qualidade de vida global e em seus componentes (limitação física, frequência de sintomas e adesão ao tratamento).⁽²³⁾ Um estudo da aplicação de um programa educacional de curta duração para crianças asmáticas demonstrou que o conhecimento sobre a asma foi bem sucedido, aliviando os medos e corrigindo os conceitos errados a respeito do controle e tratamento da asma.⁽²³⁾

O impacto da asma nos EUA praticamente não se alterou entre 1998 e 2009. Algumas melhoras ocorreram em relação à identificação dos sintomas e suas limitações, mas pouca alteração ocorreu em relação à aderência ao tratamento da asma. Os pacientes continuam com a compreensão inadequada do que constitui o controle adequado da asma.⁽²⁴⁾ Nossos dados mostraram que, passados 9 anos do estudo AIRLA, ainda somente uma baixa proporção de pacientes é mantida controlada.

O método utilizado no presente estudo foi o mesmo utilizado em estudos importantes, como o AIM nos EUA e o LA AIM, e similar ao utilizado no AIRLA.⁽⁷⁾ No entanto, nosso estudo possui algumas limitações. Apesar de serem incluídas quatro importantes cidades brasileiras no presente estudo, é possível que elas não representem a população com asma no Brasil. No entanto, é muito difícil que estudos com esse tipo de delineamento possam cobrir toda a população de um país. O fato de as quatro

cidades serem de diferentes regiões do Brasil pode, de certo modo, amenizar essa limitação.

Outra limitação do estudo é não termos dados de função pulmonar mensurada por espirometria, exame que também faz parte do estadiamento para se ter a definição de controle da doença; o valor de $VEF_1 < 70\%$ do previsto é um dos critérios de consideração de asma não controlada. Porém, saber que a doença não está controlada apenas pelo questionário já é um alerta para nosso sistema de saúde, uma vez que a proporção de pacientes foi elevada. Por fim, esses dados foram obtidos a partir de autorrelatos, ou seja, não foram retirados de prontuários médicos.

Nós concluímos que, de forma aproximada, somente 10% da população asmática do Brasil têm asma controlada segundo os critérios da GINA. Além disso, o número de pacientes com asma não controlada ou parcialmente controlada que apresentaram visitas ao serviço de emergência e faltas ao trabalho ou escola foi maior do que o de pacientes com asma controlada, sendo que aqueles tiveram um maior impacto da asma em suas atividades diárias. Como já existe o tratamento gratuito para os asmáticos no Brasil, a constatação de que 90% dos asmáticos não estão controlados implica que medidas terapêuticas devem ser mais intensamente adotadas em nosso país para melhorar o controle da asma e estimular a aderência ao tratamento. Isso, seguramente, proporcionará uma melhor qualidade de vida aos pacientes e uma redução do impacto negativo da doença.

Referências

1. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*. 2007;370(9537):733-43. Erratum in: *Lancet*. 2007;370(9593):1128.
2. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma 2012. *J Bras Pneumol*. 2012;38(Suppl 1) S1-S46.
3. Solé D, Wandalsen GF, Camelo-Nunes IC, Naspitz CK; ISAAC - Brazilian Group. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and atopic eczema among Brazilian children and adolescents identified by the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) - Phase 3. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82(5):341-6.
4. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur Respir J*. 1998;12(2):315-35. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.98.12020315>

5. Eagan TM, Gulsvik A, Eide GE, Bakke PS. The effect of educational level on the incidence of asthma and respiratory symptoms. *Respir Med.* 2004;98(8):730-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2004.02.008> PMID:15303637
6. Ellison-Loschmann L, Sunyer J, Plana E, Pearce N, Zock JP, Jarvis D, et al. Socioeconomic status, asthma and chronic bronchitis in a large community-based study. *Eur Respir J.* 2007;29(5):897-905. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00101606> PMID:17215316
7. Neffen H, Fritscher C, Schacht FC, Levy G, Chiarella P, Soriano JB, et al. Asthma control in Latin America: the Asthma Insights and Reality in Latin America (AIRLA) survey. *Rev Panam Salud Publica.* 2005;17(3):191-7. <http://dx.doi.org/10.1590/S1020-49892005000300007> PMID:15826399
8. Global Initiative for Asthma (GINA) [homepage on the Internet]. Bethesda: NHLBI/WHO; c2011 [updated 2011 Dec; cited 2012 Dec 18]. Available from: www.ginasthma.com
9. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, FitzGerald M, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J.* 2008;31(1):143-78. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00138707> PMID:18166595
10. Bateman ED, Reddel HK, Eriksson G, Peterson S, Ostlund O, Sears MR, et al. Overall asthma control: the relationship between current control and future risk. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(3):600-8. 608.e1-608.e6.
11. Gold LS, Smith N, Allen-Ramey FC, Nathan RA, Sullivan SD. Associations of patient outcomes with level of asthma control. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012;109(4):260-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2012.07.024> PMID:23010232
12. Lasmar L, Camargos P, Champs NS, Fonseca MT, Fontes MJ, Ibiapina C, et al. Adherence rate to inhaled corticosteroids and their impact on asthma control. *Allergy.* 2009;64(5):784-9. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2008.01877.x> PMID:19183166
13. Dalcin PT, Menegotto DM, Zanonato A, Franciscatto L, Soliman F, Figueiredo M, et al. Factors associated with uncontrolled asthma in Porto Alegre, Brazil. *Braz J Med Biol Res.* 2009;42(11):1097-103. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-879X2009005000035> PMID:19820883
14. Cruz AA, Souza-Machado A, Franco R, Souza-Machado C, Ponte EV, Moura Santos P, et al. The impact of a program for control of asthma in a low-income setting. *World Allergy Organ J.* 2010;3(4):167-74. <http://dx.doi.org/10.1097/WOX.0b013e3181dc3383> PMID:23268428
PMCID:PMC3488909
15. Fontes MJ, Affonso AG, Calazans GM, de Andrade CR, Lasmar LM, Nader CM, et al. Impact of an asthma management program on hospitalizations and emergency department visits. *J Pediatr (Rio J).* 2011;87(5):412-8. <http://dx.doi.org/10.2223/JPED.2129>
16. Pereira ED, Cavalcante AG, Pereira EN, Lucas P, Holanda MA. Asthma control and quality of life in patients with moderate or severe asthma. *J Bras Pneumol.* 2011;37(6):705-11. PMID:22241026
17. Allegra L, Cremonesi G, Girbino G, Ingrassia E, Marsico S, Nicolini G, et al. Real-life prospective study on asthma control in Italy: cross-sectional phase results. *Respir Med.* 2012;106(2):205-14. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2011.10.001> PMID:22035853
18. Lai CK, Ko FW, Bhome A, DE Guia TS, Wong GW, Zainudin BM, et al. Relationship between asthma control status, the Asthma Control Test™ and urgent health-care utilization in Asia. *Respirology.* 2011;16(4):688-97. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1843.2011.01954.x> PMID:21362102
19. Meltzer EO, Blaiss MS, Nathan RA, Doherty DE, Murphy KR, Stoloff SW. Asthma burden in the United States: results of the 2009 Asthma Insight and Management survey. *Allergy Asthma Proc.* 2012;33(1):36-46. PMID:22309770
20. Santos LA, Oliveira MA, Faresin SM, Santoro IL, Fernandes AL. Direct costs of asthma in Brazil: a comparison between controlled and uncontrolled asthmatic patients. *Braz J Med Biol Res.* 2007;40(7):943-8. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-879X2006005000129> PMID:17653447
21. Meng YY, Babey SH, Hastert TA, Lombardi C, Brown ER. Uncontrolled asthma means missed work and school, emergency department visits for many Californians. *Policy Brief UCLA Cent Health Policy Res.* 2008;(PB2008-2):1-8.
22. Costa Mdo R, Oliveira MA, Santoro IL, Juliano Y, Pinto JR, Fernandes AL. Educational camp for children with asthma. *J Bras Pneumol.* 2008;34(4):191-5. PMID:18425254
23. Bettencourt AR, Oliveira MA, Fernandes AL, Bogossian M. Educação de pacientes com asma: atuação do enfermeiro. *J Pneumol.* 2002;28(4):193-200. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-35862002000400004>
24. Nathan RA, Meltzer EO, Blaiss MS, Murphy KR, Doherty DE, Stoloff SW. Comparison of the Asthma in America and Asthma Insight and Management surveys: did asthma burden and care improve in the United States between 1998 and 2009? *Allergy Asthma Proc.* 2012;33(1):65-76. PMID:22309828

Sobre os autores

Mariana Rodrigues Gazzotti

Professora Pesquisadora. Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina e Centro Universitário São Camilo, São Paulo (SP) Brasil.

Oliver Augusto Nascimento

Médico Assistente de Pneumologia. Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina, São Paulo (SP) Brasil.

Federico Montealegre

Diretor Médico. Merck, Sharp & Dohme Corp., Carolina (PR) EUA; e Professor. Faculdade de Saúde Pública, Universidade de Porto Rico, Reio Piedras (PR) EUA.

James Fish

Global Scientific Affairs. Merck, Sharp & Dohme Corp., Whitehouse Station (NJ) EUA.

José Roberto Jardim

Professor Livre-Doente de Pneumologia, Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina, São Paulo (SP) Brasil.

Diagnóstico tardio da sarcoidose é comum no Brasil*

Delayed diagnosis of sarcoidosis is common in Brazil

Mauri Monteiro Rodrigues, Ester Nei Aparecida Martins Coletta,
Rimarcs Gomes Ferreira, Carlos Alberto de Castro Pereira

Resumo

Objetivo: Avaliar a frequência do diagnóstico tardio de sarcoidose no Brasil e os fatores relacionados a esse atraso. **Métodos:** Avaliamos pacientes com diagnóstico de sarcoidose confirmado por biópsia utilizando um questionário que abordava o tempo entre o início dos sintomas e a data da primeira consulta médica; e o número e especialidades dos médicos consultados. Sintomas sistêmicos e pulmonares, envolvimento extratorácico, dados espirométricos, estadiamento radiológico, escolaridade, renda individual e diagnóstico/tratamento de tuberculose foram comparados entre os pacientes com diagnóstico precoce (< 6 meses até o diagnóstico) e tardio (≥ 6 meses). **Resultados:** Foram incluídos 100 pacientes. A mediana do número de médicos consultados foi 3 (variação: 1-14). O diagnóstico de sarcoidose foi feito na primeira consulta em 11 casos. Um clínico geral foi inicialmente consultado em 54 casos. O diagnóstico de sarcoidose foi precoce em 41 casos e tardio em 59. Não houve diferença entre os grupos no tocante ao gênero, raça, tipo de seguro saúde, escolaridade, renda, sintomas sistêmicos e respiratórios, envolvimento extratorácico e estadiamento radiológico. Os pacientes com diagnóstico tardio apresentavam menor CVF ($80,3 \pm 20,4\%$ vs. $90,5 \pm 17,1\%$; $p = 0,010$) e VEF₁ ($77,3 \pm 19,9\%$ vs. $86,4 \pm 19,5\%$; $p = 0,024$), além de mais frequentemente receberem diagnóstico de tuberculose (24% vs. 7%; $p = 0,032$) e tratamento para tuberculose (≥ 3 meses; 20% vs. 0%; $p = 0,002$). **Conclusões:** O diagnóstico de sarcoidose é tardio em muitos casos, mesmo quando há achados de imagem sugestivos. O diagnóstico tardio está associado a menor função pulmonar na época do diagnóstico. Vários pacientes com sarcoidose recebem diagnóstico e tratamento de tuberculose.

Descritores: Sarcoidose; Sarcoidose pulmonar/diagnóstico; Tuberculose.

Abstract

Objective: To determine the frequency of and the factors related to delayed diagnosis of sarcoidosis in Brazil. **Methods:** We evaluated patients with a biopsy-proven diagnosis of sarcoidosis, using a questionnaire that addressed the following: time since symptom onset and since the first medical visit; and the number and specialty of the physicians visited. We divided the patients by the timeliness of the diagnosis—timely (< 6 months) and delayed (≥ 6 months)—comparing the two groups in terms of systemic and pulmonary symptoms; extrathoracic involvement; spirometric data; radiological staging; level of education; income; and tuberculosis (diagnosis and treatment). **Results:** We evaluated 100 patients. The median number of physicians consulted was 3 (range, 1-14). In 11 cases, sarcoidosis was diagnosed at the first visit. In 54, the first physician seen was a general practitioner. The diagnosis of sarcoidosis was timely in 41 patients and delayed in 59. The groups did not differ in terms of gender; race; type of health insurance; level of education; income; respiratory/systemic symptoms; extrathoracic involvement; and radiological staging. In the delayed diagnosis group, FVC was lower ($80.3 \pm 20.4\%$ vs. $90.5 \pm 17.1\%$; $p = 0.010$), as was FEV₁ ($77.3 \pm 19.9\%$ vs. $86.4 \pm 19.5\%$; $p = 0.024$), misdiagnosis with and treatment for tuberculosis (≥ 3 months) also being more common (24% vs. 7%, $p = 0.032$, and 20% vs. 0%; $p = 0.002$, respectively). **Conclusions:** The diagnosis of sarcoidosis is often delayed, even when the imaging is suggestive of sarcoidosis. Delayed diagnosis is associated with impaired lung function at the time of diagnosis. Many sarcoidosis patients are misdiagnosed with and treated for tuberculosis.

Keywords: Sarcoidosis; Sarcoidosis, pulmonary/diagnosis; Tuberculosis.

* Trabalho realizado na Disciplina de Pneumologia, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
Endereço para correspondência: Carlos A. C. Pereira. Avenida Irai, 393, conj. 34, Moema, CEP 04082-001, São Paulo, SP, Brasil.
Tel. 55 11 5543-8070. E-mail: pereirac@uol.com.br
Apoio financeiro: Nenhum.
Recebido para publicação em 15/4/2013. Aprovado, após revisão, em 16/7/2013.

Introdução

O diagnóstico de sarcoidose é estabelecido quando achados clínicos e radiológicos associam-se à presença histológica de granulomas e são excluídas outras causas desses achados.^(1,2) O diagnóstico de sarcoidose é frequentemente retardado por diversas razões. A doença não é comum e pode afetar qualquer sistema orgânico. A apresentação clínica pode ser característica da doença^(1,3,4) ou atípica.

Em países com um grande número de casos de tuberculose, como o Brasil, sempre se considera o diagnóstico de tuberculose em pacientes cuja biópsia mostre granulomas, e a doença é frequentemente tratada, mesmo sem comprovação bacteriológica. Assim como a tuberculose, a sarcoidose é mais comum nos lobos superiores, e fibrose do parênquima pode causar distorção arquitetural, retração hilar e redução do volume dos lobos superiores.⁽⁵⁾ Na sarcoidose, pode haver achados sistêmicos, tais como febre, perda de peso e sudorese noturna, os quais podem induzir os médicos a estabelecer um diagnóstico equivocado de tuberculose.⁽⁶⁾ A sarcoidose é assintomática em muitos casos. Quando há sintomas, são em geral inespecíficos. Finalmente, barreiras econômicas e a dificuldade de acesso a especialistas podem afetar o tempo até o diagnóstico. Nos Estados Unidos, em um estudo envolvendo 189 pacientes, houve diagnóstico tardio (> 6 meses após o início dos sintomas) em 31% dos casos.⁽⁷⁾ A presença de sintomas pulmonares e achados radiológicos indicativos de doença mais avançada associaram-se a um tempo mais prolongado até o diagnóstico. Ao contrário, a presença de lesões de pele resultou em diagnóstico mais precoce.

O objetivo do presente estudo foi determinar a frequência do diagnóstico tardio de sarcoidose em pacientes atendidos em centros especializados no Brasil e os fatores relacionados a esse atraso.

Métodos

O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo, em São Paulo (SP). Consentimento informado foi obtido de todos os pacientes. Todos os pacientes incluídos no estudo apresentavam achados clínicos e de biópsia compatíveis com sarcoidose. Outras condições foram excluídas por meio de exames complementares, incluindo

colorações especiais para micobactérias e fungos nas lâminas de biópsia. Os pacientes foram recrutados em três locais, todos em São Paulo (SP): o Ambulatório de Doenças Intersticiais do Hospital São Paulo (n = 68); o Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo (n = 22) e a clínica privada de um dos autores (n = 10).

Um questionário padronizado foi aplicado no momento do diagnóstico ou retrospectivamente, até um ano após o diagnóstico. Os dados foram coletados entre junho de 2007 e maio de 2011.

Foram excluídos os pacientes que não se lembravam do tempo do início dos sintomas e do número de médicos consultados, bem como aqueles que não conseguiram realizar manobras adequadas para a espirometria.

Na avaliação inicial, os pacientes foram submetidos a anamnese, exame físico detalhado e exames complementares para verificar se havia acometimento de diversos órgãos pela sarcoidose.⁽¹⁾ As radiografias de tórax e as tomografias com data mais próxima da biópsia foram revistas. Os achados nas radiografias de tórax foram classificados de acordo com os critérios propostos por Scadding⁽⁸⁾: estágio 0, sem envolvimento torácico; estágio I, adenopatia hilar isolada; estágio II, aumento hilar com doença pulmonar intersticial; estágio III, doença intersticial isolada e estágio IV, fibrose pulmonar.

Todos os testes espirométricos preencheram os critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade propostos pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Fisiologia, e os resultados foram expressos em valores previstos para a população brasileira.^(9,10) Os padrões anormais foram classificados em obstrutivo (relação VEF_1/CVF reduzida com CVF normal), restritivo (CVF e VEF_1 reduzidos com relação VEF_1/CVF normal) e misto (CVF e relação VEF_1/CVF reduzidas). A dispneia foi avaliada pelo índice de dispneia basal.⁽¹¹⁾ A dispneia foi considerada grave quando o escore era ≤ 6 .

Os pacientes responderam a perguntas para que identificássemos a data de início dos sintomas, a data da primeira consulta médica, o número de médicos consultados (e sua especialidade) e a especialidade do médico que fez o diagnóstico de sarcoidose. Os médicos foram classificados em clínicos gerais ou generalistas (incluindo médicos de atendimento em emergências), pneumologistas, dermatologistas, oftalmologistas e outros.

A apresentação clínica da sarcoidose foi classificada nas seguintes categorias: assintomática (achados radiológicos anormais sem sintomas);

sintomas pulmonares; sintomas cutâneos; sintomas oculares; sintomas sistêmicos (febre, perda de peso e sudorese noturna) e outros.

Os pacientes foram classificados em negros e brancos com base na cor da pele. O nível educacional foi classificado em analfabeto, escolar elementar, escolar secundário e universitário. A renda individual mensal foi quantificada em múltiplos de salário mínimo médio na época da duração do estudo: 1-3 (600-1.800 reais); 4-10 e > 10. Os seguros de saúde foram classificados em públicos e privados.

O diagnóstico da sarcoidose foi classificado em precoce (< 6 meses) e tardio (\geq 6 meses) com base no tempo decorrido desde a primeira consulta médica até a data da consulta na qual se estabeleceu o diagnóstico de sarcoidose.

As variáveis com distribuição normal foram expressas em média e desvio-padrão, e as sem distribuição normal foram expressas em mediana e variação. O teste do qui-quadrado foi usado para comparar os pacientes com diagnóstico precoce àqueles com diagnóstico tardio quanto às variáveis categóricas. No tocante às variáveis com distribuição normal, a comparação entre os grupos foi feita por meio do teste t de Student, e, no tocante àquelas com distribuição não normal, a comparação foi feita por meio do teste de Kruskal-Wallis ou Mann-Whitney. Correlações entre o tempo transcorrido desde o início dos sintomas até o diagnóstico e a CVF% foram realizadas por meio do teste de Spearman.

Uma análise preliminar de casos de sarcoidose mostrou que aproximadamente metade tinha diagnóstico tardio da doença. Considerando-se relevante uma diferença de 20% na frequência dos achados entre os dois grupos, com valores de $\alpha = 0,05$ e potência ($1 - \beta$) de 0,80, seria necessária uma amostra de 97 casos.⁽¹²⁾ As análises estatísticas foram realizadas com o programa *Statistical Package for the Social Sciences*, versão 17.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). Significância estatística foi estabelecida com um valor de $p < 0,05$ (bicaudal).

Resultados

Cem pacientes foram incluídos no estudo. Os achados gerais são mostrados na Tabela 1. Mulheres brancas constituíram a maioria da amostra. A média de idade foi de 48 anos, e a média de idade das mulheres foi maior que a dos homens ($50,1 \pm 12,1$ anos vs. $43,9 \pm 11,4$ anos; $t = 2,57$; $p = 0,012$).

Do total de pacientes incluídos no estudo, 79% tinham assistência médica pública, 52% tinham nível superior e 60% tinham renda mensal abaixo de 2.000 reais.

A Tabela 2 mostra os achados clínicos, funcionais e radiológicos, bem como os locais que foram submetidos a biópsia e revelaram lesões granulomatosas. O diagnóstico foi feito por meio de achados incidentais na radiografia de tórax em 13% dos casos. Sintomas sistêmicos foram comuns: 46% dos pacientes referiram perda de peso, 35% referiram sudorese noturna e 20% referiram febre. Dispneia acentuada foi relatada por 19%.

A média dos valores de CVF e VEF₁ na espirometria situou-se próximo ao limite inferior da faixa de referência, e a relação VEF₁/CVF foi, em média, normal. Os valores espirométricos se situaram na faixa de referência em 44 casos; 29 casos foram classificados em restritivos, 19 em obstrutivos e 8 em mistos.

Em 49 casos, o diagnóstico de sarcoidose foi feito por meio de biópsia transbrônquica. Lesões cutâneas e adenopatias extratorácicas foram comuns, e 1/3 dos casos foram diagnosticados com base em biópsias desses locais.

Tabela 1 – Características gerais de 100 pacientes com sarcoidose.^a

Variáveis	Resultados
Idade, anos ^b	47,6 \pm 12,1
Sexo	
Masculino	40
Feminino	60
Raça	
Branca	79
Negra	21
Seguro saúde	
Privado	21
Público	79
Nível educacional	
Analfabeto	8
Ensino fundamental	40
Ensino médio	33
Universidade	19
Renda mensal, salários mínimos ^c	
\leq 1	6
1-3	54
4-10	29
> 10	11

^aValores expressos em n de pacientes, exceto onde indicado.

^bValor expresso em média \pm dp. ^cSalário mínimo = R\$ 600,00.

Tabela 2 – Achados clínicos, funcionais e radiográficos e locais de biópsia mostrando granulomas em 100 pacientes com sarcoidose.^a

Variáveis	Resultados
Sintomas	
Ausentes	13
Sistêmicos	59
Febre	20
Perda de peso	46
Sudorese noturna	35
Pulmonares	70
Adenopatia extratorácica	23
Lesões de pele	30
Doença ocular	12
Índice de dispneia basal ^c	
> 6	79
≤ 6	19
Espirometria ^b	
CVF, % previsto	84,5 ± 19,7
VEF ₁ , % previsto	81,1 ± 19,9
VEF ₁ /CVF	0,79 ± 0,10
Estágio radiográfico	
0/1/II/III/IV	8/21/35/29/7
Local/tipo de biópsia ^d	
Transbrônquica	49
Pele	17
Adenopatia extratorácica	16
Biópsia pulmonar cirúrgica	11
Mediastinoscopia	8
Testículo	1

^aValores expressos em n de pacientes, exceto onde indicado.

^bValores expressos em média ± dp. ^cn = 98. ^dForam realizadas 102 biópsias em 100 pacientes.

A mediana do número de médicos consultados foi 3 (variação: 1-14). O primeiro médico consultado foi um clínico geral em 54 casos, um pneumologista em 13, um dermatologista em 7 e outros especialistas em 24. A sarcoidose foi diagnosticada na primeira consulta em apenas 11 pacientes; 6 pacientes foram diagnosticados por um dermatologista, 3 por um pneumologista e 2 por um clínico geral. Em 26 casos, cinco ou mais médicos foram consultados antes da realização do diagnóstico.

Todos os pacientes foram vistos em nossos centros, de modo que, ao final do estudo, todos os casos foram vistos por um pneumologista. Antes disso, 68 pacientes consultaram 90 pneumologistas, sendo o diagnóstico realizado em 28 casos (31%).

A mediana do tempo transcorrido desde o início dos sintomas ou desde um achado radiológico

anormal até a primeira consulta foi de 1 mês; desde a primeira consulta até o diagnóstico foi de 7,5 meses e desde o início dos sintomas ou desde um achado radiológico anormal até o diagnóstico foi de 12 meses. Cinquenta e três pacientes consultaram um médico dentro de 1 mês após o surgimento dos sintomas, e 82 pacientes consultaram um médico dentro de 6 meses após o início dos sintomas.

Cinquenta e nove pacientes (59%) receberam diagnóstico tardio (≥ 6 meses após a primeira consulta), ao passo que os 41 restantes (41%) receberam diagnóstico precoce. O tempo transcorrido desde o início dos sintomas até a primeira consulta foi semelhante entre os dois grupos. A mediana do tempo de sintomas foi de 1 mês no grupo com diagnóstico precoce e de 2 meses no grupo com diagnóstico tardio ($z = 0,24$; $p = 0,81$).

O tempo transcorrido desde o início dos sintomas até o diagnóstico não diferiu entre os gêneros, raças, tipos de seguro de saúde, níveis educacionais ou rendas (dados não mostrados).

A Tabela 3 mostra a comparação dos dois grupos de pacientes (pacientes com diagnóstico precoce e pacientes com diagnóstico tardio) quanto aos achados clínicos, funcionais e de imagem. Os pacientes com diagnóstico tardio tinham maior média de idade, menor CVF e VEF₁ e foram mais frequentemente diagnosticados e tratados como portadores de tuberculose. Dos 59 casos com diagnóstico tardio, 24 (40,7%) tinham distúrbio espirométrico restritivo, comparados a 6 (14,6%) daqueles com diagnóstico precoce ($p = 0,005$).

Sintomas sistêmicos e respiratórios e a frequência de envolvimento extratorácico não diferiram entre os pacientes com diagnóstico precoce e aqueles com diagnóstico tardio. Não houve diferença entre os pacientes com diagnóstico precoce e aqueles com diagnóstico tardio no tocante aos estágios radiográficos. A TC estava disponível para avaliação em 97 pacientes. Após a aplicação da classificação de Scadding à TC, 50 pacientes apresentaram mudança de estágio, 36 deles para um estágio mais elevado. Pela TCAR, apenas 1 dos 8 casos classificados em estágio 0 com base na radiografia simples permaneceu neste estágio.

Em 21 casos, os estágios mudaram de I, II ou III para o estágio IV. Não houve diferença entre os pacientes com diagnóstico precoce e aqueles com diagnóstico tardio no tocante

Tabela 3 – Achados clínicos, funcionais e radiográficos em 100 pacientes com sarcoidose, separados de acordo com o tempo até o diagnóstico – precoce (< 6 meses) ou tardio (≥ 6 meses).^a

Variável	Precoce (n = 41)	Tardio (n = 59)	p
Idade, anos ^b	44,9 ± 10.7	49,4 ± 12.7	0,069
Sintomas			
Ausentes	4 (9,8)	9 (16,9)	0,421
Sistêmicos	24 (58,5)	35 (59,3)	0,937
Pulmonares	26 (63,4)	44 (74,6)	0,231
Adenopatia extratorácica	11 (26,8)	12 (20,3)	0,575
Lesões de pele	9 (22,0)	21 (35,6)	0,143
Doença ocular	3 (7,3)	9 (15,2)	0,230
Índice de dispneia basal ^c			
≤ 6	6 (14,3)	13 (22,6)	0,303
> 6	8 (18,2)	14 (22,0)	0,833
Espirometria ^b			
CVF, % previsto	90,5 ± 17.1	80,3 ± 20.4	0,010
VEF ₁ , % previsto	86,4 ± 19.5	77,3 ± 19.9	0,024
VEF ₁ /CVF	0,79 ± 0.11	0,79 ± 0.10	0,981
Estágios radiográficos			
0/I/II/III/IV	2/11/17/10/1	6/10/18/19/6	0,251
Estágios TCAR	(n = 39)	(n = 58)	
0/I/II/III/IV	0/8/19/3/9	1/9/22/7/19	0,585
Diagnóstico de tuberculose	3 (7,3)	14(23,7)	0,032
Tratamento tuberculose ≥ 3meses	0 (0)	12 (20,3)	<0,002

^aValores expressos em n (%), exceto onde indicado. ^bValores expressos em média ± dp. ^cn = 98.

aos estágios tomográficos (Tabela 3). Quando os estágios foram agrupados em 0/I/II vs. estágios III/IV e comparados em relação ao diagnóstico (precoce ou tardio), novamente não se observou diferença.

Dezessete pacientes receberam diagnóstico de tuberculose, nenhum deles com confirmação bacteriológica. Todos os 17 inicialmente receberam tratamento para tuberculose, 12 deles durante 3 meses ou mais. Como esperado, os pacientes tratados durante 3 meses ou mais tiveram diagnóstico mais tardio (Tabela 3). Dez pacientes foram diagnosticados como portadores de tuberculose por pneumologistas, 4 o foram por clínicos gerais e 3 o foram por outros profissionais. Dos 17 pacientes com diagnóstico de tuberculose, 15 (88,2%) apresentaram sintomas sistêmicos, contra 44 (53,0%) dos 83 pacientes sem diagnóstico de tuberculose ($\chi^2 = 7,24$; $p = 0,007$).

Discussão

O presente estudo confirma que o atraso diagnóstico é comum na sarcoidose. O diagnóstico de sarcoidose foi retardado por 6 meses ou mais

em aproximadamente 60% dos casos. Apenas 11% dos pacientes foram diagnosticados pelo primeiro médico consultado. Em 26% dos casos, cinco ou mais médicos foram consultados antes da confirmação diagnóstica de sarcoidose.

No estudo que inspirou o presente trabalho,⁽⁷⁾ pacientes com sintomas pulmonares apresentavam maior tempo transcorrido desde o início dos sintomas até o diagnóstico, bem como maior tempo transcorrido desde a primeira consulta médica até o diagnóstico; a presença de envolvimento cutâneo associou-se a um tempo menor até o diagnóstico de sarcoidose. No presente estudo, esses achados não influenciaram o tempo até o diagnóstico.

O tempo até o diagnóstico de sarcoidose (desde o início dos sintomas e desde a primeira consulta médica) não foi afetado pelo gênero, raça, renda individual e tipo de seguro de saúde. De acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística,⁽¹³⁾ a renda individual mensal média em São Paulo na época do estudo era de aproximadamente 850 reais, semelhante ao valor médio encontrado no presente estudo (aproximadamente 800 reais).

Na maioria dos casos, um médico generalista foi o primeiro médico consultado, mas o diagnóstico de sarcoidose foi feito na primeira consulta em apenas 1 caso. Pneumologistas foram consultados na primeira visita em 13 casos, e o diagnóstico de sarcoidose foi feito em apenas 3 deles.

Dois vieses merecem consideração no presente estudo. O primeiro é o viés de recrutamento; os indivíduos deste estudo podem não ser representativos dos pacientes com sarcoidose em geral. No tocante à idade e ao gênero, nossos achados são semelhantes aos de dois estudos epidemiológicos, um na Holanda e o outro no Japão.^(14,15) No estudo denominado *A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis*,⁽¹⁶⁾ o qual envolveu uma grande amostra representativa norte-americana de pacientes com sarcoidose, foram observadas algumas semelhanças e diferenças em comparação ao presente estudo. Como em nosso estudo, a média de idade foi maior em mulheres, e as proporções de envolvimento da pele, linfonodos extratorácicos e envolvimento ocular foram muito semelhantes nos dois estudos. Entretanto, em nossa amostra, mais pacientes tinham doença em estágios III e IV (36% vs. 16%) e a proporção de pacientes com sarcoidose em estágio I foi menor (21% vs. 40%).⁽¹⁶⁾

No Brasil, não houve ainda um estudo populacional sobre sarcoidose. Dois estudos realizados em centros de referência em duas cidades distintas (Porto Alegre e Rio de Janeiro) mostraram achados gerais em pacientes com sarcoidose.^(17,18) Os dois estudos mostraram que a doença é mais comum em pacientes do sexo feminino, com maior número de casos nos estágios II e III. Em um dos estudos,⁽¹⁸⁾ houve diagnóstico prévio de tuberculose em 6 de 100 casos. O tempo transcorrido até o diagnóstico não foi referido nesses estudos. Portanto, o presente estudo assemelha-se a outros estudos brasileiros conduzidos em centros de referência, mas as amostras investigadas provavelmente não são representativas da sarcoidose na população geral. É possível que casos em estágios mais precoces não tenham sido encaminhados a esses centros. Entretanto, no presente estudo, o número de pacientes nos estágios I e II (n = 28) foi o mesmo nos grupos com e sem diagnóstico tardio, indicando que o menor número de pacientes nesses estágios em nosso estudo em comparação a estudos populacionais não explica os achados encontrados.

Outro viés de nosso estudo é que, em muitos casos, os questionários foram aplicados retrospectivamente, o que pode ter levado a um viés de recordação. Nós tentamos minimizar esse viés excluindo pacientes que não se lembravam de detalhes de seus casos. Contudo, essa é uma tarefa subjetiva, e o número de pacientes excluídos com base nesse critério não foi registrado.

A CVF foi menor em pacientes nos quais o tempo transcorrido desde o início dos sintomas até o diagnóstico foi maior. Esse achado sugere que o retardo no diagnóstico da sarcoidose pulmonar resulta em agravamento da disfunção pulmonar na ausência de tratamento. Infelizmente, os resultados da função pulmonar em longo prazo, após tratamento eventual, não foram registrados.

No presente estudo, não encontramos uma relação entre os estágios radiográficos e o retardo no diagnóstico. A TCAR é superior à radiografia de tórax para a detecção de nódulos e de aumento dos linfonodos mediastinais,⁽¹⁹⁾ mas esses achados não foram úteis para um diagnóstico mais precoce. Na ausência de confirmação patológica, achados clínicos e radiológicos podem ser úteis para o diagnóstico no estágio I (confiabilidade de 98%) ou II (89%), mas são menos precisos para pacientes em estágio III (52%) ou 0 (23%).^(1,3) Linfadenopatia hilar bilateral assintomática sem achados sistêmicos ou com sintomas agudos (uveíte, poliartrite ou eritema nodoso) é altamente sugestiva de sarcoidose,^(4,20) e a comprovação histológica é portanto desnecessária. Uma combinação de nódulos pulmonares com adenopatia hilar/mediastinal deveria despertar suspeita imediata de sarcoidose. Nesse contexto, se os nódulos têm uma distribuição linfática na TCAR, o diagnóstico de sarcoidose é ainda mais reforçado. Em uma revisão retrospectiva de 91 casos com adenopatia hilar e nódulos pulmonares do nosso registro de doenças pulmonares intersticiais, a sarcoidose foi diagnosticada em 76 (84%), a silicose em 10 (11%) e outras doenças em 5 (5%; dados não publicados). No presente estudo, essa combinação não se mostrou útil para um diagnóstico mais precoce.

Houve diagnóstico equivocado de tuberculose em 17 pacientes, 12 dos quais foram tratados durante mais de 3 meses e 4 completaram o tratamento-padrão de 6 meses estabelecido no Brasil. Esse tempo de tratamento mais curto provavelmente reflete uma reconsideração do

diagnóstico após a ausência de resposta ao tratamento para tuberculose.

No período do presente estudo, nos três centros envolvidos, apenas 1 paciente tratado inicialmente como portador de sarcoidose (excluído do presente estudo) teve tuberculose comprovada na evolução.

Em pacientes com sarcoidose, o único achado associado com diagnóstico mais frequente de tuberculose foi a presença de sintomas sistêmicos. Perda de peso, febre e sudorese noturna são achados comuns na sarcoidose.⁽⁶⁾ Fadiga, outro achado comum na sarcoidose,⁽²¹⁾ não foi avaliada no presente trabalho.

Os riscos do tratamento da sarcoidose como tuberculose não são desprezíveis.⁽²²⁾ Além disso, formas de acometimento potencialmente graves, tais como a sarcoidose cardíaca, podem não ser detectadas por falta de investigação sistemática. Dez dos 17 pacientes tratados como se tivessem tuberculose tinham adenomegalia hilar bilateral, um achado raro em tuberculose e que deveria sugerir o diagnóstico correto.

Um estudo avaliou a utilidade da PCR em fragmentos de biópsia para separar pacientes com sarcoidose daqueles com tuberculose.⁽²³⁾ A PCR foi positiva em todos os 31 casos com tuberculose e em 20 dos 104 com sarcoidose. Uma análise quantitativa foi capaz de separar os dois grupos, porém esses achados devem ser confirmados em outros centros.

Em suma, o diagnóstico de sarcoidose é tardio em muitos casos, mesmo quando há achados de imagem sugestivos. O diagnóstico tardio se associa a menor função pulmonar na época do diagnóstico. Em alguns casos, os pacientes recebem diagnóstico e tratamento de tuberculose, o que retarda o diagnóstico correto. Os médicos generalistas e mesmo os pneumologistas deveriam estar mais familiarizados com os achados sugestivos de sarcoidose.

Referências

1. Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160(2):736-55. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.160.2.ats4-99> PMID:10430755
2. Judson MA. The diagnosis of sarcoidosis. *Clin Chest Med.* 2008;29(3):415-27, viii. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2008.03.009> PMID:18539235
3. Nunes H, Brillet PY, Valeyre D, Brauner MW, Wells AU. Imaging in sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2007;28(1):102-20. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2007-970336> PMID:17330195
4. Winterbauer RH, Belic N, Moores KD. Clinical interpretation of bilateral hilar adenopathy. *Ann Intern Med.* 1973;78(1):65-71. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-78-1-65> PMID:4682310
5. Lynch JP 3rd, Ma YL, Koss MN, White ES. Pulmonary sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2007;28(1):53-74. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2007-970333> PMID:17330192
6. Nunes H, Bouvry D, Soler P, Valeyre D. Sarcoidosis. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;2:46. <http://dx.doi.org/10.1186/1750-1172-2-46> PMID:18021432 PMCid:PMC2169207
7. Judson MA, Thompson BW, Rabin DL, Steimel J, Knatterud GL, Lackland DT, et al. The diagnostic pathway to sarcoidosis. *Chest.* 2003;123(2):406-12. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.123.2.406> PMID:12576358
8. Scadding JG. Prognosis of intrathoracic sarcoidosis in England. A review of 136 cases after five years' observation. *Br Med J.* 1961;2(5261):1165-72. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.2.5261.1165> PMID:14497750 PMCid:PMC1970202
9. Pereira CA. Espirometria. *J Pneumol.* 2002;28(Suppl 3):S1-S82.
10. 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. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132007000400008> PMID:17982531
11. Mahler DA, Weinberg DH, Wells CK, Feinstein AR. The measurement of dyspnea. Contents, interobserver agreement, and physiologic correlates of two new clinical indexes. *Chest.* 1984;85(6):751-8. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.85.6.751> PMID:6723384
12. Browner WS, Newman TB, Hulley SB. Estimating sample size and power: applications and examples. In: Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady D, Newman TB, editors. *Designing clinical research.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 65-94.
13. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [homepage on the Internet]. Brasília: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. [cited 2012 Dec 26]. Indicadores sociais municipais - Uma análise dos resultados do universo do Censo Demográfico 2010. [Adobe Acrobat document, 149p.]. Available from http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2010/indicadores_sociais_municipais/indicadores_sociais_municipais.pdf
14. Wirnsberger RM, de Vries J, Wouters EF, Drent M. Clinical presentation of sarcoidosis in The Netherlands an epidemiological study. *Neth J Med.* 1998;53(2):53-60. [http://dx.doi.org/10.1016/S0300-2977\(98\)00058-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0300-2977(98)00058-8)
15. Morimoto T, Azuma A, Abe S, Usuki J, Kudoh S, Sugisaki K, et al. Epidemiology of sarcoidosis in Japan. *Eur Respir J.* 2008;31(2):372-9. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00075307> PMID:17959635
16. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, Rossman MD, Yeager H Jr, Bresnitz EA, et al. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(10 Pt 1):1885-9. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.164.10.2104046> PMID:11734441
17. Silva LC, Hertz FT, Cruz DB, Caraver F, Fernandes JC, Fortuna FP, et al. Sarcoidosis in the south of Brazil: a study of 92 patients. *J Bras Pneumol.* 2005;31(5):398-406. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132005000500007>

18. Lemos-Silva V, Araújo PB, Lopes C, Rufino R, da Costa CH. Epidemiological characteristics of sarcoidosis patients in the city of Rio de Janeiro, Brazil. *J Bras Pneumol*. 2011;37(4):438-45. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132011000400005> PMID:21881733
19. Drent M, De Vries J, Lenters M, Lamers RJ, Rothkranz-Kos S, Wouters EF, et al. Sarcoidosis: assessment of disease severity using HRCT. *Eur Radiol*. 2003;13(11):2462-71. <http://dx.doi.org/10.1007/s00330-003-1965-x> PMID:12811502
20. Reich JM, Brouns MC, O'Connor EA, Edwards MJ. Mediastinoscopy in patients with presumptive stage I sarcoidosis: a risk/benefit, cost/benefit analysis. *Chest*. 1998;113(1):147-53. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.113.1.147> PMID:9440582
21. Drent M, Lower EE, De Vries J. Sarcoidosis-associated fatigue. *Eur Respir J*. 2012;40(1):255-63. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00002512> PMID:22441750
22. Forget EJ, Menzies D. Adverse reactions to first-line antituberculosis drugs. *Expert Opin Drug Saf*. 2006;5(2):231-49. <http://dx.doi.org/10.1517/14740338.5.2.231> PMID:16503745
23. Zhou Y, Li HP, Li QH, Zheng H, Zhang RX, Chen G, et al. Differentiation of sarcoidosis from tuberculosis using real-time PCR assay for the detection and quantification of *Mycobacterium tuberculosis*. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2008;25(2):93-9. PMID:19382528

Sobre os autores

Mauri Monteiro Rodrigues

Médico Assistente. Departamento de Doenças do Aparelho Respiratório, Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Ester Nei Aparecida Martins Coletta

Professora. Departamento de Patologia, Universidade Federal de São Paulo; e Médica. Departamento de Anatomia Patológica, Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Rimarcs Gomes Ferreira

Professor. Departamento de Patologia, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Carlos Alberto de Castro Pereira

Orientador de Pós-Graduação. Universidade Federal de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Desenvolvimento e validação de um método de imunonefelometria em amostras de sangue em papel-filtro para a dosagem da alfa-1 antitripsina em pacientes com DPOC*

Validation and development of an immunonephelometric assay for the determination of alpha-1 antitrypsin levels in dried blood spots from patients with COPD

Laura Russo Zillmer, Rodrigo Russo, Beatriz Martins Manzano, Ivan Ivanaga, Oliver Augusto Nascimento, Altay Alves Lino de Souza, Gildo Santos Júnior, Francisco Rodriguez, Marc Miravittles, José Roberto Jardim

Resumo

Objetivo: Validar e desenvolver um método de dosagem de alfa-1 antitripsina (AAT) por imunonefelometria em amostras de sangue em papel-filtro em pacientes com DPOC no Brasil. **Métodos:** Amostras de soro e de sangue em papel-filtro de 192 pacientes com DPOC foram utilizadas para a dosagem de AAT. Para a preparação das amostras de sangue em papel-filtro, um disco do papel com diâmetro de 6 mm foi colocado em um tubo e eluído com 200 µL de PBS, permanecendo por toda a noite a 4°C. Todas as amostras foram analisadas em duplicata por imunonefelometria. O método de reamostragem *bootstrap* foi utilizado para a determinação de um ponto de corte para o nível de AAT nas amostras de sangue em papel-filtro. **Resultados:** O coeficiente de correlação entre os níveis de AAT em soro e em sangue em papel-filtro foi de $r = 0,45$. Para as amostras em papel-filtro, o ponto de corte foi de 2,02 mg/dL (IC97%: 1,45-2,64 mg/dL), com sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo de 100%, 95,7%, 27,2% e 100%, respectivamente. **Conclusões:** Este método de determinação dos níveis de AAT em sangue em papel-filtro se mostrou uma ferramenta confiável para o rastreamento de pacientes com deficiência de AAT.

Descritores: Deficiência de alfa 1-antitripsina; Nefelometria e turbidimetria; Doença pulmonar obstrutiva crônica.

Abstract

Objective: To validate and develop an immunonephelometric assay for the determination of alpha-1 antitrypsin (AAT) levels in dried blood spots from COPD patients in Brazil. **Methods:** We determined AAT levels in serum samples and dried blood spots from 192 COPD patients. For the preparation of dried blood spots, a disk (diameter, 6 mm) was placed into a tube, eluted with 200 µL of PBS, and stored overnight at 4°C. All of the samples were analyzed by immunonephelometry in duplicate. We used the bootstrap resampling method in order to determine a cut-off point for AAT levels in dried blood spots. **Results:** The correlation coefficient between the AAT levels in serum samples and those in dried blood spots was $r = 0.45$. For dried blood spots, the cut-off value was 2.02 mg/dL (97% CI: 1.45-2.64 mg/dL), with a sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value of 100%, 95.7%, 27.2%, and 100%, respectively. **Conclusions:** This method for the determination of AAT levels in dried blood spots appears to be a reliable screening tool for patients with AAT deficiency.

Keywords: alpha 1-antitrypsin deficiency; Nephelometry and turbidimetry; Pulmonary disease, chronic obstructive.

* Trabalho realizado no Centro de Reabilitação Pulmonar, Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina – UNIFESP/EPM – no Departamento de Biologia Molecular, Laboratório Afip; no Instituto de Psicologia, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil; e nos Departamentos de Bioquímica e Pneumologia, Hospital Universitário Vall d'Hebron, Barcelona, Espanha. Endereço para correspondência: José Roberto Jardim. Rua Botucatu, 740, 3º andar, Pneumologia UNIFESP/EPM, CEP 04021-032, São Paulo, SP, Brasil.

Tel. 55 11 5572-4301. E-mail: jardimpneumo@gmail.com

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP). Laura R Zillmer foi bolsista de mestrado da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). Rodrigo Russo foi bolsista de doutorado da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP).

Recebido para publicação em 23/7/2013. Aprovado, após revisão, em 19/8/2013.

Introdução

A deficiência de alfa-1 antitripsina (AAT) é uma alteração genética autossômica codominante, resultante de mutações no gene *SERPINA1* responsável pela síntese da proteína AAT.⁽¹⁾ É caracterizada por redução dos níveis plasmáticos da AAT circulante e está associada ao aumento do risco de enfisema pulmonar precoce,⁽²⁾ doenças hepáticas e pancreatite.⁽³⁾

A deficiência de AAT já foi considerada uma doença rara; entretanto, segundo dados epidemiológicos atuais, é uma condição genética altamente prevalente, mas frequentemente subdiagnosticada na prática clínica.⁽³⁻⁵⁾ Estimativas de estudos desenvolvidos em oito países (Canadá, Holanda, Espanha, Reino Unido, Itália, Suécia, Nova Zelândia e Austrália) mostram que apenas 0,41% e 0,35% dos indivíduos com fenótipo PiZZ e SS, respectivamente, já tinham sido reconhecidos.⁽⁶⁾ No Brasil, não existem dados epidemiológicos referentes à prevalência da deficiência de AAT, nem da frequência dos alelos deficientes.⁽⁷⁾

Recentes recomendações da Organização Mundial de Saúde, *American Thoracic Society* e *European Respiratory Society* preconizam a realização de testes quantitativos para a concentração plasmática de AAT, especialmente em pacientes com DPOC, doença hepática com etiologia desconhecida, pancreatite necrosante, bronquiectasia com etiologia desconhecida ou história familiar de doença hepática, pancreatite necrosante, DPOC e bronquiectasia.^(8,9) O diagnóstico precoce é fundamental para o prognóstico de pessoas com deficiência de AAT, uma vez que a história natural do comprometimento pulmonar é diretamente afetada por fatores ambientais potencialmente modificáveis, como o tabagismo.^(10,11)

O diagnóstico da deficiência de AAT é baseado na avaliação quantitativa dos níveis séricos de AAT e na determinação do fenótipo através da fenotipagem e/ou genotipagem.^(12,13) Um dos problemas para a realização de programas de triagem refere-se ao manuseio e transporte do sangue. A implantação da técnica de sangue em papel-filtro possibilitaria a sua utilização em programas populacionais, pois é uma técnica minimamente invasiva, de fácil armazenamento e que permite o seu transporte de diferentes regiões para o laboratório central, sem necessidade de técnicas complexas e de alto custo para a conservação das amostras.^(9,14)

Além disso, essas amostras também podem ser utilizadas para a realização de fenotipagem e genotipagem, se necessário.^(13,15) A técnica de sangue em papel-filtro para a dosagem da AAT ainda não foi desenvolvida no Brasil, e são poucos os laboratórios que dosam a sua concentração sérica. Considerando-se a extensão territorial do Brasil, é importante a implantação do método de sangue em papel-filtro no país.

Dessa forma, o presente estudo teve como objetivo o desenvolvimento e a validação de um método de dosagem de AAT por imunonefelometria em amostras de sangue em papel-filtro em pacientes com DPOC no Brasil.

Métodos

Este foi um estudo transversal que avaliou pacientes com DPOC recrutados no Ambulatório de DPOC do Centro de Reabilitação Pulmonar da Universidade Federal de São Paulo no período entre julho e setembro de 2011.

Os critérios de inclusão foram os seguintes: ter diagnóstico de DPOC segundo os critérios da *European Respiratory Society*; apresentar VEF₁/CVF em % do previsto após o uso de broncodilatador menor do que 88% para homens e menor do que 89% para mulheres⁽¹⁶⁾; apresentar estabilidade clínica nas últimas seis semanas⁽¹⁷⁾; e ter idade igual ou superior a 40 anos. Foram excluídos do estudo pacientes com diagnóstico prévio de deficiência de AAT com sintomas clínicos de asma ou qualquer quadro inflamatório ou infeccioso não pulmonar que elevasse a concentração sérica de AAT.

Todos os pacientes assinaram um termo de consentimento livre esclarecido. As dosagens de AAT foram realizadas pelo Centro de Diagnóstico Brasil, localizado na cidade de São Paulo. A presente pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital São Paulo/Universidade Federal de São Paulo, protocolo número 0633/10.

Todos os pacientes incluídos no estudo tinham realizado espirometria recentemente (há menos de um ano) utilizando um espirômetro portátil, da marca Easy One® (NDD Medical Technologies, Chelmsford, MA, EUA, e Zurique, Suíça). Os valores de referência para o cálculo do percentual do previsto basearam-se nos padrões de referência do terceiro *National Health and Nutrition Examination Survey*.⁽¹⁸⁾

Após a avaliação da espirometria e dos critérios de inclusão e exclusão, os pacientes foram submetidos à coleta de sangue de duas formas: sangue colhido da

veia cubital em um tubo com EDTA e centrifugado a 3.200 rpm durante 30 min, sendo o soro separado e armazenado à -20°C ; e gotejamento do sangue periférico, obtido por uma picadura na região distal de um dos dedos da mão, sobre um papel-filtro (Whatman 903, lot W101; Whatman/GE Healthcare, Florham Park, NJ, EUA); o papel-filtro foi seco durante 12 h em ar ambiente e então armazenado à -20°C até o momento da análise.⁽¹⁹⁾

Para a análise das amostras de sangue em papel-filtro, os cartões foram perfurados com um diâmetro de 6 mm, e o círculo foi colocado em tubos Eppendorf com a adição de 200 μL de PBS. Essa solução permaneceu a 4°C por 12 h durante a noite que antecedeu a sua análise. No dia posterior, os papéis foram retirados da solução e, subsequentemente, a amostra foi centrifugada com rotação de 3.200 rpm durante 30 min para a separação dos resíduos do papel-filtro (parte sólida) do líquido da amostra, que é denominado eluato. Quanto ao soro, ele foi descongelado e centrifugado durante 30 min com rotação de 3.200 rpm. Tanto as amostras do soro quanto as do eluato foram analisadas em um equipamento Siemens BNII (Siemens Healthcare, Indianápolis, IN, EUA).

A calibração do equipamento foi realizada com o soro calibrador padrão SL de proteína N (Nephelometry; Siemens Healthcare). As curvas de calibração foram testadas com diferentes diluições (1:160; 1:80; 1:40; 1:20; 1:10; e 1:5). A margem de desvio da proteína padrão e o valor obtido foram aceitos entre uma variação de +5 a -5. Além disso, foram realizados controles diários com o padrão SL em diferentes concentrações de AAT: baixa (101,0 mg/dL); média (159,0 mg/dL); e alta (231,0 mg/dL).

Para a análise da concentração de AAT, foi utilizado o reagente antissoro N, que é um soro animal líquido produzido por imunização de coelhos com AAT humana altamente purificada (Siemens Healthcare).

As amostras do eluato e as amostras séricas foram colocadas em tubos de acrílico de 5 mL para serem analisadas pelo método de imunonefelometria. Esse método caracteriza-se pela emissão de um feixe de luz intenso sobre uma amostra que contém complexos imunes entre a proteína de AAT e anticorpos anti-AAT. O feixe de luz, ao entrar em contato com esse complexo imune, é refletido e captado por um fotômetro, sendo a intensidade da radiação refletida proporcional à quantidade de antígeno-anticorpo presente na amostra. Para as amostras

séricas, o equipamento dilui automaticamente as amostras em 1:20, que é a concentração necessária para atingir o equilíbrio antígeno-anticorpo no ensaio. No entanto, as amostras de sangue em papel-filtro contêm um volume muito menor de soro, tornando a diluição desnecessária (1:1), conforme publicações anteriores.^(19,20)

A análise estatística foi realizada no programa *Statistical Package for the Social Sciences*, versão 18.0 para Windows (SPSS Inc, Chicago, IL, EUA). As variáveis contínuas foram expressas como média e desvio-padrão, e as variáveis categóricas foram expressas como porcentagem. A correlação de Pearson foi aplicada para determinar a associação entre duas variáveis paramétricas, a saber, valores séricos de AAT obtidos em duplicata; valores do eluato medidos em duplicata; e valores de AAT sérica em relação aos valores do eluato.

Para a determinação do ponto de corte e do intervalo de confiança de 97% para as amostras de sangue em papel-filtro, foi utilizado o método de reamostragem *bootstrap*. Esse método consiste na técnica de reamostragem, pela qual os dados da amostra real (a amostra do estudo) são sorteados (com $N - 1$) para observações, sendo gerados intervalos de confiança para cada valor calculado. A amostra é sorteada 1.000 vezes, e são realizados 1.000 modelos para cada uma dessas amostras $N - 1$, aumentando o seu poder em casos de amostras pequenas e melhorando os estimadores de confiança quando a distribuição da amostra não é conhecida ou quando a distribuição populacional não é conhecida. O ponto de corte para as amostras de sangue em papel-filtro foi também caracterizado pela sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN).

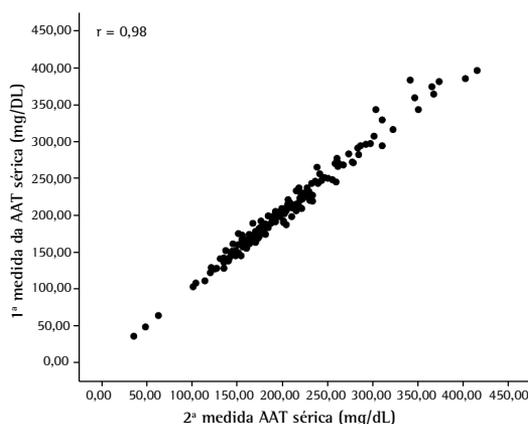


Figura 1 - Correlação entre as duas medidas de alfa-1 antitripsina (AAT) sérica (N = 192).

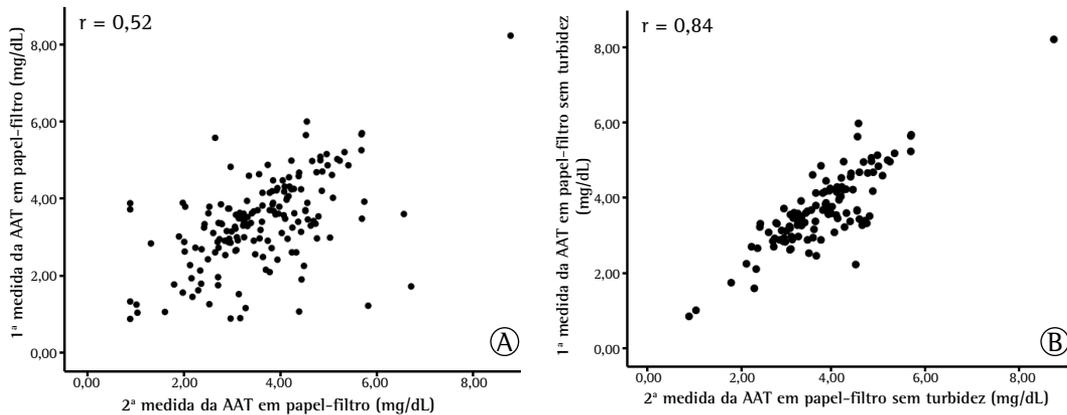


Figura 2 – Em A, correlação entre as duas medidas de alfa-1 antitripsina (AAT) no eluato de sangue em papel-filtro (N = 192). Em B, correlação entre as duas medidas de AAT no eluato de sangue em papel-filtro em amostras sem turbidez (n = 116).

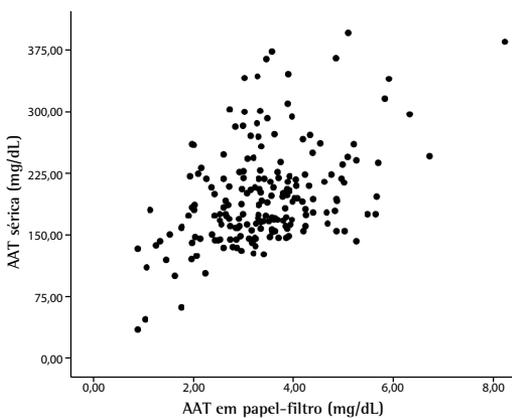


Figura 3 – Correlação entre as medidas de alfa-1 antitripsina (AAT) sérica e as medidas do eluato de sangue em papel-filtro (N = 192).

Resultados

Foram contatados 240 pacientes ao longo dos três meses do estudo. No entanto, somente 192 pacientes preenchiam os critérios de elegibilidade. Dos 48 indivíduos excluídos, 17 apresentavam exacerbações, 18 não preencheram os critérios espirométricos de DPOC, 5 apresentavam resposta ao broncodilatador e história compatível com asma, 3 apresentavam bronquiectasia, 2 apresentavam sarcoidose pulmonar, 2 apresentaram câncer pulmonar e 1 apresentava seqüela de tuberculose pulmonar.

Os dados demográficos dos participantes do estudo estão descritos na Tabela 1. Não houve diferenças significativas entre os sexos. A média de idade da população estudada foi de $68,5 \pm 9,6$ anos. Os indivíduos eram, predominantemente, da raça branca.

As medidas da espirometria estão descritas na Tabela 1, e, como esperado para pacientes com DPOC, os valores da relação VEF_1/CVF e de VEF_1 , em percentual do valor previsto, caracterizavam o distúrbio ventilatório obstrutivo.

A quantificação de AAT no soro e no eluato de sangue em papel-filtro foi realizada em duplicata para a avaliação da reprodutibilidade da amostra. A Figura 1 mostra a correlação entre as duas medidas da AAT sérica ($r = 0,98$), e a Figura 2A mostra a correlação entre as duas medidas do eluato de sangue em papel-filtro ($r = 0,52$).

Algumas amostras de eluato apresentaram turbidez em uma das duas medidas realizadas, interferindo no valor obtido de AAT e ocasionando disparidade entre as duas medidas da mesma amostra. Por esse motivo, realizamos uma segunda correlação entre as amostras que não apresentaram turbidez nas duas medidas do eluato ($n = 116$). A segunda análise apresentou uma correlação de $r = 0,84$ (Figura 2B). Entretanto, nenhum dos três pacientes com deficiência de AAT, conforme as medidas de AAT sérica, método considerado como o padrão ouro, foi incluído nessa análise, pois havia turbidez em uma das amostras da duplicata.

Para a análise da correlação entre a concentração de AAT sérica e a do eluato de sangue em papel-filtro, foi selecionado um dos valores dessa no soro e no eluato que não apresentasse turbidez. A correlação encontrada foi de $r = 0,45$ (Figura 3).

Para a determinação da sensibilidade e especificidade do método utilizando o eluato, foi utilizado o método de reamostragem *bootstrap*,

comparando os valores de medição do soro (padrão ouro) com os valores encontrados no eluato de sangue em papel-filtro para a determinação de um ponto de corte para os valores obtidos no eluato; o valor encontrado foi de 2,02 mg/dL (IC97%: 1,45-2,64). Os valores de sensibilidade, especificidade, VPP e VPN dos valores de eluato de sangue em papel-filtro estão demonstrados na Tabela 2. Todos os três pacientes com deficiência de AAT da amostra apresentavam dosagens de AAT inferiores a 1,80 mg/dL (62,6 mg/dL no soro); os dois valores (2,02 mg/dL e 2,64 mg/dL) apresentaram sensibilidade e VPN de 100%. Quando utilizamos o ponto de corte de 2,02 mg/dL, do total de 192 pacientes da amostra, 14 precisariam realizar o exame no soro para o diagnóstico dos 3 pacientes com deficiência de AAT. Entretanto, com o valor de 2,64 mg/dL, 32 pacientes precisariam realizar o exame no soro para o diagnóstico dos mesmos 3 pacientes.

Tabela 1 – Características demográficas da amostra (N = 192).^a

Características	Resultados
Gênero	
Feminino	105 (54,7)
Masculino	87 (45,3)
Idade, anos ^b	65,8 ± 9,6
Etnia	
Branca	157 (81,8)
Não branca	35 (18,2)
Espirometria ^b	
VEF ₁ /CVF absoluto	0,47 ± 0,10
VEF ₁ /CVF, % do previsto	62,4 ± 14,4
CVF, L	2,64 ± 0,77
CVF, % do previsto	82,4 ± 19,9
VEF ₁ , L	1,27 ± 0,72
VEF ₁ , % do previsto	51,4 ± 18,9

^aValores expressos em n (%), exceto onde indicado. ^bValores expressos em média ± dp.

Tabela 2 – Sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivos e negativos em relação a pontos de corte pelo coeficiente de correlação *bootstrap*.^a

Variáveis	Pontos de corte		
	Obtido	Mínimo ^a	Máximo ^a
	2,02	1,45	2,64
Sensibilidade	100,0%	66,6%	100,0%
Especificidade	95,7%	98,9%	86,7%
Valor preditivo positivo	27,2%	50,0%	10,7%
Valor preditivo negativo	100,0%	99,4%	100,0%

^aEm relação ao IC97%.

Discussão

O objetivo do presente estudo foi desenvolver e validar a técnica de dosagem da proteína AAT em eluato de sangue em papel-filtro pelo método de imunonefelometria em pacientes com DPOC. Optamos por criar um intervalo de confiança a partir do ponto de corte definido pela técnica de reamostragem *bootstrap*, avaliando a sensibilidade e a especificidade dos valores e a sua interferência na escolha clínica para a triagem de novos pacientes.

O teste quantitativo da AAT sérica é recomendado para o diagnóstico da deficiência de AAT.⁽⁹⁾ Entretanto, esse teste não é realizado na grande maioria das cidades brasileiras; o manuseio, armazenamento, transporte e custos inviabilizam a sua utilização em larga escala. Em vista disso, a imunonefelometria de amostras de sangue em papel-filtro se torna uma atraente opção para a acessibilidade do teste,⁽²¹⁾ já que o mesmo pode ser enviado pelo correio de qualquer lugar do Brasil para um laboratório central.⁽²²⁾ No presente estudo, as amostras de sangue em papel-filtro foram congeladas a -20°C, pois elas não foram analisadas logo após a sua coleta. Porém, as amostras de sangue em papel-filtro podem ser mantidas em ar ambiente durante o período de uma semana, assim como nas temperaturas de 4°C e -20°C durante quatro semanas.⁽¹⁹⁾

Os resultados de AAT das amostras séricas em duplicata foram altamente reprodutíveis (r = 0,98), mostrando a excelente estabilidade das amostras. A correlação entre a AAT sérica e a determinada a partir de amostras de sangue em papel-filtro foi baixa (r = 0,45), sugerindo que os valores em amostras de sangue em papel-filtro não podem ser comparados quantitativamente aos encontrados no soro. Esse achado difere dos encontrados por alguns autores, que observaram uma boa correlação entre a determinação em amostra de sangue em papel-filtro e a dosagem sérica de AAT. Wencker et al. realizaram a validação do método de imunonefelometria em 427 pacientes com doença pulmonar e encontraram uma correlação excelente dos valores obtidos em sangue em papel-filtro e os em soro (r = 0,95), sem nenhum resultado falso-negativo ou falso-positivo.⁽²²⁾ Esses resultados corroboram os achados de Costa et al. em 500 amostras séricas e em sangue em papel-filtro, que obtiveram uma boa correlação (r² = 0,86).⁽¹⁹⁾ Entretanto, os autores salientam

que, apesar de as duas técnicas apresentarem boa correlação, o uso de sangue em papel-filtro não é um método quantitativo, mas semiquantitativo, sendo apropriado para a triagem, baseado em um ponto de corte, fornecendo resultados positivos ou negativos para a presença da proteína de AAT. Um grupo de pesquisadores italianos também validou o método com o uso de sangue em papel-filtro comparado com o método padrão no soro em 149 pacientes com concentrações séricas baixas ou muito baixas de AAT (0,16–0,53 g/L) e em indivíduos com AAT em níveis intermediários ou normais (0,54–2,93 g/L). Os coeficientes de correlação dos dois grupos foram $r^2 = 0,98$ e $r^2 = 0,90$, respectivamente.⁽²⁰⁾ No entanto, os autores não avaliaram seus resultados em relação a VPP e VPN para a avaliação de sensibilidade e especificidade.

O fato de haver uma reconhecida variação no método de imunonefelometria nos levou a calcular um intervalo de confiança, obtendo-se os valores mínimos e máximos em relação ao valor do ponto de corte. Para a elaboração desse intervalo, foi utilizado o método de reamostragem *bootstrap*, pois a população de indivíduos portadores da deficiência foi pequena. Essa análise possibilitou o aumento do poder amostral, pois ela refez o cálculo 1.000 vezes, encontrando o ponto de corte de 2,02 mg/dL e deixando o IC97% mais preciso (1,45–2,64 mg/dL). A partir desses resultados, foram avaliadas a sensibilidade, especificidade, VPP e VPN do ponto de corte estabelecido por esse tipo de amostragem (Tabela 2). Para o ponto de corte de 2,02 mg/dL obtido a partir de amostras de sangue em papel-filtro, encontramos uma sensibilidade e uma especificidade de 100% e 95,7%, respectivamente, com VPP e VPN de 27,2% e 100%, respectivamente. Com a utilização do valor máximo do intervalo de confiança, é possível que nenhum paciente com deficiência de AAT seja identificado como normal. Após uma detalhada revisão da literatura, não foi encontrado nenhum estudo que apresentasse valores de intervalo de confiança para os valores de AAT a partir de amostras de sangue em papel-filtro.

Para Kwon e Farrell, os testes de rastreamento devem ser altamente sensíveis, pois essa característica diminui a probabilidade de um indivíduo ter um resultado falso-negativo. A maior preocupação em testes de rastreamento são os resultados falso-negativos, pois, provavelmente, o indivíduo será identificado

somente quando apresentar algum sintoma, às vezes já muito tardiamente, comprometendo o seu prognóstico.⁽²³⁾ Por outro lado, visando à detecção de todos os casos com a deficiência, estabelecendo-se um ponto de corte mais elevado, ocorrerá um maior número de casos falso-positivos. A desvantagem dos resultados falso-positivos na detecção de deficiência de AAT é evidente, pois mais exames séricos serão realizados.⁽²⁴⁾ Entretanto, é importante lembrar que o rastreamento para novos pacientes com deficiência de AAT deve começar pela realização de testes de triagem, e não terminar com eles.

Em relação ao ponto de corte dos valores obtidos a partir das amostras de sangue em papel-filtro para a triagem de pacientes com deficiência de AAT, encontramos na literatura dois estudos com valores distintos. Um estudo avaliou 300 pacientes com DPOC e 200 indivíduos saudáveis, e foi observado que todos os pacientes com deficiência de AAT tinham valores abaixo de 1,8 mg/dL em amostras de sangue em papel-filtro, que era equivalente a 100 mg/dL na concentração sérica.⁽¹⁹⁾ Após aquele estudo, dois grupos de autores adotaram o mesmo ponto de corte sugerido por Costa et al.,⁽¹⁹⁾ não encontrando resultados falso-positivos ou falso-negativos quando comparados a testes genéticos, mostrando que o valor estabelecido naquele estudo era altamente preciso.^(15,22) Em 2006, Gorrini et al. avaliaram 114 pacientes e estabeleceram um ponto de corte de 1,13 g/L para amostras de sangue em papel-filtro, com sensibilidade e especificidade de 0,92 e 0,90, respectivamente.⁽²⁰⁾ Esses valores foram semelhantes aos demonstrados no presente estudo; entretanto, o ponto de corte estipulado na presente pesquisa foi consideravelmente maior, pois decidimos adotar uma sensibilidade de 100%, diminuindo muito a possibilidade de resultados falso-negativos.

A imunonefelometria em sangue em papel-filtro desenvolvida no presente estudo apresentou uma correlação moderada ($r = 0,54$) entre os dois valores da mesma amostra. Entretanto, algumas amostras apresentaram turbidez em um dos valores da duplicata, fator que reduz a reflexão da luz no momento da análise e, consequentemente, reduz os valores de AAT, o que pode ter interferido diretamente na correlação da duplicata em sangue em papel-filtro. Uma subanálise com somente as amostras que apresentaram os dois valores da duplicata no eluato sem turbidez apresentou

uma boa correlação ($r = 0,84$). Nessa subanálise, nenhum paciente com deficiência de AAT foi incluído, o que faz com que esse achado possa não ser representativo para a população de indivíduos com deficiência de AAT. Nenhum estudo publicado na literatura comenta sobre a reprodutibilidade entre as amostras de soro e de sangue em papel-filtro, tampouco sobre a interferência da turbidez nas amostras, mas esse achado sugere que as amostras que apresentarem turbidez devem ser interpretadas com cautela.

Concluímos que a utilização de amostras de sangue em papel-filtro é uma excelente alternativa para a triagem de pacientes com deficiência de AAT, pois esse método mostrou alta sensibilidade e especificidade, com baixo VPP e VPN. Entretanto, o método não pode ser comparado quantitativamente aos valores séricos de AAT. Cremos ser obrigatória a escolha do valor superior do intervalo de confiança para minimizar os diagnósticos falso-negativos. Em vista disso, o método com o uso de sangue em papel-filtro é uma atraente solução para a atual situação de subdiagnóstico da deficiência de AAT no Brasil, pois permite uma triagem rápida, eficaz, pouco invasiva e de baixo custo no diagnóstico dessa deficiência. Novos estudos que investiguem a prevalência da deficiência de AAT são necessários para a implantação de programas específicos de tratamento e manejo dessa condição.

Agradecimentos

Agradecemos ao Laboratório Centro de Diagnóstico Brasil que nos auxiliou com as dosagens de AAT. Agradecemos à Associação Brasileira de Deficientes de Alfa-1 Antitripsina por ter possibilitado que o Dr. Gildo Santos Júnior fosse para a Itália para aprender o método da dosagem de AAT em sangue em papel-filtro com os Drs. Ilaria Ferraroti e Maurizio Luizetti.

Referências

- Riva A, Kohane IS. SNPper: retrieval and analysis of human SNPs. *Bioinformatics*. 2002;18(12):1681-5. <http://dx.doi.org/10.1093/bioinformatics/18.12.1681>
- Tomashefski JF Jr, Crystal RG, Wiedemann HP, Mascha E, Stoller JK; Alpha 1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. The bronchopulmonary pathology of alpha-1 antitrypsin (AAT) deficiency: findings of the Death Review Committee of the national registry for individuals with Severe Deficiency of Alpha-1 Antitrypsin. *Hum Pathol*. 2004;35(12):1452-61. <http://dx.doi.org/10.1016/j.humpath.2004.08.013> PMID:15619203
- Stoller JK, Aboussouan LS. Alpha1-antitrypsin deficiency. *Lancet*. 2005;365(9478):2225-36. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66781-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66781-5)
- Lieberman J, Winter B, Sastre A. Alpha 1-antitrypsin Pi-types in 965 COPD patients. *Chest*. 1986;89(3):370-3. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.89.3.370> PMID:3485034
- Stoller JK, Sandhaus RA, Turino G, Dickson R, Rodgers K, Strange C. Delay in diagnosis of alpha1-antitrypsin deficiency: a continuing problem. *Chest*. 2005;128(4):1989-94. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.128.4.1989> PMID:16236846
- Luisetti M, Seersholm N. Alpha1-antitrypsin deficiency. 1: epidemiology of alpha1-antitrypsin deficiency. *Thorax*. 2004;59(2):164-9. <http://dx.doi.org/10.1136/thorax.2003.006494> PMID:14760160 PMID:PMC1746939
- Camelier AA, Winter DH, Jardim JR, Barboza CE, Cukier A, Miravittles M. Alpha-1 antitrypsin deficiency: diagnosis and treatment. *J Bras Pneumol*. 2008;34(7):514-27. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132008000700012> PMID:18695797
- Alpha 1-antitrypsin deficiency: memorandum from a WHO meeting. *Bull World Health Organ*. 1997;75(5):397-415. PMID:9447774 PMID:PMC2487011
- American Thoracic Society; European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(7):818-900. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.168.7.818> PMID:14522813
- Piitulainen E, Eriksson S. Decline in FEV1 related to smoking status in individuals with severe alpha1-antitrypsin deficiency (PiZZ). *Eur Respir J*. 1999;13(2):247-51. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.99.13224799>
- Tobin MJ, Cook PJ, Hutchison DC. Alpha 1 antitrypsin deficiency: the clinical and physiological features of pulmonary emphysema in subjects homozygous for Pi type Z. A survey by the British Thoracic Association. *Br J Dis Chest*. 1983;77(1):14-27. [http://dx.doi.org/10.1016/0007-0971\(83\)90002-5](http://dx.doi.org/10.1016/0007-0971(83)90002-5)
- Snyder MR, Katzmann JA, Butz ML, Wiley C, Yang P, Dawson DB, et al. Diagnosis of alpha-1-antitrypsin deficiency: An algorithm of quantification, genotyping, and phenotyping. *Clin Chem*. 2006;52(12):2236-42. Erratum in: *Clin Chem*. 2007;53(9):1724. <http://dx.doi.org/10.1373/clinchem.2006.072991> PMID:17053153
- Ferrarotti I, Scabini R, Campo I, Ottaviani S, Zorzetto M, Gorini M, et al. Laboratory diagnosis of alpha1-antitrypsin deficiency. *Transl Res*. 2007;150(5):267-74. Erratum in: *Transl Res*. 2008;151(4):232. <http://dx.doi.org/10.1016/j.trsl.2007.08.001> PMID:17964515
- de la Roza C, Costa X, Vidal R, Vilá S, Rodríguez-Frías F, Jardí R, et al. Screening program for alpha-1 antitrypsin deficiency in patients with chronic obstructive pulmonary disease, using dried blood spots on filter paper [Article in Spanish]. *Arch Bronconeumol*. 2003;39(1):8-12. <http://dx.doi.org/10.1157/13042412> PMID:12550013
- Rodríguez F, Jardí R, Costa X, Cotrina M, Galimany R, Vidal R, et al. Rapid screening for alpha1-antitrypsin deficiency in patients with chronic obstructive pulmonary disease using dried blood specimens. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(6):814-7. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.2203025> PMID:12231490
- Qaseem A, Snow V, Shekelle P, Sherif K, Wilt TJ, Weinberger S, et al. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2007;147(9):633-8.

17. Cazzola M, MacNee W, Martinez FJ, Rabe KF, Franciosi LG, Barnes PJ, et al. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. *Eur Respir J.* 2008;31(2):416-69. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00099306> PMID:18238951
18. 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. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.159.1.9712108> PMID:9872837
19. Costa X, Jardim R, Rodriguez F, Miravittles M, Cotrina M, Gonzalez C, et al. Simple method for alpha1-antitrypsin deficiency screening by use of dried blood spot specimens. *Eur Respir J.* 2000;15(6):1111-5. <http://dx.doi.org/10.1034/j.1399-3003.2000.01521.x> PMID:10885432
20. Gorrini M, Ferrarotti I, Lupi A, Bosoni T, Mazzola P, Scabini R, et al. Validation of a rapid, simple method to measure alpha1-antitrypsin in human dried blood spots. *Clin Chem.* 2006;52(5):899-901. <http://dx.doi.org/10.1373/clinchem.2005.062059> PMID:16638961
21. Vidal R, Blanco I, Casas F, Jardim R, Miravittles M; Committee on the National Registry of Individuals with Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. Guidelines for the diagnosis and management of alpha-1 antitrypsin deficiency [Article in Spanish]. *Arch Bronconeumol.* 2006;42(12):645-59. [http://dx.doi.org/10.1016/S1579-2129\(07\)60007-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1579-2129(07)60007-X)
22. Wencker M, Marx A, Konietzko N, Schaefer B, Campbell EJ. Screening for alpha1-Pi deficiency in patients with lung diseases. *Eur Respir J.* 2002;20(2):319-24. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.02.02012001> PMID:12212962
23. Kwon C, Farrell PM. The magnitude and challenge of false-positive newborn screening test results. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2000;154(7):714-8. <http://dx.doi.org/10.1001/archpedi.154.7.714>
24. Benkendorf J, Goodspeed T, Watson MS. Newborn screening residual dried blood spot use for newborn screening quality improvement. *Genet Med.* 2010;12(12 Suppl):S269-72. <http://dx.doi.org/10.1097/GIM.0b013e3181fea489> PMID:21150375

Sobre os autores

Laura Russo Zillmer

Fisioterapeuta Pesquisadora. Centro de Reabilitação Pulmonar, Disciplina de Pneumologia, Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina – UNIFESP/EPM – São Paulo (SP) Brasil.

Rodrigo Russo

Médico Pesquisador. Centro de Reabilitação Pulmonar, Disciplina de Pneumologia, Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina – UNIFESP/EPM – São Paulo (SP) Brasil.

Beatriz Martins Manzano

Fisioterapeuta Pesquisadora. Centro de Reabilitação Pulmonar, Disciplina de Pneumologia, Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina – UNIFESP/EPM – São Paulo (SP) Brasil.

Ivan Ivanaga

Fisioterapeuta Pesquisador. Centro de Reabilitação Pulmonar, Disciplina de Pneumologia, Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina – UNIFESP/EPM – São Paulo (SP) Brasil.

Oliver Augusto Nascimento

Médico Assistente. Disciplina de Pneumologia, Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina – UNIFESP/EPM – São Paulo (SP) Brasil.

Altay Alves Lino de Souza

Pesquisador. Disciplina de Psicobiologia, Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina – UNIFESP/EPM – São Paulo (SP) Brasil.

Gildo Santos Júnior

Biomédico. Departamento de Biologia Molecular, Laboratório Afip, São Paulo (SP) Brasil.

Francisco Rodriguez

Pesquisador. Departamentos de Bioquímica e Pneumologia, Hospital Universitário Vall d'Hebron, Barcelona, Espanha.

Marc Miravittles

Pesquisador. Departamentos de Bioquímica e Pneumologia, Hospital Universitário Vall d'Hebron, Barcelona, Espanha.

José Roberto Jardim

Professor Livre-Docente. Disciplina de Pneumologia, Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina – UNIFESP/EPM – São Paulo (SP) Brasil.

Mutações no gene *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* em um centro de referência para a fibrose cística*

Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator mutations at a referral center for cystic fibrosis

Cyntia Arivabeni de Araújo Correia Coutinho, Fernando Augusto de Lima Marson, Antônio Fernando Ribeiro, José Dirceu Ribeiro, Carmen Sílvia Bertuzzo

Resumo

Objetivo: Determinar a frequência de seis mutações (F508del, G542X, G551D, R553X, R1162X e N1303K) em pacientes com fibrose cística (FC) de um centro de referência, diagnosticados pela presença de duas dosagens de sódio e cloro no suor alteradas. **Métodos:** Estudo de corte transversal com 70 pacientes com idade média de $12,38 \pm 9,00$ anos, sendo que 51,43% eram do sexo feminino, e 94,29% eram caucasóides. A triagem de mutações foi realizada pela técnica de reação em cadeia da polimerase (F508del), seguida por digestão enzimática (demais mutações). A análise clínica foi realizada utilizando as variáveis sexo, idade, etnia, manifestações pulmonares/digestivas e escore de Shwachman-Kulczycki (ESK). **Resultados:** Todos os pacientes apresentaram manifestações pulmonares, e 8 não apresentaram manifestações digestivas. Os resultados do ESK evidenciaram doença leve, moderada e grave, respectivamente, em 22 (42,3%), 17 (32,7%) e 13 (25,0%) pacientes. Não houve associação da mutação F508del com o grau de doença pelo ESK. Dos 140 alelos analisados, a mutação F508del foi identificada em 70 (50%). As demais mutações (G542X, G551D, R553X, R1162X e N1303K) foram identificadas em 12 (7,93%) dos alelos analisados. Em pacientes homocigotos F508del com doença grave, a OR foi de 0,124 (IC95%: 0,005-0,826). **Conclusões:** O diagnóstico molecular de FC foi confirmado pela identificação de apenas uma mutação (F508del) em 50% dos alelos estudados. Se considerarmos a análise das seis mutações de maior frequência na população brasileira (incluindo F508del), o diagnóstico molecular foi confirmado em 58,57% dos alelos analisados.

Descritores: Fibrose cística; Regulador de condutância transmembrana em fibrose cística; Mutação.

Abstract

Objective: To determine the frequency of six mutations (F508del, G542X, G551D, R553X, R1162X, and N1303K) in patients with cystic fibrosis (CF) diagnosed, at a referral center, on the basis of abnormal results in two determinations of sweat sodium and chloride concentrations. **Methods:** This was a cross-sectional study involving 70 patients with CF. The mean age of the patients was 12.38 ± 9.00 years, 51.43% were female, and 94.29% were White. Mutation screening was performed with polymerase chain reaction (for F508del), followed by enzymatic digestion (for other mutations). Clinical analysis was performed on the basis of gender, age, ethnicity, pulmonary/gastrointestinal symptoms, and Shwachman-Kulczycki (SK) score. **Results:** All of the patients showed pulmonary symptoms, and 8 had no gastrointestinal symptoms. On the basis of the SK scores, CF was determined to be mild, moderate, and severe in 22 (42.3%), 17 (32.7%), and 13 (25.0%) of the patients, respectively. There was no association between F508del mutation and disease severity by SK score. Of the 140 alleles analyzed, F508del mutation was identified in 70 (50%). Other mutations (G542X, G551D, R553X, R1162X, and N1303K) were identified in 12 (7.93%) of the alleles studied. In F508del homozygous patients with severe disease, the OR was 0.124 (95% CI: 0.005-0.826). **Conclusions:** In 50% of the alleles studied, the molecular diagnosis of CF was confirmed by identifying a single mutation (F508del). If we consider the analysis of the six most common mutations in the Brazilian population (including F508del), the molecular diagnosis was confirmed in 58.57% of the alleles studied.

Keywords: Cystic fibrosis; Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator; Mutation.

* Trabalho realizado no Departamento de Genética Médica e Departamento de Pediatria, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas (SP) Brasil.

Endereço para correspondência: Fernando Augusto de Lima Marson. Universidade Estadual de Campinas, Faculdade Ciências Médicas, Departamento de Genética Médica. Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, Cidade Universitária "Zeferino Vaz", CEP 13083-887, Campinas, SP, Brasil.

Tel. 55 19 3521-8902. Fax: 55 19 3521-8909. E-mail: fernandolimamarson@hotmail.com

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 15/5/2013. Aprovado, após revisão, em 17/9/2013.

Introdução

A fibrose cística (FC; #219700) é uma doença autossômica, monogênica e recessiva, causada por mutações no gene *cystic fibrosis transmembrane regulator* (*CFTR*; #602421) na região 7q3.1.⁽¹⁾ Desde a identificação do gene *CFTR*, aproximadamente 2.000 mutações foram identificadas no mesmo.

Atualmente, o diagnóstico da FC é baseado em valores alterados de sódio e cloro no suor; contudo, outras ferramentas de diagnóstico têm sido estudadas, tais como: (a) mensuração dos valores de cloro e sódio na saliva⁽²⁾; (b) indução da secreção de cloro por estímulo β -adrenérgico no suor⁽³⁾; (c) medidas da secreção de cloro pelo *CFTR* em biópsias retais⁽⁴⁾; (d) triagem neonatal por tripsina imunorreativa⁽⁵⁾; (e) diferença de potencial nasal⁽⁶⁾; e (f) sequenciamento de nova geração e/ou determinação de duas mutações no gene *CFTR*, em seguimento ou não, da triagem neonatal.⁽⁷⁻⁹⁾

A gravidade da FC é dependente e modulada por fatores ambientais, genes modificadores e classes das mutações no gene *CFTR*.⁽⁸⁻¹⁷⁾ As mutações no gene *CFTR* são divididas em seis classes associadas à gravidade da doença.^(8,9) Mutações de classe I, II e III acarretam maior gravidade do que as de IV, V e VI.

O estudo de todas as mutações no gene *CFTR* não é possível na realidade brasileira e em muitos países. Nesse contexto, o presente estudo buscou a identificação das mutações de maior frequência no gene *CFTR* em um centro de referência. Todos os pacientes foram investigados para as mutações de maior frequência da FC – F508del (c.1521_1523delCTT; p.Phe508del; classe II); G542X (c.1624G>T; p.Gly542X; classe I); G551D (c.1652G>A; p.Gly551Asp; classe III); R553X (c.1657C>T; p.Arg553X; classe I); R1162X (c.3484C>T; p.Arg1162X; classe I); e N1303K (c.3909C>T; p.Asn1303Lys; classe II) – e os resultados foram comparados com variáveis clínico-demográficas dos pacientes.

Métodos

Estudo de corte transversal. Foram incluídos 70 pacientes com FC diagnosticada por dois valores de cloro iguais ou superiores a 60 mEq/L no teste do suor.

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da instituição (Protocolo #297/2003).

Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido antes do início do estudo, e no caso de o paciente ser menor de idade, o termo foi assinado pelos pais ou responsáveis legais.

A extração de DNA foi realizada pela técnica do cloreto de lítio. A concentração de DNA utilizada para a análise foi de 50 ng/mL, avaliada em um espectrofotômetro (GE NanoVue™; GE Healthcare Biosciences, Pittsburgh, PA, EUA).

Para a identificação das mutações no gene *CFTR*, o procedimento utilizado está descrito nas Tabelas 1 e 2, incluindo os iniciadores, tamanhos dos fragmentos, enzimas de restrição (segundo recomendações do fabricante) e o fragmento que representa a presença da mutação.

A técnica utilizada para a identificação das mutações analisadas (G542X, G551D, R553X, R1162X e N1303K) foi a digestão enzimática, exceto para a F508del, que é a deleção de três pares de base no éxon 10. No éxon 11 (G542X, G551D e R553X), quando detectada a presença de mutações, uma segunda digestão enzimática foi realizada para diferenciar as mutações G551D e R553X.

A caracterização clínica dos pacientes foi realizada por dois pesquisadores do estudo, devidamente capacitados para a análise. As variáveis utilizadas no estudo foram: sexo (masculino/feminino), idade (< 10, 11-20 e > 21 anos), etnia (caucasoides e não caucasoides), manifestações clínicas de comprometimento pulmonar (determinada por cultura de secreções do trato respiratório, espirometria e mensuração da saturação de oxigênio transcutânea), manifestações digestivas (balanço de gordura nas fezes e avaliação da elastase fecal) e escore de Shwachman-Kulczycki (ESK).

O ESK avalia a nutrição, atividade geral, exame físico e alterações radiográficas. Cada item avaliado foi pontuado para atingir o máximo de 25 pontos. Quanto menor a pontuação, pior o quadro clínico. O escore é graduado em excelente (86-100), bom (71-85), médio (56-70), moderado (41-55) e grave (40 ou menos), conforme o número total de pontos.⁽¹⁸⁾ Definiu-se como doença de grau leve o escore do ESK excelente e bom; de grau moderado, o escore médio; e de grau grave, os escores moderado e grave. A categorização dos escores foi realizada para se obter um número menor de grupos para permitir a análise estatística dos dados.

A análise estatística foi realizada pelo programa IBM SPSS Statistics, versão 21.0 para Windows (IBM Corp., Armonk, NY, EUA).

Para as mutações e descrição das variáveis clínico-demográficas categóricas (sexo, etnia e presença de manifestação pulmonar/digestiva) foi utilizado o valor absoluto e percentual. Para a idade, foi utilizado a média e o desvio-padrão.

A comparação da presença das mutações com as variáveis clínico-demográficas dos pacientes foi realizada pelos testes do qui-quadrado e exato de Fisher, com o cálculo de OR, com o intuito de comparar a gravidade clínica em relação à identificação das mutações no gene *CFTR* incluídas no estudo.

Tabela 1 – Concentração dos reagentes e programas utilizados na reação de cadeia da polimerase para a identificação das mutações no gene *cystic fibrosis transmembrane regulator* em pacientes com fibrose cística.

Reagentes	Éxon 10	Éxon 11	Éxon 19	Éxon 21
	F508del	G542X, G551D e R553X	R1162X	N1303K
DNA, µL	1,0	1,0	1,0	1,0
Tris-HCl (pH 8,4), 10,0 mM	2,5	2,5	2,5	2,5
KCl, 25,0 mM	2,5	2,5	2,5	2,5
MgCl ₂ , 1,0 mM	2,0	4,0	1,0	2,0
dNTP, 0,025 mM (cada)	1,0	1,0	0,8	2,0
Iniciadores, 0,2 pmol (cada)	1,0	1,0	0,8	1,0
Taq polimerase, 5 UI	1,0	1,0	1,0	1,0
Água qsp, mL	25,0	50,0	50,0	50,0
Programas, temperatura/tempo				
1	94°C/5'	95°C/1'	94°C/3'	94°C/5'
2	94°C/1'	50°C/1'	94°C/1'	94°C/30''
3	52,5°C/1'	74°C/2'	56°C/1'	53°C/30''
4	72°C/2'	74°C/9'	72°C/2'	72°C/30''
5	72°C/7'	72°C/7'	72°C/7'	72°C/7'
Ciclos, n	35	35	35	35

qsp: quantidade suficiente para.

Tabela 2 – Sequências de iniciadores e enzimas de digestão utilizadas na reação de cadeia da polimerase e na digestão enzimática para a identificação das mutações no gene *cystic fibrosis transmembrane regulator* em pacientes com fibrose cística.

Éxon	Mutação	Sequência 5' - 3'	Fragmento, pb	Primeira digestão			Segunda digestão								
				Enzima de restrição	Temperatura, °C	Fragmento normal, pb	Fragmento mutante, pb	Enzima de restrição	Temperatura, °C	Fragmento mutante, pb					
11	G542X	S: CAGAGAAAGACAATATAGTTCC	112	<i>Bst</i> NI	60	90, 22	112	<i>Mbo</i> II	37	62, 50					
	G551D	AS: AAATGCTTGCTAGACCAAT									<i>Hind</i> III	37	58, 54	112	112
	R553X														
19	R1162X	AS: GCTAACACATTGCTTCAGGCT	454	<i>Bst</i> NI	60	40, 19	59	<i>Mbo</i> II	37	112					
		S: CCACTGTTTCATAGGGATCCAG													
21	N1303K	AS: AGAAAGTATTTATTTTCTGGAAC	59	<i>Bst</i> NI	60	40, 19	59	<i>Mbo</i> II	37	112					
		S: GGC ACC ATT AAA GAA AAT													
10	F508del	ATC	50, 47	<i>Bst</i> NI	60	40, 19	59	<i>Mbo</i> II	37	112					
		AS: CTA TAT TCA TCA TAG GAA AC													

Tabela 3 – Associação do genótipo do gene *cystic fibrosis transmembrane regulator* para a mutação F508del com manifestações digestivas.

Genótipo para a mutação F508del	Presença de quadro clínico digestivo			OR	IC95%
	Sim ^a	Não ^a	Total, n		
F508del/F508del	21 (33,87)	0 (-)	21	-	-
F508del/outra mutação	26 (41,94)	2 (25)	28	2,145	0,417-16,50
Outra mutação/outra mutação	15 (24,19)	6 (75)	21	0,111	0,014-0,581

^aValores expressos em n (%).

Tabela 4 – Descrição das mutações no gene *cystic fibrosis transmembrane regulator* identificadas nos pacientes com fibrose cística.^a

Genótipo	Pacientes
F508del/F508del	21 (30,00)
F508del/outra mutação	20 (28,57)
F508del/G542X	3 (4,29)
G542X/R1162X	1 (1,43)
G542X/outra mutação	2 (2,86)
F508del/R553X	1 (1,43)
F508del/R1162X	2 (2,86)
F508del/N1303K	2 (2,86)
Outra mutação/outra mutação	18 (25,71)
Alelos	Frequência
F508del	70 (50,00)
G542X	6 (4,29)
R1162X	3 (2,14)
N1303K	2 (1,43)
R553X	1 (0,07)
Não determinado	58 (41,43)

^aValores expressos em n (%).

Resultados

Os pacientes incluídos tiveram uma média de idade de 12,38 ± 9.00 anos (variação, 2-49 anos). A distribuição dos pacientes segundo as faixas etárias em estudo foram de 57,14%, 27,14% e 15,72%, respectivamente, nas faixas < 10 anos, 11-20 anos e > 21 anos.

Tabela 5 – Associação do genótipo do gene *cystic fibrosis transmembrane regulator* para a mutação F508del com grau da doença segundo o escore de Shwachman-Kulczycki.

Mutação	Grau da doença						Total
	Grave ^a	OR (IC95%)	Moderado ^a	OR (IC95%)	Leve ^a	OR (IC95%)	
F508del/F508del	1 (7,69)	0,124 (0,005-0,826)	9 (40,91)	1,88 (0,57-6,33)	7 (41,18)	1,731 (0,495-5,995)	17
F508del/outra mutação	8 (61,54)	2,512 (0,684-9,926)	9 (40,91)	0,795 (0,253-2,453)	6 (35,29)	0,584 (0,166-1,939)	23
Outra mutação/outra mutação	4 (30,77)	1,703 (0,371-7,128)	4 (18,18)	0,617 (0,141-2,393)	4 (23,53)	1,038 (0,234-4,124)	12

^aValores expressos em n (%).

Foram incluídos 36 pacientes do sexo feminino (51,43%). Houve distribuição uniforme em relação ao sexo.

A origem caucasóide foi observada em 94,29% dos pacientes. Todos os pacientes apresentaram manifestação respiratória, e apenas 8 (11,43%), sendo 2 deles heterozigotos compostos para a F508del e os demais sem a mutação (OR = 0,111; IC95%: 0,014-0,581), não apresentaram manifestação digestiva (Tabela 3).

A descrição dos genótipos e da frequência alélica para as mutações identificadas está apresentada na Tabela 4. Nos 52 pacientes com genótipos que continham ao menos uma das mutações estudadas, 22 (42,3%), 17 (32,7%) e 13 (25,0%), respectivamente, foram classificados como tendo doença leve, moderada e grave segundo os resultados do ESK. Não houve associação da mutação F508del com a gravidade segundo o ESK; apenas pacientes homozigotos F508del apresentaram OR de 0,124 (IC95%: 0,005-0,826) para a forma grave (Tabela 5).

Dos 140 alelos analisados, a mutação F508del foi identificada em 70 (50%). Para a frequência genotípica, a mutação F508del em homozigose ocorreu em 30% dos pacientes.

Discussão

Os valores de distribuição das idades dos pacientes em nosso estudo foram semelhantes aos de Maróstica et al.,⁽¹⁹⁾ sendo que, em 61 pacientes, a idade variou de quatro meses a 17

anos, e 73,77% dos pacientes eram menores de 10 anos. Essa distribuição deve refletir a presença de mutações das classes I-III, mais frequentemente identificadas nos centros pediátricos de FC em detrimento de maior prevalência de mutações das classes IV-VI nos centros de FC de adultos.

Como a FC é uma doença genética autossômica recessiva, é de se esperar um equilíbrio na prevalência entre os sexos, como foi por nós observado. Alguns autores têm descrito um discreto predomínio do sexo masculino, fato relatado por Streit et al.⁽²⁰⁾ e Maróstica et al.,⁽¹⁹⁾ respectivamente, com valores de 61% e 62,3% para o sexo masculino. Uma hipótese é a maior deterioração da função pulmonar observada nas meninas durante a puberdade.

A prevalência de caucasóides está de acordo com os dados da literatura, que demonstram uma baixa incidência de FC entre não caucasóides. No Brasil, estudos realizados no estado do Rio Grande do Sul (predominantemente caucasóide)⁽¹⁹⁾ e no estado da Bahia (predominantemente negroide)⁽²¹⁾ evidenciaram, respectivamente, 100% e 28,7% de caucasóides com FC, demonstrando que a prevalência de FC pode estar associada com características étnicas.

Embora o diagnóstico molecular da FC seja complexo devido à heterogeneidade molecular do gene *CFTR*, a análise pontual de algumas mutações é necessária. Um estudo envolvendo a mutação F508del como primeiro passo para a identificação molecular de mutações no gene *CFTR* foi realizado por nosso grupo.⁽⁷⁾ Dos 140 alelos analisados, a mutação F508del foi identificada em 70 (50%). A elevada prevalência da F508del pode ser observada também em estudos realizados no Rio Grande do Sul,⁽²⁰⁾ São Paulo,^(22,23) Rio de Janeiro,⁽²⁴⁾ e Pará,⁽²⁵⁾ nos quais, respectivamente, a análise de 154, 116, 148, 108 e 66 alelos, mostrou a frequência de 48,7% ($\chi^2 = 0,05$; $p = 0,82$), 47% ($\chi^2 = 0,17$; $p = 0,68$), 44,45% ($\chi^2 = 0,75$; $p = 0,38$), 25,68% ($\chi^2 = 18,16$; $p < 0,01$) e 22,7% ($\chi^2 = 13,77$; $p = 0,01$). Vale ressaltar que todos esses estudos são brasileiros.

As maiores prevalências de homozigose e heterozigose para a mutação F508del, comparadas aos resultados em outros estados do Brasil, reforça, em nosso meio, a importância da triagem da mutação F508del.⁽⁷⁾ Enquanto, em nosso estudo, a frequência genotípica para a mutação F508del em homozigose ocorreu em 30% dos pacientes, no Rio Grande do Sul,⁽²⁰⁾ São Paulo⁽²³⁾ e Rio de

Janeiro⁽²⁴⁾ e essa ocorreu, respectivamente, em 31,2%, 21,3% e 10,81% dos pacientes. Por outro lado, em nosso estudo, a heterozigose ocorreu em 40,01%, que é um valor mais próximo do que os encontrados nos mesmos estudos acima citados (28,6%, 46,3% e 22,97%, respectivamente).^(20,23,24)

A prevalência da mutação G542X foi de 4,29% em nosso estudo, valor semelhante aos encontrados em outros estudos no Brasil, de 3,2% ($\chi^2 = 6,22$; $p = 0,63$),⁽²⁰⁾ 2,7% ($\chi^2 = 0,54$; $p = 0,46$)⁽²⁴⁾ e 5,5 ($\chi^2 = 11,91$; $p < 0,01$).⁽²⁶⁾ A mutação R553X foi identificada em 0,71% dos alelos analisados. Nos estudos de Streit et al.⁽²⁰⁾ e Raskin et al.,⁽²⁶⁾ houve frequência de 0,7% ($\chi^2 = 0,01$; $p = 0,93$) e 0,8% ($\chi^2 = 4,31$; $p = 0,037$), respectivamente. A mutação R1162X foi detectada em 2,4% dos alelos. Embora as mutações de classe I (G542X, R553X e R1162X) tenham baixa prevalência no Brasil (menos que 6% dos alelos pesquisados), vale ressaltar que estudos em modelos animais e humanos têm sido promissores para novas drogas corretoras da função da CFTR para essas mutações, entre elas, PTC124.⁽²⁷⁾

Ao contrário da mutação F508del, também de classe II, com alta prevalência, a N1303K apresentou baixa prevalência (1,43% dos alelos analisados). Outros estudos brasileiros não analisaram essa mutação.^(20,26) Para essa classe de mutação, drogas corretoras e potenciadoras da função da CFTR têm sido pesquisadas, tais como VX-770 e VX-809.^(28,29)

A mutação G551D não foi detectada na amostra avaliada, sendo apenas identificada por Raskin et al.⁽²⁶⁾ em um alelo analisado (1,8%; $\chi^2 = 2,51$; $p = 0,11$). Para essa mutação, está disponível no mercado a droga VX-770, conhecida como kalydeco (Vertex®).⁽²⁸⁾

Em nossa casuística de 70 pacientes com FC, 8 pacientes não apresentaram alteração digestiva. Desses, nenhum era homozigoto F508del e, em 5, não foi detectada nenhuma das mutações estudadas.

Embora a relação da mutação F508del e a gravidade da doença seja conhecida na associação entre essa mutação e resultados do ESK, 1,92% dos indivíduos homozigotos para a mutação F508del apresentava doença grave, enquanto, naqueles com duas mutações não diagnosticadas, 23,08% dos indivíduos apresentava doença grave segundo o ESK. Algumas hipóteses podem ser formuladas para a menor frequência de doença grave pelo ESK

em pacientes homocigotos F508del, tais como a modulação gênica,⁽⁸⁻¹⁷⁾ a maior mortalidade precoce desses pacientes e a baixa adesão ao manejo ou ao tratamento da doença.

Concluímos que a análise das seis mutações do gene *CFTR* permitiu a identificação de 58,57% dos 140 alelos. Contudo, do total analisado, 50% dos alelos eram da mutação F508del, que deve ser o padrão inicial para a identificação de mutações no gene *CFTR*, tendo como base a recente implantação do teste de triagem neonatal em nosso estado. A presença de resultados ESK indicando doença leve para a maioria dos pacientes, mesmo naqueles com mutações de classe II em forma homocigota, pode traduzir a baixa idade dos pacientes que ainda não apresentam gravidade clínica associada à progressão da doença, bem como a baixa adesão dos pacientes de maior gravidade ao tratamento da doença.

Referências

- Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science*. 1989;245(4922):1066-73. Erratum in: *Science* 1989;245(4925):1437. <http://dx.doi.org/10.1126/science.2475911> PMID:2475911
- Gonçalves AC, Marson FA, Mendonça RM, Ribeiro JD, Ribeiro AF, Paschoal IA, et al. Saliva as a potential tool for cystic fibrosis diagnosis. *Diagn Pathol*. 2013;8:46. <http://dx.doi.org/10.1186/1746-1596-8-46> PMID:23510227 PMCid:PMC3621375
- Quinton P, Molyneux L, Ip W, Dupuis A, Avolio J, Tullis E, et al. β -adrenergic sweat secretion as a diagnostic test for cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(8):732-9. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201205-0922OC> PMID:22859523
- Sousa M, Servidoni MF, Vinagre AM, Ramalho AS, Bonadia LC, Felício V, et al. Measurements of CFTR-mediated Cl-secretion in human rectal biopsies constitute a robust biomarker for cystic fibrosis diagnosis and prognosis. *PLoS One*. 2012;7(10):e47708. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0047708> PMID:23082198 PMCid:PMC3474728
- Wagener JS, Zemanick ET, Sontag MK. Newborn screening for cystic fibrosis. *Curr Opin Pediatr*. 2012;24(3):329-35. <http://dx.doi.org/10.1097/MOP.0b013e328353489a> PMID:22491493
- Valiulis A, Skurydienė I, Misevičienė V, Kasnauskienė J, Vaideliene L, Utkus A. Relevance of nasal potential difference in diagnosis of cystic fibrosis among children. *Medicina (Kaunas)*. 2013;49(4):185-90.
- Marson FA, Bertuzzo CS, Ribeiro MÃ, Ribeiro AF, Ribeiro JD. Screening for F508del as a first step in the molecular diagnosis of cystic fibrosis. *J Bras Pneumol*. 2013;39(3):306-16. PMID:23857699
- Knowles MR, Drumm M. The influence of genetics on cystic fibrosis phenotypes. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(12):a009548. <http://dx.doi.org/10.1101/cshperspect.a009548> PMID:23209180
- Drumm ML, Ziady AG, Davis PB. Genetic variation and clinical heterogeneity in cystic fibrosis. *Annu Rev Pathol*. 2012;7:267-82. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-pathol-011811-120900> PMID:22017581
- Faria EJ, Faria IC, Ribeiro JD, Ribeiro AF, Hessel G, Bertuzzo CS. Association of MBL2, TGF-beta1 and CD14 gene polymorphisms with lung disease severity in cystic fibrosis. *J Bras Pneumol*. 2009;35(4):334-42. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132009000400007> PMID:19466271
- Lima CS, Ortega MM, Marson FA, Zulli R, Ribeiro AF, Bertuzzo CS. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene mutations and glutathione S-transferase null genotypes in cystic fibrosis patients in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2012;38(1):50-6. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132012000100008> PMID:22407040
- Marson FA, Bertuzzo CS, Ribeiro AF, Ribeiro JD. Polymorphisms in ADRB2 gene can modulate the response to bronchodilators and the severity of cystic fibrosis. *BMC Pulm Med*. 2012;12:50. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2466-12-50> PMID:22950544 PMCid:PMC3558405
- Marson FA, Bertuzzo CS, Hortencio TD, Ribeiro JD, Bonadia LC, Ribeiro AF. The ACE gene D/I polymorphism as a modulator of severity of cystic fibrosis. *BMC Pulm Med*. 2012;12:41. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2466-12-41> PMID:22874010 PMCid:PMC3460779
- Marson FA, Marcelino AR, Ribeiro AF, Ribeiro JD, Bertuzzo CS. COX-2 gene polymorphisms: genetic determinants of cystic fibrosis comorbidities. *Int J Genet*. 2013;5(1):132-8.
- Marson FAL, Rezende LM, Furgeri DT, Ribeiro AF, Ribeiro JD, Bertuzzo CS. ADRA2A is a cystic fibrosis modifier gene. *Int J Genet*. 2013;5(1):125-31.
- de Lima Marson FA, Bertuzzo CS, Secolin R, Ribeiro AF, Ribeiro JD. Genetic interaction of GSH metabolic pathway genes in cystic fibrosis. *BMC Med Genet*. 2013;14:60. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2350-14-60> PMID:23758905 PMCid:PMC3685592
- Furgeri DT, Marson FA, Ribeiro AF, Bertuzzo CS. Association between the IVS4G>T mutation in the TCF7L2 gene and susceptibility to diabetes in cystic fibrosis patients. *BMC Res Notes*. 2012;5:561. <http://dx.doi.org/10.1186/1756-0500-5-561> PMID:23050589 PMCid:PMC3519805
- Santos CI, Ribeiro JD, Ribeiro AF, Hessel G. Critical analysis of scoring systems used in the assessment of cystic fibrosis severity: state of the art. *J Bras Pneumol*. 2004;30(3):286-98.
- Maróstica PJ, Raskin S, Abreu-e-Silva FA. Analysis of the delta F508 mutation in a Brazilian cystic fibrosis population: comparison of pulmonary status of homozygotes with other patients. *Braz J Med Biol Res*. 1998;31(4):529-32. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-879X1998000400009> PMID:9698805
- Streit C, Burlamaque-Neto AC, de Abreu e Silva F, Giugliani R, Saraiva Pereira ML. CFTR gene: molecular analysis in patients from South Brazil. *Mol Genet Metab*. 2003;78(4):259-64. [http://dx.doi.org/10.1016/S1096-7192\(03\)00033-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1096-7192(03)00033-7)
- Santana MA, Matos E, do Socorro Fontoura M, Franco R, Barreto D, Lemos AC. Prevalence of pathogens in cystic fibrosis patients in Bahia, Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2003;7(1):69-72. <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-86702003000100008> PMID:12807693
- Raskin S, Phillips JA 3rd, Krishnamani MR, Vnencak-Jones C, Parker RA, Rozov T, et al. DNA analysis of cystic fibrosis in Brazil by direct PCR amplification from

- Guthrie cards. *Am J Med Genet.* 1993;46(6):665-9. <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.1320460612> PMID:8362909
23. Cabello GM, Cabello EH Jr JL, Fernande O, Harris A. The 3120 +1G-->A splicing mutation in CFTR is common in Brazilian cystic fibrosis patients. *Hum Biol.* 2001;73(3):403-9. <http://dx.doi.org/10.1353/hub.2001.0031> PMID:11459421
24. Okay TS, Oliveira WP, Raiz-Júnior R, Rodrigues JC, Del Negro GM. Frequency of the deltaF508 mutation in 108 cystic fibrosis patients in Sao Paulo: comparison with reported Brazilian data. *Clinics (Sao Paulo).* 2005;60(2):131-4. <http://dx.doi.org/10.1590/S1807-59322005000200009>
25. Araújo FG, Novaes FC, Santos NP, Martins VC, Souza SM, Santos SE, 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. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-879X2005000100003> PMID:15665983
26. Raskin S, Phillips JA, Kaplan G, McClure M, Vnencak-Jones C, Rozov T, et al. Geographic heterogeneity of 4 common worldwide cystic fibrosis non-DF508 mutations in Brazil. *Hum Biol.* 1999;71(1):111-21. PMID:9972102
27. Du M, Liu X, Welch EM, Hirawat S, Peltz SW, Bedwell DM. PTC124 is an orally bioavailable compound that promotes suppression of the human CFTR-G542X nonsense allele in a CF mouse model. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(6):2064-9. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0711795105> PMID:18272502 PMCID:PMC2538881
28. Leonard A, Leal T, Lebecque P. Mucoviscidosis: CFTR mutation-specific therapy: a ray of sunshine in a cloudy sky [Article in French]. *Arch Pediatr.* 2013;20(1):63-73. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arcped.2012.10.018> PMID:23199563
29. Flume PA, Liou TG, Borowitz DS, Li H, Yen K, Ordo-ez CL, et al. Ivacaftor in subjects with cystic fibrosis who are homozygous for the F508del-CFTR mutation. *Chest.* 2012;142(3):718-24. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.11-2672> PMID:22383668 PMCID:PMC3435140

Sobre os autores

Cyntia Arivabeni de Araújo Correia Coutinho

Pesquisadora. Departamento de Genética Médica, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas (SP) Brasil.

Fernando Augusto de Lima Marson

Doutorando. Departamento de Genética Médica, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas (SP) Brasil.

Antônio Fernando Ribeiro

Professor. Departamento de Pediatria, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas (SP) Brasil.

José Dirceu Ribeiro

Professor Titular. Departamento de Pediatria, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas (SP) Brasil.

Carmen Sílvia Bertuzzo

Professora. Departamento de Genética Médica, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas (SP) Brasil.

Influência da leptina no equilíbrio Th1/Th2 em crianças asmáticas obesas*

The influence of leptin on Th1/Th2 balance in obese children with asthma*

Doaa Mohammed Youssef, Rabab Mohamed Elbehidy, Dina Mahamoud Shokry, Eman Mohamed Elbehidy

Resumo

Objetivo: A obesidade induz a produção de leptina em asmáticos e está associada à gravidade da doença. Nosso objetivo foi avaliar os níveis de leptina sérica e seu efeito no equilíbrio Th1/Th2 em crianças asmáticas obesas e não obesas e investigar a associação desses níveis com desfechos clínicos. **Métodos:** O estudo envolveu 50 crianças atópicas com diagnóstico médico de asma persistente moderada a grave e 20 controles. Os asmáticos foram agrupados como obesos (n = 25) e não obesos (n = 25) de acordo com o percentil do índice de massa corpórea. Amostras de sangue periférico foram coletadas de todos os sujeitos, e os níveis de leptina, IFN- γ e IL-4 foram determinados. A gravidade da asma foi avaliada por um escore de sintomas de asma, e os resultados foram correlacionados com os parâmetros estudados. **Resultados:** Os níveis séricos de leptina foram significativamente maiores nos asmáticos obesos do que nos asmáticos não obesos, assim como nos asmáticos comparados aos controles, enquanto os níveis de IFN- γ foram significativamente maiores e os de IL-4 foram significativamente menores nos asmáticos obesos do que nos asmáticos não obesos. Os asmáticos obesos tiveram maiores escores de sintomas de asma e VEF₁ (% do previsto) significativamente menor que os asmáticos não obesos. Houve uma correlação positiva significativa entre os níveis de leptina e IFN- γ somente entre os asmáticos obesos. **Conclusões:** Embora a leptina esteja envolvida na patogênese da asma em crianças asmáticas obesas ou não, seu efeito é maior naquelas obesas. Na presença de altos níveis de leptina, somente as crianças asmáticas obesas apresentaram polarização Th1 com maiores níveis de IFN- γ e asma mais grave.

Descritores: Leptina; Asma; Interferon gama; Interleucina-4.

Abstract

Objective: In individuals with asthma, obesity induces the production of leptin and is associated with disease severity. Our objective was to evaluate the levels of serum leptin and their effect on Th1/Th2 balance in obese and non-obese children with asthma, as well as to investigate the association between serum leptin levels and clinical outcomes. **Methods:** We evaluated 50 atopic children with physician-diagnosed moderate-to-severe persistent asthma and 20 controls. The children with asthma were divided into two groups, by body mass index percentile: obese (n = 25) and non-obese (n = 25). From all subjects, we collected peripheral blood samples in order to determine the levels of leptin, IFN- γ , and IL-4. Asthma severity was assessed by an asthma symptom score, and the results were correlated with the parameters studied. **Results:** Serum leptin levels were significantly higher in the obese asthma group than in the non-obese asthma group, as well as being significantly higher in the children with asthma than in the controls, whereas IFN- γ levels were significantly higher and IL-4 levels were significantly lower in the obese asthma group than in the non-obese asthma group. In addition, the obese asthma group showed higher asthma symptom scores and significantly lower FEV₁ (% of predicted) than did the non-obese asthma group. There was a significant positive correlation between leptin and IFN- γ levels only in the obese asthma group. **Conclusions:** Although leptin is involved in the pathogenesis of asthma in obese and non-obese children, its effect is more pronounced in the former. In the presence of high leptin levels, only obese children with asthma exhibited Th1 polarization, with higher IFN- γ levels and greater asthma severity.

Keywords: Leptin; Asthma; Interferon-gamma; Interleukin-4.

* Trabalho realizado na Universidade de Zagazig, Cairo, Egito.

Endereço para correspondência: Doaa Youssef, Zagazig University, 310 Zahraa Nasr City, 11231, Cairo, Egypt.

Tel. 201222839220. E-mail: dody5176@yahoo.com

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 6/5/2013. Aprovado, após revisão, em 5/9/2013.

Introdução

A asma consiste em uma doença inflamatória crônica das vias aéreas, estando associada à hiper-responsividade das vias aéreas que leva a recorrentes episódios de obstrução generalizada, e muitas vezes reversível, ao fluxo aéreo intrapulmonar.⁽¹⁾ Tornou-se claro que a obesidade está associada a um estado inflamatório sistêmico.⁽²⁾ O aumento de tecido adiposo em sujeitos obesos produz um incremento das concentrações séricas de várias citocinas, quimiocinas e adipocinas pró-inflamatórias, o que também pode resultar em hiper-reatividade.⁽³⁾

A obesidade é um fator de risco para a asma.⁽⁴⁾ A adiposidade pode aumentar a gravidade da asma e alterar a eficácia dos medicamentos padronizados para asma.⁽⁵⁾ Embora os mecanismos subjacentes à relação entre a obesidade e a asma ainda não tenham sido totalmente estabelecidos, evidências experimentais sugerem que alterações nos hormônios derivados do tecido adiposo, tais como a adipocina leptina, entre outros fatores, estão implicadas.⁽⁶⁾

A leptina é um dos hormônios derivados do tecido adiposo reguladores de energia e um produto do gene da obesidade. A leptina circulante se correlaciona positivamente com o percentual de gordura corpórea e com a massa de gordura corpórea. Além dos efeitos primários da leptina na regulação de energia, que ela exerce inibindo a ingestão de alimentos e aumentando o gasto energético, verificou-se que ela tem um papel regulatório dentro do sistema imune.⁽⁷⁾ A capacidade regulatória da leptina está associada não somente à imunidade adaptativa, mas também ao sistema inato.⁽⁶⁾

A leptina promove a produção de óxido nítrico e de citocinas pró-inflamatórias em macrófagos e monócitos.⁽⁸⁾ Demonstrou-se que a leptina estimula a produção de TNF- α e de IL-6 pelo tecido adiposo,⁽⁹⁾ assim como a liberação de espécies reativas de oxigênio pelos neutrófilos.^(10,11)

Como os receptores de leptina são expressos em linfócitos T, a leptina promove a sobrevivência e proliferação de linfócitos T e a produção de citocinas, embora os efeitos da leptina ocorram somente em linfócitos Th1, com aumento da produção de IFN- γ ,⁽⁸⁾ e não em linfócitos Th2, que também produzem citocinas.⁽¹²⁾ A citocina IFN- γ , que é derivada predominantemente de células T e de células T “natural killer”,⁽¹³⁾ tem um papel importante nas respostas imunes inatas e adaptativas, particularmente em relação a infecções virais. Como a IFN- γ é secretada principalmente

por células T e por células T “natural killer”,⁽¹⁴⁾ evidências emergentes sugerem que aumentos da população de células T no tecido adiposo e a modulação das células T pela leptina para uma resposta imune Th1, com aumento da produção de IFN- γ ,^(12,14) contribuem para a obesidade em sujeitos com um fenótipo específico da asma.

O objetivo do presente estudo foi avaliar os níveis de leptina sérica e seu efeito no equilíbrio Th1/Th2 por meio da medição da principal citocina Th1 (IFN- γ) e da principal citocina Th2 (IL-4) em crianças asmáticas obesas e não obesas, assim como investigar a associação desses níveis séricos com desfechos clínicos.

Métodos

Trata-se de um estudo de caso-controle envolvendo 50 crianças atópicas com asma persistente moderada a grave e um grupo controle de 20 crianças não obesas não asmáticas. As crianças do primeiro grupo foram diagnosticadas com asma por um pneumologista pediátrico, de acordo com as diretrizes da *Global Initiative for Asthma*, pelos menos seis meses antes do início do estudo e tinham sido acompanhadas na Divisão de Asma e Alergia do Departamento de Pediatria do Complexo Hospitalar da Universidade de Zagazig, localizado na cidade do Cairo, Egito.

Os critérios de exclusão foram o uso de corticosteroides uma semana antes da coleta de sangue e o uso de medicamentos para asma, tais como broncodilatadores, 24 h antes da coleta de sangue. Além disso, foram excluídas as crianças com qualquer outra doença aguda ou crônica, incluindo infecção aguda do trato respiratório superior/inferior e doença cardíaca, cerebral ou endócrina, e aquelas com história de doença infecciosa nos últimos dois meses ou que tivessem usado qualquer medicamento na última semana.

As crianças asmáticas foram agrupadas como obesas e não obesas de acordo com o percentil do índice de massa corpórea (IMC). Definiu-se obesidade como um IMC, obtido por meio da equação peso (kg)/estatura²(m²), acima do percentil 95 para idade e sexo.⁽¹⁵⁾ Todas as crianças diagnosticadas com asma preencheram os critérios diagnósticos para asma brônquica estabelecidos pela *Global Initiative for Asthma*.⁽¹⁶⁾

As características sociodemográficas das crianças, incluindo idade e sexo, foram registradas. Peso e estatura foram medidos com estadiômetro e balança eletrônica, respectivamente, sob a

Tabela 1 – Dados demográficos e clínicos dos participantes, por grupo.^a

Variáveis	Grupos			p
	Asma		Controle	
	Obesos (n = 25)	Não obesos (n = 25)		
Idade, anos	9,3 ± 2,5	10,4 ± 1,3	5,5 ± 1,8	> 0,05*
Sexo masculino ^b	12 (60)	11 (55)	9 (45)	> 0,05**
Sexo feminino ^b	8 (40)	9 (45)	11 (55)	
VEF ₁ , % do previsto	81,4 ± 13,8	89,8 ± 15,1	96,1 ± 10,2	< 0,05*
Índice de massa corpórea	25,1 ± 6,8	18,6 ± 2,8	18,1 ± 3,2	< 0,0001*
Escore de sintomas de asma	10,9 ± 2,8	8,1 ± 2,4	N/A	< 0,001*

^aValores expressos em média ± dp, exceto onde indicado. ^bValores expressos em n (%). *Teste F. **Teste do qui-quadrado.

Tabela 2 – Dados laboratoriais dos participantes, por grupo.^a

Variáveis	Grupos			p*
	Asma		Controle	
	Obesos (n = 25)	Não obesos (n = 25)		
IgE, UI/mL	220,0 ± 30,5	244,0 ± 29,9	55,0 ± 8,5	< 0,05
IL-4, pg/mL	30,0 ± 8,2	89,0 ± 20,9	10,0 ± 2,2	< 0,05
IFN-γ, pg/mL	203 ± 36	40,8 ± 11,3	20 ± 9,5	< 0,05
Leptina, ng/mL	43,8 ± 3,9	31,3 ± 2,8	12,1 ± 1,4	< 0,05

^aValores expressos em média ± dp. *Teste F.

supervisão dos pesquisadores. Os escores de sintomas de asma foram avaliados e registrados para as crianças asmáticas. Foram determinados os níveis séricos de leptina, IL-4, IFN-γ e IgE. O VEF₁ (% do previsto) também foi medido no dia da coleta das amostras.

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da universidade. Os pais ou responsáveis pelas crianças assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Os escores de sintomas nas crianças asmáticas foram avaliados de acordo com um escore de sintomas de asma constituído de seis domínios.⁽¹⁷⁾ Os itens da escala incluíam dispneia, aperto no peito, sibilância durante o dia, sibilância à noite, e desempenho diário, pontuados de zero a três de acordo com a gravidade.

O uso de broncodilatadores foi suspenso antes do teste de função pulmonar (broncodilatadores de curta duração foram suspensos pelo menos 8 h antes do teste). Foi realizada espirometria dinâmica com um pneumotacógrafo (Masterlab Jaeger, Würzberg, Alemanha). O VEF₁ % foi determinado de acordo com os padrões da

European Respiratory Society. O maior valor de VEF₁ obtido em três manobras foi utilizado para a análise dos dados.

Para a medição dos níveis de leptina, IL-4 e IFN-γ, foram obtidas amostras de sangue periférico (2 mL) às 9h00, após uma noite de jejum. As amostras de sangue foram deixadas coagular por 60 min à temperatura ambiente. O soro foi separado por centrifugação a 1.200 g por 10 min e armazenado a -80°C. As amostras de soro foram descongeladas à temperatura ambiente antes das medições.

Os níveis séricos de leptina foram determinados por ELISA sanduíche duplo anticorpo com um anticorpo específico contra leptina humana (R&D Systems, Minneapolis, MN, EUA). A sensibilidade do ensaio foi de 0,1 ng/mL, e o coeficiente de variação intraensaio foi de 3,6%. A dose mínima detectável de leptina é tipicamente < 7,8 pg/mL. Os níveis séricos de IL-4 e IFN-γ, assim como os níveis de IgE total, foram medidos por ELISA (R&D Systems). As amostras de soro foram armazenadas a -70°C até a realização do ensaio.

Tabela 3 – Correlação entre níveis de leptina e outros parâmetros em crianças asmáticas obesas.

Parâmetros	r	p
IFN- γ	0,53	< 0,001
Escore de sintomas de asma	0,29	< 0,05
IgE	0,03	> 0,05
IL-4	-0,032	> 0,05
VEF ₁ ,% do previsto	-0,49	> 0,05

Tabela 4 – Correlação entre níveis de IFN- γ e outros parâmetros em crianças asmáticas obesas.

Parâmetros	r	p
Leptina	0,53	< 0,001
Escore de sintomas de asma	0,61	< 0,001
IgE	0,27	> 0,05
IL-4	-0,18	> 0,05
VEF ₁ , % do previsto	-0,59	< 0,05

A análise estatística foi realizada utilizando-se o programa *Statistical Package for the Social Sciences*, versão 13.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). Os dados foram expressos em média \pm dp. A comparação dos parâmetros entre os grupos foi realizada utilizando-se *one-way* ANOVA. A análise de correlação de Pearson foi utilizada para avaliar a relação entre os parâmetros. O nível de significância adotado foi de $p < 0,05$.

Resultados

As médias de idade das crianças asmáticas obesas ($n = 25$), crianças asmáticas não obesas ($n = 25$) e controles ($n = 20$) foram de $9,3 \pm 2,5$ anos, $10,4 \pm 1,3$ anos e $10,7 \pm 2,9$ anos, respectivamente ($p = 0,06$). O sexo masculino constituiu 60%, 55% e 45% dos respectivos grupos ($p = 0,66$; Tabela 1).

Como esperado, a média do IMC foi significativamente maior nos asmáticos obesos do que nos asmáticos não obesos e nos controles ($p < 0,001$; Tabela 1). A média do escore de sintomas de asma foi significativamente maior nos asmáticos obesos do que nos asmáticos não obesos ($10,9 \pm 2,8$ vs. $8,1 \pm 2,4$; $p < 0,001$; Tabela 1).

A média do VEF₁% foi significativamente menor nos asmáticos obesos do que nos asmáticos não obesos ($81,4 \pm 13,8\%$ vs. $89,8 \pm 15,1\%$; $p < 0,005$; Tabela 1).

Os níveis médios de leptina diferiram significativamente entre os asmáticos obesos, os asmáticos não obesos e os controles ($43,8$

$\pm 3,9$ pg/mL; $31,3 \pm 2,8$ pg/mL; e $12,1 \pm 1,4$ pg/mL, respectivamente; $p < 0,05$ para todos; Tabela 2), da mesma forma que os níveis médios de IFN- γ (203 ± 36 pg/mL; $40,8 \pm 11,3$ pg/mL; e $20,0 \pm 9,5$ pg/mL, respectivamente; $p < 0,05$ para todos) e os níveis médios de IL-4 ($30,0 \pm 8,2$ pg/mL; $89,0 \pm 20,9$ pg/mL; e $10,0 \pm 2,2$ pg/mL; $p < 0,05$ para todos; Tabela 2).

Nos asmáticos obesos, os níveis de leptina apresentaram correlações positivas significativas com os níveis de IFN- γ ($r = 0,53$) e com os escores de sintomas de asma ($r = 0,29$), assim como uma correlação negativa significativa com o VEF₁% ($r = -0,49$). Entretanto, não houve correlação significativa entre os níveis de leptina e os de IL-4 (Tabela 3).

Nos asmáticos obesos, os níveis de IFN- γ apresentaram uma correlação positiva significativa com os escores de sintomas de asma ($r = 0,61$) e uma correlação negativa com o VEF₁% ($r = -0,59$). Novamente, nenhuma correlação significativa foi encontrada entre os níveis de IFN- γ e os de IL-4 (Tabela 4). Nos asmáticos não obesos, os níveis de leptina se correlacionaram significativamente somente com os escores de sintomas de asma.

Discussão

No mundo moderno, há uma tendência de aumento da frequência de obesidade e asma.⁽¹⁸⁾ A elucidação do mecanismo patogênico da associação entre essas duas entidades pode ajudar a resolver a falha terapêutica em crianças asmáticas obesas.⁽¹⁸⁾ Recentemente, os hormônios e as citocinas liberadas pelo tecido adiposo têm sido foco de pesquisas sobre essa associação.⁽¹⁸⁾

A leptina, um hormônio do tecido adiposo, está associada à inflamação,⁽¹⁹⁾ e demonstrou-se que seus níveis são maiores em crianças asmáticas do que em não asmáticas.⁽²⁰⁾ Entretanto, estudos sobre a relação entre a leptina e a asma em crianças produziram resultados inconsistentes.^(3,20)

Observamos níveis elevados de leptina nas crianças asmáticas obesas e não obesas quando comparadas aos controles, e essa diferença foi mais acentuada nas crianças asmáticas obesas. Isso sugere que a leptina pode ter um papel de mediador inflamatório na asma, corroborando relatos anteriores sobre suas características inflamatórias.⁽²¹⁾

Em nosso estudo, o VEF₁% foi menor e os escores de sintomas de asma foram maiores nas crianças asmáticas obesas do que nas crianças

asmáticas não obesas. Isso sugere que os maiores níveis de leptina nas crianças asmáticas obesas podem ter contribuído para os maiores escores de sintomas e a função pulmonar reduzida em comparação às crianças asmáticas não obesas. Sin e Man demonstraram que altas concentrações de leptina estão associadas a comprometimento pulmonar em sujeitos obesos.⁽²²⁾

No presente estudo, os níveis de leptina se correlacionaram positivamente com os escores de sintomas de asma nas crianças asmáticas obesas e não obesas e se correlacionaram negativamente com o VEF₁% somente nas crianças asmáticas obesas. Isso indica que, além do efeito acentuado da leptina em crianças asmáticas obesas, a leptina tem também um papel na resposta inflamatória em crianças asmáticas não obesas.

Em um estudo clínico, Gurkan et al. demonstraram que, nas crianças asmáticas diagnosticadas recentemente (antes do tratamento com budesonida), os níveis séricos de leptina eram maiores do que nas crianças não asmáticas pareadas pelo IMC.⁽²³⁾ Guler et al. relataram que um aumento de um log nos níveis de leptina representou a duplicação da OR para asma após ajuste para IMC.⁽²⁴⁾

Mai et al. estudaram a associação entre os níveis séricos de leptina e a asma em crianças com e sem sobrepeso na Suécia.⁽²⁵⁾ Constataram que os níveis séricos de leptina eram duas vezes maiores nas crianças com sobrepeso asmáticas do que nas crianças com sobrepeso não asmáticas. Nas crianças sem sobrepeso, entretanto, os autores constataram que os níveis séricos de leptina eram semelhantes entre as asmáticas e as não asmáticas. Portanto, com relação ao efeito interativo da leptina e da obesidade na asma, os dados favorecem a hipótese de que a leptina tem um papel importante na patogênese inflamatória da asma e de que esse papel tem um efeito mais acentuado em obesos com asma mais grave.

Além de sua função endócrina e metabólica, a leptina aumenta a resposta Th1, suprime as vias Th2 e pode exercer efeitos diretos na proliferação de linfócitos T CD4+ e na fagocitose de macrófagos. Em crianças obesas, a leptina promove a produção de IFN- γ em células “naïve” e em células T de memória, mas inibe a síntese de IL-4 em células T de memória.⁽²⁶⁾

Constatamos que os níveis de IFN- γ estavam significativamente elevados e os níveis de IL-4 estavam reduzidos somente nas crianças asmáticas obesas, com uma correlação positiva significativa entre os níveis de IFN- γ e os níveis séricos de leptina. Assim, a inflamação das vias aéreas em crianças asmáticas obesas pode apresentar um padrão diferente com uma mudança para um perfil de citocinas Th1 dominado pela produção de IFN- γ e mediado pela leptina. Lord et al. e La Cava et al. demonstraram que as ações da leptina no sistema imune são complexas e que os níveis de IFN- γ são significativamente aumentados pela leptina.^(26,27) Fernandez-Real et al. relataram que, em uma reação mista de linfócitos, a leptina favoreceu a diferenciação de células T para o fenótipo Th1.⁽²⁸⁾

No presente estudo, os níveis de IFN- γ se correlacionaram positivamente com os escores de sintomas de asma e negativamente com o VEF₁% somente nas crianças obesas. Nossos dados sugerem que, na presença de altos níveis de leptina, há um aumento da produção de IFN- γ pelas células polarizadas a Th1,^(22,28) com agravamento da inflamação das vias aéreas e desfechos clínicos mais graves. Nossos dados são corroborados por Rastogi et al., que demonstraram que as crianças asmáticas obesas apresentaram menor relação VEF₁/CVF do que as crianças asmáticas não obesas e as crianças não asmáticas, e que a relação VEF₁/CVF se correlacionou negativamente com os níveis séricos de IFN- γ .⁽²⁹⁾ Além disso, observou-se uma maior proporção de células T CD4- secretoras de IFN- γ nas amostras de sangue de crianças obesas do que nas de crianças magras, e essa diferença se correlacionou com os níveis séricos de leptina. Nossos achados corroboram os de Yuksel et al., que concluíram que a leptina tem um papel na gravidade da asma em crianças.⁽³⁰⁾

Nossos dados sustentam a hipótese de que pacientes asmáticos obesos apresentam polarização Th1, enquanto pacientes asmáticos magros apresentam polarização Th2, e de que o IFN- γ pode ser uma via no processo de inflamação induzida pela leptina. Isso sugere que, em asmáticos obesos, a polarização Th1 pode ser modulada mais pela obesidade do que pela própria asma, e isso é sustentado pela falta de correlação entre os níveis de leptina e de IFN- γ e entre os níveis de leptina e de IgE nas crianças asmáticas obesas.

Concluimos que, embora a leptina sérica esteja envolvida na patogênese da asma em crianças obesas e não obesas, seu efeito é mais acentuado em pacientes obesos. Na presença de altos níveis de leptina, somente as crianças asmáticas obesas apresentaram polarização Th1, com maiores níveis de IFN- γ .

Em crianças asmáticas obesas, a leptina e o IFN- γ agravam e aumentam a inflamação das vias aéreas, aumentando assim a gravidade da asma. Estratégias para o tratamento de crianças asmáticas obesas devem levar em conta esses achados.

Referências

- Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, FitzGerald M, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J*. 2008;31(1):143-78. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00138707> PMID:18166595
- Mohamed GM, Hafez HM. Innate immunity in obese asthmatic allergic and nonallergic adults. *Egypt J Immunol*. 2009;16(2):1-8. PMID:22059348
- Sood A. Obesity, adipokines, and lung disease. *J Appl Physiol*. 2010;108(3):744-53. <http://dx.doi.org/10.1152/jappphysiol.00838.2009> PMID:19926824 PMCID:PMC2838636
- Stream AR, Sutherland ER. Obesity and asthma disease phenotypes. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012;12(1):76-81. <http://dx.doi.org/10.1097/ACI.0b013e32834eca41> PMID:22157152
- Barranco P, Delgado J, Gallego LT, Bobolea I, Pedrosa M, García de Lorenzo A, et al. Asthma, obesity and diet [Article in Spanish]. *Nutr Hosp*. 2012;27(1):138-45. PMID:22566313
- Ziora D, Sitek P, Machura E, Ziora K. Bronchial asthma in obesity--a distinct phenotype of asthma? [Article in Polish]. *Pneumonol Alergol Pol*. 2012;80(5):454-62. PMID:22926907
- Malli F, Papaioannou AI, Gourgoulianis KI, Daniil Z. The role of leptin in the respiratory system: an overview. *Respir Res*. 2010;11:152. <http://dx.doi.org/10.1186/1465-9921-11-152> PMID:21040518 PMCID:PMC2988727
- Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(5):911-9; quiz 920. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2005.02.023> PMID:15867843
- Schwarzenberg SJ, Sinaiko AR. Obesity and inflammation in children. *Paediatr Respir Rev*. 2006;7(4):239-46. <http://dx.doi.org/10.1016/j.prrv.2006.08.002> PMID:17098638
- Johnston RA, Theman TA, Lu FL, Terry RD, Williams ES, Shore SA. Diet-induced obesity causes innate airway hyperresponsiveness to methacholine and enhances ozone-induced pulmonary inflammation. *J Appl Physiol*. 2008;104(6):1727-35. <http://dx.doi.org/10.1152/jappphysiol.00075.2008> PMID:18323466
- Ali Assad N, Sood A. Leptin, adiponectin and pulmonary diseases. *Biochimie*. 2012;94(10):2180-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biochi.2012.03.006> PMID:22445899
- Papathanassoglou E, El-Hashimi K, Li XC, Matarese G, Strom T, Mantzoros C. Leptin receptor expression and signaling in lymphocytes: kinetics during lymphocyte activation, role in lymphocyte survival, and response to high fat diet in mice. *J Immunol*. 2006;176(12):7745-52. PMID:16751422
- Yang H, Youm YH, Vandanmagsar B, Ravussin A, Gimble JM, Greenway F, et al. Obesity increases the production of proinflammatory mediators from adipose tissue T cells and compromises TCR repertoire diversity: implications for systemic inflammation and insulin resistance. *J Immunol*. 2010;185(3):1836-45. <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.1000021> PMID:20581149
- Wong N, Fam BC, Cempako GR, Steinberg GR, Walder K, Kay TW, et al. Deficiency in interferon-gamma results in reduced body weight and better glucose tolerance in mice. *Endocrinology*. 2011;152(10):3690-9. <http://dx.doi.org/10.1210/en.2011-0288> PMID:21791564
- Barlow SE, Dietz WH. Obesity evaluation and treatment: Expert Committee recommendations. The Maternal and Child Health Bureau, Health Resources and Services Administration and the Department of Health and Human Services. *Pediatrics*. 1998;102(3):E29. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.102.3.e29> PMID:9724677
- Global Initiative for Asthma. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. Bethesda: National Institutes of Health; 2002.
- Yeh KH, Skowronski ME, Coreno AJ, Seitz RE, Villalba KD, Dickey-White H, et al. Impact of obesity on the severity and therapeutic responsiveness of acute episodes of asthma. *J Asthma*. 2011;48(6):546-52. <http://dx.doi.org/10.3109/02770903.2011.581733> PMID:21604921
- Kim KW, Shin YH, Lee KE, Kim ES, Sohn MH, Kim KE. Relationship between adipokines and manifestations of childhood asthma. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008;19(6):535-40. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-3038.2007.00690.x> PMID:18221467
- Nagel G, Koenig W, Rapp K, Wabitsch M, Zoellner I, Weiland SK. Associations of adipokines with asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in German schoolchildren. *Pediatr Allergy Immunol*. 2009;20(1):81-8. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-3038.2008.00740.x> PMID:18331416
- Shore SA, Schwartzman IN, Mellema MS, Flynt L, Imrich A, Johnston RA. Effect of leptin on allergic airway responses in mice. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(1):103-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2004.10.007> PMID:15637554
- Mito N, Kitada C, Hosoda T, Sato K. Effect of diet-induced obesity on ovalbumin-specific immune response in a murine asthma model. *Metabolism*. 2002;51(10):1241-6. <http://dx.doi.org/10.1053/meta.2002.35196> PMID:12370841
- Sin DD, Man SF. Impaired lung function and serum leptin in men and women with normal body weight: a population based study. *Thorax*. 2003;58(8):695-8. <http://dx.doi.org/10.1136/thorax.58.8.695> PMCID:PMC1746780
- Gurkan F, Atamer Y, Ece A, Kocyigit Y, Tuzun H, Mete N. Serum leptin levels in asthmatic children treated with an inhaled corticosteroid. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004;93(3):277-80. [http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)61501-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206(10)61501-3)
- Guler N, Kiererleri E, Ones U, Tamay Z, Salmayenli N, Darendeliler F. Leptin: does it have any role in childhood asthma? *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(2):254-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2004.03.053> PMID:15316499
- Mai XM, Böttcher MF, Leijon I. Leptin and asthma in overweight children at 12 years of age. *Pediatr Allergy Immunol*. 2004;15(6):523-30. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-3038.2004.00195.x> PMID:15610366
- Lord GM, Matarese G, Howard JK, Bloom SR, Lechler RI. Leptin inhibits the anti-CD3-driven proliferation of peripheral blood T cells but enhances the production of proinflammatory cytokines. *J Leukoc Biol*. 2002;72(2):330-8. PMID:12149424

27. La Cava A, Alviggi C, Matarese G. Unraveling the multiple roles of leptin in inflammation and autoimmunity. *J Mol Med (Berl)*. 2004;82(1):4-11. <http://dx.doi.org/10.1007/s00109-003-0492-1> PMID:14556053
28. Fernandez-Real JM, Broch M, Vendrell J, Ricart W. Smoking, fat mass and activation of the tumor necrosis factor-alpha pathway. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003;27(12):1552-6. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.jjo.0802472> PMID:12975637
29. Rastogi D, Canfield SM, Andrade A, Isasi CR, Hall CB, Rubinstein A, et al. Obesity-associated asthma in children: a distinct entity. *Chest*. 2012;141(4):895-905. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.11-0930> PMID:21980061
30. Yuksel H, Sogut A, Yilmaz O, Onur E, Dinc G. Role of adipokines and hormones of obesity in childhood asthma. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2012;4(2):98-103. <http://dx.doi.org/10.4168/aaair.2012.4.2.98> PMID:22379605 PMCid:PMC3283800

Sobre os autores

Doaa Mohammed Youssef

Professor Assistente de Pediatria. Universidade de Zagazig, Cairo, Egito.

Rabab Mohamed Elbehidy

Professora Assistente de Pediatria. Universidade de Zagazig, Cairo, Egito.

Dina Mahamoud Shokry

Professora Assistente de Pediatria. Universidade de Zagazig, Cairo, Egito.

Eman Mohamed Elbehidy

Professora Assistente de Microbiologia e Imunologia. Universidade de Zagazig, Cairo, Egito.

Critérios diagnósticos e seguimento em hiperplasia de células neuroendócrinas do lactente: uma série de casos*

Diagnostic criteria and follow-up in neuroendocrine cell hyperplasia of infancy: a case series*

Vivianne Calheiros Chaves Gomes, Mara Cristina Coelho Silva, José Holanda Maia Filho, Pedro Daltro, Simone Gusmão Ramos, Alan S. Brody, Edson Marchiori

Abstract

Objective: Neuroendocrine cell hyperplasia of infancy (NEHI) is a form of childhood interstitial lung disease characterized by tachypnea, retractions, crackles, and hypoxia. The aim of this study was to report and discuss the clinical, imaging, and histopathological findings in a series of NEHI cases at a tertiary pediatric hospital, with an emphasis on diagnostic criteria and clinical outcomes. **Methods:** Between 2003 and 2011, 12 full-term infants were diagnosed with NEHI, based on clinical and tomographic findings. Those infants were followed for 1-91 months. Four infants were biopsied, and the histopathological specimens were stained with bombesin antibody. **Results:** In this case series, symptoms appeared at birth in 6 infants and by 3 months of age in the remaining 6. In all of the cases, NEHI was associated with acute respiratory infection. The most common initial chest HRCT findings were ground-glass opacities that were in the middle lobe/lingula in 12 patients and in other medullary areas in 10. Air trapping was the second most common finding, being observed in 7 patients. Follow-up HRCT scans (performed in 10 patients) revealed normal results in 1 patient and improvement in 9. The biopsy findings were nonspecific, and the staining was positive for bombesin in all samples. Confirmation of NEHI was primarily based on clinical and tomographic findings. Symptoms improved during the follow-up period (mean, 41 months). A clinical cure was achieved in 4 patients. **Conclusions:** In this sample of patients, the diagnosis of NEHI was made on the basis of the clinical and tomographic findings, independent of the lung biopsy results. Most of the patients showed clinical improvement and persistent tomographic changes during the follow-up period, regardless of the initial severity of the disease or type of treatment.

Keywords: Lung diseases, interstitial/diagnosis; Lung diseases, interstitial/treatment; Tomography, X-ray computed.

Resumo

Objetivo: A hiperplasia de células neuroendócrinas do lactente (HCNEL) é uma forma de doença pulmonar intersticial da infância caracterizada por taquipneia, retrações, estertores e hipóxia. O objetivo deste estudo foi descrever e discutir os achados clínicos, histopatológicos e de imagem em uma série de casos de HCNEL em um hospital pediátrico terciário, enfatizando critérios de diagnóstico e desfechos clínicos. **Métodos:** Entre 2003 e 2011, 12 lactentes nascidos a termo foram diagnosticados com HCNEL, com base em critérios clínico-tomográficos e acompanhados por 1-91 meses. Quatro lactentes foram submetidos a biópsia pulmonar, e as amostras histopatológicas foram coradas com anticorpo para bombesina. **Resultados:** Nesta série de casos, os sintomas surgiram ao nascimento em 6 lactentes e em até 3 meses de idade nos outros 6. Em todos os casos, HCNEL estava associada com infecção respiratória aguda. Os achados iniciais em TCAR de tórax foram opacidades em vidro fosco em lobo médio e lingula, em 12 pacientes, e em outras regiões medulares, em 10. O aprisionamento aéreo foi o segundo achado mais frequente, em 7 pacientes. As TCAR de controle (realizadas em 10 pacientes) revelaram resultados normais (em 1) e melhorias (em 9). Os achados de biópsia foram inespecíficos, e os resultados para bombesina foram positivos em todas as amostras. A confirmação de HCNEL baseou-se principalmente em achados clínico-tomográficos. Os sintomas melhoraram durante o seguimento (média, 41 meses). Quatro pacientes apresentaram cura clínica. **Conclusões:** Os achados clínicos e tomográficos permitiram o diagnóstico de HCNEL nesta série de pacientes, independentemente dos resultados da biópsia pulmonar. A maioria mostrou melhora clínica e persistência das alterações tomográficas durante o seguimento, independentemente da gravidade inicial da doença ou do tipo de tratamento.

Descritores: Doenças pulmonares intersticiais/diagnóstico; Doenças pulmonares intersticiais/terapia; Tomografia computadorizada por raios X.

* Trabalho realizado no Hospital Infantil Albert Sabin, Fortaleza (CE) Brasil.

Endereço para correspondência: Vivianne Calheiros Chaves Gomes. Rua Desembargador Leite Albuquerque, 1060, apto. 1100, Aldeota, CEP 60150-150, Fortaleza, CE, Brasil.

Tel. 55 85 3261-1578. Fax: 55 85 3261-1578. E-mail: vccgomes@terra.com.br

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 11/3/2013. Aprovado, após revisão, em 6/9/2013.

Introdução

Em 2005, Deterding et al.⁽¹⁾ descreveram a hiperplasia de células neuroendócrinas do lactente (HCNEL) em um estudo com 15 lactentes com sintomas de doença pulmonar intersticial (DPI), tais como taquipneia persistente, retrações, hipoxemia e crepitações no primeiro ano de vida. Os mesmos autores haviam anteriormente usado o termo taquipneia persistente do lactente para descrever essa condição.⁽²⁾ As biópsias pulmonares dos 15 lactentes revelaram alterações mínimas e inespecíficas, não obstante os sintomas clínicos pronunciados. O único achado histopatológico específico foi um aumento das células claras nas vias aéreas distais, representando células neuroendócrinas pulmonares (CNEP), confirmado por imuno-histoquímica com coloração de anticorpos para bombesina.⁽¹⁾

As CNEP são células epiteliais granulares distribuídas nas vias aéreas de condução. As CNEP produzem substâncias vasoativas (bombesina, calcitonina e serotonina) que podem causar broncoconstrição, vasoatividade, diferenciação epitelial e proliferação de células mesenquimais adjacentes (células musculares lisas e fibroblastos).^(1,3) As CNEP são numerosas no pulmão fetal e neonatal; no entanto, seu número diminui sobremaneira durante o primeiro ano de vida.⁽¹⁾ Essas células têm funções complexas e estão envolvidas na diferenciação e maturação do pulmão fetal, na adaptação neonatal, na regeneração pulmonar e na carcinogênese.⁽³⁾ Há relatos de hiperplasia de CNEP em diversas doenças pulmonares pediátricas, bem como em adultos; entretanto, o significado da hiperplasia de CNEP e os mecanismos envolvidos são desconhecidos.^(3,4)

Fan et al.⁽⁵⁾ recentemente classificaram a HCNEL como uma forma única de DPI em lactentes. Em 2007, Deutsch et al.⁽⁶⁾ propuseram um novo sistema de classificação de doenças pulmonares difusas em crianças menores de 2 anos de idade. Seu estudo multicêntrico foi realizado na América do Norte e descreveu 18 novos casos de HCNEL com achados clínicos e histopatológicos semelhantes aos da série original.

A HCNEL tem uma apresentação clínica e tomográfica característica. Clinicamente, lactentes com HCNEL apresentam taquipneia, retrações, hipoxemia e crepitações. A TCAR de tórax mostra um padrão característico de opacidade em vidro fosco (OVF) nas regiões centrais dos pulmões, especialmente no lobo médio e língula, além de

aprisionamento aéreo.^(7,8) Recentemente, o termo “síndrome de HCNEL” tem sido usado em alguns centros para diagnosticar essa entidade, por meio apenas de critérios clínicos e tomográficos.⁽⁹⁾ O objetivo do presente estudo foi relatar e discutir os achados clínicos, histopatológicos e de imagem em uma série de casos de HCNEL em um hospital pediátrico terciário, com ênfase em critérios diagnósticos e desfechos clínicos.

Métodos

Doze lactentes com HCNEL, diagnosticados por meio de critérios clínicos e tomográficos (TCAR) ou de exame histopatológico de tecido pulmonar, foram acompanhados de março de 2003 a abril de 2011. Os lactentes foram atendidos em um hospital terciário (o Hospital Infantil Albert Sabin) em Fortaleza (CE). O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do hospital (Protocolo nº 068/2010). Os pais ou responsáveis assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

Para diagnosticar casos de HCNEL, usamos um protocolo padronizado para crianças menores de 2 anos de idade com suspeita clínica de DPI infantil (DPII). A síndrome de DPII requer a presença de pelo menos três dos quatro critérios a seguir: sintomas respiratórios (tosse, respiração rápida ou difícil, intolerância ao exercício); sinais (taquipneia em repouso, ruídos adventícios, retrações, hipocratismo, insuficiência de crescimento, insuficiência respiratória); hipoxemia; alterações difusas na radiografia ou CT de tórax.^(5,10) Foram excluídas todas as crianças com DPI de causa conhecida ou associada a doenças sistêmicas.

Os critérios para o diagnóstico de HCNEL foram a presença de taquipneia persistente, retrações, crepitações e baixa saturação de oxigênio, além de OVF, especialmente no lobo médio e língula, e aprisionamento aéreo na TCAR.^(9,10)

O protocolo padronizado incluiu as seguintes variáveis: sexo, condição neonatal, história familiar/história de exposição ambiental, idade de início dos sintomas, fatores precipitantes, sinais e sintomas iniciais, uso de oxigênio suplementar, achados histopatológicos, achados de imagem, tratamento, progressão da doença e duração do acompanhamento.

Todos os pacientes foram submetidos a uma avaliação completa, que incluiu hemograma, gasometria arterial, oximetria transcutânea (em repouso, durante o exercício e durante o

sono), ecocardiograma com medida indireta da pressão arterial pulmonar, medição dos níveis séricos de imunoglobulinas, teste do suor, exame radiológico do trato gastrointestinal superior, testes sorológicos para infecções virais e exames de imagem do tórax (radiografia e TCAR). Todos os lactentes foram submetidos a exames de imagem no momento do diagnóstico, e 10 deles foram novamente submetidos a TCAR em consultas de acompanhamento. Na TCAR, foi usada uma técnica sequencial com um protocolo de baixa dose de radiação (120 kV, 40 mAs). Todos os pacientes foram sedados com hidrato de cloral a 10% (1 mL/3 kg de peso corporal), e as imagens foram obtidas durante a respiração tranquila. Durante a fase inspiratória, foram obtidos de seis a dez cortes de 1 mm com o paciente na posição supina. De 2006 em diante, foram também obtidas imagens de TC na posição lateral em ambos os lados durante a fase expiratória, conforme descrito por Lucaya et al.⁽¹¹⁾ Foram obtidas de quatro a seis imagens, resultando em doze cortes de 1 mm com intervalo de 10-20 mm. Todas as imagens foram revistas em consenso por dois radiologistas pediátricos experientes.

As imagens de CT iniciais e de controle foram usadas para identificar o número de lobos envolvidos; a llingula foi considerada um lobo separado. As imagens de TCAR foram avaliadas quanto à presença, distribuição e extensão de OVF e aprisionamento aéreo. Os critérios para esses achados estão definidos no Glossário de Termos da Sociedade Fleischner.⁽¹²⁾ Foram também investigadas quaisquer outras alterações pulmonares. A presença de aprisionamento aéreo foi avaliada apenas em imagens de TCAR expiratória. Os quatro primeiros pacientes da presente série de casos foram submetidos a biópsia pulmonar a céu aberto guiada por TCAR de tórax com o consentimento dos responsáveis. Foi realizada a imuno-histoquímica com coloração de anticorpos para bombesina. Os testes de função pulmonar foram realizados em pacientes cooperativos com mais de 6 anos de idade.

A presença de OVF nas regiões centrais dos pulmões envolvendo pelo menos quatro lobos pulmonares (incluindo o lobo médio e a llingula), associada a aprisionamento aéreo, foi considerada um achado tomográfico característico de HCNEL.⁽⁹⁾ Os lactentes que apresentaram envolvimento de menos de quatro lobos pulmonares foram diagnosticados por meio de biópsia pulmonar.

Resultados

Todos os lactentes (8 meninos e 4 meninas) nasceram a termo. Nenhum dos lactentes tinha história familiar de DPI, história de exposição ambiental ou história de exposição contínua a altitudes elevadas. Seis pacientes apresentaram sintomas respiratórios durante o período neonatal, sem necessidade de oxigenoterapia, e sua deterioração clínica, com aumento do trabalho respiratório e necessidade de oxigênio, iniciou-se aos 2-6 meses de vida, após um episódio de infecção respiratória aguda (IRA). Nesse contexto, IRA refere-se ao primeiro episódio de uma provável infecção viral nas vias aéreas superiores. Nos demais 6 pacientes, os sintomas de DPI surgiram aos 1-3 meses de idade, após um episódio de IRA. Dos 12 lactentes, 8 foram encaminhados ao ambulatório para esclarecimento de taquipneia persistente com diagnóstico prévio de bronquiolite viral aguda, asma, pneumonia, refluxo gastroesofágico ou doença cardíaca, e 4 foram hospitalizados no momento do diagnóstico, em virtude de desconforto respiratório com necessidade de oxigenoterapia. Todos os pacientes apresentaram taquipneia e retrações torácicas desproporcionais aos achados da radiografia de tórax, porém sem toxemia. Apenas 1 lactente apresentou tosse, embora esta não fosse uma queixa importante. Sete pacientes apresentaram crepitações, que foram transitórias na maioria. Nenhum dos lactentes apresentou sibilância. Apenas 5 lactentes apresentaram hipoxemia, sem hipertensão pulmonar ou hipocratismo basal. Embora 7 pacientes apresentassem problemas de alimentação (engasgo ou regurgitação), os testes diagnósticos não revelaram síndrome de aspiração que justificasse os sintomas respiratórios. Dos 12 lactentes, 6 apresentaram dificuldade em ganhar peso. O diâmetro anteroposterior do tórax estava aumentado (mais evidentemente a partir do sexto mês de vida em diante) em 8 pacientes. Pectus excavatum foi identificado em apenas 1 lactente. As principais características dos pacientes estão resumidas na Tabela 1.

A radiografia de tórax mostrou hiperinsuflação pulmonar em 9 pacientes, opacidades peri-hilares em 5 e aumento da trama broncovascular na região peri-hilar em 1. A TCAR inicial mostrou OVF nas regiões centrais dos pulmões (incluindo o lobo médio e a llingula) em todos os casos, bem como em outras regiões centrais (em 11 casos). As regiões periféricas foram afetadas em 5 pacientes.

Tabela 1 – Características dos 12 pacientes com diagnóstico de hiperplasia de células neuroendócrinas do lactente.

Paciente	Gênero/IG, semanas	Idade de início dos sintomas	Apresentação clínica	Tratamento (duração)	Idade no fim do estudo	TFP	Evolução	Duração do acompanhamento, meses
1	M/39	Neonatal e piora 3 meses após IRA	Ta (FR = 80 ciclos/min); Re; Cre; Hi; ADAP	OT (11 meses); CO (16 meses)	6 anos e 5 meses	DOL	Resolução clínica	71
2	M/40	Neonatal e piora 2 meses após IRA	Ta (FR = 70 ciclos/min); Re; Cre; Hi; En; Reg; ADAPT	OT (24 mo); CO (29 meses); PT (12 meses)	8 anos e 2 meses	DOG	Re; ADAPT; IDC	80
3	M/39	Neonatal e piora 2 meses após IRA	Ta (FR = 60 ciclos/min); Re; Cre; En; Reg; ADAPT	CO (12 meses)	8 anos e 4 meses	DOL	Resolução clínica	91
4	M/39	2 meses após IRA	Ta (FR = 60 ciclos/min); Re; Cre; En; IDC	Nenhum	3 anos e 6 meses	NR	Re; IDC; ADAPT	34
5	M/39	3 meses após IRA	Ta (FR = 62 ciclos/min); Re; En; IDC	Nenhum	4 anos e 2 meses	NR	Resolução clínica	41
6	M/40	2 meses após IRA	Ta (FR = 72 ciclos/min); Re; Cre; Hi; ADAPT	OT (6 meses); PT (12 meses)	6 anos e 11 meses	NR	Re; ADAPT	81
7	M/40	Neonatal e piora 4 meses após IRA	Re; En, tosse; ADAPT	Nenhum	4 anos e 1 mês	NR	Resolução clínica	43
8	M/38	1 mês após IRA	Ta (FR = 60 ciclos/min); Re; Cre; IDC; ADAPT	PT (8 meses)	2 anos	NR	Re; ADAPT	17
9	M/39	Neonatal e piora 3 meses após IRA	Ta (FR = 57 ciclos/min); Re; Hi; IDC; ADAPT	OT (1 mês)	1 ano e 1 mês	NR	Re; IDC; ADAPT	6
10	F/39	Neonatal e piora 6 meses após IRA	Ta (FR = 50 ciclos/min); Re	Nenhum	1 ano e 7 meses	NR	Re	3
11	F/39	2 meses após IRA	Ta (FR = 88 ciclos/min); Re; Cre; Hi; En; IDC; PE	OT (1 mês)	11 meses	NR	Ta; Re; IDC; PE; necessidade de OT durante o sono	1
12	M/39	3 meses após IRA	Ta (FR = 50 ciclos/min); Re; Reg; ADAPT	Nenhum	2 anos e 7 meses	NR	Re; Cre; ADAPT	22

IG: idade gestacional; TFP: teste de função pulmonar; M: masculino; F: feminino; IRA: infecção respiratória aguda; Ta: taquipneia; Re: retrações; Cre: crepitações; Hi: hipoxemia; ADAPT: aumento do diâmetro anteroposterior do tórax; En: engasgo; Reg: regurgitação; IDC: insuficiência de crescimento; PE: pectus excavatum; OT: oxigenoterapia; CO: corticosteroides orais; PT: pulsoterapia com metilprednisolona; DOL: distúrbio obstructivo leve; DOG: distúrbio obstructivo grave; e NR: não realizado.

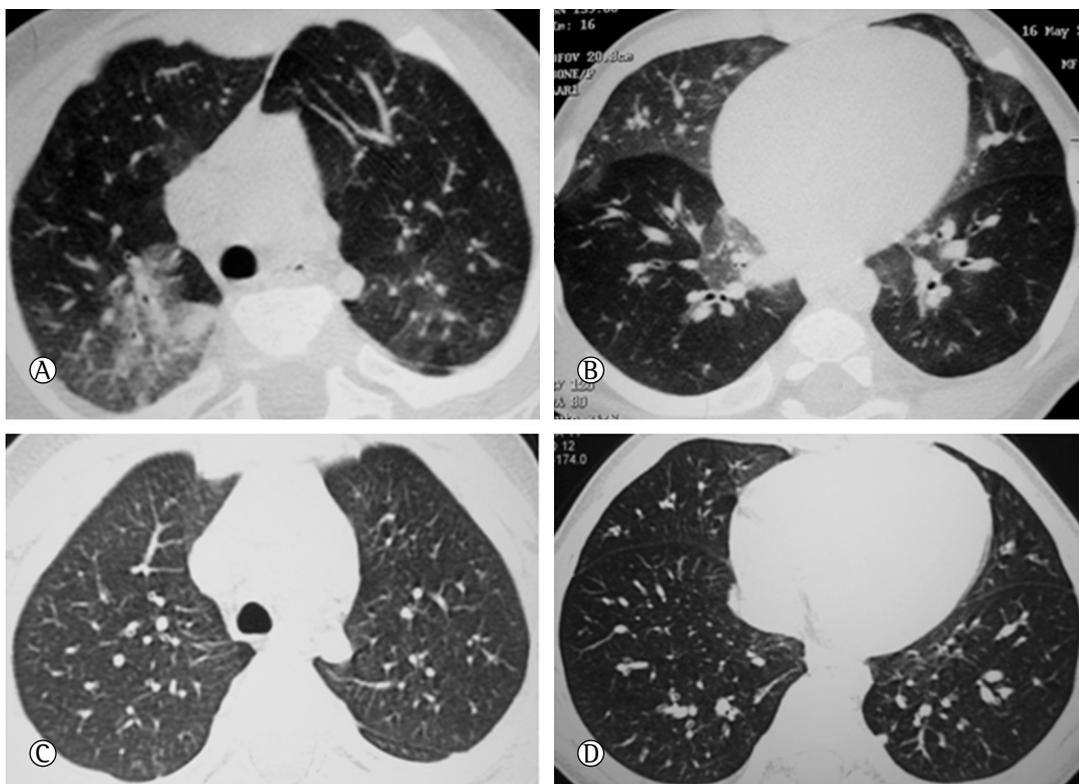


Figura 1 - Em A e B, imagens de TCAR de um paciente de 5 meses de idade, mostrando atenuação em mosaico com opacidades em vidro fosco geográficas em lobos superiores posteromediais, lobo médio, língua e lobos inferiores. Em C e D, imagens de TCAR de controle do mesmo paciente quatro anos mais tarde, mostrando que os pulmões estavam normais.

Aprisionamento aéreo, especialmente nos lobos inferiores, foi o segundo achado mais frequente, em 7 pacientes. Dois a seis lobos foram afetados em cada paciente, cinco ou mais lobos sendo afetados em 10 casos. As únicas alterações tomográficas encontradas nesta série de casos foram OVF e aprisionamento aéreo (Figura 1). Os principais achados da TCAR estão resumidos na Tabela 2. A média de idade no momento da TCAR inicial foi de 9,4 meses (variação: 6-16 meses). O intervalo médio entre a primeira consulta ambulatorial e a primeira TCAR foi de 1 mês.

Os 4 primeiros pacientes incluídos na presente série de casos foram submetidos a biópsia pulmonar, 3 dos quais com menos de 10 meses de idade e 1 com 51 meses de idade. Os achados histopatológicos revelaram estruturas alveolares normais sem qualquer fibrose. Agregados linfóides peribrônquicos ligeiramente aumentados foram observados em 3 casos. A imuno-histoquímica revelou um número significativo de células positivas para bombesina nas paredes das pequenas vias aéreas, compatíveis com células neuroendócrinas.

A maioria de nossos pacientes ($n = 7$) não necessitou de oxigenoterapia. Apenas 2 dos 5 lactentes hipoxêmicos necessitaram de oxigenoterapia contínua. Um paciente necessitou de oxigenoterapia durante o sono por 24 meses. Três lactentes receberam oxigenoterapia apenas durante o sono ou durante episódios de IRA. A oxigenoterapia foi realizada para manter a saturação de oxigênio acima de 92%, medida por meio de oximetria transcutânea. Cinco lactentes foram tratados com corticosteróides sistêmicos: corticosteróides orais em 2; pulsoterapia mensal com metilprednisolona em 2; corticosteróides orais e hidroxiquina mais pulsoterapia com metilprednisolona em 1 (o paciente com a doença mais grave em toda a série de casos). A duração média da corticoterapia sistêmica foi de 15 meses (variação: 8-29 meses). Foi comum o uso prévio de broncodilatadores e corticosteróides orais; no entanto, a resposta clínica não foi satisfatória. Cinco lactentes não receberam nenhum tratamento específico exceto medicação antirrefluxo para mitigar a regurgitação ou vômito.

Todos os lactentes apresentaram melhora clínica progressiva e, após os 24 meses de idade, nenhum dependia de oxigenoterapia. Nenhum paciente foi hospitalizado por causa de problemas respiratórios ou sibilância recorrente. Durante o período de acompanhamento, nenhum dos pacientes apresentou hipertensão pulmonar ou hipocratismo. A maioria dos pacientes apresentou retrações persistentes, resolução das crepitações e redução do diâmetro anteroposterior do tórax com a idade. A dificuldade em ganhar peso persistiu em 4 dos 6 lactentes com essa queixa inicial. Os testes de função pulmonar (realizados em 3 pacientes) revelaram padrão ventilatório obstrutivo leve em 2 pacientes e padrão ventilatório obstrutivo grave em 1 paciente com grande deformidade torácica. A TCAR de controle realizada em 10 pacientes mostrou persistência de OVF em 9 pacientes, principalmente no lobo médio e língula, e aprisionamento aéreo em 5 pacientes, predominantemente nos lobos inferiores. O número de lobos afetados diminuiu durante o período de acompanhamento, e as alterações foram, de modo geral, menos intensas (Figura 2 e Tabela 2). A média do tempo transcorrido desde a TCAR inicial até a TCAR de controle foi de 36 meses (variação: 4-72 meses). Um paciente, cujas imagens de TCAR mostraram envolvimento inicial da língula e do lobo médio direito e áreas de aprisionamento aéreo, apresentou resolução tomográfica e clínica completa. Três pacientes apresentaram resolução clínica completa, apesar de ainda apresentarem alterações funcionais e tomográficas. A melhora clínica e tomográfica

não se correlacionou com nenhum tipo de tratamento, embora os casos mais sintomáticos tenham apresentado maior número de lobos afetados na TC inicial. Apenas 1 lactente, que apresentou disfunção respiratória aos 2 meses e que estava com 11 meses de idade no fim do estudo, continuou a receber oxigenoterapia durante o sono, em virtude da tenra idade e do diagnóstico relativamente recente. Todos os pacientes estavam vivos no fim do estudo (média de idade: 50 meses; variação: 11-100 meses) e apresentaram melhora da deformidade torácica (aumento do diâmetro anteroposterior do tórax). Oito pacientes continuaram a apresentar disfunção respiratória leve, e 4 pacientes apresentaram cura clínica. Não houve nenhuma perda de seguimento em nossa série de casos. A duração média do período de acompanhamento foi de 41 meses (variação: 1-91 meses).

Discussão

Na última década, a HCNEL foi descrita como uma DPI que afeta lactentes apenas, com características achados clínicos (taquipneia, retrações, hipoxemia e crepitações) e tomográficos (OVF nas regiões centrais dos pulmões, especialmente no lobo médio e na língula, e aprisionamento aéreo) e bom prognóstico^(9,10,13); resultados semelhantes foram encontrados em nossa série de casos, diferindo apenas na necessidade de oxigenoterapia, que foi menor que em relatos anteriores.

Relatos anteriores de HCNEL encontraram também uma predominância do sexo masculino, e a maioria dos indivíduos nasceu a termo e apresentou os primeiros sintomas até os 15 meses de idade.^(1,6,14) Da mesma forma, todos os lactentes na presente série de casos nasceram a termo e a maioria era do sexo masculino; no entanto, 50% apresentaram sintomas no período neonatal, com início da doença mais precoce que em outras séries. A apresentação precoce da doença observada na presente série de casos sugere que uma possível causa genética esteja envolvida em sua patogênese, já que casos familiares têm sido descritos na literatura.⁽¹⁴⁾ Os sintomas da doença associaram-se à IRA ou foram agravados por ela. Na verdade, a IRA pode ter precipitado o aparecimento da HCNEL ou agravado sintomas existentes. É possível que a HCNEL resulte de uma interação de fatores genéticos ou ambientais, incluindo as infecções virais. Outros autores relataram

Tabela 2 - Achados da TCAR nos 12 pacientes com diagnóstico de hiperplasia de células neuroendócrinas do lactente.

Achados da TCAR	Pacientes, n/N	
	TCAR inicial	TCAR de controle
	(N = 12)	(n = 10)
OVF centrais	12/12 (LMD, L)	9/10 (LMD, L)
OVF periféricas	5/12	0/10
Aprisionamento aéreo	7/12	5/10
Número de lobos afetados		
< 2	0/12	1/10 (TCAR normal)
2-4	2/12	5/10
5-6	10/12	4/10

OVF: opacidades em vidro fosco; LMD: lobo médio direito; e L: língula.

que a bronquiolite viral aguda associou-se ao aparecimento de sintomas em lactentes com mutação da proteína C associada a surfactante pulmonar (um tipo de DPII), mas raramente é HCNEL.⁽¹⁴⁻¹⁶⁾ Outras DPIs podem produzir sintomas no período neonatal em lactentes nascidos a termo, tais como disfunção do surfactante, especialmente de mutações de *ABCA3* e, em alguns casos, de mutações da proteína C do surfactante.^(15,17,18) Mutações nessas proteínas podem resultar em achados clínicos que não podem ser facilmente diferenciados de outras formas benignas de DPI em lactentes, como a HCNEL.

A maioria dos lactentes na presente série de casos não necessitou de oxigenoterapia contínua, não obstante o aparecimento precoce de sintomas e a persistência de retrações. Essa apresentação fenotípica menos grave não foi descrita em séries anteriores.^(1,14,19) Recentemente, Lukkarinen et al.⁽²⁰⁾ descreveram uma série de 9 casos de HCNEL, e apenas 33% dos pacientes apresentaram hipóxia. Manifestações clínicas (tais como dificuldade em ganhar peso e problemas de alimentação) são comuns, e queixas inespecíficas são frequentes em várias formas de DPII. Esses sintomas são provavelmente causados pelo desconforto respiratório, especialmente

em lactentes jovens, e geralmente melhoram com a idade. Uma característica clínica importante, observada em quase 70% dos nossos pacientes, mas não relatada anteriormente, é o aumento do diâmetro anteroposterior do tórax, sugerindo a presença de distúrbio obstrutivo. Embora nossos pacientes apresentassem um quadro que sugeria a presença de doença das vias aéreas (hiperinsuflação na radiografia de tórax e aumento do diâmetro anteroposterior do tórax), a ausculta pulmonar foi normal ou revelou crepitações do tipo "velcro", compatíveis com DPI. Durante o acompanhamento, alguns lactentes apresentaram melhora progressiva dos sintomas, que evoluiu para resolução completa, ao passo que a maioria dos pacientes apresentou disfunção respiratória leve persistente. Nossos achados corroboram os de outras séries e mostram que a HCNEL   uma doença intersticial infantil com bom prognóstico e longa duração.^(1,6,14,19) Não se sabe se a HCNEL   uma doença infantil autolimitada ou se está relacionada com outras doenças em adultos, como a hiperplasia idiopática difusa de células neuroendócrinas pulmonares.^(4,21) Um período de acompanhamento maior   necessário para que se possa determinar a evolução natural da HCNEL. Os lactentes mais gravemente afetados em nossa

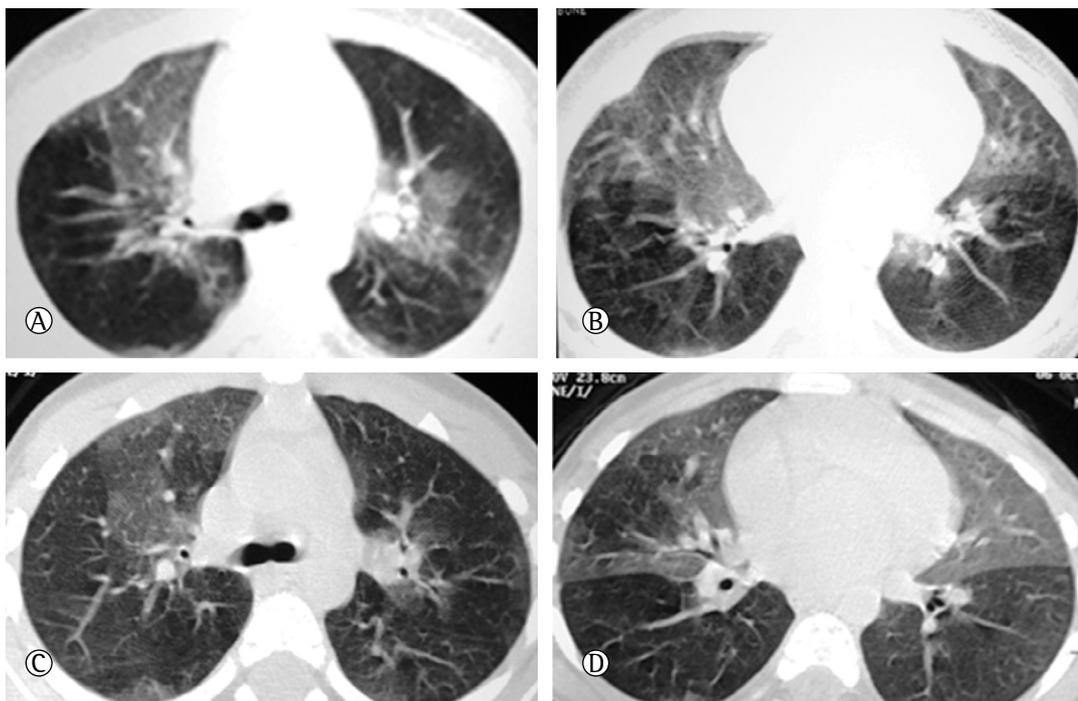


Figura 2 – Em A e B, imagens de TCAR de um paciente de 8 meses de idade, mostrando áreas geográficas de opacidades em vidro fosco na zona central dos lobos superiores, lobo médio e língua. Em C e D, imagens de TCAR de controle do mesmo paciente dois anos mais tarde, mostrando que os achados persistiam, embora com menor intensidade.

amostra receberam corticosteroides sistêmicos, mas não apresentaram melhora na resposta clínica. A melhora pareceu ocorrer com a idade, especialmente após os 2 anos de idade, e não como resultado de um tratamento específico. Como a HCNEL não tem características inflamatórias, é pouco provável que os pacientes se beneficiem do uso de anti-inflamatórios. Portanto, os últimos pacientes de nossa série não receberam corticoterapia.

A avaliação funcional das crianças em nossa série revelou um padrão obstrutivo sem resposta ao broncodilatador. Recentemente, Kerby et al.⁽²²⁾

descreveram um padrão de obstrução pulmonar significativa e aprisionamento aéreo em crianças pequenas com diagnóstico clínico e tomográfico de HCNEL, confirmado ou não por biópsia pulmonar. A melhora clínica com a idade está provavelmente associada à melhora funcional. Estudos baseados em séries maiores de casos de HCNEL podem ajudar a esclarecer a relação entre a gravidade funcional inicial e a melhora clínica ou radiológica.

Os achados histopatológicos nos lactentes submetidos a biópsia pulmonar revelaram alterações histológicas leves, e a imuno-histoquímica revelou

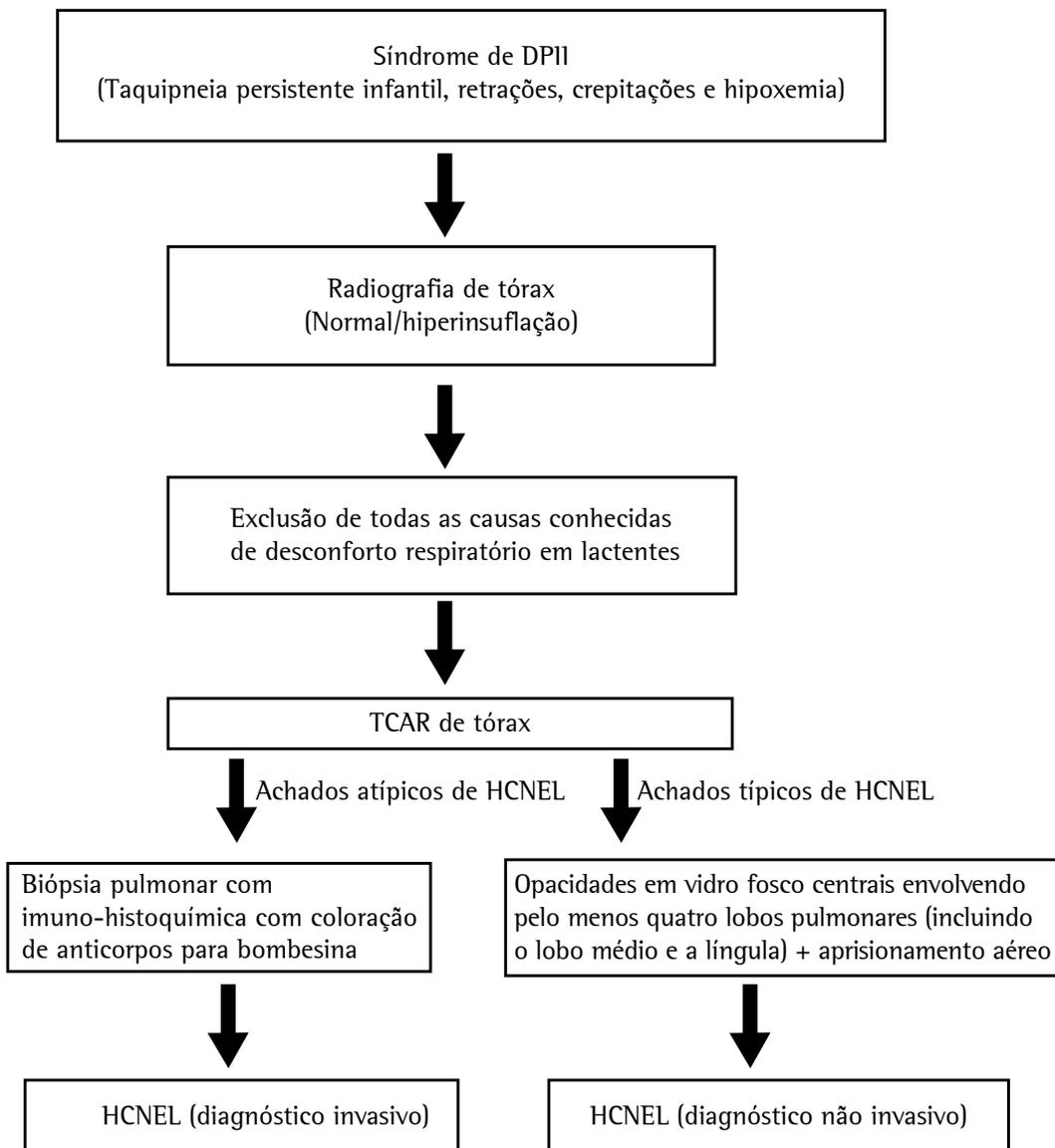


Figura 3 - Algoritmo para o diagnóstico de hiperplasia de células neuroendócrinas do lactente (HCNEL). DPII: doença pulmonar intersticial infantil.

um número significativo de células positivas para bombesina, compatíveis com células neuroendócrinas, semelhante aos achados descritos no relato original.⁽¹⁾ Ao contrário das pequenas alterações descritas nos resultados histopatológicos originais, Young et al.⁽¹⁹⁾ encontraram inflamação em placas ou fibrose pulmonar em uma série de lactentes com HCNEL. No mesmo estudo, os autores examinaram a distribuição e frequência das células neuroendócrinas na HCNEL e outras doenças pulmonares e demonstraram que, não obstante a significativa proeminência de células neuroendócrinas na HCNEL, o achado não era específico para o diagnóstico. A grande variabilidade interindivíduos e intraindivíduos do número de células neuroendócrinas em casos típicos de HCNEL e o potencial de sobreposição com outras doenças pulmonares sugerem que o diagnóstico de HCNEL exige uma correlação clínica, radiológica e patológica. Recentemente, foram elaboradas diretrizes para o diagnóstico histológico de HCNEL.⁽²³⁾

Brody et al.⁽⁹⁾ mostraram que OVF nas regiões centrais dos pulmões é um achado característico da TCAR de tórax em crianças com HCNEL, com sensibilidade de 78% e especificidade de 100%. Cinco ou mais lobos foram afetados em 83% dos casos em nossa série, e o lobo médio e a língula foram afetados em todos os casos. De maneira semelhante aos achados de Brody et al.,⁽⁹⁾ aprisionamento aéreo difuso ou em mosaico foi o segundo achado mais comum da TCAR de tórax. A presença desses achados tomográficos em lactentes com sintomas que sugeriam a presença de DPI levou ao diagnóstico de “síndrome de HCNEL”. Na presente série de casos, todos os lactentes preencheram os critérios clínicos e tomográficos para o diagnóstico de HCNEL, o que nos permitiu dispensar a biópsia pulmonar na maioria dos casos.

Ainda há muita discussão sobre a necessidade de biópsia pulmonar em crianças com provável HCNEL, embora a maioria dos autores atualmente dispense biópsias em casos típicos de HCNEL.^(9,13,19,22,24) Atualmente, recorre-se à biópsia pulmonar para o diagnóstico de casos suspeitos de HCNEL apenas em pacientes significativamente sintomáticos ou naqueles sem achados clínicos ou tomográficos característicos (Figura 3).

Até onde sabemos, nenhum estudo publicado até hoje incluiu uma descrição de imagens de TC de controle em pacientes com HCNEL. Na

maioria dos nossos pacientes, as alterações tomográficas persistiram, embora em menor grau, independentemente da melhora clínica, da idade e da duração do acompanhamento.

O presente estudo tem algumas limitações, incluindo o pequeno tamanho da amostra. Não obstante o pequeno número de pacientes incluídos, nossa amostra de 12 lactentes com HCNEL pode parecer relativamente grande para uma única instituição, tendo em vista a raridade da doença. Outra limitação é a falta de um protocolo de acompanhamento radiológico. A fim de evitar radiação desnecessária, os protocolos radiológicos para HCNEL devem ser padronizados. A falta de avaliação funcional dos lactentes foi outra limitação de nosso estudo, já que o padrão funcional característico da doença (obstrução pulmonar significativa e aprisionamento aéreo) poderia somar-se às alterações tomográficas típicas na tentativa de corroborar o diagnóstico não invasivo de HCNEL.

Em suma, sugerimos que a HCNEL pode ser diagnosticada com base em achados clínicos e radiológicos. A presença de taquipneia persistente, retrações, crepitações e baixa saturação de oxigênio em um lactente sem achados auscultatórios que sugeriram a presença de doença das vias aéreas, além de achados tomográficos de OVF nas regiões centrais dos pulmões, envolvendo pelo menos quatro lobos, especialmente o lobo médio e a língula, e aprisionamento aéreo, sugerem de maneira contundente a presença de HCNEL. Nessas circunstâncias, deve-se evitar a biópsia pulmonar.

Referências

1. Deterding RR, Pye C, Fan LL, Langston C. Persistent tachypnea of infancy is associated with neuroendocrine cell hyperplasia. *Pediatr Pulmonol.* 2005;40(2):157-65. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.20243> PMID:15965897
2. Deterding RR, Fan LL, Morton R, Hay TC, Langston C. Persistent tachypnea of infancy (PTI)--a new entity. *Pediatr Pulmonol.* 2001;Suppl 23:72-3. PMID:11886155
3. Cutz E, Yeger H, Pan J. Pulmonary neuroendocrine cell system in pediatric lung disease--recent advances. *Pediatr Dev Pathol.* 2007;10(6):419-35. <http://dx.doi.org/10.2350/07-04-0267.1> PMID:18001162
4. Coletta EN, Voss LR, Lima MS, Arakaki JS, Câmara J, D'Andretta Neto C, et al. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia accompanied by airflow obstruction. *J Bras Pneumol.* 2009;35(5):489-94. PMID:19547861
5. Fan LL, Deterding RR, Langston C. Pediatric interstitial lung disease revisited. *Pediatr Pulmonol.* 2004;38(5):369-78. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.20114> PMID:15376335
6. Deutsch GH, Young LR, Deterding RR, Fan LL, Dell SD, Bean JA, et al. Diffuse lung disease in young children:

- application of a novel classification scheme. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(11):1120-8. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200703-393OC> PMID:17885266 PMCID:PMC2176101
7. Brody AS. Imaging considerations: interstitial lung disease in children. *Radiol Clin North Am.* 2005;43(2):391-403. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rcl.2004.12.002> PMID:15737375
 8. Brody AS, Crotty EJ. Neuroendocrine cell hyperplasia of infancy (NEHI). *Pediatr Radiol.* 2006;36(12):1328. <http://dx.doi.org/10.1007/s00247-006-0302-3> PMID:16957891
 9. Brody AS, Guillerman RP, Hay TC, Wagner BD, Young LR, Deutsch GH, et al. Neuroendocrine cell hyperplasia of infancy: diagnosis with high-resolution CT. *AJR Am J Roentgenol.* 2010;194(1):238-44. <http://dx.doi.org/10.2214/AJR.09.2743> PMID:20028928
 10. Deterding R. Evaluating infants and children with interstitial lung disease. *Semin Respir Crit Care Med.* 2007;28(3):333-41. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2007-981654> PMID:17562503
 11. Lucaya J, García-Pe-a P, Herrera L, Enríquez G, Piqueras J. Expiratory chest CT in children. *AJR Am J Roentgenol.* 2000;174(1):235-41. <http://dx.doi.org/10.2214/ajr.174.1.1740235> PMID:10628485
 12. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology.* 2008;246(3):697-722. <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2462070712> PMID:18195376
 13. Deterding RR. Infants and young children with children's interstitial lung disease. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol.* 2010;23(1):25-31. <http://dx.doi.org/10.1089/ped.2010.0011> PMID:22332029 PMCID:PMC3269220
 14. Popler J, Gower WA, Mogayzel PJ Jr, Nogee LM, Langston C, Wilson AC, et al. Familial neuroendocrine cell hyperplasia of infancy. *Pediatr Pulmonol.* 2010;45(8):749-55. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.21219> PMID:20623780
 15. Thouvenin G, Abou Taam R, Flamein F, Guillot L, Le Bourgeois M, Reix P, et al. Characteristics of disorders associated with genetic mutations of surfactant protein C. *Arch Dis Child.* 2010;95(6):449-54. <http://dx.doi.org/10.1136/adc.2009.171553> PMID:20403820
 16. Mechri M, Epaud R, Emond S, Coulomb A, Jaubert F, Tarrant A, et al. Surfactant protein C gene (SFTPC) mutation-associated lung disease: high-resolution computed tomography (HRCT) findings and its relation to histological analysis. *Pediatr Pulmonol.* 2010;45(10):1021-9. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.21289> PMID:20658481
 17. Doan ML, Guillerman RP, Dishop MK, Nogee LM, Langston C, Mallory GB, et al. Clinical, radiological and pathological features of ABCA3 mutations in children. *Thorax.* 2008;63(4):366-73. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2007.083766> PMID:18024538
 18. Nogee LM. Genetic Basis of Children's Interstitial Lung Disease. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol.* 2010;23(1):15-24. <http://dx.doi.org/10.1089/ped.2009.0024> PMID:22087432 PMCID:PMC3207222
 19. Young LR, Brody AS, Inge TH, Acton JD, Bokulic RE, Langston C, et al. Neuroendocrine cell distribution and frequency distinguish neuroendocrine cell hyperplasia of infancy from other pulmonary disorders. *Chest.* 2011;139(5):1060-71. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.10-1304> PMID:20884725
 20. Lukkariinen H, Pelkonen A, Lohi J, Malmström K, Malmberg LP, Kajosaari M, et al. Neuroendocrine cell hyperplasia of infancy: a prospective follow-up of nine children. *Arch Dis Child.* 2013;98(2):141-4. <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2012-302115> PMID:23161905
 21. Davies SJ, Gosney JR, Hansell DM, Wells AU, du Bois RM, Burke MM, et al. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia: an under-recognised spectrum of disease. *Thorax.* 2007;62(3):248-52. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2006.063065> PMID:17099078 PMCID:PMC2117154
 22. Kerby GS, Wagner BD, Popler J, Hay TC, Kopecky C, Wilcox SL, et al. Abnormal infant pulmonary function in young children with neuroendocrine cell hyperplasia of infancy. *Pediatr Pulmonol.* 2013;48(10):1008-15. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.22718> PMID:23169677
 23. Dishop MK. Diagnostic pathology of diffuse lung disease in children. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol.* 2010;23(1):69-85. <http://dx.doi.org/10.1089/ped.2010.0007> PMID:22332032 PMCID:PMC3269262
 24. Guillerman RP. Imaging of Childhood Interstitial Lung Disease. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol.* 2010;23(1):43-68. <http://dx.doi.org/10.1089/ped.2010.0010> PMID:22332031 PMCID:PMC3269227

Sobre os autores

Vivianne Calheiros Chaves Gomes

Médica Pneumopediatra. Hospital Infantil Albert Sabin, Fortaleza (CE) Brasil.

Mara Cristina Coelho Silva

Médica Pneumopediatra. Hospital Infantil Albert Sabin, Fortaleza (CE) Brasil.

José Holanda Maia Filho

Médico Radiologista. Hospital Infantil Albert Sabin, Fortaleza (CE) Brasil.

Pedro Daltro

Doutorando em Radiologia. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Simone Gusmão Ramos

Médica Patologista. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto (SP) Brasil.

Alan S. Brody

Médico Radiologista. Cincinnati Children's Hospital, Cincinnati (OH) EUA.

Edson Marchiori

Professor Associado de Radiologia. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Prevalência de tabagismo e fatores que o influenciam em estudantes de medicina e outros universitários em Tbilisi, Geórgia*

Prevalence of and factors influencing smoking among medical and non-medical students in Tbilisi, Georgia

Ivane Chkhaidze, Nino Maglakelidze, Tamaz Maglakelidze, Nikolai Khaltayev

Resumo

Objetivo: O tabagismo é um problema sério, cujo impacto na saúde é devastador. O objetivo deste estudo foi descrever a prevalência do tabagismo e os fatores que o influenciam em estudantes de medicina e outros universitários em Tbilisi, Geórgia, bem como determinar se a educação médica tem impacto no tabagismo.

Métodos: Foi realizado um estudo transversal na Universidade Médica Estadual de Tbilisi e na Universidade Estadual de Tbilisi, ambas em Tbilisi, Geórgia. Pedimos a 400 alunos de quarto ano (200 em cada universidade) que respondessem a questionários padronizados. **Resultados:** Do total da amostra, 48,75% eram fumantes e 51,25% eram não fumantes. A média de idade dos fumantes foi de 20,24 anos e a dos não fumantes foi de 20,26 anos. Dos estudantes de medicina, 49,5% eram fumantes, assim como o eram 48,0% dos universitários que não estudavam medicina. A razão entre os gêneros masculino e feminino foi de 0,9:1,1. O tabagismo apresentou forte relação com o gênero; 65% dos fumantes eram do sexo masculino. Dos fumantes, 56,9% disseram que gostariam de parar de fumar (por motivos de saúde ou financeiros). Dos estudantes de medicina, 59,5% disseram que estavam dispostos a parar de fumar, assim como o disseram 54,2% dos universitários que não estudavam medicina. **Conclusões:** É preciso melhorar a educação sobre o tabagismo nas universidades. Deve-se dar atenção especial à inclusão de educação antitabagismo no currículo das universidades e à implantação de campanhas de prevenção ao tabagismo em instituições de ensino superior. Entretanto, essas medidas só serão eficazes se as políticas de controle do tabaco forem rigorosamente observadas também em nível nacional.

Descritores: Atitude Frente a Saúde; Tabagismo; Estudantes de Medicina; Prevalência.

Abstract

Objective: Smoking is a serious problem that has a devastating impact on health. The objective of this study was to describe the prevalence of and factors influencing smoking among medical and non-medical students in Tbilisi, Georgia, as well as to determine whether medical education has an impact on smoking.

Methods: A cross-sectional study was carried out at Tbilisi State Medical University and Tbilisi State University, both of which are located in Tbilisi, Georgia. A total of 400 4th-year students (200 students at each university) were asked to complete standardized questionnaires. **Results:** Of the sample as a whole, 48.75% were identified as smokers and 51.25% were identified as nonsmokers. The mean age was 20.24 years among smokers and 20.26 years among nonsmokers. Of the medical students, 49.5% were smokers, as were 48.0% of the non-medical students. The male-to-female ratio in the study population was 0.9:1.1. Smoking was found to have a strong relationship with gender, males accounting for 65% of all smokers. Of the smokers, 56.9% stated that they would like to quit smoking (for health or financial reasons). Of the medical students, 59.5% expressed a willingness to quit smoking, as did 54.2% of the non-medical students. **Conclusions:** There is a need to improve smoking education for undergraduate students. Special attention should be given to the inclusion of anti-smoking education in undergraduate curricula, as well as to the implementation of smoking prevention campaigns at institutions of higher education. However, such measures will be effective only if tobacco control policies are strictly enforced on the national level as well.

Keywords: Attitude to Health; Smoking; Students, Medical; Prevalence.

* Trabalho realizado na Universidade Médica Estadual de Tbilisi, Tbilisi, Geórgia.

Endereço para correspondência: Ivane Chkhaidze, MD, PhD, Professor, Tbilisi State Medical University, 33, Vazha Pshavela Av., Tbilisi, Georgia.

Tel. 995 77 5 41 89 12. E-mail: ivane_ch@internet.ge

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 11/10/2012. Aprovado, após revisão, em 19/8/2013.

Introdução

Embora tenha um impacto terrível sobre a saúde, o tabaco é amplamente usado em todo o mundo. Se não forem implantadas intervenções eficazes, o tabagismo causará a morte de até um bilhão de pessoas no século XXI.⁽¹⁾

Atenção especial é voltada ao tabagismo entre os jovens. A maioria dos fumantes começa a fumar na adolescência ou logo após o término do ensino médio.⁽²⁾ O tabagismo entre os jovens é uma preocupação para países industriais, de média renda e de baixa renda, e não há diferença significativa entre os gêneros quanto à prevalência do tabagismo.^(3,4)

Em 2000, entrou em vigor o Decreto nº 412 (“Das Medidas de Controle e Prevenção do Tabagismo na Geórgia”), emitido pelo Presidente da Geórgia, e, em 2004, foi assinada a Convenção-Quadro para o Controle do Tabaco, da Organização Mundial da Saúde (OMS); no entanto, a taxa de tabagismo na Geórgia permanece alta e tende a aumentar, especialmente entre os jovens.⁽⁵⁾

Há atualmente cerca de 5.000 alunos de graduação matriculados na Universidade Médica Estadual de Tbilisi (na cidade de Tbilisi, na Geórgia) e cerca de 18.000 matriculados na Universidade Estadual de Tbilisi (também em Tbilisi, Geórgia). Os objetivos do presente estudo foram determinar a prevalência do tabagismo em estudantes de medicina e outros universitários nas universidades supracitadas; determinar se a educação médica tem impacto sobre o tabagismo e identificar os mais importantes fatores de risco de tabagismo em alunos de graduação.

Métodos

A participação no estudo foi voluntária. O objetivo da pesquisa foi explicado aos estudantes, os quais foram posteriormente convidados a preencher questionários anônimos. Tentamos pesquisar todos os alunos disponíveis, sem qualquer esquema de randomização.

Como o presente estudo foi um estudo transversal, realizado durante ou imediatamente após uma palestra geral, aberta a todos, era difícil prever quem estaria assistindo à palestra. Portanto, para fins práticos, foram entrevistados 200 alunos (100 do sexo masculino e 100 do sexo feminino) de cada universidade durante o período de estudo.

Definiu-se o tabagismo conforme os critérios da OMS.⁽⁶⁾ Os entrevistados que relataram fumar pelo menos 1 cigarro por dia (todos os dias ou ocasionalmente) foram considerados fumantes. Aqueles que vinham experimentando o tabagismo no momento da pesquisa (tendo fumado menos de 100 cigarros na vida) também foram considerados fumantes. Aqueles que nunca fumaram ou que fumaram menos de 100 cigarros na vida, mas que não haviam fumado nos últimos 30 dias (inclusive no dia da pesquisa) foram considerados não fumantes. Os fumantes responderam a perguntas sobre a média de cigarros fumados por dia, a idade de início do tabagismo e as tentativas de parar de fumar, se é que haviam feito alguma.

A coleta de dados ocorreu nas duas universidades durante o semestre letivo, entre fevereiro e março de 2011. O questionário sobre tabagismo do Projeto de Monitoração Multinacional de Tendências e Determinantes em Doenças Cardiovasculares, da OMS,⁽⁷⁾ foi modificado para refletir hábitos e características locais. A versão final do questionário estruturado incluiu questões de múltipla escolha e várias questões abertas sobre tabagismo, dependência de nicotina e fatores que influenciam o comportamento de fumar, bem como sobre conhecimento e percepção do tabagismo.

O programa *Statistical Package for the Social Sciences*, versão 15.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA) foi usado para calcular as frequências de cada variável.⁽⁸⁾ O teste do qui-quadrado de Pearson foi usado para comparar as proporções, e o teste t de Student foi usado para examinar as diferenças entre as médias. Análises de regressão logística foram usadas para determinar se o tabagismo se correlacionava com características demográficas e comportamentos de risco à saúde.

Resultados

A razão entre os gêneros masculino e feminino na população do estudo foi de 0,9:1,1 (190 homens vs. 210 mulheres). A média de idade dos fumantes foi de 20,24 anos (variação, 17-27 anos) e a dos não fumantes foi de 20,26 anos (variação, 17-25 anos). Não houve diferenças significativas entre os estudantes no que tange à distribuição de idade, gênero e ano de educação universitária.

Com base no consumo diário de cigarros, os fumantes foram definidos da seguinte forma: fumantes muito pesados (> 20 cigarros/dia); fumantes moderados a pesados (11-20 cigarros/dia); fumantes leves (1-10 cigarros/dia). Dos 195 alunos que responderam a essa pergunta, 45,8% eram fumantes leves, 40,2% eram fumantes moderados a pesados e 14,0 % eram fumantes muito pesados (Tabela 1). O tabagismo apresentou forte relação com o gênero; 65% dos fumantes eram homens e 35% eram mulheres.

Perguntou-se aos fumantes se haviam tentado parar de fumar. Dos 195 fumantes, 122 (62,6%) disseram que nunca haviam tentado parar de fumar. Dentre os que afirmaram ter tentado parar de fumar, os motivos mais comuns pelos quais voltaram a fumar foram o vício de fumar, o consumo de álcool e outros fatores externos (os quais os estudantes não conseguiram especificar).

Também se perguntou aos fumantes se estavam dispostos a parar de fumar. Dos 195 fumantes, 111 (56,9%) disseram que sim, ao passo que 43,1% disseram que não.

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os estudantes de medicina e os demais universitários no tocante à prevalência do tabagismo (Tabela 2). Além disso, o teste do qui-quadrado não mostrou relação estatisticamente significativa entre o tipo de educação (médica ou não médica) e o tabagismo.

Dos estudantes de medicina, 59,5% disseram que tinham vontade de parar de fumar, assim como o disseram 54,2% dos universitários que não estudavam medicina (Tabela 3). A diferença não foi estatisticamente significativa.

Os principais motivos pelos quais os estudantes de medicina e demais universitários gostariam de parar de fumar eram bastante semelhantes, sem diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos. Na verdade, motivos de saúde foram ligeiramente mais comuns entre os universitários que não estudavam medicina.

Perguntou-se aos fumantes se um aumento do preço do tabaco seria um incentivo para parar de fumar. Dos fumantes, 69,2% disseram que não iriam parar de fumar caso o preço dos cigarros aumentasse e 30,8% disseram que iriam ($p < 0,001$). Não encontramos nenhuma diferença entre os estudantes de medicina e os demais universitários no tocante ao alto preço do tabaco ser uma motivação para parar de fumar.

Tabela 1 – Prevalência e frequência de tabagismo entre os estudantes entrevistados (n = 400).

Tabagismo	n (%)
Não fumantes	205 (51,25)
Fumantes	195 (48,75)
Fumantes leves (1-10 cigarros/dia)	86 (21,50)
Fumantes moderados a pesados (11-20 cigarros/dia)	79 (19,75)
Fumantes muito pesados (> 20 cigarros/dia)	30 (7,50)

Tabela 2 – Prevalência de tabagismo, de acordo com o tipo de educação.

Tipo de educação	Você fuma?	
	Sim n (%)	Não n (%)
Médica (n = 200)	99 (49,5)	101 (51,5)
Não médica (n = 200)	96 (48,0)	104 (52,0)

Tabela 3 – Vontade de parar de fumar, de acordo com o tipo de educação.

Tipo de educação	Você gostaria de parar de fumar?	
	Não n (%)	Sim n (%)
Médica (n = 99)	40 (40,4)	59 (59,5)
Não médica (n = 96)	44 (45,8)	52 (54,2)

Do total da amostra, 65% tinham parentes que eram fumantes e 35% viviam com não fumantes. No entanto, o teste do qui-quadrado mostrou que ter fumantes na família não teve influência significativa sobre o hábito de fumar dos estudantes.

Discussão

O presente estudo mostrou alta prevalência de tabagismo em alunos de graduação na Geórgia: 48,75% da população do estudo eram fumantes. Nossos achados também mostram forte associação entre tabagismo e gênero: 65% dos fumantes eram homens e 35% eram mulheres. Na Geórgia, fumantes do sexo masculino e fumantes do sexo feminino representam, respectivamente, 56% e 6% da população geral adulta.⁽¹⁰⁾

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os estudantes

de medicina e os demais universitários no tocante à prevalência de tabagismo (49,5% vs. 48,0%). Um estudo semelhante foi realizado na Grécia, que é o país com o maior consumo de cigarros per capita na União Europeia. A prevalência de tabagismo naquele estudo foi de 26-56% entre os estudantes de medicina e de 44-57 % entre os universitários que não estudavam medicina. Os resultados daquele estudo vão ao encontro dos nossos e sugerem que a educação médica tem pouco impacto na decisão dos estudantes de fumar ou não.⁽⁹⁾ Vários outros autores têm relatado resultados que também vão ao encontro dos do presente estudo, com taxas de prevalência de tabagismo de até 47% em estudantes de medicina e ainda maiores em outros universitários.^(11,12) Embora as tentativas de realização de estudos semelhantes têm sido voltadas exclusivamente a estudantes de medicina,^(12,13) a maioria desses estudos tem mostrado altas taxas de tabagismo.⁽¹⁴⁾ Isso pode ser visto como um indicador da falta de rigor em fazer cumprir medidas antitabaco em universidades, além de ser um indicador da falta de rigor das políticas governamentais voltadas à redução do consumo de tabaco na população em geral.

Um estudo realizado no Brasil mostrou que a prevalência do tabagismo em estudantes de medicina era alta e que os estudantes de medicina não tinham conhecimento suficiente a respeito do tabagismo.⁽¹⁵⁾ No entanto, vários estudos têm mostrado tendência de queda da prevalência do tabagismo, especialmente em estudantes de medicina.⁽¹⁶⁻¹⁸⁾ Os resultados de um estudo realizado na Universidade da Jordânia, na cidade de Amã, na Jordânia, corroboram esses achados, tendo mostrado menor prevalência de tabagismo em estudantes de ciências da saúde.⁽¹⁶⁾ Achados semelhantes foram relatados em um estudo realizado em 1995 com alunos da Universidade de Cambridge, na cidade de Cambridge, na Inglaterra.⁽¹⁷⁾ O estudo em questão mostrou que a prevalência de tabagismo era maior nos estudantes de humanidades do que nos estudantes de medicina (17% vs. 7,7%). Esses dados reforçam a noção de que aqueles que estudam temas relacionados com a saúde estão mais cientes dos perigos do tabagismo.⁽¹⁸⁾ No entanto, é importante mencionar que vários estudos de prevalência de tabagismo realizados em outros países apresentam características que são

diferentes das encontradas no Brasil, na Jordânia ou na Inglaterra. No obstante, são poucos os estudos que comparam as tendências do tabagismo em estudantes de medicina e outros universitários. Portanto, é difícil determinar se a tendência de redução da prevalência do tabagismo atribui-se à educação antifumo no currículo de medicina.

Os resultados de nosso estudo mostram que a prevalência do tabagismo é alarmantemente alta e indicam que o atual currículo de medicina não enfatiza como deveria os perigos do tabagismo. Com efeito, relatou-se que a educação universitária inadequada a respeito dos riscos à saúde relacionados com o tabaco é um dos principais fatores que contribuem para a perda de oportunidades.⁽¹⁹⁾ Além disso, a maioria dos estudos envolvendo a população geral, bem como a maioria daqueles envolvendo profissionais de saúde⁽²⁰⁻²²⁾ mostra que o consumo de tabaco é mais comum entre os homens. Embora a prevalência do tabagismo venha diminuindo entre os homens e aumentando entre as mulheres, continua a ser significativamente maior naqueles.⁽²¹⁾

Nossos resultados a respeito da proporção de estudantes que tentaram parar de fumar pelo menos uma vez parecem ser bastante semelhantes aos do estudo realizado na Grécia,⁽⁹⁾ segundo o qual 44% dos estudantes de medicina e 36% dos demais universitários haviam tentado parar de fumar pelo menos uma vez. Esses resultados mostram que os alunos de graduação têm pouco conhecimento dos efeitos negativos do tabagismo sobre a saúde e indicam que há necessidade de programas educacionais mais abrangentes, bem como de programas de cessação do tabagismo para esses alunos.

Procuramos determinar quantos estudantes estavam dispostos a parar de fumar e por que estavam dispostos a parar. Constatamos que 56,9% dos fumantes estavam dispostos a parar de fumar, mais comumente por motivos de saúde e financeiros.

Dos estudantes de medicina, 59,5% disseram que estavam dispostos a parar de fumar, assim como o disseram 54,2% dos universitários que não estudavam medicina. Embora não seja estatisticamente significativa, a diferença sugere que os estudantes de medicina têm melhor compreensão dos efeitos nocivos do tabaco. Não obstante, os motivos pelos quais os estudantes de medicina e demais universitários desejavam parar de fumar eram semelhantes.

A educação médica parece não ter efeito preventivo, ou melhor, não tem qualquer influência sobre as atitudes e comportamentos dos alunos de graduação em relação ao tabagismo. De qualquer forma, é fundamental melhorar a educação antifumo no currículo de medicina e demais áreas. No caso dos estudantes de medicina, deve-se ter em mente que eles se tornarão médicos. Como médicos, espera-se que desempenhem um papel fundamental em campanhas antitabagismo. Isso significa que não apenas aconselharão seus pacientes a respeito do tabagismo, mas também servirão de modelo a eles. Portanto, os anos de graduação proporcionam uma oportunidade perfeita para tornar os estudantes de medicina plenamente conscientes dos efeitos nocivos do tabagismo. A proporção de estudantes que estão realmente dispostos a parar de fumar pode ser um bom indicador de sucesso em parar de fumar.

Nosso estudo mostrou alta prevalência de tabagismo em alunos de graduação na Geórgia. Os resultados indicam que a educação médica atual não torna os alunos conscientes dos riscos do tabagismo e não promove a cessação do tabagismo entre os estudantes.

Embora a proporção de fumantes do sexo masculino seja maior do que a de fumantes do sexo feminino, a proporção de homens e mulheres dispostos a parar de fumar é igual. A ausência de diferença significativa entre os estudantes de medicina e os demais universitários no que tange à vontade de parar de fumar sugere uma falta de conhecimento dos efeitos nocivos do tabagismo e evidencia a necessidade de rever os programas educacionais existentes. Um aumento do preço dos cigarros não é suficiente para reduzir a prevalência do tabagismo. Portanto, são necessárias campanhas antitabaco mais intensivas.

Referências

1. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization [cited 2012 Sep 19]. Tobacco. Fact Sheet. N° 339, May 2012. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs339/en/index.html>
2. Precioso J, Samorinha C, Macedo M, Antunes H. Smoking prevalence in Portuguese school-aged adolescents by gender: can we be optimistic? [Article in Portuguese]. *Rev Port Pneumol.* 2012;18(4):182-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rppneu.2012.03.001> PMID:22542095
3. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization [cited 2012 Sep 19]. About Youth and tobacco. Available from: <http://www.who.int/tobacco/research/youth/about/en/index.html>
4. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization [cited 2012 Sep 19]. Health Effects of Smoking Among Young People. Available from: http://www.who.int/tobacco/research/youth/health_effects/en/index.html
5. Bakhturidze G, Kobeshavidze G. Tobacco Consumption and Health Damages in Georgia. Available from: <http://www.fctc.org.ge/?lang=eng&go=resources>
6. World Health Organization. Guidelines for Controlling and Monitoring the Tobacco Epidemic. Geneva: World Health Organization; 1998.
7. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization. [cited 2012 Sep 19]. MONICA Project. Smoking Questionnaire. Available from: <http://www.ktl.fi/publications/monica/manual/index.htm>
8. SPSS Inc. SPSS Base 15.0 User's Guide. Chicago: SPSS Inc.; 2006.
9. Alexopoulos EC, Jelastopulu E, Aronis K, Dougenis D. Cigarette smoking among university students in Greece: a comparison between medical and other students. *Environ Health Prev Med.* 2010;15(2):115-20. <http://dx.doi.org/10.1007/s12199-009-0110-0> PMID:19802656 PMID:PMC2824102
10. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization [cited 2012 Sep 19]. WHO report on the global tobacco epidemic, 2011: warning about the dangers of tobacco. Available from: http://www.who.int/tobacco/global_report/2011/en/
11. Mammias IN, Bertisias GK, Linardakis M, Tzanakis NE, Labadarios DN, Kafatos AG. Cigarette smoking, alcohol consumption, and serum lipid profile among medical students in Greece. *Eur J Public Health.* 2003;13(3):278-82. <http://dx.doi.org/10.1093/eurpub/13.3.278> PMID:14533734
12. Xiang H, Wang Z, Stallones L, Yu S, Gimbel HW, Yang P. Cigarette smoking among medical college students in Wuhan, People's Republic of China. *Prev Med.* 1999;29(3):210-5. <http://dx.doi.org/10.1006/pmed.1999.0525> PMID:10479609
13. Yang G, Fan L, Tan J, Qi G, Zhang Y, Samet JM, et al. Smoking in China: findings of the 1996 National Prevalence Survey. *JAMA.* 1999;282(13):1247-53. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.282.13.1247> PMID:10517427
14. Vakefliu Y, Argjiri D, Peposhi I, Agron S, Melani AS. Tobacco smoking habits, beliefs, and attitudes among medical students in Tirana, Albania. *Prev Med.* 2002;34(3):370-3. <http://dx.doi.org/10.1006/pmed.2001.0994> PMID:11902854
15. Botelho C, Silva AM, Melo CD. Smoking among undergraduate health sciences students: prevalence and knowledge. *J Bras Pneumol.* 2011;37(3):360-6. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132011000300013> PMID:21755192
16. Haddad LG, Malak MZ. Smoking habits and attitudes towards smoking among university students in Jordan. *Int J Nurs Stud.* 2002;39(8):793-802. [http://dx.doi.org/10.1016/S0020-7489\(02\)00016-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0020-7489(02)00016-0)
17. Willcox ML. Tobacco control programmes for universities: a feasibility study. *J Public Health Med.* 1997;19(1):37-44. <http://dx.doi.org/10.1093/oxfordjournals.pubmed.a024585> PMID:9138215
18. Baska T, Straka S, Mad'ar R. Smoking habits in university students in Slovakia. *Cent Eur J Public Health.* 2000;8(4):245-8. PMID:11125981

19. Steptoe A, Wardle J, Cui W, Bellisle F, Zotti AM, Baranyai R, et al. Trends in smoking, diet, physical exercise, and attitudes toward health in European university students from 13 countries, 1990-2000. *Prev Med.* 2002;35(2):97-104. <http://dx.doi.org/10.1006/pmed.2002.1048> PMID:12200093
20. Öztürk C, Bektaş M, Yılmaz E, Salman F, Şahin T, İlmeç M, et al. Smoking status of Turkish nursing students and factors affecting their behavior. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2011;12(7):1687-92. PMID:22126545
21. Monteiro CA, Cavalcante TM, Moura EC, Claro RM, Szwarcwald CL. Population-based evidence of a strong decline in the prevalence of smokers in Brazil (1989-2003) *Bull World Health Organ.* 2007;85(7):527-34. <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.06.039073> PMID:17768501 PMCID:PMC2636372
22. Musmar SG. Smoking habits and attitudes among university students in Palestine: a cross-sectional study. *East Mediterr Health J.* 2012;18(5):454-60. PMID:22764431

Sobre os autores

Ivane Chkhaidze

Professora de Pediatria, Universidade Médica Estadual de Tbilisi; Diretora Médica, Hospital Infantil Central Iashvili, Tbilisi, Geórgia.

Nino Maglakelidze

Médico. Centro Nacional de Controle de Doenças, Tbilisi, Geórgia.

Tamaz Maglakelidze

Chefe. Departamento de Pneumologia, EUROMEDCENTER, Tbilisi, Geórgia.

Nikolai Khaltaev

Vice-Líder. *Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases* – GARD, Aliança Global contra Doenças Respiratórias Crônicas – Organização Mundial da Saúde, Genebra, Suíça.

Desfecho do tratamento da tuberculose em indivíduos com doença renal crônica no Brasil: uma análise multinomial*

The outcome of tuberculosis treatment in subjects with chronic kidney disease in Brazil: a multinomial analysis

Barbara Reis-Santos, Teresa Gomes, Bernardo Lessa Horta,
Ethel Leonor Noia Maciel

Resumo

Objetivo: Analisar a associação de características clínicas e epidemiológicas de indivíduos com tuberculose e doença renal crônica (DRC) com os desfechos do tratamento da tuberculose no Brasil. **Métodos:** Entre 2007 e 2011, foram selecionados indivíduos com DRC e tuberculose utilizando o Sistema de Informação de Agravos de Notificação do Ministério da Saúde do Brasil. Foram comparados os desfechos do tratamento da tuberculose com características clínicas e epidemiológicas dos pacientes por um modelo hierárquico de regressão logística multinomial, no qual cura foi o desfecho de referência. **Resultados:** A prevalência de DRC entre os casos de tuberculose foi de 0,4% (IC95%: 0,37-0,42%). A amostra incluiu 1.077 indivíduos, cujos desfechos do tratamento da tuberculose foram os seguintes: cura, em 58%; abandono do tratamento, em 7%; óbito por tuberculose, em 13%; e óbito por outras causas, em 22%. As características que diferenciam as OR de abandono do tratamento e de óbito foram idade; alcoolismo; AIDS; abandono prévio; transferência para outra unidade de tratamento; suspeita de tuberculose em radiografia de tórax; baciloscopia inicial positiva; e indicação ou realização de tratamento diretamente observado. **Conclusões:** Os dados apontam para a importância das características sociodemográficas na determinação da tuberculose em indivíduos com DRC e reforçam a necessidade de estratégias de controle da tuberculose direcionadas a pacientes com doenças crônicas não transmissíveis, como a DRC.

Descritores: Tuberculose/epidemiologia; Insuficiência renal crônica/epidemiologia; Fatores de risco; Modelos logísticos.

Abstract

Objective: To analyze the association between clinical/epidemiological characteristics and outcomes of tuberculosis treatment in patients with concomitant tuberculosis and chronic kidney disease (CKD) in Brazil. **Methods:** We used the Brazilian Ministry of Health National Case Registry Database to identify patients with tuberculosis and CKD, treated between 2007 and 2011. The tuberculosis treatment outcomes were compared with epidemiological and clinical characteristics of the subjects using a hierarchical multinomial logistic regression model, in which cure was the reference outcome. **Results:** The prevalence of CKD among patients with tuberculosis was 0.4% (95% CI: 0.37-0.42%). The sample comprised 1,077 subjects. The outcomes were cure, in 58%; treatment abandonment, in 7%; death from tuberculosis, in 13%; and death from other causes, in 22%. The characteristics that differentiated the ORs for treatment abandonment or death were age; alcoholism; AIDS; previous noncompliance with treatment; transfer to another facility; suspected tuberculosis on chest X-ray; positive results in the first smear microscopy; and indications for/use of directly observed treatment, short-course strategy. **Conclusions:** Our data indicate the importance of sociodemographic characteristics for the diagnosis of tuberculosis in patients with CKD and underscore the need for tuberculosis control strategies targeting patients with chronic noncommunicable diseases, such as CKD.

Keywords: Tuberculosis/epidemiology; Renal insufficiency, chronic/epidemiology; Risk factors; Logistic models.

* Trabalho realizado no Laboratório de Epidemiologia, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória (ES) Brasil.

Endereço para correspondência: Ethel Leonor Noia Maciel, Avenida Marechal Campos, 1468, Maruípe, CEP 29040-091, Vitória, ES, Brasil. Tel/Fax: 55 27 3335-7287. E-mail: ethel.maciell@gmail.com

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) – Estudo de Doenças Negligenciadas-2006 e Edital Universal-2009, assim como do *International Clinical Operational and Health Services Research and Training Award*, Edital ICOHRTA 5 U2R TW006883-02.

Recebido para publicação em 15/12/2012. Aprovado, após revisão, em 22/7/2013.

Introdução

A doença renal crônica (DRC) já é considerada uma pandemia.⁽¹⁾ Com as radicais mudanças nos hábitos e no estilo de vida, assim como com o envelhecimento da população, que ocorreram principalmente nas últimas décadas do século XX e no início do século XXI, a DRC apresentou um expressivo crescimento de suas taxas de morbidade e mortalidade, e a expectativa é de que continue a crescer nos próximos anos.^(1,2)

Indivíduos portadores de DRC possuem um sistema imunológico debilitado em consequência tanto do estado inflamatório crônico decorrente das terapias de substituição renal quanto da DRC e de outras comorbidades.⁽³⁾ Assim, indivíduos com DRC, independentemente de estarem sob terapia de substituição renal, estão mais suscetíveis a doenças infecciosas⁽⁴⁾ e, entre essas, a tuberculose.

A tuberculose também é reconhecidamente um problema global de saúde pública, cujo controle tem sido um desafio para diversas organizações governamentais e não governamentais em todo o mundo.^(5,6) Nos últimos anos, o Brasil apresentou uma diminuição do número de casos, da taxa de incidência e da mortalidade por tuberculose. O país também alcançou avanços na detecção da doença e no manejo dos casos de coinfeção com o HIV e resistência às drogas. No entanto, ainda existem grandes obstáculos para que o Brasil consiga eliminar a tuberculose, tais como as dificuldades na investigação dos contatos e no diagnóstico na atenção primária, assim como a baixa taxa de cura entre os indivíduos tratados.^(7,8)

Indivíduos portadores de DRC possuem um risco reconhecidamente aumentado para a tuberculose e, por conta de seu estado de imunossupressão, também possuem um pior desfecho durante o tratamento.⁽⁵⁾ O Brasil possui uma grande e ascendente população de indivíduos com doenças crônicas não transmissíveis, entre elas, a DRC, e ainda apresenta uma alta prevalência de tuberculose na população geral e em grupos de risco.^(9,10)

Dessa forma, com a convergência dessas duas pandemias e os indícios da ocorrência de um pior desfecho nessa população, consideramos que as investigações sobre o tema ainda não foram esgotadas e que são necessários estudos que identifiquem as características relacionadas com os desfechos desfavoráveis, levando em consideração as diferenças existentes entre os possíveis desfechos, já que esses implicam medidas de controle com graus de complexidade diferentes.

O objetivo do presente estudo foi analisar a associação de características clínicas e epidemiológicas de indivíduos acometidos por tuberculose e DRC com os desfechos do tratamento da tuberculose por meio de análise multivariável de regressão logística multinomial.

Métodos

O Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) é um dos sistemas de vigilância em saúde do Brasil, desenvolvido na década de 1990 com o objetivo de coletar e difundir informações que, no caso da tuberculose, contemplam dados sociodemográficos, história de saúde e características da doença e seu tratamento.⁽¹¹⁾ Análises de completude e qualidade das informações geradas foram realizadas ao longo dos anos, considerando essa base de dados uma importante e confiável fonte de informações.⁽¹²⁾

Entre os anos de 2007 e 2011, foram registrados no SINAN 432.958 casos de tuberculose no Brasil, entre os quais foram identificados 1.716 indivíduos relatados como também portadores de DRC (TB-DRC). Assim, foram comparados os desfechos do tratamento da tuberculose (cura, abandono, óbito por tuberculose e óbito por outras causas) de indivíduos TB-DRC com características clínicas e epidemiológicas. Os indivíduos TB-DRC que possuíam o status de encerramento do tratamento da tuberculose não conclusivo (ignorado, transferência ou mudança de diagnóstico) ou evolução para tuberculose resistente a múltiplas drogas foram excluídos do presente estudo.

Foram classificados como indivíduos TB-DRC todos aqueles que, no campo da base de dados do SINAN denominado “outras comorbidades”, apresentavam a descrição de DRC, independentemente de seu estágio. Dessa forma, as seguintes descrições foram encontradas e incluídas: doença renal crônica, insuficiência renal crônica, nefropatia crônica, glomerulonefrite crônica, renal crônico, hemodiálise, transplante renal, transplante de rim, insuficiência renal dialítica e nefropatia em diálise.

As variáveis relacionadas aos aspectos sociodemográficos foram as seguintes: gênero (feminino/masculino); idade (< 20 anos/20-39 anos/40-59 anos/≥ 60 anos); cor da pele (branca/preta/parda/outras); anos de estudo (analfabeto/1-4 anos/5-8 anos/9-12 anos/> 12 anos/não se aplica); área de residência (urbana ou periurbana/rural);

e institucionalização (não/presídio/asilo/orfanato/hospital psiquiátrico/outros).

Quanto ao histórico de saúde, foram analisadas a presença/ausência de alcoolismo, diabetes mellitus, doença mental, AIDS e transplante renal. Também foram analisadas as seguintes variáveis relacionadas às características da tuberculose e de seu tratamento: tipo de tratamento (caso novo/recidiva/reingresso após abandono/transferência); prova tuberculínica (não reator/reator fraco/reator forte); radiografia de tórax (normal/suspeito); baciloscopia de escarro ou de outros materiais inicial (negativa/positiva); baciloscopia de escarro de acompanhamento no segundo mês (negativa/positiva); cultura de escarro ou de outros materiais (negativa/positiva); exame histopatológico (BAAR positivo/sugestivo de tuberculose/não sugestivo de tuberculose); forma da tuberculose (pulmonar/extrapulmonar/pulmonar + extrapulmonar); doença adquirida no trabalho (não/sim); indicação de tratamento diretamente observado (TDO; não/sim); e realização de TDO (não/sim).

O teste do qui-quadrado de Pearson ou a razão de verossimilhança foram utilizados na comparação das proporções, e as variáveis associadas com o desfecho de interesse ($p < 0,10$) foram incluídas no modelo hierárquico de regressão logística multinomial. A regressão logística multinomial é uma técnica útil para modelar simultaneamente probabilidades de desfechos com múltiplas categorias.⁽¹³⁾ Na presente análise, “cura” foi a categoria utilizada como referência para a variável resposta, sendo essa comparada com as demais categorias (cura vs. abandono; cura vs. óbito por tuberculose; e cura vs. óbito por outras causas).

A partir de um modelo conceitual de determinação da tuberculose⁽¹⁴⁾ e para dar conta das inter-relações existentes entre esses determinantes,⁽¹⁵⁾ foram definidos três níveis hierárquicos: no primeiro nível foram incluídas as variáveis sociodemográficas; no segundo nível foram incluídas as variáveis mantidas no nível 1 ($p < 0,10$) e as comorbidades; e no terceiro nível foram incluídas as variáveis mantidas no nível 2 ($p < 0,10$) e aquelas relacionadas às características da tuberculose. Os resultados são apresentados em OR e IC95%. As análises foram realizadas com o programa estatístico STATA, versão 12.0 (StataCorp LP, College Station, TX, EUA).

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da

Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo sob o número 121/06.

Resultados

Entre os anos de 2007 e 2011, a prevalência de DRC entre os casos de tuberculose registrados no SINAN foi de 0,4% (IC95%: 0,37-0,42%).

No presente estudo, foram avaliados 1.077 indivíduos TB-DRC. Os desfechos nessa amostra foram os seguintes: cura, em 628 indivíduos (58,3%); abandono do tratamento, em 79 (7,4%); óbito por tuberculose, em 137 (12,7%); e óbito por outras causas, em 233 (21,6%). Apenas 1 indivíduo evoluiu para tuberculose resistente a múltiplas drogas e, por isso, foi excluído das análises subsequentes. Foram excluídos ainda 638 indivíduos com os seguintes desfechos: ignorado, em 476; transferência, em 145; e mudança de diagnóstico, em 17.

A proporção de indivíduos classificados como curados após o tratamento da tuberculose foi menor entre aqueles com idade ≥ 60 anos ($p < 0,001$). Em contrapartida, não foram encontradas diferenças significativas na distribuição das variáveis gênero, cor da pele, escolaridade e área de residência em relação aos desfechos (Tabela 1).

Na Tabela 2, verificamos que a mortalidade por tuberculose e por outras causas foi alta entre os indivíduos identificados como alcoolistas (24,1% e 31,0%, respectivamente). Diabetes mellitus, doença mental e AIDS foram comorbidades menos prevalentes entre aqueles que tiveram o desfecho de cura.

As principais características clínicas da tuberculose e de seu tratamento encontram-se na Tabela 3. Entre aqueles indivíduos que iniciaram um novo tratamento após o abandono, o desfecho foi de cura, em 22,6%; abandono, em 32,2%; óbito por TB, em 22,6%; e óbito por outras causas, em 22,6% ($p < 0,001$).

Diferenças significativas foram encontradas nas distribuições da forma de apresentação da doença entre os desfechos do tratamento ($p = 0,004$). A forma concomitante da doença (pulmonar + extrapulmonar) apresentou uma menor proporção entre os indivíduos curados (46,4%) do que as formas pulmonar e extrapulmonar (58,4% e 60,4%, respectivamente).

Tanto para a indicação quanto para a realização de TDO houve diferença na distribuição das proporções ($p = 0,005$ e $p = 0,029$, respectivamente).

Para a análise multivariável de regressão logística multinomial, o modelo hierárquico foi definido da seguinte forma: no nível 1, idade;

no nível 2, diabetes, alcoolismo, doença mental, AIDS e transplante renal; e no nível 3, tipo de tratamento, radiografia de tórax, baciloscopia inicial, forma da doença, indicação de TDO e realização de TDO. A variável prova tuberculínica, apesar de estatisticamente significativa, não foi incluída no modelo devido à baixa proporção de exames realizados.

Os principais achados dessa análise se encontram na Tabela 4. Verificou-se que, se comparados ao desfecho cura, indivíduos TB-DRC com idade ≥ 60 anos apresentaram menor OR para abandono (OR = 0,28; IC95%: 0,10-0,74) do que aqueles com menos de 20 anos.

Quanto às comorbidades, em relação ao desfecho cura, o alcoolismo foi associado tanto ao óbito por tuberculose (OR = 3,38; IC95%: 1,63-6,97) quanto ao óbito por outras causas

(OR = 2,30; IC95%: 1,18-4,47). A presença de AIDS também esteve associada com óbito por outras causas (OR = 3,32; IC95%: 1,68-6,58).

O reingresso após o abandono do tratamento apresentou uma OR de 16,08 (IC95%: 5,41-47,82) para abandono em relação à cura, se comparado aos casos novos (referência), e de 4,82 (IC95%: 1,53-15,21) para óbito por tuberculose em relação à cura.

Os indivíduos com indicação de TDO apresentaram uma OR menor para abandono em relação à cura (OR = 0,33; IC95%: 0,12-0,92), mas uma OR maior para óbito por outras causas em relação à cura (OR = 1,71; IC95%: 1,03-2,85). Por outro lado, aqueles que realizaram TDO apresentaram uma OR menor para óbito por tuberculose (OR = 0,44; IC95%: 0,22-0,90), mesmo após o controle para as demais variáveis incluídas no modelo.

Tabela 1 - Distribuição das características sociodemográficas de indivíduos com doença renal crônica e notificados com tuberculose no Sistema de Informação de Agravos de Notificação segundo o desfecho do tratamento da tuberculose, Brasil, 2007-2011.^a

Características		Desfecho				p*
		Cura	Abandono	Óbito TB	Óbito outra causa	
Gênero	(N = 1.077)					
Feminino		218 (58,6)	35 (9,4)	48 (12,9)	71 (19,1)	0,167
Masculino		410 (58,2)	44 (6,2)	89 (12,6)	162 (23,0)	
Idade, anos	(n = 1.076)					
< 20		16 (57,2)	8 (28,6)	2 (7,1)	2 (7,1)	< 0,001
20-39		184 (67,7)	25 (9,2)	20 (7,3)	43 (15,8)	
40-59		299 (59,9)	28 (5,6)	64 (12,8)	108 (21,7)	
≥ 60		129 (46,6)	18 (6,5)	50 (18,0)	80 (28,9)	
Cor da pele	(n = 968)					
Branca		291 (60,8)	30 (6,3)	50 (10,4)	108 (22,5)	0,438
Preta		100 (60,6)	15 (9,1)	19 (11,5)	31 (18,8)	
Parda		173 (55,5)	21 (6,7)	46 (14,7)	72 (23,1)	
Outras		7 (58,3)	0 (0,0)	3 (25,0)	2 (16,7)	
Anos de estudo	(n = 610)					
Analfabeto		21 (60,0)	3 (8,6)	4 (11,4)	7 (20,0)	0,770
1-4		122 (59,8)	15 (7,4)	25 (12,2)	42 (20,6)	
5-8		114 (62,0)	17 (9,2)	17 (9,2)	36 (19,6)	
9-12		76 (66,1)	8 (7,0)	13 (11,3)	18 (15,6)	
> 12		44 (75,9)	2 (3,4)	4 (6,9)	8 (13,8)	
N/A		8 (57,1)	2 (14,3)	0 (0,0)	4 (28,6)	
Área de residência	(n = 816)					
Urbana		455 (59,3)	59 (7,7)	94 (12,2)	160 (20,8)	0,893
Rural		29 (60,4)	4 (8,3)	7 (14,6)	8 (16,7)	
Institucionalização	(n = 1.032)					
Não		580 (58,9)	69 (7,0)	123 (12,5)	213 (21,6)	0,380
Sim		25 (53,2)	5 (10,6)	9 (19,2)	8 (17,0)	

TB: tuberculose. ^aValores expressos em n (%). ^bTeste do qui-quadrado de Pearson.

Tabela 2 – Distribuição das comorbidades de indivíduos com doença renal crônica e notificados com tuberculose no Sistema de Informação de Agravos de Notificação segundo o desfecho do tratamento da tuberculose, Brasil, 2007-2011.^a

Características		Desfecho				p
		Cura	Abandono	Óbito TB	Óbito outra causa	
Alcoolismo	(n = 969)					
	Não	548 (60,1)	62 (6,8)	108 (11,9)	193 (21,2)	0,004*
	Sim	24 (41,4)	2 (3,5)	14 (24,1)	18 (31,0)	
Diabetes	(n = 979)					
	Não	471 (60,8)	48 (6,2)	95 (12,3)	160 (20,7)	0,050*
	Sim	103 (50,2)	18 (8,8)	30 (14,6)	54 (26,3)	
Doença mental	(n = 965)					
	Não	564 (59,2)	65 (6,8)	119 (12,5)	205 (21,5)	0,022**
	Sim	4 (33,3)	1 (8,3)	0 (0,0)	7 (58,4)	
AIDS	(n = 901)					
	Não	512 (59,0)	53 (6,2)	108 (12,7)	181 (21,2)	0,016*
	Sim	19 (40,4)	3 (6,4)	6 (12,8)	19 (40,4)	
TR	(N = 1.077)					
	Não	493 (56,5)	68 (7,8)	119 (13,7)	192 (22,0)	0,065*
	Sim	135 (65,8)	11 (5,4)	18 (8,8)	41 (20,0)	

TB: tuberculose; e TR: transplante renal. ^aValores expressos em n (%). *Teste do qui-quadrado de Pearson. **Razão de verossimilhança.

Discussão

A relação entre tuberculose e DRC vem sendo estudada ao longo dos anos.⁽¹⁶⁻¹⁸⁾ O maior risco para o desenvolvimento de tuberculose entre os indivíduos portadores de DRC em estágio terminal já foi descrito em diversos estudos, podendo esse risco ser até 37 vezes maior naqueles cuja terapia de substituição renal é o transplante e de 10 a 25 vezes maior naqueles sob hemodiálise.^(5,16) Entretanto, desconhecemos estudos que, entre indivíduos portadores de tuberculose ativa, tenham avaliado a prevalência de DRC, independentemente da realização de terapia de substituição renal.

O fato de terem sido avaliadas as associações entre a tuberculose, um já antigo problema global de saúde pública, e a DRC, um dos novos desafios deste século, reforça a importância e a pertinência do presente estudo. Contudo, algumas limitações devem ser consideradas. A prevalência de indivíduos TB-DRC pode ter sido subestimada, pelo fato de essa informação não ser de preenchimento obrigatório e depender do relato dos pacientes na hora da notificação, havendo, assim, a possibilidade de um viés de classificação, pelo qual indivíduos com DRC tenham sido classificados como sem DRC. No entanto, também é importante ressaltar que esse fato não interfere nas associações encontradas,

uma vez que o relato de DRC não está relacionado com as variáveis estudadas.

Apesar de estudos ressaltarem o SINAN como uma fonte confiável de informações sobre a tuberculose, esses estudos apontam para limitações de completude de variáveis e para a subnotificação de casos e mortes por tuberculose.^(12,19,20) Dessa forma, também se verificou a existência de indivíduos com informações ignoradas ou inconsistentes em algumas variáveis estudadas, e optamos por não excluí-las por conta do poder estatístico do estudo.

Nossos resultados mostraram que as características associadas com o abandono do tratamento da tuberculose foram os estratos etários, o retorno para o tratamento após abandono prévio e a indicação de TDO. As características associadas com o óbito por tuberculose foram a presença de alcoolismo, o retorno para o tratamento após abandono prévio, a presença de resultado suspeito para tuberculose em radiografia de tórax e a realização de TDO. Já as características que diferenciam a OR de óbito por outras causas em relação a cura no tratamento da tuberculose foram os estratos etários, a presença de alcoolismo, a presença de AIDS, a transferência do paciente para outra unidade de tratamento, a baciloscopia de escarro inicial positiva, e a indicação de TDO.

Tabela 3 – Distribuição das características clínicas de indivíduos com doença renal crônica e notificados com tuberculose no Sistema de Informação de Agravos de Notificação segundo o desfecho do tratamento da tuberculose, Brasil, 2007-2011.^a

Características		Desfecho				p
		Cura	Abandono	Óbito TB	Óbito outra causa	
Tipo de tratamento	(N = 1.077)					
Caso novo		541 (58,1)	58 (6,2)	120 (12,9)	212 (22,8)	
Recidiva		30 (58,8)	7 (13,7)	5 (9,8)	9 (17,7)	
Reingresso após abandono		7 (22,6)	10 (32,2)	7 (22,6)	7 (22,6)	< 0,001**
Desconhecido		1 (20,0)	1 (20,0)	1 (20,0)	2 (40,0)	
Transferência		49 (83,0)	3 (5,1)	4 (6,8)	3 (5,1)	
Prova tuberculínica	(n = 236)					
Não reator		69 (58,0)	8 (6,7)	15 (12,6)	27 (22,7)	
Reator fraco		14 (66,7)	0 (0,0)	4 (19,0)	3 (14,3)	< 0,001**
Reator forte		77 (80,2)	10 (10,4)	3 (3,1)	6 (6,3)	
Radiografia	(n = 922)					
Normal		118 (66,3)	15 (8,4)	8 (4,5)	37 (20,8)	
Suspeito		420 (56,4)	57 (7,7)	109 (14,7)	158 (21,2)	0,003*
BC inicial	(n = 674)					
Negativo		178 (52,8)	24 (7,1)	49 (14,5)	86 (25,5)	
Positivo		215 (63,8)	22 (6,5)	52 (15,4)	48 (14,3)	0,002*
BC 2º mês	(n = 157)					
Negativo		118 (83,1)	5 (3,5)	4 (2,8)	15 (10,6)	
Positivo		14 (93,3)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	0,197**
Cultura	(n = 247)					
Negativo		61 (62,9)	4 (4,1)	13 (13,4)	19 (19,6)	
Positivo		94 (62,7)	11 (7,3)	16 (10,7)	29 (19,3)	0,711*
Histopatologia	(n = 270)					
BAAR positivo		39 (70,9)	1 (1,8)	4 (7,3)	11 (20,0)	
Sugestivo		122 (61,3)	18 (9,1)	15 (7,5)	44 (22,1)	0,146**
Não sugestivo		7 (43,8)	1 (6,2)	4 (25,0)	4 (25,0)	
Forma	(N = 1.077)					
Pulmonar		320 (58,4)	47 (8,6)	79 (14,4)	102 (18,6)	
Extrapulmonar		269 (60,4)	29 (6,5)	43 (9,7)	104 (23,4)	0,004*
Pulmonar + extrapulmonar		39 (46,4)	3 (3,6)	15 (17,9)	27 (32,1)	
Doença ocupacional	(n = 692)					
Não		410 (59,9)	57 (8,3)	81 (11,9)	136 (19,9)	
Sim		3 (37,5)	0 (0,0)	2 (25,0)	3 (37,5)	0,268**
TDOi	(n = 983)					
Não		374 (59,4)	59 (9,4)	74 (11,7)	123 (19,5)	
Sim		219 (62,0)	12 (3,4)	41 (11,6)	81 (23,0)	0,005*
TDOr	(n = 850)					
Não		338 (59,6)	52 (9,2)	67 (11,8)	110 (19,4)	
Sim		190 (67,1)	12 (4,2)	26 (9,2)	55 (19,5)	0,029*

TB: tuberculose; BC: baciloscopia (escarro ou outras amostras); TDOi: indicação de tratamento diretamente observado; e TDOr: realização de tratamento diretamente observado. ^aValores expressos em n (%). *Teste do qui-quadrado de Pearson. **Razão de verossimilhança.

Tabela 4 – Análise multivariável de regressão logística multinomial com modelo hierárquico de covariáveis sociodemográficas e clínicas associadas com o desfecho do tratamento da tuberculose em indivíduos com doença renal crônica e notificados com tuberculose no Sistema de Informação de Agravos de Notificação segundo o desfecho do tratamento da tuberculose, Brasil, 2007-2011.

Nível	Características		Cura-abandono OR (IC95%)	Cura-óbito TB OR (IC95%)	Cura-óbito outras causas OR (IC95%)
1	Idade, anos	< 20	Ref.	Ref.	Ref.
		20-39	0,27 (0,10-0,70)	0,87 (0,19-4,06)	1,87 (0,41-8,44)
		40-59	0,19 (0,07-0,48)	1,71 (0,38-7,63)	2,89 (0,65-12,77)
		≥ 60	0,28 (0,10-0,74)	3,10 (0,69-14,97)	4,96 (1,11-22,15)
2	Diabetes	Não	Ref.	Ref.	Ref.
		Sim	1,76 (0,94-3,29)	1,19 (0,73-1,93)	1,40 (0,94-2,07)
	Alcoolismo	Não	Ref.	Ref.	Ref.
		Sim	0,60 (0,13-2,78)	3,38 (1,63-6,97)	2,30 (1,18-4,47)
	Doença mental	Não	Ref.	Ref.	Ref.
		Sim	1,25 (0,10-14,74)	8,19 (---)	2,71 (0,73-10,08)
	AIDS	Não	Ref.	Ref.	Ref.
		Sim	1,53 (0,43-5,45)	1,74 (0,66-4,59)	3,32 (1,68-6,58)
	TR	Não	Ref.	Ref.	Ref.
		Sim	0,64 (0,32-1,27)	0,66 (0,37-1,15)	0,99 (0,66-1,49)
3	Tipo de tratamento	Caso novo	Ref.	Ref.	Ref.
		Recidiva	2,27 (0,91-5,69)	0,96 (0,35-2,64)	0,94 (0,42-2,10)
		Reingresso após abandono	16,08 (5,41-47,82)	4,82 (1,53-15,21)	2,62 (0,86-8,03)
		Desconhecido	5,41 (0,29-99,49)	2,67 (0,15-47,80)	4,28 (0,36-51,29)
		Transferência	0,61 (0,18-2,10)	0,46 (0,16-1,36)	0,18 (0,05-0,62)
	Radiografia	Normal	Ref.	Ref.	Ref.
		Suspeito	1,02 (0,47-2,20)	3,07 (1,37-6,89)	1,33 (0,82-2,17)
	BC inicial	Negativo	Ref.	Ref.	Ref.
		Positivo	0,69 (0,35-1,34)	0,76 (0,46-1,23)	0,46 (0,29-0,71)
	Forma	Pulmonar	Ref.	Ref.	Ref.
		Extrapulmonar	0,82 (0,42-1,60)	1,03 (0,61-1,72)	1,21 (0,81-1,83)
		Pulmonar + extrapulmonar	0,56 (0,16-2,00)	1,48 (0,74-2,96)	1,69 (0,94-3,05)
	TDOi	Não	Ref.	Ref.	Ref.
		Sim	0,33 (0,12-0,92)	1,54 (0,84-2,82)	1,71 (1,03-2,85)
	TDOr	Não	Ref.	Ref.	Ref.
		Sim	0,84 (0,30-2,37)	0,44 (0,22-0,90)	0,57 (0,32-1,00)

TB: tuberculose; TR: transplante renal; BC: baciloscopia de escarro; TDOi: indicação de tratamento diretamente observado; e TDOr: realização de tratamento diretamente observado. Níveis hierárquicos: nível 1 (características sociodemográficas); nível 2 (variáveis mantidas no nível 1 + comorbidades); e nível 3 (variáveis mantidas no nível 2 + características da tuberculose).

A associação entre o envelhecimento e um pior desfecho para o tratamento da tuberculose foi descrita em estudos prévios, indicando que as possíveis comorbidades que surgem durante o processo de envelhecimento possuem um papel fundamental no prognóstico da tuberculose.⁽²¹⁾ A associação com o óbito por outras causas em relação à cura naqueles indivíduos TB-DRC com idade \geq 60 anos confirma a importância das comorbidades nessa população, bem como nos sugere a possibilidade de uma relação bidirecional entre tuberculose e DRC; portanto, a DRC influencia o desfecho da tuberculose, assim como a tuberculose influencia o desfecho da DRC, conforme acontece com outras doenças crônicas não transmissíveis.⁽²²⁾

Ainda em relação à idade, destaca-se uma menor OR para o abandono em relação à cura para aqueles acima de 20 anos. Esse dado diz a favor da qualidade do cuidado prestado pelas equipes de nefrologia do Brasil, que geralmente optam por um acompanhamento próximo de seus pacientes e adotam estratégias que promovam a adesão para o tratamento conservador, as terapias dialíticas ou o transplante renal, cujos resultados positivos podem ser extrapolados para o tratamento da tuberculose.⁽²³⁾

O alcoolismo, outro importante e muito estudado fator de risco para tuberculose,^(5,24) também aumentou a OR para óbito tanto por tuberculose quanto por outras causas em nosso estudo, o que indica uma necessidade urgente de modificação das estratégias de ação voltadas para o controle do alcoolismo, pautando-as em medidas que deem conta da determinação social da tuberculose.⁽¹⁴⁾

Apesar dos grandes avanços alcançados com as colaborações entre os programas para o controle da tuberculose e para o controle de HIV/AIDS,⁽⁶⁾ a infecção por HIV/AIDS continua aumentando o risco para um pior desfecho em indivíduos com tuberculose,⁽²⁵⁾ o que também foi verificado em nosso estudo. Uma recente revisão sistemática e meta-análise sugere que, para esses indivíduos, o tratamento da tuberculose deva ser estendido por um período maior do que 8 meses para a melhora do desfecho.⁽²⁵⁾

Embora não tenhamos verificado diferenças estatisticamente significativas na distribuição de institucionalização entre os desfechos, há registros de que a tuberculose é a principal causa de morte na população encarcerada em países em desenvolvimento.⁽²⁶⁾ Ainda, nesses indivíduos, o

diagnóstico da tuberculose geralmente é tardio, e há grandes dificuldades de adesão ao tratamento.⁽²⁷⁾

Indivíduos que retornaram ao tratamento após o abandono, em um estudo realizado na cidade de Campinas na década de 1990, apresentaram uma maior proporção de novo abandono do tratamento bem como de morte por tuberculose em comparação a casos novos, resultado esse semelhante ao encontrado em nosso estudo.⁽²⁸⁾

A positividade de baciloscopia de seguimento tem sido relacionada com um desfecho desfavorável para o tratamento da tuberculose.⁽²⁴⁾ Não foi verificada essa associação em nosso estudo, mas o alto índice de exames não realizados em nossa amostra, assim como o fato de que aproximadamente 40% dos indivíduos apresentavam tuberculose extrapulmonar, uma vez que há uma menor positividade na baciloscopia nessa forma clínica,⁽²⁹⁾ podem ter influenciado esse dado.

Em resposta às dificuldades para a aderência ao tratamento da tuberculose e para enfrentar as graves consequências no desfecho de um tratamento subsequente, algumas estratégias têm sido adotadas com o objetivo de influenciar o comportamento dos profissionais de saúde, a organização dos serviços e também o comportamento daqueles com suspeita ou diagnóstico de tuberculose.⁽³⁰⁾ A estratégia de TDO lançada pela Organização Mundial de Saúde, apesar de ainda ser muito controversa, alcançou resultados positivos, auxiliando o controle da doença em diversas partes do mundo.^(5,30) Na população estudada, os indivíduos que estiveram sob o TDO apresentaram uma OR menor para óbito por tuberculose, indicando que o TDO reduziu a OR de ocorrência de um desfecho negativo da tuberculose.

Dessa forma, o desfecho desfavorável para o tratamento da tuberculose não se mostrou relacionado com as características da tuberculose em nosso estudo. As principais associações com o abandono e óbito estiveram relacionadas com características sociodemográficas e com condições do histórico de saúde.

Acreditamos que, para o Brasil, país que possui um abrangente e reconhecido programa de controle da tuberculose, nossos dados indicam a importância das características sociodemográficas na determinação da tuberculose em indivíduos com DRC e reforçam a necessidade de estratégias de controle direcionadas a determinados grupos populacionais, priorizando principalmente os portadores de doenças crônicas não transmissíveis, como a DRC.

Referências

1. Saran R, Shahinian V. CKD: a pandemic calling for concerted public health action. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2010;17(3):213-4. <http://dx.doi.org/10.1053/j.ackd.2010.03.009> PMID:20439089
2. Eggers PW. The aging pandemic: demographic changes in the general and end-stage renal disease populations. *Semin Nephrol.* 2009;29(6):551-4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.semnephrol.2009.07.001> PMID:20006786
3. Donnelly PK, Shenton BK, Alomran AM, Francis DM, Proud G, Taylor RM. A new mechanism of humoral immunodepression in chronic renal failure and its importance to dialysis and transplantation. *Proc Eur Dial Transplant Assoc.* 1983;20:297-304. PMID:6361742
4. Bedendo J, Giarola LB, Moreira RR, Rossi RM, Borelli SD. Infections in patients with chronic renal failure and kidney transplant recipients in Brazil. *Prog Transplant.* 2011;21(3):249-53. PMID:21977886
5. Lawn SD, Zumla AL. Tuberculosis. *Lancet.* 2011;378(9785):57-72. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)62173-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62173-3)
6. Faviglione M, Marais B, Floyd K, Lönnroth K, Getahun H, Migliori GB, et al. Scaling up interventions to achieve global tuberculosis control: progress and new developments. *Lancet.* 2012;379(9829):1902-13. Erratum in: *Lancet.* 2012;379(9833):2242. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60727-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60727-2)
7. de Oliveira GP, Torres AW, Bartholomay P, Barreira D. Tuberculosis in Brazil: last ten years analysis - 2001-2010. *Braz J Infect Dis.* 2013;17(2):218-33. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2013.01.005> PMID:23474189
8. Barreto ML, Teixeira MG, Bastos FI, Ximenes RA, Barata RB, Rodrigues LC. Successes and failures in the control of infectious diseases in Brazil: social and environmental context, policies, interventions, and research needs. *Lancet.* 2011;377(9780):1877-89. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60202-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60202-X)
9. Barros MB, Francisco PM, Zanchetta LM, César CL. Trends in social and demographic inequalities in the prevalence of chronic diseases in Brazil. *PNAD: 2003-2008 [Article in Portuguese]. Cien Saude Colet.* 2011;16(9):3755-68. <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-81232011001000012> PMID:21987319
10. Schmidt MI, Duncan BB, Azevedo e Silva G, Menezes AM, Monteiro CA, Barreto SM, et al. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. *Lancet.* 2011;377(9781):1949-61. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60135-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60135-9)
11. Laguardia J, Domingues CM, Carvalho C, Lauerman CR, Macário E, Glatt R. Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan): desafios no desenvolvimento de um sistema de informação em saúde. *Epidemiol Serv Saude.* 2004;13(3):135-47.
12. Medeiros D, Sucupira ED, Guedes RM, Costa AJ. Análise da qualidade das informações sobre tuberculose no município de Belford Roxo, Rio de Janeiro, 2006 a 2008. *Cad Saude Colet.* 2012;20(2):146-52.
13. Biesheuvel CJ, Vergouwe Y, Steyerberg EW, Grobbee DE, Moons KG. Polytomous logistic regression analysis could be applied more often in diagnostic research. *J Clin Epidemiol.* 2008;61(2):125-34. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2007.03.002> PMID:18177785
14. Maciel EL. Determinantes sociais da tuberculose: elementos para a ação. *Promoção da saúde na diversidade humana e nos itinerários terapêuticos.* Campinas: Saberes; 2012.
15. Victora CG, Huttly SR, Fuchs SC, Olinto MT. The role of conceptual frameworks in epidemiological analysis: a hierarchical approach. *Int J Epidemiol.* 1997;26(1):224-7. <http://dx.doi.org/10.1093/ije/26.1.224> PMID:9126524
16. Khan MA, Chandrasekaran B, Needle M. Tuberculosis in chronic renal failure. *Arch Intern Med.* 1981;141(11):1554. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.1981.00340120162037> PMID:7283574
17. Lezaic V, Radivojevic R, Radosavljevic G, Blagojevic R, Djukanovic L, Simic S, et al. Does tuberculosis after kidney transplantation follow the trend of tuberculosis in general population? *Ren Fail.* 2001;23(1):97-106. <http://dx.doi.org/10.1081/JDI-100001289> PMID:11256535
18. Venkata RK, Kumar S, Krishna RP, Kumar SB, Padmanabhan S, Kumar S. Tuberculosis in chronic kidney disease. *Clin Nephrol.* 2007;67(4):217-20. PMID:17474557
19. Malhão TA, Oliveira GP, Codenotti SB, Moherdau F. Avaliação da completude do Sistema de Informação de Agravos de Notificação da Tuberculose, Brasil, 2001-2006. *Epidemiol Serv Saude.* 2010;19(3):245-56.
20. Selig L, Kritski AL, Cascão AM, Braga JU, Trajman A, de Carvalho RM. Proposal for tuberculosis death surveillance in information systems. *Rev Saude Publica.* 2010;44(6):1072-8. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102010000600012> PMID:21107505
21. Zhang X, Andersen AB, Lillebaek T, Kamper-Jørgensen Z, Thomsen VØ, Ladefoged K, et al. Effect of sex, age, and race on the clinical presentation of tuberculosis: a 15-year population-based study. *Am J Trop Med Hyg.* 2011;85(2):285-90. <http://dx.doi.org/10.4269/ajtmh.2011.10-0630> PMID:21813849 PMID:PMC3144827
22. Pérez-Guzmán C, Vargas MH. Diabetes, aging, and tuberculosis. *Lung India.* 2011;28(3):191-2. <http://dx.doi.org/10.4103/0970-2113.83976> PMID:21886954 PMID:PMC3162757
23. Silva FV, Avesani CM, Scheeffler C, Lemos CCS, Vale B, Silva MIB, et al. Tratamento da doença renal crônica: estratégias para o maior envolvimento do paciente em seu auto-cuidado. *J Bras Nefrol.* 2008;30(2):83-7.
24. Waitt CJ, Squire SB. A systematic review of risk factors for death in adults during and after tuberculosis treatment. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011;15(7):871-85. <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.10.0352> PMID:21496360
25. Ahmad Khan F, Minion J, Al-Motairi A, Benedetti A, Harries AD, Menzies D. An updated systematic review and meta-analysis on the treatment of active tuberculosis in patients with HIV infection. *Clin Infect Dis.* 2012;55(8):1154-63. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cis630> PMID:22820541
26. Reyes H, Coninx R. Pitfalls of tuberculosis programmes in prisons. *BMJ.* 1997;315(7120):1447-50. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.315.7120.1447>
27. Baussano I, Williams BG, Nunn P, Beggiato M, Fedeli U, Scano F. Tuberculosis incidence in prisons: a systematic review. *PLoS Med.* 2010;7(12):e1000381. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1000381> PMID:21203587 PMID:PMC3006353
28. Oliveira HB, Moreira Filho DC. Treatment abandonment and tuberculosis recurrence: aspects of previous episodes, Brazil, 1993-1994 [Article in Portuguese]. *Rev Saude Publica.* 2000;34(5):437-43. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-8910200000500002> PMID:11105106

29. Portillo-Gómez L, Morris SL, Panduro A. Rapid and efficient detection of extra-pulmonary Mycobacterium tuberculosis by PCR analysis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2000;4(4):361-70. PMID:10777087
30. Volmink J, Garner P. Directly observed therapy for treating tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(4):CD003343. PMID:17943789

Sobre os autores

Barbara Reis-Santos

Colaboradora. Laboratório de Epidemiologia, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória (ES) Brasil.

Teresa Gomes

Colaboradora. Laboratório de Epidemiologia, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória (ES) Brasil.

Bernardo Lessa Horta

Professor Associado. Universidade Federal de Pelotas, Pelotas (RS) Brasil.

Ethel Leonor Noia Maciel

Professora Adjunta. Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória (ES) Brasil.

Avaliação de reanimadores manuais utilizados em UTIs brasileiras*

Evaluation of manual resuscitators used in ICUs in Brazil

Tatiana de Arruda Ortiz, Germano Forti Junior, Márcia Souza Volpe,
Marcelo do Amaral Beraldo, Marcelo Britto Passos Amato,
Carlos Roberto Ribeiro Carvalho, Mauro Roberto Tucci

Resumo

Objetivo: Avaliar o desempenho de reanimadores manuais (RMs) utilizados no Brasil conforme critérios definidos por uma norma internacional. **Métodos:** Utilizando um simulador do sistema respiratório, oito RMs manuais (cinco produzidos no Brasil e três importados) foram avaliados em relação a resistência inspiratória e expiratória da válvula para o paciente; funcionamento da válvula limitadora de pressão; e volume corrente (V_T) gerado por quatro fisioterapeutas voluntários, utilizando uma ou duas mãos. Para a realização e análise dos testes, foram utilizados critérios sugeridos pela norma da *American Society for Testing and Materials* (ASTM) F920-93. **Resultados:** A resistência expiratória foi superior a $6 \text{ cmH}_2\text{O} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ em apenas um dos RMs testados. A válvula limitadora de pressão, presente em cinco RMs, abriu em baixas pressões ($< 17 \text{ cmH}_2\text{O}$), e a pressão máxima variou de 32,0-55,9 cmH_2O . Houve grande variação da média de V_T obtido pelos diferentes RMs. Os valores médios de V_T utilizando uma mão foram inferiores ao sugerido pela ASTM (600 mL). O V_T médio, nas situações estudadas, foi geralmente menor nos RMs nacionais com válvula limitadora de pressão. **Conclusões:** As resistências impostas pela válvula do paciente estão de acordo com os critérios da ASTM, com exceção de um RM. As válvulas limitadoras de pressão dos RMs nacionais geralmente abrem em baixas pressões, determinando o fornecimento de um menor V_T nas situações estudadas, principalmente com o uso de uma mão, o que sugere que a ventilação deva ser feita com as duas mãos e a válvula limitadora de pressão deva ser fechada sempre que possível.

Descritores: Teste de materiais; Respiração com pressão positiva; Segurança de equipamentos; Desenho de equipamento; Respiração artificial; Ressuscitação.

Abstract

Objective: To evaluate the performance of manual resuscitators (MRs) used in Brazil in accordance with international standards. **Methods:** Using a respiratory system simulator, four volunteer physiotherapists employed eight MRs (five produced in Brazil and three produced abroad), which were tested for inspiratory and expiratory resistance of the patient valve; functioning of the pressure-limiting valve; and tidal volume (V_T) generated when the one-handed and two-handed techniques were used. The tests were performed and analyzed in accordance with the American Society for Testing and Materials (ASTM) F920-93 criteria. **Results:** Expiratory resistance was greater than $6 \text{ cmH}_2\text{O} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ in only one MR. The pressure-limiting valve, a feature of five of the MRs, opened at low pressures ($< 17 \text{ cmH}_2\text{O}$), and the maximal pressure was 32.0-55.9 cmH_2O . Mean V_T varied greatly among the MRs tested. The mean V_T values generated with the one-handed technique were lower than the 600 mL recommended by the ASTM. In the situations studied, mean V_T was generally lower from the Brazilian-made MRs that had a pressure-limiting valve. **Conclusions:** The resistances imposed by the patient valve met the ASTM criteria in all but one of the MRs tested. The pressure-limiting valves of the Brazilian-made MRs usually opened at low pressures, providing lower V_T values in the situations studied, especially when the one-handed technique was used, suggesting that both hands should be used and that the pressure-limiting valve should be closed whenever possible.

Keywords: Materials testing; Positive-pressure respiration; Equipment safety; Equipment design; Respiration, artificial; Resuscitation.

* Trabalho realizado no Laboratório de Investigação Médica 09, Pneumologia (LIM09) Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Endereço para correspondência: Mauro R. Tucci. Laboratório de Pneumologia LIM09, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Avenida Dr. Arnaldo, 455, Sala 2144, 2º andar, CEP 01246-903, São Paulo, SP, Brasil.

Tel. 55 11 3061-7361. Fax: 55 11 3061-2492. E-mail: mrotucci@gmail.com.

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), do Laboratório de Investigação Médica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e da Financiadora de Estudos e Projetos (FINEP).

Recebido para publicação em 21/2/2013. Aprovado, após revisão, em 6/9/2013.

Introdução

Reanimadores manuais (RMs) são utilizados para ventilar manualmente o paciente. São também conhecidos como ressuscitadores manuais ou “ambu” que é uma marca registrada de reanimador e denominação utilizada como sinônimo de RM por profissionais no Brasil e em outros países.^(1,2) Os RMs são utilizados em UTIs para otimizar a oxigenação e facilitar a remoção de secreção em pacientes em ventilação mecânica invasiva, para transporte intra-hospitalar, e como forma de ventilação temporária em pacientes intubados ou não.⁽¹⁻⁴⁾ Os RMs podem ser classificados, de acordo com sua forma de enchimento, em autoinfláveis ou infláveis por fluxo,^(1,5) sendo que o primeiro é o tipo mais utilizado nas UTIs brasileiras.

O RM autoinflável, que é o tipo que foi avaliado no presente estudo, é composto de um balão compressível e autoinflável, uma válvula para o reenchimento do balão e uma válvula inspiratória/expiratória (válvula do paciente; Figura 1).^(5,6) Quando o balão é comprimido pelo operador, a válvula do paciente oclui a porta expiratória e permite a passagem do ar no interior do balão para o paciente; quando cessa a pressão no interior do balão a válvula retorna a sua posição normal, ocluindo a comunicação do balão com o paciente e permitindo a exalação do ar que vem do paciente pela porta expiratória. A queda de pressão no interior do balão durante

a expiração determina a abertura da válvula de reenchimento, permitindo a entrada de ar para o balão.^(5,6) Componentes adicionais desse tipo de RM incluem^(5,6) um dispositivo para enriquecer a mistura de oxigênio, uma válvula de *positive end-expiratory pressure* (PEEP, pressão expiratória final positiva) e uma válvula limitadora de pressão (VLP) cujo uso, para pacientes adultos, não é recomendado pela *American Society for Testing and Materials* (ASTM).⁽⁷⁾

Na literatura, encontram-se estudos que avaliaram o desempenho e a segurança de RMs disponíveis em outros países de acordo com quesitos exigidos por normas técnicas internacionais.⁽⁸⁻¹⁰⁾ A realização de estudos comparativos permite identificar problemas e aperfeiçoar esses dispositivos. Nosso objetivo, no presente estudo, foi avaliar as características e o desempenho de alguns dos RMs autoinfláveis, para uso em pacientes adultos, disponíveis no mercado nacional, seguindo alguns quesitos estabelecidos por uma norma internacional.

Métodos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e realizado no Laboratório Experimental de Ventilação Mecânica da Disciplina de Pneumologia da mesma instituição em 2006.

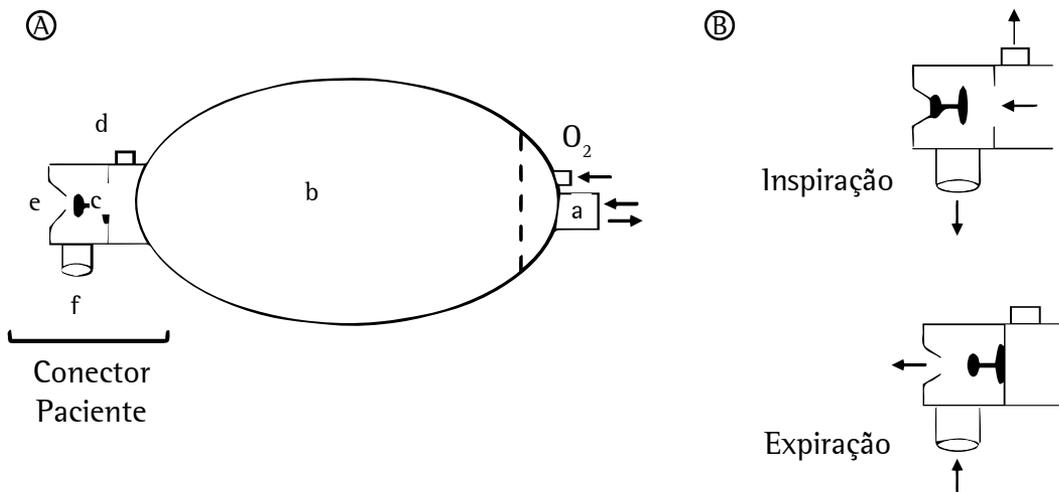


Figura 1 - Representação esquemática do reanimador manual. A figura A ilustra todos os componentes do reanimador, e a figura B ilustra apenas o conector do paciente, com destaque do posicionamento da válvula do paciente durante a inspiração e expiração.

a: conexão para o reservatório de oxigênio com válvula de reenchimento; b: bolsa inflável; c: válvula do paciente; d: válvula limitadora de pressão (atua somente na inspiração); e: porta exalatória; e f: conexão para o paciente.

Tabela 1 – Características dos reanimadores manuais para adultos descritas pelos fabricantes.

Reanimador manual	Tipo de válvula	Tipo do balão	Capacidade do balão, mL	Válvula limitadora de pressão, cmH ₂ O	Válvula unidirecional inspiratória	Conexão para paciente
1. Ambu Silicone Resuscitator	diafragma	silicone	1.500	-	sim	Swivel 360°
2. Ambu SPUR	diafragma	silicone	1.500	-	sim	Swivel 360°
3. Hudson RCI Lifesaver	bico de pato	silicone	1.600	-	sim	Swivel 360°
4. J.G. Moriya	diafragma	silicone	1.700	40 ± 5 até 75	sim	fixa
5. Oxigel	mola e disco	vinil	1.200	40	sim	fixa
6. Protec Silicone Básico	diafragma	silicone	1.600	35-45	sim	fixa
7. RWR	bico de pato	silicone	2.500	35-45	sim	fixa
8. Unitec	diafragma	vinil	1.000	ND	sim	fixa

ND: informação não disponível. Obs.: do ano de 2006 até o momento da redação do presente estudo, os aparelhos 1, 2, 3, 4 e 7 não sofreram alterações significativas. No aparelho 5, a conexão atual para o paciente é do tipo swivel. No aparelho 6, o silicone foi mudado de azul para transparente. No aparelho 8, a capacidade do balão aumentou de 1.000 para 1.500 mL.

Foram avaliados oito RMs, sendo cinco fabricados no Brasil (J.G. Moriya, São Paulo; Oxigel, São Paulo; Protec Equipamentos Médico-Hospitalares, São Paulo; RWR Equipamentos Hospitalares, São Bernardo do Campo; e Unitec Ind. e Com. de Aparelhos Hospitalares Ltda., São Paulo), dois na Dinamarca (Ambu® Silicone Resuscitator e Ambu® SPUR; Ambu A/S, Ballerup, Dinamarca) e um nos EUA (Hudson RCI® Lifesaver; Hudson RCI, Durham, NC, EUA). Os RMs testados foram emprestados pelos fabricantes ou representantes nacionais. Todos os modelos ainda são comercializados, e as atualizações realizadas nos equipamentos desde a realização do presente estudo até a sua redação estão descritas na Tabela 1.

Como não existe uma norma brasileira definindo as características para fabricação e comercialização de RMs, para a presente avaliação, foram usados critérios da ASTM, *Designation* F920-93,⁽⁷⁾ equivalente aos da *International Organization for Standardization* 8382,⁽¹¹⁾ utilizada em outros países. Os seguintes critérios foram avaliados: a resistência imposta pela válvula do paciente durante as fases inspiratória e expiratória; o funcionamento da válvula limitadora de pressão (VLP); e volume corrente (V_T) entregue pelo RM em um simulador do sistema respiratório. De acordo com os critérios da ASTM, os itens avaliados devem obedecer as seguintes especificações: queda de pressão inspiratória e expiratória < 5 cmH₂O na presença de um fluxo de 50 L/min, determinando uma resistência < 6 cmH₂O . L⁻¹ . s⁻¹; a utilização de VLP não é obrigatória para RM adulto, mas,

se disponível, deve poder ser fechada; oferta de $V_T \geq 600$ mL para pacientes adultos (peso ≥ 40 kg) com resistência de 20 cmH₂O . L⁻¹ . s⁻¹ e complacência de 0,02 L/cmH₂O com o operador usando somente uma mão (tamanho máximo da mão de 185 mm).

O sistema de medidas foi constituído por um tubo plástico onde foram adaptados os sensores de pressão e de fluxo (Figura 2). Os sensores tiveram seus sinais amplificados e armazenados em um microcomputador para posterior análise em um aplicativo desenvolvido no *software* Labview® (National Instruments, TX, EUA). A frequência de amostragem do sinal foi de 200 Hz.

Para as medidas da resistência inspiratória e expiratória, foi conectado um ventilador mecânico (Bear 5®; Bear Medical Systems, Riverside, CA, EUA) a uma das extremidades do tubo plástico com os sensores (Figura 2). O ventilador foi ajustado em modo volume controlado, fluxo inspiratório constante de 60 L/min e PEEP de zero cmH₂O. Para a resistência expiratória, o conector do paciente do RM foi adaptado à outra extremidade do tubo plástico, e o ar do ventilador saía pela porta expiratória para o ar ambiente (Figura 2). Na avaliação da resistência inspiratória, o RM foi desmontado e apenas a porção proximal do conjunto, sem o balão, foi utilizada (Figura 2). A parte do RM que se conecta ao balão foi adaptada à outra extremidade do tubo plástico, e o ar saía pelo conector do paciente para o ar ambiente. A VLP, quando presente, foi ocluída.

Não foi feito o teste com o RM modelo Ambu® Silicone Resuscitator porque o aparelho não pôde ser desmontado. As duas resistências foram calculadas pela diferença entre a pressão proximal e distal à válvula (a pressão distal não foi medida, pois era igual a zero, já que o sistema estava aberto para o ar ambiente), dividida pelo fluxo medido.

Para o teste do V_T , os RMs foram conectados a um tubo plástico com os sensores, e esse tubo a uma cânula traqueal de diâmetro 8,5 mm (Rusch, Montevideu, Uruguai), cuja porção distal, com o balonete insuflado, era adaptada no interior de outro tubo plástico que se conectava a um simulador do sistema respiratório (TTL 2600®; Michigan Instruments®, Grands Rapids, MI, EUA; Figura 2). O simulador permitia o ajuste da complacência dos folios através de molas; para o ajuste da resistência, foram utilizados resistores não lineares.

Quatro voluntários, fisioterapeutas de UTI da cidade de São Paulo, sendo dois homens e duas mulheres, operaram os RMs. O tamanho da mão dominante (do punho até a ponta do

terceiro dedo) desses profissionais era de 200 mm para o homem 1, 188 mm para o homem 2, 175 mm para a mulher 1 e 160 mm para a mulher 2. Os fisioterapeutas foram orientados a insuflar o modelo como se estivessem ventilando um paciente, primeiro com uma e depois com as duas mãos, com os oito RMs, que foram avaliados em sequência aleatória, em duas situações de resistência e complacência: 1) condição “ASTM” – complacência de 0,02 L/cmH₂O e resistência de 20 cmH₂O . L⁻¹ . s⁻¹, de acordo com a norma da ASTM;⁽⁷⁾ e 2) condição “normal” – complacência de 0,05 L/cmH₂O e resistência de 5 cmH₂O . L⁻¹ . s⁻¹, simulando um paciente sem doença pulmonar.

Para o cálculo do V_T , foram analisados três ciclos respiratórios, aleatoriamente escolhidos, entre os ciclos gravados (mínimo de 10 por condição teste). Como cada voluntário (total de quatro) manipulou oito RMs, com uma e com duas mãos, e em dois cenários clínicos distintos (condição ASTM e normal), foram realizadas 128 condições teste.

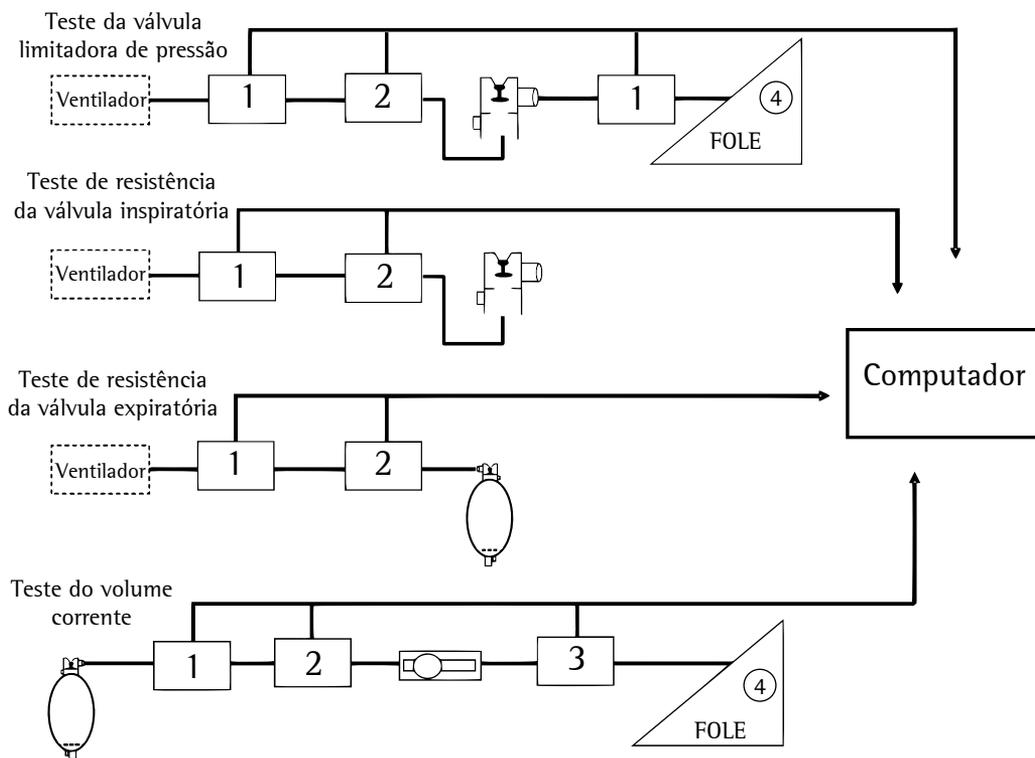


Figura 2 - Representação esquemática do sistema experimental.

1: sensor de fluxo proximal ou distal; 2: sensor de pressão; 3: resistência; e 4: sensor de pressão alveolar.

Dos oito RMs, cinco estavam equipados com VLP e foram submetidos a esse teste. O ventilador, conectado em uma das extremidades do sistema de medidas (com sensor de fluxo e pressão), foi ajustado no modo volume controlado, com fluxo inspiratório constante de 20 L/min, V_T de 1.800 mL e PEEP de zero cmH_2O . Na outra extremidade, foi conectada uma parte do RM e, na sequência, outro sensor de fluxo (distal) e o simulador (Figura 2). O alarme de pressão do ventilador mecânico foi desativado. Foi avaliada a pressão na qual a VLP se abria e permitia o vazamento de ar (momento que podia ser identificado quando o fluxo no sensor distal caía em relação ao proximal), a qual foi denominada “pressão de abertura” e em qual valor de pressão todo ar enviado pelo ventilador passava apenas pela VLP (momento no qual o fluxo distal era igual à zero), que foi denominada “pressão máxima”. O funcionamento da válvula foi considerado adequado se a pressão de abertura ocorresse no intervalo de pressão sugerido pelos fabricantes, em geral, valores maiores do que 35-40 cmH_2O (Tabela 1).

Para cada RM, somente um valor de resistência inspiratória e expiratória foi mostrado, pois a variação era desprezível entre os ciclos. O teste da VLP foi realizado apenas uma vez por RM. Os valores de V_T foram mostrados como média e desvio-padrão e avaliados através de uma análise multivariada de regressão linear mista (*mixed model*) para cada uma das quatro condições estudadas: V_T com uma mão nas condições ASTM e normal e V_T com duas mãos nas mesmas duas condições. Os fisioterapeutas e os RMs foram avaliados como efeitos fixos. Foi realizada uma análise *post hoc* com correção de Sidak para a comparação dos valores de V_T entre os fisioterapeutas e entre os RMs. Para essa análise, foi usado o pacote estatístico *Statistical Package for the Social Sciences*, versão 17 para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). Foram considerados significantes os valores de $p < 0,05$.

Resultados

Na Tabela 1, são apresentadas as características dos RMs testados. Em relação ao tipo da válvula do paciente, predominou o tipo diafragma e, em relação ao material do balão, o silicone. A capacidade do balão de cada RM era variável (1.000-2.500 mL). Os três RMs importados não dispunham de VLP, presente nos cinco equipamentos nacionais, sendo que, no da

marca RWR, a VLP podia ser fechada sem que ocorresse vazamento. Outra diferença observada entre os RMs importados e nacionais foi o fato de que o conector do paciente era fixo nos cinco reanimadores brasileiros, enquanto, nos importados, esse era do tipo “swivel 360°”.

Na Tabela 2, estão descritos os resultados dos testes que avaliaram as resistências da válvula do paciente, durante a inspiração e expiração, e o funcionamento da VLP. Apenas a resistência expiratória do RM da marca Protec excedeu o limite estabelecido pelos critérios da ASTM ($< 6 \text{ cmH}_2\text{O} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$). As demais resistências dos RMs testados estavam de acordo com as normas, sendo o maior valor de resistência inspiratória encontrado no RM da Oxigel ($5,69 \text{ cmH}_2\text{O} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$). A pressão da abertura da VLP (presente em cinco dos RMs) foi baixa ($< 17 \text{ cmH}_2\text{O}$), e o valor de sua pressão máxima variou de 32,0-55,9 cmH_2O .

O valor médio de V_T ofertado pelos RMs (Tabela 3) e pelos fisioterapeutas (Tabela E1, disponível no site do Jornal Brasileiro de Pneumologia, http://www.jornaldepneumologia.com.br/detalhe_artigo.asp?id=2212) foi variável. Nas situações avaliadas (manipulação dos oito RMs, com uma e duas mãos, e em dois cenários clínicos distintos, condição ASTM e normal), houve diferenças significantes ($p < 0,001$) tanto entre os RMs, quanto entre os fisioterapeutas. Todos os RMs, sempre que manipulados com uma mão, ofertaram um V_T inferior ao valor preconizado pela norma americana ($\geq 600 \text{ mL}$, na condição ASTM). Apenas os dois modelos do fabricante Ambu A/S ofertaram $V_T \geq 600 \text{ mL}$, utilizando somente uma mão; porém, somente durante a simulação da condição clínica normal. Mesmo manipulando o RM com as duas mãos, os RMs dos fabricantes Oxigel e RWR, na condição clínica ASTM, não ofertaram o V_T mínimo, enquanto que os dos fabricantes Protec e Unitec, independentemente do cenário clínico simulado, ofertaram $V_T < 600 \text{ mL}$.

Ainda, observando os resultados expressos na Tabela 3, é possível verificar que os valores de V_T na situação clínica normal foram, no geral, maiores do que na condição ASTM, que simula uma condição pulmonar com menor complacência e maior resistência, e que a maioria dos V_T obtidos com os RMs sem VLP

foram superiores em relação aos obtidos com os RMs com VLP.

Discussão

Os principais resultados do presente estudo podem ser resumidos nos seguintes itens: 1) as resistências (inspiratória e expiratória) da válvula do paciente obedeceram aos padrões estabelecidos pela norma americana, com exceção de um RM; 2) os oito RMs avaliados não ofertaram o V_T mínimo em condições padronizadas pela mesma norma ($V_T \geq 600$ mL, com uma mão, na condição clínica ASTM); 3) manipular o RM com as duas mãos não resolveu o problema em quatro RMs (o V_T permaneceu < 600 mL); e 4) a VLP presente nos RMs nacionais determinou, no geral, o fornecimento de um V_T menor em relação aos RMs sem VLP.

No Brasil, existem poucos estudos publicados avaliando RMs para pacientes adultos, comumente utilizados em UTIs brasileiras.^(5,12,13) Embora esses estudos tenham investigado características importantes, como, por exemplo, a fração de oxigênio ofertada pelos RMs com e sem o reservatório de oxigênio, o presente estudo avaliou outras propriedades igualmente importantes que ainda não haviam sido relatadas na literatura nacional.

Em relação à avaliação da resistência da válvula do paciente na inspiração e na expiração, todos os RMs testados estavam dentro das especificações da ASTM, com exceção do RM do fabricante Protec, que apresentou resistência expiratória de $7,91 \text{ cmH}_2\text{O} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$. Esse resultado não surpreende, uma vez que outros estudos internacionais já haviam descrito equipamentos com resistências da válvula do paciente superiores ao recomendado.^(14,15) É importante ressaltar que quanto maior a resistência expiratória, mais prolongada se torna

a expiração, o que pode provocar aprisionamento de ar (auto-PEEP) e risco de barotrauma,⁽¹⁵⁾ principalmente quando o RM é manipulado com alta frequência respiratória e alto V_T .

Para o teste do V_T com uma e duas mãos, foram escolhidos voluntários de ambos os sexos, pois se sabe que o V_T obtido varia com o sexo do operador (V_T menor nos operadores do sexo feminino).⁽¹⁶⁾ Houve grande variabilidade entre as médias dos V_T dentre os RMs testados, o que já havia sido observado em outros estudos.⁽¹⁷⁾ Observamos que alguns RMs nacionais ofertaram um V_T baixo mesmo com uso das duas mãos, que determina maior V_T do que o uso de somente uma mão.^(2,17,18) Outros autores já haviam relatado, mesmo em simulações com complacência normal, valores de V_T menores do que 600 mL.⁽¹⁷⁾ Entretanto, no estudo de Mazzolini et al.,⁽¹⁰⁾ que avaliou 16 RMs descartáveis fabricados no exterior, apenas três RMs não ofertaram o V_T mínimo preconizado pela ASTM (≥ 600 mL).

Possivelmente, vários fatores influenciaram os resultados referentes ao V_T . Um fator que parece ter determinado valores elevados de V_T foi o tamanho das mãos de um dos fisioterapeutas (200 mm, medida superior à recomendada pelas normas, Homem 1, Tabela E1, disponível no site do Jornal Brasileiro de Pneumologia, http://www.jornaldepneumologia.com.br/detalhe_artigo.asp?id=2212). Essa associação entre o V_T entregue e o tamanho das mãos já foi descrita por outros autores.^(6,8,17,18) Fatores que poderiam determinar volumes baixos são o tamanho⁽¹⁸⁾ e o material do balão do reanimador testado.⁽⁸⁾ O volume de ar no balão não é totalmente insuflado para o paciente quando ele é comprimido, sendo que, genericamente, o volume do balão deve ser duas vezes maior que o volume que se quer insuflar.⁽⁸⁾

Tabela 2 – Resistências inspiratória e expiratória da válvula para o paciente e avaliação da válvula limitadora de pressão.

Reanimador manual	Resistência Inspiratória, $\text{cmH}_2\text{O} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$	Resistência expiratória, $\text{cmH}_2\text{O} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$	Válvula limitadora: pressão de abertura/pressão máxima, cmH_2O
1. Ambu	2,96	3,29	N/A
2. Ambu Spur	-	3,17	N/A
3. Hudson/RCI	3,16	4,42	N/A
4. Moriya	2,11	3,08	16,6/55,9
5. Oxigel	5,69	3,69	13,4/37,6
6. Protec	2,77	7,91	7,2/33
7. RWR	2,66	3,62	6,1/32
8. Unitec	1,54	1,75	14,6/47,3

Tabela 3 – Volume corrente (V_T) na situação normal e de acordo com os critérios da *American Society of Testing Materials* (ASTM).^a

Condição	Reanimador manual							
	Ambu	Ambu S	Hudson/RCI	Moriya	Oxigel	Protec	RWR	Unitec
Situação ASTM ^b								
V_T com 1 mão	537 ± 81	525 ± 99	519 ± 98	493 ± 71	468 ± 55	430 ± 70 ^{***}	487 ± 85	317 ± 49 ^{***}
V_T com 2 mãos	694 ± 78	694 ± 51	658 ± 108	637 ± 72	509 ± 62 ^{***}	511 ± 58 ^{***}	577 ± 78	417 ± 45 ^{***}
Situação normal ^c								
V_T com 1 mão	621 ± 107	631 ± 92	570 ± 87 [*]	526 ± 57 ^{**}	533 ± 85 ^{**}	506 ± 60 ^{***}	550 ± 100 ^{***}	387 ± 55 ^{***}
V_T com 2 mãos	760 ± 114	804 ± 105	710 ± 86	666 ± 67 ^{**}	650 ± 45 ^{**}	588 ± 38 ^{***}	697 ± 97	511 ± 67 ^{***}

^aValores expressos em média ± dp, a partir de 3 medidas, em mL. ^bComplacência = 0,02 L/cmH₂O; e resistência = 20 cmH₂O . L⁻¹ . s⁻¹. ^cComplacência = 0,05 L/cmH₂O; e resistência = 5 cmH₂O . L⁻¹ . s⁻¹. p < 0,05 em relação aos equipamentos sem válvula: ^{*}Ambu; ^{**}Ambu S; e ^{***}Hudson/RCI.

Um balão de material pouco complacente (como o polivinil) pode determinar um V_T menor.⁽⁸⁾ No nosso estudo, o RM que ofertou os menores V_T (Unitec) tinha o balão com o menor volume e que era, ainda, constituído de polivinil. É importante ressaltar que o V_T dos RMs nacionais foi, no geral, menor do que o dos importados, com exceção do RM do fabricante RWR, que apresentou V_T maiores, provavelmente porque a capacidade do balão era de 2.500 mL.

Poderia ser questionado se o baixo V_T encontrado para alguns RMs ocorreu devido à fadiga dos voluntários. No entanto, no estudo de Hess et al.,⁽¹⁶⁾ que avaliou o efeito da fadiga determinada por uma ventilação com RM por um período de 30 minutos em uma situação de baixa complacência (20 mL/cmH₂O), não foi observada uma redução do V_T após 30 minutos para os 14 voluntários avaliados. Considerando que, em nosso estudo, o tempo total de teste para cada um dos RM foi de cerca de um minuto, o que determinaria um total de oito minutos para cada uma das quatro situações avaliadas (duas situações de impedância com uma ou com duas mãos) e que ainda havia um período de descanso entre cada medida, parece pouco provável que a ocorrência de fadiga tenha influenciado os resultados.

Como esperado, o V_T obtido na simulação de um paciente “normal” foi superior ao encontrado nos testes com os ajustes de complacência e resistência padronizados pela norma americana, que simulavam um paciente com baixa complacência e alta resistência, que comprovadamente determinam um menor V_T .⁽¹⁷⁾

A presença da VLP nos RMs nacionais possivelmente prejudicou seu desempenho. Todos RMs brasileiros tinham a VLP e, em somente um deles, a válvula podia ser fechada. A abertura inicial das válvulas de todos os dispositivos ocorreu em pressões reduzidas, com valores abaixo do especificado, determinando vazamento durante a insuflação, o que pode explicar, em parte, o menor V_T obtido com os RMs com VLP. Esse resultado pode ser considerado uma falha grave, pois pode impedir a adequada ventilação de pacientes com complacência pulmonar baixa ou com resistência de vias aéreas elevada, como, por exemplo, no caso de pacientes com edema pulmonar e crise asmática, respectivamente.

Segundo alguns autores, a presença da VLP não traz segurança adicional para o paciente adulto,⁽⁹⁾

já que o risco de barotrauma não está associado somente às pressões de pico elevadas durante a inspiração.⁽¹⁹⁾ Inclusive a norma americana⁽⁷⁾ dispensa o uso do dispositivo regulador de pressão para os RMs para adultos e, se presente, determina que a válvula possa ser travada e que o seu modo de fechamento deva ser bem evidente para o operador.^(6,7) Mesmo no caso dos RMs para pacientes da faixa neonatal/pediátrica, para os quais é recomendada a presença da válvula para limitar a pressão em valores inferiores a 40 ± 5 cmH₂O,^(7,20) o funcionamento inadequado da VLP também pode comprometer a ventilação.⁽²⁾

São consideradas limitações do nosso estudo a realização de todos os testes com apenas uma unidade de cada RM (porém, todos os RMs eram novos, sem uso prévio); o teste da resistência da válvula do paciente foi realizado com fluxo de 60 L/min, em vez de 50 L/min, valor esse preconizado pela ASTM, o que pode dificultar a comparação com outros estudos; e, como o presente estudo foi realizado em 2006, alguns modelos de RM sofreram alterações (Tabela 1), o que pode ter modificado seus desempenhos. Tal fato provavelmente deve ser verdadeiro para o RM do fabricante Unitec, que teve a capacidade do balão aumentada significativamente (Tabela 1).

Apesar das limitações do estudo, acreditamos que são apontadas deficiências importantes dos RMs fabricados no Brasil, principalmente referentes ao funcionamento da VLP (a maioria não pôde ser travada e apresentou abertura precoce), que, em algumas situações clínicas, podem comprometer a ventilação de pacientes críticos. Os resultados apresentados indicam a necessidade de que, para se ofertar um V_T adequado, as duas mãos devem comprimir o RM e que, quando o RM permitir, a VLP deve ser mantida fechada. Acreditamos que os resultados obtidos no presente estudo poderão auxiliar na realização de futuros testes e no aprimoramento dos RMs nacionais.

Referências

1. White GC. Emergency resuscitation equipment. In: White GC, editor. *Equipment Theory for Respiratory Care*. Clifton Park: Thomson/Delmar Learning; 2005. p. 249-99.
2. Oliveira PM, Almeida-Junior AA, Almeida CC, Ribeiro MA, Ribeiro JD. Fatores que afetam a ventilação com o reanimador manual autoinflável: uma revisão sistemática. *Rev Paul Pediatr*. 2011;29(4):645-55.
3. Maxwell L, Ellis ER. The effects of three manual hyperinflation techniques on pattern of ventilation in a test lung model. *Anaesth Intensive Care*. 2002;30(3):283-8. PMID:12075634

4. Stiller K. Physiotherapy in intensive care: towards an evidence-based practice. *Chest*. 2000;118(6):1801-13. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.118.6.1801> PMID:11115476
5. Godoy AC, Vieira RJ, Vieira Neto RJ. Oxygen outflow delivered by manually operated self-inflating resuscitation bags in patients breathing spontaneously. *J Bras Pneumol*. 2008;34(4):212-6. PMID:18425257
6. Dorsch JA, Dorsch SE. Manual Resuscitators. In: Dorsch JA, Dorsch SE, editors. *Understanding Anesthesia Equipment*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994. p. 225-38.
7. ASTM International. ASTM Standard F920-93 Standard Specification for Minimum Performance and Safety Requirements for Resuscitators Intended for Use with Humans. West Conshohocken: ASTM International; 1999.
8. Hess DR. Manual and Gas-Powered Resuscitators. In: Branson RD, Hess DR, Chatburn RL, editors. *Respiratory Care Equipment*. Philadelphia: Lippincott; 1999. p. 187-204. PMID:10369141
9. Eaton JM. Medical technology. Adult manual resuscitators. *Br J Hosp Med*. 1984;31(1):67-70. PMID:6697045
10. Mazzolini DG Jr, Marshall NA. Evaluation of 16 adult disposable manual resuscitators. *Respir Care*. 2004;49(12):1509-14. PMID:15571642
11. International Organization for Standardization. International Standard ISO 8382: 1988(E). Resuscitators intended for use with humans. New York: American National Standards Institute; 1988.
12. de Godoy AC, Vieira RJ. Comparison of the FiO₂ delivered by seven models of the self-inflating bag-mask system. *Rev Bras Anestesiol*. 2009;59(1):21-7. PMID:19374212
13. Godoy AC, Vieira RJ, De Capitani EM. Alterations in peak inspiratory pressure and tidal volume delivered by manually operated self-inflating resuscitation bags as a function of the oxygen supply rate. *J Bras Pneumol*. 2008;34(10):817-21. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132008001000010> PMID:19009215
14. Barnes TA, McGarry WP 3rd. Evaluation of ten disposable manual resuscitators. *Respir Care*. 1990;35(10):960-8. PMID:10145334
15. Hess D, Simmons M. An evaluation of the resistance to flow through the patient valves of twelve adult manual resuscitators. *Respir Care*. 1992;37(5):432-8. PMID:10145632
16. Hess D, Simmons M, Blaukovich S, Lightner D, Doyle T. An evaluation of the effects of fatigue, impedance, and use of two hands on volumes delivered during bag-valve ventilation. *Respir Care*. 1993;38:271-5.
17. Hess D, Spahr C. An evaluation of volumes delivered by selected adult disposable resuscitators: the effects of hand size, number of hands used, and use of disposable medical gloves. *Respir Care*. 1990;35:800-5. PMID:10145317
18. Hess D, Goff G, Johnson K. The effect of hand size, resuscitator brand, and use of two hands on volumes delivered during adult bag-valve ventilation. *Respir Care*. 1989;34:805-10.
19. Ricard JD. Manual ventilation and risk of barotrauma: primum non nocere. *Respir Care*. 2005;50(3):338-9. PMID:15779151
20. Zaconeta CAM, Borges MBS, Souza DVB, Marques MG. Avaliação do pico de pressão e da frequência respiratória durante o uso de balão autoinflável por socorristas do Corpo de Bombeiros em um modelo de pulmão neonatal pré-termo. *Rev Paul Pediatr*. 2010;28(1):5-9. <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-05822010000100002>

Sobre os autores

Tatiana de Arruda Ortiz

Fisioterapeuta. Laboratório de Investigação Médica 09, Pneumologia (LIM09) Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Germano Forti Junior

Fisioterapeuta. Laboratório de Investigação Médica 09, Pneumologia (LIM09) Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Márcia Souza Volpe

Professora Adjunta. Departamento de Fisioterapia Aplicada, Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba (MG) Brasil.

Marcelo do Amaral Beraldo

Fisioterapeuta. Laboratório de Investigação Médica 09, Pneumologia (LIM09) Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Marcelo Britto Passos Amato

Médico Supervisor. UTI Respiratória, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Carlos Roberto Ribeiro Carvalho

Professor Titular de Pneumologia. Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Mauro Roberto Tucci

Médico. Laboratório de Investigação Médica 09, Pneumologia (LIM09) Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; e Hospital do Câncer A.C. Camargo, São Paulo (SP) Brasil.

Apneia obstrutiva do sono e asma*

Obstructive sleep apnea and asthma

Cristina Salles, Regina Terse-Ramos, Adelmir Souza-Machado, Álvaro A Cruz

Resumo

Tem-se observado que sintomas dos distúrbios respiratórios do sono, especialmente a síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS), são comuns em asmáticos; além disso, associam-se com a gravidade da asma. Sabe-se que durante a noite tende a haver maior gravidade dos sintomas da asma, assim como uma maior proporção de mortalidade durante a noite e as primeiras horas da manhã. Sintomas noturnos ocorrem entre 60-74% dos pacientes com asma e são marcadores de controle inadequado da doença. Vários mecanismos fisiopatológicos são relacionados a esse agravamento. A SAOS está incluída entre os fatores mais importantes. A investigação da SAOS em pacientes com asma deve ser realizada sempre que não houver um controle adequado dos sintomas noturnos da asma com o tratamento recomendado por diretrizes. Há evidências da literatura que sugerem que o uso de pressão positiva contínua nas vias aéreas pode contribuir para o controle da asma, quando o paciente asmático tem apneia obstrutiva do sono e sua asma não está controlada.

Descritores: Apneia; Apneia do sono tipo obstrutiva; Asma.

Abstract

Symptoms of sleep-disordered breathing, especially obstructive sleep apnea syndrome (OSAS), are common in asthma patients and have been associated with asthma severity. It is known that asthma symptoms tend to be more severe at night and that asthma-related deaths are most likely to occur during the night or early morning. Nocturnal symptoms occur in 60-74% of asthma patients and are markers of inadequate control of the disease. Various pathophysiological mechanisms are related to the worsening of asthma symptoms, OSAS being one of the most important factors. In patients with asthma, OSAS should be investigated whenever there is inadequate control of symptoms of nocturnal asthma despite the treatment recommended by guidelines having been administered. There is evidence in the literature that the use of continuous positive airway pressure contributes to asthma control in asthma patients with obstructive sleep apnea and uncontrolled asthma.

Keywords: Apnea; Sleep apnea, obstructive; Asthma.

Asma

A asma é uma doença inflamatória crônica com múltiplos fenótipos relacionados à predisposição genética e interações ambientais variadas, persistindo uma grande lacuna no conhecimento da sua causalidade complexa e, conseqüentemente, na sua prevenção primária.⁽¹⁾ Estima-se um gasto anual com asma de US\$ 11 bilhões nos EUA, onde metade desse montante é usado com hospitalizações.⁽²⁾ Menos de 20% dos asmáticos têm a forma grave da doença, mas consomem 80% dos recursos destinados à asma.⁽²⁾

A asma é a quarta causa de hospitalização pelo Sistema Único de Saúde.⁽³⁾ Um estudo multicêntrico mostrou que o Brasil encontra-se em oitavo lugar, com uma prevalência média de 20%.⁽⁴⁾ Aproximadamente 45% dos adultos que têm asma apresentam outra doença crônica, como hipertensão, diabetes e depressão.⁽⁵⁾ Além disso, cerca de 2,5 mil pessoas morrem por ano por causa da asma.⁽⁶⁾ Em 2011, do total de 177,8 mil internações no Sistema Único de Saúde em decorrência da asma, 77,1 mil foram crianças.⁽⁶⁾

* Trabalho realizado no Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Salvador (BA) Brasil. Endereço para correspondência: Cristina Salles. Avenida Professor Magalhães Neto, Centro Médico Hospital da Bahia, Sala 2010, CEP 41820-011, Salvador, BA, Brasil.

Tel./Fax: 55 71 2109-2210. E-mail: dra.cristinasalles@gmail.com

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia (FAPESB).

Recebido para publicação em 27/3/2013. Aprovado, após revisão, em 14/6/2013.

Síndrome da apneia obstrutiva do sono

A síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) caracteriza-se por episódios de obstrução completa ou parcial das vias aéreas superiores (VAS) que ocorrem durante o sono.⁽⁷⁾ A SAOS induz hipoxemia, retenção de gás carbônico, alteração na estrutura autonômica normal e respostas hemodinâmicas durante o sono.⁽⁸⁾ Segundo Young et al.,⁽⁹⁾ a SAOS acomete 4% dos homens e 2% das mulheres. No Brasil, acomete 32,9% adultos, sendo 40,6% dos homens e 26,1% das mulheres.⁽¹⁰⁾ Kapur et al.⁽¹¹⁾ demonstraram que a média anual de custos médicos para os pacientes com SAOS que não têm diagnóstico é de US\$ 2.720, aproximadamente o dobro do que tem sido visto em pacientes que têm diagnóstico e tratamento para distúrbio respiratório do sono. Acredita-se que a SAOS, quando não diagnosticada e tratada adequadamente, gera um gasto adicional anual de US\$ 3,4 bilhões nos EUA.⁽¹¹⁾ A falta de diagnóstico em casos graves de SAOS é alarmante devido às comorbidades associadas e ao risco de morte súbita.⁽¹²⁾

Pacientes com SAOS tendem a apresentar as VAS em formato circular, opondo-se ao formato em elipse nos indivíduos normais.⁽¹³⁾ Os sítios obstrutivos das VAS mais frequentemente acometidos em pacientes adultos são região velofaríngea, em 78% dos casos; estreitamento orofaríngeo, em 35%; e estreitamento hipofaríngeo, em 54%. Obstruções em um único nível foram observadas em 48%, enquanto foram observadas obstruções multiníveis em 52%.⁽¹⁴⁾ Uma anatomia desproporcional da cavidade oral, seja por aumento de tecidos moles (principalmente do volume da língua), seja por hipodesenvolvimento da estrutura óssea bimaxilar, pode ser suspeitada aplicando a classificação de Mallampati modificada.⁽¹⁵⁾ Essa classificação foi modificada por Samsoon e Young (Figura 1).^(16,17) As estruturas faríngeas passaram a ser classificadas em quatro tipos: classe I: quando o palato mole, as tonsilas palatinas, a úvula e os pilares anterior e posterior da orofaringe são visíveis; classe II: todas as estruturas de classe I são visíveis, exceto os pilares da orofaringe; classe III: apenas a base da úvula é visível; e classe IV: a úvula não pode ser vista, e apenas o palato duro é visível.⁽¹⁶⁾

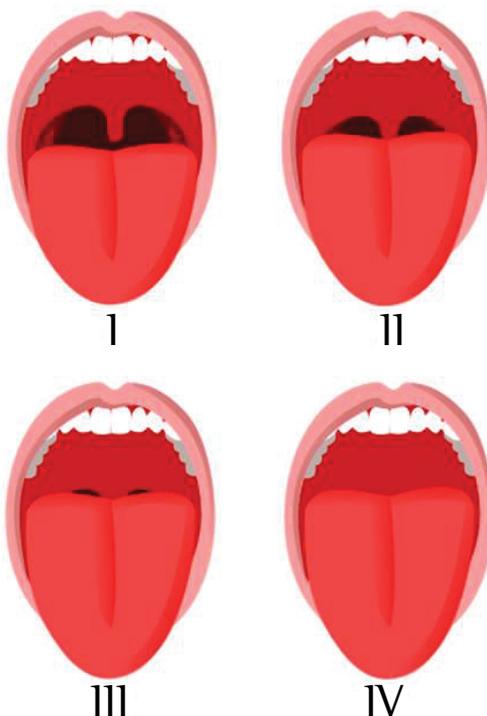


Figura 1 – Escore de Mallampati modificada.⁽¹⁷⁾

Autor Jmarchn, 11 de janeiro de 2013. A permissão é concedida para copiar, distribuir e/ou modificar este documento sob os termos do GNU Free Documentation Licence – Versão 1.2 ou qualquer versão posterior publicada pela Free Software Foundation.

Binômio SAOS-asma

Introdução

A primeira publicação sobre asma e SAOS foi um relato de caso descrito por Hudgel & Shrucard em 1979.⁽¹⁸⁾ Ekici et al.⁽¹⁹⁾ realizaram um estudo com 7.469 adultos; desses, 2.713 tinham história de asma. Observaram que tanto o ronco (OR = 1,7) quanto a apneia referida (OR = 2,7) foram mais prevalentes em pacientes com história de asma quando comparados com os que não tinham história de asma. Larsson et al.⁽²⁰⁾ avaliaram 46 pacientes com história de tosse crônica, expectoração ou chiado periódico. Desses, 52% tinham história de ronco e apresentaram índice de apneia e hipopneia (IAH) ≥ 10 eventos/hora de sono. Naquele estudo, a SAOS foi associada à sibilância em 21% dos casos, e a asma foi associada à SAOS em 17% dos casos.⁽²⁰⁾ Byun et al.⁽²¹⁾ selecionaram 176 adultos que apresentavam as seguintes queixas: ronco habitual, sonolência excessiva diurna (SED), sensação de engasgos durante o sono, fragmentação do sono, sono não

reparador, fadiga durante o dia e dificuldade para se concentrar. Esses pacientes foram encaminhados para realizar avaliação clínica e polissonografia. Observaram que 111 (66%) apresentaram 10 > IAH > 5 eventos/h, e 72 (43%) tiveram IAH > 15 eventos/h. Dentre os pacientes que apresentaram IAH > 5 eventos/h, 37 (33,6%) também tinham o diagnóstico de asma moderada a grave.⁽²¹⁾

Tanto a apneia obstrutiva do sono (AOS) quanto a asma podem resultar em sono fragmentado e SED.⁽²²⁾ Calhoun et al.⁽²²⁾ estudaram 700 crianças e constataram que 13,3% das que tinham SED também apresentavam diagnóstico de asma. Os preditores independentes para SED foram circunferência abdominal (OR = 1,4), relato de ansiedade/sintomas depressivos (OR = 2,9), dificuldade em adormecer (OR = 1,7) e histórico de asma (OR = 2,4). Em outro estudo, foi observado que o nível de comprometimento da qualidade do sono das crianças com asma foi muito maior do que nos controles (33 vs. 0; $p < 0,01$).⁽²³⁾ A SED foi maior nas crianças asmáticas do que as do grupo controle (19 vs. 14; $p < 0,05$).⁽²³⁾ Essa SED pode ser explicada pelos episódios recorrentes de tosse e dispneia durante o sono, característicos da asma.⁽²³⁾ Deve-se considerar que tanto a asma quanto a SAOS envolvem despertares frequentes associados a limitações funcionais no fluxo de ar e aumento do esforço respiratório, com a consequente dessaturação durante o sono.⁽¹⁹⁾

Distúrbios respiratórios do sono vs. controle da asma

A SAOS em pacientes com asma comporta-se como um mecanismo que favorece a resistência ao controle da asma,⁽²⁴⁾ pois a redução do calibre das vias aéreas na asma noturna é frequentemente associada a fragmentação do sono e despertar precoce pela manhã, dificuldade em manter o sono e SED.⁽²⁵⁾ O aumento da pressão abdominal nos períodos de AOS favorece ao refluxo gastroesofágico (RGE), a hiper-reatividade e a inflamação brônquicas.⁽²⁶⁾ Os pacientes com asma de difícil controle podem ter um incremento dos episódios da AOS e dessaturação da oxi-hemoglobina, especialmente durante o sono *rapid eye movement*.⁽²⁴⁾ De acordo com os motivos citados acima, o *National Asthma Education and Prevention Program* dos EUA recomenda que pacientes com asma de difícil controle sejam investigados quanto a SAOS.⁽²⁷⁾

Teodorescu et al.⁽²⁸⁾ observaram que a SAOS esteve associada a 3,6 vezes mais chances de se ter asma não controlada. Janson et al.⁽²⁹⁾ observaram uma associação da hiper-reatividade brônquica com fadiga diurna, SED, despertar precoce, maior percentual de tempo acordado durante a noite e menor eficiência de sono. O uso de teofilina foi relacionado ao aumento da prevalência de dificuldade para iniciar o sono e diminuição da eficiência do sono.⁽²⁹⁾ O VEF₁ correlacionou-se negativamente com fadiga diurna, enquanto o PFE correlacionou-se positivamente com o tempo de insônia e eficiência do sono.⁽²⁹⁾

Julien et al.⁽³⁰⁾ observaram que quanto maior a gravidade da asma, maior o IAH, ou seja, pacientes com asma grave tiveram IAH = 23,6 eventos/h; aqueles com asma moderada, IAH = 19,5 eventos/h; e aqueles com asma leve, IAH = 9,9 eventos/h ($p < 0,001$). Ao considerarem SAOS quando o IAH ≥ 15 eventos/h, observaram que 23 dos 26 (88%) pacientes com asma grave tiveram diagnóstico de SAOS, assim como 15 dos 26 (58%) pacientes com asma moderada e apenas 8 dos 26 (31%) do grupo controle sem asma. A média da SaO₂ noturna foi significativamente menor nos pacientes com asma grave vs. controles.⁽³⁰⁾ A elevada prevalência da SAOS em pacientes com asma grave sugere que o reconhecimento e o tratamento da SAOS podem ser elementos importantes na melhoria do controle da asma.⁽³⁰⁾ Aproximadamente 63% das crianças com asma grave também têm SAOS.⁽³¹⁾

Teodorescu et al.⁽³²⁾ observaram que pacientes asmáticos que faziam uso regular de corticoide inalatório em baixas doses apresentaram 2,29 mais chances de desenvolver SAOS do que os que não usavam corticoide inalatório; nos que faziam uso de doses médias de corticoide inalatório, a chance aumentou para 3,67; e naqueles que faziam uso de altas doses de corticoide inalatório, a chance aumentou para 5,43. Também tem sido demonstrada uma associação inversa entre SAOS e VEF₁.⁽³²⁾ Teodorescu et al.⁽³²⁾ afirmaram que as associações entre as doses de corticoide inalatório e SAOS podem estar associadas com os conhecidos efeitos adversos dos corticosteroides. Os autores sugerem que os corticoides inalatórios em pacientes com asma poderiam comprometer os músculos dilatadores das VAS, funcionando como um facilitador para a SAOS.⁽³²⁻³⁴⁾

Tem sido observado que 60-74% dos pacientes com asma apresentam sintomas noturnos, os quais funcionam como marcadores do controle inadequado da doença.⁽²⁵⁾ Em 1988, Guilleminault et al.,⁽³⁵⁾ ao estudarem pacientes com asma noturna e AOS, observaram que episódios de exacerbação da asma noturna foram inibidos com o tratamento preconizado para a SAOS, ou seja, *continuous positive airway pressure* (CPAP, pressão positiva contínua nas vias aéreas). Logo, os autores sugeriram que pacientes com SAOS apresentam um aumento do tônus vagal durante o sono, o que pode aumentar a chance da broncoconstrição à noite, que, por sua vez, pode ser inibida pela ação de CPAP. Posteriormente, Ciftci et al.⁽³⁶⁾ realizaram estudos polissonográficos em asmáticos com sintomas noturnos, apesar de usarem as medicações preconizadas pela *Global Initiative for Asthma*. Além desse quadro, aqueles pacientes também deveriam ter queixa de ronco há pelo menos 6 meses. De acordo com a polissonografia, 21 dos 43 pacientes (48,83%) tiveram SAOS, ou seja, IAH ≥ 5 eventos/h, e 19 dos 21 pacientes com SAOS apresentaram IAH ≥ 15 eventos/h; logo, foram encaminhados para o tratamento com CPAP, sendo constatada melhoria dos sintomas da asma noturna com o tratamento preconizado.⁽³⁶⁾

Hipóteses para a interação entre SAOS e asma

SAOS-obesidade-asma

A obesidade é considerada um dos fatores causais para a SAOS. Peppard et al.⁽³⁷⁾ avaliaram adultos em dois momentos diferentes (um basal e 4 anos depois). Os dados iniciais mostraram que indivíduos com índice de massa corpórea (IMC) ≥ 30 kg/m² (n = 268) apresentavam IAH = 7,4 eventos/h; aqueles com $30 < \text{IMC} \leq 25$ kg/m² (n = 241) tinham IAH = 2,6 eventos/h; e aqueles com IMC < 25 kg/m² (n = 181) tinham IAH = 1,2 eventos/h. Após 4 anos, 39 dos pacientes que não tinham SAOS moderada a grave (IAH ≥ 15 eventos/h) tiveram um acréscimo no peso em 3,9 kg. Dentre os 46 participantes que tinham SAOS moderada a grave, 17 ganharam uma média de 3,1 kg, mas não houve mudança significativa no IAH; dentre os que tinham IAH dentro da normalidade, houve um acréscimo médio no peso de 2,2 kg. Também observaram que o acréscimo

de peso correlacionou-se positivamente com o IAH, ou seja, um paciente que ganhe 10% do peso corporal tende a ter um aumento de aproximadamente 32% no IAH, assim como uma redução em 10% do peso implicou em uma redução de 26% no IAH. O ganho de 10% no peso corporal aumentou em 6 vezes a chance de desenvolver SAOS moderada a grave.⁽³⁷⁾

A elevada prevalência da SAOS em pacientes com asma parece estar associada à obesidade. Cottrell et al.⁽³⁸⁾ conduziram um estudo transversal com 17.994 crianças (4-12 anos de idade), das quais 14% tinham diagnóstico de asma. A prevalência de asma foi diretamente proporcional ao percentil do IMC das crianças. A prevalência de asma é maior entre as crianças que são obesas e ainda maior em crianças que têm obesidade mórbida. Sugere-se que, a partir de um certo limiar de obesidade, os fatores metabólicos participam na fisiopatologia da inflamação das VAS, assim como na hiper-reatividade brônquica, sendo capaz de interferir nas manifestações clínicas da asma.⁽³⁸⁾ Parece que a associação da asma com a SAOS piora o quadro clínico da asma, pois a SAOS pode estimular o ganho de peso corporal, desempenhando um papel significativo na gravidade da asma.⁽³⁹⁾ A SAOS interfere na homeostase dos lipídios e na inflamação sistêmica e, quando associada à obesidade, também afeta a regulação glicêmica, interferindo na sensibilidade à insulina, independentemente do IMC.⁽⁴⁰⁾ Komakula et al.⁽⁴¹⁾ observaram que pacientes com asma apresentam níveis de IMC, leptina e adiponectina associados à redução dos níveis do óxido nítrico exalado.

SAOS-inflamação sistêmica-asma

A SAOS interfere negativamente nas concentrações dos lipídios de forma pró-aterogênica e promove respostas inflamatórias, evidenciadas pelo aumento reversível da proteína C reativa (PCR).⁽⁴⁰⁾ Gozal et al.⁽⁴⁰⁾ observaram que os níveis de triglicérides tornaram-se mais baixos após a adenotonsilectomia apenas no grupo de crianças obesas. Os níveis séricos de apoB foram notavelmente reduzidos após adenotonsilectomia em ambos os grupos, e o efeito foi ligeiramente maior no grupo das crianças não obesas. Similarmente, os níveis séricos da PCR que se encontravam elevados no período pré-adenotonsilectomia sofreram uma redução proporcional ao IAH, e essa redução foi mais importante em crianças não obesas. A SAOS, por meio

da hipoxemia, hipercapnia e fragmentação do sono, pode causar ou agravar estados pró-inflamatórios através dos efeitos sobre a hiper-reatividade simpática e/ou estresse oxidativo.⁽⁴²⁾

O TNF- α é considerado um marcador para os distúrbios respiratórios do sono.⁽⁴²⁾ Vgontzas et al.⁽⁴³⁾ demonstraram que, através da inibição do TNF- α , pode-se observar uma redução nos níveis da SAOS. Gozal et al.⁽⁴⁴⁾ observaram que crianças com SAOS moderada a grave apresentaram níveis elevados de TNF- α nas primeiras horas da manhã e que, após tratamento cirúrgico, para as crianças que tinham hipertrofia adenotonsilar, foi verificada uma redução dos níveis de TNF- α . Pacientes com SAOS, ao realizarem terapia com CPAP, apresentam melhoras quanto aos níveis de PCR, TNF- α e IL-6.⁽⁴⁵⁾ O TNF- α é uma potente citocina pró-inflamatória que desempenha um importante papel na patogênese da asma, ou seja, interfere na capacidade contrátil do músculo liso das vias aéreas.⁽⁴⁵⁾

SAOS-leptina-asma

O tratamento da SAOS é capaz de reduzir os níveis da leptina circulante, como consequência da redução do IAH.⁽⁴⁶⁾ Sanner et al.⁽⁴⁶⁾ observaram que adultos com SAOS tratados com CPAP tiveram uma redução do IAH = 29 eventos/h no pré-tratamento, para IAH = 1,6 eventos/h no pós-tratamento; assim como o nível da leptina entre o pré e o pós-tratamento reduziu de 8,5 ng/mL para 7,4 ng/mL. Os níveis circulantes da leptina são diretamente proporcionais à quantidade de tecido adiposo; logo, indivíduos obesos têm elevados níveis da leptina circulante, tanto em adultos quanto em crianças.⁽⁴⁶⁾ Mai et al.⁽⁴⁷⁾ demonstraram que os níveis de leptina são mais elevados em crianças obesas quando comparadas com crianças não obesas (média: 18,1 ng/mL vs. 2,8 ng/mL). Além disso, quando as crianças são asmáticas, essas têm 2 vezes mais chances de ter níveis mais elevados da leptina quando comparadas com crianças sem asma. Guler et al.⁽⁴⁸⁾ compararam os níveis da leptina em crianças com asma e saudáveis: 3,53 ng/mL e 2,26 ng/mL, respectivamente. Ao realizarem a regressão logística, encontraram que a leptina atuou como um fator preditivo para a asma.

SAOS-RGE-asma

Acredita-se que o importante aumento da pressão negativa intratorácica devido à obstrução

das VAS pode predispor ao movimento retrógrado do conteúdo gástrico.⁽⁴⁹⁾ Observou-se que 71,4% dos pacientes com SAOS apresentavam RGE, medido através de pHmetria, sendo que 10,4% desses não referiam sintomas.⁽⁵⁰⁾ Guda et al.⁽⁵¹⁾ sugerem que pacientes com RGE têm mais episódios de AOS do que aqueles que não têm sintomas do RGE. O RGE induzido pela SAOS pode desempenhar um importante papel nos sintomas da asma.⁽³⁹⁾ Kiljander et al.⁽⁵²⁾ estudaram 90 pacientes com asma e observaram que o RGE foi diagnosticado em 32 desses (36%). No entanto, essa prevalência pode chegar a 84%.^(53,54) Sontag et al.⁽⁵³⁾ estudaram 62 pacientes com asma e RGE, distribuídos da seguinte forma: 24 no grupo controle em uso de antiácidos, 22 em uso de ranitidina (150 mg) e 16 submetidos a funduplicatura. Os pacientes que foram submetidos ao tratamento cirúrgico apresentaram uma redução imediata da exacerbação do sibilo, tosse e dispneia à noite. Após 2 anos, a melhora do quadro da asma foi observada em 74,5% dos pacientes que foram submetidos ao tratamento cirúrgico, em 9,1% do grupo da ranitidina e em 4,2% do grupo controle. O escore dos sintomas da asma no grupo do tratamento cirúrgico melhorou em 43%, ao passo que, no grupo ranitidina e grupo controle, esse valor foi inferior a 10%.⁽⁵³⁾

SAOS-VAS-asma

A tendência atual é considerar que tanto o nariz quanto os brônquios são partes de uma única via aérea.⁽⁵⁵⁾ A rinite é considerada como um fator de risco independente para asma.⁽⁵⁶⁾ A frequência dos pacientes com asma que têm sintomas de rinite pode chegar até 100%.⁽⁵⁷⁾ Kiely et al.⁽⁵⁸⁾ observaram que após quatro semanas de tratamento com corticosteroide (propionato de fluticasona), o IAH foi menor no grupo que fez uso da fluticasona do que no grupo controle. Kheirandish-Gozal et al.⁽⁵⁹⁾ usaram a budesonida intranasal em crianças com SAOS moderada durante seis semanas e observaram uma melhora significativa das variáveis polissonográficas, de tal forma que 54,1% delas atingiram os índices de normalidade. Também foram observadas reduções quanto ao tamanho da adenoide. A descontinuidade do corticoide nasal não comprometeu os resultados. Entretanto, no grupo placebo, não foram observadas mudanças nos dados investigados.⁽⁵⁹⁾

A frequência dos sítios obstrutivos das VAS em crianças com SAOS ocorre na seguinte ordem: adenoide (57%), palato duro (29%) e tonsilas palatinas (14%).⁽⁶⁰⁾ Donnelly et al.,⁽⁶¹⁾ ao estudarem as VAS utilizando a ressonância magnética observaram colapso em hipofaringe em 81% das crianças com SAOS, ao passo que, no grupo controle, composto por crianças saudáveis, não foi observado colapso. Fregosi et al.⁽⁶²⁾ observaram que 74,3% das obstruções das VAS nas crianças podem ser explicadas pelas tonsilas palatinas, tonsilas faríngeas e pelo palato duro. Entretanto, Guillemainault et al.⁽⁶³⁾ observaram que 45% das crianças que foram submetidas a adenotonsilectomia apresentaram persistência da SAOS. Logo, a hipertrofia adenotonsilar é apenas uma das causas de SAOS na criança. Devem-se considerar outros fatores desencadeantes, como rinopatias, hipertrofia de cornetos, desvio septal e micrognatia maxilar.⁽⁶⁴⁾

Quanto ao processo inflamatório das VAS, Almendros et al.⁽⁶⁵⁾ conduziram um estudo experimental com ratos que foram submetidos a episódios recorrentes de pressão negativa alternados por pressão positiva, induzindo colapso e reabertura das VAS, semelhante ao que ocorre na SAOS. Concluíram que houve uma elevada expressão de biomarcadores pró-inflamatórios, como TNF- α , IL-1 e macrófagos, no tecido da laringe e do palato mole. Puig et al.⁽⁶⁶⁾ avaliaram células epiteliais brônquicas humanas que foram colocadas numa plataforma vibratória. Após 12 e 24 h de exposição à ação vibratória, as células apresentaram elevados níveis da IL-8 quando comparadas com as do grupo controle. Os autores concluíram que esses resultados indicam que a vibração das células epiteliais pode desencadear processos inflamatórios, de forma semelhante ao que ocorre nos quadros de ronco e AOS.⁽⁶⁶⁾

Trudo et al.⁽⁶⁷⁾ avaliaram as VAS através de ressonância magnética durante o sono induzido em 15 adultos saudáveis e observaram que ocorrem mudanças tanto nas VAS quanto ao redor dessas. O espaço aéreo ao nível da região retropalatal reduziu em 19% durante o sono, à custa da redução no sentido anteroposterior e laterolateral da faringe. Na região retroglóssal, não foram observadas reduções significativas. Schwab et al.⁽⁶⁸⁾ compararam as dimensões das VAS em pacientes com SAOS e em indivíduos saudáveis. A chance das estruturas das VAS estar associadas com a SAOS foi de 6,01 para a parede

lateral da faringe; de 4,66 para o volume da língua; e de 6,95 para tecidos moles. O volume da língua e das paredes laterais da faringe mostrou-se como um fator independente para o risco de SAOS. O depósito de gordura tem sido demonstrado em tecidos das VAS em pacientes com SAOS.^(69,70)

Perspectivas de intervenção sobre o binômio SAOS-asma

Pacientes com asma grave não controlada procuram 15 vezes mais as unidades de emergência médica e são hospitalizados 20 vezes mais do que os asmáticos moderados.⁽⁷¹⁻⁷³⁾ Especula-se que a SAOS pode ser um fator importante nas exacerbações de asma e que o uso de CPAP poderia reduzir as exacerbações, melhorar a qualidade de vida e reduzir o número de casos de asma de difícil controle.⁽⁷⁴⁾ Chan et al.⁽⁷⁵⁾ observaram que a média do VEF₁ pré e pós-broncodilatador foi maior durante o intervalo durante a terapia com CPAP quando comparada entre dois períodos sem CPAP. O tratamento com CPAP melhorou o controle da asma e, em particular, as exacerbações noturnas da asma. Guillemainault et al.⁽³⁵⁾ estudaram pacientes com asma e alterações craniomandibulares com redução do espaço retrolingual. Constataram que, com o uso do CPAP, roncos, apneias, hipopneias e episódios de exacerbação da asma noturna foram eliminados. A CPAP nasal não teve efeito sobre o quadro da asma durante o dia.⁽³⁵⁾ O uso bem indicado e criterioso de CPAP tem apresentado benefícios para o binômio asma-SAOS, com efeitos favoráveis sobre a inflamação brônquica e sistêmica, redução da hiper-reatividade brônquica, melhora na arquitetura do sono, redução do peso corpóreo, supressão da produção de lecitina pelo tecido adiposo, melhora na função cardíaca e redução significativa do RGE.⁽⁷⁴⁾ Logo, a asma brônquica e a SAOS são dois problemas de saúde pública, cuja inter-relação está sendo reconhecida.⁽⁷⁶⁾ Espera-se que a compreensão desse processo sirva de subsídio para o desenvolvimento de novas estratégias de tratamento.⁽⁷⁶⁾

Considerações finais

A associação entre SAOS e asma é frequente, mas pouco investigada. A SAOS não tratada pode contribuir para o não controle da asma, especialmente quanto aos sintomas noturnos. A investigação da SAOS em pacientes com asma deve ser realizada sempre que não houver um controle

adequado dos sintomas noturnos da asma com o tratamento recomendado por diretrizes. Há evidências na literatura que sugerem que o uso de CPAP é eficaz para a remissão dos sintomas e controle da asma quando o paciente asmático tem AOS e asma não controlada.

Referências

- Cruz AA, Bateman ED, Bousquet J. The social determinants of asthma. *Eur Respir J*. 2010;35(2):239-42. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00070309> PMID:20123842
- Smith DH, Malone DC, Lawson KA, Okamoto LJ, Battista C, Saunders WB. A national estimate of the economic costs of asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156(3 Pt 1):787-93. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.156.3.9611072> PMID:9309994
- Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Ações Básicas de Saúde. Estatísticas de Mortalidade. Brasília: Ministério da Saúde; 2000.
- Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur Respir J*. 1998;12(2):315-35. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.98.12020315>
- Franco R, Nascimento HF, Cruz AA, Santos AC, Souza-Machado C, Ponte EV, et al. The economic impact of severe asthma to low-income families. *Allergy*. 2009;64(3):478-83. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2009.01981.x> PMID:19210355
- Portal da Saúde [homepage on the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde. [cited 2013 Jan 11]. Farmácia Popular terá remédio de graça para asma. Available from: <http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/impressao/5034/162/farmacia-popular-tera-%3Cbr%3Eremedio-de-graca-para-asma.html>
- Yoursleep [homepage on the Internet]. Darien: American Academy of Sleep Medicine. [cited 2013 Jan 11]. Understanding Sleep Apnea: Know All of the Facts. Available from: <http://yoursleep.aasmnet.org/Article.aspx?id=21>
- Wiggert GT, Faria DG, Castanho LA, Dias PA, Greco OT. Apnéia obstrutiva do sono e arritmias cardíacas. *Relampa*. 2010;23(1):5-11.
- Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*. 1993;328(17):1230-5. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199304293281704> PMID:8464434
- Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LR. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med*. 2010;11(5):441-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2009.10.005> PMID:20362502
- Kapur V, Blough DK, Sandblom RE, Hert R, de Maine JB, Sullivan SD, et al. The medical cost of undiagnosed sleep apnea. *Sleep*. 1999;22(6):749-55. PMID:10505820
- Weiss JW, Launois SH, Anand A, Garpestad E. Cardiovascular morbidity in obstructive sleep apnea. *Prog Cardiovasc Dis*. 1999;41(5):367-76. <http://dx.doi.org/10.1053/pcad.1999.0410367> PMID:10406330
- Schwab RJ, Geftner WB, Hoffman EA, Gupta KB, Pack AI. Dynamic upper airway imaging during awake respiration in normal subjects and patients with sleep disordered breathing. *Am Rev Respir Dis*. 1993;148(5):1385-400. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm/148.5.1385> PMID:8239180
- Rabelo FA, Küpper DS, Sander HH, dos Santos Júnior V, Thuler E, Fernandes RM, et al. A comparison of the Fujita classification of awake and drug-induced sleep endoscopy patients. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2013;79(1):100-5. <http://dx.doi.org/10.5935/1808-8694.20130017> PMID:23503915
- Bittencourt LA, Haddad FM, Fabbro CD, Cintra FD, Rios L. Abordagem geral do paciente com síndrome da apnéia obstrutiva do sono. *Rev Bras Hipertens*. 2009;16(3):158-63.
- Samsoon GL, Young JR. Difficult tracheal intubation: a retrospective study. *Anaesthesia*. 1987;42(5):487-90. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2044.1987.tb04039.x>
- Wikimedia Commons [homepage on the Internet]. San Francisco: Wikimedia Foundation. [cited 2013 Jan 11]. File: Mallampati.svg. Available from: <http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/0/09/Mallampati.svg>
- Hudgel DW, Shucard DW. Coexistence of sleep apnea and asthma resulting in severe sleep hypoxemia. *JAMA*. 1979;242(25):2789-90. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.1979.03300250045031>
- Ekici A, Ekici M, Kurtipek E, Keles H, Kara T, Tunçkol M, et al. Association of asthma-related symptoms with snoring and apnea and effect on health-related quality of life. *Chest*. 2005;128(5):3358-63. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.128.5.3358> PMID:16304284
- Larsson LG, Lindberg A, Franklin KA, Lundbäck B. Symptoms related to obstructive sleep apnoea are common in subjects with asthma, chronic bronchitis and rhinitis in a general population. *Respir Med*. 2001;95(5):423-9. <http://dx.doi.org/10.1053/rmed.2001.1054> PMID:11392586
- Byun MK, Park SC, Chang YS, Kim YS, Kim SK, Kim HJ, et al. Associations of moderate to severe asthma with obstructive sleep apnea. *Yonsei Med J*. 2011;54(4):942-8.
- Calhoun SL, Vgontzas AN, Fernandez-Mendoza J, Mayes SD, Tsaoussoglou M, Basta M, et al. Prevalence and risk factors of excessive daytime sleepiness in a community sample of young children: the role of obesity, asthma, anxiety/depression, and sleep. *Sleep*. 2011;34(4):503-7. PMID:21461329 PMID:3065261
- Stores G, Ellis AJ, Wiggs L, Crawford C, Thomson A. Sleep and psychological disturbance in nocturnal asthma. *Arch Dis Child*. 1998;78(5):413-9. <http://dx.doi.org/10.1136/adc.78.5.413> PMID:9659086 PMID:1717552
- Gutierrez MJ, Zhu J, Rodriguez-Martinez CE, Nino CL, Nino G. Nocturnal phenotypical features of obstructive sleep apnea (OSA) in asthmatic children. *Pediatr Pulmonol*. 2013;48(6):592-600. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.22713> PMID:23203921
- Shigemitsu H, Afshar K. Nocturnal asthma. *Curr Opin Pulm Med*. 2007;13(1):49-55. Erratum in: *Curr Opin Pulm Med*. 2007;13(2):156-7. <http://dx.doi.org/10.1097/MCP.0b013e328010a890> PMID:17133125
- Lewis DA. Sleep in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med*. 2001;7(2):105-12. <http://dx.doi.org/10.1097/00063198-200103000-00008> PMID:11224731
- National Heart, Lung, and Blood Institute [homepage on the Internet]. Bethesda: National Institutes of Health. [cited 2013 Mar 15]. Expert Panel Report 3 Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. [Adobe Acrobat document, 440p.]. Available from: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.pdf>

28. Teodorescu M, Polomis DA, Hall SV, Teodorescu MC, Gangnon RE, Peterson AG, et al. Association of obstructive sleep apnea risk with asthma control in adults. *Chest*. 2010;138(3):543-50. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.09-3066> PMID:20495105 PMCID:2940069
29. Janson C, De Backer W, Gislason T, Plaschke P, Björnsson E, Hetta J, et al. Increased prevalence of sleep disturbances and daytime sleepiness in subjects with bronchial asthma: a population study of young adults in three European countries. *Eur Respir J*. 1996;9(10):2132-8. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.96.09102132> PMID:8902479
30. Julien JY, Martin JG, Ernst P, Olivenstein R, Hamid Q, Lemièrre C, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea-hypopnea in severe versus moderate asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(2):371-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2009.05.016> PMID:19560194
31. Kheirandish-Gozal L, Dayyat EA, Eid NS, Morton RL, Gozal D. Obstructive sleep apnea in poorly controlled asthmatic children: effect of adenotonsillectomy. *Pediatr Pulmonol*. 2011;46(9):913-8. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.21451> PMID:21465680 PMCID:3156307
32. Teodorescu M, Consens FB, Bria WF, Coffey MJ, McMorris MS, Weatherwax KJ, et al. Predictors of habitual snoring and obstructive sleep apnea risk in patients with asthma. *Chest*. 2009;135(5):1125-32. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.08-1273> PMID:18849401
33. Williams AJ, Baghat MS, Stableforth DE, Cayton RM, Shenoi PM, Skinner C. Dysphonia caused by inhaled steroids: recognition of a characteristic laryngeal abnormality. *Thorax*. 1983;38(11):813-21. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.38.11.813> PMID:6648863 PMCID:459669
34. DelGaudio JM. Steroid inhaler laryngitis: dysphonia caused by inhaled fluticasone therapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;128(6):677-81. <http://dx.doi.org/10.1001/archotol.128.6.677> PMID:12049563
35. Guilleminault C, Quera-Salva MA, Powell N, Riley R, Romaker A, Partinen M, et al. Nocturnal asthma: snoring, small pharynx and nasal CPAP. *Eur Respir J*. 1988;1(10):902-7. PMID:3066641
36. Ciftci TU, Ciftci B, Guven SF, Kokturk O, Turktas H. Effect of nasal continuous positive airway pressure in uncontrolled nocturnal asthmatic patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Respir Med*. 2005;99(5):529-34. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2004.10.011> PMID:15823448
37. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA*. 2000;284(23):3015-21. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.284.23.3015> PMID:11122588
38. Cottrell L, Neal WA, Ice C, Perez MK, Piedimonte G. Metabolic abnormalities in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(4):441-8. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201004-0603OC> PMID:20851922 PMCID:3056222
39. Alkhalil M, Schulman E, Getsy J. Obstructive sleep apnea syndrome and asthma: what are the links? *J Clin Sleep Med*. 2009;5(1):71-8. PMID:19317386 PMCID:2637171
40. Gozal D, Capdevila OS, Kheirandish-Gozal L. Metabolic alterations and systemic inflammation in obstructive sleep apnea among nonobese and obese prepubertal children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(10):1142-9. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200711-1670OC> PMID:18276939 PMCID:2383995
41. Komakula S, Khatri S, Mermis J, Savill S, Haque S, Rojas M, et al. Body mass index is associated with reduced exhaled nitric oxide and higher exhaled 8-isoprostanes in asthmatics. *Respir Res*. 2007;8:32. <http://dx.doi.org/10.1186/1465-9921-8-32> PMID:17437645 PMCID:1855924
42. Mehra R, Redline S. Sleep apnea: a proinflammatory disorder that coaggregates with obesity. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(5):1096-102. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2008.04.002> PMID:18466782 PMCID:2720266
43. Vgontzas AN, Zoumakis E, Lin HM, Bixler EO, Trakada G, Chrousos GP. Marked decrease in sleepiness in patients with sleep apnea by etanercept, a tumor necrosis factor-alpha antagonist. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(9):4409-13. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2003-031929> PMID:15356039
44. Gozal D, Serpero LD, Kheirandish-Gozal L, Capdevila OS, Khalyfa A, Tauman R. Sleep measures and morning plasma TNF-alpha levels in children with sleep-disordered breathing. *Sleep*. 2010;33(3):319-25. PMID:20337189 PMCID:2831425
45. Baessler A, Nadeem R, Harvey M, Madbouly E, Younus A, Sajid H, et al. Treatment for sleep apnea by continuous positive airway pressure improves levels of inflammatory markers - a meta-analysis. *J Inflamm (Lond)*. 2013;10(1):13. <http://dx.doi.org/10.1186/1476-9255-10-13> PMID:23518041 PMCID:3637233
46. Sanner BM, Kollhossner P, Buechner N, Zidek W, Tepel M. Influence of treatment on leptin levels in patients with obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2004;23(4):601-4. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.04.00067804> PMID:15083761
47. Mai XM, Böttcher MF, Leijon I. Leptin and asthma in overweight children at 12 years of age. *Pediatr Allergy Immunol*. 2004;15(6):523-30. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-3038.2004.00195.x> PMID:15610366
48. Guler N, Kircerleri E, Ones U, Tamay Z, Salmayenli N, Darendeliler F. Leptin: does it have any role in childhood asthma? *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(2):254-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2004.03.053> PMID:15316499
49. Orr WC, Robert JJ, Houck JR, Giddens CL, Tawk MM. The effect of acid suppression on upper airway anatomy and obstruction in patients with sleep apnea and gastroesophageal reflux disease. *J Clin Sleep Med*. 2009;5(4):330-4. PMID:19968010 PMCID:2725251
50. Samelson CF. Gastroesophageal reflux and obstructive sleep apnea. *Sleep*. 1989;12(5):475-6. PMID:2799220
51. Guda N, Partington S, Vakil N. Symptomatic gastroesophageal reflux, arousals and sleep quality in patients undergoing polysomnography for possible obstructive sleep apnoea. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20(10):1153-9. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2004.02263.x> PMID:15569118
52. Kiljander TO, Laitinen JO. The prevalence of gastroesophageal reflux disease in adult asthmatics. *Chest*. 2004;126(5):1490-4. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.126.5.1490> PMID:15539717
53. Sontag SJ, O'Connell S, Khandelwal S, Greenlee H, Schnell T, Nemchauský B, et al. Asthmatics with gastroesophageal reflux: long term results of a randomized trial of medical and surgical antireflux therapies. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(5):987-99. PMID:12809818
54. Harding SM, Richter JE, Guzzo MR, Schan CA, Alexander RW, Bradley LA. Asthma and gastroesophageal reflux: acid suppressive therapy improves asthma outcome. *Am J Med*. 1996;100(4):395-405. [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343\(97\)89514-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343(97)89514-9)
55. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N; Aria Workshop Group; World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(5 Suppl):S147-334. <http://dx.doi.org/10.1067/mai.2001.118891> PMID:11707753

56. Cruz AA. The 'united airways' require an holistic approach to management. *Allergy*. 2005;60(7):871-4. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2005.00858.x> PMID:15932375
57. Linneberg A, Henrik Nielsen N, Frølund L, Madsen F, Dirksen A, Jørgensen T, et al. The link between allergic rhinitis and allergic asthma: a prospective population-based study. *The Copenhagen Allergy Study*. *Allergy*. 2002;57(11):1048-52. <http://dx.doi.org/10.1034/j.1398-9995.2002.23664.x> PMID:12359002
58. Kiely JL, Nolan P, McNicholas WT. Intranasal corticosteroid therapy for obstructive sleep apnoea in patients with co-existing rhinitis. *Thorax*. 2004;59(1):50-5. PMID:14694248 PMID:1758841
59. Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Intranasal budesonide treatment for children with mild obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics*. 2008;122(1):e149-55. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2007-3398> PMID:18595959
60. Isono S, Shimada A, Utsugi M, Konno A, Nishino T. Comparison of static mechanical properties of the passive pharynx between normal children and children with sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(4 Pt 1):1204-12. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.157.4.9702042> PMID:9563740
61. Donnelly LF, Casper KA, Chen B. Correlation on cine MR imaging of size of adenoid and palatine tonsils with degree of upper airway motion in asymptomatic sedated children. *AJR Am J Roentgenol*. 2002;179(2):503-8. <http://dx.doi.org/10.2214/ajr.179.2.1790503> PMID:12130463
62. Fregosi RF, Quan SF, Morgan WL, Goodwin JL, Cabrera R, Shareif I, et al. Pharyngeal critical pressure in children with mild sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol*. 2006;101(3):734-9. <http://dx.doi.org/10.1152/jappphysiol.01444.2005> PMID:16709652
63. Guilleminault C, Huang YS, Glamann C, Li K, Chan A. Adenotonsillectomy and obstructive sleep apnea in children: a prospective survey. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;136(2):169-75. <http://dx.doi.org/10.1016/j.otohns.2006.09.021> PMID:17275534
64. Rizzi M, Onorato J, Andreoli A, Colombo S, Pecis M, Marchisio P, et al. Nasal resistances are useful in identifying children with severe obstructive sleep apnea before polysomnography. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2002;65(1):7-13. [http://dx.doi.org/10.1016/S0165-5876\(02\)00119-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0165-5876(02)00119-2)
65. Almendros I, Carreras A, Ramirez J, Montserrat JM, Navajas D, Farré R. Upper airway collapse and reopening induce inflammation in a sleep apnoea model. *Eur Respir J*. 2008;32(2):399-404. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00161607> PMID:18448490
66. Puig F, Rico F, Almendros I, Montserrat JM, Navajas D, Farré R. Vibration enhances interleukin-8 release in a cell model of snoring-induced airway inflammation. *Sleep*. 2005;28(10):1312-6. PMID:16295217
67. Trudo FJ, Geffer WB, Welch KC, Gupta KB, Maislin G, Schwab RJ. State-related changes in upper airway caliber and surrounding soft-tissue structures in normal subjects. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(4):1259-70. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.158.4.9712063> PMID:9769290
68. Schwab RJ, Pasirstein M, Pierson R, Mackley A, Hachadoorian R, Arens R, et al. Identification of upper airway anatomic risk factors for obstructive sleep apnea with volumetric magnetic resonance imaging. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(5):522-30. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200208-866OC> PMID:12746251
69. Stauffer JL, Buick MK, Bixler EO, Sharkey FE, Abt AB, Manders EK, et al. Morphology of the uvula in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis*. 1989;140(3):724-8. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm/140.3.724> PMID:2782743
70. Zohar Y, Sabo R, Strauss M, Schwartz A, Gal R, Oksenberg A. Oropharyngeal fatty infiltration in obstructive sleep apnea patients: a histologic study. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1998;107(2):170-4. PMID:9486913
71. Jardim JR. Pharmacological economics and asthma treatment. *J Bras Pneumol*. 2007;33(1):iv-vi. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132007000100002> PMID:17568859
72. Ponte E, Franco RA, Souza-Machado A, Souza-Machado C, Cruz AA. Impact that a program to control severe asthma has on the use of Unified Health System resources in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2007;33(1):15-9. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132007000100006> PMID:17568863
73. Serra-Batllés J, Plaza V, Morejón E, Comella A, Brugués J. Costs of asthma according to the degree of severity. *Eur Respir J*. 1998;12(6):1322-6. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.98.12061322> PMID:9877485
74. Alkhalil M, Schulman ES, Getsy J. Obstructive sleep apnea syndrome and asthma: the role of continuous positive airway pressure treatment. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;101(4):350-7. [http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)60309-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206(10)60309-2)
75. Chan CS, Woolcock AJ, Sullivan CE. Nocturnal asthma: role of snoring and obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis*. 1988;137(6):1502-4. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm/137.6.1502> PMID:3059864
76. Cabral MM, Mueller Pde T. Sleep and chronic lung diseases: diffuse interstitial lung diseases, bronchial asthma, and COPD [Article in Portuguese]. *J Bras Pneumol*. 2010;36 Suppl 2:53-6. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132010001400014> PMID:20944983

Sobre os autores

Cristina Salles

Otorrinolaringologista e Médica do Sono. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Salvador (BA) Brasil.

Regina Terse-Ramos

Professor Adjunto. Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina da Bahia - Universidade Federal da Bahia, Salvador (BA) Brasil.

Adelmir Sousa-Machado

Professor Adjunto. Instituto de Ciências da Saúde, Divisão de Biomorfologia e Programa para Controle da Asma na Bahia, Faculdade de Medicina da Bahia Universidade Federal da Bahia, Salvador (BA) Brasil.

Álvaro A Cruz

Coordenador. Núcleo de Excelência em Asma, Universidade Federal da Bahia, Salvador (BA) Brasil.

Relato de Caso

Pneumomediastino, enfisema subcutâneo e pneumotórax após prova de função pulmonar em paciente com pneumopatia intersticial por bleomicina*

Pneumomediastinum, subcutaneous emphysema, and pneumothorax after a pulmonary function testing in a patient with bleomycin-induced interstitial pneumonitis

Mariana Sponholz Araujo, Frederico Leon Arrabal Fernandes, Fernando Uliana Kay, Carlos Roberto Ribeiro Carvalho

Resumo

O pneumomediastino espontâneo é um evento incomum, cujo quadro clínico inclui dor pleurítica retroesternal, enfisema subcutâneo, dispnéia e disfonia. O mecanismo fisiopatológico implicado é o surgimento de uma diferença de pressão entre os alvéolos e estruturas adjacentes, ocasionando ruptura alveolar com posterior dissecação da bainha peribroncovascular e infiltração do mediastino e do tecido subcutâneo pelo ar. Desencadeantes conhecidos incluem exacerbação aguda de asma e situações que exigem a realização de manobra de Valsava. Descrevemos e documentamos por imagens tomográficas a ocorrência de pneumomediastino após a realização de prova de função pulmonar em um paciente com pneumopatia intersticial induzida por bleomicina. Apesar de incomum, a associação entre provas de função pulmonar e síndromes de vazamento de ar tem sido relatada cada vez mais na literatura, e doenças pulmonares, como as pneumopatias intersticiais, contemplam alterações estruturais que facilitam a ocorrência da complicação.

Descritores: Enfisema mediastínico; Enfisema subcutâneo; Espirometria; Bleomicina.

Abstract

Spontaneous pneumomediastinum is an uncommon event, the clinical picture of which includes retrosternal chest pain, subcutaneous emphysema, dyspnea, and dysphonia. The pathophysiological mechanism involved is the emergence of a pressure gradient between the alveoli and surrounding structures, causing alveolar rupture with subsequent dissection of the peribronchovascular sheath and infiltration of the mediastinum and subcutaneous tissue with air. Known triggers include acute exacerbations of asthma and situations that require the Valsalva maneuver. We described and documented with HRCT scans the occurrence of pneumomediastinum after a patient with bleomycin-induced interstitial lung disease underwent pulmonary function testing. Although uncommon, the association between pulmonary function testing and air leak syndromes has been increasingly reported in the literature, and lung diseases, such as interstitial lung diseases, include structural changes that facilitate the occurrence of this complication.

Keywords: Mediastinal emphysema; Subcutaneous emphysema; Spirometry; Bleomycin.

Introdução

O pneumomediastino espontâneo é um evento incomum que acomete preferencialmente jovens do sexo masculino. É classificado como primário ou secundário de acordo com a ausência ou presença de doença pulmonar de base predispondo ao evento. O quadro clínico inclui dor pleurítica retroesternal (sintoma mais frequente), enfisema

subcutâneo, dispnéia, disfagia, disfonia, astenia e o clássico sinal de Hamman (crepitação síncrona com os batimentos cardíacos, audível no precórdio).^(1,2) Na maioria dos casos, é possível identificar um evento desencadeador, como a exacerbação aguda de asma. Outros desencadeantes conhecidos são aqueles relacionados à realização da manobra

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

Endereço para correspondência: Mariana Sponholz Araujo. Rua Antônio Pietruza, 266, apto. 181, Portão, CEP 80610-320, Curitiba, PR, Brasil.

Tel. 55 11 98502-4275. E-mail: mari_sponholz@yahoo.com.br

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 9/8/2012. Aprovado, após revisão, em 30/11/2012.

de Valsalva, como exercício físico extenuante, levantamento de peso, inalação de drogas ilícitas, tosse, esforço vigoroso de evacuação e trabalho de parto, além de vômitos, infecções respiratórias, aspiração de corpo estranho e barotrauma.⁽¹⁻⁵⁾

A evolução geralmente é benigna e autolimitada.^(1,2) O tratamento é de suporte, tendo por base o uso de analgésicos e o repouso, além de evitar manobras que aumentam a pressão transpulmonar, como, por exemplo, a manobra de Valsalva e a espirometria.⁽⁶⁾

Relato de caso

Paciente masculino de 50 anos, submetido à orquiectomia por aumento de volume testicular e elevação de alfa-fetoproteína. O diagnóstico anatomopatológico foi de carcinoma embrionário de testículo. No estadiamento, foram evidenciadas metástases pulmonares na TC de tórax. Foi iniciada quimioterapia com cisplatina, etoposídeo e bleomicina (dose acumulada ao final dos ciclos, 300 UI). Durante o tratamento, o paciente apresentou um episódio de neutropenia febril e fez uso de *granulocyte colony-stimulating factor* (G-CSF, fator estimulador de crescimento de colônias de granulócitos) nessa ocasião.

Três meses após o início da quimioterapia, o paciente compareceu a consulta médica queixando-se de dispneia rapidamente progressiva,

apresentando hipoxemia ($SpO_2 = 87\%$) e com estertores crepitantes bibasais. A TCAR (Figura 1) evidenciou opacidades pulmonares reticulares difusas, relativamente simétricas, com distribuição periférica e, por vezes, peribroncovascular, com predominância nas regiões basais, associadas a um espessamento irregular dos septos interlobulares, além de alguns focos de consolidação e áreas de vidro fosco, distribuídos bilateralmente, predominando nas regiões subpleurais. Foi feita a hipótese diagnóstica de pneumopatia intersticial por bleomicina e foi iniciado o tratamento com corticosteroides. Foi realizada a prova de função pulmonar (PFP), que mostrou distúrbio ventilatório restritivo acentuado e redução acentuada na DLCO.

Dois dias após a realização da PFP, o paciente procurou o pronto-socorro por piora intensa da dispneia. Ao exame físico, encontrava-se taquicárdico (FC, 110 bpm), taquidispneico (FR, 28 ciclos/min) e hipoxêmico ($SpO_2 = 75\%$), com presença de enfisema subcutâneo em região cervical direita e ausculta pulmonar com murmúrio vesicular reduzido em terços inferiores e estertores crepitantes bibasais. Os exames laboratoriais mostraram leucocitose ($17.040 \text{ células/mm}^3$) com desvio até mielócitos, plaquetopenia, elevação de escórias nitrogenadas e aumento de proteína C reativa (43,9 mg/dL).

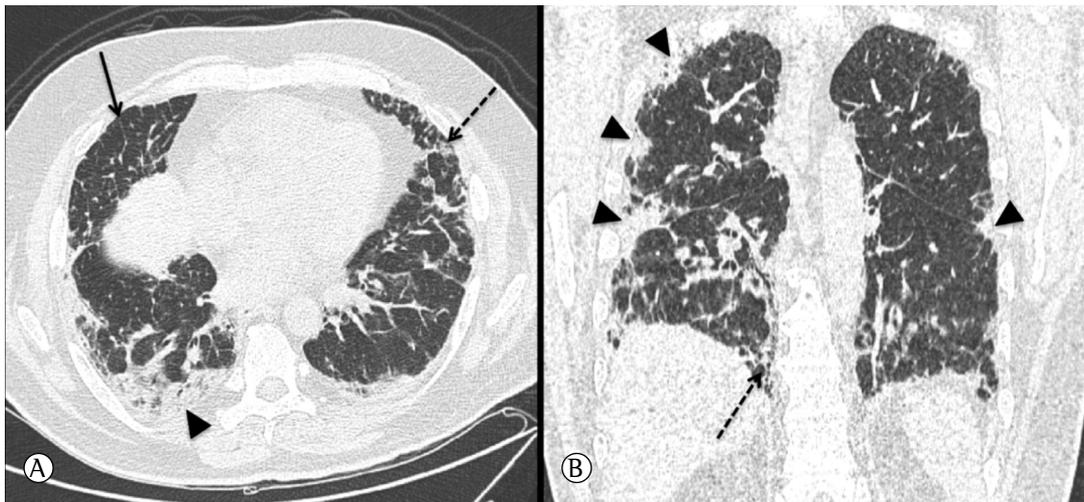


Figura 1 - Em A, imagem axial de TCAR demonstrando opacidades reticulares (seta descontinua), associadas a espessamento irregular dos septos interlobulares (seta contínua), além de alguns focos de consolidação e áreas de vidro fosco (cabeça de seta), distribuídas bilateralmente, predominando nas regiões subpleurais. Em B, imagem coronal de TCAR demonstrando a distribuição dessas alterações ao longo do eixo longitudinal de ambos os pulmões, com leve predomínio nas bases.

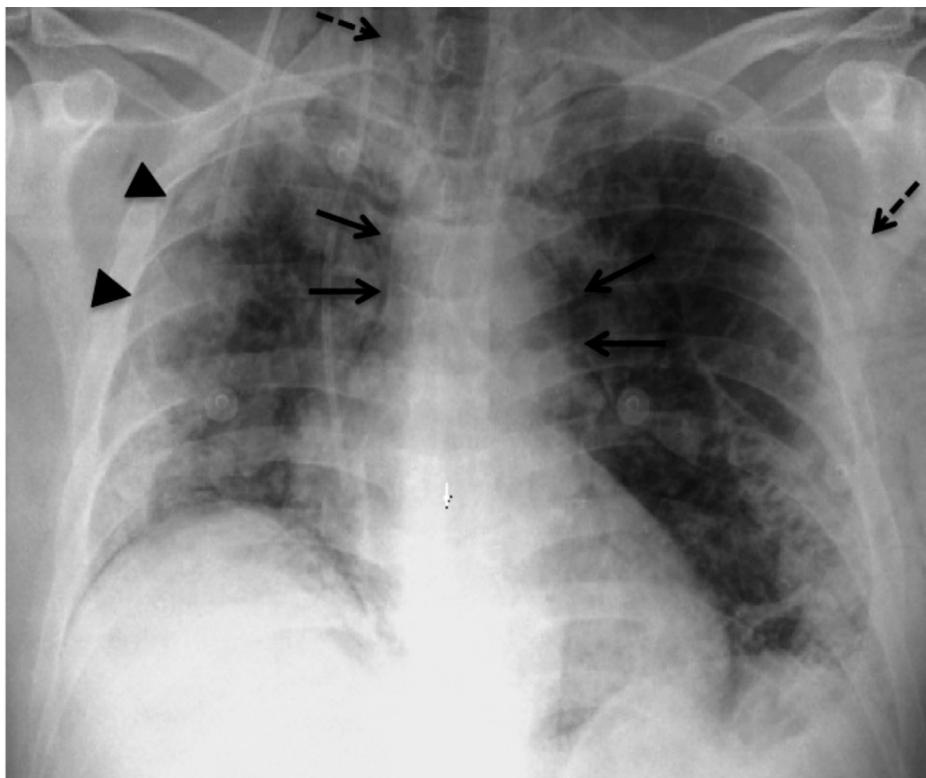


Figura 2 – Radiografia de tórax (frente) demonstrando faixa com densidade de ar contornando o mediastino (setas), configurando pneumomediastino, que se estende para a região cervical e para a parede torácica, dissecando as fibras musculares peitorais (setas descontínuas). Notar o extenso acometimento pulmonar por áreas de consolidação e opacidades reticulares, distribuídas na periferia pulmonar, especialmente à direita, onde também se delimita um pequeno pneumotórax (cabeças de seta).

A radiografia de tórax (Figura 2) permitiu a visualização de pneumomediastino e enfisema subcutâneo, com pequeno pneumotórax e aumento de opacidades em vidro fosco. As mesmas alterações foram observadas à TCAR (Figura 3), que evidenciou grande extensão de pneumomediastino e enfisema subcutâneo, bem como um aumento significativo das opacidades reticulares e áreas de vidro fosco, comparativamente ao exame inicial. Foi instituído um tratamento contemplando uma etiologia infecciosa (piperacilina/tazobactam) e progressão de doença intersticial (metilprednisolona, 1 mg/kg). O paciente continuou apresentando febre a despeito do escalonamento da terapia antibiótica (foram acrescentados vancomicina e sulfametoxazol/trimetoprima) e evoluiu com insuficiência respiratória, sendo submetido a intubação orotraqueal, ventilação mecânica e drenagem torácica. Houve piora da insuficiência renal aguda e a diálise não foi tolerada. O paciente evoluiu a óbito por choque séptico sete dias após a admissão.

Discussão

O mecanismo fisiopatológico implicado na gênese do pneumomediastino é o surgimento de uma diferença de pressão entre os alvéolos e estruturas adjacentes que, ao atingir um nível crítico, ocasiona ruptura alveolar, com extravasamento de ar para o interstício, ocasionando enfisema intersticial. O ar diseca o feixe broncovascular (Figuras 3A e 3B) e, como a pressão no mediastino é sempre menor do que no parênquima pulmonar, o ar tende a se mover na direção do hilo e se espalhar pelo mediastino (Figura 3C). Devido à contiguidade entre as fáscias, o ar pode atingir o tecido celular subcutâneo (Figuras 3A e 3D) e o peritônio. Quando a pressão mediastinal se eleva abruptamente e a decompressão por vias alternativas não é suficiente para aliviar a pressão, pode haver ruptura da pleura mediastinal e o surgimento de pneumotórax (Figura 3D).⁽²⁾

Recentemente, foi publicada no *Jornal Brasileiro de Pneumologia* uma carta ao editor⁽⁷⁾ descrevendo um caso de pneumomediastino espontâneo e



Figura 3 - Em A, reformatação sagital oblíqua de TCAR, que demonstra ar dissecando o interstício pulmonar ao longo da veia pulmonar inferior direita (seta), até atingir o mediastino. Em B, reformatação coronal curva de TCAR mostrando o trajeto ascendente do ar ao redor da veia pulmonar inferior direita (seta), continuando-se com o pneumomediastino (cabeças de seta). Notar a continuidade do pneumomediastino com o enfisema cervical (setas descontinuas). Em C, reformatação coronal curva de TCAR demonstrando a grande quantidade de ar que disseca os planos gordurosos mediastinais e pneumomediastino (cabeças de seta). Em D, imagem axial de TCAR demonstrando o pneumomediastino (cabeças de seta) associado ao enfisema da parede torácica (asterisco, também observado em A). Notar também um pequeno pneumotórax à direita (seta) e as opacidades pulmonares reticulares e áreas de vidro fosco (seta descontinua).

mostrando, entre outros achados, o raríssimo pneumorrague; porém, naquele caso, a imagem de dissecação do feixe broncovascular não foi caracterizada. Em um relato de pneumomediastino em um paciente receptor de transplante de medula óssea, foi observada uma imagem tomográfica semelhante à do presente caso; porém, de menor magnitude e sem a presença de pneumotórax.⁽⁸⁾

A descrição dessa cadeia de eventos foi feita por Macklin & Macklin na década de 40.⁽³⁾ Os autores demonstraram que a maioria das síndromes de vazamento de ar não era resultante da ruptura de bolhas subpleurais, mas decorrente de ruptura alveolar. Além disso, apresentaram o conceito de que não é necessária a presença de pressão positiva dentro dos alvéolos para

a ocorrência da ruptura. O fundamental é a diferença de pressão entre o alvéolo e a bainha perivascular do septo adjacente. Uma pressão muito negativa no espaço intersticial poderia, portanto, levar a rotura alveolar mesmo sem a ocorrência de pressões positivas extremas no alvéolo. Dessa maneira, esforços inspiratórios intensos, atelectasias adjacentes e baixa pressão intravascular poderiam estar implicados no surgimento dessas síndromes.⁽³⁾

Existem descrições de pneumomediastino relacionado a PFP.^(4,9-11) Em 1973, o primeiro relato dessa natureza descreveu o caso de um estudante de medicina de 23 anos, previamente hígido, que evoluiu com extenso pneumomediastino e enfisema subcutâneo após realizar uma PFP.⁽⁴⁾

Em uma espirometria, o paciente é instruído a realizar uma inspiração máxima até a capacidade pulmonar total, prender a respiração e expirar vigorosamente.⁽¹⁰⁾ No momento em que o indivíduo inspira, ocorre uma redução da pressão intratorácica, aumento do volume de ar nos alvéolos e aumento do retorno venoso, com consequente aumento do diâmetro das veias pulmonares. Por isso, não ocorre diferença de pressão no espaço intersticial, já que todos os compartimentos se alongam e aumentam de diâmetro de maneira simétrica. No entanto, quando o indivíduo “prende a respiração”, há estase venosa, com consequente redução do enchimento venoso pulmonar e redução do lúmen dos vasos, possibilitando o surgimento da diferença de pressão necessária à ruptura alveolar.⁽³⁾

Relatos que se seguiram notaram o pneumomediastino como uma complicação da PFP associada a doenças pulmonares subjacentes extremamente diversas, como, por exemplo, doenças reumatológicas com acometimento intersticial pulmonar.⁽¹¹⁾ Nessas situações, somam-se as já citadas alterações de pressão induzidas na realização do exame, a existência de inflamação combinada com aumento do recolhimento elástico da fibrose e o colapso de áreas adjacentes que tornam o pulmão vulnerável a hiperdistensão segmentar e ao surgimento de gradiente de pressão.⁽³⁾ Esse é o mecanismo que acreditamos aplicar-se também no presente caso.

Ao relatar o caso de um estudante saudável que desenvolveu pneumomediastino após o uso de maconha, um grupo de autores entendeu que o mesmo foi causado pelo fato de o jovem ter realizado diversas manobras do tipo Valsalva (prendendo a

respiração após inspiração máxima contra a glote parcial ou totalmente fechada) com o intuito de prolongar o efeito da droga.⁽¹²⁾ A manobra de Valsalva é um fator clássico relacionado às síndromes de vazamento de ar por gerar um aumento de pressão intrapulmonar.^(3,4,12) Por esse motivo, o trabalho de parto e esforços de evacuação vigorosos estão associados a relatos de pneumomediastino.⁽³⁾

Conforme já anteriormente citado, o pneumomediastino costuma ter uma evolução benigna e autolimitada. Entretanto, devemos olhar com cautela essa aparente benignidade, já que, em pacientes com doenças pulmonares subjacentes, a existência de síndromes de vazamento de ar está associada a maior gravidade. Sabemos que essa síndrome pode associar-se a disseminação de infecções e liberação de mediadores inflamatórios. Além disso, pode resultar na temida síndrome *airblock* (condição em que a presença de ar no interstício e no mediastino não encontra uma rota de saída, culminando na geração de grandes pressões sobre o mediastino, que interfere na circulação por compressão dos vasos e do coração e impede a insuflação e desinsuflação pulmonar).⁽²⁾

No presente caso, é possível que o pneumomediastino tenha atuado como um fator contribuinte para o desfecho fatal por facilitar a disseminação da infecção e a perpetuação de inflamação; porém, sem atuar como o determinante do óbito, sendo esse relacionado à intersticiopatia e ao grave processo infeccioso sobreposto. Vale ainda ressaltar que, no presente caso, não existia a indicação de tratamento específico para o pneumomediastino como, por exemplo, mediastinotomia. Esse tipo de procedimento só seria benéfico nos raros casos de pneumomediastino hipertensivo.⁽¹³⁾

Como as PFP são frequentemente realizadas em portadores de doença respiratória aguda e crônica, sua associação com síndromes de vazamento de ar deve ser estudada e relatada.

A principal forma de toxicidade pulmonar associada à bleomicina é a fibrose pulmonar progressiva subaguda. Outras lesões menos comuns são a pneumonia em organização, a pneumonia de hipersensibilidade e a síndrome da dor torácica aguda. Ocorre mais frequentemente em idosos, com maior dose acumulada da medicação, insuficiência renal, uso de oxigênio (principalmente quando em altas frações), associação de outros quimioterápicos, como cisplatina e gemcitabina, radioterapia torácica

e uso de G-CSF.⁽¹⁴⁾ A pneumopatia intersticial induzida por bleomicina é entendida na literatura atual como um fator causal para a ocorrência de pneumomediastino baseado em dois estudos que relataram três casos nos quais essa associação ocorreu.^(15,16) Curiosamente, em pelo menos dois desses casos, a PFP foi realizada previamente ao surgimento do pneumomediastino; porém, os autores não inferiramnexo causal entre a PFP e a ocorrência da complicação.⁽¹⁶⁾ Evidentemente que a pneumopatia intersticial contempla fatores já mencionados, como inflamação local e colapso alveolar, que facilitam o surgimento de pneumomediastino. Nessas condições, pode ocorrer hiperinsuflação de áreas adjacentes, aumento do recolhimento elástico e redução da complacência pulmonar, predispondo ao surgimento de gradiente de pressão aumentado, mas nos parece pertinente investigar qual papel a PFP pode ter desempenhado também naqueles relatos.

No presente caso, devido à forte correlação temporal entre a realização da PFP e a ocorrência do pneumomediastino, além do racional fisiopatológico, consideramos que o “gatilho” para a ocorrência do vazamento de ar foi a realização do exame, embora seja inegável a predisposição para o evento gerada pela presença de pneumopatia intersticial induzida por bleomicina.

O presente relato e a revisão de casos na literatura sugerem a necessidade de cautela e orientação adequada de pacientes com pneumopatia intersticial induzida por bleomicina que realizam manobras de PFP.

Referências

- Abolnik I, Lossos IS, Breuer R. Spontaneous pneumomediastinum. A report of 25 cases. *Chest*. 1991;100(1):93-5. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.100.1.93> PMID:1824034
- Iyer VN, Joshi AY, Ryu JH. Spontaneous pneumomediastinum: analysis of 62 consecutive adult patients. *Mayo Clin Proc*. 2009;84(5):417-21. PMID:19411438 PMCid:2676124
- Macklin MT, Macklin CC. Malignant interstitial emphysema of lungs and mediastinum as important occult complications in many respiratory diseases and other conditions: interpretation of clinical literature in the light of laboratory experiment. *Medicine*. 1944;23:281-358. <http://dx.doi.org/10.1097/00005792-194412000-00001>
- Varkey B, Kory RC. Mediastinal and subcutaneous emphysema following pulmonary function tests. *Am Rev Respir Dis*. 1973;108(6):1393-6. PMID:4751724
- Campillo-Soto A, Coll-Salinas A, Soria-Aledo V, Blanco-Barrio A, Flores-Pastor B, Candel-Arenas M, et al. Spontaneous pneumomediastinum: descriptive study of our experience with 36 cases [Article in Spanish]. *Arch Bronconeumol*. 2005;41(9):528-31. <http://dx.doi.org/10.1157/13078656> PMID:16194517
- Macia I, Moya J, Ramos R, Morera R, Escobar I, Saumench J, et al. Spontaneous pneumomediastinum: 41 cases. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007;31(6):1110-4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejcts.2007.03.008> PMID:17420139
- Alves GR, Silva RV, Corrêa JR, Colpo CM, Cezimbra HM, Haygert CJ. Spontaneous pneumomediastinum (Hamman's syndrome). *J Bras Pneumol*. 2012;38(3):404-7. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132012000300018> PMID:22782613
- Dias OM, Cavalcanti Coelho DL, de Carvalho CR. Interstitial emphysema leading to pneumomediastinum in a bone marrow transplant patient. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(3):e4. doi: 10.1164/rccm.201203-0385IM..
- Manço JC, Terra-Filho J, Silva GA. Pneumomediastinum, pneumothorax and subcutaneous emphysema following the measurement of maximal expiratory pressure in a normal subject. *Chest*. 1990;98(6):1530-2. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.98.6.1530> PMID:2245704
- Krasnick J. Pneumomediastinum following spirometry. *Chest*. 2001;120(3):1043. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.120.3.1043> PMID:11555557
- Jun JB, Song SY. The development of pneumomediastinum after pulmonary function testing in a patient with systemic sclerosis. *Rheumatol Int*. 2007;27(11):1097-8. <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-007-0369-7> PMID:17562046
- Miller WE, Spiekerman RE, Hepper NG. Pneumomediastinum resulting from performing Valsalva maneuvers during marijuana smoking. *Chest*. 1972;62(2):233-4. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.62.2.233> PMID:5050235
- Herlan DB, Landreneau RJ, Ferson PF. Massive spontaneous subcutaneous emphysema. Acute management with infraclavicular “blow holes”. *Chest*. 1992;102(2):503-5. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.102.2.503> PMID:1340766
- Jules-Elysee K, White DA. Bleomycin-induced pulmonary toxicity. *Clin Chest Med*. 1990;11(1):1-20. PMID:1691067
- White DA, Stover DE. Severe bleomycin-induced pneumonitis. Clinical features and response to corticosteroids. *Chest*. 1984;86(5):723-8. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.86.5.723> PMID:6207992
- Sikdar T, MacVicar D, Husband JE. Pneumomediastinum complicating bleomycin related lung damage. *Br J Radiol*. 1998;71(851):1202-4. PMID:10434917

Sobre os Autores

Mariana Sponholz Araujo

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

Frederico Leon Arrabal Fernandes

Médico Responsável. Laboratório de Função Pulmonar, Instituto do Câncer do Estado de São Paulo; e Médico Assistente. Disciplina de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo e, São Paulo (SP) Brasil.

Fernando Uliana Kay

Médico Radiologista. Departamento de Imagem, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Carlos Roberto Ribeiro Carvalho

Professor Associado Livre-Docente. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Relato de Caso

Tuberculose pseudotumoral, criptococose e silicose no mesmo lobo pulmonar*

Cryptococcosis, silicosis, and tuberculous pseudotumor in the same pulmonary lobe

Geruza Alves da Silva, Daniel Ferracioli Brandão, Elcio Oliveira Vianna, João Batista Carlos de Sá Filho, José Baddini-Martinez

Resumo

A tuberculose e a criptococose são infecções que podem cursar com a formação de nódulos isolados ou múltiplos em pacientes imunocompetentes. A exposição à sílica reconhecidamente eleva o risco de doença pelo *Mycobacterium tuberculosis*. Apresentamos o caso de um paciente idoso sem antecedentes de infecções oportunistas, sem evidência clínica atual de imunodeficiência, com história de tosse seca e sibilos, principalmente noturnos, com duração de seis meses, cuja radiografia de tórax evidenciava uma imagem tumoral medindo 5,0 × 3,5 cm em lobo superior do pulmão direito. A abordagem diagnóstica da massa evidenciou tratar-se de tuberculose, e a análise histopatológica do parênquima circunvizinho revelou a presença de criptococose e de silicose. Criptococose foi diagnosticada também em massas linfonodais mediastinais. A conduta cirúrgica foi imposta pelo grau de comprometimento pleuropulmonar localizado, pelo caráter inconclusivo das abordagens diagnósticas invasivas e não invasivas realizadas, assim como pela possibilidade de tratar-se de neoplasia. Este caso ilustra a dificuldade inerente ao diagnóstico diferencial de massas pulmonares de natureza infecciosa ou inflamatória simulando neoplasia, o que ocasionalmente impõe uma conduta cirúrgica radical. Apesar da presença de sintomas respiratórios por seis meses, a primeira radiografia do tórax só foi realizada tardiamente. São discutidos os possíveis mecanismos patogênicos que possam ter levado a associação de três tipos de granulomatose no mesmo lobo pulmonar e é enfatizada a necessidade de uma maior divulgação das apresentações atípicas da tuberculose pulmonar.

Descritores: Tuberculose pulmonar; Radiografia pulmonar de massa; Silicose; Criptococose.

Abstract

Tuberculosis and cryptococcosis are infectious diseases that can result in the formation of single or multiple nodules in immunocompetent patients. Exposure to silica is known to raise the risk of infection with *Mycobacterium tuberculosis*. We report the case of an elderly man with no history of opportunistic infections and no clinical evidence of immunodeficiency but with a six-month history of dry cough and nocturnal wheezing. A chest X-ray revealed a mass measuring 5.0 × 3.5 cm in the right upper lobe. The diagnostic approach of the mass revealed tuberculosis. The histopathological analysis of the surrounding parenchyma revealed silicosis and cryptococcosis. Cryptococcosis was also found in masses identified in the mediastinal lymph nodes. The surgical approach was indicated because of the degree of pleuropulmonary involvement, the inconclusive results obtained with the invasive and noninvasive methods applied, and the possibility of malignancy. This case illustrates the difficulty inherent to the assessment of infectious or inflammatory pulmonary pseudotumors, the differential diagnosis of which occasionally requires a radical surgical approach. Despite the presence of respiratory symptoms for six months, the first chest X-ray was performed only at the end of that period. We discuss the possible pathogenic mechanisms that might have led to the combination of three types of granulomatous lesions in the same lobe, and we emphasize the need for greater awareness of atypical presentations of pulmonary tuberculosis.

Keywords: Tuberculosis, pulmonary; Mass chest X-ray; Silicosis; Cryptococcosis.

* Trabalho realizado na Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto (SP) Brasil.

Endereço para correspondência: Geruza Alves da Silva, Departamento de Clínica Médica, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Campus Universitário, s/n, Monte Alegre, CEP 14048-900, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

Tel. 55 16 3602-2226. E-mail: gadsilva@fmrp.usp.br

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro da Fundação de Apoio ao Ensino, Pesquisa e Assistência (FAEPA).

Recebido para publicação em 27/7/2012. Aprovado, após revisão, em 25/1/2013.

Introdução

Embora nas estimativas da Organização Mundial da Saúde a taxa de incidência global da tuberculose esteja em declínio desde 2004,⁽¹⁾ a alta prevalência mundial da doença, especialmente nos países tropicais, ainda é responsável por um elevado número de mortes e pela segregação de pessoas acometidas por sequelas debilitantes.⁽²⁾ Os sintomas clássicos da doença no pulmão consistem em tosse seca ou produtiva, astenia, anorexia, febre e perda de peso, os quais, quando associados a determinados padrões radiológicos,^(3,4) induzem a um rápido raciocínio diagnóstico. Porém, algumas apresentações clínicas e radiológicas infrequentes ou associadas a outras doenças pulmonares crônicas podem tornar a busca pelo diagnóstico etiológico um exercício demorado e desafiador.^(2,5) Entre as doenças ocupacionais, a silicose é reconhecidamente um fator de agregação de tuberculose pulmonar e, por vezes, de outras infecções produzidas por agentes fúngicos.⁽⁶⁾ Por seu caráter oportunista, em pacientes com baixa defesa imunológica, a possibilidade de tuberculose está sempre presente.⁽⁷⁾ O desenvolvimento da doença pelo bacilo da tuberculose depende da conhecida interação entre fatores imunológicos do hospedeiro e a agressividade do agente infeccioso, expressa por sua virulência, concentração de agentes e capacidade de induzir hipersensibilidade.⁽⁸⁾ Nesse contexto, torna-se necessário considerar o efeito modificador da doença, proporcionado pelas mudanças no estado de vida das populações atuais, tais como a maior suscetibilidade das pessoas que convivem com o HIV, por um lado, e a maior resistência de pessoas comuns a infecções, que são beneficiadas hoje por melhores condições de alimentação, de moradia e de saúde. O objetivo do presente relato foi apresentar um caso de um paciente idoso, oligossintomático, aparentemente imunocompetente, ex-auxiliar da construção civil, que foi submetido a uma lobectomia devido a uma massa tumoral circunscrita no lobo superior pulmonar direito, cujo exame anatomopatológico evidenciou tratar-se de tuberculose; além disso, foram encontrados no parênquima pulmonar circunvizinho infiltrado silicótico e criptococose, sendo que esta última foi encontrada também nos linfonodos mediastinais. A literatura carece de informações a respeito de tuberculose pseudotumoral.

Relato de caso

Paciente de 73 anos, branco, aposentado da construção civil, onde trabalhou a maior parte da vida ativa como auxiliar de pedreiro, e ex-fumante de 10 anos-maço. Iniciou com um quadro clínico que evoluiu por seis meses com crises diárias de tosse seca, dispneia e sibilos que melhoravam parcialmente com uso de xantina endovenosa e β_2 -agonista inalatório, em idas frequentes ao pronto-atendimento. Foi encaminhado ao nosso hospital após a identificação de um tumor pulmonar à radiografia de tórax. Negava febre, dor torácica ou escarro hemoptóico e referia perda de 3 kg de peso nesse período.

Apresentava hipertensão arterial sistêmica e um diagnóstico de esofagite de refluxo, ambas controladas; negava diabetes, dislipidemia, doenças respiratórias crônicas ou contato com portadores de tuberculose.

Negava etilismo; informou que criou animais quando jovem e conviveu com fogão à lenha até os 25 anos de idade.

Ao exame físico apresentava bom estado geral, com índice de massa corpórea = $29,7 \text{ kg/m}^2$ e leve palidez cutâneo-mucosa. Estava hidratado, anictérico, acianótico e eupneico. Não apresentava hipocratismo digital nem linfonodomegalia. No aparelho respiratório, evidenciava um aumento do diâmetro anteroposterior do tórax, murmúrio vesicular preservado e normalmente distribuído e sibilos esparsos ocasionais. A saturação arterial de oxigênio era de 90% em ar ambiente. O exame cardiovascular e abdominal era normal, e os membros inferiores não apresentavam edemas, varizes nem ulcerações.

Uma espirometria evidenciou distúrbio obstrutivo de grau leve sem resposta ao broncodilatador, e uma intradermorreação de Mantoux de 15 mm foi detectada. A contraímunoelctroforese para anticorpos séricos antifúngicos foi negativa para criptococose, aspergilose, histoplasmo e paracoccidiodomicose.

A TC do tórax (Figura 1) evidenciava uma massa tumoral hipodensa, localizada no lobo superior direito, medindo $5,0 \times 3,5 \text{ cm}$, com o maior eixo direcionado para o hilo pulmonar.

O diagnóstico de granulomatose de Wegener foi afastado pelo resultado negativo da pesquisa do anticorpo anticitoplasma de neutrófilos associado à ausência de sintomas específicos em vias aéreas superiores ou sistema nervoso.

Através de fibrobroncoscopia, realizada em duas ocasiões, foi evidenciada uma obstrução extrínseca do brônquio do lobo superior direito e dos respectivos brônquios segmentares, além de mucosa brônquica de aspecto infiltrado. Entretanto, o material das biópsias realizadas foi inconclusivo, e optou-se pela abordagem cirúrgica.

O material intraoperatório consistiu em uma massa cavitada no lobo superior direito com conteúdo espesso e linfonodomegalia mediastinal em todas as cadeias.

A análise anatomopatológica da massa circunscrita do lobo superior direito revelou

um denso infiltrado inflamatório crônico granulomatoso e exsudativo, associado a extensas áreas de necrose caseosa, fibrose e reação gigantocelular (Figura 2), assim como ausência de critérios histopatológicos para malignidade, nos vários recortes avaliados. Foi evidenciada silicose no parênquima pulmonar adjacente, pela presença de estruturas cristaloides intracitoplasmáticas (Figura 3) pela coloração H&E. Os linfonodos mediastinais exibiam um acentuado infiltrado inflamatório crônico granulomatoso e exsudativo, associado a extensas áreas de necrose, com escassa representação de arquitetura linfonodal.

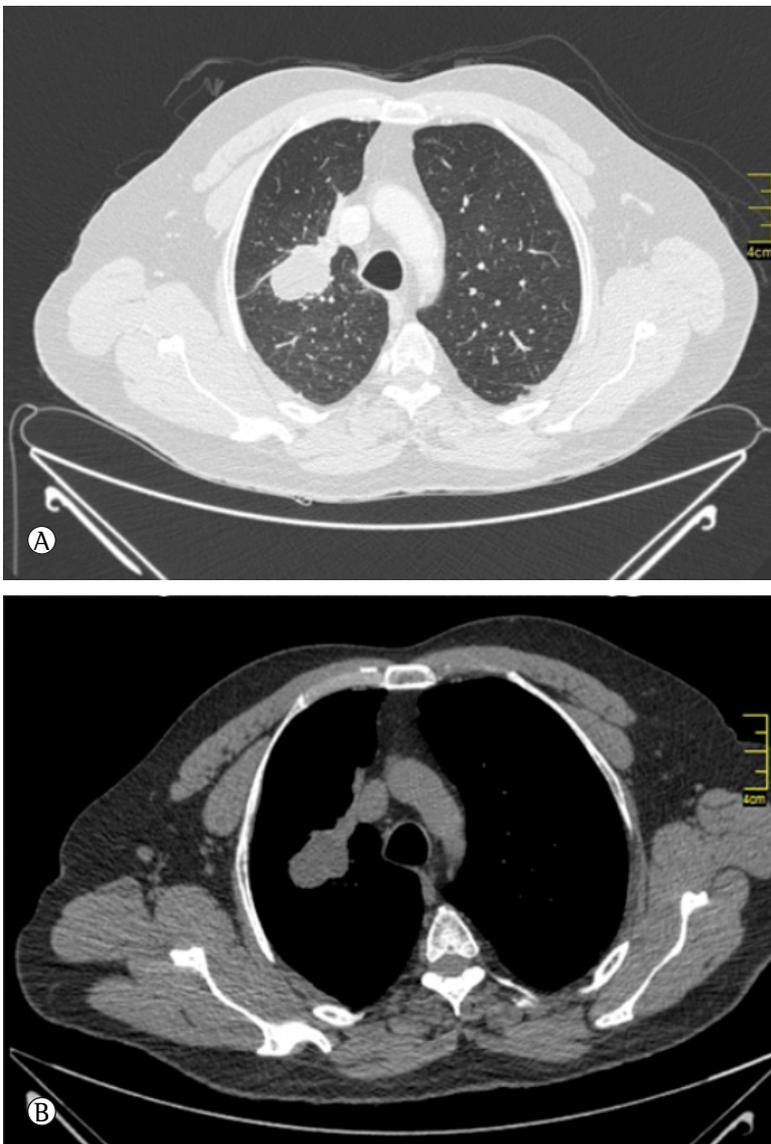


Figura 1 - TC de tórax em janela pulmonar (em A) e em janela mediastinal (em B). A massa pulmonar não exibiu reforço após contraste, acompanhava-se de um pequeno deslocamento apical do hilo pulmonar direito e de alguns linfonodos mediastinais com calcificações.

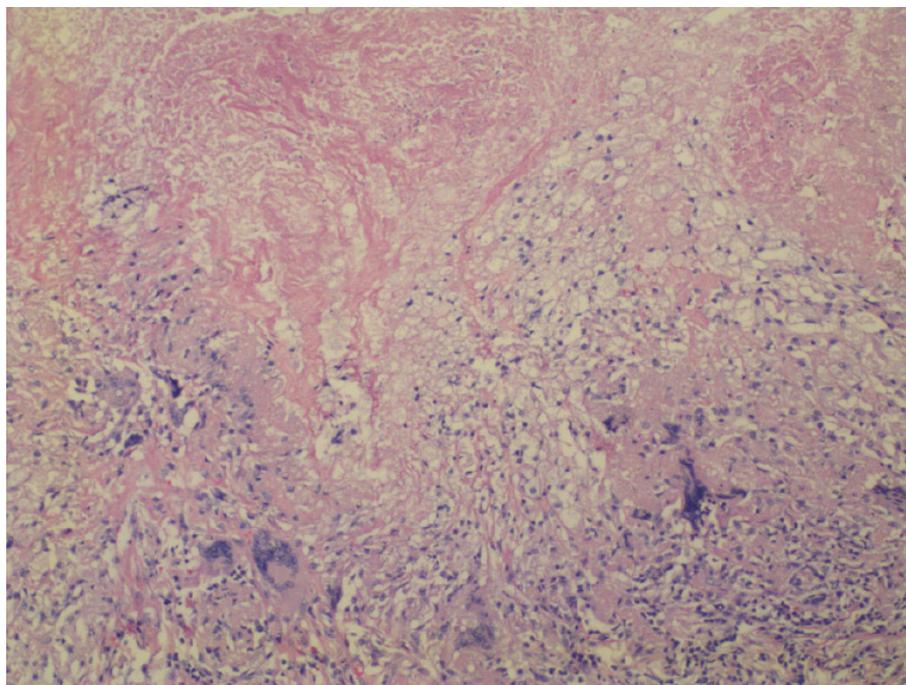


Figura 2 - Tuberculose pulmonar. Fotomicrografia (H&E, aumento 100x) mostrando necrose caseosa na porção superior e infiltrado inflamatório granulomatoso contendo linfócitos, macrófagos epitelioides e frequentes células gigantes multinucleadas na porção inferior. As colorações especiais para BAAR (Ziehl-Neelsen) e fungos (Gomori-Grocott) resultaram negativas nas amostras histológicas.

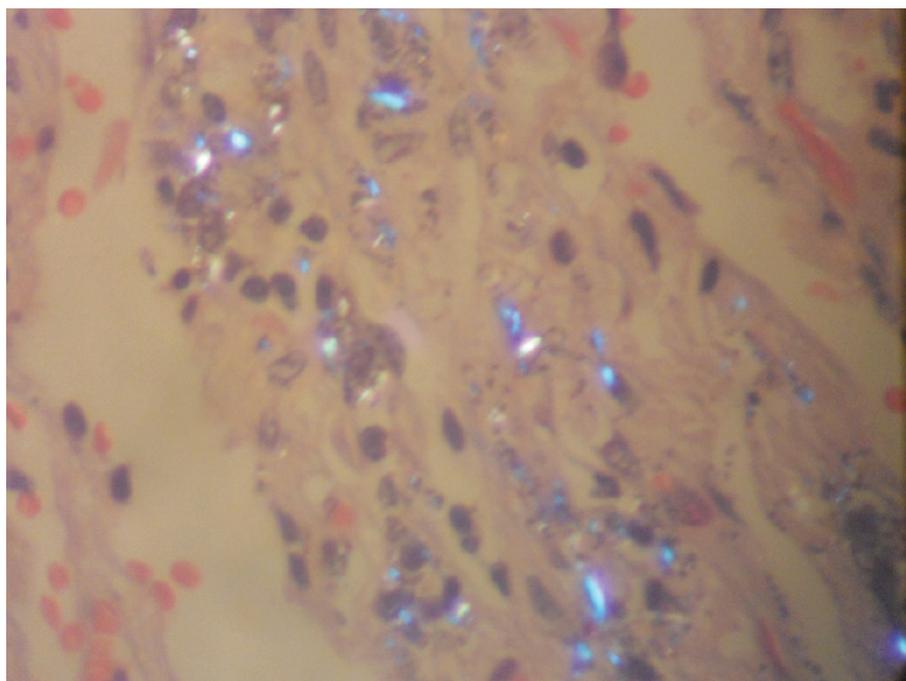


Figura 3 - Silicose. Fotomicrografia em luz polarizada (H&E; aumento 400x) mostrando parênquima pulmonar com área de infiltrado inflamatório contendo linfócitos e macrófagos que apresentam no citoplasma frequentes estruturas cristaloides alongadas, que brilham sob luz polarizada, compatíveis com silicose. Em outras áreas foram observadas regiões fibróticas, também associadas à silicose.

As colorações para a pesquisa de BAAR e fungos resultaram negativas em todas as lâminas histológicas, obtidas por cortes histológicos seriados, coradas pelos métodos de Ziehl-Neelsen e Gomori-Grocott com prata metenamina, respectivamente, e examinadas com aumento total de 1.000x em óleo de imersão. Porém, o exame de cultura revelou a presença do agente etiológico da tuberculose.

No estudo micobacteriológico da massa pulmonar houve crescimento do *Mycobacterium tuberculosis* em cultura automatizada. Nessa técnica, os frascos contendo o material de biópsia macerado e descontaminado da forma clássica são monitorados em um método automatizado BACTEC *Mycobacteria Growth Indicator Tube* (MGIT) 960 (Becton Dickinson, Sparks, MD, EUA) por até 42 dias de incubação e qualquer micro-organismo crescendo no frasco emite uma fluorescência detectável pelos sensores do equipamento, que acusam o frasco como positivo. Realizou-se a coloração de Ziehl-Neelsen no material positivo para evidenciar a presença de BAAR, e o cultivo desse material foi realizado em meio de Löwenstein-Jensen por cerca de 10 dias. As colônias de micobactérias foram analisadas por reação em cadeia de polimerase, que identificou o *M. tuberculosis* utilizando-se a sequência genética IS6110. A cultura foi negativa no tecido pulmonar circunvizinho à massa; o material de linfonodo sofreu extravio.

A micologia de fragmento pulmonar e de linfonodo mediastinal evidenciou o crescimento de *Cryptococcus neoformans* isolado em ágar Sabouraud após 72 h de incubação. Um repique daquele isolado, feito em outro tubo de ágar Sabouraud, serviu para a recuperação metabólica da levedura e para a realização das provas de identificação do gênero *Cryptococcus* sp. A confirmação do gênero e espécie foi feita pelo sistema automatizado VITEK 2 Compact e 21343 YST Test Kit VTK 2 (bioMérieux, Marcy l'Étoile, França). A análise da turvação da suspensão final de solução salina contendo as colônias isoladas foi realizada no aparelho DensiCHEK Plus (bioMérieux), com resultados dentro do intervalo de 1,80 a 2,20, conforme estabelecido pelo fabricante. A cultura foi negativa em fragmento da massa pulmonar.

O paciente recebeu também um tratamento medicamentoso com um esquema de rifampicina, hidrazida, pirazinamida e etambutol por dois

meses, seguidos de rifampicina e hidrazida por quatro meses, conforme as recomendações atuais para o tratamento da tuberculose,⁽⁷⁾ além do tratamento com itraconazol por seis meses.

O paciente apresentou, a partir do quinto mês do tratamento medicamentoso para a tuberculose, um aumento simétrico e doloroso das glândulas mamárias, que persistiu após o término do tratamento. Atribuímos esse fato a um raro efeito colateral da hidrazida, já observado por outros autores.⁽⁹⁾

Discussão

A lesão principal, que veio a ser identificada histologicamente e por meio de cultura como granuloma tuberculoso, é considerada rara no quadro da tuberculose pulmonar, qual seja a apresentação pseudotumoral parenquimatosa no adulto.⁽¹⁰⁾ Muito embora a imunocompetência do hospedeiro também favoreça o padrão nodular de apresentação da criptococose pulmonar, os nódulos nessa última condição são tipicamente de localização subpleural e com dimensões mais reduzidas, segundo diretrizes de 2008.⁽¹¹⁾ O baixo grau de sintomas não é achado incomum, estando presente tanto na tuberculose⁽¹⁰⁾ quanto em cerca de 25% dos casos de criptococose⁽¹¹⁾ em pacientes com imunidade preservada. Ainda assim, no presente caso, o achado de criptococose extensamente presente nos linfonodos mediastinais e com manifestações esparsas no parênquima pulmonar motivou uma reavaliação da imunidade do paciente, sendo essa imunidade reforçada pela negatividade do teste de ELISA para anti-HIV, pelos níveis normais de imunoglobulinas séricas, pela negatividade do fator antinuclear e do fator reumatoide, pelos níveis elevados no teste de nitrozol de tetrazólio (espontâneo, 55%; estimulado, 71%) e pelos níveis normais de linfócitos CD4 e CD8. A concomitância desses dois processos em um único lobo pulmonar, acometido também por infiltrados de sílica e envolvimento mediastinal e pleural apical direito, mimetizou um quadro radiológico de neoplasia pulmonar. Embora seja bem conhecido o conflito que envolve o diagnóstico diferencial de massas pulmonares em face da possibilidade de neoplasia, o presente caso se revela inusitado pela caprichosa combinação de doenças comuns e graves, associada a não menos caprichosa dificuldade de identificação dos agentes etiológicos. Tal dificuldade está

vinculada à característica intrínseca dessas lesões infecciosas em questão, por possuírem baixa concentração de agentes em oposição à resposta imune do hospedeiro. A tuberculose pseudotumoral pulmonar no adulto tem sido definida pela presença de uma ou mais massas no parênquima, causadas pelo *M. tuberculosis*, que podem surgir como um processo primário ou pós-primário. O material patológico, constituído por infiltrados pulmonares coalescentes e necrose caseosa, decorrentes da instalação do bacilo no interior das vias aéreas, pode atingir grandes dimensões tumorais e só tardiamente dar vazão para a luz brônquica,⁽¹⁰⁾ gerando cavidades e expulsão de escarro potencialmente bacilífero. A associação de um padrão radiológico atípico de tuberculose pulmonar, com escassez de sintomas clássicos e de sintomas previsíveis para uma doença infecciosa que produz necrose no pulmão, poderia, de acordo com a literatura, estar relacionado à senilidade.⁽¹²⁾ Porém, vale a pena ressaltar que, em uma série recente com oito casos de tuberculose pseudotumoral pulmonar,⁽¹⁰⁾ a média de idade foi $36,0 \pm 13,6$ anos; à semelhança do paciente aqui apresentado, todos os pacientes daquela série referiram histórico de tosse seca e todos apresentaram teste de Mantoux com endurecimento entre 15 e 25 mm, enquanto somente dois dos oito indivíduos daquela série referiram histórico de febre e hemoptise e outros dois referiram sintomas constitucionais. Tem-se discutido que lesões tuberculosas atípicas representem possivelmente a primoinfecção com apresentação tardia,⁽¹³⁾ fato que precisa ser lembrado face às melhorias nas condições de saúde e de vida de algumas populações, assim como aos programas de prevenção e combate à doença. Entretanto, no presente caso, a resposta positiva ao teste cutâneo da tuberculina, que representa a eficácia da imunidade específica, assim como a localização apical da lesão neste idoso, fala a favor de tuberculose possivelmente secundária, decorrente, portanto, da reativação de focos quiescentes resultantes da primoinfecção ou de reinfeção exógena. Em nosso meio, ao contrário da bem conhecida alta chance de diagnóstico de tuberculoma presente em lesões pulmonares com diâmetro inferior a 3 cm, as lesões com dimensões de massa pulmonar causadas por tuberculose têm sido raramente relatadas e limitadas a exemplos de imagens radiológicas.^(3-5,14) Esse fato contribuiu, possivelmente, para a

decisão dos autores de orientar o presente caso para o enfoque da neoplasia pulmonar, uma situação bem mais presente no cotidiano do médico quando se trata de pacientes idosos e isentos de comorbidades.

A presença de silicose nos achados histopatológicos foi surpreendente pelo tipo de exposição a que o paciente esteve submetido, que não está incluído entre os riscos mais frequentes,⁽¹⁵⁾ e que, por outro lado, sequer permitia um reconhecimento radiológico, fato esse que não descarta uma forte correlação com a tuberculose. Embora por mecanismos ainda não completamente esclarecidos, a ligação entre a exposição crônica a sílica, mesmo na ausência de silicose, e o risco aumentado de desenvolver tuberculose é uma dura realidade bem documentada na literatura,⁽¹⁶⁻¹⁸⁾ e tal risco guarda uma relação direta com a carga de exposição e, possivelmente, com o tempo de exposição, ainda que já encerrada.⁽¹⁹⁾

As orientações diagnósticas para as massas pulmonares exigem do médico um discernimento perfeito entre lesões de natureza possivelmente maligna ou benigna a fim de se evitar atrasos na terapêutica de um processo maligno ou uma invasão inadvertida em um processo benigno.^(5,20) Isso nos remete à necessidade de utilização irrestrita dos métodos diagnósticos disponíveis, ainda que invasivos ou mesmo cruentos.⁽⁵⁾ A análise dessa cadeia de intervenções, que chegaram ao nível máximo de complexidade para revelar um diagnóstico de tuberculose pulmonar de apresentação incomum em condições agravantes, adiciona uma ênfase à necessidade de uma maior divulgação das formas atípicas da tuberculose pulmonar e de seus respectivos desfechos.

Referências

1. Tuberculosis global facts 2010/2011. Cent Eur J Public Health. 2010;18(4):197. PMID:21361102
2. Hijjar MA, Procópio MJ, de Freitas LM, Guedes R, Bethlem EP. Epidemiologia da tuberculose: importância no mundo, no Brasil e no Rio de Janeiro. Pulmão RJ. 2005;14(4):310-4.
3. Bombarda S, Figueiredo CM, Funari MBG, Soares Jr J, Seiscento M, Terra-Filho M. Imagem em tuberculose pulmonar. J Pneumol. 2001;27(6):329-40. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-35862001000600007>
4. Capone D, Jansen JM, Lopes AJ, Sant'Anna CC, Soares MOT, Pinto RS, et al. Diagnóstico por imagem da tuberculose pulmonar. Pulmão RJ. 2006;15(3):166-74.
5. Lopes AJ, Jansen U, Capone D, Neves DD, Jansen JM. Diagnóstico de falsos tumores do pulmão. Pulmão RJ. 2005;14(1):33-42.

6. Iossifova Y, Bailey R, Wood J, Kreiss K. Concurrent silicosis and pulmonary mycosis at death. *Emerg Infect Dis.* 2010;16(2):318-20. <http://dx.doi.org/10.3201/eid1602.090824> PMID:20113570 PMCID:PMC2958007
7. 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. PMID:19918635
8. Rich AR. Factores responsables de las características de las lesiones tuberculosas y de los síntomas. In: Rich AR, Croxatto OG, editors. *Patogenia de la tuberculosis.* Buenos Aires: Alfa; 1945. p. 609-73.
9. Morrone N, Morrone Junior N, Braz AG, Maia JA. Gynecomastia: a rare adverse effect of isoniazid. *J Bras Pneumol.* 2008;34(11):978-81. PMID:19099106
10. Agarwal R, Srinivas R, Aggarwal AN. Parenchymal pseudotumoral tuberculosis: case series and systematic review of literature. *Respir Med.* 2008;102(3):382-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2007.10.017> PMID:18060757
11. Moretti ML, Resende MR, Lazéra MS, Colombo AL, Shikanai-Yasuda MA. Guidelines in cryptococcosis--2008 [Article in Portuguese]. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2008;41(5):524-44. Erratum in: *Rev Soc Bras Med Trop.* 2008;41(6):695. PMID:19009203
12. Pérez-Guzmán C, Vargas MH, Torres-Cruz A, Villarreal-Velarde H. Does aging modify pulmonary tuberculosis?: A meta-analytical review. *Chest.* 1999;116(4):961-7. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.116.4.961> PMID:10531160
13. Choyke PL, Sostman HD, Curtis AM, Ravin CE, Chen JT, Godwin JD, et al. Adult-onset pulmonary tuberculosis. *Radiology.* 1983;148(2):357-62. PMID:6867325
14. Pereira BA, Macedo SG, Nogueira RA, Castiel LCP, Penna CR. Aspectos tomográficos da consolidação lobar na tuberculose pulmonar primária. *Radiol Bras.* 2009;42(2):109-13. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-39842009000200009>
15. Neto FK, Gronchi CC, Saad IF, da Cunha IA, Possebon J, Teixeira MM, et al. *Silica: manual do trabalhador.* São Paulo: Fundacentro; 1995.
16. Leung CC, Yu IT, Chen W. Silicosis. *Lancet.* 2012;379(9830):2008-18. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60235-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60235-9)
17. Barboza CE, Winter DH, Seiscento M, Santos Ude P, Terra Filho M. Tuberculosis and silicosis: epidemiology, diagnosis and chemoprophylaxis. *J Bras Pneumol.* 2008;34(11):959-66. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132008001100012> PMID:19099104
18. Rees D, Murray J. Silica, silicosis and tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007;11(5):474-84. PMID:17439668
19. Corbett EL, Churchyard GJ, Clayton T, Herselman P, Williams B, Hayes R, et al. Risk factors for pulmonary mycobacterial disease in South African gold miners. A case-control study. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(1):94-9. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.159.1.9803048> PMID:9872824
20. da Silva GA, Manco JC, Terra Filho J, Glass H, Soares FA. Mass on chest X-ray. *Postgrad Med J.* 1997;73(862):515-7. <http://dx.doi.org/10.1136/pgmj.73.862.515> PMID:9307749 PMCID:PMC2431376

Sobre os autores

Geruza Alves da Silva

Professora Livre-Docente. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto (SP) Brasil.

Daniel Ferracioli Brandão

Médico Assistente de Patologia. Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto (SP) Brasil.

Elcio Oliveira Vianna

Professor Livre-Docente. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto (SP) Brasil.

João Batista Carlos de Sá Filho

Médico Residente de Pneumologia. Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto (SP) Brasil.

José Baddini-Martinez

Professor Livre-Docente. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto (SP) Brasil.

Necrose da gordura epipericárdica: uma causa incomum de dor torácica

Epipericardial fat necrosis: an unusual cause of chest pain

Karina de Souza Giassi, André Nathan Costa, André Apanavicius, Guilherme Hipólito Bachion, Rafael Silva Musolino, Ronaldo Adib Kairalla

Ao Editor:

Necrose da gordura epipericárdica é uma causa rara, benigna e autolimitada de dor torácica aguda, com apenas 35 casos relatados na literatura.^(1,2) Apresenta-se como dor torácica pleurítica de início

recente em pacientes saudáveis e, portanto, é um importante diagnóstico diferencial de dor torácica aguda nesse grupo de indivíduos. A fisiopatologia tem sido rotulada de idiopática ou relacionada a dano

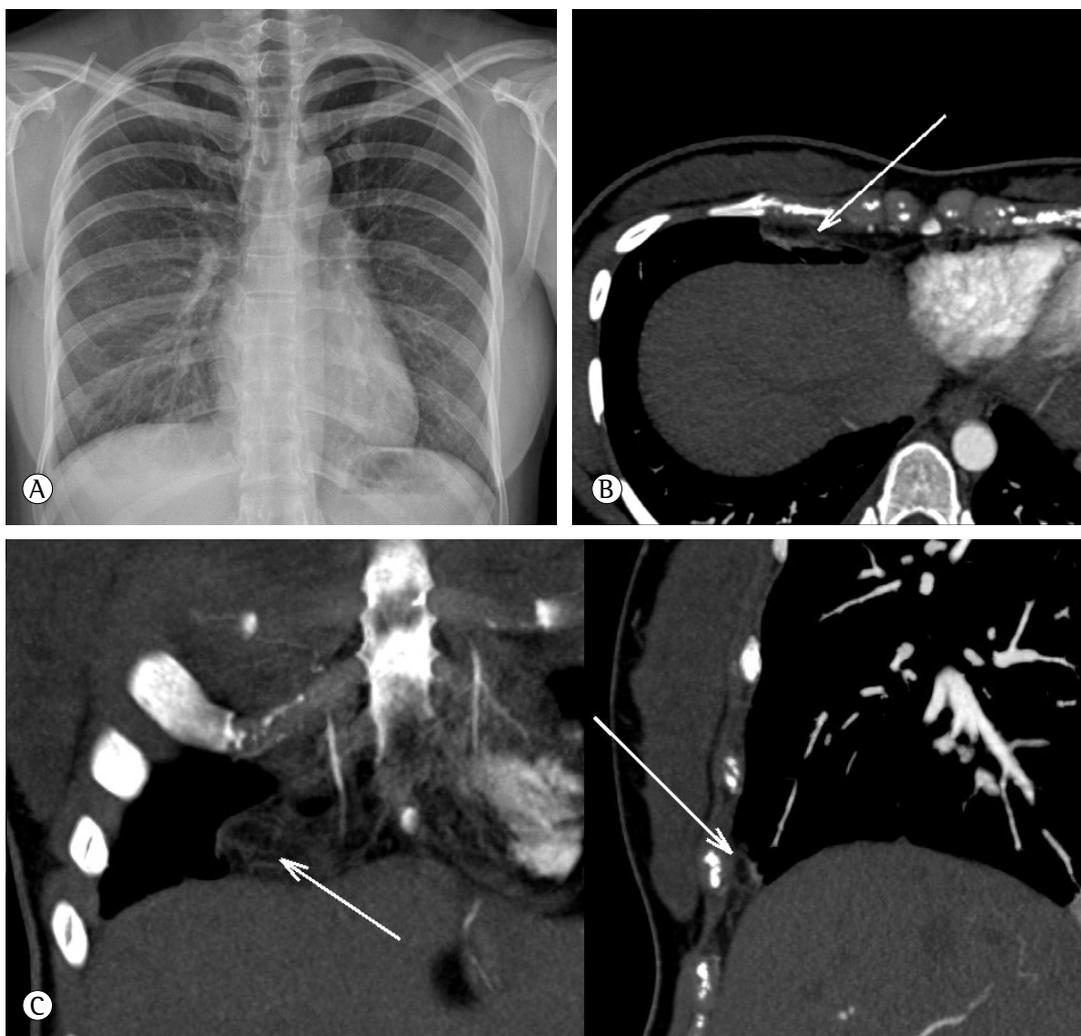


Figura 1 - Em A, radiografia de tórax em incidência posteroanterior mostrando pequeno derrame pleural e ligeira opacidade paracardiaca direita. Em B, TC de tórax revelando uma lesão encapsulada arredondada com atenuação de gordura e filamentos sutis na gordura epipericárdica direita (seta). Em C, vista coronal e sagital da lesão encapsulada arredondada na gordura epipericárdica direita (setas), sugerindo a presença de necrose da gordura epipericárdica.

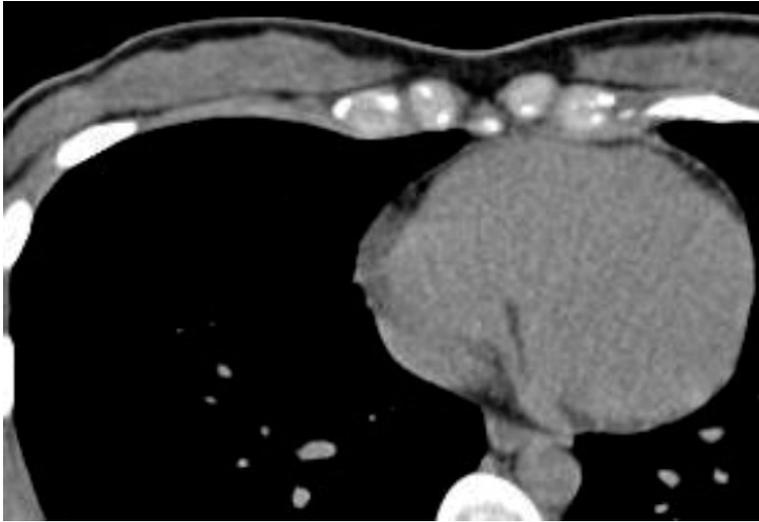


Figura 2 – TC de tórax realizada quatro semanas após a admissão, mostrando resolução completa dos achados anteriores.

agudo a esse tecido adiposo, secundário a torção vascular, trauma ou sangramento microvascular.

Relatamos o caso de uma paciente saudável de 23 anos de idade, usuária crônica de contraceptivo oral, que se apresentou ao departamento de emergência com história de dois dias de dor torácica pleurítica à direita, associada a dispneia leve. Não apresentava febre, tosse, sibilância, ou outros sintomas respiratórios. O exame físico realizado no departamento de emergência revelou saturação de oxigênio de 98% em ar ambiente, temperatura de 36,8°C, FC de 110 bpm, FR de 24 ciclos/min e pressão arterial de 110 × 65 mmHg. Os exames laboratoriais foram normais. O eletrocardiograma mostrou ritmo sinusal normal, ao passo que a radiografia de tórax mostrou ligeira opacidade paracárdica direita e pequeno derrame pleural à direita (Figura 1A), e a TC revelou uma lesão encapsulada arredondada com atenuação de gordura na gordura epipericárdica direita com filamentos periféricos sutis, que são anormalidades típicas atribuídas à necrose da gordura epipericárdica (Figuras 1B e 1C). Embolia pulmonar foi descartada por meio de um protocolo com contraste. A paciente foi então tratada com anti-inflamatórios não esteroides, e seus sintomas resolveram em poucos dias. Quatro semanas depois, a TC de tórax mostrou resolução completa de todos os achados (Figura 2).

A necrose da gordura epipericárdica é uma entidade rara, relatada pela primeira vez em 1957 por Jackson et al.⁽³⁾ Desde então, foram relatados outros casos semelhantes, e os estudos

mais recentes têm caracterizado essa condição como benigna e autolimitada.

A camada epicárdica ou visceral de tecido adiposo encontra-se no sulco interventricular ao longo dos átrios e estende-se para a superfície pleural direita e esquerda. Pode ser mais proeminente em indivíduos obesos, nos quais pode cobrir completamente a superfície epicárdica.⁽¹⁾

Embora a fisiopatologia da necrose da gordura epipericárdica ainda esteja em debate, propôs-se torção aguda de um pedículo vascular.⁽²⁾ Com efeito, pequenas partes de tecido adiposo ligado ao coração por um pedículo foram encontradas em alguns pacientes submetidos a cirurgia cardíaca,⁽⁴⁾ e uma torção aguda do pedículo vascular poderia levar a necrose. Outra explicação seria uma anormalidade estrutural pré-existente do tecido adiposo, a qual tornaria essa gordura vulnerável ao trauma causado pelas batidas do coração.⁽⁵⁾ Além disso, supôs-se que fazer força ou levantar peso poderia provocar mudanças bruscas na pressão intravascular associadas à manobra de Valsalva, causando hemorragia no tecido adiposo fracamente ligado ao pericárdio.⁽¹⁾

A apresentação mais comum da necrose da gordura epipericárdica é dor torácica pleurítica aguda. Não há predileção por idade ou gênero. A dor pode estar associada a vertigem, síncope, dispneia, taquicardia ou sudorese. O exame físico é geralmente normal. Em geral, a dor dura apenas alguns dias, mas pode persistir durante semanas e recidivar em episódios intermitentes.⁽⁶⁾

Enzimas cardíacas e outros exames laboratoriais tipicamente não apresentam anormalidades. O

eletrocardiograma é caracteristicamente normal, mas ocasionalmente apresenta achados que sugerem a presença de pericardite em processo de resolução.⁽¹⁾

Durante os primeiros dias, a radiografia de tórax pode ser normal ou revelar pequeno derrame pleural. Em seguida, uma massa arredonda mal definida aparece perto do ângulo cardiofrênico no lado da dor torácica. Esses achados são inespecíficos e levavam a cirurgia em virtude da ausência de imagens transversais ou da necessidade de descartar neoplasias malignas, tais como câncer de pulmão e lipossarcoma.⁽⁷⁾ Os achados patológicos descritos incluem células adiposas necróticas circundadas por macrófagos, neutrófilos, ou tecido fibroso, com características semelhantes às de apendicite epiploica.

Desde 2005, quando foi descrito o primeiro caso de tratamento conservador bem-sucedido de necrose da gordura epipericárdica,⁽³⁾ a TC tem desempenhado um papel importante no diagnóstico e acompanhamento. O achado típico é uma lesão encapsulada arredondada que contém gordura, com filamentos na gordura epipericárdica, que pode ser leve ou acentuada. Espessamento pericárdico e derrame pleural ipsilateral também podem estar presentes. Uma vez que esse achado esteja presente em um contexto clínico típico e outras causas de dor torácica aguda tenham sido descartadas, os médicos devem considerar a necrose da gordura epipericárdica como a causa da dor.⁽⁸⁾

Nossa paciente era uma jovem usuária de contraceptivos orais que apresentou dor torácica pleurítica grave à direita, que implica embolia pulmonar como o principal diagnóstico a ser descartado. A embolia pulmonar foi excluída, e a TC revelou a presença de necrose da gordura epipericárdica, o que levou ao diagnóstico correto e permitiu a instituição do tratamento conservador, com excelentes resultados. É imperativo que clínicos e radiologistas estejam cientes dessa condição, a fim de tratá-la apropriadamente em departamentos de emergência.

Karina de Souza Giassi
Radiologista Torácica, Hospital
Sírio-Libanês, São Paulo (SP) Brasil

André Nathan Costa
Pneumologista, Hospital Sírio-Libanês
e Divisão de Pneumologia, Instituto do

**Coração (InCor), Hospital das Clínicas,
Faculdade de Medicina da Universidade
de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil**

André Apanavicius
Pneumologista, Hospital Sírio-Libanês,
São Paulo (SP) Brasil

Guilherme Hipólito Bachion
Radiologista Torácico, Hospital
Sírio-Libanês, São Paulo (SP) Brasil

Rafael Silva Musolino
Pneumologista, Hospital Sírio-Libanês,
São Paulo (SP) Brasil

Ronaldo Adib Kairalla
Pneumologista, Hospital Sírio-Libanês
e Divisão de Pneumologia, Instituto do
Coração (InCor), Hospital das Clínicas,
Faculdade de Medicina da Universidade
de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil

Referências

1. Baig A, Campbell B, Russell M, Singh J, Borra S. Epicardial fat necrosis: an uncommon etiology of chest pain. *Cardiol J*. 2012;19(4):424-8. <http://dx.doi.org/10.5603/CJ.2012.0076> PMID:22825906
2. Runge T, Greganti MA. Epipericardial fat necrosis - a rare cause of pleuritic chest pain: case report and review of the literature. *Arch Med Sci*. 2011;7(2):337-41. <http://dx.doi.org/10.5114/aoms.2011.22088> PMID:22291777 PMID:PMC3258729
3. Pineda V, Cáceres J, Andreu J, Vilar J, Domingo ML. Epipericardial fat necrosis: radiologic diagnosis and follow-up. *AJR Am J Roentgenol*. 2005;185(5):1234-6. <http://dx.doi.org/10.2214/AJR.04.1310> PMID:16247140
4. Jackson RC, Clagett OT, McDonald JR. Pericardial fat necrosis; report of three cases. *J Thorac Surg*. 1957;33(6):723-9. PMID:13429689
5. Lee BY, Song KS. Calcified chronic pericardial fat necrosis in localized lipomatosis of pericardium. *AJR Am J Roentgenol*. 2007;188(1):W21-4. <http://dx.doi.org/10.2214/AJR.04.1989> PMID:17179322
6. Lacasse MC, Prenovault J, Lavoie A, Chartrand-Lefebvre C. Pericardial fat necrosis presenting as acute pleuritic chest pain. *J Emerg Med*. 2013;44(2):e269-71. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jemermed.2012.05.032> PMID:22877971
7. Inoue S, Fujino S, Tezuka N, Sawai S, Kontani K, Hanaoka J, et al. Encapsulated pericardial fat necrosis treated by video-assisted thoracic surgery: report of a case. *Surg Today*. 2000;30(8):739-43. <http://dx.doi.org/10.1007/s005950070088> PMID:10955740
8. Mazzamuto G, Ghaye B. Epipericardial fat necrosis. *JBR-BTR*. 2012;95(3):154-5. PMID:22880517

Lipomas torácicos simulando metástases

Thoracic lipomas simulating metastasis

Pedro Cabral, Manuela Baptista

Ao Editor:

Os lipomas são tumores de partes moles benignos comuns em adultos.⁽¹⁾ Lipomas intratorácicos são incomuns e podem se desenvolver a partir do brônquio, pulmão, mediastino, diafragma e parede torácica; lipomas intratorácicos provenientes da parede torácica são particularmente raros.⁽²⁾

Lipomas torácicos ou pleurais provêm de camadas submesoteliais da pleura parietal, podem se estender para o espaço subpleural, pleural, ou extrapleural e apresentam crescimento lento.⁽³⁾ Podem surgir da parede lateral, bem como da pleura mediastinal ou diafragmática.⁽³⁾

A baixa frequência dessa entidade e os pouquíssimos relatos a seu respeito limitam a possibilidade de definir qual gênero e qual faixa etária são mais afetados. A prevalência vem aumentando constantemente nos últimos anos, provavelmente em virtude do uso irrestrito da TC de tórax.^(1,2)

Os lipomas geralmente permanecem assintomáticos e raramente causam dor torácica. Consequentemente, tendem a ser negligenciados durante muito tempo e, na maioria das vezes, são diagnosticados incidentalmente em radiografias ou imagens de TC de tórax realizadas por outros motivos.⁽⁴⁾

Embora incomuns, os sintomas incluem tosse improdutiva, dor nas costas, dispneia aos esforços e sensação de peso no peito.⁽³⁾

Os lipomas são tumores benignos, e a cirurgia geralmente não é indicada.⁽⁵⁾ No entanto, em virtude da dificuldade em distinguir um lipoma de um lipossarcoma bem diferenciado mesmo após biópsia com agulha, a excisão cirúrgica pode ser uma opção válida. Uma abordagem mais conservadora também pode ser considerada, com exames de imagem de controle para determinar se houve crescimento da lesão.⁽⁶⁾

Apresentamos o caso de um paciente branco e obeso (índice de massa corporal: 32 kg/m²), com 62 anos de idade e carga tabágica de 68 anos-maço. O clínico geral do paciente solicitara uma radiografia de tórax como parte de um *check-up*

de rotina. O paciente não tinha queixas físicas, e sua avaliação clínica e exames laboratoriais foram normais. A radiografia do tórax mostrou uma massa arredondada periférica no tórax inferior direito, com margens lisas e aparente contato ou origem pleural. A lesão apresentava densidade homogênea de partes moles, sem calcificações, broncograma aéreo, erosão óssea ou reação periosteal das costelas adjacentes. Uma lesão semelhante, porém menor, podia ser vista logo acima do diafragma direito (Figura 1). Além disso, o índice cardiotorácico estava aumentado.

Certas características das lesões em imagens radiográficas podem ajudar a estreitar o diagnóstico diferencial. O primeiro passo é localizar a lesão com precisão, e a radiografia de tórax em perfil é um complemento muito útil da radiografia de tórax em incidência posteroanterior. Infelizmente, no presente caso, não tínhamos à nossa disposição uma radiografia de tórax em perfil. No entanto, tentamos determinar se a lesão localizava-se no parênquima pulmonar, na pleura ou na parede torácica; notamos que o ângulo formado pelo contorno da lesão e a parede torácica era obtuso (> 90°), o que é indicativo, embora não patognomonicamente, de lesões pleurais ou da parede torácica, ao passo que um ângulo agudo seria mais frequentemente observado em lesões do parênquima pulmonar.

Ambas as lesões apresentavam margens regulares, o que é mais provável em lesões benignas ou metástases do que em uma lesão maligna primária da pleura. No entanto, como havia duas lesões com características semelhantes em um homem de 62 anos de idade, a possibilidade de metástase era certamente muito forte e uma preocupação real. Portanto, era razoável considerar a possibilidade de metástase pleural como o principal diagnóstico diferencial e lesões pleurais ou extrapleurais benignas como nossa segunda possibilidade. Como havia duas lesões, foram excluídas certas lesões da pleura ou de tecidos extrapleurais, menos frequentes e de aparência benigna, tais como tumor fibroso

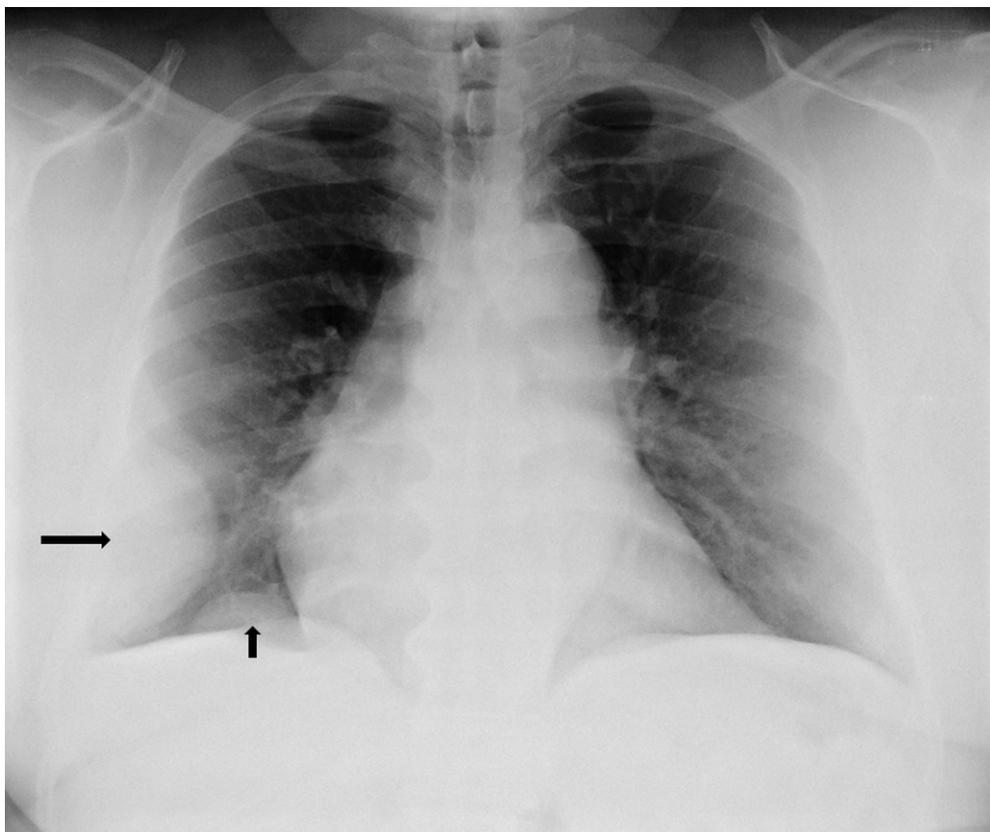


Figura 1 - Radiografia de tórax em incidência posteroanterior. Podem ser vistas duas massas, com margens lisas; uma maior, na parte lateral do tórax inferior direito (seta maior), e uma menor, logo acima do diafragma direito, perto do ângulo cardiofrênico (seta menor). Observe o ângulo obtuso que ambas as lesões formam com a parede torácica e o diafragma, respectivamente, o que sugere origem pleural ou extrapleural.

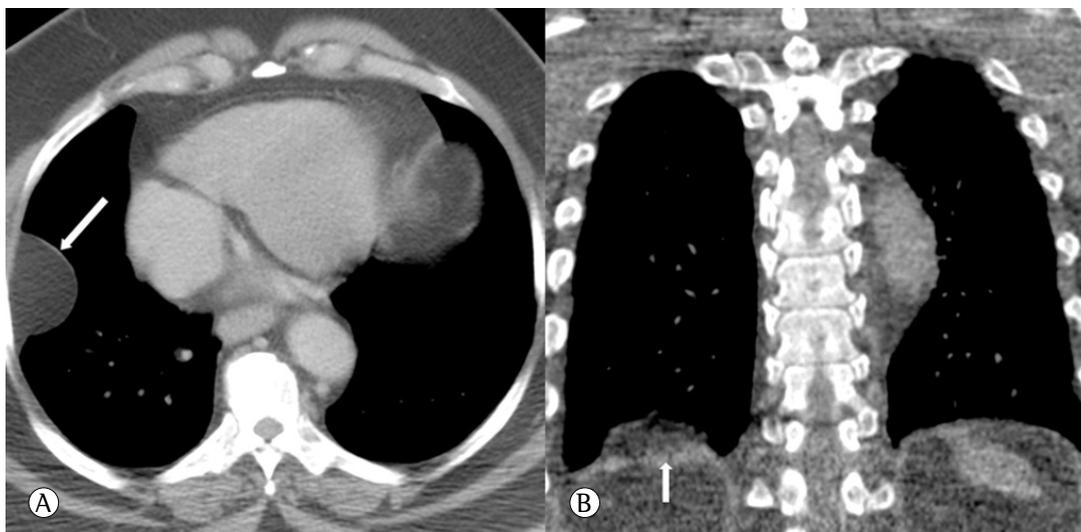


Figura 2 - Imagens de TC. Em A, imagem axial com janela para o mediastino. A margem regular e o conteúdo adiposo homogêneo da massa na parede torácica lateral podem ser facilmente observados. Não há características invasivas, e é até possível observar uma parte da pleura encerrando a lesão (seta). Em B, imagem coronal reformatada ilustrando a posição do lipoma menor, logo acima do diafragma direito. O diafragma subjacente está intacto (seta). A lesão em questão também apresenta margem regular e conteúdo adiposo homogêneo.

solitário; placas causadas por asbestose também foram descartadas, pois geralmente não são tão arredondadas como as lesões observadas no presente caso; até mesmo derrame loculado poderia ser uma explicação, embora pouco provável em um paciente assintomático com exames laboratoriais normais. Não podíamos excluir o diagnóstico de lipomas com base apenas na radiografia; porém, como lipomas são muito raros naquela localização, estavam no fim de nossa lista de diagnósticos diferenciais.

Posteriormente, realizou-se TC com janela para o pulmão e mediastino, a fim de caracterizar melhor os achados radiológicos. A TC confirmou a presença de uma massa lisa e bem definida, com 5 cm de diâmetro, além de ter confirmado, sem sombra de dúvida, a localização extrapleural da massa, na parte lateral do tórax inferior direito. Nas imagens da TC, também foi possível definir que a lesão era composta por uma massa homogênea com atenuação de gordura, sem septações internas ou cápsulas espessas (Figura 2A). Também foi confirmada a presença de uma segunda lesão, menor, logo acima do diafragma direito, também extrapleural, com as mesmas características da lesão maior (Figura 2B). Não houve realce das lesões após a injeção de contraste intravenoso.

Esses achados eram consistentes com lipomas da gordura extrapleural. Não se realizou biópsia ou excisão cirúrgica. Quando este texto foi redigido, o paciente havia completado 3 anos de acompanhamento, sem sinais de crescimento das lesões ou alterações da morfologia.

A TC de tórax foi de suma importância para o diagnóstico final, pois nos permitiu determinar a localização exata das lesões no espaço extrapleural e nos forneceu informações importantes sobre a forma e o conteúdo das lesões, sua relação com as estruturas vizinhas e sua vascularização; o conteúdo adiposo homogêneo foi fundamental para o diagnóstico de lipomas.

Embora não se possa exagerar a importância da TC para esclarecer e caracterizar achados ambíguos na radiografia de tórax, geralmente é a análise minuciosa das imagens obtidas por meio de ambos os métodos que nos permite

chegar ao diagnóstico final. Este caso ilustra como é simples estabelecer a localização (pleural ou extrapleural) e a natureza (provavelmente benigna) das lesões por meio da radiografia de tórax. No entanto, a caracterização precisa e o diagnóstico correto só foram possíveis por meio da TC, que é, sem dúvida, a técnica de imagem mais precisa para patologias torácicas e pulmonares específicas.

Os médicos são frequentemente convocados a interpretar radiografias de tórax sem o amparo de um laudo de um radiologista, não só nos serviços de emergência, mas também em enfermarias hospitalares e ambulatórios. É, portanto, obrigatório que todos os médicos se mantenham atualizados no tocante a sua habilidade de interpretar radiografias de tórax.

Pedro Cabral

Residente de Radiologia, Departamento de Radiologia, Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, Amadora, Portugal

Manuela Baptista

Diretora, Departamento de Radiologia, Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, Amadora, Portugal

Referências

1. Zidane A, Atoini F, Arsalane A, Traibi A, Hammoumi M, Ouariachi F et al. Parietal pleura lipoma: a rare intrathoracic tumor. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;59(5):363-6.
2. Politis J, Funahashi A, Gehalsen JA, DeCock D, Stengel BF, Choi H. Intrathoracic lipomas. Report of three cases and review of the literature with emphasis on endobronchial lipoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1979;77(4):550-6.
3. Gaerte SC, Meyer CA, Winer-Muram HT, Tarver RD, Conces DJ Jr. Fat-containing lesions of the chest. *Radiographics*. 2002;22(Spec No):S61-78.
4. Geis JR, Russ PD, Adcock KA. Computed tomography of a symptomatic infarcted thoracic lipoma. *J Comput Tomogr*. 1988;12(1):54-6.
5. Takayama T, Hirai S, Ishihara T, Kumazaki S, Sano K, Mishima H et al. Pleural lipoma: report of a case. *Surg Today*. 1994;24(2):173-5.
6. Kondoh K, Kobayashi T, Urakami T, Kasugai T. A case of pedunculated intrathoracic chest wall type lipomas. *Kyobu Geka*. 1997;50(12):1065-8.

Distribuição da mortalidade por câncer de traqueia, pulmão e brônquios no Brasil segundo sexo, 1980–2010

Mortality distribution due to tracheal, lung, and bronchial cancer by gender, Brazil, 1980–2010

Raphael Mendonça Guimarães, Talami Sayole Costa Santos

Ao Editor:

O câncer de pulmão é o tipo mais comum de neoplasia no mundo em mortalidade e incidência.⁽¹⁾ O Instituto Nacional de Câncer estima que ocorreram 27.630 novos casos de câncer de pulmão no Brasil em 2010, tornando-se, respectivamente, o segundo e quarto tipo de câncer mais comum entre homens e mulheres,⁽²⁾ com uma alta carga de doença atribuível a ele.⁽³⁾

Um grupo de autores,⁽⁴⁾ ao avaliar o efeito idade-período-coorte, afirmaram que, no que diz respeito ao efeito de idade, há um aumento do risco desde as idades mais precoces. Com relação ao efeito de coorte, os autores referiram existir um menor risco de mortalidade entre os homens nascidos depois de 1950 e um risco cada vez maior em todos os grupos de mulheres. Finalmente, os resultados em relação às gerações mais jovens indicam que a tendência atual é provável que continue; o efeito coorte entre mulheres sugere uma tendência de aumento nas taxas de mortalidade, enquanto uma diminuição nas taxas entre homens com menos de 65 anos sugere que essa tendência irá continuar.

Estudos de tendências de mortalidade por câncer de pulmão no Brasil, publicados no *Jornal Brasileiro de Pneumologia*,^(5,6) revelaram que a taxa de mortalidade ajustada por idade entre os homens aumentou de 10,6 mortes/100.000 habitantes em 1979 para 13,1 mortes/100.000 habitantes de em 2004. Durante o mesmo período, o aumento foi de 3,0 para 5,4 mortes/100.000 habitantes entre as mulheres. Mendonça et al.⁽⁷⁾ observaram que, embora a magnitude da mortalidade por câncer de pulmão seja maior entre homens, o aumento da taxa de mortalidade ajustada à idade em mulheres (80%) era muito maior do que entre os homens (23,6%) no período estudado (1979–2003).

Passados 5 anos após aquelas publicações, entretanto, ao se observar a tendência da mortalidade, estratificada por sexo, um

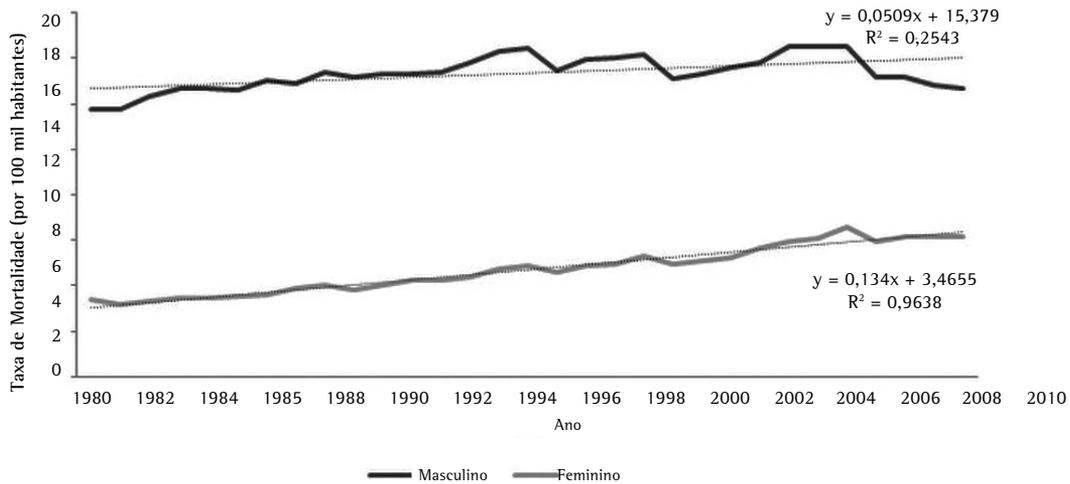
comportamento diferenciado pode ser evidenciado. Na Figura 1, apresenta-se a tendência linear da mortalidade por câncer de traqueia, pulmão e brônquios segundo o sexo. No período entre 1980 e 2010, observa-se, para a tendência linear, um aumento da mortalidade para ambos os sexos, ainda que em diferentes magnitudes para a taxa e para a tendência. Entretanto, ao realizar a análise de regressão *joinpoint* (ponto de inflexão), que permite o ajuste de dados de uma série a partir do menor número possível de *joinpoints* (zero, ou seja, uma reta sem pontos de inflexão) e que testa se a inclusão de mais *joinpoints* é estatisticamente significativa, observamos que o comportamento da tendência é diferente para cada gênero, conforme apresentado na Tabela 1. Observa-se, após a modelagem, que a aparente flutuação para o sexo masculino é explicada por diferentes tendências no período, com aumento da mortalidade para os períodos entre 1980 e 1995 (significativo) e entre 2000 e 2005, assim como um decréscimo da mesma nos períodos entre 1996 e 2001 e entre 2006 e 2010 (significativo). Já para as mulheres, a tendência é homogênea e de aumento para todo o período linearmente.

O estudo da mortalidade por análise de tendência do tempo pode ser um instrumento útil para a avaliação de câncer de traqueia, pulmão e brônquios, uma vez que fornece uma fonte de informação para apoiar a política de tomada de decisão, bem como servir como uma ferramenta para auxiliar na avaliação do impacto das medidas de prevenção já em implementação.⁽⁸⁾ Ainda, as tendências temporais podem refletir diferenças na estrutura da população (como idade), o acesso aos serviços de saúde e a qualidade de atendimento. As taxas de mortalidade também são influenciadas por risco de doença e fatores de proteção, o que pode mudar com o tempo e afetar diferentes grupos populacionais.⁽⁸⁾

Tabela 1 – Estimativas de tendência temporal das taxas de mortalidade específicas por câncer de traqueia, pulmão e brônquios segundo pontos de corte obtidos através de regressão *joinpoint*. Brasil, 1980-2010.

Variável	Sexo	Período	AAPC	IC95%		p
				LI	LS	
TME por câncer de traqueia, pulmão e brônquios	Masculino	1980-1995*	1,2	0,9	1,5	0,001
		1996-2001	-1,1	-2,5	0,4	
		2002-2005	2,0	-1,2	5,4	
		2006-2010*	-3,1	-4,5	-1,7	
	Feminino	1980-2010*	2,5	2,3	2,6	0,021

TME: taxas de mortalidade específicas; APC: average annual percent change (variação percentual anual média); LI: limite inferior; e LS: limite superior. *Diferenças significativas.

**Figura 1** – Tendência linear da mortalidade por câncer de pulmão, traqueia e brônquios segundo sexo. Brasil, 1980-2010.

Em 1996, o Brasil promulgou a lei federal 9.294/96, que restringe o uso e a propaganda de produtos derivados de tabaco em locais coletivos, públicos ou privados, à exceção das áreas destinadas para seu consumo, desde que isoladas e ventiladas (fumódromos).⁽⁹⁾ Ainda, com o objetivo de se aproximar mais do artigo 8 da Convenção-Quadro para o Controle do Tabaco,⁽¹⁰⁾ tratado internacional elaborado pela Organização Mundial da Saúde e do qual o Brasil é signatário, estados e municípios têm elaborado leis que eliminam a presença dos fumódromos e proíbem o consumo de cigarros, charutos, cachimbos e cigarrilhas em bares, restaurantes, casas noturnas, escolas, áreas comuns de condomínios e hotéis, supermercados, shoppings, etc.⁽¹⁰⁾

A política de controle do tabagismo no Brasil tem sido exitosa para prevenir a iniciação de jovens. Entretanto, é possível que ela atinja de forma diferenciada gêneros, classes econômicas e faixas etárias. Os dados apresentados sugerem

que a dinâmica de prevalência de tabagismo no país varia em função do gênero. Nesse sentido, ações efetivas para a cessação de fumar e para a redução da iniciação entre jovens devem ser encaradas como prioridades, pois essas são realmente necessárias para reduzir o câncer de pulmão e outras doenças associadas ao tabaco.

Raphael Mendonça Guimarães
Professor Adjunto, Instituto de Estudos
em Saúde Coletiva, Universidade
Federal do Rio de Janeiro, Rio de
Janeiro (RJ) Brasil

Talami Sayole Costa Santos
Aluna em Promoção da Saúde e
Desenvolvimento Humano, Instituto
de Estudos em Saúde Coletiva,
Universidade Federal do Rio de Janeiro,
Rio de Janeiro (RJ) Brasil

Referências

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v2.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010 [cited 2013 Jan 1]. Available from: <http://globocan.iarc.fr>
2. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2010: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer; 2009.
3. Schmidt MI, Duncan BB, Azevedo e Silva G, Menezes AM, Monteiro CA, Barreto SM, et al. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. *Lancet*. 2011;377(9781):1949-61. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60135-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60135-9)
4. Souza MC, Vasconcelos AG, Cruz OG. Trends in lung cancer mortality in Brazil from the 1980s into the early 21st century: age-period-cohort analysis. *Cad Saude Publica*. 2012;28(1):21-30. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2012000100003> PMID:22267062
5. Boing AF, Rossi TF. Temporal trend in and spatial distribution of lung cancer mortality in Brazil between 1979 and 2004: magnitude, regional patterns, and gender-related differences. *J Bras Pneumol*. 2007;33(5):544-51. PMID:18026652
6. Malta DC, Moura Ld, Souza Mde F, Curado MP, Alencar AP, Alencar GP. Lung cancer, cancer of the trachea, and bronchial cancer: mortality trends in Brazil, 1980-2003. *J Bras Pneumol*. 2007;33(5):536-43. PMID:18026651
7. Silva GA, Noronha CP, Santos MO, Oliveira JF. Diferenças de gênero na tendência de mortalidade por câncer de pulmão nas macrorregiões brasileiras. *Rev Bras Epidemiol*. 2008;11(3):411-9. <http://dx.doi.org/10.1590/S1415-790X2008000300008>
8. González Diego P, Jiménez Buñuales MT, Viñes JJ. Effect of birth cohort, period of diagnosis and age on cancer incidence in Navarra, 1973-1997 [Article in Spanish]. *An Sist Sanit Navar*. 2005;28(3):389-402. PMID:16421617
9. Brasil. Casa Civil. Lei nº 9.294, de 15 de julho de 1996. Dispõe sobre as restrições ao uso e à propaganda de produtos fumíferos, bebidas alcoólicas, medicamentos, terapias e defensivos agrícolas, nos termos do § 4º do art. 220 da Constituição Federal.
10. Instituto Nacional de Câncer. Convenção-quadro para o controle do tabaco. Texto oficial. Rio de Janeiro: INCA; 2011.

Cisto mediastinal como causa de grave compressão da via aérea central e disfonia

Mediastinal cyst as a cause of severe airway compression and dysphonia

Vanessa Costa Menezes, Paulo Francisco Guerreiro Cardoso, Hélio Minamoto, Márcia Jacomelli, Paulo Sampaio Gutierrez, Fabio Biscegli Jatene

Ao Editor:

A compressão extrínseca da via aérea central está usualmente relacionada à presença de lesões sólidas adjacentes, sendo as mais frequentes as neoplasias primárias ou secundárias do mediastino. As lesões císticas representam 12-30% das massas mediastinais e são usualmente benignas e assintomáticas. Os sintomas obstrutivos ou compressivos são extremamente infrequentes.⁽¹⁾

Descrevemos aqui o caso de um homem de 56 anos, atendido por dispneia progressiva por 6 semanas, com tosse seca, rouquidão, sem febre, disfagia ou perda ponderal. Era ex-tabagista (20 anos-maço) e negava procedimentos cirúrgicos ou intubação traqueal prévios. Ao exame físico, apresentava pressão arterial de 165 x 95 mmHg, taquidispneia em repouso, disfonia e cornagem, não tolerando o decúbito dorsal; havia abaulamento indolor na fossa supraclavicular esquerda de consistência firme e superfície lisa com glândula tireoide impalpável e sem linfadenomegalia no pescoço. A ausculta cardíaca e pulmonar foi normal.

A radiografia de tórax evidenciava alargamento mediastinal e desvio traqueal para a direita. À TC de tórax, lesão cística medindo 12,1 x 7,3 x 7,2 cm, sem calcificações capsulares, situada no mediastino médio, determinando compressão da traqueia mediastinal, desviando-a para a direita e com redução de seu calibre. A lesão cística unilocular estendia-se até o estreito mediastinal superior, adjacente ao lobo esquerdo da tireoide, deslocando o esôfago para a esquerda (Figura 1). Exames laboratoriais, provas de função tireoidiana e dosagens de marcadores estavam dentro dos valores normais. A esofagogastroduodenoscopia foi realizada com o paciente semissentado devido à intensa dispneia, revelando esofagite erosiva distal,

gastrite erosiva elevada no antro sem compressão ou desvio do trajeto do esôfago.

Com as hipóteses diagnósticas de cisto broncogênico ou bócio tireoidiano com compressão da via aérea e disfunção vocal associada, foi indicada uma laringotraqueobroncoscopia flexível videoassistida sob anestesia tópica com intubação assistida devido à dispneia no mesmo tempo anestésico da cirurgia. O exame revelou paresia da prega vocal esquerda em abdução, severa compressão traqueal extrínseca com redução da luz em seus 2/3 proximais e distorção arquitetural da traqueia distal com mucosa normal. Procedeu-se com a intubação orotraqueal orientada pela broncoscopia videoassistida, o paciente foi anestesiado, posicionado em decúbito lateral esquerdo e submetido à toracotomia posterolateral direita no quarto espaço intercostal com preservação do músculo grande dorsal. Uma ótica de 30° (Karl Storz Instruments, Tuttlingen, Alemanha) foi inserida no sétimo espaço intercostal direito, linha axilar posterior, visualizando-se uma lesão mediastinal cística de 12 cm de diâmetro, encapsulada no compartimento visceral acima da veia ázigos, entre a traqueia e o esôfago. A ressecção constou de dissecação extracapsular videoassistida completa do cisto nos limites anterior, posterior e inferior, com preservação do nervo laríngeo recorrente direito.

Houve resolução da dispneia no pós-operatório imediato e da rouquidão no segundo dia. O paciente obteve alta hospitalar no quarto dia pós-operatório. A histopatologia revelou parede cística fina, elástica, constituída de células cuboides dispostas de forma linear em meio a células colunares epiteliais. A análise imuno-histoquímica foi positiva para paratormônio, confirmando-se

o diagnóstico de cisto paratireoidiano benigno não funcionante (Figura 2).

Cistos paratireoidianos são geralmente assintomáticos e mimetizam lesões da tireoide. Os sintomáticos são extremamente raros, com cerca de 200 casos relatados. Desses, apenas 10 apresentavam paralisia de nervo laríngeo recorrente com disfonia.^(1,2) São de crescimento lento, usualmente visualizados posteriormente ao lobo esquerdo da tireoide, território comum aos bócio tireoidianos intratorácicos. Aproximadamente 80% dessas lesões são não funcionantes e assintomáticas.⁽³⁾ Os cistos funcionantes se manifestam usualmente através de hiperparatireoidismo pela produção anômala de paratormônio causando hipercalcemia. Há um

relato de cisto paratireoidiano funcionante de grandes dimensões simulando bócio tireoidiano com sintomas compressivos.⁽⁴⁾ A compressão das estruturas vizinhas pode levar a estridor laríngeo, dispneia e disfagia; entretanto, a combinação desses fatores na presença de lesão não funcionante, como no caso que descrevemos, é extremamente incomum. A ausência de disfagia a despeito das grandes dimensões do cisto pode ser explicada pela notória capacidade de acomodação do esôfago no mediastino, mesmo quando comprimido por lesões de grandes dimensões.

Os sintomas e características do cisto do paciente assemelham-se aos descritos por um grupo de autores, que realizaram uma punção

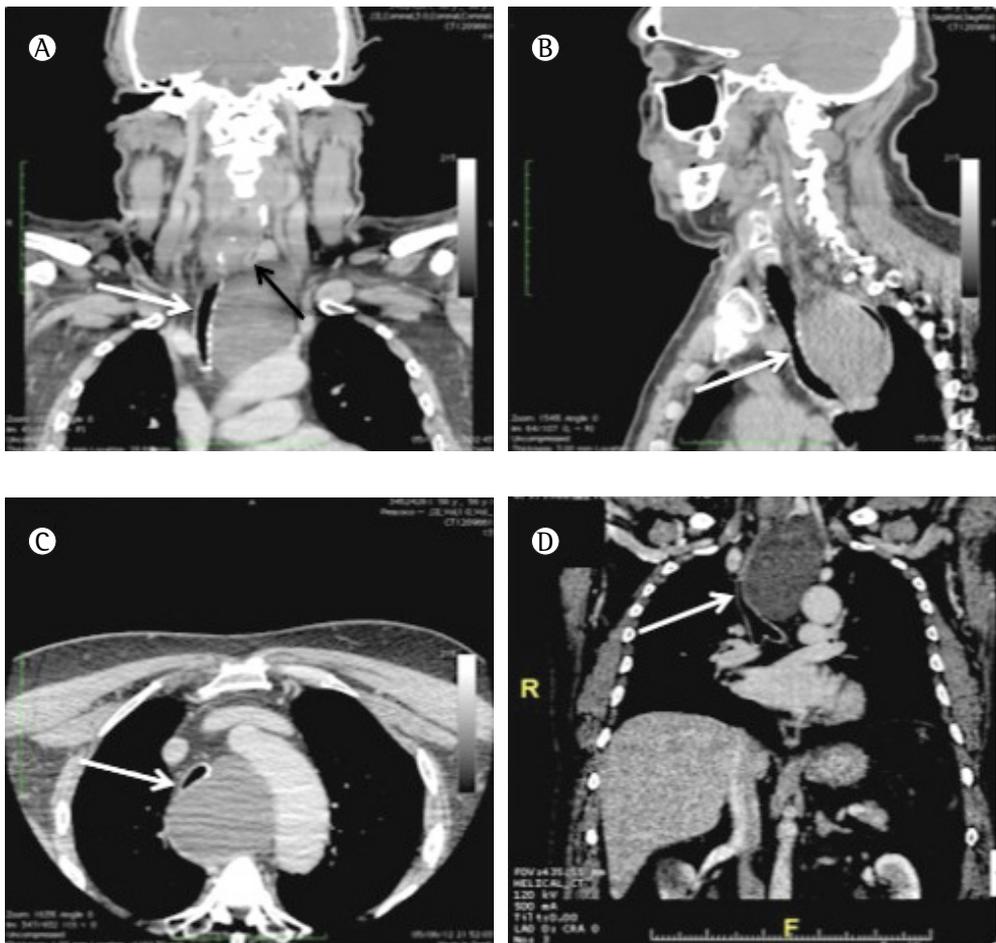


Figura 1 – TCs de tórax. Em A, reconstrução coronal demonstrando a compressão traqueal (seta clara) pela lesão e o contato com o polo inferior do lobo esquerdo da tireoide (seta escura). Em B, C e D, lesão cística sem calcificações no compartimento visceral do mediastino com compressão severa da traqueia mediastinal (setas claras) nas reconstruções sagital, axial e coronal, respectivamente. Nota-se a ausência de realce após injeção de contraste endovenoso.

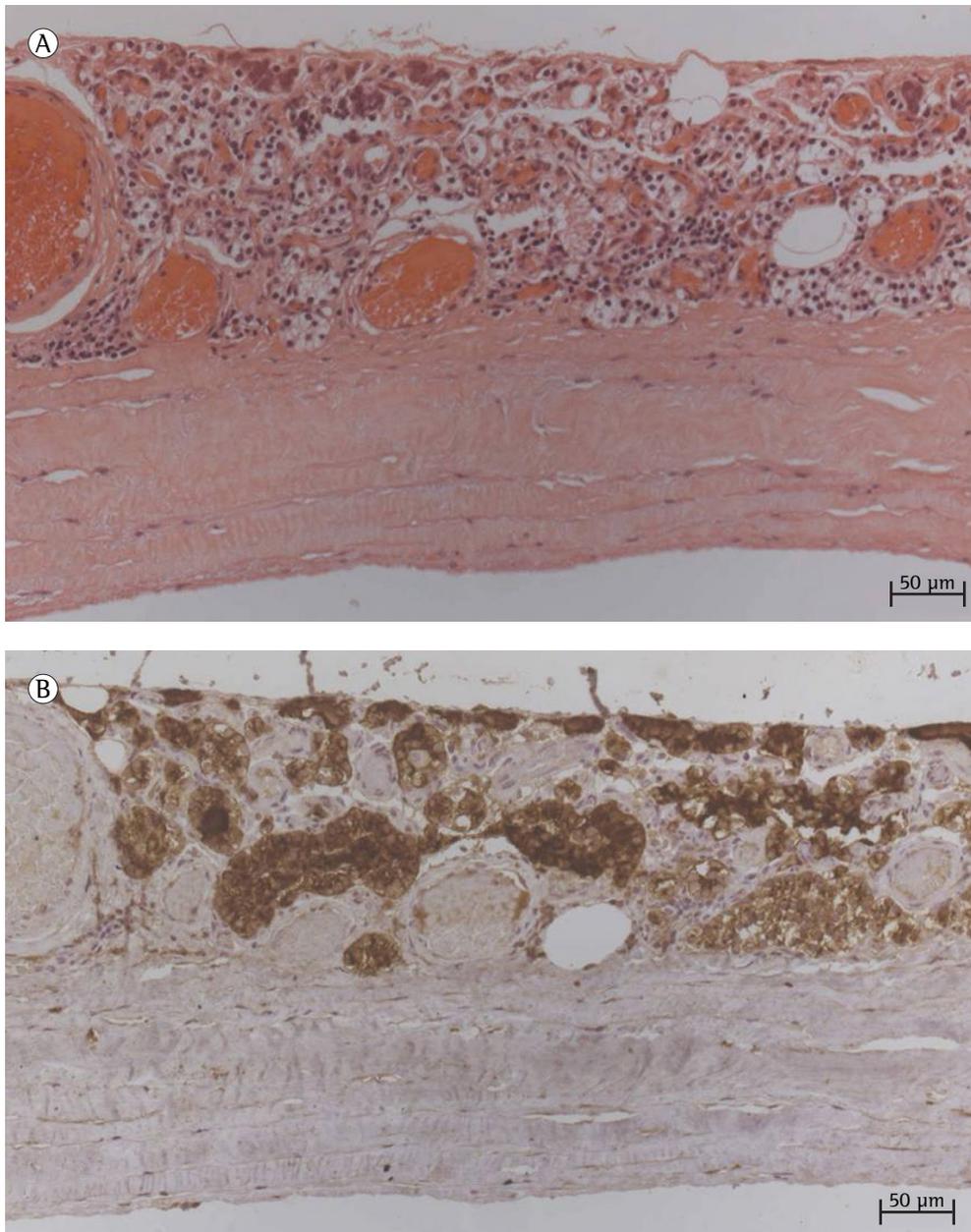


Figura 2 - Em A, corte histológico da parede do cisto, constituída por tecido fibroso revestido por epitélio cuboide (H&E; aumento, 20×). Em B, reação imuno-histoquímica demonstrando a positividade para paratormônio no revestimento epitelial (aumento, 20×).

transcutânea do cisto para seu esvaziamento que resultou em recidiva subsequente, necessitando ressecção cirúrgica.⁽⁵⁾ Apesar dos relatos de aspiração e escleroterapia do cisto, a conduta não é a prática recomendada, razão pela qual não a realizamos. Entretanto, em retrospecto, há de se ponderar que, na vigência de severa obstrução ventilatória, como a descrita em nosso paciente, o risco desse tipo de punção seria justificável

no intuito de melhorar a condição ventilatória até o tratamento definitivo. Não obstante, nossa opção pela broncoscopia e intubação sob auxílio broncoscópico mostrou-se segura e eficaz. Não foram realizadas cintilografia nem ultrassonografia da tireoide uma vez que ambas não modificariam a conduta terapêutica.

À TC, os cistos não funcionantes apresentam-se como imagens homogêneas

de baixa densidade, enquanto, na ressonância magnética nuclear, esses se mostram como áreas isointensas devido ao seu conteúdo fluido seroso. Em nosso caso, a ressonância magnética nuclear não foi realizada, pois as informações da TC foram suficientes para a definição da natureza e limites, sobretudo no que tange à relação do cisto com as estruturas vasculares mediastinais.

Existem relatos isolados de carcinoma cístico funcionante da paratireoide no mediastino.⁽⁶⁾ A degeneração cística oriunda de um adenoma ou de um adenocarcinoma apresenta um comportamento distinto de um cisto paratireoidiano. No primeiro, há predomínio de líquido hemorrágico ou achocolatado em seu conteúdo, sendo que a cápsula não é circundada por uma camada epitelial. No cisto simples, o conteúdo é de líquido claro, perolado, recoberto por uma camada de células epiteliais colunares achatadas a cuboidais que guardam características da histologia típica das paratireoides.⁽⁴⁾

A ressecção cirúrgica é recomendada para os cistos funcionantes e para os não funcionantes associados com sintomas compressivos, nos quais a aspiração isolada leva a recidiva da lesão e dos sintomas. Nossa opção pela ressecção via toracotomia videoassistida baseou-se na topografia do mediastino visceral e na necessidade de visualização detalhada das estruturas para se evitar a lesão do nervo laríngeo recorrente direito.

O presente caso demonstra que os cistos paratireoidianos mediastinais não funcionantes, embora raros, podem ser causa de grave obstrução de via aérea central e disfonia, sobretudo quando atingem grandes dimensões. O tratamento cirúrgico é a forma mais eficaz e segura de resolução completa dos sintomas compressivos, devendo ser precedido de investigação diagnóstica e planejamento criteriosos.

Vanessa Costa Menezes
Médica Residente,
Disciplina de Cirurgia Torácica,
Instituto do Coração, Hospital das
Clínicas, Faculdade de Medicina,
Universidade de São Paulo,
São Paulo (SP) Brasil

Paulo Francisco Guerreiro Cardoso
Médico Assistente Doutor,
Departamento de Cardiopneumologia,
Disciplina de Cirurgia Torácica, Instituto
do Coração, Hospital das Clínicas,
Faculdade de Medicina,
Universidade de São Paulo, São Paulo
(SP) Brasil

Hélio Minamoto
Médico Assistente Doutor, Disciplina de
Cirurgia Torácica, Instituto do Coração,
Hospital das Clínicas, Faculdade de
Medicina, Universidade de São Paulo,
São Paulo (SP) Brasil

Márcia Jacomelli
Médica Assistente, Serviço de
Endoscopia Respiratória, Instituto
do Coração, Hospital das Clínicas,
Faculdade de Medicina, Universidade de
São Paulo, São Paulo (SP) Brasil

Paulo Sampaio Gutierrez
Médico Assistente, Laboratório
de Anatomia Patológica, Instituto
do Coração, Hospital das Clínicas,
Faculdade de Medicina, Universidade de
São Paulo, São Paulo (SP) Brasil

Fabio Biscegli Jatene
Professor Titular, Departamento de
Cardiopneumologia, Disciplina de
Cirurgia Torácica, Instituto do Coração,
Hospital das Clínicas, Faculdade de
Medicina, Universidade de São Paulo,
São Paulo (SP) Brasil

Referências

1. Landau O, Chamberlain DW, Kennedy RS, Pearson FG, Keshavjee S. Mediastinal parathyroid cysts. *Ann Thorac Surg.* 1997;63(4):951-3. [http://dx.doi.org/10.1016/S0003-4975\(96\)01392-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0003-4975(96)01392-6)
2. Sánchez A, Carretto H. Treatment of a nonfunctioning parathyroid cyst with tetracycline injection. *Head Neck.* 1993;15(3):263-5. <http://dx.doi.org/10.1002/hed.2880150317>
3. Agrawal D, Lahiri TK, Agrawal A, Singh MK. Uncommon parathyroid mediastinal cyst compressing the trachea. *Indian J Chest Dis Allied Sci.* 2006;48(4):279-81. PMID:16970296

4. McKay GD, Ng TH, Morgan GJ, Chen RC. Giant functioning parathyroid cyst presenting as a retrosternal goitre. *ANZ J Surg.* 2007;77(4):297-304. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1445-2197.2007.04037.x> PMID:17388841
5. Umemori Y, Makihara S, Kotani K, Washio K. Mediastinal parathyroid cyst with tracheal constriction. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;50(2):85-7. <http://dx.doi.org/10.1007/BF02919671> PMID:11905065
6. Vazquez FJ, Aparicio LS, Gallo CG, Diehl M. Parathyroid carcinoma presenting as a giant mediastinal retrotracheal functioning cyst. *Singapore Med J.* 2007;48(11):e304-7. PMID:17975683

Instruções aos Autores

O Jornal Brasileiro de Pneumologia (J Bras Pneumol) ISSN-1806-3713, publicado bimestralmente, é órgão oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia destinado à publicação de trabalhos científicos referentes à Pneumologia e áreas correlatas.

Todos os manuscritos, após análise inicial pelo Conselho Editorial, serão avaliados por revisores qualificados, sendo o anonimato garantido em todo o processo de julgamento. Os artigos podem ser submetidos em português, espanhol ou inglês. Na versão eletrônica do Jornal (www.jornaldepneumologia.com.br, ISSN-1806-3756) todos os artigos serão disponibilizados tanto em língua latina como em inglês. A impressão de figuras coloridas é opcional e os custos relativos a esse processo serão transferidos aos autores. Favor entrar em contato com a secretaria do Jornal para esclarecimentos adicionais.

O Jornal Brasileiro de Pneumologia apóia as políticas para registro de ensaios clínicos da Organização Mundial da Saúde (OMS) e do *International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)*, reconhecendo a importância dessas iniciativas para o registro e divulgação internacional de informações sobre estudos clínicos em acesso aberto. Sendo assim, somente serão aceitos para publicação ensaios clínicos que tenham recebido um número de identificação em um dos Registros de Ensaios Clínicos validados pelos critérios estabelecidos pela OMS e ICMJE. O número de identificação deverá ser registrado ao final do resumo.

Apresentação e submissão dos manuscritos

Os manuscritos deverão ser obrigatoriamente encaminhados via eletrônica a partir da própria *home-page* do Jornal. As instruções estão disponíveis no endereço www.jornaldepneumologia.com.br/sgp. Pede-se aos autores que sigam rigorosamente as normas editoriais da revista, particularmente no tocante ao número máximo de palavras, tabelas e figuras permitidas, bem como às regras para confecção das referências bibliográficas. Com exceção de trabalhos de excepcional complexidade, a revista considera 6 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 e Relatos de Casos 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.

Relatos de Casos: O texto não deve ultrapassar 1500 palavras, excluídas as referências e figuras. Deve ser composto por Introdução, Relato do Caso, Discussão e Referências. Recomenda-se não citar as iniciais do paciente e datas, sendo mostrados apenas os exames laboratoriais relevantes para o diagnóstico e discussão. O número total de ilustrações e/ou tabelas não deve ser superior a 3 e o limite de referências bibliográficas é 20. Quando o número de casos exceder 3, o manuscrito será classificado como **Série de Casos**, e serão aplicadas as regras de um artigo original.

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.

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, Hertzfel 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. Abood 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. Carlos Roberto Ribeiro Carvalho
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

Email do Jornal Brasileiro de Pneumologia:

jpneumo@jornaldepneumologia.com.br
(Assistente Editorial - Luana Campos)

Próximos Eventos

2013

NACIONAIS

Pneumo in Rio - XIV Congresso de Pneumologia e Tisiologia do Estado do Rio de Janeiro

Data: 27 a 29 de setembro de 2013

Local: Hotel Atlântico Búzios - Armação de Búzios - RJ

Informações: Método Eventos - (21)2548-5141

Email: pneumo2013@metodorio.com.br

15º Congresso Paulista de Pneumologia e Tisiologia

Data: 14 a 17 de novembro de 2013

Local: Centro Fecomércio de Eventos

Rua Dr. Plínio Barreto, 285 - Bela Vista - São Paulo - SP

Informações: SPPT - 0800171618

Email: sppt@sppt.org

INTERNACIONAIS

ERS 2013

Data: 7 a 11 de setembro de 2013

Local: Barcelona/Espanha

Informações: www.ersnet.org

CHEST 2013

Data: 26 a 31 de outubro de 2013

Local: Chicago/EUA

Informações: www.chestnet.org

2014

NACIONAIS

VI Curso Nacional de Ventilação Mecânica III Curso Nacional de Sono

Data: 27 a 29 de março de 2014

Local: Hotel Novotel, São Paulo/SP

Informações: Secretaria da SBPT

Portal: www.sbpt.org.br / Telefone: 0800616218

XV Curso Nacional de Atualização em Pneumologia 2014

Data: 24 a 26 de abril de 2014

Local: Hotel Atlântico Búzios, Búzios/RJ.

Informações: Secretaria da SBPT

Portal: www.sbpt.org.br / Telefone: 0800616218

XXXVI Congresso Brasileiro de Pneumologia e Tisiologia

Data: 07 a 11 de outubro de 2014

Local: Expogramado, Gramado/RS

Informações: Secretaria da SBPT

Portal: www.sbpt.org.br / Telefone: 0800616218

INTERNACIONAIS

CHEST World Congress

Data: 21 a 24 de março de 2014

Local: Madrid/Espanha

Informações: www.chestnet.org

ATS 2014

Data: 16 a 21/05/2014

Local: San Diego/CA

Informações: www.thoracic.org

ALAT 2014

Local: Plaza Mayor, Medellín, Colombia

Data: 31/07 a 02/08/2014

Informações: <http://www.congresosalat.org/>

ERS 2014

Data: 06 a 10 de setembro de 2014

Local: Munique/Alemanha

Informações: www.ersnet.org

CHEST 2014

Data: 25 a 30 de outubro de 2014

Local: Austin/Texas

Informações: www.chestnet.org

XXX Congresso Português de Pneumologia VIII Congresso Luso-Brasileiro de Pneumologia

Data: 06 a 09 de novembro

Local: Lisboa/Portugal

Informações: www.sppneumologia.pt

Fleximed



ndd Medizintechnik AG

EasyOne



A Espirometria na Era Digital

**Veja algumas das vantagens.....
Não tem comparação!!!**

- Certificado pelo FDA e pela ANVISA*
- Bocal ("Spirette") reutilizável por várias vezes tornando-o muito econômico
- Não quebra pois não possui partes móveis no sensor
- Realiza 400 exames com duas pilhas pequenas (AA)
- Sem necessidade de calibração: economize o gasto com seringas de calibração
- Memória interna guarda até 700 exames na unidade básica
- Programa: "EasyWare" armazenamento ilimitado de exames
- Visualização em tempo real com uso do "Screen Connector"
- Adequado para medicina do trabalho, hospitais, clínicas, empresas, etc.
- Imprime o relatório em papel A4 diretamente da base para a impressora
- Inclui os valores preditos normais para a população brasileira
- Realiza a comparação pré e pós administração de broncodilatador
- Escolhido para vários estudos mundiais sobre DPOC como o Platino e o Gold

*Registro: 10338760012



Fleximed

Rua Padre Chico, 85 - cj.84 - Perdizes - São Paulo / SP
Tel.:(5511) 3864-6923 / 3864-2666 / 3873-6603 - Fax: (5511) 3864-4875
www.fleximed.com.br - e-mail: fleximed@terra.com.br

Estaduais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia

ASSOCIAÇÃO CATARINENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Emílio Pizzichini
Secretário: Israel Silva Maia
Endereço: Hospital Universitário da UFSC - NUPAIVA - térreo.
Campus - Trindade, 88.040 - 970 - Florianópolis - SC
Tel: (48) 3234-7711/ 3233-0747
E-mail: pizzichi@matrix.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 Pimenta, 46
65.065-340 - Olho D'Água - São Luis - MA
Tel: (98) 3226-4074 Fax: (98) 3231-1161
E-mail: rrcosta29@hotmail.com

SOCIEDADE ALAGOANA DE PNEUMOLOGIA

Presidente: Anatercia Passos Cavalcanti
Secretária: Seli Almeida
Endereço: Rua Walfrido Rocha 225, Jatiuca
57.036-800 - Maceió - AL
Tel: (82) 33266618 Fax: (82)3235-3647
E-mail: sociedadealagoana.dt@gmail.com

SOCIEDADE AMAZONENSE DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA

Presidente: Edson de Oliveira Andrade
Secretária: Mário Sérgio Monteiro Fonseca
Endereço: Rua Paraíba Conj. Abílio Nery ,2 quadra H -
ADRIANOPOLIS - CEP: 69057-021- Manaus - AM
Tel: (92) 3642-3864
E-mail: dredsonandrade@gmail.com

SOCIEDADE BRASILIENSE DE DOENÇAS TORÁCICAS

Presidente: Ricardo Brito Campos
Secretário: Bianca Rodrigues Silva
Endereço: Setor de Clubes Sul, Trecho 3, Conj. 6
70.200-003 - Brasília - DF
Tel/fax: (61) 3245-8001
E-mail: sbdt@ambr.org.br

SOCIEDADE CEARENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Filadélfia Passos Rodrigues Martins
Secretária: Micheline Aquino de Paiva
Endereço: Av. Dom Luis, 300, sala 1122, Aldeota
60160-230 - Fortaleza - CE
Tel: (85) 3087-6261 3092-0401
E-mail: pneumoceara@gmail.com

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA DA BAHIA

Presidente: Margarida Célia Lima Costa Neves
Secretária: Nélia Claudia Araújo
Endereço: Av. Oceânica, 551 - Ed. Barra Center - sala 112
40.160-010 - Barra - Salvador - BA
Tel/fax: (71) 3264-2427
E-mail: spba@terra.com.br / site: www.pneumobahia.com.br

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA DO ESPÍRITO SANTO

Presidente: Firmino Braga Neto
Secretária: Cílea Aparecida Victória Martins
Endereço: Rua Eurico de Aguiar, 130, Sala 514 - Ed. Blue Chip
Praia do Campo, 29.055-280 - Vitória - ES
Tel: (27) 3345-0564 Fax: (27) 3345-1948
E-mail: firminobn@yahoo.com.br

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA DO MATO GROSSO

Presidente: Dra Keyla Medeiros Maia da Silva
Secretária: Dra Wandoircy da Silva Costa
Endereço: Rua Prof Juscelino Reiners, Quadra 07, casa 04
78.070-030 - Cuiabá - MT
Tel: (65) 3051-2116
E-mail: keyla_m@terra.com.br

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA DO MATO GROSSO DO SUL

Presidente: Angela Maria Dias de Queiroz
Secretário: Lilian Andries
Endereço: Rua Dr. Arthur Jorge nº 2117 - 902, Bairro São Francisco
Campo Grande - MS - CEP: 79010-210
Tel: (67) 33252955 / (67) 99853782
E-mail: diasqueiroz@hotmail.com

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA DO RIO DE JANEIRO

Presidente: Luiz Paulo Pinheiro Loivos
Secretária: Patrícia Canto Ribeiro
Endereço: Rua da Lapa, 120 - 3º andar - salas 301/302
20.021-180 - Lapa - Rio de Janeiro - RJ
Tel/fax: (21) 3852-3677
E-mail: sopterj@sopterj.com.br

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA DO RIO GRANDE DO SUL

Presidente: Marcelo Tadday Rodrigues
Vice: Simone Chaves Fagundes
Endereço: Av. Ipiranga, 5.311, sala 403
90.610-001 - Porto Alegre - RS
Tel: (51) 3384-2889 Fax: (51) 3339-2998
E-mail: sptrs@sptrs.org.br

SOCIEDADE GOIANA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Paulo Menzel Galvão
Secretária: Adriana Resplande
Endereço: Av. T 12, Quadra 123, Lote 19, nº 65 - Setor Bueno
74.223-040 - Goiânia - GO
Tel: (62) 3087-5844
E-mail: sgpt2007@gmail.com

SOCIEDADE MINEIRA DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA

Presidente: Flávio Mendonça Andrade da Silva
Secretária: Munira Martins de Oliveira.
Endereço: Av. João Pinheiro, 161 - sala 203 - Centro
30.130-180 - Belo Horizonte - MG
Tel/fax: (31) 3213-3197
E-mail: smpct@smpct.org.br

ASSOCIAÇÃO DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA DO ESTADO DO RIO GRANDE DO NORTE

Presidente: Sérvulo Azevedo Dias Junior
Secretário: Felipe Costa de Andrade Marinho
Endereço: Rua Coronel Auris Coelho, 235 - 2º ANDAR
CEP: 59.020-090 - Natal - RN sopern.sbpt@gmail.com
Telefone: (84)4009-2030 - (84) 9196-4800

ASSOCIAÇÃO PARAENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Carlos Augusto Abreu Alberio
Secretária: Márcia Cristina Corrêa Vasconcelos
Endereço: Faculdade de Medicina - Praça Camilo Salgado, 1
Umarizal, 66050-060 - Belém - PA
(91)8115-5048 ca.alberio@uol.com.br
E-mail: j.barreto@uol.com.br

SOCIEDADE PARAIBANA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Geraldo Antônio de Medeiros
Secretário: Paulo Roberto de Farias Braga
Endereço: Av. Senador Rui Carneiro, 423, Miramar
58.015-010 - João Pessoa - PB
(83) 3244-8444 alfredofagundes@gmail.com

SOCIEDADE PARANAENSE DE TISIOLOGIA E DOENÇAS TORÁCICAS

Presidente: Carlos Eduardo do Valle Ribeiro
Secretário: Mariane Gonçalves Martynychen Canan
Endereço: Av. Sete de Setembro, 5402 - Conj. 105, 10º andar
Batel - CEP: 80240-000 - Curitiba - PR
(41) 3342-8889 contato@pneumopr.org.br

SOCIEDADE PAULISTA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Mônica Corso Pereira
Secretária: Maria Raquel Soares
Endereço: Rua Machado Bittencourt, 205, 8º andar, conj. 83
04.044-000 Vila Clementino - São Paulo - SP
0800 17 1618 sppt@sppt.org.br site: www.sppt.org.br

SOCIEDADE PERNAMBUCANA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

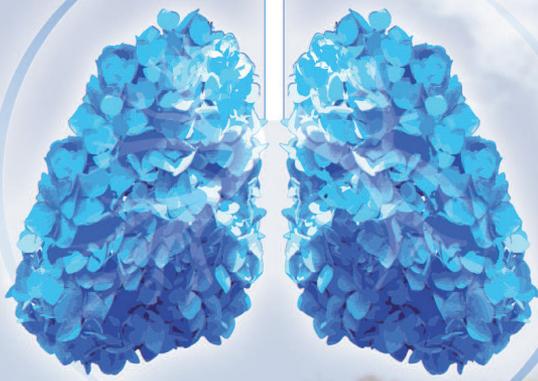
Presidente: Alina Farias França de Oliveira
Secretária: Adriana Velozo Gonçalves
Endereço: Rua João Eugênio de Lima, 235 Boa Viagem
51030-360 - Recife - PE
Tel/fax: (81) 3326-7098 pneumopernambuco@gmail.co

SOCIEDADE PIAUIENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Antonio de Deus Filho
Secretária: Tatiana Santos Malheiros Nunes
Endereço: R. Areolino de Abreu, 1674. Centro
64000-180 - Teresina - PI
Tel: (86) 3226-1054 j.barreto@uol.com.br

SOCIEDADE SERGIPIANA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: José Barreto Neto
Secretário: Imiro Oliva Sobrinho
Endereço: Av. Gonçalo Prado Rollemberg, 211, Sala 206
Bairro São José, 49010-410 - Aracaju - SE
Tel: (79) 3213-7352 j. barreto@uol.com.br



SBPT2014

XXXVII Congresso Brasileiro de Pneumologia e Tisiologia
XIII Congresso Brasileiro de Endoscopia Respiratória

De 07 a 11 de outubro de 2014 - Expogramado

Gramado – RS

Nosso Próximo grande encontro
já tem data marcada...

Realização

Nos vemos em Gramado!



Você e o seu paciente lado a lado
com uma equipe de especialistas
para as melhores escolhas
no tratamento contra o câncer.



CLÍNICAS INTEGRADAS DE ONCOLOGIA

O Einstein criou uma estrutura completa para o tratamento de câncer: as Clínicas Integradas de Oncologia. Você pode encaminhar o seu paciente ou, se preferir, acompanhá-lo em uma consulta simultânea com um Cirurgião, um Radioterapeuta, um Oncologista Clínico e um Enfermeiro. E em conjunto com essa equipe multidisciplinar, você escolhe as melhores opções terapêuticas para o seu paciente. Clínicas Integradas de Oncologia, uma aliança do Einstein com o mais importante centro oncológico dos EUA, o M.D. Anderson Cancer Center. Faça essa escolha e ofereça o tratamento mais seguro e eficiente para o seu paciente.

Saiba mais: www.einstein.br/clinicas-integradas
clinicaonco@einstein.br
11-2151-0575 / 11-97138-8473



ALBERT EINSTEIN
HOSPITAL ISRAELITA
ONCOLOGIA E HEMATOLOGIA

Em colaboração com
THE UNIVERSITY OF TEXAS
MDAnderson
Cancer Center

Oximax

furoato de mometasona

A evolução no tratamento da asma¹⁻⁶

Nada melhor que
máxima flexibilidade.

Flexibilidade

200 / 400 mcg

12 mcg



Mesmo dispositivo inalatório

O uso combinado com Fluir permite
e facilita o Step Up e o Step Down.^{7,8}

OXIMAX®: CONTRAINDICAÇÕES: contra-indicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao furoato de mometasona ou à lactose. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** A co-administração de OXIMAX com o cetozonazol, um potente inibidor da enzima CYP3A4, pode aumentar os níveis plasmáticos de furoato de mometasona durante administração concomitante.

OXIMAX® (furoato de mometasona). **INDICAÇÕES:** indicado para o controle e na profilaxia da asma de qualquer intensidade, inclusive no tratamento dos pacientes asmáticos dependentes de corticosteróides inalatórios ou sistêmicos, e de pacientes asmáticos não-dependentes de corticosteróides, porém inadequadamente controlados com outros esquemas de tratamento. **PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS:** Durante os estudos clínicos, ocorreu o desenvolvimento de infecções localizadas de boca e faringe com *Candida albicans*. Poderá haver o desencadeamento de um episódio de broncoespasmo com aumento imediato de sibilos após a dose. É necessário cuidado especial com pacientes em processo de transição de corticosteróides sistemicamente ativos para OXIMAX. OXIMAX não é um broncodilatador e não é indicado para o alívio rápido do broncoespasmo ou de outros episódios agudos de asma. Durante esses episódios, os pacientes poderão precisar de terapia com corticosteróides orais. OXIMAX não deve ser utilizado durante a gravidez, nem por mães que estejam amamentando, a menos que o benefício justifique o risco potencial à mãe, ao feto ou ao bebê. **REAÇÕES ADVERSAS:** As reações adversas mais comuns são cefaléia, rinite alérgica, faringite, infecção do trato respiratório superior, sinusite, candidíase oral, dismnoresia, dor músculo esquelética, dor lombar e dispepsia. **POSOLOGIA:** OXIMAX destina-se ao uso em adultos e em crianças a partir de 12 anos. A dose inicial recomendada na terapia com OXIMAX para a maioria dos pacientes, independentemente de terem sido anteriormente tratados apenas com broncodilatadores ou corticosteróides inalatórios, é de 400 µg uma vez por dia, aplicados com o dispositivo. Alguns pacientes podem ser mais adequadamente controlados com 200 µg administrados em duas doses diárias (200 µg duas vezes por dia). A redução da dose para 200 µg uma vez por dia pode ser uma alternativa para a manutenção eficiente em alguns pacientes. MS 1.7287.0498. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.** Mais informações à disposição da classe médica no departamento científico da Mantecorp. Distribuição exclusiva à classe médica. (MB-OX15). **Referências bibliográficas:** 1) Nayak AS, et al. Once-daily mometasona furoate dry powder inhaler in the treatment of patients with persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2000;84(4):417-24. 2) D'Urzo A. Mometasona furoate dry-powder inhaler for the control of persistent asthma. *Expert Opin Pharmacother.* 2007;8(16):2871-84. 3) Sharpe M, Jarvis B. Inhaled mometasona furoate: a review of its use in adults and adolescents with persistent asthma. *Drugs.* 2001;61(9):1325-50. 4) Price D, et al. Improved adherence with once-daily versus twice-daily dosing of mometasona furoate administered via a dry powder inhaler: a randomized open-label study. *BMC Pulm Med.* 2010;10:1. 5) Navaratnam P, et al. The impact of adherence and disease control on resource use and charges in patients with mild asthma managed on inhaled corticosteroid agents. *Patient Prefer Adherence.* 2010;4:197-205. 6) Bula do produto: Oximax, 2012. 7) Global initiative for asthma. GINA. Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2010. Available from: <http://www.ginasthma.com> 8) Bacharier LB, et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy.* 2008;63(11):5-34.

FLUIR® - fumarato de formoterol dihidratado. Indicações: profilaxia e no tratamento da broncoconstrição em pacientes com doença obstrutiva reversível das vias aéreas. **CONTRAINDICAÇÕES:** Hipersensibilidade a algum dos componentes da fórmula. **PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS:** Cuidado especial e supervisão, com ênfase particular nos limites da dose, serão necessários quando coexistirem as seguintes condições: doença cardíaca isquêmica, arritmias cardíacas, especialmente bloqueio atrioventricular de terceiro grau, descompensação cardíaca grave, estenose subvalvular aórtica idiopática, cardiomiopatia obstrutiva hipertrofica, tireotoxicose, prolongamento suspeito ou conhecido do intervalo QT (QTc > 0,44 seg). Recomenda-se controle adicional de glicose sanguínea em pacientes diabéticos. O uso de Fluir durante a gravidez deve ser evitado, salvo se não existir alternativa mais segura. As mães em tratamento com FLUIR não devem amamentar. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** Fármacos como quinidina, disopiramida, procainamida, fenotiazínicos, anti-histamínicos e antidepressivos tricíclicos podem ser associados com prolongamento do intervalo QT e com aumento do risco de arritmia ventricular. A administração concomitante de outros agentes simpatomiméticos pode potencializar os efeitos indesejáveis. FLUIR não deve ser administrado juntamente com bloqueadores beta-adrenérgicos (incluindo-se colírios). **REAÇÕES ADVERSAS:** tremores; palpitações; cefaléia; agravamento do broncoespasmo. Outros: Reações de hipersensibilidade, como hipotensão grave, urticária, angioedema, prurido e exantema. Edemas periféricos, irritação conjuntival e edema de pálebra, alteração do paladar e náuseas.

POSOLOGIA: Terapia de manutenção regular: Adultos – inalação de 1 a 2 cápsulas (12 a 24 mcg), duas vezes por dia. Crianças acima de 5 anos – inalação de uma cápsula (12 mcg), duas vezes por dia. MS 1.7287.0497. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.** Julho/2011. (MB-FLU10). **SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.** JUNHO/13

ATENDEMENTO AO CONSUMIDOR
080077-17017

Mantecorp
Farmasa
Respiratória