ISSN 1806-3713

JBP

Jornal Brasileiro de **Pneumologia**

www.jbp.org.br

Volume 43, Número 3
maio | junho
2017

Volume 43, Número 3 maio | junho 2017

DESTAQUE

Diretrizes Brasileiras para Fibrose Cística

Impacto da asma no Brasil

Distúrbio do sono na DPOC

INVISTA NO SEU CONHECIMENTO. COMPAREÇA!

XI Congresso Brasileiro de Asma
VII Congressos Brasileiros de DPOC e Tabagismo
Pneumoceará 2017

02 a 05 de agosto de 2017
Centro de Eventos do Ceará, Fortaleza/CE

Nos dias 02 a 05 de agosto de 2017, a cidade de Fortaleza receberá os maiores congressos sobre doenças respiratórias e pulmonares da atualidade, com renomados palestrantes da área médica, informações, estudos e pesquisas internacionais.

E O MELHOR: TUDO ISSO EM UMA DAS CIDADES MAIS BONITAS DO BRASIL.

Renovar seu conhecimento é fundamental. Ainda mais em um lugar desses.

Realização:

Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia · 1937 ·

Sociedade Cearense de Pneumologia e Cirurgia Torácica

ISSN 1806-3713

Jornal Brasileiro de Pneumologia

Publicação Bimestral J Bras Pneumol. v.43, número 3, p. 157-246 maio/junho 2017

Associação Brasileira de Editores Científicos

ABEC

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

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

NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE

PMC

ISI Web of Knowledge℠

SCOPUS

SciELO Brazil

INDEX COPERNICUS INTERNATIONAL

latindex

EDITOR CHEFE

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

EDITORES EXECUTIVOS

Bruno Guedes Baldi - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP
Caio Júlio Cesar dos Santos Fernandes - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Carlos Roberto Ribeiro de Carvalho - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP
Carlos Viana Poyares Jardim - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP

EDITORES ASSOCIADOS

Afrânio Lineu Kritski - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ
Andre Luis Pereira de Albuquerque - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Bruno Hochhegger - Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre - RS
Edson Marchiori - Universidade Federal Fluminense, Niterói - RJ
Fernanda Carvalho de Queiroz Mello - Universidade Federal do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro - RJ
Frederico Leon Arrabal Fernandes - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Giovanni Battista Migliori - Director WHO Collaborating Centre for TB and Lung Diseases, Fondazione S. Maugeri, Care and Research Institute, Tradate - Italy
Giovanni Sotgiu - University of Sassari, Sassari - Italy
Irma de Godoy - Universidade Estadual Paulista, Botucatu - SP
Marcelo Alcântara Holanda - Universidade Federal do Ceará - Fortaleza - CE
Pedro Caruso - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Pedro Rodrigues Genta - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Renato Tetelbom Stein - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre - RS
Ricardo de Amorim Corrêa - Universidade Federal de Minas Gerais - Belo Horizonte - MG
Ricardo Mingarini Terra - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Simone Dal Corso - Universidade Nove de Julho - São Paulo - SP
Tomás Pulido - Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez - México
Ubiratan de Paula Santos - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP
Veronica Amado - Universidade de Brasília, Brasília - DF

CONSELHO EDITORIAL

Alberto Cukier - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP
Álvaro A. Cruz - Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA
Ana C. Krieger - Weill Cornell Medical College - New York - USA
Ana Luiza Godoy Fernandes - Universidade Federal de São Paulo, São Paulo - SP
Antonio Segorbe Luis - Universidade de Coimbra, Coimbra - Portugal
Ascedio Jose Rodrigues - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP
Brent Winston - University of Calgary, Calgary - Canada
Carlos Alberto de Assis Viegas - Universidade de Brasília, Brasília - DF
Carlos Alberto de Castro Pereira - Universidade Federal de São Paulo, São Paulo - SP
Carlos M. Luna - Hospital de Clinicas, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires - Argentina
Carmen Silvia Valente Barbas - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP
Celso Ricardo Fernandes de Carvalho - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP
Dany Jasinowodolinski - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP
Denis Martinez - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre - RS
Douglas Bradley - University of Toronto, Toronto, ON - Canadá
Emílio Pizzichini - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis - SC
Fábio Biscegli Jatene - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP
Frank McCormack - University of Cincinnati School of Medicine, Cincinnati, OH - USA
Geraldo Lorenzi Filho - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP
Gilberto de Castro Junior - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP
Gustavo Javier Rodrigo - Hospital Central de las Fuerzas Armadas, Montevidéu - Uruguay
Ilma Aparecida Paschoal - Universidade de Campinas, Campinas - SP
C. Isabela Silva Müller - Vancouver General Hospital, Vancouver, BC - Canadá
J. Randall Curtis - University of Washington, Seattle, Wa - USA
John J. Godleski - Harvard Medical School, Boston, MA - USA
José Alberto Neder - Queen's University - Ontario, Canada
José Antonio Baddini Martinez - Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto - SP
José Dirceu Ribeiro - Universidade de Campinas, Campinas - SP
José Miguel Chatkin - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre - RS
José Roberto de Brito Jardim - Universidade Federal de São Paulo, São Paulo - SP
José Roberto Lapa e Silva - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro - RJ
Kevin Leslie - Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, MN - USA
Luiz Eduardo Nery - Universidade Federal de São Paulo, São Paulo - SP
Marc Miravitlles - University Hospital Vall d'Hebron - Barcelona, Catalonia, Spain
Marisa Dolhnikoff - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP
Marli Maria Knorst - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre - RS
Mauro Musa Zamboni - Instituto Nacional do Câncer, Rio de Janeiro - RJ
Nestor Muller - Vancouver General Hospital, Vancouver, BC - Canadá
Noé Zamel - University of Toronto, Toronto, ON - Canadá
Oliver Augusto Nascimento - Universidade Federal de São Paulo - São Paulo - SP
Paul Noble - Duke University, Durham, NC - USA
Paulo Francisco Guerreiro Cardoso - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP
Paulo Manuel Pêgo Fernandes - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP
Peter J. Barnes - National Heart and Lung Institute, Imperial College, London - UK
Renato Sotto Mayor - Hospital Santa Maria, Lisboa - Portugal
Richard W. Light - Vanderbili University, Nashville, TN, USA
Rik Gosselink - University Hospitals Leuven - Bélgica
Robert Skomro - University of Saskatoon, Saskatoon - Canadá
Rubin Tuder - University of Colorado, Denver, CO - USA
Sérgio Saldanha Menna Barreto - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre - RS
Sonia Buist - Oregon Health & Science University, Portland, OR - USA
Talmadge King Jr. - University of California, San Francisco, CA - USA
Thais Helena Abrahão Thomaz Queluz - Universidade Estadual Paulista, Botucatu - SP
Vera Luiza Capelozzi - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP

ISSN 1806-3713

JBP
Jornal Brasileiro de Pneumologia

Expediente

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 2017-2018):
Presidente: Fernando Luiz Cavalcanti Lundgren - PE
Secretário Geral: Benedito Francisco Cabral Júnior - DF
Diretora Financeira: Simone Chaves Fagondes - RS
Diretora de Assuntos Científicos: Ana Luisa Godoy Fernandes - SP
Diretora de Comunicação: Fernanda Miranda de Oliveira - GO
Diretora de Ensino e Exercício Profissional: Irma de Godoy - SP
Diretor de Defesa Profissional: Marcelo Gervilla Gregório - SP
Presidente do Congresso SBPT 2018: Marcelo Fouad Rabahi - GO
Presidente SBPT - Eleito para o biênio 2019 - 2020: José Miguel Chatkin - RS
Editor chefe do Jornal Brasileiro de Pneumologia: Rogério de Souza - SP

CONSELHO FISCAL (Biênio 2017-2018)
Efetivos: Ronaldo Rangel Travassos Júnior - PB, Eduardo Felipe Barbosa Silva - DF, Filadélfia Passos Travassos Martins - CE
Membros Suplentes: Leandro Genehr Fitscher - RS, Ciléa Aparecida Victória Martins - ES, Eduardo Pamplona Bethlem - RJ

COORDENADORES DOS DEPARTAMENTOS DA SBPT:
Cirurgia Torácica - Darcy Ribeiro Pinto Filho - RS
Distúrbios Respiratórios do Sono - Pedro Rodrigues Genta - SP
Endoscopia Respiratória - Mauro Musa Zamboni - RJ
Função Pulmonar - Silvia Carla Sousa Rodrigues - SP
Imagem - Pablo Rydz Pinheiro Santana - SP
Patologia Pulmonar - Vera Luiza Capelozzi - SP
Pneumologia Pediátrica - Marina Buarque de Almeida - SP

COORDENADORES DAS COMISSÕES CIENTÍFICAS DA SBPT:
Asma - Maria Alenita de Oliveira - SP
Câncer Pulmonar - Gustavo Faibischew Prado - SP
Circulação Pulmonar - Marcelo Basso Gazzana - SP
Doença Pulmonar Avançada - Paulo Henrique Ramos Feitosa - DF
Doenças Intersticiais - José Antônio Baddini Martinez - SP
Doenças Respiratórias Ambientais e Ocupacionais - Carlos Nunes Tietboehl-Filho - RS
DPOC - Frederico Leon Arrabal Fernandes - SP
Epidemiologia - Juliana Carvalho Ferreira - SP
Fibrose Cística - Rodrigo Abensur Athanazio – SP
Infecções Respiratórias e Micoses - Mônica Corso Pereira - SP
Pleura - Roberta Karla Barbosa de Sales - SP
Tabagismo - Maria da Penha Uchoa Sales - CE
Terapia Intensiva - Eduardo Leite Vieira Costa - SP
Tuberculose - Denise Rossato Silva - RS

SECRETARIA ADMINISTRATIVA DO JORNAL BRASILEIRO DE PNEUMOLOGIA
Endereço: SCS Quadra 01, Bloco K, Asa Sul, salas 203/204. Edifício Denasa, CEP 70398-900 - Brasília - DF, Brasil. Telefone (55) (61) 3245-1030/ 0800 616218.
Assistente Editorial: Luana Maria Bernardes Campos.
E-mail: jpneumo@jornaldepneumologia.com.br
Tiragem: 4000 exemplares | **Tamanho:**18 × 26,5 cm
Distribuição: Gratuita para sócios da SBPT e bibliotecas
Impresso em papel livre de ácidos

APOIO:
CNPq Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
CAPES
Ministério da Educação
Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação
GOVERNO FEDERAL BRASIL PAÍS RICO É PAÍS SEM POBREZA

ISSN 1806-3713

Jornal Brasileiro de Pneumologia

Publicação Bimestral J Bras Pneumol. v.43, número 3, p. 157-246 maio/junho 2017

Sumário

EDITORIAL

157 - Educação a Distância-SBPT para a formação de especialistas em Pneumologia
Irma Godoy, Fernando Luiz Cavalcanti Lundgren

159 - O paradoxo da asma: negligência, fardo e big data
Rafael Stelmach, Álvaro Augusto Cruz

EDUCAÇÃO CONTINUADA: IMAGEM

161 - Hemitórax opaco
Edson Marchiori, Bruno Hochhegger, Gláucia Zanetti

EDUCAÇÃO CONTINUADA: METODOLOGIA CIENTÍFICA

162 - Análise de subgrupos e testes de interação: por que são importantes e como evitar erros comuns
Juliana Carvalho Ferreira, Cecilia Maria Patino

ARTIGO ORIGINAL

163 - Impacto da asma no Brasil: análise longitudinal de dados extraídos de um banco de dados governamental brasileiro
Thiago de Araujo Cardoso, Cristian Roncada, Emerson Rodrigues da Silva, Leonardo Araujo Pinto, Marcus Herbert Jones, Renato Tetelbon Stein, Paulo Márcio Pitrez

169 - Avaliação da fadiga utilizando a Escala de Identificação e Consequências da Fadiga em pacientes com câncer de pulmão
Ingrid Correia Nogueira, Amanda Souza Araújo, Maria Tereza Morano, Antonio George Cavalcante, Pedro Felipe de Bruin, Johana Susan Paddison, Guilherme Pinheiro da Silva, Eanes Delgado Pereira

176 - Prevalência e variáveis preditivas de distúrbios respiratórios do sono em pacientes com DPOC e hipoxemia leve
José Laerte Rodrigues Silva Júnior, Marcus Barreto Conde, Krislainy de Sousa Corrêa, Helena Rabahi, Arthur Alves Rocha, Marcelo Fouad Rabahi

183 - Tarefas motoras simples predizem independentemente a falha de extubação em pacientes neurológicos críticos
Fernanda Machado Kutchak, Marcelo de Mello Rieder, Josué Almeida Victorino, Carla Meneguzzi, Karla Poersch, Luiz Alberto Forgiarini Junior, Marino Muxfeldt Bianchin

ISSN 1806-3713

Jornal Brasileiro de Pneumologia

Publicação Bimestral J Bras Pneumol. v.43, número 3, p. 157-246 maio/junho 2017

Sumário

190 - Posicionamento intrapleural, guiado por ultrassonografia, de cateteres pleurais: influência na expansão pulmonar imediata e na pleurodese em pacientes com derrame pleural maligno recorrente
Pedro Henrique Xavier Nabuco de Araujo, Ricardo Mingarini Terra, Thiago da Silva Santos, Rodrigo Caruso Chate, Antonio Fernando Lins de Paiva, Paulo Manuel Pêgo-Fernandes

195 - Limiares auditivos em pacientes com tuberculose resistente: configurações do audiograma basal e associações
Olusola Ayodele Sogebi, Muse Olatunbosun Fadeyi, Bolanle Olufunlola Adefuye, Festus Olukayode Soyinka

202 - Medidas eficazes de controle do tabagismo: concordância entre estudantes de medicina
Stella Regina Martins, Renato Batista Paceli, Marco Antônio Bussacos, Frederico Leon Arrabal Fernandes, Gustavo Faibischew Prado, Elisa Maria Siqueira Lombardi, Mário Terra-Filho, Ubiratan Paula Santos

208 - Efeitos das emissões geradas pela queima da cana-de-açúcar em traqueia e pulmões de ratos Wistar
Verena Sampaio Barbosa Matos, Felipe da Silva Gomes, Tarcio Macena Oliveira, Renata da Silva Schulz, Lídia Cristina Villela Ribeiro, Astria Dias Ferrão Gonzales, Januário Mourão Lima, Marcos Lázaro da Silva Guerreiro

215 - Taxa de resultados indeterminados de ensaio de liberação de interferon-gama entre pessoas infectadas pelo HIV
Sandra Maria do Valle Leone de Oliveira, Anete Trajman, Anamaria Mello Miranda Paniago, Ana Rita Coimbra Motta-Castro, Antonio Ruffino-Netto, Ethel Leonor Noia Maciel, Julio Croda, Maria da Gloria Bonecini-Almeida

ARTIGO ESPECIAL

219 - Diretrizes brasileiras de diagnóstico e tratamento da fibrose cística
Rodrigo Abensur Athanazio, Luiz Vicente Ribeiro Ferreira da Silva Filho, Alberto Andrade Vergara, Antônio Fernando Ribeiro, Carlos Antônio Riedi, Elenara da Fonseca Andrade Procianoy, Fabíola Villac Adde, Francisco José Caldeira Reis, José Dirceu Ribeiro, Lídia Alice Torres, Marcelo Bicalho de Fuccio, Matias Epifanio, Mônica de Cássia Firmida, Neiva Damaceno, Norberto Ludwig-Neto, Paulo José Cauduro Maróstica, Samia Zahi Rached, Suzana Fonseca de Oliveira Melo; Grupo de Trabalho das Diretrizes Brasileiras de Diagnóstico e Tratamento da Fibrose Cística.

IMAGENS EM PNEUMOLOGIA

246 - Granizo nos pulmões: uma sequela incomum de pneumonia por varicela
Gaetano Rea, Adriano Costigliola, Cecilia Calabrese

J Bras Pneumol. 2017;43(3):157-158
http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37562017000300001

Educação a Distância-SBPT para a formação de especialistas em Pneumologia

Irma Godoy[1], Fernando Luiz Cavalcanti Lundgren[2]

De acordo com seu estatuto, a SBPT tem entre suas finalidades congregar médicos e outros profissionais que trabalhem ou se integrem na pesquisa, no ensino e na assistência no campo da Pneumologia e conceder títulos de especialista em Pneumologia e em áreas de atuação, segundo normas próprias e da Associação Médica Brasileira. A diretoria da SBPT tem várias atribuições; entre elas, criar departamentos, seções e comissões permanentes ou provisórias, com a finalidade de desenvolver a pesquisa, o ensino, a assistência, a atualização e a normatização nas áreas de especialidades e áreas afins, aprovando a publicação de normas e recomendações delas emanadas.

As atribuições do diretor de ensino incluem: coordenar, junto ao Diretor Científico, os cursos da SBPT; coordenar a elaboração da prova de título de especialista em Pneumologia e a sua revalidação; atuar na promoção, controle de qualidade e aprimoramento permanente da formação do pneumologista; e representar a SBPT junto aos órgãos regulamentadores de ensino.

A SBPT tem o compromisso de estabelecer padrões de excelência no cuidado das doenças do aparelho respiratório por meio de atividades de educação e desenvolvimento profissional. Atualmente, oferta um leque de atividades por meio dos programas de educação continuada, presenciais e a distância, ambiente virtual de aprendizagem e eventos nacionais da especialidade em diversas áreas.

Parte fundamental das atividades de ensino da SBPT é o treinamento de futuros especialistas em Pneumologia. De acordo com os dados disponíveis, existem hoje, no Brasil, 66 programas de residência médica em Pneumologia, com 124 vagas para residentes de primeiro ano. A última atualização do programa de Pneumologia junto a Comissão Nacional de Residência Médica ocorreu em 2006. Uma nova proposta foi enviada em 2011 e não foi aprovada até o presente. Existem também programas de pós-graduação em Pneumologia credenciados pela SBPT.

Muitos conteúdos fundamentais para a formação do especialista em pneumologia não estão disponíveis em todas as instituições e, infelizmente, o treinamento nessas áreas não é facilmente disponível, exigindo demanda financeira elevada para médicos em início de carreira para sua obtenção. Além disso, devido às dimensões do país, a distribuição de centros de referência em áreas específicas é heterogênea, o que exige grandes deslocamentos para seu acesso. Portanto, é clara a necessidade de harmonizar e melhorar o treinamento em pneumologia no Brasil.

Para contribuir com a diminuição das diferenças no treinamento dos especialistas em Pneumologia, a SBPT anuncia a criação do primeiro programa de educação a distância, denominado "EAD-SBPT para formação de especialistas em Pneumologia". Para 2017, serão 15 aulas gravadas e disponibilizadas na plataforma EAD. O curso estará disponível no site da SBPT, EAD-SBPT, a partir de 01 de julho de 2017, e serão abordados os seguintes temas:

- Quais as aplicações e como interpretar testes de função pulmonar com avaliação dos volumes pulmonares e teste de difusão pulmonar?
- Quais as aplicações e como interpretar laudos de ergoespirometria?
- Entendendo o laudo da polissonografia
- Oxigenoterapia domiciliar prolongada: estado atual e uso em condições especiais
- Como investigar um paciente cujo laudo do ecocardiograma sugeriu a presença de hipertensão pulmonar?
- Como interpretar os resultados do cateterismo cardíaco direito?
- Como avaliar o controle da asma na prática clínica?
- Marcadores inflamatórios da asma na prática clínica
- Quais as consequências para a saúde do uso de produtos fumígenos derivados ou não do tabaco (cigarro eletrônico, narguilé e maconha)?
- Como abordar e acompanhar nódulo pulmonar?
- Biomarcadores em câncer de pulmão
- Ventilação domiciliar não invasiva (indicações, manejo e custos)
- Abordagem diagnóstica e manejo do paciente adulto com fibrose cística
- Indicações e interpretação dos resultados do teste Gene Xpert no diagnóstico da tuberculose
- Manejo diagnóstico e terapêutico das diversas formas de aspergilose aguda e crônica

Os professores convidados, que se disponibilizaram a realizar a atividade gratuitamente, têm conhecimento reconhecido na área e responderão às questões inscritas pelos participantes por meio do site em até 15 dias após a liberação do conteúdo no EAD. Os alunos deverão responder as questões de autoavaliação ao final da aula.

Orientações para participação no curso:

1. Para participar do curso, os médicos residentes e alunos de cursos de Pós-Graduação em Pneumologia, certificados pela SBPT, e sócios da SBPT, deverão se inscrever no curso (informações na plataforma EAD)
2. Durante 15 dias a partir da disponibilização das aulas no site, os professores responsáveis responderão as dúvidas registradas na plataforma

1. Disciplina de Pneumologia, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu (SP) Brasil.
2. Hospital Geral Otávio de Freitas – HGOF – Recife (PE) Brasil.

BY-NC © 2017 Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia

3. Os participantes deverão responder as questões de autoavaliação e terão direito ao certificado aqueles que acertarem 70% ou mais das questões
4. Os demais sócios da SBPT estão convidados a assistir às aulas; entretanto, a interação com os palestrantes será exclusiva aos médicos residentes ou pós-graduandos de cursos certificados pela SBPT
5. Os participantes poderão assistir às aulas e responder as questões por até três vezes

A SBPT tem confiança de que esta iniciativa terá alta adesão e será de valor para a formação dos especialistas em Pneumologia. Agradecemos antecipadamente os professores e alunos que participarem do curso e solicitamos que nos enviem seus comentários e sugestões para futuros módulos.

J Bras Pneumol. 2017;43(3):159-160
http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37562017000300002

O paradoxo da asma: negligência, fardo e big data

Rafael Stelmach[1], Álvaro Augusto Cruz[2]

O uso corrente do inglês na literatura científica consolida palavras que estabelecem conceitos carregados de simbologias e desafios, e, muitas vezes, paradoxalmente, abrem caminhos para soluções e inovações. A asma, doença pulmonar crônica mais prevalente é, per se, uma morbidade paradoxal: sabidamente passível de controle clinico, boa qualidade de vida relacionada à saúde e risco mínimo, se não nulo, de morte. Entretanto, em inúmeros artigos nacionais e internacionais que relatam a realidade em diversas partes do mundo onde se observa falta de controle da doença e de adesão ao tratamento, as palavras-conceito "negligenciada" (*neglected*) e "fardo" (*burden*) adjetivam a asma.

Em um editorial do JBP em 2014, Perez-Padilla et al.[1] chamavam a atenção para o fardo negligenciado das doenças respiratórias advindo do diagnóstico tardio, da notificação fragmentada de sua morbidade e mortalidade e das ações divergentes para seu controle, propondo uma unidade de ação centrada na atenção primária nos países de média e baixa renda. A prevalência de asma (ou sintomas) em países com esse perfil socioeconômico é relatada como baixa; porém, há evidências que mostram que esses dados subestimam fenótipos específicos, talvez relacionados a condições de higiene, poluição ou falta de insumos/infraestrutura de saúde.[2] Já não há mais dúvidas sobre a influência desses fatores na gravidade e prognóstico de crianças portadoras de doenças pulmonares obstrutivas na tenra infância.[1,2]

Até hoje, costumamos afirmar que a incidência de asma é de aproximadamente 10% na população brasileira, valor inferido por relatos pontuais, dada a carência de dados epidemiológicos em escala nacional. A prevalência, pelo contrário, passou a ser conhecida pelas enquetes sucessivas em amostras populacionais do projeto *International Study of Asthma and Allergies in Childhood*.[2] Situação parecida ocorreu com a avaliação do controle da asma: Marchioro et al.[3] mostraram, em uma enquete populacional, a persistência de pacientes não controlados em nível nacional, que também evidenciou o uso preferencial de corticosteroide oral e broncodilatador de alivio como tratamento de escolha da asma. A despeito de todos os esforços de centros e programas de asma estabelecidos no país, defensores do tratamento preventivo de manutenção com corticosteroides inalados há 20 anos.[4] Outro paradoxo: aparentemente somos a única grande economia do mundo que fornece medicação gratuita para asma, com impacto duvidoso sobre a adesão e o controle da asma, considerando outra enquete nacional que mostra que quase 50% de jovens que têm sintomas de asma não têm diagnóstico.[5]

Nem tudo são reclamações e lamúrias. O Sistema Único de Saúde (SUS), estabelecido pela Constituição de 1988 (dita cidadã), rompeu com a lógica histórica da dicotomia prevenção vs. cura da nossa saúde pública. Sem me alongar nas conquistas e reveses do SUS durante esse tempo, acredito que uma de suas maiores conquistas foi o Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Ainda pouco explorado pelos nossos pesquisadores, o DATASUS é o exemplo clássico de *big data*, cuja definição simplificada pelo popular sítio eletrônico Wikipédia[6] é "*Big Data* refere-se a um grande e complexo conjunto de dados armazenados. Diz-se que o *Big Data* se baseia em 5 V's: velocidade, volume, variedade, veracidade e valor." Estes grandes conjuntos de dados permitem encontrar novas correlações, como por exemplo: tendências de negócios no local, prevenção de doenças, combate à criminalidade e assim por diante.[6]

Na edição anterior e na presente do nosso JBP, dois artigos exploram o uso do DATASUS, em particular do seu programa TabWin, para demonstrar a tendência de custos e morbidade hospitalar, bem como mortalidade por asma no Brasil, desde o final do século passado até alguns anos atrás. Graudenz et al.[7] mostraram queda acentuada de 65% da taxa de mortalidade por asma na faixa etária de 0 a 34 anos; porém houve sua manutenção em torno de 9-10% na faixa etária de 5 a 35 anos, explicitando que, em menores de 5 anos, a queda da taxa foi impressionante (de 3,5 para 0,5 mortes por 100 mil habitantes). Por outro lado, o número absoluto de mortes (na faixa de 0-35 anos) manteve-se entre 2.000 e 2.500 por ano, com o incômodo cálculo médio de mais de 6 mortes/dia por asma durante o período do estudo. No presente número do JBP, podem-se apreciar dados oficiais longitudinais sobre o impacto da asma no Brasil em um estudo descritivo[8] a partir de dados obtidos no DATASUS, analisando as hospitalizações, número de mortes por asma (entre 2008 e 2013) e custo de admissões, além de uma subanálise geográfica lastreada em outra base de dados do Instituto Brasileiro de Geografia de Estatística. O artigo explicita parâmetros do TabWin utilizados para proceder a pesquisa e mostra resumidamente o seguinte: 2.047 pessoas morreram de asma no Brasil (5 mortes/dia), com mais de 120.000 hospitalizações/ano; o número absoluto de mortes e de internações diminuiu em 10% e 36%, respectivamente, mas a taxa de mortalidade hospitalar aumentou aproximadamente 25% naquele período; as regiões norte/nordeste e sudeste apresentaram as maiores taxas de hospitalizações e mortes de pacientes hospitalizados, respectivamente; no período estudado, as internações custaram US$ 170 milhões para o SUS.[8]

1. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
2. Coordenador do Núcleo de Excelência em Asma, Universidade Federal da Bahia, Salvador (BA) Brasil.

BY-NC © 2017 Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia

Os resultados dos dois artigos[7,8] confirmam e reiteram em volume, veracidade e valor o "*big data*" DATASUS nas enquetes epidemiológicas que explicitam a negligência e o fardo da asma no Brasil, passados e atuais. Sim, os números são favoráveis no que tange à diminuição em quase 70% das internações e mortes por asma nas faixas etárias menores de 5 anos, talvez influenciada pela redução global da mortalidade infantil nacional. Mas as mortes de 3-5 pacientes/dia (dependendo da faixa etária), e as 100 mil internações por ano são motivos suficientes para preocupação e manutenção, como exemplo de iniciativa para aumentar o reconhecimento do problema, de campanha digital nas mídias sociais levadas a cabo pela Iniciativa Global Contra a Asma no Brasil.[9]

Programas brasileiros localizados que identificam pacientes asmáticos não controlados e os incluem em seguimento e tratamento medicamentoso têm sucesso confirmado na redução de internações e diminuição de custos diretos e indiretos para pacientes e para o SUS.[10] Porém, para um país de tamanha e diferenciada geografia, com uma população estimada de 20 milhões de asmáticos, faltam ações nacionais baseadas na atenção primária. O fardo da asma é similar aos da diabete e das doenças cardiovasculares entre adultos, mas é ainda maior entre crianças e adolescentes. Entretanto, enquanto essas últimas condições têm participação consolidada nas políticas de atenção aos cuidados primários à saúde no Brasil, a asma e outras doenças respiratórias crônicas não a têm.

Não há dúvidas que o uso do DATASUS e de outros bancos de dados públicos brasileiros são recursos imprescindíveis para gerar conhecimento e embasar políticas públicas de saúde, como demonstrado nos artigos citados.[7,8] A análise de dados disponíveis no DATASUS deve ser estimulada em programas de pós-graduação, tendo a vantagem de acesso público e gratuito, o que reduz os custos de pesquisa se comparados às enquetes. Fica como exemplo um estudo ecológico recente de tendências temporais em todos os municípios brasileiros, a partir de informações obtidas no DATASUS, que mostrou associação da morbidade e mortalidade por asma com a proporção de habitantes vivendo em áreas urbanas,[11] possibilitando o planejamento de ações intra e extradomiciliares para o combate à asma.

REFERÊNCIAS

1. Pérez-Padilla R, Stelmach R, Soto-Quiroz M, Cruz AA. Fighting respiratory diseases: divided efforts lead to weakness. J Bras Pneumol. 2014;40(3):207-10. https://doi.org/10.1590/S1806-37132014000300001
2. Cruz ÁA, Stelmach R, Ponte EV. Asthma prevalence and severity in low-resource communities. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2017;17(3):188-93. https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000360
3. Marchioro J, Gazzotti MR, Nascimento OA, Montealegre F, Fish J, Jardim JR. Level of asthma control and its relationship with medication use in asthma patients in Brazil. J Bras Pneumol. 2014;40(5):487-94. https://doi.org/10.1590/S1806-37132014000500004
4. Stelmach R, Cerci Neto A, Fonseca AC, Ponte EV, Alves G, Araujo-Costa IN, et al. A workshop on asthma management programs and centers in Brazil: reviewing and explaining concepts. J Bras Pneumol. 2015;41(1):3-15. https://doi.org/10.1590/S1806-37132015000100002
5. Barreto ML, Ribeiro-Silva Rde C, Malta DC, Oliveira-Campos M, Andreazzi MA, Cruz AA. Prevalence of asthma symptoms among adolescents in Brazil: National Adolescent School-based Health Survey (PeNSE 2012). Rev Bras Epidemiol. 2014;17 Suppl 1:106-15. https://doi.org/10.1590/1809-4503201400050009
6. Wikimedia Commons [homepage on the Internet]. San Francisco: Wikimedia Foundation [updated 2017 May 1; cited 2017 May 21]. Big data. Available from: https://pt.wikipedia.org/wiki/Big_data
7. Graudenz GS, Carneiro DP, Vieira RP. Trends in asthma mortality in the 0- to 4-year and 5- to 34-year age groups in Brazil. J Bras Pneumol. 2017;43(1):24-31. https://doi.org/10.1590/s1806-37562015000000253
8. Cardoso TA, Roncada C, Silva ER, Pinto LA, Jones MH, Stein RT, et al. The impact of asthma in Brazil: a longitudinal analysis of data from a Brazilian national database system. J Bras Pneumol. 2017;43(3):163-168.
9. GINAnoBrasil [homepage on the Internet]. Iniciativa Global Contra a Asma [cited 2017 May 1]. Available from: www.ginanobrasil.org.br
10. Souza-Machado C, Souza-Machado A, Franco R, Ponte EV, Barreto ML, Rodrigues LC, et al. Rapid reduction in hospitalisations after an intervention to manage severe asthma. Eur Respir J. 2010;35(3):515-21. https://doi.org/10.1183/09031936.00101009
11. Ponte EV, Cruz AA, Athanazio R, Carvalho-Pinto R, Fernandes FL, Barreto ML, et al. Urbanization is associated with increased asthma morbidity and mortality in Brazil. Clin Respir J. 2016 Jul 12. [Epub ahead of print]. https://doi.org/10.1111/crj.12530

J Bras Pneumol. 2017;43(3):161-161
http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37562017000000024

Hemitórax opaco

Edson Marchiori[1], Bruno Hochhegger[2], Gláucia Zanetti[1]

HISTÓRIA CLÍNICA

Homem, 69 anos, com queixas de tosse e dispneia progressiva. A radiografia do tórax mostrou um velamento completo do hemitórax esquerdo (Figura 1).

DISCUSSÃO

Esse quadro de velamento completo de um hemitórax é denominado hemitórax opaco (HO) em radiologia e é uma condição frequentemente encontrada na emergência, na qual o médico assistente precisa tomar uma decisão imediata para a escolha da conduta mais adequada.

O diagnóstico diferencial do HO baseia-se principalmente no volume do hemitórax acometido, traduzido pela posição do mediastino (cujo melhor referencial é a posição da traqueia). Assim, o volume pode estar aumentado (com o mediastino desviado para o lado contrário à lesão), diminuído (com o mediastino desviado para o lado da lesão) ou mantido (com o mediastino em sua posição normal).

O diagnóstico diferencial etiológico do HO com volume aumentado se faz especialmente entre volumoso derrame pleural (que é a principal causa) e grandes massas torácicas, principalmente em crianças. Na maioria dos casos, essa diferenciação é facilmente feita através de ultrassonografia ou TC.

Em casos de HO com volume diminuído, o diagnóstico diferencial deve ser feito entre causas congênitas (agenesia pulmonar), cirúrgicas (pneumectomia) e atelectasia pulmonar. Embora as causas de atelectasia pulmonar sejam variadas, a obstrução brônquica por corpo estranho em crianças e aquela por tumor endobrônquico em adultos são as etiologias mais frequentes.

A terceira possibilidade é o HO com o volume mantido. Em crianças, a grande causa é uma pneumonia extensa, ocupando todo o parênquima pulmonar. Em adultos, contudo, a causa mais importante é o carcinoma brônquico, quando há associação de derrame pleural e atelectasia pulmonar.

Em nosso paciente, observa-se um HO à esquerda, com acentuado desvio do mediastino para o lado da lesão. Não havia história de cirurgia prévia, nem cicatriz cirúrgica na parede torácica, permitindo afastar a hipótese de pneumectomia. O paciente relatava também já ter feito radiografias de tórax anteriormente, sem que tal anormalidade tivesse sido notada (permitindo afastar a possibilidade de causas congênitas). Assim, o diagnóstico de atelectasia pulmonar foi feito, sendo solicitada uma broncoscopia, que evidenciou um tumor obstruindo totalmente o brônquio principal esquerdo.

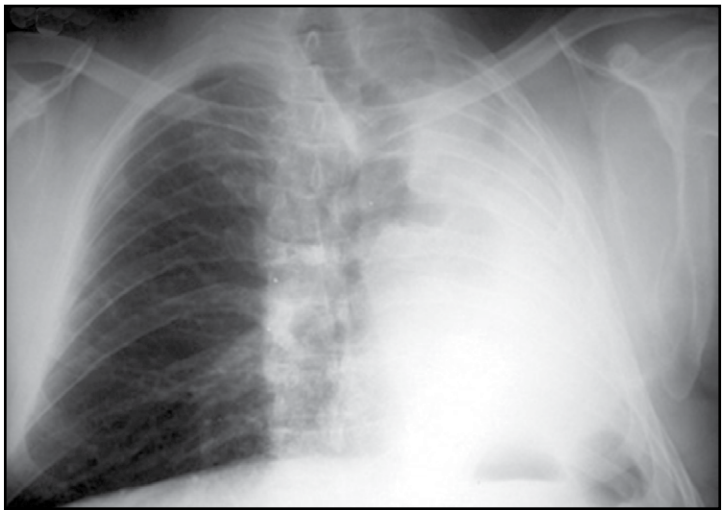


Figura 1. Radiografia de tórax em posição anteroposterior mostrando velamento difuso do hemitórax esquerdo (hemitórax opaco). Notar que as estruturas do mediastino, particularmente a traqueia, estão desviadas para o lado opaco, e que o coração não está sendo identificado superposto à imagem dos corpos vertebrais (coluna desnuda). Estes achados caracterizam o hemitórax opaco com redução do seu volume.

LEITURA RECOMENDADA

1. Fraser RS, Müller NL, Colman NC, Pare PD, editors. Diagnosis of Diseases of the Chest. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1999.

1. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
2. Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.

BY-NC © 2017 Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia

J Bras Pneumol. 2017;43(3):162-162
http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37562017000000170

Análise de subgrupos e testes de interação: por que são importantes e como evitar erros comuns

Juliana Carvalho Ferreira[1,2], Cecilia Maria Patino[1,3]

Um ensaio clínico randomizado foi conduzido para comparar o efeito da vitamina C vs. placebo na melhora da função pulmonar em recém-nascidos de fumantes grávidas; e para testar se esse efeito diferiu pelo genótipo materno.[1] A vitamina C melhorou a função pulmonar em recém-nascidos em comparação com o placebo (relação TPTEF:TE 0,383 vs. 0,345; p = 0,006); e este efeito foi mais forte em recém-nascidos com mães com um genótipo específico (p-interação < 0,001).[1]

CONTEXTO

Ao realizar ensaios clínicos, os investigadores examinam o efeito das intervenções sobre os desfechos na população estudada e muitas vezes em subgrupos de pacientes definidos pelas características basais (por ex., dados demográficos, fatores prognósticos). O objetivo é entender se a magnitude do efeito da intervenção difere nas categorias de um subgrupo; em nosso exemplo, os subgrupos de genótipos. Se o efeito for diferente nos subgrupos, chamamos isso de efeito modificador da intervenção no desfecho, devido à presença adicional da variável do subgrupo. Geralmente realizamos um teste de interação, usando modelos multivariados, para avaliar diferenças de subgrupo estatisticamente significantes. Se o valor de p for significativo, concluímos que o efeito da intervenção no desfecho difere nos subgrupos, em nosso exemplo, o genótipo materno.

Compreender os efeitos do tratamento em subgrupos de pacientes é importante porque ajuda a identificar grupos de pacientes que respondem melhor ou pior à intervenção. No entanto, as análises de subgrupos devem ser feitas com cautela para evitar erros comuns que resultam em achados falso-negativos ou positivos, especialmente quando não são pré-especificados no plano de análise antes de iniciar o estudo. Um erro comum é comparar o efeito do tratamento no desfecho separadamente em cada subgrupo. Por exemplo, comparar o efeito da vitamina C vs. placebo na função pulmonar em recém-nascidos entre mães com um genótipo e, em seguida, separadamente entre as mães com outro genótipo. Esta abordagem é incorreta porque leva a testes múltiplos, o que significa que, em vez de usar apenas um cálculo para testar as diferenças de efeito entre subgrupos (p para interação em grupos de genótipos em nosso exemplo), usamos dois ou mais cálculos diferentes para cada análise de subgrupos. Toda vez que adicionamos um cálculo, já não podemos usar o nível de significância padrão de p < 0,05. Neste caso, uma vez que existem dois cálculos, precisamos dividir o valor de p por 2 e usar p < 0,025 como o nível de significância.[2] Assim, nós iríamos superestimar as diferenças de subgrupos se mantivéssemos o nível de significância em 0,05. Outro desafio com a análise de subgrupos é que os resultados podem sugerir que existem diferenças entre subgrupos, mas o valor de p não é estatisticamente significativo porque o tamanho da amostra em cada subgrupo é muito pequeno (Figura 1).

DICAS DE ANÁLISE DE SUBGRUPOS

1. Identifique alguns subgrupos que pareçam altamente relevantes para a sua pergunta do estudo a priori e justifique suas escolhas.
2. Não compare os efeitos do tratamento vs. controle em cada subgrupo. Existem testes estatísticos específicos para determinar se existe uma interação entre o efeito do tratamento e as variáveis que definem os subgrupos, que são melhor realizados com o auxílio de um estatístico.
3. Antes de fazer mudanças na prática clínica, os resultados em subgrupos devem ser replicados em outros estudos.

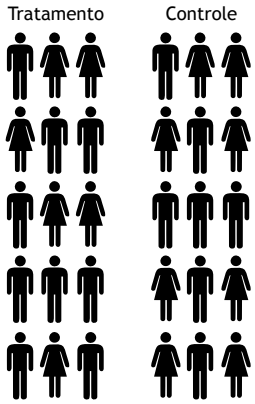


Figura 1. Considere um estudo randomizado hipotético com 30 participantes, 15 no grupo de tratamento (9 homens e 6 mulheres) e 15 no grupo controle (7 homens e 8 mulheres). Para testar se o efeito do tratamento difere entre homens e mulheres, a abordagem correta é usar um modelo multivariado incluindo um termo de interação (tratamento vs. sexo), mas com 30 participantes, esse modelo provavelmente não teria poder suficiente para detectar diferenças clinicamente significativas. Comparar o efeito do tratamento vs. controle somente em mulheres (6 vs. 8 participantes) e, depois, apenas em homens (7 vs. 8 participantes) também teria poder insuficiente.

REFERÊNCIAS

1. McEvoy CT, Schilling D, Clay N, Jackson K, Go MD, Spitale P, et al. Vitamin C supplementation for pregnant smoking women and pulmonary function in their newborn infants: a randomized clinical trial. JAMA. 2014;311(20):2074-82. https://doi.org/10.1001/jama.2014.5217
2. Wang R, Lagakos SW, Ware JH, Hunter DJ, Drazen JM. Statistics in medicine–reporting of subgroup analyses in clinical trials. N Engl J Med. 2007;357(21):2189-94. https://doi.org/10.1056/NEJMsr077003

1. Methods in Epidemiologic, Clinical, and Operations Research – MECOR – program, American Thoracic Society/*Asociación Latinoamericana del Tórax*, Montevideo, Uruguay.
2. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.
3. Department of Preventive Medicine, Keck School of Medicine, University of Southern California, Los Angeles, CA, USA.

BY-NC © 2017 Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia
ISSN 1806-3713

J Bras Pneumol. 2017;43(3):163-168
http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37562016000000352

Impacto da asma no Brasil: análise longitudinal de dados extraídos de um banco de dados governamental brasileiro

Thiago de Araujo Cardoso[1], Cristian Roncada[1], Emerson Rodrigues da Silva[2], Leonardo Araujo Pinto[1], Marcus Herbert Jones[1], Renato Tetelbon Stein[1], Paulo Márcio Pitrez[1]

1. Centro Infant, Instituto de Pesquisas Biomédicas, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.
2. Faculdade de Medicina, Universidade de Caxias do Sul, Caxias do Sul (RS) Brasil.

Recebido: 24 novembro 2016.
Aprovado: 14 abril 2017.

Trabalho realizado no Centro Infant, Instituto de Pesquisas Biomédicas, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Apresentar dados longitudinais oficiais sobre o impacto da asma no Brasil entre 2008 e 2013. **Métodos:** Estudo descritivo de dados extraídos de um banco de dados do governo brasileiro entre 2008 e 2013, no qual foram analisados as hospitalizações e óbitos por asma, bem como o custo das hospitalizações. Foi também realizada uma subanálise geográfica. **Resultados:** Em 2013, 2.047 pessoas morreram de asma no Brasil (5 óbitos/dia), com mais de 120.000 hospitalizações por asma. Durante o período de estudo, o número absoluto de óbitos e hospitalizações por asma diminuiu 10% e 36%, respectivamente. No entanto, a taxa de mortalidade hospitalar aumentou aproximadamente 25%. A subanálise geográfica mostrou que as regiões Norte/Nordeste e Sudeste apresentaram as maiores taxas de hospitalização e mortalidade hospitalar por asma, respectivamente. A análise dos estados representativos de cada região mostrou discrepâncias entre as hospitalizações por asma e as taxas de mortalidade hospitalar por asma. Durante o período de estudo, as hospitalizações por asma custaram US$ 170 milhões ao sistema público de saúde. **Conclusões:** Embora os óbitos e hospitalizações por asma no Brasil estejam diminuindo desde 2009, os números absolutos ainda são altos, com elevados custos diretos e indiretos para a sociedade, o que mostra a relevância do impacto da asma em países de renda média.

Descritores: Asma/epidemiologia; Asma/mortalidade; Saúde pública; Hospitalização.

INTRODUÇÃO

A asma é uma doença crônica tratável das vias aéreas que afeta todas as faixas etárias e apresenta alta prevalência, morbidade e mortalidade em todo o mundo.[1,2] Vários pacientes vivem com asma não controlada, que, além de prejudicar a qualidade de vida, resulta em custos diretos e indiretos à sociedade, particularmente em países em desenvolvimento.[3-5] A prevalência da asma (inclusive a da asma grave) é alta em vários países, com impacto relevante na saúde pública global.[6,7] As populações com maior prevalência de asma (> 20% em crianças) estão em países de língua inglesa e na América Latina.[8]

A prevalência da asma infantil na América Latina varia muito (de 4% a 30%), mas está acima de 10% em praticamente todos os países.[9-12] O impacto da asma nesses países é geralmente complicada pelo acesso limitado aos serviços de saúde e medicamentos essenciais.[4,8,13] O Brasil, país de renda média de tamanho continental, é um dos países com maior prevalência de asma em crianças, com altas taxas de asma grave.[6,7,14] Mostramos recentemente que, no sul do Brasil, 20% das crianças em idade escolar têm asma, muitas delas com doença não controlada e altas taxas de inatividade física, absenteísmo escolar e hospitalizações.[15] No entanto, há poucos dados nacionais sobre o impacto da asma em países em desenvolvimento. Dados sobre a mortalidade e o número de hospitalizações referentes a uma determinada doença são importantes para orientar as políticas públicas de saúde. Grandes bancos de dados nacionais são incomuns em países em desenvolvimento. No entanto, quando disponíveis, dados desse tipo fornecem informações valiosas para melhorar as políticas de saúde para doenças prevalentes.

O Brasil possui um banco de dados oficial e longitudinal de acesso livre do Sistema Único de Saúde, que registra indicadores de saúde como taxas de mortalidade e número/custo de hospitalizações.[16] Assim, o objetivo de nosso estudo foi apresentar dados longitudinais sobre o impacto da asma no Brasil nos últimos anos e analisar fatores geográficos a respeito da doença.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo descritivo baseado em informações sobre a asma extraídas do banco de dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS).[16] A população estudada consistiu em todos os casos de asma — conforme a definição da Classificação Internacional de Doenças, 10ª revisão (CID-10; código J45) — em que hospitalizações e óbitos

Endereço para correspondência:
Paulo Márcio Pitrez. Instituto de Pesquisas Biomédicas, PUCRS, Avenida Ipiranga, 6690, Prédio 60, 2º andar, CEP 90610-000, Porto Alegre, RS, Brasil.
Tel./Fax: 55 51 3320-3353. E-mail: pmpitrez@pucrs.br
Apoio financeiro: Nenhum.

BY-NC © 2017 Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia

foram relatados entre 2008 e 2013. Para a análise geográfica, as variáveis foram corrigidas pelo número populacional em 2010, de acordo com regiões e estados, por meio de outro banco de dados: o banco de dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), que fornece dados sobre a população brasileira por meio de censos periódicos.[17] Os gráficos foram preparados com o programa estatístico GraphPad Prism, versão 6 (GraphPad Inc., San Diego, CA, EUA). Como o banco de dados do DATASUS é de domínio público, não foi necessário obter a aprovação de nosso comitê de ética em pesquisa.

Os dados extraídos do banco de dados do DATASUS foram subdivididos em três grupos para análise: Brasil, regiões e estados. Foram analisadas as seguintes variáveis: número de óbitos, número de hospitalizações, tempo de hospitalização e custos financeiros da hospitalização.

Para a análise geral, nossa pesquisa foi realizada de 2008 a 2013, por meio da ferramenta Sistema de Informação de Saúde. Para as variáveis analisadas, foram usadas as tabelas de Epidemiologia e Morbidade do grupo "Morbidade Hospitalar" e, em seguida, o subitem "Geral, por localização hospitalar". Nas opções de filtro, os itens "anos", "conteúdo das hospitalizações", "média de tempo de hospitalização", "custo total", "média de custo da hospitalização" e "óbitos" foram selecionados e correlacionados com "asma" (código J45 na CID-10). Os dados referentes ao total de óbitos, com o objetivo de cobrir todos os casos de óbitos relacionados com a asma e não apenas aqueles relacionados com as hospitalizações, foram extraídos do Sistema de Informação sobre Mortalidade por meio do item "Estatísticas Vitais" (Grupo de Mortalidade, 1996 a 2014) e do subitem "Mortalidade Geral". Nas opções de filtro, foram então selecionados, por ano, os termos "óbitos" e "asma" (código J45 na CID-10). Os critérios para as análises de regiões e estados seguiram os padrões da análise geral, com regiões e estados selecionados apenas em relação ao ano de 2010. As variáveis foram corrigidas pelas populações em 2010, de acordo com o censo do IBGE daquele ano.

Os resultados relativos à mortalidade por asma de pacientes hospitalizados referem-se ao total de óbitos por asma de pacientes hospitalizados, dividido pelo total de hospitalizações por asma e multiplicado por 100. No tocante às regiões e estados, para calcular o número de internações hospitalares por asma e de óbitos por asma em pacientes hospitalizados por 100.000 habitantes, as duas variáveis foram divididas pela população total do respectivo local e multiplicadas por 100.000, sendo usados apenas os dados de 2010. Todos os custos das hospitalizações por asma em reais (R$) foram convertidos em dólares norte-americanos (USD) com base na taxa de câmbio em 29/06/2016 (1,00 USD = R$ 3,237).

RESULTADOS

O total de óbitos e hospitalizações por asma diminuiu de 2008 para 2013, não obstante os elevados números absolutos observados. Em 2013, último ano analisado, 2.047 pessoas morreram de asma no Brasil, isto é, aproximadamente 5 óbitos/dia e mais de 120.000 hospitalizações por ano. Em seis anos, houve redução de 10% e 36% do número absoluto de óbitos e hospitalizações por asma, respectivamente. No entanto, a taxa de mortalidade da asma em pacientes hospitalizados aumentou aproximadamente 25% durante esse período. A média de tempo de hospitalização por asma manteve-se em torno de 3 dias. Esses resultados são apresentados na Figura 1.

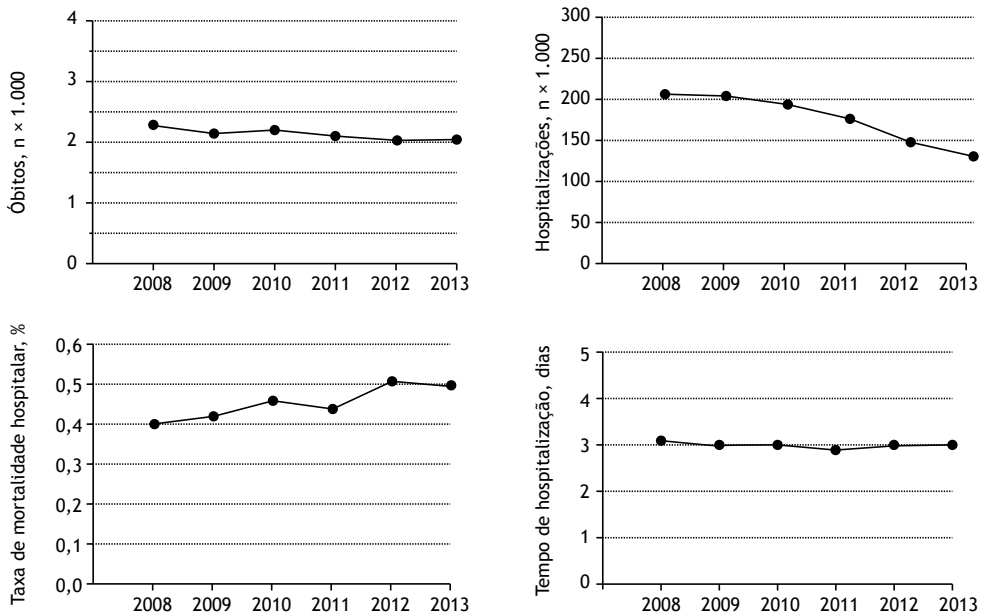


Figura 1. Mortalidade global da asma, número de hospitalizações por asma, taxa de mortalidade hospitalar por asma e média de tempo de hospitalização por asma no Brasil (2008-2013).

Geograficamente, analisamos o número de hospitalizações por asma e óbitos por asma em pacientes hospitalizados em 2010 por regiões e estados representativos. Ao analisarmos as diferentes regiões do Brasil, constatamos que as regiões Norte/Nordeste e Sudeste apresentaram as maiores taxas de hospitalizações por asma e óbitos por asma em pacientes hospitalizados, respectivamente. A média de hospitalizações por asma por região em 2010 foi de 110 hospitalizações/100.000 habitantes, e a proporção de óbitos entre pacientes hospitalizados foi de 0,46% (Figura 2). A média de tempo de hospitalização foi semelhante nas regiões, variando de 2,8 a 3,3 dias. Quando avaliamos os estados selecionados para representar as regiões do Brasil (Figura 3), observamos que os estados do Pará (região Norte) e Bahia (região Nordeste) apresentaram o maior número de hospitalizações por asma/100.000 habitantes. Os estados de São Paulo (região Sudeste), Goiás (região Centro-Oeste) e Rio Grande do Sul (região Sul) apresentaram números acima da média de óbitos por asma em pacientes hospitalizados. Em algumas regiões ou estados, houve discrepância entre o número de hospitalizações por asma/100.000 habitantes e a taxa de mortalidade em pacientes hospitalizados. A Figura 2 mostra que as regiões Norte e Nordeste apresentaram números acima da média de hospitalizações por asma, ao passo que as taxas de mortalidade estiveram abaixo da média. Por outro lado, a região Sudeste apresentou menos hospitalizações por asma, porém mais óbitos entre pacientes hospitalizados do que a média global. Além disso, a Figura 3 mostra a mesma discrepância nos estados do Pará e Bahia (mais hospitalizações por asma per capita e menos óbitos em pacientes hospitalizados), o oposto do que ocorreu no estado de São Paulo (menos hospitalizações por asma per capita e mais óbitos em pacientes hospitalizados).

Finalmente, os custos das internações hospitalares por asma no Brasil diminuíram durante o período estudado, apesar da inflação econômica (Tabela 1). No entanto, o custo das hospitalizações ao sistema público de saúde chegou a quase 170 milhões de USD. A média de custo de cada hospitalização por asma foi de 160,00 USD (valores indexados e calculados pelo sistema público de saúde brasileiro). Além disso, a média de custo das hospitalizações por asma foi semelhante nas regiões e estados do Brasil (Tabela 2).

DISCUSSÃO

A asma, entre outras doenças respiratórias crônicas, é um importante problema mundial de saúde e tem impacto social negativo em diversas populações.[18] Infelizmente, para os governos de muitos países, a asma não é uma prioridade de saúde.[4] O Brasil tem alta prevalência de asma e asma grave, assim como outros países da América Latina.[6-8,13] No entanto, há poucos dados nacionais oficiais sobre o impacto da asma na América Latina. Nossos resultados mostram números longitudinais oficiais de óbitos e internações

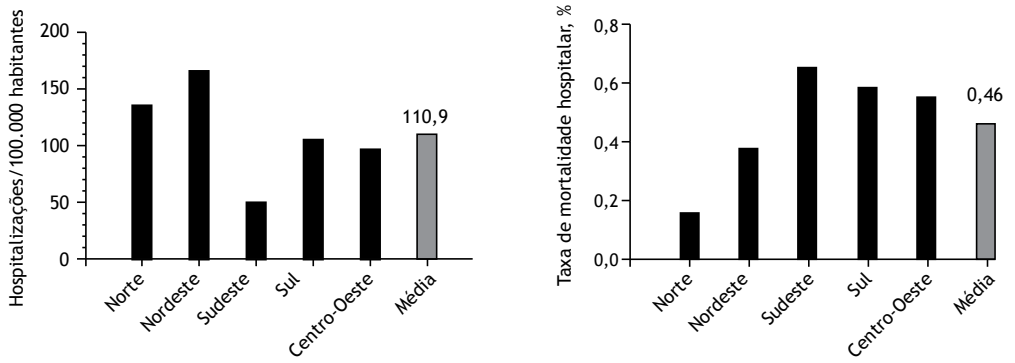


Figura 2. Hospitalizações e taxas de mortalidade hospitalar por asma nas regiões do Brasil (ano-base: 2010).

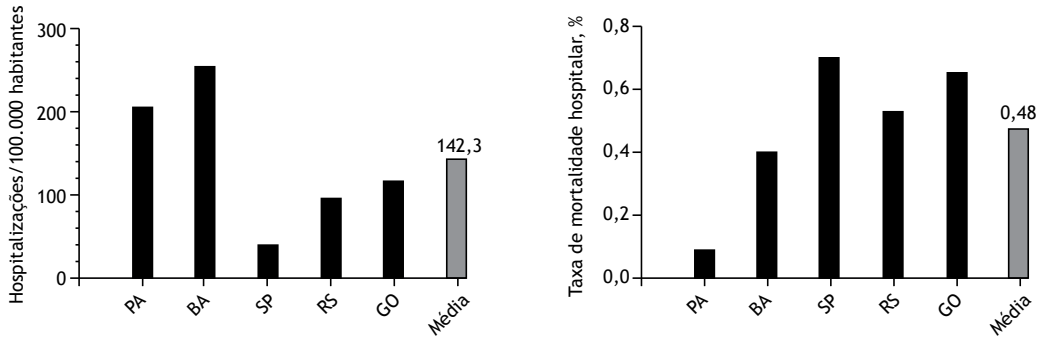


Figura 3. Hospitalizações e taxas de mortalidade hospitalar por asma nos estados brasileiros selecionados para a análise regional (ano-base: 2010).

Tabela 1. Total de hospitalizações por asma e seus custos no Brasil (2008-2013).

Ano	Hospitalização, n	Custo, USD	Média de custo, USD
2008	205.276	30.195.020,86	147,09
2009	203.649	32.708.217,35	160,61
2010	193.017	31.165.431,83	161,46
2011	175.955	28.720.338,89	163,23
2012	146.559	24.153.812,17	164,81
2013	129.728	21.490.888,95	165,66
Total	1.054.184	168.433.710,05	160,48

USD: dólares norte-americanos. Média de custo = custo total das hospitalizações/total de hospitalizações.

Tabela 2. Total de hospitalizações por asma e seus custos por região e estados representativos no Brasil (2010).

Local	População, n	Hospitalização, n	Custo total, USD	Média de custo, USD
Regiões				
Norte	15.864.454	21.602	3.375.973,22	156,28
Nordeste	53.081.950	88.090	13.509.808,13	153,36
Sudeste	80.364.410	40.979	7.221.726,37	176,23
Sul	27.386.891	28.827	4.910.306,62	170,34
Centro-Oeste	14.058.094	13.519	2.147.617,49	158,86
Total	190.755.799	193.017	31.165.431,83	161,46
Estados				
Pará	7.581.051	15.647	2.413.448,59	154,24
Bahia	14.016.906	35.528	5.453.139,31	153,49
São Paulo	41.262.199	16.594	2.940.473,82	177,20
Rio Grande do Sul	10.693.929	10.265	1.734.000,03	168,92
Goiás	6.003.788	6.935	1.109.985,82	160,06
Total	79.557.873	84.969	13.651.047,57	162,78

USD: dólares norte-americanos. Média de custo = custo total das hospitalizações/total de hospitalizações.

hospitalares por asma no maior país da América Latina, o que pode ajudar a melhorar o tratamento da asma em todo o país, a qualidade de vida dos pacientes e o controle dos custos da doença.

A mortalidade da asma no Brasil ainda é alta. Embora tenha havido uma pequena redução (de 10%) do total de óbitos de 2008 para 2013, aproximadamente 5 pacientes morrem de asma diariamente no Brasil. A mortalidade da asma infantil no Brasil também diminuiu de 1980 para 2000,[19] o que sugere uma tendência nacional de melhora lenta e gradual das taxas de óbito por asma no país. Em 2000, a maioria dos óbitos por asma ocorreu em hospitais, e os óbitos domiciliares foram mais comuns em pacientes idosos.[20] Além disso, uma análise prévia da mortalidade da asma no Brasil de 1998 a 2009 mostrou aumento da mortalidade em regiões menos desenvolvidas em comparação com regiões mais desenvolvidas.[21] Nos EUA, um dos países mais desenvolvidos do mundo, com mais de 300 milhões de habitantes, foram relatados 3.630 óbitos por asma em 2013 (aproximadamente 9,9 óbitos/dia).[22] Se considerarmos a população dos EUA e do Brasil nesse mesmo ano, as taxas de mortalidade da asma na população geral foram semelhantes em ambos os países, com aproximadamente 1 óbito/10.000 habitantes. Como a asma é uma doença tratável, óbitos por asma, muitas vezes prematuramente, deveriam ser uma fatalidade muito rara nesse contexto. As autoridades públicas, independentemente do grau de desenvolvimento do país, deveriam buscar continuamente a redução da mortalidade da asma.

As internações hospitalares em virtude de doenças respiratórias são um desfecho negativo na qualidade de vida dos pacientes e no sistema público de saúde. O DATASUS mostrou que o Brasil tem mais de 120.000 hospitalizações por asma por ano. No entanto, houve uma redução de 36% das internações hospitalares por asma durante o período analisado. Trata-se de um achado positivo para o sistema público de saúde do ponto de vista epidemiológico, e é difícil explicá-lo no contexto da análise do presente estudo. Uma possível explicação seria a implantação de uma política nacional de saúde pública pelo Ministério da Saúde em 2009, pela qual medicamentos para asma (beclometasona e salbutamol) passaram a ser fornecidos de maneira fácil e gratuita em todo o território do país.[23] É possível que essa política de saúde pública tenha facilitado o acesso a medicamentos de controle e resgate para pacientes com asma em todo o país. Nos EUA, as hospitalizações por asma permaneceram estáveis entre 2001 e 2009, com altos custos econômicos,[24,25] o que reforça a importância de uma revisão permanente dos programas de controle da asma pelos sistemas de saúde. No presente estudo, a mortalidade da asma em pacientes hospitalizados foi de aproximadamente 0,5%, com aumento de 25% durante o período de estudo. Assim, menos de 1% dos pacientes hospitalizados morrem de asma no Brasil. Esse achado sugere que

o tratamento da asma grave em pacientes internados é aparentemente eficaz, o que indica que é imperativo realizar estudos abrangentes sobre os motivos pelos quais as taxas de óbito domiciliar por asma são tão altas no Brasil. Outro achado positivo foi o tempo de hospitalização por asma no Brasil. A média de tempo de hospitalização foi de 3 dias, independentemente de fatores geográficos, semelhante à de países desenvolvidos, tais como o Reino Unido.[26] Acreditamos que pouco possa ser modificado quanto às terapias convencionais disponíveis para pacientes internados em virtude dessa situação clínica grave, a fim de reduzir o número de dias de hospitalização.

A análise das regiões do Brasil mostrou que as regiões Norte/Nordeste (populações menos abastadas) e Sudeste (população mais abastada) apresentaram as maiores taxas de hospitalizações por asma e de óbitos por asma em pacientes hospitalizados, respectivamente. Os estados do Pará (região Norte) e Bahia (região Nordeste) apresentaram o maior número de hospitalizações por asma por 100.000 habitantes. Os estados de São Paulo (região Sudeste), Goiás (região Centro-Oeste) e Rio Grande do Sul (região Sul) apresentaram taxa acima da média de óbitos por asma em pacientes hospitalizados. Essas informações são importantes para as autoridades brasileiras de saúde pública e demandam análises mais minuciosas para melhorar o tratamento de pacientes com asma e os custos da doença. Nesse contexto, duas cidades brasileiras implantaram programas distintos de saúde pública para a asma (com a criação de centros de referência, facilidade de fornecimento de medicamentos, protocolos rigorosos de saúde pública e treinamento profissional) e conseguiram alcançar uma importante redução do número de hospitalizações por asma.[27,28] Além disso, em uma dessas cidades (Salvador, BA), o programa de controle da asma implantado mostrou que, quando pacientes com asma grave controlaram a doença, houve grande redução dos custos diretos da asma nas famílias (−89%) e aumento da renda familiar geral.[29] Essas iniciativas locais demonstram a importância da implantação de mais programas eficazes de controle da asma nos sistemas públicos de saúde.

Um achado interessante foi a discrepância entre o número de internações hospitalares por asma e as taxas de mortalidade da asma em pacientes hospitalizados nas diferentes regiões geográficas. As regiões Norte/Nordeste apresentaram hospitalizações por asma acima da média e mortalidade da asma abaixo da média. Por outro lado, a região Sudeste apresentou menos hospitalizações por asma e óbitos por asma em pacientes hospitalizados acima da média global. A mesma relação foi encontrada nos estados representativos selecionados no presente estudo (isto é, Pará/Bahia e São Paulo). Novamente, esses dados merecem uma análise minuciosa dos programas de controle da asma, levando-se em conta as diferenças regionais que são geralmente encontradas principalmente em países grandes.

A assistência hospitalar é o maior componente individual de custos diretos da asma na saúde pública.[30] Os custos das hospitalizações por asma em nossa análise acompanharam a redução do número de internações hospitalares, sem diferenças regionais, especialmente considerando a inflação econômica anual do período, que variou de 4,4% a 6,5%.[31] No entanto, mesmo com a redução das internações hospitalares por asma, o custo total das hospitalizações ainda foi alto. Quase 170 milhões de USD foram gastos com internações hospitalares por asma entre 2008 e 2013. A média de custo de uma hospitalização no Brasil é de aproximadamente 160,00 USD. Pode-se considerar que o custo de uma hospitalização no Brasil é baixo, mas é importante notar que se trata de um valor calculado pelo governo, pago aos serviços públicos de saúde (hospitais), e que, na verdade, não reflete o montante real gasto pelos próprios hospitais. A questão do custo da doença estipulado pelo governo brasileiro (informado pelo DATASUS) e o custo "real" para o serviço de saúde é outro aspecto que merece ampla análise e discussão pública, além de uma revisão administrativa e financeira. Uma revisão sistemática recente dos custos da asma grave no Brasil mostrou que as principais despesas diretas estavam relacionadas com hospitalizações e medicamentos e que foram gastos 733,00 USD por paciente por ano, o que ressalta os elevados custos econômicos da asma.[32]

Nosso estudo tem limitações. Trata-se de uma análise retrospectiva de dados secundários, que estão sujeitos à incompletude dos prontuários médicos, inclusive diagnóstico errôneo da doença. O subdiagnóstico e a subnotificação são problemas em qualquer sistema de saúde, particularmente em países em desenvolvimento.[33] No entanto, é preciso considerar que os dados coletados representam os números oficiais do governo brasileiro, e limitações podem ser encontradas em qualquer país que implante esse tipo de banco de dados. Não obstante, acreditamos que o DATASUS, com todas as suas limitações, ajuda substancialmente a apresentar informações relevantes sobre o impacto da asma no Brasil.

Em suma, a mortalidade da asma no Brasil ainda é muito alta se levarmos em conta que a asma é uma doença tratável. Apesar da diminuição das hospitalizações por asma nos últimos anos, os números absolutos ainda são notáveis e resultam em relevantes custos diretos e indiretos à sociedade. Finalmente, esses resultados mostram que a asma deveria receber mais atenção das autoridades de saúde pública do Brasil e da maioria dos outros países da América Latina.

REFERÊNCIAS

1. Eder W, Ege MJ, von Mutius E. The asthma epidemic. N Engl J Med. 2006;355(21):2226-35. https://doi.org/10.1056/NEJMra054308
2. Global Initiative for Asthma [homepage on the Internet]. Bethesda: Global Initiative for Asthma [cited 2016 Jun 07]. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2016. [Adobe Acrobat document, 151p.]. Available from: http://ginasthma.org/wp-content/

uploads/2016/04/wms-GINA-2016-main-report-final.pdf

3. Terzano C, Cremonesi G, Girbino G, Ingrassia E, Marsico S, Nicolini G, et al. 1-year prospective real life monitoring of asthma control and quality of life in Italy. Respir Res. 2012;13:112. https://doi.org/10.1186/1465-9921-13-112
4. Braman SS. The global burden of asthma. Chest. 2006;130(1 Suppl):4S-12S. https://doi.org/10.1378/chest.130.1_suppl.4S
5. Pitrez PM, Stein RT. Asthma in Latin America: the dawn of a new epidemic. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2008;8(5):378-83. https://doi.org/10.1097/ACI.0b013e32830fb911
6. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Lancet. 1998;351(9111):1225-32. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)07302-9
7. Lai CK, Beasley R, Crane J, Foliaki S, Shah J, Weiland S; et al. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: phase three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Thorax. 2009;64(6):476-83. https://doi.org/10.1136/thx.2008.106609
8. Chong Neto HJ, Rosário NA, Solé D ; Latin American ISAAC Group. Asthma and Rhinitis in South America: How Different They are From Other Parts of the World. Allergy Asthma Immunol Res. 2012;4(2):62-7. https://doi.org/10.4168/aair.2012.4.2.62
9. Solé D, Rosário Filho NA, Sarinho ES, Camelo-Nunes IC, Barreto BA, Medeiros ML, et al. Prevalence of asthma and allergic diseases in adolescents: nine-year follow-up study (2003-2012). J Pediatr (Rio J). 2015;91(1):30-5. https://doi.org/10.1016/j.jped.2014.05.002
10. Kuschnir FC, Gurgel RQ, Solé D, Costa E, Felix MM, de Oliveira CL, et al. ERICA: prevalence of asthma in Brazilian adolescents. Rev Saude Publica. 2016;50 Suppl 1:13s. https://doi.org/10.1590/s01518-8787.2016050006682
11. Mancilla-Hernández EM, González-Solórzano EV, Medina-Ávalos MÁ, Barnica-Alvarado RH. Prevalence of asthma and its symptoms in schoolchildren from Cuernavaca, Morelos, Mexico [Article in Spanish]. Rev Alerg Mex. 2016;63(4):351-7.
12. Mallol J, Crane J, von Mutius E, Odhiambo J, Keil U, Stewart A; et al. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: a global synthesis. Allergol Immunopathol (Madr). 2013;41(2):73-85. https://doi.org/10.1016/j.aller.2012.03.001
13. Mallol J, Solé D, Baeza-Bacab M, Aguirre-Camposano V, Soto-Quiros M, Baena-Cagnani C, et al. Regional variation in asthma symptom prevalence in Latin American children. J Asthma. 2010;47(6):644-50. https://doi.org/10.3109/02770901003686480
14. Simões SM, Cunha SS, Barreto ML, Cruz AA. Distribution of severity of asthma in childhood. J Pediatr (Rio J). 2010;86(5):417-23. https://doi.org/10.1590/S0021-75572010000500011
15. Roncada C, de Oliveira SG, Cidade SF, Sarria EE, Mattiello R, Ojeda BS, et al. Burden of asthma among inner-city children from Southern Brazil. J Asthma. 2016;53(5):498-504. https://doi.org/10.3109/02770903.2015.1108438
16. Brasil. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde-DATASUS [homepage on the Internet]. Brasília: DATASUS [cited 2016 Jun 07]. Available from: http://datasus.saude.gov.br/informacoes-de-saude/tabnet
17. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [homepage on the Internet]. São Paulo: IBGE [cited 2016 Jun 20]. Informações de Saúde (TABNET) Available from: http://www.ibge.gov.br/home/
18. Bousquet J, Bousquet PJ, Godard P, Daures JP. The public health implications of asthma. Bull World Health Organ. 2005;83(7):548-54.
19. Prietsch SO, Zhang L, Catharino AR, Vauchinski L, Rodrigues FE. Asthma mortality among Brazilian children up to 19 years old between 1980 and 2007. J Pediatr (Rio J). 2012;88(5):384-8. https://doi.org/10.2223/jped.2215
20. Santo AH. Asthma-related mortality, Brazil, 2000: a study using multiple causes of death [Article in Portuguese]. Cad Saude Publica. 2006;22(1):41-52. https://doi.org/10.1590/S0102-311X2006000100005
21. de Souza-Machado C, Souza-Machado A, Cruz AA. Asthma mortality inequalities in Brazil: tolerating the unbearable. ScientificWorldJournal. 2012;2012:625829. https://doi.org/10.1100/2012/625829
22. Centers for Disease Control and Prevention [homepage on the Internet].Atlanta: CDC [cited 2016 Jul 20]. National Center of Health Statistics–Asthma. Available from: http://www.cdc.gov/nchs/fastats/asthma.htm
23. Brasil. Ministério da Saúde. Portal da Saúde [homepage on the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde [cited 2016 Jul 20]. Programa Farmácia Popular do Brasil. Available from: http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/sctie/farmacia-popular
24. Moorman JE, Akinbami LJ, Bailey CM, Zahran HS, King ME, Johnson CA, et al. National surveillance of asthma: United States, 2001-2010. Vital Health Stat 3. 2012;(35):1-58.
25. Sullivan PW, Ghushchyan VH, Slejko JF, Belozeroff V, Globe DR, Lin SL. The burden of adult asthma in the United States: evidence from the Medical Expenditure Panel Survey. J Allergy Clin Immunol. 2011;127(2):363-369.e1-3.
26. Soyiri IN, Reidpath DD, Sarran C. Asthma length of stay in hospitals in London 2001-2006: demographic, diagnostic and temporal factors. PLoS One. 2011;6(11):e27184. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0027184
27. Ponte EV, Petroni J, Ramos DC, Pimentel L, Freitas DN, Cruz AA. Perception of asthma control in asthma patients. J Bras Pneumol. 2007;33(6):635-40. https://doi.org/10.1590/S1806-37132007000600005
28. Cerci Neto A, Ferreira Filho OF, Bueno T, Talhari MA. Reduction in the number of asthma-related hospital admissions after the implementation of a multidisciplinary asthma control program in the city of Londrina, Brazil. J Bras Pneumol. 2008;34(9):639-45.
29. 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. https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2009.01981.x
30. Bahadori K, Doyle-Waters MM, Marra C, Lynd L, Alasaly K, Swiston J, et al. Economic burden of asthma: a systematic review. BMC Pulm Med. 2009;9:24. https://doi.org/10.1186/1471-2466-9-24
31. Global-Rates.com [homepage on the Internet]. Utrecht, Netherlands: Triami Media BV. Inflação Brasil - índice de preços ao consumidor (IPC) [cited 2016 Jul 20]. Available from: http://pt.global-rates.com/estatisticas-economicas/inflacao/indice-de-precos-ao-consumidor/ipc/brasil.aspx
32. Stirbulov R, Lopes da Silva N, Maia SC, Carvalho-Netto E, Angelini L. Cost of severe asthma in Brazil-systematic review. J Asthma. 2016;53(10):1063-70. https://doi.org/10.3109/02770903.2016.1171338
33. Martins P, Rosado-Pinto J, do Ceu Teixeira M, Neuparth N, Silva O, Tavares H, et al. Under-report and underdiagnosis of chronic respiratory diseases in an African country. Allergy. 2009;64(7):1061-7. https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2009.01956.x

J Bras Pneumol. 2017;43(3):169-175
http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37562016000000033

Avaliação da fadiga utilizando a Escala de Identificação e Consequências da Fadiga em pacientes com câncer de pulmão

Ingrid Correia Nogueira[1,2], Amanda Souza Araújo[1,2], Maria Tereza Morano[1,2,3], Antonio George Cavalcante[1], Pedro Felipe de Bruin[1], Johana Susan Paddison[4], Guilherme Pinheiro da Silva[1,3], Eanes Delgado Pereira[1,2]

1. Universidade Federal do Ceará – UFC – Fortaleza (CE) Brasil.
2. Hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart Gomes, Fortaleza (CE) Brasil.
3. Universidade de Fortaleza – UNIFOR – Fortaleza (CE) Brasil.
4. Wellington Regional Hospital, Newtown, Wellington, New Zealand.

Recebido: 18 fevereiro 2016.
Aprovado: 14 julho 2016.

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

RESUMO

Objetivo: Avaliar as propriedades da Escala de Identificação e Consequências da Fadiga (EICF) em pacientes com câncer de pulmão (CP), analisando a intensidade da fadiga e fatores associados. **Métodos:** Estudo transversal com pacientes com CP, atendidos em um hospital-escola no Brasil, que preencheram a EICF. Pacientes com doenças cardíacas crônicas (DCC) e controles saudáveis, pareados por idade e sexo, também preencheram a escala. Inicialmente, uma versão brasileira da escala foi aplicada a 50 pacientes com CP por dois entrevistadores independentes; para testar a reprodutibilidade, ela foi reaplicada aos mesmos pacientes. No momento basal, os pacientes com CP realizaram espirometria e teste de caminhada de seis minutos, bem como preencheram a *Epworth Sleepiness Scale* (ESS), *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS), *Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey* (SF-36) e *Fatigue Severity Scale* (FSS). O estado inflamatório foi avaliado pelos níveis de proteína C reativa (PCR) no sangue. Para validar a EICF, avaliamos as correlações entre as pontuações na mesma e essas variáveis. **Resultados:** A amostra foi composta por 50 pacientes em cada grupo (CP, DCC e controle). No grupo CP, os coeficientes de correlação intraclasse para confiabilidade intra e interobservador para as variáveis resumidas da EICF variaram de 0,94 a 0,76 e de 0,94 a 0,79, respectivamente. A EICF apresentou excelente consistência interna, e as disposições gráficas de Bland-Altman demonstraram boa confiabilidade teste-reteste. A EICF apresentou correlações significativas com as pontuações na FSS, HADS e SF-36, bem como com os níveis de PCR. As médias das pontuações na EICF do grupo CP diferiram significativamente das dos grupos DCC e controle. **Conclusões:** A EICF é um instrumento válido e confiável para a avaliação de pacientes com CP, nos quais depressão, qualidade de vida e níveis de PCR parecem estar significativamente associados à fadiga.

Descritores: Fadiga; Neoplasias pulmonares; Avaliação de sintomas.

INTRODUÇÃO

A fadiga é uma queixa subjetiva de pacientes com diversas doenças crônicas e pode afetar o desempenho no trabalho e as atividades de vida diária, bem como as responsabilidades sociais e familiares.[1] A fadiga relacionada ao câncer estaria na faixa de 70-80%.[1-3] A fadiga mais grave é relatada entre pacientes com câncer de pulmão (CP) e persiste por vários meses ou anos após o término do tratamento, tendo grande impacto negativo na qualidade de vida desses pacientes.[4-7]

A patogênese da fadiga relacionada ao câncer é pouco compreendida. Na tentativa de explicar a fadiga, foram desenvolvidos modelos baseados tanto em aspectos fisiológicos quanto psicológicos. Os mecanismos envolvem efeitos do câncer ou de seu tratamento no sistema nervoso central, metabolismo energético muscular, sono/ritmos circadianos,[8,9] mediadores de inflamação,[10] estresse,[10] ativação imune[11] e alterações hormonais relacionadas a efeitos no eixo hipotálamo-hipofisário.[12-14] A ativação imune tem sido associada a fadiga e depressão em pacientes com câncer ou outras doenças crônicas.[15,16] Por isso, uma melhor compreensão da fadiga relacionada ao CP e de sua correlação com biomarcadores, função física e parâmetros psicológicos é importante para permitir intervenções mais personalizadas.

A fadiga é também um dos sintomas mais frequentemente relatados por pacientes com doenças cardíacas crônicas (DCC). As causas de fadiga na insuficiência cardíaca incluem baixo débito cardíaco, baixa perfusão tecidual, anormalidades metabólicas musculares, anormalidades do sistema nervoso autônomo, efeitos descondicionantes e disfunção endotelial.[17,18]

A fatiga é mais frequentemente avaliada por meio de questionários de autorrelato.[2-5] A Escala de Identificação e Consequências da Fadiga (EICF) é um questionário abrangente e validado que identifica os níveis de energia dos pacientes e é apropriada para identificar as consequências tanto mentais quanto comportamentais da fadiga relacionada ao câncer.[19,20] O objetivo deste estudo foi avaliar as propriedades de medida da EICF, bem

Endereço para correspondência:
Eanes Delgado Barros Pereira. Rua Professor Costa Mendes, 1608, 4º andar, CEP 60020-181, Fortaleza, CE, Brasil.
Tel.: 55 85 3366-8054. Fax: 55 85 3366-8054. E-mail: eanes@fortalnet.com.br
Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro parcial do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

BY-NC © 2017 Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia

como a intensidade da fadiga e os fatores associados, em pacientes com CP. Até onde sabemos, este é o primeiro estudo a avaliar a fadiga utilizando a EICF em pacientes com CP. Como a EICF é um questionário de fadiga genérico, ela permite fazer comparações entre diferentes populações de pacientes.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal com 50 pacientes consecutivos anteriormente diagnosticados com CP de células não pequenas (grupo CP) encaminhados ao ambulatório de um hospital-escola na cidade de Fortaleza (CE) para estadiamento e potencial tratamento cirúrgico. Foram excluídos os pacientes que não conseguiram compreender a escala, bem como aqueles com doenças neurológicas, vasculares ou musculoesqueléticas que limitassem sua capacidade de realizar o teste de caminhada de seis minutos (TC6). Além disso, dois outros grupos, pareados por idade e sexo, foram estudados para comparação: 50 pacientes com DCC recrutados do ambulatório de cardiologia do mesmo hospital-escola (grupo DCC); e 50 voluntários saudáveis de um centro comunitário local para idosos (grupo controle).

Todos os participantes com CP foram inicialmente avaliados para a determinação de parâmetros demográficos e clínicos relevantes. O estadiamento do CP foi obtido dos prontuários médicos dos pacientes. Todos os pacientes com CP foram submetidos a espirometria, realizaram o TC6, preencheram questionários/escalas (ansiedade e depressão, fadiga, sonolência diurna e qualidade de vida relacionada à saúde) e foram submetidos a dosagem sérica de proteína C reativa (PCR). Questionários específicos foram preenchidos em entrevista presencial por dois investigadores médicos. Estabeleceu-se um equivalente metabólico da PCR para a determinação da validade da EICF, pois levantamos a hipótese de que a fadiga estava associada a inflamação. Os participantes dos grupos DCC e controle preencheram a EICF apenas uma vez.

Ferramenta de pesquisa

A EICF é uma ferramenta de autorrelato com 31 itens que avalia cinco domínios de fadiga (sensação de fadiga, sensação de vigor, impactos na concentração, impactos na energia e impactos nas atividades diárias) e fornece duas pontuações resumidas: experiências de fadiga e impactos da fadiga.[19]

A pontuação de "experiências de fadiga" é a média das pontuações nas subescalas "sensação de fadiga", "sensação de vigor" e "impactos na concentração". A pontuação de "impactos da fadiga" é a média das pontuações nas subescalas "impactos na energia" e "impactos nas atividades diárias". Para os itens dos domínios "sensação de fadiga", "sensação de vigor", "impactos na energia" e "impactos na concentração", as âncoras são "Nunca" (pontuação = 0); e "Quase nunca", "Algumas vezes", "Várias vezes", "Muitas vezes" e "Sempre" (pontuação = 5). Para os itens do domínio "atividades diárias", as âncoras são "Nunca" (pontuação = 0); e "Só ocasionalmente", "Às vezes, porém menos que o habitual", "Quase tão frequente como de costume" e "Como de costume" (pontuação = 4). Para dois itens da subescala "impactos na energia" ("Eu consegui muito pouco no dia a dia." e "Eu não tive energia para fazer as coisas que normalmente eu faço."), as pontuações são classificadas da seguinte forma: 0 = "Concordo plenamente"; 1 = "Concordo"; 2 = "Neutro"; 3 = "Discordo"; e 4 = "Discordo plenamente". As pontuações são expressas como uma porcentagem da máxima pontuação possível disponível para cada participante. Neste estudo, utilizamos a versão brasileira da EICF.

Processo de tradução

Primeiro, a versão em inglês da EICF foi traduzida para o português do Brasil, de forma independente, por dois dos investigadores. As duas traduções foram comparadas até se chegar a uma versão de consenso. Essa versão foi aplicada a uma pequena amostra de cinco pacientes com CP para avaliação da clareza e para garantir que nenhum dos termos ou situações do questionário fosse considerado obscuro ou de difícil compreensão. Essa versão brasileira foi então retrotraduzida para o inglês por um tradutor que não tinha conhecimento sobre a escala original. O autor da escala original avaliou a retrotradução, que foi discutida com os investigadores, e obteve-se então a versão final. A versão final (Anexo) foi aplicada aos participantes do presente estudo. O anexo encontra-se disponível no site do JBP (http://jornaldepneumologia.com.br/detalhe_anexo.asp?id=50).

Medidas

Para testar a confiabilidade interobservador da versão brasileira da EICF, o instrumento foi aplicado aos pacientes com CP duas vezes por dois avaliadores, com intervalo de 30 minutos, durante a primeira visita (V1). A segunda visita (V2) ocorreu 7 dias após a V1, e a EICF foi novamente aplicada aos mesmos pacientes por apenas um dos avaliadores para testar a confiabilidade intraobservador. Optamos por um intervalo de 7 dias porque era mais prático para os participantes que moravam fora da cidade de Fortaleza e para aqueles que tinham iniciado a quimioterapia. Um intervalo de 7 dias entre as visitas também foi utilizado em outros estudos de confiabilidade intraobservador.[21] Todas as outras avaliações foram realizadas na V1.

A *Fatigue Severity Scale* (FSS)[22] é uma escala Likert de 7 pontos na qual 1 significa "Discordo plenamente" e 7 significa "Concordo plenamente". Pontuações mais altas indicam fadiga mais grave. No presente estudo, utilizamos a versão da FSS validada para uso no Brasil.[23]

Sintomas de depressão e estados de ansiedade foram avaliados utilizando-se a *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS). Essa escala é composta por 14 itens, dos quais 7 são voltados para a avaliação da ansiedade (subescala HADS-A) e 7, para a depressão (subescala HADS-D). Cada item pode ser pontuado de 0 a 3, sendo que a pontuação máxima em cada

subescala é de 21 pontos. Essa escala foi selecionada por ter sido especificamente desenvolvida para avaliar ansiedade e depressão em pacientes clinicamente enfermos; por isso, ela exclui itens relacionados a sintomas somáticos.[24] Utilizamos a versão da HADS validada para uso no Brasil.[25]

O *Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey* (SF-36) é um questionário de estado de saúde autorrelatado. Ele consiste em oito pontuações escalares que são as somas ponderadas das questões em cada seção. Cada escala é diretamente transformada em um escala de 0-100 sob o pressuposto de que cada questão tem igual peso. Pontuações mais baixas indicam maior incapacidade. O SF-36 foi traduzido e adaptado para uso no Brasil.[26]

A *Epworth Sleepiness Scale* (ESS) é um instrumento simples e confiável que tem sido amplamente utilizado para medir a sonolência diurna; utilizamos a versão da ESS traduzida para o português e adaptada para uso no Brasil.[27] Os indivíduos são solicitados a classificar a probabilidade de adormecerem em uma escala crescente de probabilidade (de 0 a 3) para 8 situações diferentes nas quais a maioria das pessoas se encontra durante as atividades de vida diária. As pontuações para as oito questões são somadas para se obter um único número.[28]

A espirometria foi realizada de acordo com Miller et al.[29] As medidas incluíram VEF_1, CVF e relação VEF_1/CVF. Os resultados foram comparados com valores de referência estabelecidos por Pereira et al.[30]

O TC6 é um teste padronizado simples e prático para a avaliação da capacidade de exercício. A distância percorrida no TC6 (DTC6) é definida como a distância que o pacientes consegue percorrer rapidamente em uma superfície plana e rígida no período de seis minutos.[31] O teste foi realizado em ambiente interno, em um corredor 30 m, reto e plano. Os participantes foram instruídos a caminhar o mais rápido possível de uma extremidade à outra do corredor tantas vezes quanto possível. A DTC6 foi então medida.

Estatística

Os dados foram analisados estatisticamente com o programa *Statistical Package for the Social Sciences*, versão 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). Utilizamos análise descritiva e frequências para a avaliação das características da amostra. O teste H de Kruskal-Wallis foi utilizado para comparar as pontuações da fadiga nos três grupos. Utilizamos o coeficiente de correlação intraclasse (CCI) para a análise de reprodutibilidade da aplicação e reaplicação da EICF (V1 vs. V2). O teste de Wilcoxon foi utilizado para comparar as pontuações obtidas a partir da aplicação da EICF pelo mesmo avaliador em V1 e V2. As distribuições gráficas de Bland-Altman foram utilizadas para melhorar a visualização da confiabilidade teste-reteste obtida a partir das diversas aplicações da EICF. A consistência interna da EICF foi avaliada pelo coeficiente alfa de Cronbach. Para validar a EICF, utilizamos o teste de correlação de Spearman para avaliar a força das correlações entre as pontuações na mesma e as obtidas na FSS, HADS, SF-36 e ESS, e também a DTC6, valores espirométricos e níveis de PCR. A correção de Bonferroni foi utilizada para comparações múltiplas para alterar o valor de p para um valor mais rigoroso a fim de reduzir a probabilidade de erro tipo I. O nível de significância adotado foi de 5%. O tamanho da amostra (50 indivíduos) foi calculado com base na hipótese de correlação moderada (r = 0,5) entre o grau de fadiga medido pela EICF e o medido por outros instrumentos. Esse nível foi fixado em α bilateral = 0,05 e β = 0,20.

Aspectos éticos

Este estudo foi realizado de acordo com a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, que estabeleceu os princípios éticos para as pesquisas em seres humanos, e foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da instituição. Todos os pacientes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido antes de sua inclusão no estudo.

RESULTADOS

A amostra do estudo foi composta por 150 pacientes, 50 em cada grupo (CP, DCC e controle). As principais características dos pacientes do grupo CP estão resumidas na Tabela 1. O teste H de Kruskal-Wallis mostrou que houve diferença estatisticamente significativa nas pontuações de "experiências da fadiga" entre os três grupos — $\chi^2(2) = 23,63$; p = 0,001— com média da pontuação por categoria de 80,2 no grupo CP, 92,2 no grupo DCC e 51,6 no grupo controle (Tabela 2). O teste *post hoc* mostrou que não houve diferença entre os grupos CP e DCC quanto à variável resumida "experiências de fadiga" da EICF; ambos os grupos apresentaram maior nível de fadiga quando comparados ao grupo controle. Houve aumento progressivo na média por categoria das pontuações na variável resumida "impactos da fadiga" da EICF ($\chi^2(2) = 41,74$; p = 0,001). O teste *post hoc* mostrou que houve diferença significativa quando o grupo controle foi comparado aos grupos CP e DCC (p < 0,001 para ambos), e quando o grupo CP foi comparado ao grupo DCC (p < 0,001). Não foram observadas diferenças nas variáveis resumidas "experiências de fadiga" e "impactos da fadiga" da EICF quanto a sexo, idade (≤ 65 anos vs. > 65 anos), estadiamento do CP (estágios I/II vs. III/IV) ou quimioterapia.

Não houve diferenças significativas entre as pontuações nas variáveis resumidas "experiências de fadiga" e "impactos da fadiga" da EICF obtidas pelo mesmo avaliador nas diferentes visitas (V1 = 30,9 ± 18,4; V2 = 31,8 ± 17,1; p = 0,8; e V1 = 28,1 ± 15,0; V2 = 25,3 ± 12,9; p = 0,3; respectivamente). Os CCI para a confiabilidade intraobservador (V1 vs. V2) para as mesmas variáveis resumidas foram de 0,94 (IC95%: 0,90-0,97) e 0,76 (IC95%: 0,57-0,86), respectivamente. Também não houve diferenças significativas entre os dois avaliadores do estudo

para as pontuações das mesmas variáveis resumidas (30,9 ± 18,4 vs. 32,5 ± 19,8; p = 0,6; e 28,1 ± 15,0 vs. 28,2 ± 10,0; p = 1,0; respectivamente). Os CCI para a confiabilidade interobservador para as variáveis resumidas "experiências de fadiga" e "impactos da fadiga" da EICF foram de 0,94 (IC95%: 0,90-0,96) e 0,79 (IC95%: 0,64-0,88), respectivamente. Também foi identificada excelente confiabilidade inter e intra-observador nas disposições gráficas de Bland-Altman (Figuras 1 e 2). O coeficiente alfa de Cronbach para a EICF foi de 0,88 (IC95%: 0,82-0,92), indicando excelente consistência interna.

Tabela 1. Características dos pacientes com câncer de pulmão no estudo (N = 50).[a]

Variáveis	Resultados
Idade, anos[b]	60 ± 12,2
Sexo	
Masculino	27 (54)
Feminino	23 (46)
Estágio do câncer[b]	
I ou II	24 (48)
III ou IV	26 (52)
Quimioterapia[c]	
Sim	6 (12)
Não	44 (88)
VEF_1, % do previsto[b]	86,3 ± 19,8
CVF, % do previsto[b]	86,9 ± 17,8
DTC6, m[b]	478,4 ± 104,6
IMC, kg/m2[b]	25,9 ± 3,5
EICF[d]	
Sensação de fadiga	32 (12-44)
Sensação de vigor	45 (5-60)
Impactos na energia	35,7 (28,5-50,0)
Impactos na concentração	22 (8-40)
Impactos nas atividades diárias	14,3 (1,0-27,0)
Variáveis resumidas da EICF	
Impactos da fadiga[d]	24,3 (17,6-38,0)
Experiências de fadiga[b]	31,9 ± 18,6
Epworth Sleepiness Scale[b]	7,1 ± 3,8
MCS do SF-36[b]	47,7 ± 13,3
PCS do SF-36[b]	45,6 ± 8,4
Fatigue Severity Scale[d]	23 (12-33)
HADS-A[d]	5 (3-8)
HADS-D[d]	4,5 (2,0-7,0)
PCR, mg/l[d]	2,9 (1,1-6,1)

DTC6: distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos; EICF: Escala de Identificação e Consequências da Fadiga; MCS: *mental component summary* (resumo do componente mental); SF-36: *Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey*; PCS: *physical component summary* (resumo do componente físico); HADS-A: subescala de ansiedade da *Hospital Anxiety and Depression Scale*; HADS-D: subescala depressão da *Hospital Anxiety and Depression Scale*; e PCR: proteína C reativa. [a]Valores expressos em n (%), exceto onde indicado. [b]Valores expressos em média ± dp. [c]No dia da avaliação, esses pacientes estavam sendo avaliados para um potencial tratamento quimioterápico. [d]Valores expressos em mediana (intervalo interquartil).

Houve correlações significativas das pontuações na FSS com as pontuações nas variáveis resumidas "experiências de fadiga" e "impactos da fadiga" da EICF (r = 0,60 e r = 0,52, respectivamente). As escalas de ansiedade e depressão correlacionaram-se significativamente com as variáveis resumidas "experiências de fadiga" (r = 0,43; p = < 0,01; e r = 0,60; p = < 0,01; respectivamente) e "impactos da fadiga" (r = 0,62; p = < 0,01; e r = 0,63; p = < 0,01; respectivamente). As mesmas variáveis resumidas correlacionaram-se negativamente com o resumo do componente mental do SF-36 (r = −0,55; p < 0,01; e r = −0,48; p = < 0,01; respectivamente). Após a correção de Bonferroni para comparações múltiplas, os níveis séricos de PCR apresentaram correlação positiva com a variável resumida "impactos da fadiga". Porém, não foram encontradas correlações significativas com a pontuação na ESS (Tabela 3).

DISCUSSÃO

O presente estudo mostra que a versão brasileira da EICF apresenta excelente confiabilidade interobservador/intraobservador, alta consistência interna e boas correlações com parâmetros clínicos e psicológicos. A EICF distinguiu claramente as diferentes populações de pacientes.

Um problema para clínicos e pesquisadores é a escolha da escala de fadiga a ser utilizada. Certamente ainda há trabalho a ser feito no sentido da compreensão do fenômeno da fatiga e de como ele deve ser medido. A EICF foi escolhida pelos avaliadores porque é um instrumento multidimensional que captura múltiplas características e manifestações da fadiga.

No presente estudo, a EICF correlacionou-se com uma ampla gama de variáveis. A forte correlação entre a FSS e a EICF é notável, considerando-se que as mesmas foram desenvolvidas utilizando diferentes

Tabela 2. Comparações entre os três grupos estudados (N = 50 para todos).

Variáveis	Grupos			p
	Controle	Câncer de pulmão	Doenças cardíacas crônicas	
Sexo masculino, n (%)	27 (54)	27 (54)	24 (50)	0,8
Idade, anos[a]	60,5 ± 12,2	60,4± 12,0	60,3 ± 12,2	0,9
EICF-experiências de fadiga[b]	51,6	80,2	92,2	0,001*
EICF-impactos da fadiga[b]	47,5	73,7	103,7	0,001**

EICF: Escala de Identificação e Consequências da Fadiga. [a]Valor expresso em média ± dp. [b]Valores expressos em média da pontuação por categoria. *Grupo controle vs. grupos câncer de pulmão e doenças cardíacas crônicas. **Grupo controle vs. grupos câncer de pulmão e doenças cardíacas crônicas; e grupo câncer de pulmão vs. grupo doenças cardíacas crônicas.

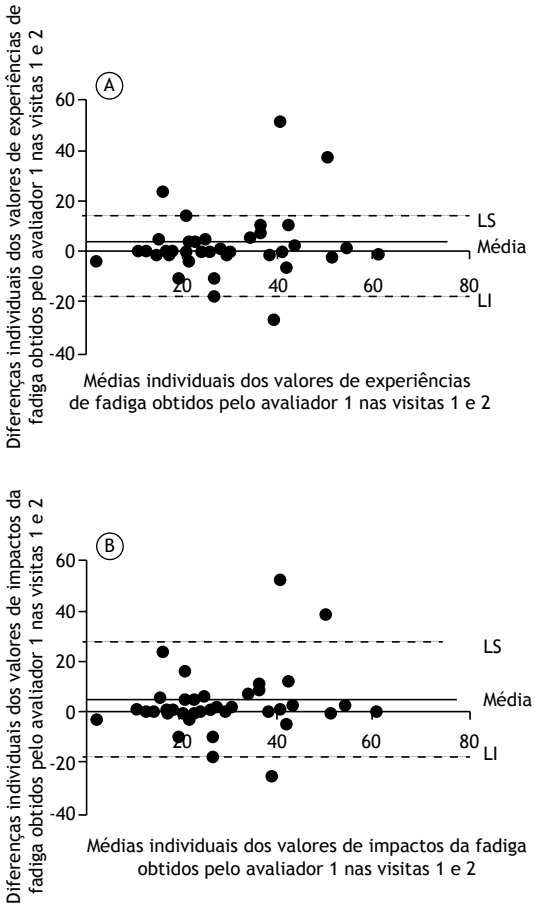


Figura 1. Disposições gráficas de Bland-Altman. Em A, análise intraobservador para experiências de fadiga: média = −0,98; LS = 15,24; LI = −17,00. Em B, análise intraobservador para impactos da fadiga: média = 2,78; LS = 25,15; LI = −19,58. LS: limite superior; and LI: limite inferior.

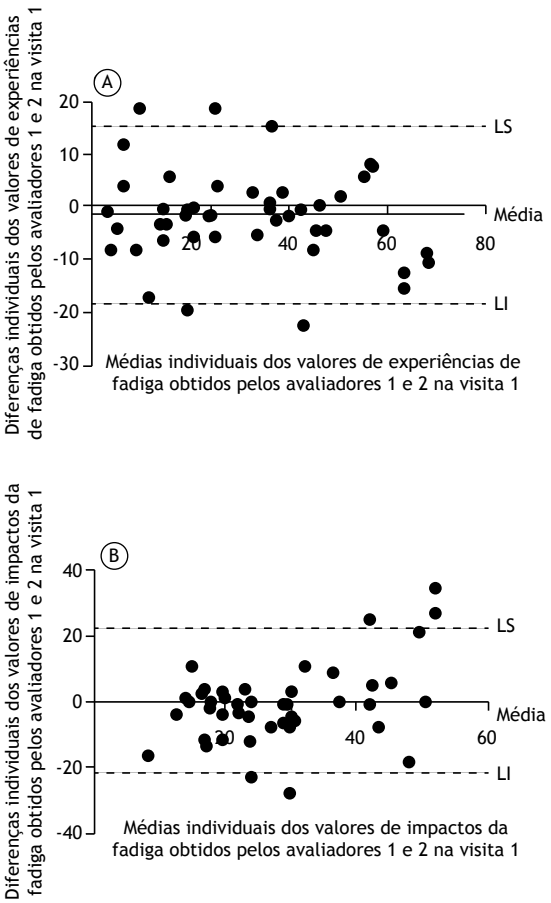


Figura 2. Disposições gráficas de Bland-Altman. Em A, análise interobservador para experiências de fadiga: média: −1,61; LS = 14,95; e LI = −18,18. Em B, análise interobservador para impactos da fadiga: média = −0,04; LS = 22,38; e LI = −22,46. LS: limite superior; e LI: limite inferior.

amostras de pacientes, e também que apresentam estruturas, layouts e formatos de resposta diferentes.

O resumo do componente mental do SF-36 correlacionou-se negativamente com ambas as variáveis resumidas da EICF. O motivo é que o resumo do componente mental do SF-36 inclui a subescala vitalidade, que aborda o nível de energia e a fadiga. Tang et al.[32] mostraram uma associação entre o SF-36 e a fadiga medida pela FSS. A magnitude da correlação foi maior para o domínio vitalidade.

Ambas as variáveis resumidas da EICF correlacionaram-se com ansiedade e depressão. Nossos resultados são compatíveis com os de relatos anteriores que mostraram forte correlação entre depressão e fadiga.[14,33] Uma característica marcante da depressão é a diminuição da motivação para fazer coisas que antes o paciente apreciava. Isso é abordado pelos itens da EICF (e.g., "Foi difícil para mim encontrar motivação para realizar as minhas atividades diárias.").

Foi encontrada uma correlação notável entre fadiga e ansiedade. Isso pode ser explicado pelo fato de que pessoas com ansiedade são propensas a pânico, medo e outra respostas de estresse elevado que causam fadiga, aumentando os níveis de hormônios do estresse.[34]

Anteriormente, foram notadas correlações entre fadiga e distúrbios do sono em pacientes submetidos a radioterapia e cirurgia, bem como nos com diversos tipos de câncer, incluindo o CP.[35] Em nosso estudo, sob o critério da correção de Bonferroni para comparações múltiplas, a fadiga não se correlacionou com sonolência diurna excessiva. Uma possível explicação pode ser o fato de que apenas alguns pacientes (10%) apresentaram sonolência diurna excessiva.

Constatamos que a presença de resposta inflamatória sistemática (evidenciada por elevados níveis circulantes de PCR) associou-se a aumento da fadiga. Foi demonstrado que algumas células cancerígenas secretam IL-6 e IL-8, que, por sua vez, induzem a produção de PCR.[36] Anteriormente, de Raaf et al.[37] observaram que dimensões da fadiga associaram-se a marcadores inflamatórios em diferentes grupos de pacientes com câncer. Decidimos realizar a dosagem

Tabela 3. Correlações da fadiga, medida pelas pontuações nas variáveis resumidas (experiências de fadiga e impactos da fadiga) da Escala de Identificação e Consequências da Fadiga, com outras variáveis estudadas.

Variáveis	Experiências de fadiga			Impactos da fadiga		
	r	p	p[a]	r	p	p*
Fatigue Severity Scale	0,60	< 0,001	0,007	0,52	< 0,001	0,007
VEF_1, % do previsto	0,14	0,313	2,171	0,12	0,376	2,591
DTC6	−0,16	0,261	1,827	−0,09	0,950	6,651
HADS-A	0,43	0,002	0,014	0,62	< 0,001	0,007
HADS-D	0,60	< 0,001	0,007	0,63	< 0,001	0,007
MCS do SF-36	−0,55	< 0,001	0,007	−0,48	< 0,001	0,007
PCS do SF-36	0,29	0,239		0,16	0,102	0,714
Epworth Sleepiness Scale	0,19	0,181	1,267	0,32	0,021	0,147
PCR, mg/l	0,28	0,048	0,336	0,50	< 0,001	0,007

DTC6: distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos; HADS-A: subescala de ansiedade da *Hospital Anxiety and Depression Scale*; HADS-D: subescala de depressão da *Hospital Anxiety and Depression Scale*; MCS: *mental component summary* (resumo do componente mental); SF-36: *Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey*; PCS: *physical component summary* (resumo do componente físico); e PCR: proteína C reativa. *Após correção de Bonferroni: α crítico = 0,048.

de PCR porque a PCR é um biomarcador para o qual dosagens de rotina estão disponíveis na prática clínica.

No presente estudo, medimos a fadiga de forma multidimensional e encontramos correlação entre níveis de PCR e impactos da fadiga. Estudos anteriores mediram a fadiga de forma unidimensional e não conseguiram encontrar correlações significativas com marcadores inflamatórios.[38,39] Esses estudos são controversos, e mais pesquisas são necessárias para investigar a relação entre concentrações séricas elevadas de marcadores inflamatórios e queixas subjetivas de fadiga.

Em contraste com os nossos resultados, foi relatado anteriormente que a fadiga correlaciona-se com o estágio do CP e o uso de quimioterapia.[6,12] Como apenas 12% dos nossos pacientes estavam em quimioterapia no dia da avaliação, possivelmente nosso estudo não teve poder estatístico para detectar essa associação. Um efeito semelhante pode estar presente no que tange ao estadiamento do câncer.

Nossa amostra de pacientes com CP relatou maior intensidade de fadiga do que os pacientes do grupo controle. Ao compararmos o grupo CP com o de pacientes com outra doença crônica (grupo DCC), constatamos que as pontuações para "experiências de fadiga" foram semelhantes, embora as para "impactos da fadiga" tenham sido menores no primeiro grupo. Pacientes com doenças cardíacas apresentam restrições nas atividades de vida diária (conforme medido pela variável resumida "impactos da fadiga"); uma explicação para isso pode ser a de que pacientes com doenças cardíacas apresentam comprometimento da perfusão circulatória periférica e, consequentemente, redução do fornecimento de oxigênio e comprometimento da força muscular.

Uma das limitações de nosso estudo é o seu delineamento transversal; por isso, o mesmo não fornece nenhuma indicação da responsividade da EICF ao longo do tempo. Outra limitação é que os indivíduos foram recrutados em um único centro e podem diferir de pacientes com CP em tratamento em outros lugares. De maneira geral, mais pesquisas são necessárias para a compreensão da significância clínica atribuível aos relatos de fadiga dos pacientes.

A força do estudo é o uso de uma medida mais abrangente de fadiga. A EICF fornece uma avaliação geral para uso em diversas situações médicas em que se deseje uma avaliação completa da fadiga. É importante medir a fadiga em pacientes com CP para o desenvolvimento de estratégias eficazes de manejo centradas no paciente, e também a melhora do funcionamento físico, qualidade de vida e saúde emocional/psicológica desses pacientes.

Em conclusão, o presente estudo apresenta evidências de que a versão brasileira da EICF é uma ferramenta confiável para medir a fadiga em pacientes com CP.

REFERÊNCIAS

1. Solano JP, Gomes B, Higginson IJ. A comparison of symptom prevalence in far advanced cancer, AIDS, heart disease, chronic obstructive pulmonary disease and renal disease. J Pain Symptom Manage. 2006;31(1):58-69. http://dx.doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2005.06.007
2. Cella D, Davis K, Breitbart W, Curt G; Fatigue Coalition. Cancer-related fatigue: Prevalence of proposed diagnostic criteria in a United States sample of cancer survivors. J Clin Oncol. 2001;19(14):3385-91.
3. Hoffman M, Ryan JL, Figueroa-Moseley CD, Jean-Pierre P, Morrow GR. Cancer-related fatigue: The scale of the problem. Oncologist. 2007;12 Suppl 1:4-10. http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.12-S1-4
4. Lawrence DP, Kupelnick B, Miller K, Devine D, Lau J. Evidence report on the occurrence, assessment, and treatment of fatigue in cancer patients. J Natl Cancer Inst Monogr. 2004;(32):40-50. http://dx.doi.org/10.1093/jncimonographs/lgh027
5. Forlenza M, Hall P, Lichtenstein P, Evengard B, Sullivan PF. Epidemiology of cancer-related fatigue in the Swedish twin registry. Cancer. 2005;104(9):2022-31. http://dx.doi.org/10.1002/cncr.21373
6. Curt GA, Breitbart W, Cella D, Groopman JE, Horning SJ, Itri LM, et al. Impact of cancer-related fatigue on the lives of patients: new findings from the Fatigue Coalition. Oncologist. 2000;5(5):353-60. http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.5-5-353
7. Spathis A, Fife K, Blackhall F, Dutton S, Bahadori R, Wharton R, et

al. Modafinil for the treatment of fatigue in lung cancer: results of a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. J Clin Oncol. 2014;32(18):1882-8. http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2013.54.4346

8. Gutstein HB. The biologic basis of fatigue. Cancer. 2001;92(6 Suppl):1678-83. http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142(20010915)92:6+<1678::AID-CNCR1496>3.0.CO;2-R
9. Parker KP, Bliwise DL, Ribeiro M, Jain SR, Vena CI, Kohles-Baker MK, et al. Sleep/Wake patterns of individuals with advanced cancer measured by ambulatory polysomnography. J Clin Oncol. 2008;26(15):2464-72. http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2007.12.2135
10. Cleeland CS, Bennett GJ, Dantzer R, Dougherty PM, Dunn AJ, Meyers CA, et al. Are the symptoms of cancer and cancer treatment due to a shared biologic mechanism? A cytokine-immunologic model of cancer symptoms. Cancer. 2003;97(11):2919-25. http://dx.doi.org/10.1002/cncr.11382
11. Collado-Hidalgo A, Bower JE, Ganz PA, Cole SW, Irwin MR. Inflammatory biomarkers for persistent fatigue in breast cancer survivors. Clin Cancer Res. 2006;12(9):2759-66. http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-05-2398
12. Fan HG, Houédé-Tchen N, Yi QL, Chemerynsky I, Downie FP, Sabate K, et al. Fatigue, menopausal symptoms, and cognitive function in women after adjuvant chemotherapy for breast cancer: 1- and 2-year follow-up of a prospective controlled study. J Clin Oncol. 2005;23(31):8025-32. http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2005.01.6550
13. Campos MP, Hassan BJ, Riechelmann R, Del Giglio A. Cancer-related fatigue: a practical review. Ann Oncol. 2011;22(6):1273-9. http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdq458
14. Brown DJ, McMillan DC, Milroy R. The correlation between fatigue, physical function, the systemic inflammatory response, and psychological distress in patients with advanced lung cancer. Cancer. 2005;103(2):377-82. http://dx.doi.org/10.1002/cncr.20777
15. Bower JE, Ganz PA, Aziz N, Fahey JL. Fatigue and proinflammatory cytokine activity in breast cancer survivors. Psychosom Med 2002;64(4):604-11. http://dx.doi.org/10.1097/00006842-200207000-00010
16. Miller AH, Ancoli-Israel S, Bower JE, Capuron L, Irwin MR. Neuroendocrine-immune mechanisms of behavioral comorbidities in patients with cancer. J Clin Oncol. 2008;26(6):971-82. http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2007.10.7805
17. Friedman MM, Griffin JA. Relationship of physical symptoms and physical functioning to depression in patients with heart failure. Heart Lung. 2001;30(2):98-104. http://dx.doi.org/10.1067/mhl.2001.114180
18. Nordgren L, Sörensen S. Symptoms experienced in the last six months of life in patients with end-stage heart failure. Eur J Cardiovasc Nurs. 2003;2(3):213-7. http://dx.doi.org/10.1016/S1474-5151(03)00059-8
19. Paddison JS, Booth RJ, Hill AG, Cameron LD. Comprehensive assessment of peri-operative fatigue: development of the Identity-Consequence Fatigue Scale. Psychosom Res. 2006;60(6):615-22. http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychores.2005.08.008
20. Paddison JS, Booth RJ, Cameron LD, Robinson E, Frizelle FA, Hill AG. Fatigue after colorectal surgery and its relationship to patient expectations. J Surg Res. 2009;15(1),145-52. http://dx.doi.org/10.1016/j.jss.2008.01.030
21. Rajmil L. Health measurement scales. A practical guide to their development and use, 3rd ed. J Epidemiol Community Health. 2005;59(3):250-1.
22. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosis. Arch Neurol. 1989;46(10):1121-3. http://dx.doi.org/10.1001/archneur.1989.00520460115022
23. Valderramas S, Feres, AC, Melo A. Reliability and validity study of a Brazilian-Portuguese version of the fatigue severity scale in Parkinson's disease patients Arq Neuropsiquiatr. 2012;70(7):497-500. http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X2012000700005
24. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. Acta Psychiatr Scand. 1983;67(6):361-70. http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x
25. Botega NJ, Bio MR, Zomignani MA, Garcia C Jr, Pereira WA. Mood disorders among medical in-patients: a validation study of the hospital anxiety and depression scale (HAD) [Article in Portuguese]. Rev Saude Publica. 1995;29(5):355-63.
26. Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinão I, Quaresma MR. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). Rev Bras Reumatol. 1999;39(3):143-50.
27. Bertolazi AN, Fagondes SC, Hoff LS, Pedro VD, Menna Barreto SS, Johns MW. Portuguese-language version of the Epworth sleepiness scale: validation for use in Brazil. J Bras Pneumol. 2009;35(9):877-83. http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132009000900009
28. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. Sleep. 1991;14(6):540-5.
29. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. Eur Respir J. 2005;26(2):319-38. http://dx.doi.org/10.1183/09031936.05.00034805
30. 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
31. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. Am J Respir Crit Care Med. 2002;166(1):111-7. http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.166.1.at1102
32. Tang WK, Lu JY, Chen YK, Mok VC, Ungvari GS, Wong KS. Is fatigue associated with short-term health-related quality of life in stroke? Arch Phys Med Rehabil. 2010;91(10):1511-5. http://dx.doi.org/10.1016/j.apmr.2010.06.026
33. Stone P, Richards M, A'Hern R, Hardy J. Fatigue in patients with cancers of the breast or prostate undergoing radical radiotherapy. J Pain Symptom Manage. 2001;22(6):1007-15. http://dx.doi.org/10.1016/S0885-3924(01)00361-X
34. Ryan JL, Carroll JK, Ryan EP, Mustian KM, Fiscella K, Morrow GR. Mechanisms of cancer-related fatigue. Oncologist. 2007;12 Suppl 1:22-34. http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.12-S1-22
35. Roscoe JA, Kaufman ME, Matteson-Rusby SE, Palesh OG, Ryan JL, Kohli S, et al. Cancer-related fatigue and sleep disorders. Oncologist. 2007;12 Suppl 1:35-42. http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.12-S1-35
36. Heikkilä K, Ebrahim S, Lawlor DA. A systematic review of the association between circulating concentrations of C reactive protein and cancer. J Epidemiol Community Health. 2007;61(9):824-33. http://dx.doi.org/10.1136/jech.2006.051292
37. de Raaf PJ, Sleijfer S, Lamers CH, Jager A, Gratama JW, van der Rijt CC. Inflammation and fatigue dimensions in advanced cancer patients and cancer survivors: an explorative study. Cancer. 2012;118(23):6005-11. http://dx.doi.org/10.1002/cncr.27613
38. Rich T, Innominato PF, Boerner J, Mormont MC, Iacobelli S, Baron B, et al. Elevated serum cytokines correlated with altered behavior, serum cortisol rhythm, and dampened 24-hour rest-activity patterns in patients with metastatic colorectal cancer. Clin Cancer Res. 2005;11(5):1757-64. http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-04-2000
39. Laird BJ, Scott AC, Colvin LA, McKeon AL, Murray GD, Fearon KC, et al. Pain, depression, and fatigue as a symptom cluster in advanced cancer. J Pain Symptom Manage. 2011;42(1):1-11. http://dx.doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2010.10.261

J Bras Pneumol. 2017;43(3):176-182
http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37562016000000051

Prevalência e variáveis preditivas de distúrbios respiratórios do sono em pacientes com DPOC e hipoxemia leve

José Laerte Rodrigues Silva Júnior[1,4], Marcus Barreto Conde[2,3], Krislainy de Sousa Corrêa[4], Helena Rabahi[4], Arthur Alves Rocha[5], Marcelo Fouad Rabahi[1,4]

1. Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Goiás, Goiânia (GO) Brasil.
2. Instituto de Doenças do Tórax, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
3. Faculdade de Medicina de Petrópolis/Faculdade Arthur Sá Earp Neto – FMP/FASE – Petrópolis (RJ) Brasil.
4. Clínica do Aparelho Respiratório – CLARE – Goiânia (GO) Brasil.

Recebido: 24 fevereiro 2016.
Aprovado: 5 outubro 2016.

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

RESUMO

Objetivo: Inferir a prevalência e as variáveis preditivas de hipoxemia noturna e apneia obstrutiva do sono (AOS) em pacientes portadores de DPOC com hipoxemia leve. **Métodos:** Estudo transversal realizado em pacientes ambulatoriais, clinicamente estáveis, portadores de DPOC e hipoxemia leve (saturação de oxigênio = 90-94%) em um centro clínico especializado no atendimento de doenças respiratórias em Goiânia (GO). Os pacientes foram submetidos à avaliação clínica, espirometria, polissonografia, ecocardiografia, gasometria arterial, teste de caminhada de seis minutos e radiografia de tórax. **Resultados:** Foram avaliados 64 pacientes com DPOC e hipoxemia leve, e 39 (61%) apresentaram distúrbios respiratórios do sono (14 com AOS e 25 com hipoxemia noturna isolada). A análise de correlação mostrou moderada correlação da PaO_2 com saturação média do sono (r = 0,45; p = 0,0002), saturação média do sono *rapid eye movement* (REM; r = 0,43; p = 0,001) e saturação média do sono não-REM (r = 0,42; p = 0,001). Um ponto de corte de $PaO_2 \leq 70$ mmHg (OR = 4,59; IC95%: 1,54-13,67; p = 0,01) na gasometria arterial foi significativamente associada com distúrbios respiratórios do sono. O modelo mostrou que, para identificar distúrbios respiratórios do sono, o ponto de corte teve uma especificidade de 73,9% (IC95%: 51,6-89,8%), uma sensibilidade de 63,4% (IC95%: 46,9-77,9%) e valores preditivos positivo e negativo de 81,3% (IC95%: 67,7-90,0%) e 53,1% (IC95%: 41,4-64,4%), respectivamente. A área sob a curva ROC foi de 0,69 (IC95%: 0,57-0,80), e a proporção de observações corretamente classificadas foi de 67,2% dos casos. **Conclusões:** A elevada prevalência de distúrbios respiratórios do sono em portadores de DPOC e hipoxemia leve nesta amostra (61%) sugere que esses pacientes podem se beneficiar da realização de estudos do sono.

Descritores: Doença pulmonar obstrutiva crônica/complicações; Transtornos do sono-vigília/epidemiologia; Anóxia/etiologia.

INTRODUÇÃO

A presença de distúrbios respiratórios do sono entre os pacientes com DPOC parece estar associada ao maior risco de exacerbações e à dificuldade no seu manejo terapêutico.[1,2] Apesar da recomendação da investigação da presença de distúrbios do sono na anamnese desses pacientes, nem sempre esses distúrbios são percebidos pelo médico e/ou pelo paciente.[3]

Distúrbios respiratórios como a apneia obstrutiva do sono (AOS) e a hipoxemia noturna isolada (dessaturação de oxigênio na ausência de AOS) ocorrem em pacientes com DPOC em prevalências que variam de8% a 39% e de 27% a 84%, respectivamente.[3-18] Aparentemente, a prevalência de distúrbios do sono está associada à gravidade da DPOC, pois já foi demonstrado que indivíduos com DPOC e saturação de oxigênio menor que 90% podem apresentar quedas desproporcionais nessa saturação durante o sono.[3,11] Entretanto, não há consenso sobre a avaliação dos distúrbios respiratórios do sono em pacientes com DPOC que apresentem hipoxemia diurna leve (saturação de oxigênio de 90% a 94%).[4,5,19] Adicionalmente, a polissonografia, o exame utilizado para o diagnóstico da AOS e da hipoxemia noturna, não está formalmente indicada nesse subgrupo de pacientes com DPOC, e a prevalência desses distúrbios do sono nesse subgrupo não é conhecida.[4,5]

O objetivo do presente estudo foi inferir a prevalência de distúrbio respiratório durante o sono (AOS e hipoxemia noturna isolada) em pacientes com DPOC e hipoxemia diurna leve (saturação de oxigênio de 90% a 94%) e identificar variáveis preditivas associadas ao distúrbio do sono.

MÉTODOS

Indivíduos, delineamento metodológico e aspectos éticos

Estudo transversal conduzido no Centro de Pesquisa Clínica da Clínica do Aparelho Respiratório, uma clínica

Endereço para correspondência:
José Laerte R. Silva Júnior. Avenida Universitária, Km 3,5, Cidade Universitária, CEP 75083-515, Anápolis, GO, Brasil.
Tel.: 55 62 8434-9431. Fax: 55 62 3534-8032. E-mail: joselaertejr@gmail.com

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro da Novartis S.A. A Novartis não teve nenhum papel na concepção, nos métodos, no gerenciamento de dados, na análise, ou na decisão de publicar o estudo. José Laerte R. Silva Júnior recebeu apoio financeiro do *Fogarty International Center/National Institutes of Health* [Grant no. USNIH # U2R TW006885 ICOHRTA] em seu treinamento em *Hopkins-Brazil International Clinical Operational Research Training Award.*

BY-NC © 2017 Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia
ISSN 1806-3713

especializada no atendimento de doenças pulmonares, localizada na cidade de Goiânia (GO).

Pacientes com diagnóstico prévio de DPOC, que não estavam em oxigenoterapia domiciliar, que estavam clinicamente estáveis e que tinham idade ≥ 40 anos, admitidos entre 1º de abril e 31 de setembro de 2013 no Centro de Pesquisa Clínica do estabelecimento, foram considerados elegíveis e convidados a participar do estudo. Após assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido, os pacientes realizaram espirometria e oximetria. Foram incluídos no estudo os indivíduos com relação VEF_1/CVF < 70 após o uso de broncodilatador, oximetria mostrando hipoxemia diurna leve (saturação de oxigênio de 90% a 94%), sem gravidez conhecida ou que tivessem menstruado nos últimos 28 dias (nos casos de participantes do sexo feminino), sem história de infarto do miocárdio recente (menos de três meses), sem antecedentes médicos de asma ou de qualquer outra doença pulmonar concomitante, sem história de diagnóstico de câncer, sem história de insuficiência renal ou de diálise, sem história de diabetes insulinodependente e sem queixas relacionadas a roncos, apneias testemunhadas e sonolência excessiva diurna. Os sujeitos de pesquisa subsequentemente realizaram avaliação clínica e responderam instrumentos validados — escala de percepção de dispneia do *Medical Research Council*,[20] teste de comprometimento da saúde por DPOC (*COPD Assessment Test*)[21] e classificação de nível socioeconômico.[22] Realizaram, em seguida, o teste de caminhada de seis minutos (TC6), responderam a escala de sonolência de Epworth[23] e realizaram polissonografia, ecocardiograma, gasometria arterial e telerradiografia de tórax em incidências posteroanterior e em perfil. Foram excluídos do estudo sujeitos com PaO_2 < 60 mmHg na gasometria arterial em repouso e/ou com evidência radiográfica de qualquer anormalidade significativa não atribuível à DPOC. Também foram excluídos os indivíduos que não foram capazes de entender ou completar todos os instrumentos e entrevistas. O presente estudo foi conduzido de acordo com as boas práticas clínicas e foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Geral de Goiânia sob o número 198.344/2013.

Procedimentos e definições

Estabilidade clínica foi definida como a ausência de exacerbação nas últimas quatro semanas.[24] Todos os indivíduos foram categorizados em relação ao tabagismo como tabagistas (indivíduos atualmente fumando diariamente ou menos que diariamente); ex-tabagistas (indivíduos que no passado fumaram pelo menos 100 cigarros ou 5 maços e que não são tabagistas); e não tabagistas (indivíduos que nunca fumaram ou que fumaram menos de 100 cigarros ou 5 maços no passado).[25]

Os indivíduos com DPOC foram classificados segundo os critérios da *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* de 2014 (sintomas respiratórios crônicos, história de exposição a fatores de risco para a doença e relação VEF_1/CVF < 70 após o uso de broncodilatador na espirometria).[2]

Hipoxemia noturna foi definida como a presença, na polissonografia, de saturação de oxigênio < 90% durante pelo menos 5 min, apresentando um nadir (ponto mais baixo) ≤ 85%.[14] Considerou-se o indivíduo como portador de hipoxemia noturna isolada quando havia hipoxemia noturna na ausência de AOS.[11]

A dessaturação no TC6 foi definida como uma queda ≥ 4% do valor saturação de oxigênio em repouso durante, pelo menos, os últimos 3 min do teste.[26]

A polissonografia foi realizada com o equipamento Alice 5 Diagnostic Sleep System (Philips Respironics, Murrysville, PA, EUA) em um laboratório do sono. Apneia foi definida como a cessação de fluxo de ar ≥ 10 s e hipopneia foi considerada presente quando ocorria pelo menos uma de três condições: redução do fluxo de ar > 50%, redução de fluxo de ar < 50% com queda na saturação > 3% ou redução de fluxo de ar < 50% com evidência de despertar pelo eletroencefalograma. A AOS foi considerada presente quando o índice de apneia-hipopneia (IAH) era ≥ 15 eventos/h (definição utilizada como critério de diagnóstico mais rígido e para reduzir a possibilidade de superestimar a presença de AOS devido à possível presença de sonolência diurna excessiva em pacientes com DPOC). As gravações foram interpretadas e os estágios do sono foram determinados de acordo com as recomendações da Academia Americana de Medicina do Sono.[27]

Cálculo do tamanho da amostra

O tamanho da amostra para o estudo de prevalência foi calculado estimando-se uma proporção da população com precisão absoluta especificada através da fórmula $n= z^2_{1-\alpha/2}P(1-P)/d^2$.[28] Como a prevalência de distúrbios respiratórios do sono incluía uma ampla gama de valores (de 8% a 84%),[6-14] no cálculo do tamanho da amostra para o estudo transversal assumiu-se uma prevalência de distúrbios respiratórios do sono em 50% como a escolha mais segura, uma vez que esse valor produziria o maior tamanho da amostra. Para estimar a prevalência de distúrbios respiratórios do sono com precisão absoluta de 13%, com 95% de confiança, foi calculado um tamanho de amostra de 57 indivíduos. Assumindo possíveis perdas em 10%, optou-se por incluir pelo menos 64 indivíduos na amostra.

Análise estatística

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

Utilizou-se ANOVA para a comparação das médias, com o teste *post hoc* de Tukey para identificar diferenças significativas, assim como o teste *post hoc* de Kruskal-Wallis no caso de comparações de medianas. Para variáveis dicotômicas foi utilizado o teste do qui-quadrado ou o teste exato de Fisher, quando apropriado. Regressão logística foi utilizada para o cálculo de *odds ratios* da associação entre a variável independente ou preditora e a variável de desfecho (um dos dois distúrbios respiratórios do sono) com IC95%. O valor do ponto de corte para a PaO_2 foi calculado através da análise da curva ROC. A análise de correlação foi conduzida para avaliar a força de relação linear entre as variáveis numéricas, com o teste de Bonferroni para ajustar os níveis de significância, e foi realizada regressão linear múltipla para estudar a relação entre causa e efeito.

RESULTADOS

A Figura 1 mostra o fluxograma das etapas do estudo. Dos 64 indivíduos incluídos no estudo, 14 indivíduos (21,8%) apresentavam AOS, 25 indivíduos (39,1%) apresentavam hipoxemia noturna isolada, e 25 indivíduos (39,1%) não apresentavam nenhum dos dois distúrbios do sono.

A Tabela 1 apresenta as características da amostra estudada. Todos os pacientes apresentavam hipoxemia diurna leve, segundo os critérios de seleção do estudo. Considerando as características basais, o grupo de pacientes com distúrbio respiratório (AOS ou hipoxemia noturna isolada) não era diferente do grupo sem distúrbio respiratório do sono, exceto em relação à PaO_2 aferida através da gasometria arterial, que foi significativamente mais baixa tanto no grupo com AOS (p = 0,04) como no grupo com hipoxemia noturna isolada (p = 0,04) em relação ao grupo sem doença do sono. No entanto, não houve uma diferença estatisticamente significativa na PaO_2 entre os grupos AOS e hipoxemia noturna isolada (p = 1,00).

A mediana da saturação de oxigênio média medida por oximetria durante a polissonografia no período de vigília foi significativamente mais baixa no grupo AOS (p = 0,001) e no grupo hipoxemia noturna isolada (p < 0,0001) em comparação ao grupo sem doença respiratória do sono. No entanto, entre os grupos AOS e hipoxemia noturna isolada, essas medianas não apresentaram diferenças estatisticamente significativas. Os mesmos resultados foram encontrados em relação à saturação de oxigênio média do sono no tempo total de sono, durante o sono *rapid eye movement* (REM) e durante o sono não-REM, assim como em relação à saturação mínima do sono, tempo em minutos com saturação de oxigênio < 90% e índice de dessaturação no tempo total de sono, durante o sono REM e durante o sono não-REM (Figura 2).

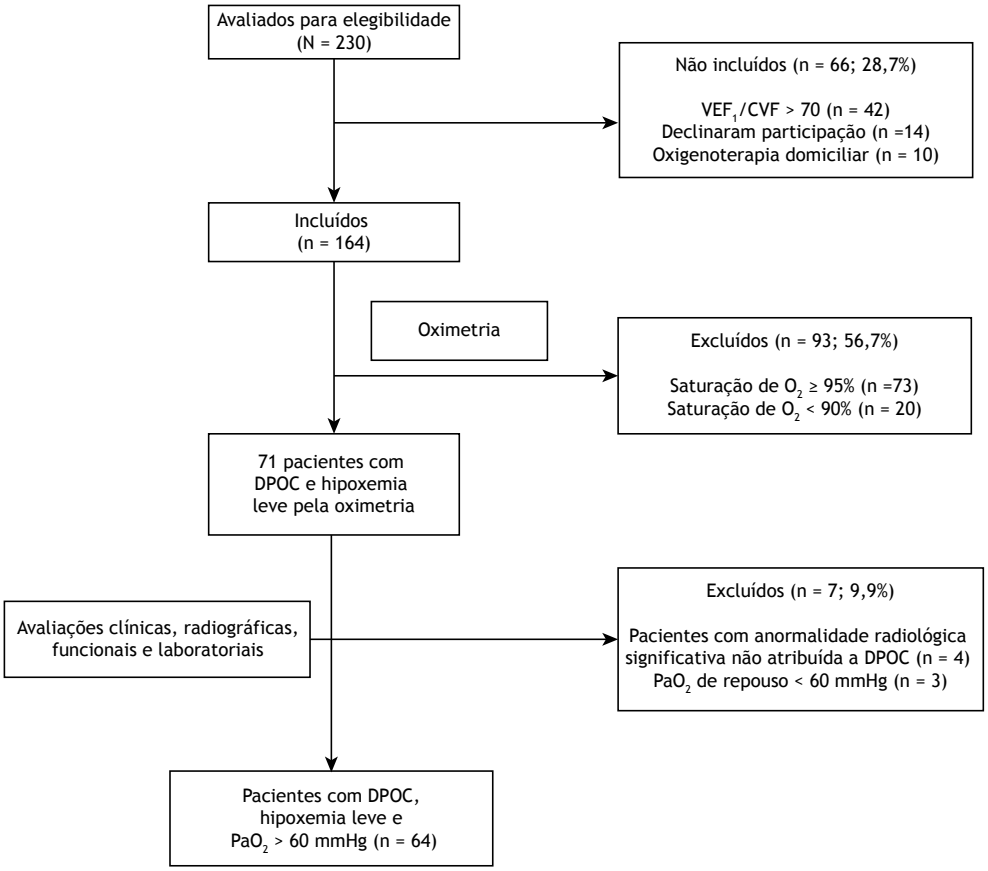


Figura 1. Fluxograma do estudo.

Tabela 1. Características da amostra estudada.[a]

Características	Amostra total (n = 64)	Subgrupos AOS (n = 14)	Subgrupos Hipoxemia noturna (n = 25)	Subgrupos Ausência de DRS (n = 25)	p
Idade, anos	69,7 ± 8,8	69,9 ± 6,1	68,9 ± 9,5	70,4 ± 9,5	0,84
Gênero masculino, n (%)	36 (56,3)	8 (57,1)	11 (44)	17 (68)	0,23
IMC, kg/m^2	25,1 ± 5,2	26,9 ± 6,2	25,4 ± 5,9	23,8 ± 3,5	0,21
Circunferência cervical, cm	36,6 ± 4,9	37,8 ± 6,3	36,5 ± 4,0	35,9 ± 4,7	0,55
Escore socioeconômico	17 (14-24)	19 (16-24)	16 (14-19)	17 (13-25)	0,49
Tabagismo, anos-maço	47,5 (26-60)	53,3 (35-60)	37 (22,5-60)	51 (30-66)	0,46
Fumantes	17 (26,6)	5 (35,7)	9 (36)	3 (12)	
Ex-fumante/nunca fumou	47 (73,4)	9 (64,3)	16 (64)	22 (88)	0,11
PAM, mmHg	92,9 ± 10,5	95,2 ± 12,9	91,1 ± 9,2	93,3 ± 10,4	0,48
Hipertensão, n (%)[b]	37 (57,8)	6 (42,9)	17 (68)	14 (56)	0,30
Classificação DPOC, n (%)					
GOLD A	6 (9,4)	2 (14,3)	2 (8)	2 (8)	0,82
GOLD B	10 (15,6)	2 (14,3)	5 (20)	3 (12)	
GOLD C	2 (3,1)	0 (0)	0 (0)	2 (8)	
GOLD D	46 (71,9)	10 (71,4)	18 (72)	18 (72)	
VEF_1 pós-Bd, l	1,29 ± 0,6	1,45 ± 0,5	1,20 ± 0,6	1,30 ± 0,6	0,45
VEF_1 pós-Bd, %	50,2 ± 18,6	56.5 ± 18,4	48,2 ± 19,4	48,6 ± 17,8	0,36
VEF_1/CVF pós-Bd, %	51,3 ± 12,1	57,1 ± 8,8	49,9 ± 14,4	49,5 ±10,6	0,13
PaO_2, mmHg	71,9 ± 9,8	69,0 ± 7,8	69,6 ± 9,9	76,0± 9,8	0,03*
$PaCO_2$, mmHg	35,1 ± 5,2	35,8 ± 5,9	36,3 ± 5,1	33,5 ± 4,7	0,15
Saturação O_2 gasometria, %	93,8 ± 2,1	93,2 ± 2,1	93,5 ± 1,9	94,5 ± 2,1	0,11
Hipertensão pulmonar, n (%)	3 (4,7)	1 (7,1)	2 (8)	0 (0)	
PAPs normal, n (%)	30 (46,9)	7 (50)	14 (56)	9 (36)	0,20
PAPs indeterminada, n (%)[c]	31 (48,4)	6 (42,9)	9 (36)	16 (64)	
Dessaturação no TC6	17 (26,6)	4 (28,6)	8 (32)	5 (20)	0,67
DTC6, % previsto	92,2 (82,4-107,7)	92,4 (84,8-102,8)	90,8 (82,4-107,6)	92,2 (82,1-108,3)	0,98
CAT	17 ± 7,1	14,4 ± 6,6	18 ± 6,8	17,4 ± 7,7	0,31

AOS: apneia obstrutiva do sono; DRS: distúrbio respiratório do sono; IMC: índice de massa corpórea; PAM: pressão arterial média; GOLD: *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*; pós-Bd: pós-broncodilatador; PAPs: pressão sistólica da artéria pulmonar; TC6: teste de caminhada de seis minutos; DTC6: distância percorrida no TC6; e CAT: *COPD Assessment Test*. [a]Valores expressos em média ± dp ou em mediana (intervalo interquartil), exceto onde indicado. [b]Hipertensão pulmonar definida como PAPs > 40 mmHg. [c]PAPs indeterminada definida como pacientes sem regurgitação tricúspide.

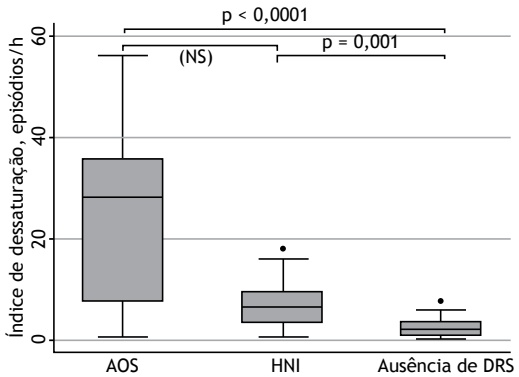


Figura 2. Índice de dessaturação no sono *rapid eye movement* (REM) e não REM nos grupos apneia obstrutiva do sono (AOS), hipoxemia noturna isolada (HNI) e sem doença respiratória do sono (DRS). NS: não significativo.

A eficiência do sono estava reduzida em todos os grupos — grupo AOS: mediana = 70,3 e IIQ: 58,5-76,5; grupo hipoxemia noturna isolada: mediana = 69,7 e IIQ: 59,8-80,6; e grupo sem doença respiratória do sono: mediana =70,6 e IIQ: 57,1-82,9 (p = 0,89). Não houve diferenças estatisticamente significativas nos escores da escala de sonolência de Epworth entre os grupos AOS, hipoxemia noturna isolada e sem doença respiratória do sono (9,2 ± 4,1; 7,2 ± 4,3 e 7,3 ± 4,4, respectivamente; p = 0,35). O número de roncos com despertar foi estatisticamente maior no grupo AOS, tanto em relação ao grupo hipoxemia noturna isolada (p = 0,001), quanto em relação ao grupo sem doença do sono (p = 0,0001), mas não houve diferença estatisticamente significativa nesse número entre os grupos hipoxemia noturna isolada e sem doença respiratória do sono (p = 0,20).

A análise de correlação mostrou moderada correlação da PaO_2 com saturação média do sono (r = 0,45; p = 0,0002), saturação média do sono REM (r = 0,43; p = 0,001) e saturação média do sono não-REM (r = 0,42; p = 0,001). Além disso, observou-se moderada

correlação entre o IAH e o número de roncos com despertar (r = 0,53; p = 0,001). Foi realizada regressão linear múltipla entre o IAH como variável contínua dependente para AOS e os preditores clínicos (número de roncos, escore da escala de sonolência de Epworth, idade, índice de massa corpórea, distância percorrida no TC6, circunferência cervical, saturação de oxigênio, PaO_2, $PaCO_2$, escore do *COPD Assessment Test*, VEF_1, relação VEF_1/CVF e pressão arterial média), não sendo observado nenhum coeficiente estatisticamente significativo. Os mesmos resultados foram observados utilizando as seguintes variáveis como variável dependente (tempo de saturação < 90% e tempo de saturação < 85%, respectivamente, no tempo total de sono, durante o sono REM e durante o sono não-REM) em relação aos mesmos preditores clínicos.

Considerando-se as características basais, os grupos eram diferentes somente em relação a PaO_2; desse modo, a análise de regressão logística foi realizada para verificar se a PaO_2 poderia, de forma independente, predizer a presença de distúrbios respiratórios do sono (OR = 0,93; IC95%: 0,87-0,99; p = 0,02). Após a identificação do melhor ponto de corte para identificar distúrbio respiratório do sono (PaO_2 ≤ 70 mmHg), o modelo (OR = 4,59; IC95%: 1,54-13,67; p = 0,01) mostrou uma especificidade de 73,9% (IC95%: 51,6-89,8), uma sensibilidade de 63,4% (IC95%: 46,9-77,9), valor preditivo positivo de 81,3% (IC95%: 67,7-90,0) e valor preditivo negativo de 53,1% (IC95%: 41,4-64,4). A área sob a curva ROC foi de 0,69 (IC95%: 0,57-0,80), e a proporção de observações corretamente classificadas foi de 67,2%.

DISCUSSÃO

Na amostra estudada, 60% dos pacientes com DPOC e sem indicação formal de polissonografia apresentaram algum distúrbio do sono. A prevalência de hipoxemia noturna encontrada na presente amostra (39%) pode ser considerada elevada.[6-14] Isto porque a ampla variação relatada pela literatura (de 27% a 84%) pode ser explicada pelo uso de diferentes definições e critérios de inclusão. Por exemplo, Chaouat et al.[9] utilizaram como critério de inclusão a hipoxemia diurna grave (PaO_2 < 60 mmHg) e encontraram uma prevalência de 70%, enquanto Vos et al.[8] incluíram pacientes com AOS e pacientes com hipoventilação central no grupo com dessaturação noturna e não utilizaram PaO_2 como critério de inclusão ou exclusão, encontrando uma prevalência de 84%. Outros estudos utilizaram oximetria de pulso e não a polissonografia para o diagnóstico de hipoxemia noturna em pequenas amostras e encontraram prevalências que variaram de 47% a 52%.[10,11,13] Por outro lado, autores utilizando metodologias semelhantes à do presente estudo encontraram prevalências semelhantes.[7,12]

No presente estudo, a PaO_2 foi a variável independente capaz de predizer distúrbios respiratórios do sono entre os portadores de DPOC e hipoxemia diurna leve. O alto valor preditivo positivo encontrado (81,3%) demonstra que o ponto de corte de ≤ 70 mmHg pode ser útil em cenários epidemiológicos cuja prevalência de distúrbios respiratórios do sono seja alta, o que já foi demonstrado ser o achado habitual.[8-14] Um estudo prévio mostrou que indivíduos com saturação de oxigênio ≥ 95% em repouso raramente têm hipoxemia noturna isolada, o que sugere não ser necessária essa investigação nesse subgrupo de pacientes.[11] De acordo com as atuais indicações para o uso de oxigenoterapia domiciliar em DPOC, pacientes com saturação < 90% (PaO_2 < 60 mmHg) devem ser avaliados e frequentemente necessitam de oxigenoterapia domiciliar.[29] Na amostra estudada, o subgrupo de pacientes com DPOC e saturação diurna de oxigênio entre 90% e 94% (hipoxemia diurna leve) teve elevada prevalência de distúrbios do sono e se beneficiou da realização da polissonografia, embora essa não seja formalmente recomendada pela literatura nesse contexto. Vários autores tentaram predizer a hipoxemia noturna com base nas características dos pacientes ou em medidas fisiológicas diurnas.[6,7,10-14] Entretanto, este ainda é um ponto polêmico, pois embora alguns autores tenham concluído que a dessaturação noturna não pode ser prevista por nenhuma medida funcional diurna ou antropométrica, outros demonstraram que a saturação de oxigênio de repouso e/ou a PaO_2 de repouso podem predizer dessaturação noturna, embora de forma não acurada (coeficientes de correlação de 0,51-0,78).[6,7,10-13] Essa modesta correlação e a imperfeita capacidade de predição encontrada no presente estudo foram confirmadas por outros autores, sugerindo que outros fatores possam influenciar a oxigenação durante o sono.[6,7,11,13] Chaouat et al.[9] verificaram que um índice de massa corpórea (IMC) alto estava associado com dessaturação noturna, e vários autores demonstraram que uma $PaCO_2$ elevada poderia predizer dessaturação noturna.[7,11,14] O presente estudo não encontrou associação entre a $PaCO_2$ e a hipoxemia noturna. Isso pode ser devido a um viés de seleção, visto que os pacientes incluídos eram portadores de DPOC menos grave do que aqueles incluídos em outros estudos que avaliaram pacientes com PaO_2 < 60 mmHg.[7,9,11,14] O mesmo pode ter ocorrido em relação ao IMC. Já foi demonstrado que o sobrepeso e a obesidade podem reduzir a CVF e o volume de reserva expiratório devido à perda de volume pulmonar basal.[28] Entretanto, os indivíduos da presente amostra apresentaram uma média de IMC de 25,1 kg/m^2, considerada normal. Scott et al.[30] mostraram que dessaturação no TC6 estava associada com hipoxemia noturna (OR = 3,77, IC95%: 1,87-7,62). Embora seja possível sugerir que uma saturação de oxigênio basal mais baixa possa deixar o indivíduo propenso a apresentar dessaturação à noite e no exercício, os fatores fisiológicos relacionados às duas condições são diferentes. Enquanto no exercício o aumento da taxa de extração periférica de oxigênio, a piora da relação ventilação/perfusão e a hiperinsuflação dinâmica são as causas da hipoxemia,[31] durante o sono, a redução da ventilação devido à diminuição da responsividade do centro respiratório, a redução da

contribuição da musculatura acessória, a queda da capacidade residual funcional e o aumento do volume de fechamento, principalmente no sono REM, são os fatores que produzem a hipoxemia.[32] O presente estudo e outros dois estudos também não demonstraram que a dessaturação no exercício tenha a capacidade de predizer hipoxemia noturna.[10,13]

Embora a prevalência de AOS encontrada no presente estudo (21,8%) esteja dentro do relatado na literatura, o nível mais alto em relação a alguns estudos deve-se provavelmente à predominância do gênero masculino e à idade avançada dos indivíduos estudados, pois a prevalência de AOS é mais alta em homens e aumenta com a idade.[32] A relativamente alta prevalência de AOS encontrada nos pacientes com DPOC e hipoxemia leve (22%) e a reduzida prevalência de características clínicas classicamente associadas à AOS — hipertensão arterial sistêmica (HAS), IMC elevado, circunferência cervical elevada e sonolência diurna — nesse subgrupo são dignas de nota. O grupo com AOS não apresentou maior prevalência de HAS e não teve um nível de pressão arterial sistêmica mais elevado, assim como não apresentou resultados de IMC, circunferência cervical ou escore de sonolência de Epworth estatisticamente diferentes dos outros grupos. Venkateswaran e Tee,[33] ao compararem pacientes portadores de DPOC com e sem AOS também encontraram resultados semelhantes. Pacientes portadores de DPOC devido à inflamação sistêmica podem apresentar redução de IMC, predisposição para HAS[34] e, devido à doença respiratória, eficiência de sono reduzida.[11] Desse modo, a alta prevalência de HAS, o IMC mais baixo, com consequente menor circunferência cervical e a baixa eficiência de sono observados em todos os grupos podem justificar a ausência de um quadro clínico típico de AOS no portador de DPOC.

A medida da saturação de oxigênio é utilizada rotineiramente para a avaliação do paciente com DPOC devido a suas inúmeras vantagens em relação à gasometria (não invasiva, indolor, de baixo custo, de resultado imediato e amplamente disponível).[35] Considerando os achados do presente estudo, além do seu valor já estabelecido para a indicação de suplementação de oxigênio e de hospitalização no caso de exacerbações agudas,[36] a oximetria poderia ser utilizada como triagem na avaliação do paciente com DPOC estável também para os distúrbios do sono. Quando os resultados da oximetria estiverem entre 90% e 94%, a gasometria poderia ser solicitada. Um achado de $PaO_2 \leq 70$ mmHg está associado à presença de distúrbios do sono e indicaria a solicitação de polissonografia.

Embora seja considerada o padrão ouro para o diagnóstico da síndrome de AOS, a polissonografia é cara e é um exame tecnicamente complexo; em virtude disso, há poucos laboratórios especializados em polissonografia. Para superar esse obstáculo, questionários clínicos de rastreio devem ser utilizados para identificar pacientes com um elevado risco de AOS, os quais se beneficiariam ao receber diagnóstico e tratamento tão rapidamente quanto possível. Estudos demonstram que os aparelhos portáteis têm-se revelado capazes de fornecer um diagnóstico equivalente ao da polissonografia em laboratório, pelo menos em pacientes com uma elevada probabilidade de AOS.[37,38]

O presente estudo apresenta várias limitações. As polissonografias foram realizadas em somente uma noite. Alterações do sono associadas com a experiência inicial dos pacientes no laboratório do sono são bem conhecidas; portanto, em alguns estudos, a primeira noite é somente utilizada para a aclimatização desses. Se o sono do paciente com DPOC for perturbado, despertares podem evitar que ocorram o aprofundamento do sono e a dessaturação. Como resultado, poderíamos ter subestimado a oxigenação noturna ao avaliar somente uma noite de sono. No entanto, a maioria dos estudos que utilizaram polissonografia para diagnosticar hipoxemia noturna em pacientes com DPOC realizou a avaliação em somente uma noite,[6,7,9,10,13,14] e alguns autores mostraram que não há diferenças significativas na saturação média de oxigênio entre noites consecutivas e não consecutivas no laboratório de sono.[35] Desse modo, talvez isso possa não ter interferido com nossos resultados. O estudo foi desenhado para avaliar a prevalência de doenças respiratórias do sono em um subgrupo de pacientes com DPOC com um comprometimento funcional menor (portadores de hipoxemia leve). A exclusão de pacientes portadores de DPOC com hipoxemia moderada e grave pode ter introduzido um viés de seleção, pois pacientes, segundo a prática clínica diária, apresentam níveis diferentes de hipoxemia, variando de normoxemia a hipoxemia grave. Além disso, para uma melhor adequação da análise realizada quanto às prevalências, havia a necessidade de um grupo controle externo.

Em conclusão, foi encontrada uma elevada prevalência de distúrbios respiratórios do sono nessa amostra de portadores de DPOC com hipoxemia leve (61%), e o resultado de $PaO_2 \leq 70$ mmHg na gasometria arterial foi significativamente associado com distúrbios respiratórios do sono (OR = 4,59; IC95%: 1,54-13,67; p = 0,01). Esses resultados indicam que esse subgrupo de pacientes com DPOC e hipoxemia leve pode se beneficiar da realização de estudos do sono.

REFERÊNCIAS

1. Corsonello A, Antonelli Incalzi R, Pistelli R, Pedone C, Bustacchini S, Lattanzio F. Comorbidities of chronic obstructive pulmonary disease. Curr Opin Pulm Med. 2011;17 Suppl 1:S21-8. https://doi.org/10.1097/01.mcp.0000410744.75216.d0
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD [homepage on the Internet]. Bethesda: GOLD [cited 2016 Jan 21]. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD 2014. Available from: http://www.goldcopd.org/.
3. Agusti A, Hedner J, Marin JM, Barbé F, Cazzola M, Rennard S. Night-time symptoms: a forgotten dimension of COPD. Eur Respir Rev. 2011;20(121):183-94. https://doi.org/10.1183/09059180.00004311
4. Owens RL, Malhotra A. Sleep-disordered breathing and COPD: the

overlap syndrome. Respir Care. 2010;55(10):1333-44; discussion 1344-6.

5. Marrone O, Salvaggio A, Insalaco G. Respiratory disorders during sleep in chronic obstructive pulmonary disease. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2006;1(4):363-72. https://doi.org/10.2147/copd.2006.1.4.363
6. Levi-Valensi P, Weitzenblum E, Rida Z, Aubry P, Braghiroli A, Donner C, et al. Sleep-related oxygen desaturation and daytime pulmonary haemodynamics in COPD patients. Eur Respir J. 1992;5(3):301-7. Erratum in: Eur Respir J. 1992;5(5):645.
7. Fletcher EC, Miller J, Divine GW, Fletcher JG, Miller T. Nocturnal oxyhemoglobin desaturation in COPD patients with arterial oxygen tensions above 60 mm Hg. Chest. 1987;92(4):604-8. https://doi.org/10.1378/chest.92.4.604
8. Vos PJ, Folgering HT, van Herwaarden CL. Sufficient indication of nocturnal oxygen saturation and breathing pattern in COPD patients, from a single night's study. Respir Med. 1995;89(9):615-6. https://doi.org/10.1016/0954-6111(95)90229-5
9. Chaouat A, Weitzenblum E, Kessler R, Charpentier C, Ehrhart M, Levi-Valensi P, et al. Sleep-related O2 desaturation and daytime pulmonary haemodynamics in COPD patients with mild hypoxaemia. Eur Respir J. 1997;10(8):1730-5. https://doi.org/10.1183/09031936.97.10081730
10. Mueller Pde T, Gomes MD, Viegas CA, Neder JA. Systemic effects of nocturnal hypoxemia in patients with chronic obstructive pulmonary disease without obstructive sleep apnea syndrome. J Bras Pneumol. 2008;34(8):567-74.
11. Lewis CA, Fergusson W, Eaton T, Zeng I, Kolbe J. Isolated nocturnal desaturation in COPD: prevalence and impact on quality of life and sleep. Thorax. 2009;64(2):133-8. https://doi.org/10.1136/thx.2007.088930
12. Lacasse Y, Sériès F, Vujovic-Zotovic N, Goldstein R, Bourbeau J, Lecours R, et al. Evaluating nocturnal oxygen desaturation in COPD--revised. Respir Med. 2011;105(9):1331-7. https://doi.org/10.1016/j.rmed.2011.04.003
13. Zanchet RC, Viegas CA. Nocturnal desaturation: predictors and the effect on sleep patterns in patients with chronic obstructive pulmonary disease and concomitant mild daytime hypoxemia. J Bras Pneumol. 2006;32(3):207-12. https://doi.org/10.1590/S1806-37132006000300006
14. Toraldo DM, Nicolardi G, De Nuccio F, Lorenzo R, Ambrosino N. Pattern of variables describing desaturator COPD patients, as revealed by cluster analysis. Chest. 2005;128(6):3828-37. https://doi.org/10.1378/chest.128.6.3828
15. Sanders MH, Newman AB, Haggerty CL, Redline S, Lebowitz M, Samet J, et al. Sleep and sleep-disordered breathing in adults with predominantly mild obstructive airway disease. Am J Respir Crit Care Med. 2003;167(1):7-14. https://doi.org/10.1164/rccm.2203046
16. Bednarek M, Plywaczewski R, Jonczak L, Zielinski J. There is no relationship between chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea syndrome: a population study. Respiration. 2005;72(2):142-9. https://doi.org/10.1159/000084044
17. Machado MC, Vollmer WM, Togeiro SM, Bilderback AL, Oliveira MV, Leitão FS, et al. CPAP and survival in moderate-to-severe obstructive sleep apnoea syndrome and hypoxaemic COPD. Eur Respir J. 2010;35(1):132-7. https://doi.org/10.1183/09031936.00192008
18. López-Acevedo MN, Torres-Palacios A, Elena Ocasio-Tascón M, Campos-Santiago Z, Rodríguez-Cintrón W. Overlap syndrome: an indication for sleep studies? : A pilot study. Sleep Breath. 2009;13(4):409-13. https://doi.org/10.1007/s11325-009-0263-5
19. Gay PC. Chronic obstructive pulmonary disease and sleep. Respir Care. 2004;49(1):39-51; discussion 51-2.
20. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 1999;54(7):581-6. https://doi.org/10.1136/thx.54.7.581
21. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. Eur Respir J. 2009;34(3):648-54. https://doi.org/10.1183/09031936.00102509
22. Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa. Critério de classificação econômica Brasil. São Paulo: Associação Nacional de Empresas de Pesquisa; 2009.
23. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: The Epworth sleepiness scale. Sleep. 1991;14(6):540-5.
24. Burge S, Wedzicha JA. COPD exacerbations: definitions and classifications. Eur Respir J Suppl. 2003;41:46s-53s. https://doi.org/10.1183/09031936.03.00078002
25. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Cigarette smoking among adults--United States, 1992, and changes in the definition of current cigarette smoking. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1994;43(19):342-6. Erratum in: MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1994;43(43):801-3.
26. Poulain M, Durand F, Palomba B, Ceugniet F, Desplan J, Varray A, et al. 6-minute walk testing is more sensitive than maximal incremental cycle testing for detecting oxygen desaturation in patients with COPD. Chest. 2003;123(5):1401-7. https://doi.org/10.1378/chest.123.5.1401
27. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders. 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
28. Lwanga SK, Lemeshow S. Sample size determination in health studies: a practical manual. Geneva: World Health Organization; 1991.
29. Zammit C, Liddicoat H, Moonsie I, Makker H. Obesity and respiratory diseases. Int J Gen Med. 2010;3:335-43.
30. Scott AS, Baltzman MA, Chan R, Wolkove N. Oxygen desaturation during a 6 min walk test is a sign of nocturnal hypoxemia. Can Respir J. 2011;18(6):333-7. https://doi.org/10.1155/2011/242636
31. Kent BD, Mitchell PD, McNicholas WT. Hypoxemia in patients with COPD: cause, effects, and disease progression. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2011;6:199-208.
32. Bhullar S, Phillips B. Sleep in COPD patients. COPD. 2005;2(3):355-61. https://doi.org/10.1080/15412550500274836
33. Venkateswaran S, Tee A. Overlap syndrome between chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnoea in a Southeast Asian teaching hospital. Singapore Med J. 2014;55(9):488-92. https://doi.org/10.11622/smedj.2014117
34. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. Eur Respir J. 2009;33(5):1165-85. https://doi.org/10.1183/09031936.00128008
35. Gothe B, Hanekamp LM, Cherniack NS. Reproducibility of ventilatory measurements during sleep on different nights in patients with chronic obstructive pulmonary disease. J Lab Clin Med. 1987;109(5):608-16.
36. Plüddemann A, Thompson M, Heneghan C, Price C. Pulse oximetry in primary care: primary care diagnostic technology update. Br J Gen Pract. 2011;61(586):358-9. https://doi.org/10.3399/bjgp11X572553
37. Polese JF, Santos-Silva R, Kobayashi RF, Pinto IN, Tufik S, Bittencourt LR. Portable monitoring devices in the diagnosis of obstructive sleep apnea: current status, advantages, and limitations. J Bras Pneumol. 2010;36(4):498-505. https://doi.org/10.1590/S1806-37132010000400017
38. Corral-Peñafiel J, Pepin JL, Barbe F. Ambulatory monitoring in the diagnosis and management of obstructive sleep apnoea syndrome. Eur Respir Rev. 2013;22(129):312-24. https://doi.org/10.1183/09059180.00004213

J Bras Pneumol. 2017;43(3):183-189
http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37562016000000155

Tarefas motoras simples predizem independentemente a falha de extubação em pacientes neurológicos críticos

Fernanda Machado Kutchak[1,2,3,4], Marcelo de Mello Rieder[1,2,4], Josué Almeida Victorino[1,4], Carla Meneguzzi[4], Karla Poersch[3], Luiz Alberto Forgiarini Junior[5], Marino Muxfeldt Bianchin[1,2,6]

1. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.
2. Pesquisa Básica e Investigações Avançadas em Neurologia, Centro de Pesquisa Experimental, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.
3. Universidade do Vale do Rio dos Sinos – UNISINOS – São Leopoldo (RS) Brasil.
4. Unidade de Terapia Intensiva, Hospital Cristo Redentor, Porto Alegre (RS) Brasil.
5. Curso de Fisioterapia, Programa de Pós-Graduação em Reabilitação e Inclusão e Biociências e Reabilitação, Centro Universitário Metodista – IPA – Porto Alegre (RS) Brasil.
6. Divisão de Neurologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.

Recebido: 04 agosto 2016.
Aprovado: 18 novembro 2016.

Trabalho realizado na Unidade de Terapia Intensiva, Hospital Cristo Redentor, Porto Alegre (RS) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Avaliar a utilidade de tarefas motoras simples, tais como preensão de mão e protrusão da língua, para predizer extubação malsucedida em pacientes neurológicos críticos. **Métodos:** Estudo prospectivo de coorte realizado na UTI neurológica de um hospital terciário em Porto Alegre (RS). Pacientes adultos que haviam sido intubados por motivos neurológicos e que eram candidatos ao desmame foram incluídos no estudo. O estudo avaliou se a capacidade dos pacientes de realizar tarefas motoras simples como apertar as mãos do examinador e pôr a língua para fora seria um preditor de extubação malsucedida. Foram coletados dados referentes ao tempo de ventilação mecânica, tempo de internação na UTI, tempo de internação hospitalar, mortalidade e incidência de pneumonia associada à ventilação mecânica. **Resultados:** Foram incluídos na análise 132 pacientes intubados que haviam recebido ventilação mecânica durante pelo menos 24 h e que passaram no teste de respiração espontânea. A regressão logística mostrou que a incapacidade dos pacientes de apertar a mão do examinador (risco relativo = 1,57; IC95%: 1,01-2,44; p < 0,045) e de pôr a língua para fora (risco relativo = 6,84; IC95%: 2,49-18,8; p < 0,001) foram fatores independentes de risco de extubação malsucedida. Houve diferenças significativas entre os pacientes nos quais a extubação foi malsucedida e aqueles nos quais a extubação foi bem-sucedida quanto à pontuação obtida no *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II* (p = 0,02), pontuação obtida na Escala de Coma de Glasgow no momento da extubação (p < 0,001), abertura dos olhos em resposta ao comando (p = 0,001), PImáx (p < 0,001), PEmáx (p = 0,006) e índice de respiração rápida e superficial (p = 0,03). **Conclusões:** A incapacidade de obedecer a comandos motores simples é preditora de extubação malsucedida em pacientes neurológicos críticos. Preensão de mão e protrusão da língua em resposta ao comando podem ser testes rápidos e fáceis realizados à beira do leito para identificar pacientes neurológicos críticos que sejam candidatos à extubação.

Descritores: Desmame do respirador; Extubação/efeitos adversos; Cuidados críticos; Neurocirurgia.

INTRODUÇÃO

Em 2-25% dos pacientes submetidos a ventilação mecânica na UTI, a extubação falha e é necessário realizar a reintubação. Essas taxas variam de acordo com o tipo de paciente e o protocolo de desmame usado.[1] Nas últimas décadas, vários estudos têm se concentrado em preditores de desmame bem-sucedido do ventilador.[2,3] Mais recentemente, vários autores enfatizaram a necessidade de melhores preditores do desfecho da extubação em pacientes com lesões neurológicas.[4-7] Os preditores do sucesso da extubação em pacientes neurológicos em estado crítico variam de sinais subjetivos a avaliações mais complexas que se baseiam principalmente em parâmetros respiratórios objetivos.[2,8,9] No entanto, não há consenso a respeito dos melhores preditores de desmame e extubação bem-sucedidos nesses pacientes, e os resultados dos estudos variam,[8,10] sendo que certos preditores já se mostraram ineficazes em auxiliar na decisão a respeito do desmame e da extubação. Parâmetros como ser capaz de pôr a língua para fora, ter reflexo de vômito e ser capaz de obedecer a comandos específicos têm sido investigados como ferramentas mais confiáveis para avaliar o nível de consciência e a capacidade de proteger as vias aéreas.[4-7,9,11,12] No entanto, ainda não foram definidos parâmetros adequados para a extubação de pacientes neurológicos em estado crítico.

O objetivo do presente estudo foi avaliar a utilidade de tarefas motoras simples, tais como preensão de mão e protrusão da língua, para predizer extubação malsucedida em pacientes neurológicos em estado crítico. Buscou-se com isso fornecer ferramentas clínicas simples para identificar candidatos à extubação na UTI neurológica.

Endereço para correspondência:
Fernanda Kutchak. Unidade de Terapia Intensiva, Hospital Cristo Redentor, Rua Domingos Rubbo, 20, CEP 91040-000, Porto Alegre, RS, Brasil.
Tel.: 55 51 3286-4948. E-mail: fernandakutchak@terra.com.br
Apoio financeiro: Nenhum.

BY-NC © 2017 Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia

MÉTODOS

Trata-se de um estudo prospectivo de coorte realizado na UTI do Hospital Cristo Redentor, na cidade de Porto Alegre (RS), entre outubro de 2010 e dezembro de 2011. O Hospital Cristo Redentor é um centro de referência regional para casos de trauma e neurocirurgia, com 290 leitos. Todos os dias, cerca de 300 pacientes são encaminhados para o hospital. A UTI é uma unidade fechada com 29 leitos; os cuidados são prestados por médicos na prática diária e de plantão, bem como por cinco fisioterapeutas que trabalham no turno diurno.

Os critérios de inclusão foram os seguintes: pacientes da UTI, submetidos a ventilação mecânica durante 24 h ou mais, idade ≥ 18 anos, com doença neurológica ou lesão cerebral e aptos para o desmame. Os critérios de exclusão foram os seguintes: lesão da medula espinhal, trauma torácico ou abdominal, doença neuromuscular periférica e não assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido pelos cuidadores ou responsáveis. A Figura 1 mostra um diagrama esquemático da seleção de pacientes. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da instituição e foi conduzido em conformidade com as disposições da Declaração de Helsinki. O termo de consentimento livre e esclarecido foi assinado pelos responsáveis pelos pacientes participantes ou pelos cuidadores destes.

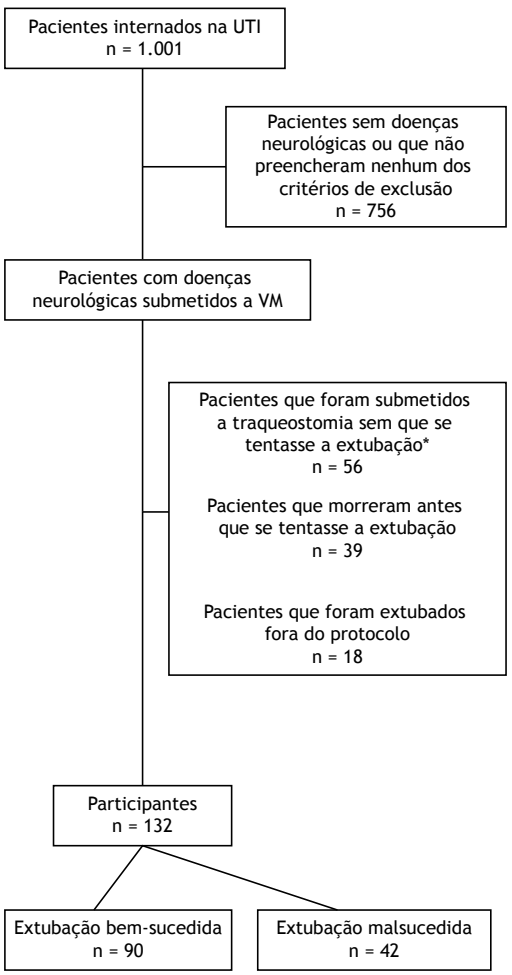


Figura 1. Diagrama esquemático da seleção de pacientes. VM: ventilação mecânica. *Pacientes com pontuação < 8 na Escala de Coma de Glasgow.

Todos os pacientes participantes receberam ventilação mecânica (Evita 4; Drägerwerk AG & Co. KGaA, Lübeck, Alemanha; ou Servo-i; MAQUET Holding B.V. & Co. KG, Rastatt, Alemanha) durante 24 h ou mais. Os critérios de extubação foram os seguintes: oxigenação adequada [PaO_2 > 60 Torr (8 KPa); FiO_2 < 0,4; pressão expiratória final positiva < 6 Torr (0,8 KPa) e PaO_2/FiO_2 > 150]; estabilidade cardiovascular [FC < 130 bpm e pressão arterial média > 60 Torr (8 KPa), com uso mínimo ou sem uso de vasopressores]; temperatura axilar < 37,5°C; nível de hemoglobina > 8 g/dl; pontuação na Escala de Coma de Glasgow (ECG) ≥ 8; equilíbrio ácido-básico normal e equilíbrio eletrolítico normal.[13] Os pacientes que passaram no teste de respiração espontânea (TRE) foram extubados. Os critérios de definição de TRE malsucedido foram os seguintes: SaO_2 < 90%; FR > 35 ciclos/min; FC > 130 bpm; diminuição ou aumento de mais de 20% da pressão arterial sistólica ou diastólica; diaforese e agitação psicomotora.[14] Todos os TRE foram realizados com um tubo T, oxigênio suplementar e FiO_2 ≤ 0,4 durante 30-120 min.

Antes do desmame, a PEmáx e a PImáx foram medidas com um manômetro digital (MVD-500, versão 1.1; Globalmed, Porto Alegre, Brasil); a definição de PEmáx e PImáx foi a seguinte: os valores mais positivos e negativos, respectivamente, produzidos por três esforços respiratórios consecutivos contra uma válvula unidirecional após 30 s de oclusão. Todos os resultados foram registrados em uma folha de coleta de dados. A relação frequência/volume corrente (f/V_T), o volume minuto e a FR foram medidos com um espirômetro ligado ao tubo endotraqueal (modelo RM 121; Datex-Ohmeda, Inc., Madison, WI, EUA). A pontuação na ECG foi obtida imediatamente antes do TRE. Como pacientes intubados não são capazes de falar, a pontuação referente à resposta verbal desses pacientes é 1 (sem resposta). A definição de melhor resposta motora foi a capacidade de apertar e soltar a mão do examinador duas vezes consecutivas em resposta a um comando verbal; uma pontuação = 6 indicou a presença de resposta motora e uma pontuação < 6 indicou a ausência de resposta motora. Além disso, todos os pacientes foram submetidos ao teste de protrusão da língua, que consistiu em pôr a língua para fora em resposta a um comando verbal. O examinador demonstrou o gesto de protrusão da língua a todos os pacientes que não responderam ao comando verbal.

Foram coletadas as seguintes informações a respeito de cada paciente: características demográficas; diagnóstico no momento da internação na UTI; pontuação obtida na ECG no momento da internação e no momento da extubação; pontuação obtida no *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*

(APACHE II); tempo de internação na UTI (em dias); tempo de ventilação mecânica (em dias); variáveis cardiorrespiratórias após 30 ou 120 min de respiração espontânea e incidência de pneumonia associada à ventilação mecânica.

A extubação foi considerada malsucedida quando houve necessidade de reintubação até 48 h após a extubação. Todos os pacientes que foram extubados com sucesso foram monitorados ao longo de sua permanência no hospital (até a alta) quanto a complicações que exigissem reintubação ou traqueostomia, bem como a pneumonia e morte. O diagnóstico de pneumonia foi feito por um médico da equipe e foi baseado nos critérios estabelecidos pelo departamento de controle de infecção da instituição, em conformidade com os critérios da Agência Nacional de Vigilância Sanitária e as diretrizes de tratamento de adultos com pneumonia associada à ventilação mecânica da *American Thoracic Society*.[15,16]

As variáveis contínuas foram expressas em forma de média e desvio-padrão ou mediana e intervalo interquartil, ao passo que as variáveis categóricas foram expressas em forma de números absolutos e proporções. As comparações basais entre os grupos foram realizadas com o teste t de Student ou o teste U de Mann-Whitney para variáveis contínuas e o teste do qui-quadrado ou o teste exato de Fisher para variáveis categóricas. Quando necessário, o teste do qui-quadrado foi seguido de análise de resíduos ajustados. O desfecho primário foi o fracasso ou sucesso da extubação. O risco relativo foi calculado como medida da força de associação entre as variáveis preditivas e os desfechos binários de interesse. Também foram calculadas a sensibilidade, a especificidade e as razões de verossimilhança para predizer o fracasso da extubação. Variáveis com valor de $p < 0,2$ foram incluídas em um modelo de regressão de Poisson para comparar as taxas de sucesso e fracasso da extubação. Os dados foram analisados com o *Statistical Package for the Social Sciences*, versão 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). O nível de significância adotado foi de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Foram incluídos na análise 132 pacientes. As características demográficas, os parâmetros ventilatórios e os parâmetros clínicos estão descritos na Tabela 1. A média de idade dos pacientes foi de 47,8 ± 17,1 anos, e 71,2% eram do sexo masculino. A média da pontuação obtida no APACHE II foi de 18,8 ± 5,41. A mediana do tempo de ventilação mecânica foi de 8 dias (intervalo interquartil: 3-11,7 dias). Como se pode observar na Tabela 1, os motivos mais comuns de internação na UTI e intubação orotraqueal foram traumatismo cranioencefálico (n = 62), hemorragia subaracnóidea (n = 15), complicações pós-operatórias

Tabela 1. Características demográficas, parâmetros ventilatórios e parâmetros clínicos em uma amostra de 132 pacientes submetidos a ventilação mecânica na UTI.[a]

Variável	Total (n = 132)	Extubação bem-sucedida (n = 90)	Extubação malsucedida (n = 42)	p
Idade, anos	47,8 ± 17,01	47,7 ± 17,2	48,2 ± 16,7	0,875*
Sexo masculino, n (%)	61 (72,6)	66 (73,3)	28 (66,7)	0,561†
Pontuação no APACHE II	18,87 ± 5,41	18,2 ± 5,7	20,4 ± 4,4	0,024*
Pontuação na ECG no momento da internação	7,77 ± 2,14	7,94 ± 2,13	7,40 ± 2,16	0,79*
Pontuação na ECG no momento da extubação	9,66 ± 1,29	10,1 ± 0,95	8,81 ± 0,52	< 0,001*
Motivos da internação na UTI, n (%)				0,073†
HSA	15 (11,4)	7 (7,8)	8 (19)	
HIC	43 (35,6)	32 (35,6)	15 (35,7)	
CPO de cirurgia de tumor	8 (6,1)	8 (8,9)	0 (0,0)	
TCE	62 (47)	43 (47,8)	19 (45,2)	
PEEP, cmH_2O	5,27 ± 0,46	5,25 ± 0,45	5,31 ± 0,47	0,516
FiO_2, %	34 ± 0,49	34 ± 0,41	34 ± 0,63	0,921*
V_T, ml	522 ± 134	533 ± 139	499 ± 122	0,180*
VM, dias[b]	8,0 (3-11,75)	6 (3-10)	11 (6-14)	< 0,001‡
VSP	3,57 ± 3,17	2,81 ± 2,32	5,21 ± 4,06	< 0,001*
VCP	4,80 ± 3,62	4,38 ± 3,64	5,69 ± 3,46	0,055
PImáx, cmH_2O[b]	65,5 (46-83)	70 (52-87)	48 (37-67)	< 0,001‡
PEmáx, cmH_2O[b]	59 (44-75)	63 (48-83)	50 (41-65)	0,006‡
f/V_T, ciclos/min/l[b]	45 (34-56)	43 (31-53)	52,5 (38,8-58)	0,038‡

APACHE II: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*; ECG: Escala de Coma de Glasgow; HSA: hemorragia subaracnóidea; HIC: hemorragia intracerebral; CPO: complicação pós-operatória; TCE: traumatismo cranioencefálico; PEEP: *positive end-expiratory pressure* (pressão expiratória final positiva); V_T: volume corrente; VM: ventilação mecânica; VSP: ventilação com suporte de pressão; VCP: ventilação controlada pela pressão; e f/V_T: relação frequência/volume corrente. [a]Valores expressos em forma de média ± dp, exceto onde indicado. [b]Valores expressos em forma de mediana (intervalo interquartil). *Teste t de Student. †Teste do qui-quadrado de Pearson. ‡Teste U de Mann-Whitney.

de cirurgia de tumor (n = 8) e acidente vascular cerebral hemorrágico (n = 43).

Dentre os 132 pacientes incluídos na análise, a extubação falhou em 42 (31,8%), os quais foram reintubados até 48 h depois da tentativa de extubação. Quando os pacientes foram agrupados de acordo com a pontuação obtida na ECG, as taxas de falha da extubação foram de 57,8% no grupo 8-9 e 15,7% no grupo 10-11 (p < 0,001). As tentativas de extubação falharam em virtude de alteração do nível de consciência (em 7%), acúmulo de secreções brônquicas (em 31%) e incapacidade de manter a permeabilidade das vias aéreas (em 62%). Uma segunda tentativa de extubação foi feita em 10 (23,8%) dos 42 pacientes nos quais a extubação foi malsucedida, dos quais 30 (71,43%) foram submetidos a traqueostomia e 2 (4,76%) morreram.

Não foram encontradas diferenças significativas entre os pacientes nos quais a extubação foi bem-sucedida e aqueles nos quais a extubação foi malsucedida quanto a variáveis hemodinâmicas e gasometria arterial no momento da extubação. Houve diferenças significativas entre os dois grupos de pacientes no tocante ao tempo de internação na UTI, tempo de internação hospitalar, desfechos da internação na UTI e incidência de pneumonia associada à ventilação mecânica (Tabela 2).

Como se pode observar na Tabela 3, houve diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos de pacientes no tocante à capacidade de responder aos comandos, avaliada pela pontuação obtida na ECG e pelo teste de protrusão da língua (p < 0,001). A probabilidade de falha da extubação foi nove vezes maior nos pacientes que não foram capazes de pôr a língua para fora em resposta ao comando do que naqueles que foram capazes de fazê-lo (risco relativo = 9,5; IC95%: 3,59-25,1; p < 0,001). A resposta motora avaliada pela pontuação obtida na ECG também apresentou elevado risco relativo, e a probabilidade de falha da extubação foi três vezes maior nos pacientes que não foram capazes de apertar a mão do examinador em resposta ao comando do que naqueles que foram capazes de fazê-lo (risco relativo = 3,38; IC95%: 2,07-5,53; p < 0,001).

As razões de verossimilhança para predizer a falha da extubação foram 2,06 para uma pontuação motora < 6 e 7,35 para a incapacidade de pôr a língua para fora (Tabela 4). Uma razão de verossimilhança > 1 indicou uma probabilidade progressivamente maior de falha da extubação, uma pontuação motora < 6 indicou uma probabilidade menor de falha da extubação, e a incapacidade de pôr a língua para fora em resposta ao comando indicou uma probabilidade moderada de falha da extubação, sendo uma variável mais específica para a previsão de risco. Após a análise multivariada de regressão de Poisson, apenas a pontuação motora < 6 (risco relativo = 1,57; IC95%: 1,01-2,44; p = 0,045) e a incapacidade de pôr a língua para fora em resposta ao comando (risco relativo = 6,84; IC95%: 2,49-18,8; p < 0,001) mantiveram relações significativas com a falha da extubação.

DISCUSSÃO

Em pacientes da UTI submetidos a ventilação mecânica, a avaliação de preditores do desfecho da extubação é um passo importante no processo de desmame.[3] No entanto, em pacientes neurológicos em estado crítico, os parâmetros de desmame e extubação mais usados não são suficientemente precisos para predizer o risco de falha da extubação.[6,7,11,17] Diretrizes baseadas em evidências recomendam que a extubação seja considerada após a reversão da causa básica da insuficiência respiratória.[13] No entanto, em pacientes com lesões neurológicas, as sequelas motoras e cognitivas podem afetar consideravelmente sua capacidade de proteger as vias aéreas, independentemente de sua capacidade de manter a ventilação espontânea.[18]

Na maioria dos estudos em que foram investigadas populações clínicas ou mistas, foram relatadas médias de

Tabela 2 - Desfechos da extubação.[a]

Variável	Sucesso (n = 90)	Fracasso (n = 42)	p
Tempo de internação na UTI, dias	12 (7-17)	17 (14-23)	< 0,001*
Tempo de internação hospitalar, dias	25 (17-30)	30 (21-51)	0,009*
Desfecho da internação na UTI[b]			0,017†
Alta	84 (93,3)	36 (85,7)	
Óbito	1 (1,1)	5 (11,9)‡	
Transferência para outro hospital	5 (5,6)	1 (2,4)	
Desfecho da internação hospitalar[b]			0,015†
Alta	77 (85,6)	28 (66,7)	
Óbito	4 (4,4)	8 (19)‡	
Transferência para outro hospital	9 (10)	6 (14,3)	
PAVM[b]	31 (34,4)	23 (54,8)	0,027†

PAVM: pneumonia associada à ventilação mecânica. [a]Valores expressos em forma de mediana (intervalo interquartil), exceto onde indicado. [b]Valores expressos em forma de n (%). *Teste U de Mann-Whitney. †Teste do qui-quadrado de Pearson. ‡A análise de resíduos ajustados revelou uma associação estatisticamente significativa (nível de significância: 5%). O tempo de internação na UTI, o tempo de internação hospitalar, a mortalidade e a incidência de PAVM foram significativamente maiores no grupo de pacientes nos quais a extubação falhou.

Tabela 3. Variáveis motoras, distribuídas de acordo com os desfechos da extubação.[a]

Variável	Sucesso (n = 90)	Fracasso (n = 42)	p*
Melhor resposta motora (preensão de mão)			< 0,001
< 6 (sem resposta)	15 (16,7)	25 (59,5)	
= 6 (com resposta)	75 (83,3)	17 (40,5)	
Lateralidade da resposta motora			0,132
Bilateral	39 (43,3)	10 (25)	
Direita	29 (32,2)	18 (45)	
Esquerda	22 (24,4)	12 (30)	
Abertura dos olhos			< 0,001
4- espontânea	41 (45,6)	14 (33,3)	
3- em resposta à fala	37 (41,1)†	8 (19)	
2- em resposta à dor	9 (10)	17 (40,5)	
1- sem resposta	3 (3,3)	3 (7,1)	
Teste de protrusão da língua			< 0,001
Positivo	62 (68,9)	4 (9,5)	
Negativo	28 (31,1)	38 (90,5)	

[a]Valores expressos em forma de n (%). *Teste do qui-quadrado de Pearson. †A análise de resíduos ajustados revelou uma associação estatisticamente significativa (nível de significância: 5%).

Tabela 4 - Variáveis preditoras de extubação malsucedida, após a correção de Poisson.

Variável	Sensibilidade, %	Especificidade, %	Razão de verossimilhança	Risco relativo (IC95%)
Melhor resposta motora				
< 6*	83,3	59,5	2,06	1,57 (1,01-2,44)
Teste de protrusão da língua				
Negativo	68,9	90,5	7,35	6,84 (2,49-18,8)

*A definição de melhor resposta motora foi a habilidade de apertar e soltar a mão do examinador duas vezes consecutivas em resposta ao comando; uma pontuação = 6 indica a presença de resposta motora e uma pontuação < 6 indica a ausência de resposta motora. Uma razão de verossimilhança > 1 indica uma probabilidade alta de extubação malsucedida, uma pontuação motora < 6 indica uma probabilidade baixa de extubação malsucedida, e o resultado negativo do teste de protrusão da língua indica uma probabilidade moderada de extubação malsucedida.

taxas de extubação malsucedida de 15% a 25%.[4,19,20] A taxa de extubação malsucedida em nosso estudo foi de 31,2%, semelhante às relatadas por Vallverdú et al. (35%)[9] e Namen et al. (38%),[21] porém maior que as encontradas em populações com perfil semelhante (isto é, de aproximadamente 17%).[6,11,22] As taxas de extubação malsucedida variam em estudos que examinaram o desmame e a extubação em pacientes neurológicos críticos nos quais a principal causa de insuficiência respiratória foi lesão neurológica e se considerou a possibilidade de desmame com base em preditores estabelecidos para a população geral. Essa variabilidade reforça a necessidade de critérios de avaliação para definir os parâmetros que se relacionam com o risco de extubação malsucedida. Em nosso estudo, a extubação malsucedida relacionou-se com maior tempo de internação na UTI, maior tempo de internação hospitalar, maior incidência de pneumonia associada à ventilação mecânica e maior taxa de mortalidade, resultados coerentes com os de estudos anteriores.[1,19,22-25]

No presente estudo, houve diferenças significativas entre os pacientes nos quais a extubação foi bem-sucedida e aqueles nos quais a extubação foi malsucedida no tocante à pontuação obtida no APACHE II, PImáx, PEmáx, e índice de respiração rápida e superficial, o qual foi usado para avaliar a f/V_T. No entanto, quando a f/V_T e as variáveis supracitadas foram incluídas no modelo de regressão logística, elas se revelaram imprecisas para predizer o risco de extubação malsucedida em nossa população de pacientes neurológicos.

Nossos achados mostram que, em uma população de pacientes com doença neurológica aguda, a incapacidade de responder a comandos relaciona-se significativamente com a probabilidade de falha da extubação. Além disso, a incapacidade de pôr a língua para fora, independentemente de o paciente ter sido ou não ter sido capaz de apertar a mão do examinador em resposta ao comando (resposta motora dos membros), relacionou-se com um alto risco de falha da extubação, sendo um preditor independente de extubação malsucedida.

Embora uma pontuação de corte = 8 na ECG tenha sido usada para a avaliação de risco, a resposta verbal não pode ser avaliada de maneira confiável quando há uma via aérea artificial.[26,27] Nesse sentido, nossos achados dão respaldo à preocupação de que uma pontuação de corte ≥ 8 possa não ser um parâmetro confiável, já que combinações matemáticas podem

resultar em uma pontuação = 8 mesmo quando o paciente é incapaz de responder a comandos.[4-6]

Em um estudo de coorte observacional prospectivo com 122 pacientes, Mokhlesi et al.[28] constataram que uma pontuação < 10 na ECG foi um preditor de extubação malsucedida. Vidotto et al.[7] avaliaram prospectivamente 92 pacientes que haviam sido submetidos a craniotomia eletiva e constataram que a reintubação foi necessária em 12% daqueles com pontuação = 10-11 na ECG e em 56% daqueles com pontuação = 8-9 na ECG. Essas taxas são muito semelhantes às taxas de extubação malsucedida encontradas no presente estudo para as pontuações de 8-9 e 10-11 na ECG (isto é, 15,7% e 57,8%, respectivamente). Por outro lado, Coplin et al.[22] avaliaram as implicações do atraso na extubação em uma coorte de 136 pacientes com lesão cerebral e observaram uma taxa de sucesso de 80% para pacientes com pontuação ≤ 8 na ECG e uma taxa de sucesso de 91% (10 de 11 pacientes) para pacientes com pontuação ≤ 4 na ECG, com aumento significativo da incidência de pneumonia, do tempo de internação na UTI e do tempo de internação hospitalar em pacientes cuja extubação foi atrasada com base na avaliação da função neurológica. Concordamos que a extubação tardia em pacientes capazes de respirar espontaneamente e proteger as vias aéreas aumenta o risco de infecções e os custos do tratamento. No entanto, nossos achados mostram que há um aumento do risco de extubação malsucedida em pacientes que não são capazes de executar tarefas motoras simples ao receber uma ordem para fazê-lo.

Salam et al.[4] avaliaram a capacidade de 88 pacientes clínicos que haviam passado em um TRE de completar quatro tarefas simples (abrir os olhos, seguir com os olhos, apertar a mão, pôr a língua para fora) antes da extubação e constataram que aqueles que não conseguiam completar todas as quatro tarefas foram quatro vezes mais propensos a necessitar de reintubação do que aqueles que completaram as quatro tarefas. Frutos-Vivar et al.,[20] em um estudo prospectivo no qual se avaliou o estado mental de 900 pacientes imediatamente antes da extubação, definido subjetivamente (pela capacidade dos pacientes de cooperar) como sendo ruim, moderado ou excelente, não encontraram diferença estatisticamente significativa entre os pacientes que foram reintubados e aqueles que não o foram quanto à cooperação ruim (39% vs. 32%). No entanto, como a capacidade de cooperação dos pacientes foi avaliada subjetivamente, os métodos não podem ser reproduzidos de maneira confiável.

No presente estudo, a capacidade dos pacientes de responder aos comandos foi determinada com base em sua pontuação relativa à resposta motora na ECG (isto é, sua capacidade de apertar a mão do examinador) e sua capacidade de protrusão da língua ao receber uma ordem para fazê-lo. Em pacientes cuja pontuação motora foi < 6, a taxa de extubação malsucedida foi de 59,6%; naqueles que não foram capazes de pôr a língua para fora em resposta ao comando, a taxa de extubação malsucedida foi de 90.5%. Esses achados dão respaldo às preocupações sobre a avaliação do estado mental dos pacientes por meio da ECG, já que todos os pacientes incluídos no estudo obtiveram pontuação ≥ 8 na ECG.[4-6]

De acordo com Stocchetti et al.,[18] pacientes neurológicos comumente apresentam déficits dos nervos cranianos e não são capazes de proteger as vias aéreas. Em casos de traumatismo cranioencefálico, hemorragia subaracnóidea, hemorragia intracerebral e cirurgia da fossa posterior, bem como em muitos outros distúrbios neurológicos, a incapacidade de engolir e de depurar as vias aéreas das secreções tem um impacto considerável na capacidade dos pacientes de respirar sem assistência, e uma simples inspeção da língua, tanto em repouso como em protrusão, pode auxiliar na identificação de casos de perda de reflexos protetores das vias aéreas. No entanto, a avaliação da protrusão da língua à beira do leito pode não ser suficiente para determinar o risco de disfagia ou aspiração, que só pode ser avaliado por meio de videofluoroscopia. Não obstante, não é possível realizar videofluoroscopia em pacientes submetidos a intubação orotraqueal, e os achados do presente estudo mostram que a incapacidade de pôr a língua para fora em resposta a um comando relaciona-se com um risco moderado de extubação malsucedida.

Anderson et al.[6] avaliaram variáveis de avaliação neurológica e os desfechos da extubação em pacientes neurológicos críticos internados em uma unidade especializada e constataram que a presença de tubo endotraqueal, fita de fixação e edema orolingual pode impedir que os pacientes ponham a língua para fora em resposta ao comando e, portanto, excluíram esse parâmetro de sua análise de 378 processos de desmame e extubação. Na presença de edema — ou se a presença do tubo endotraqueal for um grande fator limitante da protrusão da língua — a permeabilidade das vias aéreas e a capacidade de protegê-las podem estar prejudicadas, e esse prejuízo tem um impacto nos desfechos da extubação. Em nosso estudo, a análise de regressão multivariada mostrou que a incapacidade de proteger as vias aéreas relacionou-se significativamente com a falha da extubação.

De acordo com Anderson et al.,[6] o tipo de comando usado é um componente essencial do processo de avaliação; abrir os olhos em resposta a um comando verbal e seguir o examinador com os olhos podem ser respostas excitatórias a estímulos, e não eventos volitivos, ao passo que apertar a mão do examinador pode ser um reflexo primitivo, sendo portanto impreciso para avaliar a capacidade dos pacientes de responder a comandos. A capacidade dos pacientes de realizar uma tarefa motora simples (preensão de mão) é rotineiramente avaliada na UTI e foi usada em nosso estudo para diferenciar a resposta reflexa da habilidade de responder a comandos, sendo o teste considerado positivo quando os pacientes foram capazes de apertar e soltar duas vezes consecutivas a mão do examinador em resposta ao comando.

A incapacidade de obedecer a comandos motores simples é preditiva de extubação malsucedida em pacientes neurológicos em estado crítico. A pontuação relativa à melhor resposta motora na ECG e uma simples avaliação à beira do leito da capacidade dos pacientes de pôr a língua para fora podem auxiliar nas decisões clínicas a respeito da extubação. Se nossos resultados forem confirmados em outros estudos, os parâmetros supracitados podem ser usados como testes de rastreamento rápidos e fáceis para identificar pacientes neurológicos críticos que possam ser extubados com sucesso.

REFERÊNCIAS

1. Epstein SK. Decision to extubate. Intensive Care Med 2002;28(5):535-46. https://doi.org/10.1007/s00134-002-1268-8
2. Tanios MA, Nevins ML, Hendra KP, Cardinal P, Allan JE, Naumova EN, et al: A randomized, controlled trial of the role of weaning predictors in clinical decision making. Crit Care Med. 2006;34(10):2530-5. https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000236546.98861.25
3. Tobin MJ. The new irrationalism in weaning. J Bras Pneumol 2011;37(5):571-3.
4. Salam A, Tilluckdharry L, Amoateng-Adjepong Y, Manthous CA. Neurologic status, cough, secretions and extubation outcomes. Intensive Care Med. 2004;30(7):1334-9. https://doi.org/10.1007/s00134-004-2231-7
5. King CS, Moores LK, Epstein SK. Should patients be able to follow commands prior to extubation? Respir Care. 2010;55(1):56-65.
6. Anderson CD, Bartscher JF, Scripko PD, Biffi A, Chase D, Guanci M, et al. Neurologic examination and extubation outcome in the neurocritical care unit. Neurocrit Care. 2011;15(3):490-7. https://doi.org/10.1007/s12028-010-9369-7
7. Vidotto MC, Sogame LC, Calciolari CC, Nascimento OA, Jardim JR. The prediction of extubation success of postoperative neurosurgical patients using frequency-tidal volume ratios. Neurocrit Care. 2008;9(1):83-9. https://doi.org/10.1007/s12028-008-9059-x
8. Meade M, Guyatt G, Cook D, Griffith L, Sinuff T, Kergl C, et al. Predicting success in weaning from mechanical ventilation. Chest. 2001;120(6 Suppl):400S-24S. https://doi.org/10.1378/chest.120.6_suppl.400S
9. Vallverdú I, Calaf N, Subirana M, Net A, Benito S, Mancebo J. Clinical characteristics, respiratory functional parameters, and outcome of a two-hour T-piece trial in patients weaning from mechanical ventilation. Am J Respir Crit Care Med. 1998;158(6):1855-62. https://doi.org/10.1164/ajrccm.158.6.9712135
10. Nemer SN, Barbas CS. Predictive parameters for weaning from mechanical ventilation. J Bras Pneumol. 2011;37(5):669-79. https://doi.org/10.1590/S1806-37132011000500016
11. Ko R, Ramos L, Chalela JA. Conventional weaning parameters do not predict extubation failure in neurocritical care patients. Neurocrit Care. 2009;10(3):269-73. https://doi.org/10.1007/s12028-008-9181-9
12. Stevens RD, Lazaridis C, Chalela JA. The role of mechanical ventilation in acute brain injury. Neurol Clin. 2008;26(2):543-63, x. https://doi.org/10.1016/j.ncl.2008.03.014
13. MacIntyre NR, Cook DJ, Ely EW Jr, Epstein SK, Fink JB, Heffner JE, et al. Evidence-based guidelines for weaning and discontinuing ventilatory support: a collective task force facilitated by the American College of Chest Physicians; the American Association for Respiratory Care; and the American College of Critical Care Medicine. Chest. 2001;120(6 Suppl):375S-95S. https://doi.org/10.1378/chest.120.6_suppl.375S
14. Goldwasser R, Farias A, Freitas EE, Saddy F, Amado V, Okamoto V. Mechanical ventilation of weaning interruption [Article in Portuguese]. J Bras Pneumol. 2007;33 Suppl 2S:S128-36. https://doi.org/10.1590/S1806-37132007000800008
15. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. [homepage on the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde [updated 2015 Aug 27; cited 2016 Oct 1]. Trato respiratório - Critérios Nacionais de Infecções relacionadas à Assistência à Saúde (Versão 1.1). [about 3 screens. Available from: http://portal.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=271693&_101_type=document&redirect=http%3A%2F%2Fportal.anvisa.gov.br%2Fresultado-de-busca%3Fp_p_id%3D3%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dnormal%26p_p_mode%3Dview%26p_p_col_id%3Dcolumn-1%26p_p_col_count%3D1%26_3_groupId%3D0%26_3_keywords%3DCrit%25C3%25A9rios%2Bnacionais%2Bde%2Binfec%25C3%25A7%25C3%25B5es%2Brelacionadas%2B%25C3%25A0%2Bassist%25C3%25AAncia%2B%25C3%25A0%2Bsa%25C3%25BAde%26_3_cur%3D1%26_3_struts_action%3D%252Fsearch%252Fsearch%26_3_format%3D%26_3_formDate%3D1441824476958
16. American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2005;171(4):388-416. https://doi.org/10.1164/rccm.200405-644ST
17. Wendell LC, Kofke WA. So you think you can safely extubate your patient? Neurocrit Care. 2011;15(1):1-3. https://doi.org/10.1007/s12028-011-9558-z
18. Stocchetti N, Beretta L, Citerio G. Criteria for extubation in neurologic patients. Crit Care Med. 2009;37(4):1529; author reply 1529-30. https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31819d2e62
19. Savi A, Teixeira C, Silva JM, Borges LG, Pereira PA, Pinto KB, et al. Weaning predictors do not predict extubation failure in simple-to-wean patients. J Crit Care. 2012;27(2):221.e1-8. https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2011.07.079
20. Frutos-Vivar F, Ferguson ND, Esteban A, Epstein SK, Arabi Y, Apezteguía C, et al. Risk factors for extubation failure in patients following a successful spontaneous breathing trial. Chest. 2006;130(6):1664-71. https://doi.org/10.1378/chest.130.6.1664
21. Namen AM, Ely EW, Tatter SB, Case LD, Lucia MA, Smith A, et al. Predictors of successful extubation in neurosurgical patients. Am J Respir Crit Care Med. 2001;163(3 Pt 1):658-64. https://doi.org/10.1164/ajrccm.163.3.2003060
22. Coplin WM, Pierson DJ, Cooley KD, Newell DW, Rubenfeld GD. Implications of extubation delay in brain-injured patients meeting standard weaning criteria. Am J Respir Crit Care Med. 2000;161(5):1530-6. https://doi.org/10.1164/ajrccm.161.5.9905102
23. Epstein SK, Ciubotaru RL, Wong JB. Effect of failed extubation on the outcome of mechanical ventilation. Chest. 1997;112(1):186-92. https://doi.org/10.1378/chest.112.1.186
24. Frutos-Vivar F, Esteban A, Apezteguia C, González M, Arabi Y, Restrepo MI, et al. Outcome of reintubated patients after scheduled extubation. J Crit Care. 2011;26(5):502-9. https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2010.12.015
25. Tobin MJ, Jubran A. Variable performance of weaning-predictor tests: role of Bayes' theorem and spectrum and test-referral bias. Intensive Care Med. 2006;32(12):2002-12. https://doi.org/10.1007/s00134-006-0439-4
26. Marion DW, Carlier PM. Problems with initial Glasgow Coma Scale assessment caused by prehospital treatment of patients with head injuries: results of a national survey. J Trauma. 1994;36(1):89-95. https://doi.org/10.1097/00005373-199401000-00014
27. Teasdale GM, Murray L. Revisiting the Glasgow Coma Scale and Coma Score. Intensive Care Med. 2000;26(2):153-4. https://doi.org/10.1007/s001340050037
28. Mokhlesi B, Tulaimat A, Gluckman TJ, Wang Y, Evans AT, Corbridge TC. Predicting extubation failure after successful completion of a spontaneous breathing trial. Respir Care. 2007;52(12):1710-7.

J Bras Pneumol. 2017;43(3):190-194
http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37562016000000240

Posicionamento intrapleural, guiado por ultrassonografia, de cateteres pleurais: influência na expansão pulmonar imediata e na pleurodese em pacientes com derrame pleural maligno recorrente

Pedro Henrique Xavier Nabuco de Araujo[1], Ricardo Mingarini Terra[1], Thiago da Silva Santos[1], Rodrigo Caruso Chate[2], Antonio Fernando Lins de Paiva[2], Paulo Manuel Pêgo-Fernandes[1]

1. Divisão de Cirurgia Torácica, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
2. Divisão de Radiologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Recebido: 10 agosto 2016.
Aprovado: 5 janeiro 2017.

Trabalho realizado na Divisão de Cirurgia Torácica, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Avaliar o papel do posicionamento intrapleural do cateter pleural na expansão pulmonar precoce e no sucesso da pleurodese em pacientes com derrame pleural maligno recorrente (DPMR). **Métodos:** Trata-se de um estudo retrospectivo aninhado em um estudo prospectivo de coorte maior com pacientes com DPMR recrutados em um hospital-escola universitário terciário entre junho de 2009 e setembro de 2014. Os pacientes foram submetidos a inserção de cateter pleural e, em seguida, pleurodese à beira do leito. A TC de tórax foi realizada duas vezes: imediatamente antes da pleurodese (TCi) e 30 dias após a pleurodese (TC30). Com base na TCi, a posição do cateter foi classificada em posterolateral, anterior, fissural e subpulmonar. Usamos o volume pleural na TCi para estimar a expansão pulmonar precoce e a diferença entre os volumes pleurais na TC30 e na TCi a fim de avaliar o sucesso radiológico da pleurodese. Considerou-se que a pleurodese teve êxito clínico quando não foi necessário realizar nenhum outro procedimento pleural. **Resultados:** Dos 131 pacientes elegíveis do estudo original, 85 foram incluídos neste estudo aninhado (64 mulheres; média de idade: 60,74 anos). A posição da ponta do cateter foi subpulmonar em 35 pacientes (41%), anterior em 23 (27%), posterolateral em 17 (20%) e fissural em 10 (12%). Não houve diferenças significativas entre os grupos quanto à expansão pulmonar precoce (mediana da cavidade pleural residual = 377 ml; intervalo interquartil: 171-722 ml; p = 0,645), sucesso radiológico da pleurodese (mediana do volume = 33 ml; intervalo interquartil: –225 a 257 ml; p = 0,923) e sucesso clínico da pleurodese (85,8%; p = 0,676). **Conclusões:** Nossos resultados sugerem que a posição da ponta do cateter pleural não influencia nem a expansão pulmonar precoce nem o sucesso da pleurodese à beira do leito em pacientes com DPMR.

Descritores: Pleurodese; Derrame pleural maligno; Tomografia; Cateteres.

INTRODUÇÃO

Drenos torácicos são usados para remover líquido ou ar do espaço pleural. Em pacientes com derrame pleural maligno recorrente (DPMR), é bastante comum a inserção de um dreno torácico, não só para que se realize a re-expansão pulmonar, mas também para criar uma via de acesso para a pleurodese à beira do leito. Portanto, em casos de DPMR, o dreno torácico é usado para promover o escoamento adequado do líquido pleural e permitir o contato adequado entre as superfícies pleurais, o que é importante para o sucesso da pleurodese. Além disso, o dreno torácico deve facilitar a distribuição do agente esclerosante pela superfície pleural.[1]

Drenos de grande calibre (≥ 24 Fr) têm sido amplamente usados como via de acesso para a pleurodese à beira do leito.[2] No entanto, a dor é um problema tanto durante a inserção do dreno como durante sua permanência.[3] Drenos torácicos menores (≤ 14 Fr) causam menos dor, são mais fáceis de inserir e parecem reduzir o risco de complicações.[4] Além disso, três ensaios aleatórios concluíram que drenos de grande calibre e drenos de pequeno calibre são igualmente eficazes para a paliação do DPMR.[5-7]

Apesar da falta de evidências, a colocação do dreno torácico pode ser considerada um problema por muitos. Manuais, diretrizes e artigos de revisão sugerem que o dreno deve ser posicionado posteriormente na cavidade pleural, em direção ao ápice, o que faz sentido anatomicamente.[4,8,9] Embora seja mais fácil inserir um dreno torácico de pequeno calibre ou um cateter pleural, não é tão fácil localizar sua ponta na cavidade pleural. Na literatura, há poucas evidências para esclarecer essa questão. Portanto, o objetivo do presente estudo foi avaliar o papel do posicionamento intrapleural do cateter pleural na expansão pulmonar precoce e no sucesso da pleurodese em pacientes com DPMR.

Endereço para correspondência:
Pedro Henrique Xavier Nabuco de Araujo. Divisão de Cirurgia Torácica, Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, CEP 05403-000, São Paulo, SP, Brasil.
Fax: 55 11 2661-5248. Email: phnabuco@icloud.com
Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP; Processo n. 2011/50838-5).

BY-NC © 2017 Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia
ISSN 1806-3713

MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo aninhado em um estudo prospectivo de coorte maior cujo objetivo foi avaliar o papel da elastância no sucesso da pleurodese em pacientes com DPMR (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01819363). Todas as variáveis e desfechos foram definidos previamente e coletados prospectivamente. O estudo principal foi concluído, mas o manuscrito ainda não havia sido enviado para publicação quando o presente estudo foi enviado para apreciação. Todos os pacientes participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido, e o estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da instituição (CAPPesq HCFMUSP-0654/11).

Os pacientes foram recrutados entre junho de 2009 e setembro de 2013 no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, um hospital-escola universitário terciário na cidade de São Paulo (SP). Os critérios de inclusão foram DPMR sintomático (grande suspeita ou confirmação por citologia ou biópsia pleural), expansão pulmonar completa ou parcial (≥ 70%) após drenagem pleural e índice de Karnofsky > 30. Houve grande suspeita de DPMR quando o exsudato de pacientes com câncer metastático confirmado apresentou predominância linfocítica e baixos valores de adenosina desaminase. Os critérios de exclusão foram idade < 18 anos, procedimentos pleurais prévios, diátese hemorrágica, infecção atual, infiltração maciça da pele e incapacidade de compreender questionários de qualidade de vida.

Após a inclusão, os pacientes participantes foram colocados na posição ortostática e a ultrassonografia de tórax foi realizada pelo médico assistente (um cirurgião torácico certificado) a fim de selecionar o melhor local para a colocação do cateter. O local preferido foi a posição mais inferior mais próxima da linha axilar média; porém, a posição variou consideravelmente de acordo com os achados ultrassonográficos. Após a anestesia local (com lidocaína a 2%), a drenagem pleural foi realizada com um cateter de 14 Fr do tipo *pigtail* (C-UPTP-1400-WAYNE; Cook Medical, Bloomington, IN, EUA) por meio da técnica do trocarte. Sempre que possível, tentamos posicionar a ponta do cateter cranialmente e posteriormente.

Dois dias após a drenagem pleural, os pacientes foram avaliados quanto à expansão pulmonar por meio de radiografia de tórax. Os pacientes que apresentaram expansão pulmonar ≥ 70% do hemitórax afetado (segundo dois avaliadores diferentes) foram considerados aptos para a pleurodese; os demais pacientes foram excluídos do estudo. Antes da pleurodese, os participantes eleitos foram submetidos a uma TC inicial (TCi) de tórax. Em seguida, a pleurodese foi realizada com 30 ml de solução de nitrato de prata a 0,5% ou 3,6 g de talco em 60 ml de solução salina instilada através do cateter. O cateter pleural foi removido 3-5 dias após a pleurodese nos casos em que o volume drenado em 24 h foi menor que 200 ml. Todos os pacientes foram acompanhados de perto em nosso ambulatório, com especial atenção a eventos adversos e recidivas. No 30º dia após a pleurodese, os participantes foram submetidos a outra TC de tórax (TC30).

Medida de desfecho

A variável independente no presente estudo foi a posição do cateter intrapleural, classificada em posterolateral, anterior, fissural e subpulmonar de acordo com a localização da porção fenestrada do cateter (ponta do cateter do tipo *pigtail*). A Figura 1 mostra exemplos de cada posição. Dois avaliadores independentes (cirurgiões torácicos certificados), que não estavam cientes do desfecho dos pacientes, analisaram as imagens e classificaram os pacientes de acordo com as posições supracitadas. Quando houve desacordo entre os avaliadores, um terceiro pesquisador avaliou as imagens tomográficas e resolveu o impasse.

As variáveis dependentes foram expansão pulmonar precoce e sucesso da pleurodese. Ambas foram avaliadas de acordo com o volume de líquido pleural ou cavidade pleural residual medido pela TC de tórax. Um radiologista especializado em radiologia torácica calculou os volumes pleurais. As análises foram feitas com o programa Aquarius Intuition Viewer® (TeraRecon, Foster City, CA, EUA) por meio da ferramenta de análise de segmentação e rastreamento, que é adequada para a análise e caracterização de massas e estruturas segmentadas em imagens tomográficas; a área de interesse é selecionada, e o programa calcula seu volume. Mesmo após esse cálculo inicial, o radiologista pode fazer as correções necessárias por meio da adição de áreas-alvo que não foram incluídas na primeira avaliação. Calculamos os volumes em ml. A expansão pulmonar precoce foi determinada pelo cálculo do volume pleural na TCi. O sucesso da pleurodese foi confirmado pela diferença entre os volumes pleurais medidos na TC30 e os medidos na TCi. O sucesso da pleurodese foi também avaliado ao longo do período de acompanhamento como uma variável binária (sucesso ou fracasso). A pleurodese foi considerada malsucedida quando foi necessário realizar qualquer outro procedimento que envolvesse a pleura durante o período de acompanhamento. Novos procedimentos foram indicados pela equipe médica do grupo de doenças pleurais quando o paciente apresentou recidiva dos sintomas (dispneia ou dor torácica) e evidências radiológicas de novo acúmulo de DPMR na radiografia ou TC de tórax. Os eventos adversos foram classificados de acordo com os *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, versão 4.0,[10] em eventos maiores (pontuação ≥ 3) e eventos menores (pontuação ≤ 2).

Análise estatística

A análise estatística descritiva foi usada para sintetizar as características dos pacientes estudados, as taxas de sucesso da pleurodese, o volume pleural residual imediatamente após a drenagem pleural e o novo acúmulo de derrame pleural após a pleurodese. A distribuição das variáveis numéricas foi testada por meio dos testes de Shapiro-Wilk e curtose. As taxas de sucesso da pleurodese foram comparadas entre os grupos, e o teste do qui-quadrado foi usado para

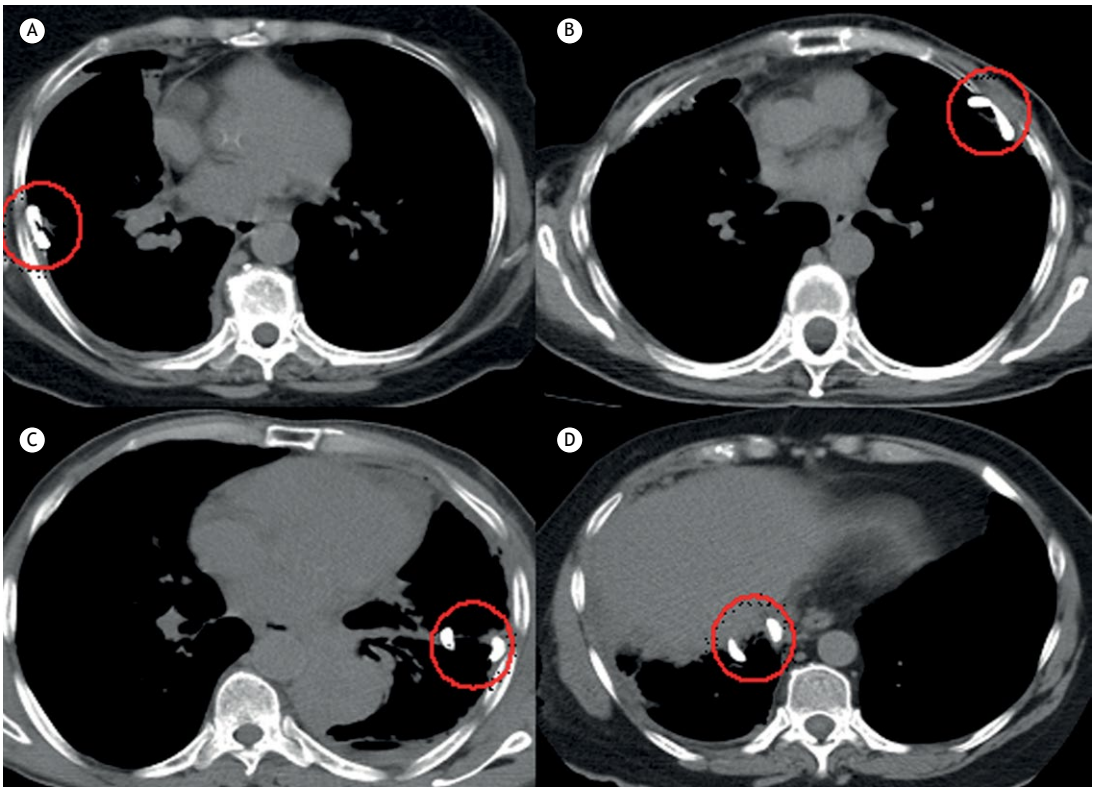


Figura 1. Posição do cateter pleural na TC. A: posterolateral; B: anterior; C: fissural; D: subpulmonar.

calcular o nível de significância. Os volumes pleurais iniciais foram comparados entre os grupos por meio do teste de Kruskal-Wallis, que também foi usado para determinar a diferença entre os volumes pleurais finais e iniciais. Todas as análises foram realizadas com nível de significância de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Durante o período de estudo, 131 pacientes foram tratados em nosso ambulatório e considerados aptos para o estudo prospectivo original. Dos 131 pacientes, 46 foram excluídos da análise: 25 em virtude de óbito (nenhum relacionado aos procedimentos) antes de 30 dias após os procedimentos (isto é, sem TC30), 15 em virtude de expansão pulmonar < 70% e 6 em virtude de perda de seguimento. Portanto, 85 pacientes preencheram os critérios de inclusão e participaram do estudo original e do presente estudo aninhado. Houve predomínio de mulheres (64 vs. 21 homens). A média de idade foi de 60,74 anos. A mediana do índice de Karnofsky foi de 70. Mama e pulmão foram os mais comuns sítios primários de neoplasia (44 e 20, respectivamente). As características dos pacientes estudados são apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1. Características da amostra estudada.[a]

Característica	Resultado
Sexo	
Feminino	64 (75)
Masculino	21 (25)
Idade, anos	60,74 ± 12,4
Índice de Karnofsky[b]	70
Etiologia	
Mamária	44 (52,0)
Pulmonar	20 (23,5)
Geniturinária	14 (16,5)
Gastrointestinal	5 (6,0)
Indefinida	2 (2,0)
Agente esclerosante	
Talco	51 (60)
Nitrato de prata	34 (40)
Citologia oncótica	
Positiva	62 (73)
Negativa	5 (6)
Suspeita	18 (21)

[a]Valores expressos em forma de n (%) ou média ± dp, exceto onde indicado. [b]Valor expresso em forma de mediana.

A pleurodese à beira do leito relacionou-se com morbidade significativa em nossa série. Eventos adversos de qualquer tipo foram identificados em 13 pacientes (15,2%), e alguns pacientes apresentaram mais de um evento, além de complicações maiores e menores. Complicações menores ocorreram em 12 pacientes (14,1%). As mais comuns foram febre, dor e oligúria, em 3 pacientes cada; pneumonia, em 1; e íleo adinâmico, em 1. Complicações maiores ocorreram em 5 pacientes (5,8%): desconforto respiratório agudo (antes e depois da pleurodese em 1 e 1, respectivamente), além de empiema, tromboembolismo pulmonar e sepse, em 1 paciente cada.

A posição da ponta do cateter foi subpulmonar em 35 pacientes (41%), anterior em 23 (27%), posterolateral em 17 (20%) e fissural em 10 (12%). Os dois avaliadores iniciais concordaram em 79 casos (92,9%). Desacordos envolveram os grupos subpulmonar e anterior (3 pacientes cada). Todos esses casos foram resolvidos pelo terceiro investigador, e o consenso foi obtido.

A mediana do volume pleural na TCi foi de 377 ml [intervalo interquartil (II): 171-722 ml]. Não houve diferenças significativas entre os grupos (p = 0,645). Como se pode observar na Figura 2, as medianas dos volumes pleurais nos grupos posterolateral, anterior, fissural e subpulmonar foram de 470 ml (II: 185-644 ml), 340 ml (II: 157-1.048 ml), 296 ml (II: 92-679 ml) e 367 ml (II: 177-714 ml), respectivamente.

A mediana da diferença entre os volumes pleurais na TC30 e na TCi foi de 33 ml (II: −225 a 257 ml). Não houve diferenças significativas entre os grupos (p = 0,923). Como se pode observar na Figura 3, as medianas da diferença entre esses volumes nos grupos posterolateral, anterior, fissural e subpulmonar foram de 73 ml (II: −217 a 219 ml), 93 ml (II: −446 a 268 ml), −15 ml (II: −322,2 a 334,2) e −27 ml (II: −225 a 259 ml), respectivamente.

A pleurodese teve êxito em 73 pacientes (85,8%), com distribuição semelhante nos grupos posterolateral, anterior, fissural e subpulmonar (88,2%, 78,3%, 90,0% e 88,7%, respectivamente; p = 0,676; Figura 4).

Como mencionado anteriormente, usamos dois agentes para induzir a pleurodese. Não encontramos diferença significativa entre o talco e o nitrato de prata quanto a sua eficácia clínica (82,7% vs. 91,4%; p = 0,247). A mediana da diferença entre os volumes pleurais na TC30 e na TCi foi de 58 ml (II: −124 a 278 ml) com o talco e 81 ml (II: −402 a 245 ml) com o nitrato de prata (p = 0,08). Comparamos também os pacientes com DPMR confirmado e aqueles com grande suspeita de DPMR quanto à eficácia clínica da pleurodese com talco e com nitrato de prata. Novamente, não houve diferença significativa (88,8% e 78,4%, respectivamente; p = 0,22).

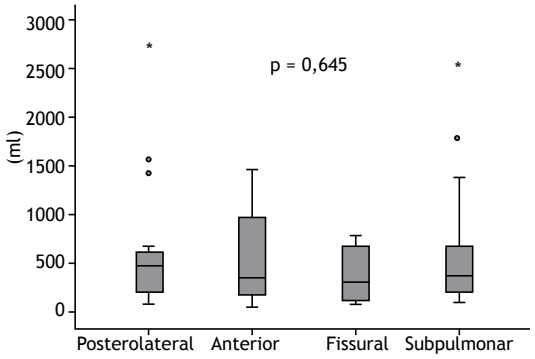


Figura 2. Volume pleural inicial na TC.

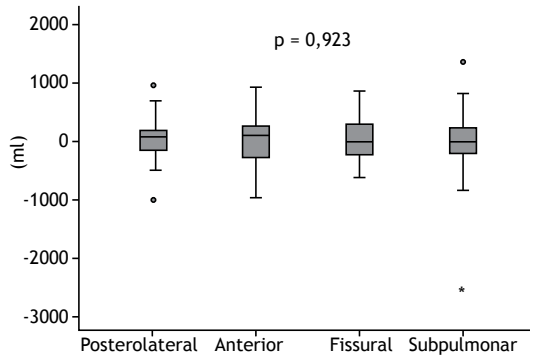


Figura 3. Diferença entre os volumes pleurais (baseada na TC final e inicial).

DISCUSSÃO

Os resultados do presente estudo sugerem que a posição da ponta do cateter pleural não influencia nem o escoamento do derrame pleural nem o sucesso da pleurodese, radiológica ou clinicamente, em pacientes com DPMR. O volume de líquido pleural medido por meio de TC após a drenagem foi semelhante entre os grupos representativos de todas as diferentes posições intrapleurais da ponta do cateter. Da mesma forma, não observamos diferenças entre os grupos quanto ao acúmulo de derrame 30 dias após a pleurodese.

Várias abordagens têm sido usadas no tratamento de DPMR. A expectativa de vida desses pacientes é baixa; portanto, um método menos invasivo, que possa ser realizado em regime ambulatorial, é provavelmente a melhor opção.[11] Nesse cenário, a pleurodese à beira do leito com um dreno torácico de pequeno calibre é uma boa abordagem. O uso da ultrassonografia para orientação ajuda a diminuir a taxa de complicações decorrentes da inserção do cateter.[1] A taxa de sucesso da pleurodese à beira do leito varia de 81% a 96%, e complicações maiores ocorrem em 7,5% dos casos.[12-15] No presente estudo, obtivemos resultados semelhantes, já que a pleurodese teve êxito em 73 pacientes (85,8%) e complicações maiores ocorreram em 5 pacientes (5,8%).

Pelo que sabemos, existe apenas um estudo que explorou a correlação entre o sucesso da pleurodese e a posição da ponta do dreno torácico. Ishikawa et al.[16] fizeram um estudo prospectivo no qual 20 pacientes com câncer de pulmão e DPMR foram submetidos a drenagem pleural com um novo dreno torácico curvo elaborado por eles. O novo dreno torácico tinha um diâmetro de 18 Fr e partes distais curvas e lisas para permitir um melhor posicionamento de sua ponta na cavidade pleural. Para avaliar a posição da ponta, realizou-se radiografia de tórax frontal e lateral após a inserção e antes da remoção do dreno. A posição foi classificada em goteira paravertebral

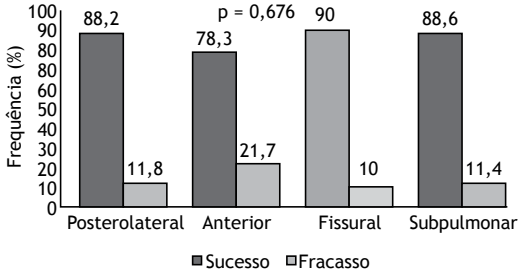


Figura 4. Sucesso da pleurodese de acordo com a posição da ponta do cateter.

em posição posterobasal (15 pacientes, 75%), posição posterior e superior do espaço pleural (4 pacientes, 20%) e espaço pleural que não as duas posições anteriores (1 paciente, 5%). Uma eficácia de drenagem de mais de 90% na radiografia foi alcançada em 86,7% dos pacientes do grupo paravertebral; no entanto, apenas 25% dos pacientes do grupo posterior-superior apresentaram a mesma eficácia (p = 0,024). A pleurodese à beira do leito teve êxito em todos esses casos; no entanto, os pacientes que não estavam no grupo paravertebral não alcançaram resolução radiográfica completa ao longo de quatro semanas de acompanhamento. Infelizmente, não encontramos nenhum outro estudo que examinasse esse novo dispositivo ou a relevância da posição intrapleural do dreno torácico.

Com base nos achados de Ishikawa et al.,[16] buscamos posicionar a ponta do dreno torácico superiormente e posteriormente. No entanto, como os cateteres de pequeno calibre são muito mais flexíveis, é difícil prever a posição que finalmente assumirão no espaço pleural. O fato de que o cateter ficou em posição posterolateral em apenas 20% de nossos pacientes não obstante nosso esforço para empurrá-lo nessa direção confirma isso. Provavelmente, após a drenagem do derrame pleural e a expansão pulmonar, a ponta assume diferentes posições aleatórias. No entanto, essa discussão agora parece menos relevante, pois constatamos, no presente estudo, que a posição da ponta não influenciou os desfechos clínicos e radiológicos.

Os abrangentes critérios de inclusão e exclusão usados no presente estudo permitiram boa generalização dos resultados obtidos, os quais podem se aplicar a pacientes com DPMR tratados em outras instituições terciárias. Além disso, o cateter pleural que usamos é um dos mais populares em todo o mundo. Uma ameaça à generalização do presente estudo é o fato de que mais de 50% dos pacientes tinham câncer de mama. Além disso, no tocante à expansão pulmonar inicial, como só incluímos pacientes com DPMR, não podemos afirmar que nossos resultados podem ser generalizados a outros tipos de derrame pleural.

A principal limitação de nosso estudo é o fato de que se trata de uma análise secundária de dados coletados para um propósito diferente. Além disso, o número de casos com fracasso clínico da pleurodese foi pequeno (9 pacientes), o que dificulta uma análise estatística poderosa desse desfecho. Observamos também uma distribuição muito ampla de valores de volumes pleurais medidos na TC, o que reflete a heterogeneidade da população estudada (vários tipos de câncer primário em diferentes estágios de tratamento) e critérios de inclusão abrangentes. No entanto, a maior força do estudo é o método muito preciso que usamos para medir a expansão pulmonar após a drenagem e estimar o novo acúmulo de líquido pleural. A TC permitiu que medíssemos os volumes pleurais com certeza, o que torna nossas conclusões mais contundentes.

Em suma, o presente estudo demonstrou que, independentemente do posicionamento, guiado por ultrassonografia, do cateter pleural de pequeno calibre, a drenagem pleural e a pleurodese foram eficientes em nossa amostra de pacientes. Portanto, a posição da ponta do cateter pleural parece não ter grande relevância e não deve impedir a instilação de um agente esclerosante ou a pleurodese.

AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de agradecer ao Programa de Pós-Graduação em Cirurgia Torácica e Cardiovascular da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

REFERÊNCIAS

1. Light RW. Pleural controversy: Optimal chest tube size for drainage. Respirology. 2011;16(2):244-8. https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2010.01913.x
2. Lombardi G, Zustovich F, Nicoletto MO, Donach M, Artioli G, Pastorelli D. Diagnosis and treatment of malignant pleural effusion: a systematic literature review and new approaches. Am J Clin Oncol. 2010;33(4):420-3. https://doi.org/10.1097/COC.0b013e3181aacbbf
3. Owen S, Gould D. Underwater seal chest drains: the patient's experience. J Clin Nurs. 1997;6(3):215-25. https://doi.org/10.1111/j.1365-2702.1997.tb00307.x
4. Havelock T, Teoh R, Laws D, Gleeson F; BTS Pleural Disease Guideline Group. Pleural procedures and thoracic ultrasound: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. Thorax. 2010;65 Suppl 2:ii61-76. https://doi.org/10.1136/thx.2010.137026
5. Parulekar W, Di Primio G, Matzinger F, Dennie C, Bociek G. Use of small-bore vs large-bore chest tubes for treatment of malignant pleural effusions. Chest. 2001;120(1):19-25. https://doi.org/10.1378/chest.120.1.19
6. Clementsen P, Evald T, Grode G, Hansen M, Krag Jacobsen G, Faurschou P. Treatment of malignant pleural effusion: pleurodesis using a small percutaneous catheter. A prospective randomized study. Respir Med. 1998;92(3):593-6. https://doi.org/10.1016/S0954-6111(98)90315-8
7. Caglayan B, Torun E, Turan D, Fidan A, Gemici C, Sarac G, et al. Efficacy of iodopovidone pleurodesis and comparison of small-bore catheter versus large-bore chest tube. Ann Surg Oncol. 2008;15(9):2594-9. https://doi.org/10.1245/s10434-008-0004-1
8. Lechtzin N. How to Do Tube Thoracostomy [monograph on the Internet]. Kenilworth, NJ: Merck Manual Professional Version; 2016 [cited 2016 Aug 1]. Available from: https://www.merckmanuals.com/professional/pulmonary-disorders/diagnostic-and-therapeutic-pulmonary-procedures/how-to-do-tube-thoracostomy
9. Kwiatt M, Tarbox A, Seamon MJ, Swaroop M, Cipolla J, Allen C, et al. Thoracostomy tubes: A comprehensive review of complications and related topics. Int J Crit Illn Inj Sci. 2014;4(2):143-55.
10. U.S. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.0. Washington: U.S. Department of Health and Human Services; 2010.
11. Roberts ME, Neville E, Berrisford RG, Antunes G, Ali NJ; BTS Pleural Disease Guideline Group. Management of a malignant pleural effusion: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. Thorax. 2010;65 Suppl 2:ii32-40. https://doi.org/10.1136/thx.2010.136994
12. Terra RM, Kim SY, Pego-Fernandes PM, Teixeira LR, Vargas FS, Jatene FB. Is silver nitrate pleurodesis for patients with malignant pleural effusion feasible and safe when performed in an outpatient setting? Ann Surg Oncol. 2011;18(4):1145-50. https://doi.org/10.1245/s10434-010-1447-8
13. Genofre EH, Vargas FS, Acencio MM, Antonangelo L, Teixeira LR, Marchi E. Talc pleurodesis: evidence of systemic inflammatory response to small size talc particles. Respir Med. 2009;103(1):91-7. https://doi.org/10.1016/j.rmed.2008.07.021
14. Huggins JT, Doelken P, Sahn SA. Intrapleural therapy. Respirology. 2011;16(6):891-9. https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2011.02011.x
15. de Campos JR, Vargas FS, de Campos Werebe E, Cardoso P, Teixeira LR, Jatene FB, et al. Thoracoscopy talc poudrage : a 15-year experience. Chest. 2001;119(3):801-6. https://doi.org/10.1378/chest.119.3.801
16. Ishikawa H, Satoh H, Yamashita YT, Kamma H, Naito T, Ohtsuka M, et al. Curved chest tube for drainage of malignant pleural effusion. Respir Med. 1998;92(4):633-7. https://doi.org/10.1016/S0954-6111(98)90509-1

J Bras Pneumol. 2017;43(3):195-201
http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37562016000000165

Limiares auditivos em pacientes com tuberculose resistente: configurações do audiograma basal e associações

Olusola Ayodele Sogebi[1], Muse Olatunbosun Fadeyi[2], Bolanle Olufunlola Adefuye[3], Festus Olukayode Soyinka[4]

1. ENT Unit, Department of Surgery, College of Health Sciences, Olabisi Onabanjo University, Sagamu, Nigeria.
2. Drug Resistant Tuberculosis Treatment Centre, Sacred Heart Hospital (Special), Lantoro, Abeokuta, Nigeria.
3. Respiratory Unit, Department of Medicine, College of Health Sciences, Olabisi Onabanjo University, Sagamu, Nigeria.
4. Ogun State Tuberculosis, Leprosy and Buruli Ulcer Control Program, Ministry of Health, Ogun State, Nigeria.

Recebido: 8 junho 2016.
Aprovado: 31 outubro 2016.

Trabalho realizado no Ogun State Drug Resistant Tuberculosis Treatment Center in the Sacred Heart Hospital (Special), Lantoro, Abeokuta, Nigeria.

RESUMO

Objetivo: Utilizar parâmetros do audiograma basal para verificar se a tuberculose resistente (TB-R) tem efeitos na audição, descrever as configurações dos audiogramas e determinar se há parâmetros que possam ser associados a essas configurações. **Métodos:** Estudo prospectivo com pacientes diagnosticados com TB-R em um centro de tratamento de tuberculose no estado de Ogun, Nigéria. Os pacientes incluídos no estudo foram submetidos à audiometria de tons puros em até duas semanas após o início do tratamento (audiometria basal). Características demográficas e clínicas foram coletadas dos prontuários médicos dos pacientes para análises comparativas. **Resultados:** A amostra final envolveu 132 pacientes. A média de idade dos pacientes foi de 34,5 ± 12,6 anos (variação, 8-82 anos), e a razão homem:mulher foi de 2:1. A maioria dos pacientes (n = 103; 78,0%) residia nos estados vizinhos e tinha história de falha de tratamento antituberculose (n = 125; 94.7%); 18 (13.6%) apresentavam status retroviral positivo. Doze pacientes (9,1%) apresentaram audiogramas normais, e 104 (78,8%) apresentaram perda auditiva neurossensorial, sendo as configurações mais comuns do tipo ascendente, em 54 (40,9%), e descendente, em 26 (19,7%). As médias de tons puros em frequências baixas (0,25-1,0 kHz) e altas (2,0-8,0 kHz) foram de 33,0 dB e 40,0 dB, respectivamente. Quanto ao grau de perda auditiva no melhor ouvido, 36 pacientes (27,3%) apresentaram audição normal, e 67 (50,8%) apresentaram perda auditiva leve (26-40 dB), enquanto 29 (21,9%) mostraram perda auditiva moderada ou grave. Entre as variáveis estudadas (idade, gênero, status retroviral, desfecho de tratamento anterior e peso na admissão), somente o gênero masculino foi associado às configurações audiométricas. **Conclusões:** Nesta amostra de pacientes com TB-R, a maioria apresentou perda auditiva neurossensorial leve e subótima bilateralmente, com configurações audiométricas ascendentes/descendentes associadas ao gênero masculino.

Descritores: Audiometria de tons puros; Perda auditiva de alta frequência; Efeitos colaterais e reações adversas relacionadas a drogas; Tuberculose resistente a múltiplos medicamentos.

INTRODUÇÃO

Tuberculose resistente (TB-R) refere-se à infecção por um isolado de *Mycobacterium tuberculosis* resistente a um dos tuberculostáticos de primeira linha, a saber, isoniazida, pirazinamida, etambutol e estreptomicina. Com base em seu grau de resistência a esses medicamentos, as micobactérias podem ser classificadas em monorresistentes, multirresistentes (MRs) ou extensivamente resistentes. A prevalência de TB-R é variável, sendo que cepas resistentes a isoniazida e rifampicina (isto é, cepas TB-MR) foram identificadas em 0,6% a 2,9% dos casos novos de tuberculose diagnosticados na África Subsaariana.[1,2] Além disso, a TB-R é comum entre indivíduos infectados por retrovírus; a incidência de tuberculose resistente a rifampicina entre indivíduos infectados pelo HIV na Nigéria foi de 7.0% ao longo de um período de três anos (2009-2012).[3] O surgimento de cepas micobacterianas resistentes é um fator importante que alimenta a epidemia de tuberculose e sua morbidade e mortalidade associadas.[4]

Embora a TB-R possa ser uma infecção primária quando um paciente é infectado por uma cepa de *M. tuberculosis* já resistente, ela surge mais frequentemente por meio da seleção de cepas mutadas pela terapia inadequada. O mais poderoso preditor da presença de TB-R é a história de tratamento antituberculose.[5] Outros fatores, como a escassez de medicamentos, levam à inadequação do esquema inicial antituberculose e alimentam o surgimento da TB-R, especialmente em cenários com poucos recursos. Além do mais, o aumento dos custos do tratamento e as complicações associadas ao uso de medicamentos antituberculose contribuem consideravelmente para a complexidade do tratamento da TB-R.[5]

Os efeitos adversos do tratamento antituberculose incluem erupções cutâneas, distúrbios gastrintestinais e hepatotoxicidade, enquanto os aminoglicosídeos

Endereço para correspondência:
Olusola Ayodele Sogebi. ENT Unit, Department of Surgery, College of Health Sciences, Olabisi Onabanjo University, Sagamu, Nigeria.
Tel.: 234 802 3262-034. E-mail: ayosogebi2000@yahoo.com ou olusola.sogebi@oouagoiwoye.edu.ng
Apoio financeiro: Nenhum.

BY-NC © 2017 Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia

podem causar nefrotoxicidade e ototoxicidade.[6] O comprometimento auditivo neurossensorial foi observado como a forma mais comum de manifestação de ototoxicidade.[7] Isso é detectado pela monitoração dos parâmetros dos limiares auditivos em pacientes em uso de tuberculostáticos como parte do protocolo de manejo da TB-R. O comprometimento auditivo resultante da ototoxicidade é detectado pela comparação das medidas dos limiares auditivos durante o tratamento com a avaliação auditiva inicial obtida do paciente na admissão, antes do começo da terapia (audiometria basal). No entanto, a tuberculose pode afetar os ouvidos de outras formas como parte de suas manifestações extrapulmonares, causando infecções, como otite média tuberculosa, paralisia dos nervos faciais e diversos tipos e graus de perda auditiva (PA).[8] Os efeitos que as micobactérias têm na audição, diferentemente dos efeitos dos medicamentos, podem ser avaliados subjetivamente a partir da audiometria basal obtida antes do início do tratamento.

O objetivo do presente estudo foi utilizar parâmetros do audiograma basal para verificar se a TB-R tem efeitos na audição, descrever as configurações dos audiogramas e determinar se há parâmetros clínicos que possam ser associados a essas configurações. Acreditamos que isso irá auxiliar na caracterização inicial dos limiares auditivos e irá esclarecer os efeitos audiológicos da tuberculose.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo prospectivo envolvendo pacientes acompanhados no Centro de Tuberculose Resistente do Estado de Ogun no *Sacred Heart Hospital (Special)*, localizado em Lantoro, Abeokuta, Nigéria, entre novembro de 2014 e outubro de 2015. O centro recebe pacientes com TB-R de seu estado de origem (Ogun) e de estados vizinhos (Lagos, Oyo, Ondo, Ekiti, Kwara, Kogi, Edo e Delta).

Os pacientes que foram diagnosticados com TB-R — por meio do GeneXpert MTB/RIF® (Cepheid, Sunnyvale, CA, EUA) e cultura de escarro positiva para *M. tuberculosis* — foram admitidos e tratados no centro. Os casos foram manejados por uma equipe de especialistas, que incluía um pneumologista, um otorrinolaringologista, clínicos (treinados no manejo da tuberculose), um psiquiatra, enfermeiros e um assistente social. O pneumologista realizou as avaliações iniciais dos pacientes e confirmou o diagnóstico de TB-R auxiliado pelos investigadores. Outros especialistas também desempenharam diferentes papéis no manejo dos casos. O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do *Sacred Heart Hospital*, e todos os pacientes que participaram do estudo assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

Como parte do protocolo de manejo da TB-R, o otorrinolaringologista avaliou a audiometria inicial (basal) dos pacientes na admissão ou em até duas semanas após a admissão e do início do tratamento para avaliar os limiares auditivos. O raciocínio por trás dessas avaliações e o significado das mesmas foram explicados aos pacientes, e apenas os que consentiram tiveram seus dados incluídos no estudo. Os pacientes foram questionados sobre doenças do ouvido — descargas do ouvido atuais, anteriores ou recorrentes — sintomas — PA, ruído nos ouvidos (zumbido), ecos e história de vertigem — e autoestimativa da audição — boa ou ruim — para a detecção de comprometimentos auditivos e dificuldade de audição. Os dois ouvidos foram então examinados com o uso de um otoscópio (HEINE Optotechnik, Herrsching, Alemanha) para a detecção de patologias, como membrana timpânica perfurada, descarga do ouvido, impactação de cera e presença de corpo estranho. Os pacientes com lesões do ouvido, como impactação de cera, foram tratados antes da realização da avaliação auditiva.

Os critérios de inclusão foram ter ouvidos anatomicamente normais ou apresentar anormalidades estruturais resultantes da infecção tuberculosa, bem como ter realizado audiometria em até duas semanas após o início do tratamento (audiometria basal). Os dados dos pacientes com sequela de perfuração de membrana timpânica suspeita de estar relacionada com otite média supurativa e não resultante de infecção tuberculosa foram excluídos do estudo.

Cada paciente foi posicionado sentado em uma sala silenciosa com nível de ruído ambiente de 27 dB (nível de pressão sonora), foi instruído sobre como realizar o teste e foi informado sobre o tipo de respostas esperado. Um audiômetro diagnóstico calibrado (Amplivox 240; Amplivox Ltd., Eynsham, Reino Unido), uma faixa de cabeça e um estimulador ósseo foram utilizados para produzir sons de tons puros, variando de 0,25-8,00 kHz e de 0,25-4,0 kHz, para a determinação dos limiares de condução aérea e de condução óssea, respectivamente. Os limiares auditivos foram medidos como intensidade sonora em decibéis com base nas respostas consistentes do paciente em cada frequência testada. As respostas foram representadas em forma de gráfico para a produção do audiograma para cada ouvido. Os tipos de audiogramas e a lateralidade também foram registrados. Os tipos de audiogramas foram classificados em normal, PA condutiva, PA neurossensorial ou PA mista. A PA neurossensorial foi subclassificada em descendente, plana ou ascendente, com base na forma dos traçados movendo-se das frequências mais baixas para as mais altas nos audiogramas. A lateralidade foi baseada no lado do audiograma anormal, e um audiograma discordante representou diferentes tipos de anormalidades nos dois ouvidos. Também foi observado o grau de PA no melhor ouvido em cada paciente. Adotamos a classificação de PA da Organização Mundial da Saúde, utilizando a média de tons puros, da seguinte forma: 0-25 dB, audição normal; 26-40 dB, PA leve; 41-60 dB, PA moderada; 61-80 dB, PA grave; e ≥ 81 dB, PA profunda.

Os parâmetros demográficos, como local habitual de domicílio, e os parâmetros clínicos, incluindo história de tratamento da tuberculose (cura ou falha) e status retroviral, foram obtidos dos prontuários médicos dos pacientes. Esses dados e os dados audiométricos foram

inseridos em uma planilha e analisados com o programa IBM SPSS Statistics, versão 20.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA). As características descritivas dos pacientes foram resumidas em tabelas e apresentadas em números absolutos e proporções (variáveis categóricas) ou em médias e desvios padrão (variáveis contínuas). As variáveis (idade, gênero, status retroviral, falha de tratamento anterior e peso corporal) foram comparadas com as configurações audiométricas dos pacientes. O teste do qui-quadrado foi utilizado para detectar diferenças significativas entre as variáveis ($p < 0,05$).

RESULTADOS

Durante um período de um ano, 142 pacientes foram acompanhados. No entanto, 10 pacientes foram excluídos do estudo (5 não conseguiram realizar a audiometria basal por estarem demasiadamente fracos para suportar o estresse da avaliação audiométrica; 2 apresentaram respostas inconsistentes e não confiáveis durante a audiometria; e 3 foram submetidos à audiometria após duas semanas de tratamento). Portanto, a amostra foi composta por 132 pacientes. A média de idade dos pacientes foi de 34,5 ± 12,6 anos (variação, 8-82 anos). A razão homem:mulher foi de 2:1. Dos 132 pacientes, 103 (78,0%) não residiam no estado de Ogun e 18 (13,6%) apresentavam status retroviral positivo. O status auditivo autorrelatado foi o seguinte: 111 pacientes (84,1%) descreveram sua audição como boa; 13 (9,8%) ficaram indecisos, e 8 (6,1%) a descreveram como ruim. Falha de tratamento anterior de tuberculose (com diferentes combinações de drogas, incluindo rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol) foi relatada por 125 pacientes (94,7%). Após dois meses de tratamento de primeira linha, 44 pacientes (33,3%) não negativaram o escarro, enquanto após três meses de tratamento de primeira linha, 75 pacientes (56,8%) não negativaram o escarro e nem apresentaram melhora clínica apesar da boa adesão ao tratamento, conforme mostrado na Tabela 1.

A Tabela 2 apresenta as características audiométricas dos pacientes, mostrando que < 10% dos pacientes apresentaram audiogramas normais. Identificou-se PA neurossensorial em 104 pacientes (78,8%), entre os quais as configurações mais comuns foram do tipo ascendente (em 40,9%) e descendente (em 19,7%). As médias de tons puros (média aritmética dos limiares de condução aérea) em frequências baixas (0,25-1,0 kHz) e altas (2,0-8,0 kHz) foram de 33,0 dB e 40,0 dB, respectivamente.

A análise do grau de PA nos pacientes revelou que 27,3% apresentavam audição normal no melhor ouvido, metade (50, 8%) apresentava PA moderada (26-40 dB) e os demais apresentavam graus mais elevados de PA.

Na Tabela 3, foram explorados os fatores que poderiam estar associados às configurações audiométricas ascendente e descendente. Entre todos os fatores estudados, apenas o gênero masculino foi associado a ambas as configurações audiométricas, enquanto idade, status retroviral positivo, falha de tratamento anterior e peso corporal < 50,0 kg na admissão não foram associados às configurações audiométricas.

DISCUSSÃO

O presente estudo revelou que apenas 12 (9,1%) dos nossos pacientes com TB-R apresentavam audição normal em ambos os ouvidos, 36 (27,3%) apresentavam

Tabela 1. Características clínicas e demográficas dos pacientes.

Características	n	%
Idade, anos[a]	8-82	34,5 ± 12,6
Gênero		
Masculino	87	65,9
Feminino	45	34,1
Local de residência		
Estado de Ogun (zona rural)	12	9,1
Estado de Ogun (zona urbana)	17	12,9
Fora do estado de Ogun	103	78,0
Peso na admissão, kg[a]	17,0-85,0	50,6 ± 10,1
Status retroviral		
Negativo	114	86,4
Positivo	18	13,6
História de falha de tratamento antituberculose		
Virgem de tratamento	7	5,3
CAT I	44	33,3
CAT II	75	56,8
Outras	6	4,6

CAT I: categoria I representa ausência de negativação do escarro por dois meses consecutivos após o final do segundo mês de tratamento de primeira linha ou ausência de melhora clínica apesar de boa adesão aos medicamentos; e CAT II: categoria II representa ausência de negativação do escarro por meses consecutivos após o final do terceiro mês de tratamento de primeira linha ou ausência de melhora clínica apesar de boa adesão aos medicamentos. [a]Valores expressos em variação e em média ± dp.

Tabela 2. Perfil audiométrico dos pacientes.

Perfil	n	%
Lateralidade		
Direita	8	6,1
Esquerda	5	3,8
Bilateral	115	87,1
Discordante	4	3,0
Tipo		
Normal	12	9,1
Perda auditiva condutiva	6	4,5
Perda auditiva neurossensorial	104	78,8
Configuração audiométrica plana	24	18,2
Configuração audiométrica ascendente	54	40,9
Configuração audiométrica descendente	26	19,7
Perda auditiva mista	10	7,6
Grau de perda auditiva no melhor ouvido		
Audição normal	36	27,3
Leve	67	50,8
Moderada	25	18,9
Grave	4	3,0

Tabela 3. Fatores associados às configurações audiométricas ascendente e descendente.

Fatores	Configuração audiométrica ascendente, %		χ^2	p
	Não	Sim		
Idade ≤ 33 anos	44,7	9,1	0,752	0,391
Gênero masculino	49,2	16,7	5,042	0,036
HIV positivo	10,6	3,0	0,322	0,805
Falha de tratamento anterior	48,5	12,1	0,498	0,919
Peso < 50,0 kg	41,7	8,3	0,945	0,624
Fatores	**Configuração audiométrica descendente, %**		**χ^2**	**p**
	Não	**Sim**		
Idade ≤ 33 anos	30,3	15,9	1,972	0,160
Gênero masculino	43,2	22,7	4,360	0,037
HIV positivo	10,6	3,0	3,814	0,121
Falha de tratamento anterior	37,1	23,5	2,075	0,814
Peso < 50,0 kg	29,5	20,5	0,703	0,704

audição normal em um ouvido, e a maioria apresentava comprometimento auditivo em ambos os ouvidos. O principal tipo de comprometimento auditivo foi a PA neurossensorial — especialmente apresentando configurações audiométricas ascendentes ou descendentes, de magnitude leve — que foi associada ao gênero masculino. Assim, as prevalências de limiares auditivos aumentados, isto é, audição reduzida em nível basal em um ouvido e em ambos os ouvidos, foram, respectivamente, de 90,9% e 72,7%. Essas prevalências certamente são muito altas, levantando a suspeita de um efeito direto das micobactérias nos ouvidos de pacientes com TB-R. No entanto, isso deve ser interpretado com certa cautela, uma vez que esses resultados podem ser um reflexo da tendência geral de audição nessa comunidade, especialmente porque não houve controles para comparação. Além do mais, os níveis de poluição sonora nessa comunidade são altos,[10,11] e isso pode ter relação com os limiares auditivos médios nessa população.

A grande maioria (94,7%) dos nossos pacientes tinha história de falha de tratamento medicamentoso. Os esquemas de tratamento utilizados anteriormente, que variaram em conteúdo e tempo de uso, incluíram os tuberculostáticos padrão de primeira linha utilizados na Nigéria (rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol). Esses medicamentos foram utilizados em um esquema de seis meses, compreendendo uma fase intensiva de dois meses e uma fase de continuação de quatro meses. A possibilidade de que problemas auditivos anteriores poderiam ser agravados pelo uso de aminoglicosídeos é uma questão a ser explorada. Pesquisadores haviam relatado uma incidência de ototoxicidade de até 1.7% entre pacientes com tuberculose em uso de terapia combinada padrão com tuberculostáticos.[12] Portanto, os limiares auditivos aumentados encontrados no presente estudo podem

estar parcialmente relacionados com os efeitos ototóxicos de um tratamento anterior com rifampicina ou isoniazida.

A prevalência de ototoxicidade entre pacientes com TB-R em tratamento na Europa e na Ásia foi de 28,0%[13] e 70,1%,[14] respectivamente. Vale observar que esses números citados não são valores audiométricos basais, e a ototoxicidade se baseia em critérios rigorosos, incluindo alterações audiométricas permanentes nos limiares auditivos, em frequências específicas. Pode ser suficiente afirmar que o nível de audição da maioria dos pacientes com TB-R em nossa coorte era subótimo. No entanto, uma preocupação mais séria em relação a essas altas prevalências de audição subótima são os efeitos e repercussões em longo prazo que elas poderiam ter na audição de pacientes que ainda vão estar em tratamento com aminoglicosídeos durante meses. Há uma tendência de agravamento da PA, com consequentes aumentos da proporção de pacientes com comprometimento auditivo. É conveniente considerar outras medicações além de aminoglicosídeos no tratamento da tuberculose, e pesquisas a esse respeito estão em andamento.

A maioria dos audiologistas define audiograma "basal" como aquele obtido em até duas semanas após o início do tratamento.[15] Isso é baseado na suposição de que alterações significativas nos limiares não teriam ocorrido em até duas semanas, mesmo se os pacientes tivessem iniciado a terapia. Além disso, a realização desse teste imediatamente após a admissão pode não ser possível por motivos de logística, e é melhor não atrasar o início da terapia em nosso cenário local. Apesar da exclusão dos dados dos pacientes com doenças do ouvido médio evidentes, como descarga do ouvido recorrente e membranas timpânicas perfuradas em decorrência de infecções supurativas no ouvido, 4,5% dos pacientes apresentaram evidências audiométricas de PA condutiva. É possível que isso se deva a deficiência subclínica do mecanismo de condução do ouvido médio. O tipo mais comum de padrão audiométrico encontrado em nossa amostra foi a PA neurossensorial, o que denotou o comprometimento das células ciliadas ou dos nervos cocleares. Há relatos de que a tuberculose afeta os nervos periféricos, causando neuropatias, especialmente durante os estágios tardios da infecção, embora a patogênese desse aspecto da doença permaneça controverso.[16] No entanto, diversos relatos sobre o comprometimento diferencial das células ciliadas cocleares se relacionam com patologias causadas por ototoxicidade induzida por medicamentos, bem como com PA relacionada à idade e PA induzida por ruído.

Ao se considerar audiogramas, três configurações de PA neurossensorial são descritas, a saber, configurações ascendente, plana e descendente. Em nosso estudo, a configuração mais comum foi a configuração ascendente, com PA em baixas frequências (PABF), também chamada de audiograma em "U" invertido. A PABF denota comprometimento de células ciliadas na volta apical da cóclea. Esse tipo de PA não é facilmente identificado por meio de sintomas em um cenário clínico, pois os sintomas são sutis, e, portanto, os audiologistas frequentemente o descrevem como assintomático. Os sons de baixa frequência são mais intensos e supostamente carregam menos informação do que os sons de alta frequência.[17] Uma pessoa com grau moderado de PABF pode não exibir nenhum sinal externo de PA, como não ouvir sons da fala ou ter padrões anormais de produção da fala. Assim, esses pacientes mantém uma inteligibilidade relativamente intacta. Além do mais, as informações de baixa frequência podem ser carregadas por fibras de alta frequência através da codificação temporal, limitando as pistas sugestivas de PABF a sintomas sutis, como dificuldades de audição em contexto grupal ou em local barulhento. Causas e fatores associados significativos para PABF incluem uma mutação do gene 1 da síndrome de Wolfram (uma doença autossômica recessiva denominada síndrome de Wolfram 1),[18] displasia de Mondini,[19] PA súbita,[20] doença de Ménière e infecções virais.[21] Pode ser precipitado supor que as micobactérias afetam as células ciliadas da mesma forma que as infecções virais, e, portanto, esse fenômeno necessita de maior esclarecimento.

A configuração audiométrica descendente, que representa a PA em altas frequências (PAAF), tem sido associada ao comprometimento auditivo induzido por ruído e à PA relacionada à idade (presbiacusia). Embora alguns dos pacientes de nossa amostra fossem idosos (≥ 60 anos de idade), nem todos os pacientes dessa faixa etária apresentavam PAAF. No entanto, as alterações auditivas relacionadas à idade tendem a começar a se manifestar por volta da quinta década de vida em nigerianos.[22] O avançar da idade e o alto nível de ruído em nossa comunidade podem ter causado PAAF em alguns dos pacientes de nossa amostra. A maior parte dos pacientes apresentou o mesmo padrão em ambos os ouvidos, sugerindo patologias semelhantes. Embora a tuberculose afete principalmente o parênquima pulmonar, seus efeitos em outros órgãos do corpo geralmente são sistêmicos. Os efeitos sistêmicos poderiam ser devidos à citopatia imunomediada ou à citopatia relacionada à vasculite,[16] e não à invasão direta de micobactérias nos ouvidos.

A maioria dos audiologistas está familiarizada com a classificação do grau de PA segundo a Organização Mundial da Saúde.[9] No presente estudo, a maioria dos pacientes apresentava grau leve de PA, que pode não ser perceptível no início. A exposição continua aos mesmos estímulos leva à progressão e piora da condição clínica dos pacientes, enquanto a administração de aminoglicosídeos injetáveis levará ao agravamento dos sintomas. Começando como uma alteração inicial temporária dos limiares, a ototoxicidade acaba levando a uma alteração permanente dos limiares, que é irreversível. Sugere-se, assim, que pacientes com qualquer forma de PA não devem tomar os aminoglicosídeos altamente ototóxicos desde o início, ou, alternativamente, esses pacientes devem passar por monitoração audiométrica com maior frequência para que se detectem alterações dos limiares rapidamente

e se façam os adequados ajustes antes que haja alteração permanente dos limiares. No entanto, a praticabilidade dessas sugestões em ambientes com poucos recursos é duvidosa. Mesmo assim, o presente estudo reforça a necessidade de medições audiométricas iniciais dos limiares auditivos. Defendemos medições audiométricas seriadas para todos os pacientes em terapia para qualquer forma de infecção tuberculosa.

Enquanto o processo judicial contra o prestador de assistência médica pode não ser particularmente comum no momento, a possibilidade não pode ser descartada. Existem alguns pacientes com PA que necessitarão de amplificação sonora, aparelhos de auxílio auditivo ou reabilitação auditiva. Esses pacientes devem iniciar tratamento com um medicamento como a capreomicina, que parece apresentar menor toxicidade[13] do que outros aminoglicosídeos, como a canamicina. No entanto, esses pacientes precisam ser educados sobre seus problemas auditivos, a preexistência de PA antes do início da terapia deve ser enfatizada, e as ações necessárias precisarão ser tomadas. A assistência prontamente disponível que prestamos a esses pacientes incluiu aparelhos auditivos gratuitos.

A descoberta de fatores associados a uma doença pode auxiliar o clínico no manejo da doença. Entre os fatores que foram explorados sobre as duas configurações audiométricas mais comuns no presente estudo, apenas o sexo masculino se mostrou associado tanto à configuração audiométrica ascendente quanto à descendente. Embora isso possa sinalizar alguma influência hormonal, é possível que essa seja um supersimplificação da situação. Alguns estudos observaram limiares auditivos comparativamente aumentados nos homens (em comparação com as mulheres), especialmente naqueles entre 20 e 69 anos de idade.[23-25] Park et al. relataram que os limiares auditivos nas frequências de 3 kHz, 4 kHz e 6 kHz apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os dois gêneros para pessoas com mais de 30 anos de idade, sendo que a frequência de 4 kHz foi responsável pela maior diferença significativa nessa amostra da população da Coreia do Sul.[26] Os fatores que foram atribuídos a isso incluem exposição a ruído ocupacional e de lazer, bem como o uso de analgésicos ou anti-inflamatórios não esteroidais, que ocorrem mais comumente em homens.[27]

Nenhum dos outros fatores estudados se mostrou associado às configurações ascendente ou descendente. Teoricamente, seria de se esperar que pacientes mais velhos, aqueles com história de falha de esquema medicamentoso, aqueles com menor peso corporal na admissão e aqueles coinfectados pelo HIV apresentassem piores limiares auditivos. Relatou-se, no entanto, que os riscos absolutos e os fatores de risco para eventos adversos (possivelmente incluindo PA) foram semelhantes entre pacientes infectados e não infectados pelo HIV tratados para TB-R em uma coorte de 57 pacientes na Namíbia.[28] Foi relatado que déficits auditivos em indivíduos infectados pelo HIV poderiam ser uma alteração auditiva central (e não periférica) que o audiograma de tons puros detecta.[29] De forma semelhante, pacientes infectados pelo HIV e virgens de tratamento antirretroviral não são mais susceptíveis a apresentar aumento de reações adversas graves aos medicamentos quando em uso de esquema antituberculose de segunda linha.[30] Isso reforça a necessidade de mais pesquisas sobre o assunto, especialmente quanto à ligação que resulta da TB-R e da infecção pelo HIV.

Os fatores associados ao comprometimento auditivo e às configurações audiométricas em pacientes com TB-R podem ser mais bem esclarecidos por meio de estudos controlados e aleatorizados. Esses estudos devem realizar análises comparativas entre indivíduos normais, pacientes com tuberculose e aqueles com TB-R. A falta desse tipo de análise continua sendo a principal limitação do presente estudo. Vale também observar que a avaliação do índice de massa corporal dos pacientes na admissão teria representado melhor o estado nutricional do que o peso corporal.[31] Além disso, a avaliação audiométrica basal deve idealmente ser realizada antes do começo da terapia. Mesmo considerando essas limitações, o presente estudo sugere que, na apresentação, a maioria dos pacientes com TB-R na Nigéria apresentava PA neurossensorial leve bilateralmente e configurações audiométricas ascendentes ou descendentes, sendo o gênero masculino o único fator associado a essas configurações.

REFERÊNCIAS

1. Sanchez-Padilla E, Ardizzoni E, Sauvageot D, Ahoua L, Martin A, Varaine F, et al. Multidrug- and isoniazid-resistant tuberculosis in three high HIV burden African regions. Int J Tuberc Lung Dis. 2013;17(8):1036-42. https://doi.org/10.5588/ijtld.12.0842
2. Nigeria. Federal Ministry of Health. National DR-TB prevalence survey report. Abuja: Nigeria; 2011. p. 14-5.
3. Dinic L, Akande P, Idigbe EO, Ani A, Onwujekwe D, Agbaji O, et al. Genetic determinants of drug-resistant tuberculosis among HIV-infected patients in Nigeria. J Clin Microbiol. 2012;50(9):2905-9. https://doi.org/10.1128/JCM.00982-12
4. Singh N, Sidiq Z, Bhalla M, Myneedu VP, Sarin R. Multi-drug resistant tuberculosis among category I treatment failures–a retrospective study. Indian J Tuberc. 2014;61(2):148-51.
5. Marahatta SB Multi-drug resistant tuberculosis burden and risk factors: an update. Kathmandu Univ Med J (KUMJ). 2010;8(29):116-25. https://doi.org/10.3126/kumj.v8i1.3234
6. Zhang HQ, Xi XE, Wang YL, Han W, Zhang CX, Jiao JH. Side effects of tuberculosis treatment with fixed-dose combinations. J Biol Regul Homeost Agents. 2015;29(2):379-88.
7. Vasconcelos KA, Lima MA, Frota S, Ruffino Netto A, Kritski AL. Audiometric evaluation of patients treated for pulmonary tuberculosis. J Bras Pneumol. 2012;38(1):81-7. https://doi.org/10.1590/S1806-37132012000100012
8. Akkara SA, Singhania A, Akkara AG, Shah A, Adalja M, Chauhan N. A Study of Manifestations of Extrapulmonary Tuberculosis in the ENT Region. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg. 2014;66(1):46-50. https://doi.org/10.1007/s12070-013-0661-7
9. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization [cited 2016 Jun 1]. Prevention of blindness and deafness. Grades of hearing impairment [About 2 screens]. Available from: http://www.who.int/pbd/deafness/hearing_impairment_grades/en/

10. Sogebi OA, Amoran OE, Iyaniwura CA, Oyewole EA. Awareness and attitudes to noise and its hazards in motor parks in a sub-urban Nigerian town. Niger Postgrad Med J. 2014;21(1):40-5.
11. Oyedepo OS, Saadu AA. A comparative study of noise pollution levels in some selected areas in Ilorin Metropolis, Nigeria. Environ Monit Assess. 2009;158(1-4):155-67. https://doi.org/10.1007/s10661-008-0570-5
12. Gülbay BE, Gürkan OU, Yildiz OA, Onen ZP, Erkekol FO, Başçioğlu A, et al. Side effects due to primary antituberculosis drugs during the initial phase of therapy in 1149 hospitalized patients for tuberculosis. Respir Med. 2006;100(10):1834-42. https://doi.org/10.1016/j.rmed.2006.01.014
13. Sturdy A, Goodman A, José RJ, Loyse A, O'Donoghue M, Kon OM, et al. Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) treatment in the UK: a study of injectable use and toxicity in practice. J Antimicrob Chemother. 2011;66(8):1815-20. https://doi.org/10.1093/jac/dkr221
14. Javadi MR, Abtahi B, Gholami K, Safari Moghadam B, Tabarsi P, Salamzadeh J. The Incidence of Amikacin Ototoxicity in Multidrug-Resistant Tuberculosis Patients. Iran J Pharm Res. 2011;10(4):905-11.
15. Duggal P, Sarkar M. Audiologic monitoring of multi-drug resistant tuberculosis patients on aminoglycoside treatment with long term follow-up. BMC Ear, Nose Throat Disord. 2007; 7:5. https://doi.org/10.1186/1472-6815-7-5
16. Warpe BM, Poflee SV, Pande NP, Shrikhande AV. Tuberculous neuritis: a rare sequel of a common disease. Indian J Pathol Microbiol. 2014;57(1):69-71. https://doi.org/10.4103/0377-4929.130902
17. Salminen NH. Human cortical sensitivity to interaural level differences in low- and high-frequency sounds. J Acoust Soc Am. 2015;137(2):EL190-3. https://doi.org/10.1121/1.4907736
18. Gene identified for low-frequency hearing loss. Hear J. 2002;55(3):7-8. https://doi.org/10.1097/01.HJ.0000293475.07402.ee
19. Parving A. Inherited low-frequency hearing loss. A new mixed conductive/sensorineural entity? Scand Audiol. 1984;13(1):47-56. https://doi.org/10.3109/01050398409076257
20. Mattox D, Simmons E. Natural history of sudden sensorineural hearing loss. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1977;86(4 Pt 1):463-80. https://doi.org/10.1177/000348947708600406
21. Djupesland G, Flottorp G, Degré M, Stien R, Skrede S. Cochlear hearing loss and viral infection. Acta Otolaryngol. 1979;87(3-4):247-54. https://doi.org/10.3109/00016487909126416
22. Sogebi OA, Olusoga-Peters OO, Oluwapelumi O. Clinical and audiometric features of presbycusis in Nigerians. Afr Health Sci. 2013;13(4):886-92. https://doi.org/10.4314/ahs.v13i4.4
23. Dreisbach LE, Kramer SJ, Cobos S, Cowart K. Racial and gender effects on pure-tone thresholds and distortion-product otoacoustic emissions (DPOAEs) in normal hearing young adults. Int J Audiol. 2007;46(8):419-26. https://doi.org/10.1080/14992020701355074
24. Bahng J, Lee J. Hearing Thresholds for a Geriatric Population Composed of Korean Males and Females. J Audiol Otol. 2015;19(2):91-6. https://doi.org/10.7874/jao.2015.19.2.91
25. Baraldi Gdos S, de Almeida LC, Borges AC. Hearing loss in aging. Braz J Otorhinolaryngol. 2007;73(1) :58-64. https://doi.org/10.1016/S1808-8694(15)31123-X
26. Park YH, Shin SH, Byun SW, Kim JY. Age- and Gender-Related Mean Hearing Threshold in a Highly-Screened Population: The Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2010-2012. PLoS One. 2016;11(3):e0150783. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0150783
27. Dalton DS, Cruickshanks KJ, Wiley TL, Klein BE, Klein R, Tweed TS. Association of leisure-time noise exposure and hearing loss. Audiology. 2001; 40(1):1-9. https://doi.org/10.3109/00206090109073095
28. Sagwa E, Ruswa N, Musasa JP, Mantel-Teeuwisse AK. Adverse events during treatment of drug-resistant tuberculosis: a comparison between patients with or without human immunodeficiency virus co-infection. Drug Saf. 2013;36(11):1087-96. https://doi.org/10.1007/s40264-013-0091-1
29. Maro II, Moshi N, Clavier OH, MacKenzie TA, Kline-Schoder RJ, Wilbur JC, et al. Auditory impairments in HIV-infected individuals in Tanzania. Ear Hear. 2014;35(3):306-17. https://doi.org/10.1097/01.aud.0000439101.07257.ed
30. Van der Walt M, Lancaster J, Odendaal R, Davis JG, Shean K, Farley J. Serious treatment related adverse drug reactions amongst anti-retroviral naïve MDR-TB patients. PLoS One. 2013;8(4):e58817. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058817
31. Putri FA, Burhan E, Nawas A, Soepandi PZ, Sutoyo DK, Agustin H, et al. Body mass index predictive of sputum culture conversion among MDR-TB patients in Indonesia. Int J Tuberc Lung Dis. 2014;18(5):564-70. https://doi.org/10.5588/ijtld.13.0602

J Bras Pneumol. 2017;43(3):202-207
http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37562015000000316

Medidas eficazes de controle do tabagismo: concordância entre estudantes de medicina

Stella Regina Martins[1], Renato Batista Paceli[1], Marco Antônio Bussacos[2], Frederico Leon Arrabal Fernandes[1], Gustavo Faibischew Prado[1], Elisa Maria Siqueira Lombardi[1], Mário Terra-Filho[1], Ubiratan Paula Santos[1]

1. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
2. Fundação Jorge Duprat Figueiredo de Segurança e Medicina do Trabalho – FUNDACENTRO – São Paulo (SP) Brasil.

Recebido: 24 novembro 2015.
Aprovado: 17 março 2017.

Trabalho realizado na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Determinar o grau de concordância com medidas eficazes de controle do tabaco recomendadas pela Organização Mundial da Saúde e avaliar as atitudes, o conhecimento e as crenças a respeito do tabagismo em alunos do terceiro ano de medicina da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em São Paulo (SP). **Métodos:** Entre 2008 e 2012, todos os alunos do terceiro ano de medicina foram convidados a preencher um questionário autoaplicável baseado na *Global Health Professions Student Survey* e em seus módulos adicionais. **Resultados:** A amostra consistiu em 556 estudantes. O grau de concordância com as recomendações da Organização Mundial da Saúde foi alto, à exceção de "receberam treinamento a respeito de cessação do tabagismo" e "aumentar os impostos é uma medida eficaz para reduzir a prevalência do tabagismo". A maioria dos estudantes relatou que concorda com a proibição da venda de produtos do tabaco a menores de idade (95%), acredita que os médicos são modelos de comportamento para seus pacientes (84%) e acredita que deveriam aconselhar seus pacientes a parar de fumar cigarros (96%) e de usar outros produtos do tabaco (94%). No tocante aos métodos de cessação do tabagismo, observamos que a maioria dos estudantes sabe mais sobre terapia de reposição da nicotina do que sobre terapias não nicotínicas (93% vs. 53%). Apenas 37% dos participantes estavam cientes da importância de material educacional antitabagismo, e apenas 31% relataram que acreditam na eficácia de incentivar seus pacientes, durante as consultas médicas, a parar de fumar. Em nossa amostra, a prevalência de tabagismo atual foi de 5,23%; entretanto, 43,82% dos participantes relataram ter experimentado fumar tabaco com um narguilé. **Conclusões:** Nossos resultados revelaram a necessidade de deixar claro para os alunos do terceiro ano de medicina o quão importante é aumentar os preços e impostos dos produtos do tabaco. É também preciso conscientizar os alunos dos perigos de experimentar outros produtos do tabaco que não os cigarros, particularmente o narguilé.

Descritores: Produtos do tabaco; Política de saúde; Educação de graduação em medicina; Conhecimentos, atitudes e prática em saúde.

INTRODUÇÃO

Há uma década, a Organização Mundial da Saúde criou a Convenção-Quadro para o Controle do Tabaco, a primeira convenção internacional de saúde pública cujo objetivo é diminuir a morbidade e mortalidade do tabaco.[1] O tabagismo continua a ser um importante problema de saúde pública, pois é a principal causa evitável de morbidade e mortalidade prematura. No século passado, o uso do tabaco matou 100 milhões de pessoas e, se os padrões de tabagismo permanecerem como estão atualmente, matará cerca de 1 bilhão de pessoas no século XXI.[1] O uso do tabaco foi também reconhecido como um dos principais fatores de risco de doenças não transmissíveis.[1] Para alcançar a abstinência, os fumantes precisam de repetidas tentativas de parar de fumar, pois lapsos e recaídas são frequentes durante o tratamento. Por isso, a dependência de nicotina está sendo considerada uma doença crônica.[2]

Com base em evidências e melhores práticas, a Organização Mundial da Saúde elaborou também diretrizes que fornecem algumas medidas para ajudar os países a implantar e administrar políticas de controle do tabaco. Essas medidas são denominadas MPOWER, um acrônimo que significa ***M****onitoring tobacco use* (Monitorar o uso do tabaco); ***P****rotecting people from tobacco smoke* (Proteger as pessoas da fumaça do tabaco); ***O****ffering help to quit tobacco use* (Oferecer ajuda para abandonar o uso do tabaco); ***W****arning about the dangers of tobacco* (Alertar sobre os perigos do tabaco); ***E****nforcing bans on tobacco advertising* (Fazer cumprir a proibição da propaganda do tabaco) e ***R****aising taxes on tobacco products* (Aumentar os impostos dos produtos do tabaco).[3]

As faculdades de medicina precisam treinar seus futuros médicos quanto às políticas de saúde pública para controle do tabaco, a fim de reduzir o início do tabagismo e sua morbidade e mortalidade. No futuro, esperamos que os aspirantes a médicos sejam capazes de desempenhar um papel importante e único na prevenção do início do tabagismo e na diminuição da prevalência do tabagismo por meio de aconselhamento, encorajamento e ajuda para que seus pacientes parem de fumar.

Endereço para correspondência:
Stella Regina Martins. Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, 8º andar, bloco B, CEP 05403-900, São Paulo, SP, Brasil.
Tel.: 55 11 2661-5191. Fax: 55 11 2661-5990. E-mail: stellamartins@uol.com.br ou pneubiratan@incor.usp.br
Apoio financeiro: Nenhum.

BY-NC © 2017 Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia
ISSN 1806-3713

Pelos motivos supracitados, o artigo 12 da Convenção-Quadro para o Controle do Tabaco[4] determina que os currículos das faculdades de medicina devem incluir controle do tabaco, proporcionando aos alunos um treinamento eficaz e apropriado.

Os objetivos do presente estudo foram determinar o grau de concordância com as medidas MPOWER da Organização Mundial da Saúde entre alunos do terceiro ano de medicina da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em São Paulo (SP), e avaliar suas atitudes, conhecimentos e crenças a respeito do tabagismo.

MÉTODOS

Entre 2008 e 2012, alunos do terceiro ano de medicina da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo foram convidados a preencher um questionário autoaplicável baseado em uma pesquisa padronizada de base escolar para alunos do terceiro ano de medicina — a *Global Health Professions Student Survey* — e em seus módulos adicionais.[5] A participação foi voluntária, e o preenchimento do questionário ocorreu durante as aulas regulares. Durante o período de estudo, o currículo de medicina permaneceu o mesmo. Todos os alunos que concordaram em participar assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido. O comitê local de ética em pesquisa aprovou o estudo (nº 0277/08).

Os alunos que relataram ter fumado 100 cigarros ou mais ao longo de sua vida e que ainda fumavam no momento da pesquisa foram considerados fumantes. Aqueles que disseram que já tinham experimentado narguilé e outras formas de uso de tabaco (que relataram ter dado pelo menos algumas tragadas, por exemplo) fizeram parte do grupo de experimentação desses produtos.

Foram realizadas análises descritivas e comparações das proporções de respostas positivas entre fumantes e não fumantes. Usamos o teste do qui-quadrado ou o teste exato de Fisher, quando apropriado, para verificar associações entre variáveis. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. Os dados foram analisados com o programa *Statistical Analysis System*, versão 9.0 (SAS Institute Inc., Cary, NY, EUA).

RESULTADOS

De um total de 900 alunos, 556 (62%) preencheram o questionário. O número de respostas frequentemente variou porque nem todos os participantes responderam a todas as perguntas relativas a cada medida MPOWER. A média de idade dos participantes (n = 548) foi de 22,24 ± 2,85 anos (sexo masculino) e 21,90 ± 2,17 anos (sexo feminino).

Todos os fumantes da amostra concordaram que é importante monitorar o tabagismo e registrá-lo no prontuário médico de seus pacientes (Tabela 1). Mais de 90% dos aspirantes a médicos concordaram que é necessário proteger a população da exposição passiva à fumaça do tabaco. No entanto, poucos alunos relataram ter recebido treinamento a respeito de cessação do tabagismo para ajudá-los com seus futuros pacientes fumantes. Quase a maioria dos alunos tinha sido alertada sobre os efeitos nocivos do tabagismo na saúde. Mais de 80% de todos os participantes apoiaram a proibição total de patrocínios, promoções e propaganda de produtos do tabaco. No entanto, apenas alguns alunos concordaram que aumentar os impostos é uma medida eficaz para reduzir a prevalência do tabagismo. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre homens e mulheres no tocante a qualquer uma das seis medidas MPOWER.

A maioria dos participantes afirmou concordar com a medida que protege os menores de idade de comprar produtos do tabaco (Tabela 2). Quase todos os fumantes e não fumantes concordaram que eles deveriam receber treinamento específico a respeito de cessação do tabagismo e que é importante aconselhar seus pacientes a parar de fumar. Embora a proporção de não fumantes que disseram acreditar que os profissionais de saúde são modelos de comportamento para seus pacientes e o público tenha sido maior que a de fumantes com a mesma opinião (84,60% vs. 78,57%), a diferença não foi significativa. Mais de

Tabela 1. Concordância com as medidas MPOWER[a] em estudantes de medicina fumantes e não fumantes.[b]

Medida	Grupo[c]		p*	Total
	Fumante n/N (%)	Não fumante n/N (%)		n/N (%)
Monitoring (Monitorar): registro em prontuário médico	28/28 (100,00)	499/507 (98,42)	NS	527/535 (98,50)
Protecting (Proteger): proibição do tabagismo em todos os locais públicos fechados	27/27 (100,00)	477/502 (95,02)	NS	504/529 (95,27)
Offering (Oferecer): receberam treinamento a respeito de cessação do tabagismo	9/28 (32,14)	111/505 (21,98)	NS	120/533 (22,51)
Warning (Alertar): foram instruídos sobre os riscos à saúde relacionados com o tabagismo	27/28 (96,43)	493/507 (97,24)	NS	520/535 (97,20)
Enforcing (Fazer cumprir): proibição total de propaganda, promoção e patrocínio	22/28 (78,57)	411/500 (82,20)	NS	433/528 (82,01)
Raising (Aumentar): aumentar os impostos é uma medida eficaz para reduzir a prevalência do tabagismo	11/28 (39,29)	169/506 (33,40)	NS	180/534 (33,71)

NS: não significante. [a]Organização Mundial da Saúde.[3] [b]Alguns denominadores variam em virtude de dados incompletos. [c]Fumantes/não fumantes de cigarros. *Teste do qui-quadrado.

90% dos participantes concordaram que os médicos deveriam rotineiramente aconselhar seus pacientes a parar de fumar e de usar outros produtos do tabaco, além de acreditarem que a atitude de dar esse tipo de conselho aumenta as chances de parar de fumar. Os alunos não fumantes relataram que acreditam que os profissionais de saúde que fumam são menos propensos a aconselhar seus pacientes a parar de fumar ($p < 0,05$). Metade dos fumantes e menos da metade dos não fumantes relataram ter discutido os motivos pelos quais alguém começa a fumar. Menos de 40% dos participantes relataram que lhes fora ensinada a importância de oferecer a seus pacientes material educacional sobre a cessação do tabagismo.

No tocante às questões relacionadas com o tratamento, tanto os fumantes como os não fumantes mostraram maior conhecimento das terapias de substituição da nicotina que de outros tipos de terapias de cessação do tabagismo. Apenas um terço dos participantes relatou que acredita na importância de incentivar os fumantes, durante as consultas médicas, a parar de fumar. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre homens e mulheres no tocante às atitudes e ao conhecimento a respeito do tabagismo.

A prevalência de tabagismo atual foi baixa (5,23%); no entanto, a prevalência de experimentação de charutos, cachimbos, cigarrilhas e outros produtos do tabaco (21,23%) e a prevalência de experimentação de narguilé (43,82%) foram maiores (Tabela 3). Essas prevalências foram significativamente maiores nos homens.

A Tabela 4 mostra que menos de 20% dos participantes foram passivamente expostos à fumaça do tabaco em seus domicílios. Embora a diferença não tenha sido significativa, a análise revelou que os homens foram menos expostos ao tabagismo passivo que as mulheres: nenhum dia de exposição passiva à fumaça do tabaco (79,83% vs. 82,97%) e cinco ou mais dias de exposição passiva (9,44% vs. 7,57%).

DISCUSSÃO

Futuros médicos devem ser capacitados para assumir seu papel no controle do tabaco. Para que isso aconteça, eles precisam aprender as seis mais eficazes medidas

Tabela 2. Atitudes, conhecimento e crenças a respeito do tabagismo em estudantes de medicina fumantes e não fumantes.[a]

Questões relativas ao tabagismo no currículo de medicina	Grupo[b]		p*	Total
	Fumante n/N (%)	Não fumante n/N (%)		n/N (%)
1. As vendas a menores de idade deveriam ser proibidas?	26/28 (92,86)	479/502 (95,42)	NS	505/530 (95,28)
2. Os profissionais de saúde deveriam receber treinamento específico a respeito de técnicas de cessação do tabagismo?	26/28 (92,86)	482/503 (95,83)	NS	508/531 (95,67)
3. Os profissionais de saúde servem de modelo de comportamento para seus pacientes e o público?	22/28 (78,57)	423/500 (84,60)	NS	445/528 (84,28)
4. Os profissionais de saúde deveriam rotineiramente aconselhar seus pacientes fumantes a parar de fumar?	28/28 (100,00)	481/503 (95,63)	NS	509/531 (95,86)
5. Os profissionais de saúde deveriam aconselhar rotineiramente seus pacientes que usam outros produtos do tabaco que não os cigarros a parar de usar esses produtos?	28/28 (100,00)	471/503 (93,64)	NS	499/531 (93,97)
6. Os profissionais de saúde deveriam dar aos pacientes informações sobre a cessação do tabagismo?	28/28 (100,00)	501/503 (99,60)	NS	529/531 (99,62)
7. As possibilidades de cessação do tabagismo aumentam se um profissional de saúde fornece aconselhamento?	26/28 (92,86)	454/495 (91,72)	NS	480/523 (91,78)
8. Os profissionais de saúde fumantes tendem a aconselhar menos frequentemente seus pacientes quanto à cessação do tabagismo?	12/27 (44,44)	321/502 (63,94)	< 0,05	333/529 (62,95)
9. Você discutiu sobre os motivos pelos quais as pessoas fumam durante suas aulas de medicina?	14/28 (50)	248/507 (48,92)	NS	262/535 (48,97)
10. Durante suas aulas de medicina, você foi ensinado sobre a importância de fornecer materiais educacionais para estimular a cessação do tabagismo?	9/28 (32,14)	190/505 (37,62)	NS	199/533 (37,34)
11. Ouviu falar sobre o tratamento para cessação do tabagismo com reposição de nicotina (adesivos e goma de mascar)?	26/28 (92,86)	473/507 (93,29)	NS	499/535 (93,27)
12. Ouviu falar sobre o tratamento para cessação do tabagismo com bupropiona ou nortriptilina?	17/28 (60,71)	266/505 (52,67)	NS	283/533 (53,10)
13. Você acredita que, durante as consultas médicas, encorajar os fumantes a pensar sobre tentar parar de fumar seja um método eficaz para a cessação do tabagismo?	9/28 (32,14)	159/507 (31,36)	NS	168/535 (31,40)

NS: não significante. [a]Alguns denominadores variam em virtude de dados incompletos. [b]Fumantes/não fumantes de cigarros. *Teste do qui-quadrado.

Tabela 3. Prevalência de tabagismo e experimentação de tabaco em estudantes de medicina, por sexo.[a]

Uso de tabaco	Feminino n/N (%)	Masculino n/N (%)	p*	Total n/N (%)
Fumantes de cigarros[b]	5/227 (2,20)	23/308 (7,47)	< 0,01	28/535 (5,23)
Outras formas de experimentação (charutos, cachimbos, cigarrilhas, tabaco mascado e rapé)[c]	23/235 (9,79)	94/316 (29,75)	< 0,0001	117/551 (21,23)
Experimentação de narguilé com tabaco[c]	86/235 (36,60)	155/315 (49,21)	< 0,005	241/550 (43,82)

NS: não significante. [a]Alguns denominadores variam em virtude de dados incompletos. [b]Aqueles que fumaram 100 ou mais cigarros ao longo de sua vida e que relataram ser fumantes de cigarros no momento. [c]Uso do produto uma vez na vida ou mais. *Teste do qui-quadrado.

Tabela 4. Prevalência de exposição passiva à fumaça do tabaco em casa nos últimos sete dias em estudantes de medicina fumantes e não fumantes.[a]

Exposição passiva ao fumo, dias	Grupo[b]		p*	Total
	Fumante n/N (%)	Não fumante n/N (%)		n/N (%)
0	20/28 (71,43)	413/502 (82,27)	NS	433/530 (81,70)
1-2	1/28 (3,57)	11/502 (2,19)	NS	12/530 (2,26)
3-4	2/28 (7,14)	39/502 (7,77)	NS	41/530 (7,74)
≥ 5	5/28 (17,86)	39/502 (7,77)	NS	44/530 (8,30)

NS: não significante. [a]Alguns denominadores variam em virtude de dados incompletos. [b]Fumantes/não fumantes de cigarros. *Teste do qui-quadrado.

de políticas públicas para controlar a epidemia do tabaco e receber treinamento a respeito de cessação do tabagismo durante o curso de medicina.

O presente estudo revelou um alto grau de concordância com a maioria das medidas MPOWER. No terceiro ano da faculdade de medicina, os alunos já haviam sido devidamente informados sobre a importância de monitorar o tabagismo dos pacientes e registrá-lo no prontuário médico a fim de investigar e medir a prevalência do tabagismo na população; houve um desfecho semelhante em um estudo realizado na Universidade de Malta.[6]

Os estudantes que compuseram nossa amostra estavam mais cientes da importância de proteger as pessoas do tabagismo passivo (95,2%) do que estudantes de medicina na Alemanha (80%), Polônia (74,5%) e Espanha (73,9%).[7] Além disso, mostraram ter conhecimento suficiente dos danos causados pelo tabagismo; relataram que, na faculdade de medicina, foram instruídos sobre os riscos à saúde relacionados com o tabagismo. É possível que esse conhecimento advenha também das políticas de saúde pública; desde 1988, todas as embalagens de produtos do tabaco no Brasil trazem advertências de saúde. Em 2001, iniciou-se o primeiro ciclo de imagens de advertência cobrindo 100% de um lado dos maços de cigarros e também em pontos de venda. Estamos atualmente no terceiro ciclo de imagens de advertência.[8-10]

A aplicação da proibição total da promoção e patrocínio de produtos do tabaco foi consensual. Essa geração não foi vítima da publicidade da indústria do tabaco, pois o patrocínio de qualquer propaganda do tabaco, exceto nos pontos de venda, está proibido no Brasil desde 2000.[8-10] Por outro lado, nossa amostra de estudantes mostrou saber pouco sobre alguns dos tópicos relacionados com o treinamento a respeito de cessação do tabagismo. Nosso resultado ruim foi semelhante ao de um estudo realizado na Itália.[11] Talvez esses achados possam ser explicados pelo fato de que os participantes ainda estavam no início de seu curso de medicina e, portanto, ainda não haviam sido instruídos sobre o tratamento para parar de fumar.

No tocante à importância de aumentar os impostos do tabaco, os resultados mostraram que poucos estudantes de medicina concordam com essa importante recomendação, o que mostra que seu conhecimento do tema é pequeno. Aumentar os impostos e os preços dos produtos do tabaco é uma das medidas mais eficazes para reduzir o início do tabagismo entre os jovens, além de ser significativamente eficaz em reduzir o consumo.[4] O Sistema Brasileiro de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico realizou duas pesquisas (em 2006 e 2013) com fumantes de 18 anos de idade ou mais, as quais mostraram que a prevalência do tabagismo diminuiu de 15,72% para 11,30%.[12] De acordo com o Projeto Internacional de Avaliação da Política de Controle do Tabaco/Brasil, os impostos aumentaram os preços dos produtos do tabaco em 30% em 2007 e os impostos sobre os preços de varejo aumentaram para 65% em 2009. Isso pode ter tido um impacto na diminuição da prevalência do tabagismo.[8] Os jovens são duas ou três vezes mais afetados por aumentos de impostos e preços que os fumantes mais velhos.[13] Essas medidas reduzem suas chances de passar da experimentação do tabaco à dependência. Os estudantes de medicina são os profissionais de saúde do futuro e precisam saber que essa é a medida de saúde pública mais importante para o controle do tabaco.[4,10] Esse tema deve ser ensinado nas faculdades de medicina, e mais discussões sobre o tema devem ser incentivadas a fim de reforçar a compreensão dos futuros médicos a respeito do impacto positivo dessas

medidas. Podemos observar no presente estudo e em outro realizado em quatro países europeus[7] que há uma tendência à conscientização e aprovação da proibição da venda de tabaco para menores. Nossa pesquisa levantou outro ponto interessante, pois quase todos os participantes reconheceram que a formação específica em técnicas de cessação do tabagismo é relevante para sua educação. O mesmo resultado foi obtido em um estudo realizado na Índia.[14]

Os resultados mostraram uma tendência quando os estudantes de medicina reconheceram que servem de modelo de comportamento para a população geral. Os participantes relataram que deveriam oferecer rotineiramente a seus pacientes que fumam cigarros e usam outros produtos do tabaco conselhos ou informações sobre parar de fumar e que as possibilidades de cessação do tabagismo aumentam com a intervenção motivacional. Portanto, para melhorar a eficácia dos alunos de medicina como modelos de comportamento, as faculdades de medicina precisam ter um currículo de graduação abrangente que ensine a prevenção e cessação do tabagismo. Esses resultados foram também obtidos em outros estudos.[7,14,15]

Os médicos dedicam suas vidas a cuidar do maior patrimônio humano; por isso, infelizmente têm pouco tempo para cuidar de sua própria saúde. Os achados mostraram significância estatística no tocante à opinião dos participantes a respeito da importância do hábito de fumar dos profissionais de saúde. Em comparação com os fumantes, os estudantes que não fumavam relataram mais frequentemente que profissionais de saúde que fumam têm menos chances de aconselhar seus pacientes fumantes a parar de fumar. Como a nicotina é uma substância que causa dependência, é importante ressaltar que as faculdades de medicina desempenham um papel ético ao oferecer a seus alunos motivados tratamento para que deixem de fumar.[12,16,17]

Menos da metade dos participantes disseram que, durante as aulas, discutiram os motivos pelos quais as pessoas fumam; isso corrobora os achados de outro estudo, o qual apresentou resultados ligeiramente superiores aos nossos.[6] Enfatizamos que instruir os alunos sobre os desencadeadores do uso do tabaco é essencial para uma abordagem correta e abrangente do tabagismo.

Apenas um pouco mais de um terço dos participantes relatou que lhes fora ensinado que material educacional constitui um apoio eficaz para a cessação do tabagismo. Isso mostra que essa questão não foi abordada tão eficazmente como o foi na Universidade de Malta.[6]

As questões a respeito do tratamento farmacológico para ajudar na cessação do tabagismo revelaram que a maioria dos participantes conhecia bem as terapias de reposição da nicotina, resultado semelhante aos obtidos na Alemanha e inferior aos obtidos na Espanha.[7] Além disso, mais da metade dos participantes de nossa pesquisa já tinha ouvido falar a respeito de terapias não nicotínicas para a cessação do tabagismo; nossos resultados foram muito mais significativos que os do estudo europeu.[7]

No presente estudo, a prevalência do tabagismo entre os participantes foi menor em comparação com os resultados de um estudo realizado na Índia (5,23% vs. 13,4%)[14]; além disso, em nosso estudo, a proporção de estudantes de medicina que experimentaram outros produtos do tabaco que não os cigarros foi quase metade da relatada naquele estudo (21,23% vs. 40,5%). No entanto, a frequência de experimentação de narguilé foi significativamente maior entre nossos estudantes de medicina (43,82%) do que entre estudantes de medicina na Turquia e no Líbano (28,6% e 29,5%, respectivamente).[18]

Embora a grande maioria de nossos estudantes de medicina tenha reconhecido a importância do aconselhamento sobre cessação do tabagismo (e do uso de qualquer produto do tabaco), mais de 40% já haviam fumado narguilé com tabaco. Entre os jovens, há uma crença comum de que o narguilé é menos prejudicial à saúde que os cigarros tradicionais. Campanhas educativas e de advertência sobre os danos causados pelo uso e experimentação desses tipos de produtos são urgentes.

Em 2009, o estado de São Paulo promulgou a Lei Antifumo, criando ambientes sem fumaça e proibindo o uso de qualquer produto fumígeno, derivado ou não do tabaco, em todos os locais fechados públicos e privados. Nosso estudo foi realizado entre 2008 e 2012, isto é, a maior parte da pesquisa foi realizada após a lei ter entrado em vigor no estado, onde se localiza nossa faculdade de medicina. Durante esse período, várias campanhas educacionais foram realizadas para alertar a população sobre os danos causados pela exposição passiva à fumaça do tabaco. É possível que isso tenha tido um efeito positivo nos resultados do presente estudo.[9,19]

A principal limitação do presente estudo foi que ele envolveu alunos do terceiro ano de medicina, que talvez não tenham recebido todas as informações e treinamento a respeito de programas de cessação do tabagismo. Espera-se que esses tópicos sejam cobertos até o fim dos cursos de graduação em medicina. Estudos nos quais se comparem o currículo do terceiro ano de medicina com o do último ano ainda não foram realizados.

As políticas públicas de controle do tabaco exigem que os futuros médicos estejam preparados para assumir seu papel-chave na prevenção do início do tabagismo e na promoção da cessação do tabagismo. Os resultados do presente estudo são encorajadores; entretanto, precisamos deixar claro para nossos alunos o quão importante é aumentar os preços e impostos dos produtos do tabaco. Precisamos também conscientizar os alunos dos perigos de experimentar outros produtos do tabaco que não os cigarros, particularmente o narguilé. Outro ponto que merece mais atenção e deveria ser abordado mesmo no terceiro ano de medicina diz respeito aos motivos pelos quais as pessoas fumam e a importância

de fornecer material educacional para a população. Finalmente, é altamente recomendável que as faculdades de medicina implantem treinamento para tratamento de dependência de nicotina e reforcem a importância de uma abordagem contínua, durante as consultas médicas, para motivar os fumantes a parar de fumar.

REFERÊNCIAS

1. Eriksen M, Mackay J, Schluger N, Gomeshtapeh FI, Drope J. The Tobacco Atlas, 5th edition [monograph on the Internet]. Atlanta: American Cancer Society; 2015 [cited 2017 Jan 11]. [Adobe Acrobat document, 46p.]. Available from: http://3pk43x313ggr4cy0lh3tctjh.wpengine.netdna-cdn.com/wp-content/uploads/2015/03/TA5_2015_WEB.pdf
2. Fiore MC, Bailey WC, Cohen SJ, Dorfman SF, Goldstein MG, Gritz ER, et al. Clinical Practice Guideline. Treating Tobacco Use and Dependence. [monograph on the Internet]. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service; 2000 [cited 2017 Jan 11]. [Adobe Acrobat document, 196p.]. Available from: http://www.treatobacco.net/en/uploads/documents/Treatment%20Guidelines/USA%20treatment%20guidelines%20in%20English%202000.pdf
3. World Health Organization; Framework Convention on Tobacco Control. Tobacco Free Initiative (TFI) MPOWER. Geneva: World Health Organization; 2013.
4. Framework Convention on Tobacco Control; World Health Organization. Adopted guidelines. Geneva: World Health Organization; 2013.
5. Global Tobacco Surveillance System Collaborating Group. Global Tobacco Surveillance System (GTSS): purpose, production, and potential. J Sch Health. 2005;75(1):15-24. https://doi.org/10.1111/j.1746-1561.2005.tb00004.x
6. Cauchi D, Mamo J. Smoking health professional student: an attitudinal challenge for health promotion? Int J Environ Res Public Health. 2012;9(7):2550-61. https://doi.org/10.3390/ijerph9072550
7. La Torre G, Saulle R, Unim B, Angelillo IF, Baldo V, Bergomi M, et al. Knowledge, attitudes, and smoking behaviours among physicians specializing in public health: a multicentre study. Biomed Res Int. 2014;2014:516734. https://doi.org/10.1155/2014/516734
8. International Tobacco Control Policy Evaluation Project [homepage on Internet]. Waterloo, Canada: University of Waterloo [updated 2015 Mar 1; cited 2017 Jan 11]. Brazil Timeline of Tobacco Control Policies and ITC Surveys [Adobe Acrobat document, 1p.]. Available from: http://www.itcproject.org/sites/default/files/files/BR%20%28MB-March11,2015%29.pdf
9. Campaign for Tobacco-Free Kids [homepage on the Internet]. Washington, DC: the Campaign [cited 2017 Jan 11]. Tobacco Control Success Story: Brazil [Adobe Acrobat document, 2p.]. Available from: http://global.tobaccofreekids.org/files/pdfs/en/Brazil_Success_Story_TC_en.pdf
10. Levy D, de Almeida LM, Szklo A. The Brazil SimSmoke policy simulation model: the effect of strong tobacco control policies on smoking prevalence and smoking-attributable deaths in a middle income nation. PLoS Med. 2012;9(11):e1001336. https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001336
11. Saulle R, Bontempi C, Baldo V, Boccia G, Bonaccorsi G, Brusaferro S, et al. GHPSS multicenter Italian survey: smoking prevalence, knowledge and attitudes, and tobacco cessation training among third-year medical students. Tumori. 2013;99(1):17-22.
12. Ministério da Saúde; Secretaria de Vigilância em Saúde; Núcleo de Pesquisas Epidemiológicas em Nutrição e Saúde; Universidade São Paulo [homepage on the Internet]. São Paulo: o Ministério [cited 2017 Jan 11]. Vigitel Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico; 2014. [Adobe Acrobat document, 41p.]. Available from: http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/30/Lancamento-Vigitel-28-04-ok.pdf
13. Bader P, Boisclair D, Ferrence R. Effects of tobacco taxation and pricing on smoking behavior in high risk populations: a knowledge synthesis. Int J Environ Res Public Health. 2011;8(11):4118-39. https://doi.org/10.3390/ijerph8114118
14. Surani NS, Pednekar MS, Sinha DN, Singh G, Warren CW, Asma S, et al. Tobacco use and cessation counseling in India-data from the Global Health Professions Students Survey, 2005-09. Indian J Cancer. 2012;49(4):425-30. https://doi.org/10.4103/0019-509X.107751
15. Szklo AS, Sampaio MM, Martins LF, Fernandes EM, Almeida LM. O tabagismo no contexto dos futuros profissionais de saúde do Rio de Janeiro. Rev Bras Cancerol. 2011;57(3):321-7.
16. Reichert J, Araújo AJ, Gonçalves CM, Godoy I, Chatkin JM, Sales MP, et al. Smoking cessation guidelines–2008. J Bras Pneumol. 2008;34(10):845-80. https://doi.org/10.1590/S1806-37132008001000014
17. Warren CW, Lee J, Lea V, Goding A, O'Hara B, Carlberg M, et al. Evolution of the Global Tobacco Surveillance System (GTSS) 1998-2008. Glob Health Promot. 2009;16(2 Suppl):4-37. https://doi.org/10.1177/1757975909342181
18. Poyrazoğlu S, Sarli S, Gencer Z, Günay O. Waterpipe (narghile) smoking among medical and non-medical university students in Turkey. Ups J Med Sci. 2010;115(3):210-6. https://doi.org/10.3109/03009734.2010.487164
19. Governo do Estado de São Paulo, Lei 13541/09. Lei Antifumo do Estado de São Paulo. (7 May, 2009).

J Bras Pneumol. 2017;43(3):208-214
http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37562016000000144

Efeitos das emissões geradas pela queima da cana-de-açúcar em traqueia e pulmões de ratos Wistar

Verena Sampaio Barbosa Matos[1], Felipe da Silva Gomes[2], Tarcio Macena Oliveira[2], Renata da Silva Schulz[1], Lídia Cristina Villela Ribeiro[3], Astria Dias Ferrão Gonzales[3,4], Januário Mourão Lima[4], Marcos Lázaro da Silva Guerreiro[3,4]

1. Centro Universitário Jorge Amado – Unijorge – Salvador (BA) Brasil.
2. Faculdade Regional da Bahia, Salvador (BA) Brasil.
3. Universidade do Estado da Bahia – UNEB – Salvador (BA) Brasil.
4. Programa de Mestrado Profissional em Bioenergia, Faculdade de Tecnologia e Ciências da Bahia, Salvador (BA) Brasil.

Submetido: 12 setembro 2016.
Aprovado: 5 janeiro 2017.

Trabalho realizado na Faculdade de Tecnologia e Ciências da Bahia, Salvador (BA) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Avaliar os efeitos da exposição à fumaça da queima da cana-de-açúcar sobre mecanismos inflamatórios em tecidos de traqueia e de parênquima pulmonar de ratos Wistar após diferentes períodos de exposição. **Métodos:** Estudo experimental, randomizado, não cego. Os animais foram divididos em quatro grupos: controle (GC), sob condições padrão de laboratório e os demais expostos à fumaça da queima da cana-de-açúcar por diferentes períodos: em 1 (GE1), 7 (GE7) e 21 (GE21) dias. Após a eutanásia com 200 mg/kg de ketamina/xilazina, foram coletados fragmentos de traqueia e pulmão e fixadas em formol 10%. Análises histológicas foram realizadas com coloração com H&E e picrosírius. **Resultados:** Não houve infiltrado inflamatório nos tecidos no GC. O processo inflamatório na análise histológica de tecidos de traqueia e de parênquima pulmonar foi significativamente mais intenso no GE7 quando comparado ao GC ($p < 0,05$ e $p < 0,01$, respectivamente). Em comparação com os grupos GC e GE1, apenas no GE21 foi observada angiogênese significativa no parênquima pulmonar e aumento significativo de depósitos de colágeno em tecido de traqueia ($p < 0,001$ e $p < 0,01$, respectivamente). **Conclusões:** Nesta amostra, a fumaça da queima de cana-de-açúcar induziu processo inflamatório focal, difuso e agudo em tecidos de traqueia na lâmina própria, sem perda do tecido epitelial ciliado. Houve presença de edemas intersticiais e alveolares e infiltrados de células polimorfonucleares no parênquima pulmonar nos animais dos grupos experimentais.

Descritores: Saccharum; Fumaça; Inflamação; Sistema respiratório.

INTRODUÇÃO

A cana-de-açúcar, *Saccharum officinarum*, é amplamente cultivada no Brasil para a produção de etanol e açúcar, sendo essencial à economia do país.[1,2] Sua colheita, quando realizada de forma manual, é precedida por queima dos canaviais para retirar as folhas secas, facilitar o corte e reduzir o risco de animais peçonhentos.[3-7]

A combustão da cana-de-açúcar libera grande quantidade de material particulado (MP), além de gases, como ozônio, monóxido de carbono, óxido nítrico, óxido de enxofre, formaldeídos, benzopireno e hidrocarbonetos policíclicos aromáticos,[6-8] que contribuem para a poluição atmosférica e repercutem negativamente na saúde humana.[2,9,10]

O MP e os compostos tóxicos gerados na queima são nocivos ao trato respiratório, pois ao serem inalados e depositarem-se nas vias aéreas inferiores, são fagocitados por macrófagos alveolares, que liberam citocinas citotóxicas gerando inflamação.[4,8] O estresse causado pela fumaça pode desencadear uma série de reações celulares com o objetivo de alcançar um estado de estabilidade; porém, quando esse estresse é crônico, provoca lesão celular irreversível.[11] O MP grosso presente na fumaça lesiona as vias áreas superiores por serem diretamente expostas ao meio externo, enquanto o MP fino se acumula nos brônquios e bronquíolos levando a lesão permanente e fibrose.[12,13] Estruturas alveolares são susceptíveis às respostas de natureza inflamatória e podem gerar reações patológicas com consequências obstrutivas e restritivas,[11,12,14-16] em geral associadas ao processo de remodelamento tissular.[14]

Embora conhecidos os riscos gerados pela exposição à fumaça, como a do tabaco ou da queima de combustíveis fósseis, há escassez de trabalhos correlacionados ao tema. Assim, o objetivo da presente investigação foi utilizar um modelo experimental para avaliar os efeitos da exposição à fumaça resultante da queima da cana-de-açúcar sobre mecanismos inflamatórios no tecido traqueal e no parênquima pulmonar, em diferentes períodos de exposição.

MÉTODOS

Estudo experimental, randomizado e não cego. No estudo, 28 ratos machos Wistar, pesando 250-300 g, foram mantidos sob temperaturas variando de 25-28°C, com ciclo claro/escuro de 12 h, em caixas forradas com serragem e com livre acesso a ração e água filtrada.

Endereço para correspondência:
Verena Sampaio Barbosa Matos. Avenida Luis Viana, 6775, Paralela Salvador, CEP 41745-130, Salvador, BA, Brasil.
Tel.: 55 71 3206-8015. E-mail: verena_sampaio@hotmail.com
Apoio financeiro: Nenhum.

BY-NC © 2017 Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia
ISSN 1806-3713

Os animais foram divididos em quatro grupos: grupo controle (GC), com 4 animais, que ficou sob condições padrão de laboratório por 24 h, e três grupos exposição, com 8 animais cada, correspondendo aos grupos de animais que foram submetidos à inalação de fumaça da queima da palha da cana-de-açúcar por períodos consecutivos de 1, 7 e 21 dias, respectivamente, denominados GE1, GE7 e GE21. Para esse fim, confeccionou-se uma câmara de combustão com um dispositivo portátil com exaustor de ar, onde foram queimadas 200 g de palha da cana-de-açúcar, gerando um fluxo contínuo de fumaça que foi canalizada através de uma tubulação para as gaiolas dos ratos dos grupos experimentais por um período de 2 h, diariamente e no mesmo horário (Figura 1).

Os animais foram eutanasiados com a administração i.p de ketamina/xilazina 5% diluídas em 2 ml de solução salina fisiológica. Após esse procedimento, a traqueia foi exposta e canulada e procederam-se uma laparotomia para o afastamento dos órgãos e a secção da artéria aorta abdominal e da veia cava inferior. A traqueia foi então ocluída por fio de sutura, a fim de se manter os pulmões em capacidade residual funcional. Realizou-se uma toracotomia transesternal, por meio do diafragma, para a retirada das traqueias e dos pulmões. Os órgãos coletados foram lavados com solução salina fisiológica para o exame macroscópico e fixados em formol tamponado a 10%.

Fragmentos teciduais obtidos do material foram processados de forma convencional e incluídos em parafina para a confecção de lâminas em secções de 5 µm. Os cortes foram corados pelas técnicas de H&E e picrosírius para a análise em um microscópio de luz (BX51; Olympus Optical, Tóquio, Japão) com aumento 100×. Para a obtenção de fotomicrografias, utilizou-se uma câmera digital (C-7070; Olympus. Com o intuito de se realizar uma análise microscópica semiquantitativa, adotaram-se critérios representativos para as alterações histológicas encontradas: leve, moderada e intensa.

Para a análise morfométrica foram obtidas três fotomicrografias de campos não coincidentes dos tecidos estudados. Nos cortes de traqueia, selecionaram-se áreas contendo cartilagem hialina, lâmina própria e epitélio ciliado. No parênquima pulmonar, foram avaliados bronquíolos, alvéolos e vasos sanguíneos. A quantificação da área de massa nuclear, em pixels, para a avaliação do processo inflamatório foi realizada utilizando-se o programa Adobe Photoshop CS5 (Adobe Systems Inc.; San Jose, CA, EUA). Os depósitos de colágeno foram quantificados pela tonalidade vermelha atribuída à coloração picrosírius, que corresponde à presença de colágeno do tipo I. A angiogênese foi analisada por técnica de contagem do número de vasos por quadrante em uma fotomicrografia panorâmica pelo programa BioEstat 5.3.

Uma análise estatística foi realizada pelo teste de normalidade de Shapiro-Wilk. Após a confirmação da normalidade, utilizou-se ANOVA com teste *post hoc* de Tukey. Nos demais casos, utilizaram-se o teste de Kruskal-Wallis e o teste *post hoc* de Dunn. Os resultados foram expressos como médias e desvios-padrão dos grupos e em disposições gráficas do tipo *box plot*. O nível de significância adotado foi de 5%.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa no Uso de Animais de Laboratório da Faculdade Adventista da Bahia, sob o no. 013/2014.

RESULTADOS

A análise macroscópica da traqueia não revelou alterações na coloração e na integridade tecidual em nenhum dos grupos. Os pulmões dos ratos submetidos à fumaça de GE7 e GE21 apresentaram alterações macroscópicas focais e difusas nos diferentes lóbulos, relacionadas à coloração e à textura tecidual.

As avaliações histológicas de cada grupo revelaram o seguinte:

No GC, não foram reveladas a presença de infiltrados inflamatórios ou alterações estruturais teciduais nas traqueias dos animais (Figura 2). O parênquima pulmonar não apresentou alterações alveolares, septais e bronquiolares, estando compatível com o padrão de normalidade (Figura 3).

No GE1, ocorreu um infiltrado inflamatório de leve intensidade na traqueia em 87,5% dos casos.

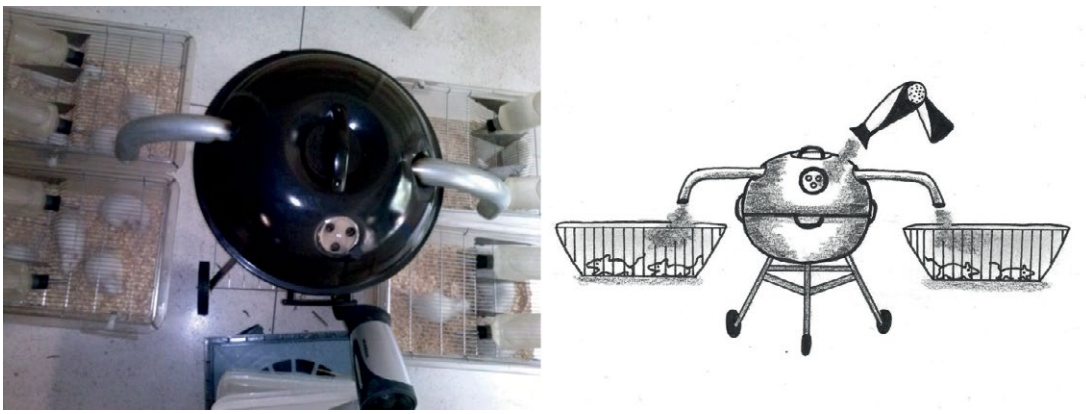


Figura 1. Fotografia (em A) e desenho esquemático (em B) da câmara de combustão.

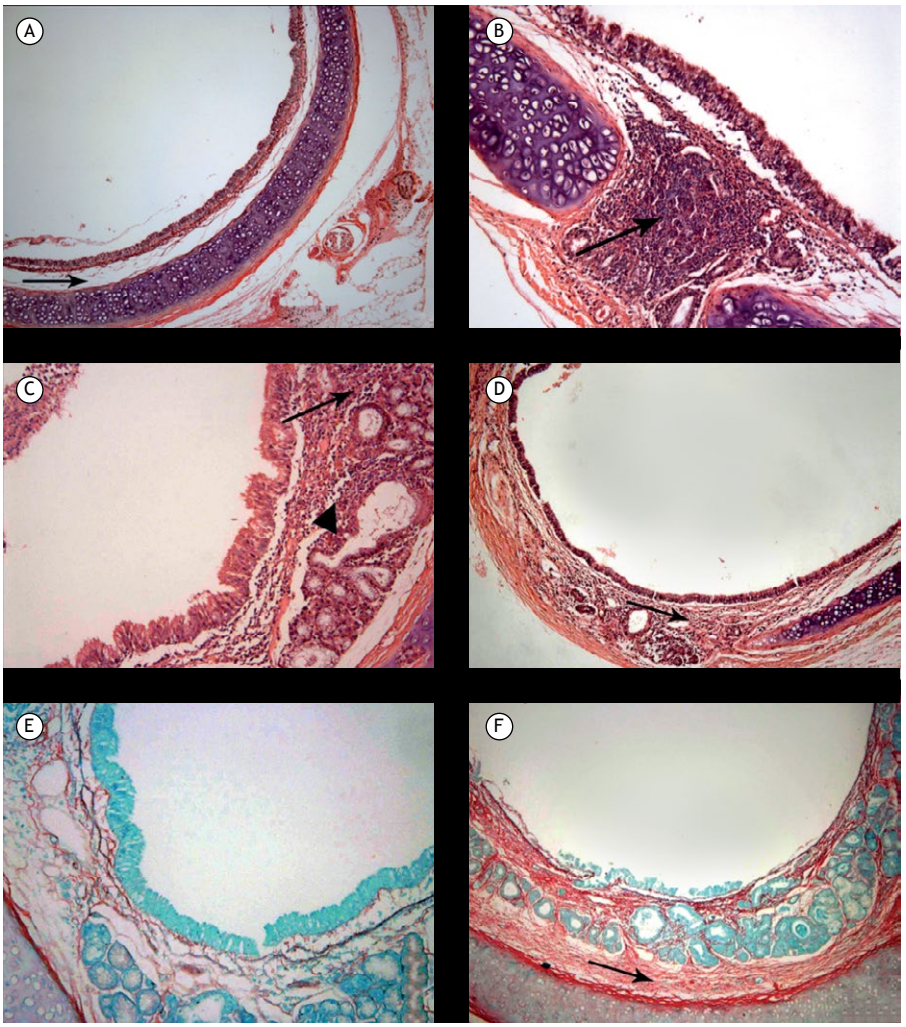


Figura 2. Fotomicrografias de secções de traqueia de animais dos diferentes grupos estudados (H&E e picrosírius; aumento, 100×). Em A, grupo controle, apresentando cartilagem hialina compatível com o padrão de normalidade, com preservação do epitélio ciliado e ausência de infiltrados inflamatórios na lâmina própria (seta). Em B, grupo de exposição à fumaça da queima de palha de cana-de-açúcar por 1 dia, mostrando infiltrado inflamatório focal intenso na lâmina própria (seta). Em C, grupo de exposição por 7 dias, mostrando infiltrado inflamatório agudo difuso, com intensidade moderada, na lâmina própria da mucosa (seta) e na região da submucosa, junto às glândulas seromucosas (triângulo), com preservação ciliar. Em D, grupo de exposição por 21 dias, mostrando infiltrado inflamatório difuso com intensidade variando de leve a moderada, na lâmina própria da mucosa (seta). Em E, grupo de exposição por 7 dias, mostrando discreta marcação para colágeno. Em F, grupo de exposição por 21 dias, mostrando presença de intensa acidofilia no tecido conjuntivo, indicando depósitos de colágeno (seta).

No entanto, em 12,5% das amostras analisadas, a resposta foi intensa e com predomínio focal (Figura 2). No parênquima pulmonar, 75% dos animais apresentaram processo inflamatório, sendo 50% de células polimorfonucleares, com predomínio da forma difusa sobre a focal. Os infiltrados foram encontrados em áreas perivasculares, que variaram de leve a moderada, em regiões peribronquiolares. Foram evidenciados, também, edema intersticial leve e ausência de depósitos de colágeno (Figura 3).

No GE7, os animais apresentaram infiltrados inflamatórios variando a intensidade de leve (em 62,5%) moderada (em 50,0%) e intensa (em 25,0%) no tecido traqueal (Figura 2). Foi possível visualizar o início da formação de depósitos de colágeno pelo aumento da reação acidófila na traqueia através da coloração picrosírius (Figura 2). Na análise microscópica do parênquima pulmonar, o processo inflamatório ocorreu em 87,5% dos animais, e houve infiltrado de células polimorfonucleares em 62,5% dos casos. Em 75% dos animais, ocorreu processo inflamatório difuso, com intensidade variando de leve a intensa. Ocorreu um padrão de infiltrados perivasculares em 62,5% dos espécimes. Depósitos de colágeno nas regiões perivasculares e peribronquiolares também foram constatados (Figura 3).

No GE21, foi evidenciado infiltrado inflamatório difuso em 75% dos casos, com intensidade de grau

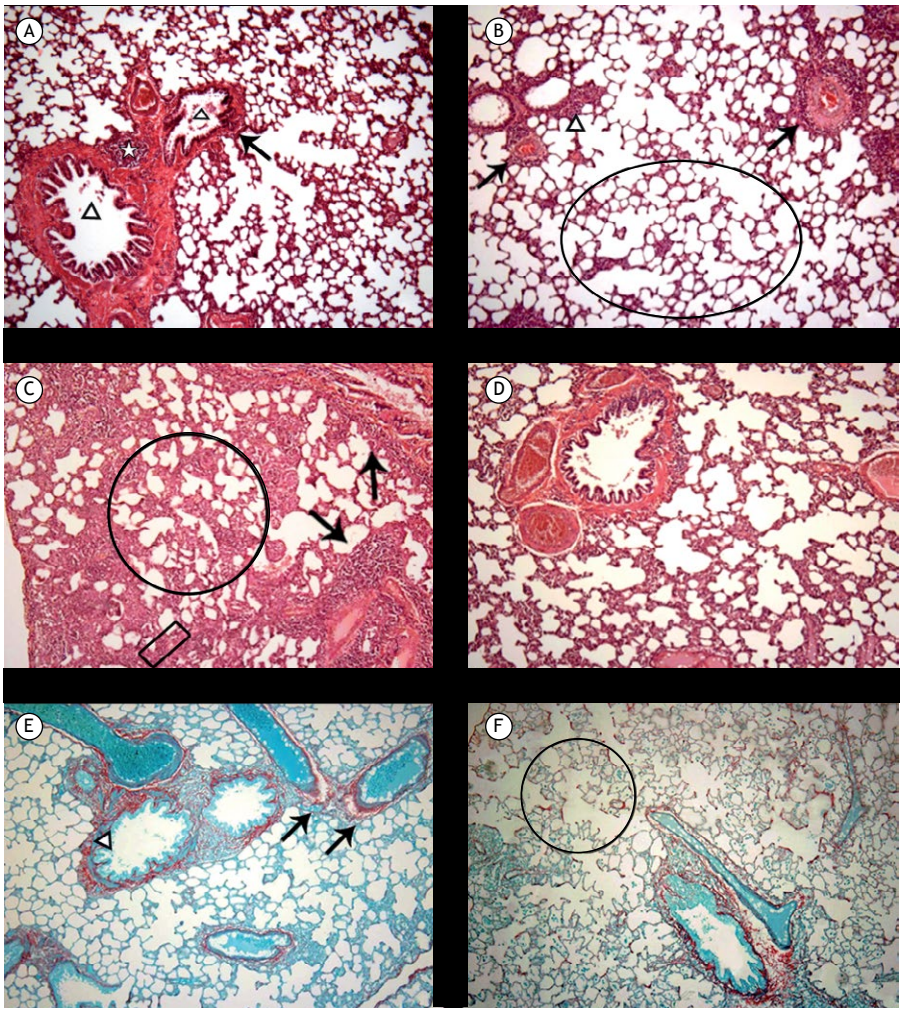


Figura 3. Fotomicrografias de secções de tecido pulmonar de animais dos diferentes grupos estudados (H&E e picrosírius; aumento, 100×). Em A, grupo controle, mostrando bronquíolos terminais (triângulo), bronquíolos respiratórios (seta), ductos alveolares e tecido linfoide associado ao brônquio (estrela) sem alterações teciduais. Em B, grupo de exposição à fumaça da queima de palha de cana-de-açúcar por 1 dia, mostrando infiltrados inflamatórios focais perivasculares (setas) e peribronquiolares (triângulo) e infiltrado difuso no parênquima pulmonar (círculo). Em C, grupo de exposição por 7 dias, mostrando alterações na arquitetura alveolar (círculo), presença de infiltrados inflamatórios difusos intensos peribronquiolares e perivasculares (setas). Em D, grupo de exposição por 21 dias, mostrando infiltrado inflamatório alveolar difuso moderado com presença de edema alveolar e perdas septais. Em E, grupo de exposição por 7 dias, mostrando depósitos de colágeno nas regiões perivasculares (setas) e peribronquiolares (triângulo). Em F, grupo de exposição por 21 dias, mostrando depósitos de colágeno perivasculares e peribronquiolares e em região alveolar (círculo).

leve (25%) a moderado (50%). Não houve casos de infiltrado inflamatório intenso (Figura 2). Na coloração com picrosírius, observou-se intensa acidofilia, indicando presença de colágeno (Figura 2). Pela análise histológica do parênquima pulmonar, foi possível observar infiltrados inflamatórios difusos, com predomínio de células mononucleares, com intensidade variando de leve a intensa em 100% dos animais. Houve inflamação perivascular e peribronquiolar, de leve intensidade, em 50% e 25% dos casos, respectivamente. Observaram-se necrose em 37,5% e angiogênese em 100% dos casos ($p < 0,001$) quando o grupo foi comparado com o GC e GE1, além de se visualizar áreas de depósitos de colágeno perivasculares e peribronquiolares, também em região alveolar (Figura 3).

A análise morfométrica e estatística (Figura 4) demonstrou presença de processo inflamatório no tecido traqueal nos grupos expostos. As médias da área de massa nuclear, em pixels, foram de 379,78 ± 105,65, no GC; 650,36 ± 147,74, no GE1; 899,18 ± 183,65, no GE7; e 751,96 ± 143,64, no GE21. A resposta inflamatória intensa aconteceu no GE7 na comparação com o GC ($p < 0,05$). Os dados da análise morfométrica são complementares aos achados da análise semiquantitativa.

A morfometria pela coloração de picrosírius revelou ausência de depósitos de colágeno no GC e um leve aumento progressivo na acidofilia em GE1 e GE7; porém, sem significância estatística. Contudo, foi detectada uma maior quantificação de depósitos de colágeno no

tecido de traqueia no GE21, quando comparado a GC e GE1 ($p < 0,01$ para ambos; Figura 4).

A morfometria do parênquima pulmonar foi avaliada pela média da área de massa nuclear, em pixels. No GC, essa foi de 893,13 ± 51,89, compatível com a normalidade. Em GE1 iniciou-se um aumento da celularidade de polimorfonucleares e mononucleares, com área de massa nuclear de 1.373,66 ± 155,43, e atingindo 2.280,98 ± 744,80 no GE7 ($p < 0,01$ na comparação intergrupo). Porém, houve uma diminuição da área de massa nuclear para 1.251,31 ± 231,75 no GE21, sugestivo de reparo tecidual (Figura 5).

A morfometria da angiogênese mostrou que a mesma não ocorreu em GC, GE1 e GE7. Já no GE21 foi detectada a presença de angiogênese em 100% dos casos (Figura 5).

DISCUSSÃO

Evidenciou-se que a exposição à fumaça da queima da cana-de-açúcar por diversos períodos de exposição em ratos Wistar esteve associada ao aumento do processo inflamatório no tecido traqueal e pulmonar. Observou-se a presença de infiltrados inflamatórios focais e difusos na fase aguda, com células polimorfonucleares na traqueia dos grupos expostos, principalmente no GE7. Não houve perda de epitélio ciliado em nenhum dos grupos experimentais, quando comparados com o GC. A fibrose tecidual na traqueia foi confirmada no

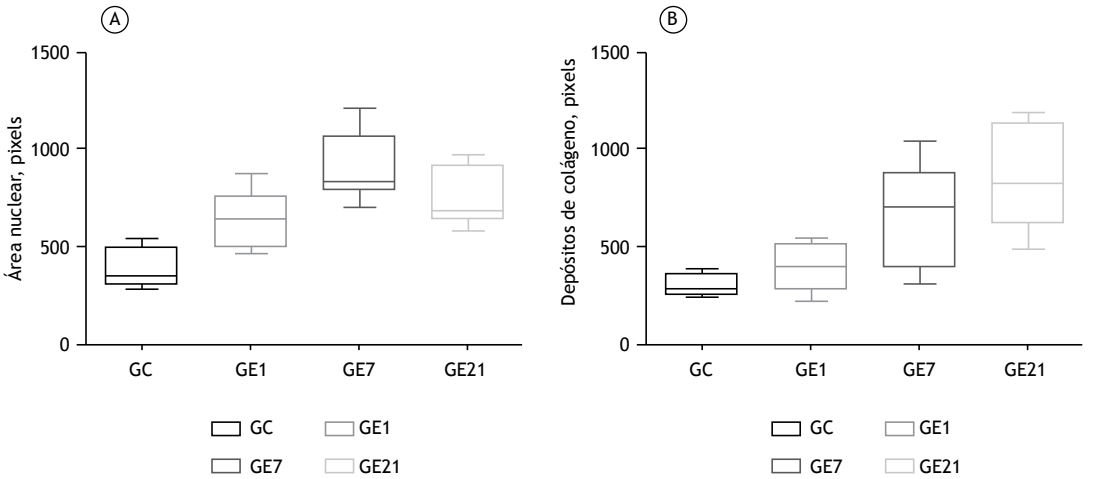


Figura 4. Análise morfométrica da traqueia nos grupos controle (GC), exposição à fumaça da queima de palha de cana-de-açúcar por 1 dia (GE1), por 7 dias (GE7) e por 21 dias (GE21). Em A, cinética do processo inflamatório através da análise do tamanho da área nuclear. O GE7 apresentou diferença significante ($p < 0,05$) quando comparado ao GC. Houve redução da inflamação no GE21, sugestivo de início de reparo tecidual. Em B, determinação de depósitos de colágeno. Apenas o GE21 apresentou diferenças significantes em relação a GC e GE1 ($p < 0,01$ para ambos).

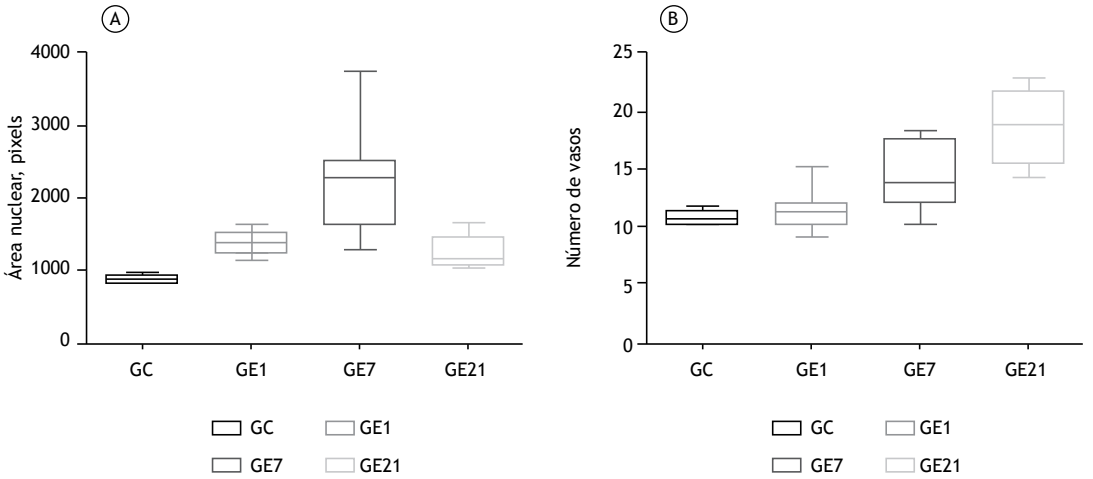


Figura 5. Análise morfométrica do parênquima pulmonar nos grupos controle (GC), exposição à fumaça da queima de palha de cana-de-açúcar por 1 dia (GE1), por 7 dias (GE7) e por 21 dias (GE21). Em A, análise do tamanho da área nuclear mostrando a presença de infiltrado inflamatório em todos os grupos. O GE7 apresentou diferenças estatisticamente significantes quando comparado ao GC, GE1 e GE21 ($p < 0,01$ para todos). Houve redução da inflamação no GE21, sugestivo de início de reparo tecidual. Em B, quantificação do número de vasos sanguíneos. Houve um aumento no GE7, mas a angiogênese só foi confirmada no GE21 com diferenças significantes quando comparado com GC e GE1 ($p < 0,001$ para ambos).

GE21, que correspondeu aos estágios iniciais da fase crônica. No parênquima pulmonar, observaram-se alterações alveolares, vasculares e bronquiolares nos grupos expostos à fumaça, quando comparados com o GC. Os critérios temporais adotados para designar as fases da resposta inflamatória foram baseados em um estudo com ratos Wistar submetidos a sulfato de bleomicina, no qual se caracterizou a resposta inflamatória em aguda, subaguda e de resolução, nos períodos pós-lesão compreendidos entre o 1º e o 7º dia, do 7º ao 14º dia e a partir do 15º até o 30º dia, respectivamente.[17]

Estudos experimentais observaram inflamação pulmonar caracterizada por infiltrados de macrófagos e neutrófilos, após instilarem MP fino por via intratraqueal em ratos, demonstrando que as citocinas (IL-12 e IFN-γ) têm um papel fundamental na gravidade das lesões,[18] assim como, em coelhos, verificou-se um maior recrutamento de macrófagos e de células polimorfonucleares no parênquima pulmonar.[19] No presente estudo, verificaram-se alterações inflamatórias, constituídas de células polimorfonucleares e macrófagos alveolares no tecido pulmonar dos ratos a partir do GE1.

Pequenas doses de MP da queima da cana-de-açúcar instilados na traqueia geraram alterações no aparelho respiratório, com redução do espessamento do tecido conjuntivo e aumento da produção de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias.[8] No presente estudo, foi confirmado pela morfometria que a fumaça da queima da cana-de-açúcar é capaz de induzir processos necrótico-inflamatórios significantes e progressivos, mesmo em curtos períodos de exposição. Macrófagos alveolares após a fagocitose, assim como células epiteliais do pulmão, demonstram atividade responsiva à exposição de MP com amplificação na produção dos mediadores inflamatórios, podendo levar a certos mecanismos, tais como proliferação e ativação leucocitária, apoptose e reparo endotelial.[20] Essas alterações são justificadas devido aos elementos presentes na fumaça, dados que confirmam nossos achados, principalmente no GE7.

É sabido que o tamanho das partículas presentes na fumaça da queima da biomassa tem influência negativa sobre vias aéreas.[21,22] O tamanho do MP inalado determina as manifestações clínicas no organismo quanto à granularidade variável das partículas. O MP grosso (< 10 μm) fica retido na via área superior e pode ser removido pela atividade ciliar; os MPs finos (< 2,5 μm) e ultrafinos/nanopartículas (< 0,1 μm) são geralmente resultantes da oxidação incompleta de materiais de carbono.[22-24] Os MPs finos/ultrafinos possuem a capacidade de chegar aos alvéolos e ser submetidos à fagocitose pelos macrófagos alveolares, apresentando maiores efeitos deletérios, como alterações na mecânica pulmonar, colapso alveolar e estresse oxidativo, em ratos.[23-26] Exposições crônicas às partículas finas estão altamente associadas a maiores índices de doenças respiratórias crônicas.[3]

Na exposição direta da fumaça de biomassa (esterco) em camundongos durante 7 dias consecutivos, observou-se um aumento significativo da celularidade, principalmente de macrófagos, nos pulmões.[27] A exposição à fumaça da cana-de-açúcar gerou infiltrados inflamatórios de intensidades variadas nos animais do presente estudo, sendo que, no GE7, houve um infiltrado inflamatório mais significativo tanto em tecido traqueal como em parênquima pulmonar, pois houve áreas de inflamação com maior gravidade.

Os danos no parênquima pulmonar exposto cronicamente à fumaça de biomassa (esterco) com a fumaça de cigarro incluem inflamação intersticial de moderada a intensa, inflamação perivascular e brônquica, congestão vascular, destruição alveolar, aumento do número de macrófagos e aumento da espessura da parede vascular.[3] No presente estudo, apesar de a exposição ocorrer apenas na forma aguda, foi possível notar uma crescente alteração da estrutura alveolar (perdas septais) na comparação com o GC, sendo o MP fagocitado principalmente no GE1. Áreas sugestivas de necrose foram identificadas principalmente em GE7 e GE21, e a angiogênese foi confirmada no GE21.

Coelhos expostos cronicamente à queima de biomassa e de cigarro apresentam inflamação perivascular, peribronquiolar, infiltrado no parênquima e fibrose, com proliferação do epitélio respiratório e alterações enfisematosas.[28] Demonstramos, pela técnica de picrosírius, que, no GE7 e GE21, houve áreas de depósitos de colágeno no tecido traqueal, nas regiões peribronquiolar e vascular, assim como em áreas difusas do parênquima pulmonar, que sugerem que a exposição continuada pode levar ao processo fibrótico tecidual.

Em relação a alterações na estrutura alveolar no GE7 e a ruptura de septos interalveolares no GE21, constatamos por critérios morfológicos alterações condizentes com um estudo realizado em ratos que revelou um aumento dos espaços alveolares no grupo que foi exposto à fumaça do cigarro em 24,6% dos animais quando comparados com o GC, que não foi exposto.[29]

Portanto, com base nos dados obtidos, podemos afirmar que a exposição aguda à fumaça da queima da cana-de-açúcar é capaz de induzir graves danos ao sistema respiratório. Os componentes presentes na fumaça da cana-de-açúcar desencadeiam processos inflamatórios na traqueia com a presença de células polimorfonucleares e induzem também infiltrado inflamatório no parênquima pulmonar de ratos Wistar, com a presença de edemas intersticiais e alveolares. Alterações da arquitetura alveolar e angiogênese foram também evidenciadas.

Pesquisas adicionais tendo como alvo a exposição prolongada e a dosagem de marcadores pró-inflamatórios necessitam ser realizadas a fim de demonstrar os possíveis danos causados pela exposição crônica dos componentes presentes na fumaça da cana-de-açúcar, uma vez que os trabalhadores dos canaviais e a população circunvizinha ficam expostos a essa por longos períodos da vida.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Anuário Estatístico da Agroenergia 2014. Brasília: o Ministério; 2015.
2. Lelieveld J. Evans JS, Fnais M, Giannadaki D, Pozzer A. The contribution of outdoor air pollution sources to premature mortality on a global scale. Nature. 2015;525(7569):367-71. https://doi.org/10.1038/nature15371
3. Dogan OT, Elagoz S, Ozsahin SL, Epozturk K, Tuncer E, Akkurt I. Pulmonary toxicity of chronic exposure to tobacco and biomass smoke in rats. Clinics (Sao Paulo). 2011;66(6):1081-7. https://doi.org/10.1590/S1807-59322011000600027
4. Ribeiro H. Sugar cane burning in Brazil: respiratory health effects [Article in Portuguese]. Rev Saude Publica. 2008;42(2):370-6. https://doi.org/10.1590/S0034-89102008005000009
5. Brasil. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento [homepage on the Internet]. Brasília: o Ministério [cited 2016 Feb 10]. Sapcana - Sistema de Acompanhamento de Produção Canavieira. [Adobe Acrobat document, 3p.]. Available from: http://www.agricultura.gov.br/assuntos/sustentabilidade/agroenergia/acompanhamento-da-producao-sucroalcooleira/arquivos-2014-2015/16-04-2014.pdf/view
6. The WHO Pages. Wildland/Vegetation Fires. Ann Burns Fire Disasters [serial on the Internet]. 2000 [cited 2016 Feb 10] 13(3):178 [about 6 p.]. Available from: wwww.medbc.com/annals/review/vol_13/num_3/text/vol13n3p178.htm
7. Ribeiro H, Ficarelli TR. Queimadas nos canaviais e perspectivas dos cortadores de cana-de-açúcar em Macatuba, São Paulo. Saude Soc. 2010;9(1)48-63. http://dx.doi.org/10.1590/S0104-12902010000100005 https://doi.org/10.1590/S0104-12902010000100005
8. Bittar OT. Estudo dos efeitos do material particulado proveniente da biomassa de cana-de-açúcar sobre o aparelho respiratório e circulatório de ratos Wistar combinados ou não com a infecção estafilocócica [thesis]. Campinas: Universidade Estadual de Campinas; 2013.
9. Hutton G. The economics of health and climate change: key evidence for decision making. Global Health. 2011;7:18. https://doi.org/10.1186/1744-8603-7-18
10. National Aeronautics and Space Administration [homepage on the Internet]. Washington, DC: the Administration; c2015 [updated 2015 Jul 30; cited 2016 Feb 10]. A Story of Ozone: The Earth's natural sunscreen. Available from: https://www.nasa.gov/content/goddard/a-story-of-ozone-earths-natural-sunscreen
11. Prado GF, Zanetta DM, Arbex MA, Braga AL, Pereira LA, de Marchi MR, et al. Burnt sugarcane harvesting: Particulate matter exposure and the effects on lung function, oxidative stress, and urinary 1-hydroxypyrene. Sci Total Environ. 2012;437:200-8. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2012.07.069
12. Arbex MA, Santos Ude P, Martins LC, Saldiva PH, Pereira LA, Braga AL. Air pollution and the respiratory system. J Bras Pneumol. 2012;38(5):643-55. https://doi.org/10.1590/S1806-37132012000500015
13. Mazzole-Rocha F, Carvalho GM, Lanzetti M, Valença SS, Silva LF, Saldiva PH et al. Respiratory toxicity of repeated exposure to particles produced by traffic and sugar cane burning. Respir Physiol Neurobiol. 2014;191:106-13. https://doi.org/10.1016/j.resp.2013.11.004
14. William AH, Wallace A. Simpson J, Hirani N. Acute lung injury. In: Hasleton P, Flieder DB, editors. Spencer's Pathology of the Lung. 6th ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2013.p. 342-60.
15. Paraiso ML, Gouveia N. Health risks due to pre-harvesting sugarcane burning in São Paulo State, Brazil. Rev Bras Epidemiol. 2015;18(3):691-701. https://doi.org/10.1590/1980-5497201500030014
16. Silva R, Oyarzún M, Olloquequi J. Pathogenic mechanisms in chronic obstructive pulmonary disease due to biomass smoke exposure. Arch Bronconeumol. 2015;51(6)285-92. https://doi.org/10.1016/j.arbr.2015.04.013
17. Rossari JR. Fibrose pulmonar induzida por bleomicina intratraqueal em ratos Wistar: uso do interferon-α-2b em um modelo experimental de síndrome da distração respiratória aguda [dissertation]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2004.
18. Ding LR, Wang K, Fahmy B, Shen HH, Cormier S. Airborne fine particle matter induced pulmonary inflammation as well as oxidative stress in neonate rats. Chin Med J (Engl). 2010;123(20):2895-900.
19. Miyata R, Bai N, Vincent R, Sin DD, Van Eeden SF. Statins reduce ambient particulate matter-induced lung inflammation by promoting the clearance of particulate matter, < 10 μm from lung tissues. Chest. 2013;143(2):452-60. https://doi.org/10.1378/chest.12-1237
20. Poma A, Limongi T, Pisan C, Granato V, Picozzi P. Genotoxicity induced by fine urban air particulate matter in the macrophages cell line RAW 264.7. Toxicol In Vitro. 2006;20(6):1023-9. https://doi.org/10.1016/j.tiv.2006.01.014
21. Bovo F, Wisniewski P. Efeitos de material particulado sobre mecanismos imunológicos. Biosaude. 2009;11(2):93-100.
22. Donaldson K, Stone V. Current hypotheses on the mechanisms of toxicity of ultrafine particles. Ann Ist Super Sanita. 2003;39(3):405-10.
23. Pope CA, Muhlestein JB, Anderson JL, Cannon JB, Hales NM, Meredith KG, et al Short-Term Exposure to Fine Particulate Matter Air Pollution Is Preferentially Associated With the Risk of ST-Segment Elevation Acute Coronary Events. J Am Heart Assoc. 2015;4(12). pii: e002506. https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002506
24. Colombini MP. Exposição aguda ao material particulado total em suspensão proveniente de diferentes fontes e suas repercussões nas respostas inflamatórias, sistêmica e local, em ratos [thesis]. São Paulo. Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2007.
25. Mazzoli-Rocha F, Magalhães CB, Malm O, Saldiva PH, Zin WA, Faffe DS. Comparative respiratory toxicity of particles produced by traffic and sugar cane burning. Environ Res. 2008;108(1):35-41. https://doi.org/10.1016/j.envres.2008.05.004
26. Riva DR, Magalhães CB, Lopes AA, Lanças T, Mauad T, Malm O, et al. Low dose of fine particulate matter (PM2.5) can induce acute oxidative stress, inflammation and pulmonary impairment in healthy mice. Inhal Toxicol. 2011;23(5):257-67. https://doi.org/10.3109/08958378.2011.566290
27. Mehra D, Geraghty PM, Hardigan AA, Foronjy R. A comparison of the inflammatory and proteolytic effects of dung biomass and cigarette smoke exposure in the lung. PLoS One. 2012;7(12):e52889. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0052889
28. Fidan F, Unlu M, Sezer M, Sahin O, Tokyol C, Esme H. Acute effects of environmental tobacco smoke and dried dung smoke on lung histopathology in rabbits. Pathology. 2006;38(1):53-7. https://doi.org/10.1080/00313020500459615
29. Zheng H, Liu Y, Huang T, Fang Z, Li G, He S. Development and characterization of a rat model of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) induced by sidestream cigarette smoke. Toxicol Lett. 2009;189(3):225-34. https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2009.06.850

J Bras Pneumol. 2017;43(3):215-218
http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37562016000000125

Taxa de resultados indeterminados de ensaio de liberação de interferon-gama entre pessoas infectadas pelo HIV

Sandra Maria do Valle Leone de Oliveira[1,2], Anete Trajman[3,4], Anamaria Mello Miranda Paniago[1], Ana Rita Coimbra Motta-Castro[1,2], Antonio Ruffino-Netto[5], Ethel Leonor Noia Maciel[6], Julio Croda[2,7], Maria da Gloria Bonecini-Almeida[8]

1. Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas e Parasitárias, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande (MS) Brasil.
2. Fundação Oswaldo Cruz, Campo Grande (MS) Brasil.
3. Montreal Chest Institute, McGill University, Montreal, Quebec, Canada.
4. Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
5. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto (SP) Brasil.
6. Laboratório de Epidemiologia, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória (ES) Brasil.
7. Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Grande Dourados, Campo Grande (MS) Brasil.
8. Laboratório de Imunologia e Imunogenética em Doenças Infecciosas, Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Recebido: 1 maio 2016.
Aprovado: 1 setembro 2016.

Trabalho realizado na Clínica de Doenças Infecciosas, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande (MS) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Avaliar a frequência de resultados indeterminados de um *interferon-gamma release assay* (IGRA, ensaio de liberação de interferon-gama) e os fatores relacionados com esses resultados em pessoas vivendo com HIV/AIDS (PVHA). **Métodos:** Foram avaliadas 81 PVHA na região Centro-Oeste do Brasil, por meio do teste tuberculínico e de um IGRA. Informações a respeito de variáveis sociodemográficas e clínicas foram obtidas por meio de questionários e prontuários médicos. A relação entre essas variáveis e os resultados indeterminados foi avaliada por meio do cálculo da OR ajustada em um modelo de regressão logística multivariada. A concordância foi avaliada por meio do coeficiente kappa. **Resultados:** Os resultados do teste tuberculínico e do IGRA foram positivos em 18 (22,2%) e 10 (12,3%), respectivamente, dos 81 pacientes avaliados (κ = 0,62). O resultado do IGRA foi indeterminado em 22 (27,1%) dos pacientes (IC95%: 17,8-38,1%). A chance de resultados indeterminados foi significativamente maior em fumantes (OR ajustada = 6,0; IC95%: 1,4-26,7) e em amostras armazenadas durante menos de 35 dias (OR ajustada = 14,0; IC95%: 3,1-64,2). Pacientes com imunossupressão avançada (contagem de células T CD4+ < 200 células/mm^3) apresentaram maior risco de resultados indeterminados (OR ajustada para tabagismo e tempo inadequado de armazenamento das amostras = 4,7; IC95%: 0,91-24,0), embora a diferença não tenha sido significativa. **Conclusões:** A alta prevalência de resultados indeterminados pode ser um grande obstáculo ao uso rotineiro de IGRAs em PVHA. A necessidade de repetir o teste aumenta seu custo e deve ser levada em conta em estudos da relação entre custo e eficácia. O processamento das amostras pode alterar significativamente os resultados.

Descritores: Testes de liberação de interferon-gama; Interferon gama; Tuberculose; HIV; Tuberculose latente; Teste tuberculínico.

INTRODUÇÃO

Em pessoas vivendo com HIV/AIDS (PVHA), o tratamento da infecção tuberculosa latente (ITBL) é crucial para reduzir a morbidade e a mortalidade.[1] Portanto, a identificação de ITBL e seu tratamento adequado em PVHA são prioridades. Atualmente, há duas classes de testes para detectar ITBL[2]: o teste tuberculínico (TT) e os *interferon-gamma* (IFN-γ) *release assays* (IGRAs, ensaios de liberação de IFN-γ). Dois IGRAs disponíveis comercialmente foram amplamente estudados: o ensaio QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QFT-GIT; Cellestis, Carnegie, Austrália) e o ensaio T-SPOT.TB (Oxford Immunotec, Abingdon, Reino Unido). Os IGRAs substituíram o TT ou se juntaram a ele em muitos países de alta renda.[2] No entanto, a Organização Mundial da Saúde não recomenda esses testes para a detecção de ITBL em países de baixa e média renda. Tanto o TT como os IGRAs apresentam menor sensibilidade em PVHA, pois ambos avaliam a resposta de células T a antígenos micobacterianos.[3] Embora tenham sido relatadas altas taxas de resultados indeterminados do ensaio QFT-GIT em países com alta carga de HIV, essas taxas podem variar de acordo com a região geográfica e a gravidade da imunossupressão.[4,5] Na presença de resultados indeterminados, recomenda-se que se repita o teste.[6]

A descontinuação temporária recente do mais usado PPD (RT23; Statens Serum Institut, Copenhague, Dinamarca) resultou em escassez de tuberculina no mercado, o que impediu a identificação de ITBL em PVHA em diversos países. Substituir o TT pelo ensaio QFT-GIT poderia ser uma opção, mesmo em países de baixa renda. O objetivo do presente estudo foi avaliar a frequência de

Endereço para correspondência:
Sandra Maria do Valle Leone de Oliveira. Rua Marques de Pombal, 1889, apto. 3, bloco A, Condomínio Nova Portugal, CEP 79070-900, Campo Grande, MS, Brasil.
Tel.: 55 67 9147-3333. Fax: 55 67 3345-7804. E-mail: sandrinhaleone@gmail.com ou sandra.leone@ufms.br

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro da Fundação de Apoio ao Desenvolvimento do Ensino, Ciência e Tecnologia/Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (FUNDECT/CAPES, Mato Grosso do Sul; Projeto N.44/2014-PAPOS-MS: Processo no. 23/200.646/2014) e da Fundação Oswaldo Cruz.

BY-NC © 2017 Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia

resultados indeterminados do ensaio QFT-GIT e os fatores relacionados com esses resultados em uma amostra de PVHA.

MÉTODOS

De janeiro a dezembro de 2011, foi realizado um estudo transversal na Clínica de Doenças Infecciosas da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul. Mato Grosso do Sul é um estado com incidência moderada de tuberculose (38,8/100.000 habitantes), localizado na região Centro-Oeste do Brasil. As Diretrizes Nacionais de Tuberculose recomendam que todas as PVHA sejam submetidas ao TT no mínimo a cada seis meses.[7] Neste estudo, foram incluídos indivíduos infectados pelo HIV com idade ≥ 18 anos, todos os quais assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido para a realização de testes adicionais com o QFT-GIT. Os pacientes com tuberculose ativa foram excluídos, assim como o foram aqueles que estavam recebendo tratamento para ITBL. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (Protocolo n. 1060/2008).

As informações foram obtidas por meio de um questionário e de prontuários médicos. Cada TT foi realizado com duas unidades de PPD RT23 (Statens Serum Institut) na face anterior do antebraço esquerdo. Após 48-72 h, uma enfermeira treinada mediu a enduração. Uma enduração ≥ 5 mm de diâmetro foi considerada indicativa de reação positiva.[7] O ensaio QFT-GIT foi realizado em conformidade com o protocolo do fabricante. Em resumo, amostras de sangue total foram colhidas diretamente em tubos heparinizados de 1 ml contendo antígenos de *Mycobacterium tuberculosis* (alvo antigênico secretório precoce 6, proteína de filtrado de cultura 10 e TB7.7); dextrose e PHA (controle positivo); ou sem antígenos (controle negativo). Os tubos foram incubados durante 24 h a 37°C e centrifugados a 2.000 *g* durante 10 min. Em seguida, o sobrenadante do soro foi colhido. A mediana de tempo decorrido da coleta do sangue até a incubação foi de 144 min (variação: 10-294 min). Todos os sobrenadantes foram armazenados a −70°C por até 8 semanas, até que se realizasse ELISA para determinar a quantidade de IFN-γ secretado. O ensaio foi realizado em lotes de 24-44 amostras do mesmo lote. O software fornecido pelo fabricante foi usado para analisar os resultados. O resultado do ensaio QFT-GIT era considerado positivo se o nível de IFN-γ após a estimulação com antígenos de *M. tuberculosis* menos o controle negativo fosse ≥ 0,35 UI/ml e 25% maior do que a concentração de IFN-γ na amostra não estimulada de controle; o resultado era considerado negativo se o nível de IFN-γ fosse < 0,35 UI/ml. O resultado era considerado indeterminado se a produção de IFN-γ na amostra não estimulada fosse ≥ 8,0 UI/ml ou a PHA menos a concentração de IFN-γ na amostra não estimulada fosse < 0,5 UI/ml. Em casos em que o resultado do primeiro ensaio QFT-GIT foi indeterminado, não se realizou um segundo ensaio; a decisão clínica baseou-se no TT.[7] A concordância entre o ensaio QFT-GIT e o TT foi avaliada por meio do coeficiente kappa. A concordância era considerada excelente se o coeficiente kappa fosse > 0,75, razoável se fosse = 0,4-0,75 e ruim se fosse < 0,4. Para o cálculo da concordância, foram incluídos apenas os resultados positivos e negativos. As proporções foram comparadas por meio de OR ajustada (ORa) e seu intervalo de confiança de 95% em um modelo de regressão multivariada. As análises foram realizadas por meio do programa SPSS Statistics, versão 20.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA).

RESULTADOS

Oitenta e uma PVHA foram incluídas no estudo. A mediana de idade foi de 41 anos (variação: 34-48 anos); a mediana da contagem de células T CD4+ foi de 422 células/mm^3 [intervalo interquartil (II): 221-646 células/mm^3]. Os resultados do TT e do ensaio QFT-GIT foram positivos em 18 (22,2%) e 10 (12,3%), respectivamente, dos 81 participantes. O resultado do ensaio QFT-GIT foi indeterminado em 22 (27,1%) dos participantes (IC95%: 17,8-38,1%). A concordância entre os dois testes (entre os resultados válidos) foi classificada em razoável (κ = 0,62; IC95%: 0,37-0,87), principalmente em virtude de um maior número de resultados negativos do TT (Tabela 1).

Nos participantes cujos resultados foram indeterminados, a mediana da contagem de células T CD4+ foi de 329 células/mm^3 (II: 156-575 células/mm^3), em comparação com 494 células/mm^3 (II: 235-696 células/mm^3) naqueles cujos resultados foram válidos (p = 0,237). A chance de resultado indeterminado foi 6,0 vezes maior em fumantes, 14,2 vezes maior em casos em que o tempo de armazenamento das amostras foi < 35 dias e 4,7 vezes em participantes com imunossupressão avançada (contagem de células T CD4+ < 200 células/mm^3), embora esta última não tenha sido estatisticamente significativa, mesmo após ajuste para tempo de armazenamento e tabagismo (Tabela 1).

DISCUSSÃO

Relatou-se que a frequência de resultados indeterminados do ensaio QFT-GIT varia de 0% a 19,8%.[8-12] Muitas variáveis relacionam-se com resultados indeterminados: infecção pelo HIV,[9] imunossupressão avançada,[9] vacinação prévia com BCG,[10] terapia imunossupressora,[11] doenças subjacentes,[11] estar acamado,[8] hipoalbuminemia[8] e tuberculose ativa.[13] Aspectos técnicos também resultam em um aumento significativo da proporção de resultados indeterminados[6,9,11]: defeitos de fabricação; erros analíticos; demora na incubação ou no processamento; técnica incorreta de agitação dos tubos e volume sanguíneo inadequado. Em nosso estudo, a proporção de resultados indeterminados do ensaio QFT-GIT foi maior que a relatada na literatura. Diferentemente de relatos anteriores, essa proporção não se relacionou significativamente nem com a contagem de células

Tabela 1. Fatores relacionados com resultados indeterminados do ensaio QuantiFERON-TB Gold In-Tube em 81 pacientes infectados pelo HIV.

Característica	Resultado do ensaio QFT-GIT			OR (IC95%)	ORa (IC95%)
	Positivo	Negativo	Indeterminado		
	n (%)	n (%)	n (%)		
Global	10 (12)	49 (60)	22 (27)	--	--
Sexo					
Feminino (n = 41)	5 (12)	23 (56)	13 (31)	1,6 (0,50-4,3)	--
Masculino (n = 40)	5 (12)	26 (65)	9 (22)	1,0 (referência)	
Faixa etária					
42-84 anos (n = 40)	7 (17)	23 (57)	10 (25)	0,81 (0,30-2,2)	--
18-41 anos (n = 41)	3 (7)	26 (63)	12 (27)	1,0 (referência)	
Uso de HAART					
Não (n = 10)	1 (10)	6 (60)	3 (30)	1,2 (0,28-5,1)	--
Sim (n = 64)	8 (13)	39 (61)	17 (27)	1,0 (referência)	
Não se sabe (n = 7)	1 (14)	4 (57)	2 (28)		
Tabagismo					
Sim (n = 51)	8 (15)	24 (47)	19 (37)	5,3 (1,4-20,0)	6,0 (1,4-26,7)
Não (n = 30)	2 (16)	25 (83)	3 (10)	1,0 (referência)	
Abuso de álcool (CAGE)					
Sim (n = 3)	1 (33)	1 (33)	1 (33)	1,4 (0,12-15,9)	--
Não (n = 76)	9 (12)	46 (62)	21 (27)	1,0 (referência)	
Cicatriz de BCG					
Não (n = 22)	3 (14)	14 (64)	5 (23)	1,2 (0,40-3,9)	
Sim (n = 53)	6 (11)	33 (62)	14 (26)	1,0 (referência)	--
Não se sabe (n = 6)	1 (16)	2 (33)	3 (50)		
TT					
≥ 5 mm (n = 18)	8 (44)	5 (28)	5 (28)	1,04 (0,32-3,4)	--
< 5 mm (n = 63)	2 (3)	44 (70)	17 (27)	1,0 (referência)	
Contagem de células T CD4+					
< 200/mm^3 (n = 13)	1 (8)	5 (39)	7 (54)	4,0 (1,2-13,9)	4,7 (0,91-24,0)
≥ 200/mm^3 (n = 62)	9 (15)	39 (63)	14 (23)	1,0 (referência)	
Desconhecida (n = 6)	--	5 (84)	1 (16)		
Carga viral do HIV					
Indetectável (n = 44)	10 (23)	29 (66)	10 (23)	1,8 (0,65-4,9)	
≥ 50 cópias/mm^3 (n = 62)	11 (34)	16 (50)	11 (34)	1,0 (referência)	--
Desconhecida (n = 5)	--	4 (80)	1 (20)		
Tempo de armazenamento das amostras					
≤ 35 dias (n = 41)	2 (5)	19 (48)	19 (48)	11,5 (3,0-43,3)	14,2 (3,1-64,2)
> 35 dias (n = 40)	8 (20)	30 (73)	3 (7)	1,0 (referência)	
Demora na incubação					
> 144 min (n = 40)	6 (15)	29 (73)	5 (13)	5,0 (1,6-15,3)	--
≤ 144 min (n = 41)	4 (10)	20 (49)	17 (42)	1,0 (referência)	
Anos desde o diagnóstico de HIV/AIDS	-				
≥ 7 (n = 39)	6 (15)	23 (59)	10 (26)	0,91 (0,34-2,5)	--
< 7 (n = 40)	4 (10)	25 (63)	11 (28)	1,0 (referência)	
Não se sabe (n = 2)	--	2 (67)	1 (33)		

QFT-GIT: QuantiFERON-TB Gold In-Tube; ORa: OR ajustada (para contagem de células T CD4+, tabagismo e tempo de armazenamento das amostras); HAART: *highly active antiretroviral therapy* (terapia antirretroviral altamente ativa); CAGE: questionário *Cut down*, *Annoyed*, *Guilty*, *Eye-opener* (Reduzir, Aborrecido, Culpado e Bebeu de manhã); e TT: teste tuberculínico.

T CD4+ nem com a vacinação com BCG, embora poucos participantes tenham apresentado contagem de células T CD4+ inferior a 200 células/mm^3, o que reduziu o poder de nossa análise. Por outro lado, o tabagismo e o tempo menor de armazenamento do soro antes do processamento para ELISA aumentaram sobremaneira a chance de resultados indeterminados. O tabagismo pode induzir imunossupressão por meio

de mecanismos que não a redução da contagem de células T CD4+, tais como a redução da resposta proliferativa a mitógenos.[14] Não sabemos da existência de nenhum relato de que o tempo de armazenamento no refrigerador afete os resultados do ensaio QFT-GIT, e não podemos oferecer nenhuma explicação razoável para nosso achado de que um tempo menor de armazenamento do soro aumentou a chance de resultados indeterminados. Independentemente do motivo dos resultados indeterminados, é recomendado realizar um segundo teste quando o resultado do primeiro é indeterminado, e a repetição de testes aumentará significativamente os custos laboratoriais.[5] Embora nossa amostra tenha sido pequena, acreditamos que não tenha havido um viés de seleção.

Em resumo, o presente estudo mostrou que uma alta proporção de ensaios QFT-GIT apresentou resultados indeterminados, o que representa um grande obstáculo ao uso de ensaios desse tipo em PVHA no Brasil. Esse achado tem implicações relevantes para a relação entre custo e eficácia e a viabilidade do uso de ensaios QFT-GIT em países de baixa e média renda.

REFERÊNCIAS

1. Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GH, Sudre P, Naef M, Sendi P, et al. Isoniazid prophylaxis for tuberculosis in HIV infection: a meta-analysis of randomized controlled trials. AIDS. 1999;13(4):501-7. https://doi.org/10.1097/00002030-199903110-00009
2. Kunst H. Diagnosis of latent tuberculosis infection: The potential role of new technologies. Respir Med. 2015;100(12):2098-106. https://doi.org/10.1016/j.rmed.2006.02.032#
3. Khawcharoenporn T, Apisarnthanarak A, Phetsuksiri B, Rudeeaneksin J, Srisungngam S, Mundy LM. Tuberculin skin test and QuantiFERON-TB Gold In-tube Test for latent tuberculosis in Thai HIV-infected adults. Respirology. 2015;20(2):340-7. https://doi.org/10.1111/resp.12442
4. Pai M, Denkinger CM, Kik SV, Rangaka MX, Zwerling A, Oxlade O, et al. Gamma interferon release assays for detection of Mycobacterium tuberculosis infection. Clin Microbiol Rev. 2014;27(1):3-20. https://doi.org/10.1128/CMR.00034-13
5. Trajman A, Steffen RE, Menzies D. Interferon-Gamma Release Assays versus Tuberculin Skin Testing for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection: An Overview of the Evidence. Pulm Med. 2013;2013:601737. https://doi.org/10.1155/2013/601737
6. Couturier MR, Myatt R, Dorn D, Yang DT, Pitstick N. Defective antigen tubes generate false-positive QuantiFERON tuberculosis test results. Clin Infect Dis. 2014;59(11):1649-50. https://doi.org/10.1093/cid/ciu644
7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2011.
8. Yun JW, Chung HS, Koh WJ, Chung DR, Kim YJ, Kang ES. Significant reduction in rate of indeterminate results of the QuantiFERON-TB Gold In-Tube test by shortening incubation delay. J Clin Microbiol. 2014;52(1):90-4. https://doi.org/10.1128/JCM.01547-13
9. Oni T, Gideon HP, Bangani N, Tsekela R, Seldon R, Wood K, et al. Risk factors associated with indeterminate gamma interferon responses in the assessment of latent tuberculosis infection in a high-incidence environment. Clin Vaccine Immunol. 2012;19(8):1243-7. https://doi.org/10.1128/CVI.00166-12
10. Herrera V, Yeh E, Murphy K, Parsonnet J, Banaei N. Immediate incubation reduces indeterminate results for QuantiFERON-TB Gold in-tube assay. J Clin Microbiol. 2010;48(8):2672-6. https://doi.org/10.1128/JCM.00482-10
11. Cattamanchi A, Smith R, Steingart KR, Metcalfe J, Date A, Coleman C, et al. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection in HIV-infected individuals: a systematic review and meta-analysis. J Acquir Immune Defic Syndr. 2011;56(3):230-8. https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e31820b07ab
12. Kussen GM, Dalla-Costa LM, Rossoni A, Raboni SM. Interferon-gamma release assay versus tuberculin skin test for latent tuberculosis infection among HIV patients in Brazil. Braz J Infect Dis. 2016;20(1):69-75. https://doi.org/10.1016/j.bjid.2015.10.007
13. Sauzullo I, Mengoni F, Ermocida A, Massetti AP, D'Agostino C, Russo G, et al. Interferon-◘ release assay in HIV-infected patients with active tuberculosis: impact of antituberculous drugs on host immune response. New Microbiol. 2014;37(2):153-61.
14. Sopori M. Effects of cigarette smoke on the immune system. Nat Rev Immunol. 2002;2(5):372-7. https://doi.org/10.1038/nri803

J Bras Pneumol. 2017;43(3):219-245
http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37562017000000065

Diretrizes brasileiras de diagnóstico e tratamento da fibrose cística

Rodrigo Abensur Athanazio[1*], Luiz Vicente Ribeiro Ferreira da Silva Filho[2,3*], Alberto Andrade Vergara[4], Antônio Fernando Ribeiro[5], Carlos Antônio Riedi[6], Elenara da Fonseca Andrade Procianoy[7], Fabíola Villac Adde[2], Francisco José Caldeira Reis[4], José Dirceu Ribeiro[5], Lídia Alice Torres[8], Marcelo Bicalho de Fuccio[9], Matias Epifanio[10], Mônica de Cássia Firmida[11], Neiva Damaceno[12], Norberto Ludwig-Neto[13,14], Paulo José Cauduro Maróstica[7,15], Samia Zahi Rached[1], Suzana Fonseca de Oliveira Melo[4];
Grupo de Trabalho das Diretrizes Brasileiras de Diagnóstico e Tratamento da Fibrose Cística.

1. Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
2. Instituto da Criança, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
3. Hospital Albert Einstein, São Paulo (SP) Brasil.
4. Hospital Infantil João Paulo II, Rede Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais – FHEMIG – Belo Horizonte (MG) Brasil.
5. Hospital de Clínicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas (SP) Brasil.
6. Universidade Federal do Paraná, Curitiba (PR) Brasil.
7. Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.
8. Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto (SP) Brasil.
9. Hospital Júlia Kubitschek, Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais – FHEMIG – Belo Horizonte (MG) Brasil.
10. Hospital São Lucas, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.
11. Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
12. Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
13. Hospital Infantil Joana de Gusmão, Florianópolis (SC) Brasil.
14. Serviço de Fibrose Cística e Triagem Neonatal para Fibrose Cística, Secretaria Estadual de Saúde de Santa Catarina, Florianópolis (SC) Brasil.
15. Universidade Federal do Rio Grande do Sul Porto Alegre (RS) Brasil.

Recebido: 4 março 2017.
Aprovado: 22 maio 2017.

Trabalho organizado pelo Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística, com o apoio da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, Brasília (DF) e da Sociedade Brasileira de Pediatria, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

RESUMO

A fibrose cística (FC) é uma doença genética autossômica recessiva caracterizada pela disfunção do gene *CFTR*. Trata-se de uma doença multissistêmica que ocorre mais frequentemente em populações descendentes de caucasianos. Nas últimas décadas, diversos avanços no diagnóstico e tratamento da FC mudaram drasticamente o cenário dessa doença, com aumento expressivo da sobrevida e qualidade de vida. Atualmente, o Brasil dispõe de um programa de ampla cobertura para a triagem neonatal de FC e centros de referência distribuídos na maior parte desses estados para seguimento dos indivíduos. Antigamente confinada à faixa etária pediátrica, tem-se observado um aumento de pacientes adultos com FC tanto pelo maior número de diagnósticos de formas atípicas, de expressão fenotípica mais leve, assim como pelo aumento da expectativa de vida com os novos tratamentos. Entretanto, ainda se observa uma grande heterogeneidade no acesso aos métodos diagnósticos e terapêuticos para FC entre as diferentes regiões brasileiras. O objetivo dessas diretrizes foi reunir as principais evidências científicas que norteiam o manejo desses pacientes. Um grupo de 18 especialistas em FC elaborou 82 perguntas clínicas relevantes que foram divididas em cinco **categorias:** características de um centro de referência; diagnóstico; tratamento da doença respiratória; tratamento gastrointestinal e nutricional; e outros aspectos. Diversos profissionais brasileiros atuantes na área da FC foram convidados a responder as perguntas formuladas pelos coordenadores. A literatura disponível foi pesquisada na base de dados PubMed com palavras-chave, buscando-se as melhores respostas às perguntas dos autores.

Descritores: Fibrose cística/diagnóstico; Fibrose cística/terapia; Fibrose cística/complicações; Guia de prática clínica.

INTRODUÇÃO

A fibrose cística é uma doença genética autossômica recessiva caracterizada pela disfunção do gene *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (*CFTR*), que codifica uma proteína reguladora de condutância transmembrana de cloro. Trata-se de uma doença multissistêmica mais frequente em populações descendentes de caucasianos. No Brasil, estima-se que a incidência de fibrose cística seja de 1:7.576 nascidos vivos; porém, apresenta diferenças regionais, com valores mais elevados nos estados da região Sul.[1]

Nas últimas décadas, diversos avanços no diagnóstico e tratamento da fibrose cística mudaram drasticamente o cenário dessa doença, com aumento expressivo da sobrevida e ganho em qualidade de vida. Atualmente, o Brasil dispõe de um programa de ampla cobertura para a triagem neonatal dessa doença e centros de referência distribuídos na maior parte dos estados para o seguimento desses indivíduos. Antigamente confinada à faixa etária pediátrica, tem-se observado um aumento de pacientes adultos com

Endereço para correspondência:
Rodrigo Abensur Athanazio. Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, CEP 05403-900, São Paulo, SP, Brasil.
Tel.: 55 11 3069-7201. E-mail: rathanazio@yahoo.com.br

Apoio financeiro: Este estudo recebeu assistência editorial e de escrita médica da *Springer Healthcare*, com apoio financeiro de Roche Brasil, Teva Brasil, Zambon Laboratórios Farmacêuticos e Vertex Pharmaceuticals. Os autores assumem toda a responsabilidade pelo conteúdo desta publicação. Os patrocinadores não tiveram qualquer influência na coleta de dados, análise e decisão da publicação das informações apresentadas no artigo.
*Os autores contribuíram de forma equivalente para o trabalho.

BY-NC © 2017 Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia

fibrose cística tanto pelo maior número de diagnósticos de formas atípicas de expressão fenotípica mais leve, assim como pelo aumento da expectativa de vida com os novos tratamentos.[2-4] Entretanto, ainda se observa uma grande heterogeneidade no acesso aos métodos diagnósticos e terapêuticos para pacientes com fibrose cística entre as diferentes regiões brasileiras. O objetivo da presente publicação foi reunir as principais evidências científicas que norteiam o manejo de pacientes com fibrose cística, compiladas pelos principais profissionais de saúde envolvidos na atenção a essa doença no Brasil.

MÉTODOS

Um grupo de 18 especialistas em fibrose cística (coordenadores) elaborou 82 perguntas clínicas relevantes, que foram divididas em cinco categorias: características de um centro de referência; diagnóstico; tratamento da doença respiratória; tratamento gastrointestinal e nutricional; e outros aspectos. Diversos profissionais brasileiros atuantes na área da fibrose cística foram convidados a responder às perguntas formuladas pelos coordenadores das diretrizes. A literatura disponível foi pesquisada na base de dados PubMed através de palavras-chave, buscando-se as melhores respostas às perguntas dos autores. Também se buscou referências manualmente, em livros ou artigos.

Foram utilizadas as orientações do *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine* para classificar o melhor nível de evidência para as perguntas referentes aos capítulos de tratamento. As orientações compreendem uma classificação dos estudos em níveis de evidência, que podem variar de "1" a "5", sendo que "1" equivale ao maior nível de evidência e "5", ao menor. A classificação foi simplificada em 2011 para facilitar sua aplicação clínica. O Quadro 1A (apêndice on-line no JBP — http://jornaldepneumologia.com.br/detalhe_anexo.asp?id=51) fornece maiores detalhes sobre a classificação atual de Oxford.

No total, 2.352 publicações foram rastreadas através da estratégia de busca por palavras-chave, pesquisas manuais e sugestões de referências dos autores. Um total de 243 artigos foi selecionado para o presente documento.

A primeira versão do texto foi redigida entre março e agosto de 2016. Os coordenadores de cada área ficaram responsáveis pela validação da classificação das evidências. Nos casos controversos, as perguntas foram levadas para uma reunião presencial de consenso dos coordenadores, no dia 24 de setembro de 2016. A versão final foi revisada pelos coordenadores nacionais (os dois primeiros autores) e encaminhada ao editor do JBP em fevereiro de 2017.

CARACTERÍSTICAS DE UM CENTRO DE REFERÊNCIA

Qual é a importância do centro de referência no cuidado de pacientes com fibrose cística?

A complexidade da fibrose cística e as peculiaridades do seu tratamento resultam na necessidade de centros de tratamento especializados.[5] Existem evidências de que o tratamento em centros de referência especializados, que dispõem de uma equipe multidisciplinar, resulta em melhores resultados clínicos, com impacto no prognóstico.[6,7]

O que são serviço de referência e centro de referência?

Considera-se centro de referência aquele que atende a pelo menos 50 pacientes regularmente. Deve ter estrutura para atender às necessidades referentes a diagnóstico, seguimento e tratamento.

Serviço de referência é aquele que assiste menos de 50 pacientes, podendo ter estrutura de menor complexidade. Os serviços devem estar vinculados a um centro de referência para educação continuada e eventuais complementações de suas necessidades.[5]

Qual é a importância de uma equipe multidisciplinar? Como seria sua composição?

A fibrose cística, por suas peculiaridades de acometimento multissistêmico e crônico, exige um modelo de atendimento multidisciplinar.[5] O atendimento realizado por uma equipe multidisciplinar possibilita tratamentos mais abrangentes e eficazes, resultando em aumento da expectativa de vida dos pacientes.[5,8,9] Uma equipe multidisciplinar mínima para o atendimento a pacientes com fibrose cística deve conter os seguintes profissionais: pediatras (quando houver atendimento a crianças e adolescentes), pneumologistas, gastroenterologistas, fisioterapeutas, nutricionistas, enfermeiros, psicólogos, farmacêuticos e assistentes sociais.

Há diferenças entre centros para crianças e para adultos? Há vantagens no planejamento para essa transição?

Serviços pediátricos e de adultos de fibrose cística são bastante diferentes. Adultos têm o comando e as decisões dos seus cuidados. Centros pediátricos necessitam atender a demandas próprias da infância, tanto na estrutura como nos profissionais de saúde. Centros de adultos necessitam recursos para atender casos de maior complexidade (comorbidades e complicações distintas e mais frequentes, além de gravidez).[10]

A passagem do adolescente para um centro de adultos é desafiante, e há evidências de que programas de transição otimizam o processo da transferência para o centro de adultos.[11-15]

Como deve ser a infraestrutura dos centros de referência? Quais são os exames complementares básicos?

Os centros de referência devem ter equipes multidisciplinares e recursos para oferecer diagnósticos precisos e cuidado integral ao paciente com fibrose cística. Devem ser capazes de tratar ou dar encaminhamento para tratar todas as complicações da

fibrose cística e atuar em articulação a outras unidades mais próximas da residência dos pacientes.[5,16] Os pacientes devem ter acesso ao centro ou a serviços de emergência vinculados ao mesmo 24 h/dia.[16]

Cada centro de referência deve dispor de ou garantir acesso a:

- Laboratório para a realização de exames confirmatórios do diagnóstico de fibrose cística: teste de suor e/ou análise de mutações do gene *CFTR*
- Laboratório de avaliação funcional pulmonar
- Laboratório de microbiologia, com experiência e recursos para a identificação de patógenos típicos na fibrose cística
- Serviço de radiologia com recurso de TC
- Laboratório de patologia clínica, com capacidade de realização dos exames de rotina, incluindo exames hematológicos, exames de função hepática e renal, sorologias e dosagens de proteínas, vitaminas e imunoglobulinas.

Qual é a importância da segregação microbiológica? Como ela deve ser feita?

Existem diversas evidências de que a transmissão de patógenos pode ocorrer entre indivíduos com fibrose cística, especialmente por meio de gotículas e contato. Pode envolver cepas virulentas, piorando a evolução da doença. Medidas de prevenção e controle de infecção têm sido efetivas para diminuir a transmissão de patógenos. A segregação dos pacientes deve ser realizada dentro e fora do ambiente hospitalar, a fim de prevenir a infecção cruzada. Os centros de fibrose cística devem oferecer estrutura adequada e ter uma política clara de prevenção e controle de infecções, como a separação de dias de atendimento para os pacientes ou uso de diferentes espaços de atendimento de acordo com a colonização desses.[5,17-19]

Qual é a importância do compromisso com a assistência, pesquisa e ensino?

O centro de fibrose cística deve estar comprometido com a participação ativa em pesquisa clínica e translacional, propiciando a participação dos pacientes em ensaios clínicos. Educação, pesquisa e contribuição para o registro de fibrose cística devem ser realizadas preferencialmente por todos os centros. Os diversos membros da equipe multidisciplinar devem ter um papel ativo nas atividades de pesquisa e educação. Essa atuação contribui para aumentar e disseminar o conhecimento especializado, que tem papel relevante para a qualificação da assistência.[5]

Quais são as vantagens da cooperação com associações de pais e pacientes com fibrose cística e com o Grupo Brasileiro de Estudos em Fibrose Cística?

As associações de pais e pacientes com fibrose cística têm por objetivo a defesa dos interesses desse grupo de indivíduos, o que inclui a divulgação da doença e melhorias no diagnóstico e tratamento, visando maior sobrevida, melhor qualidade de vida e inserção dos pacientes na sociedade.[5] Na América do Norte e na Europa, algumas delas têm ainda um importante papel no fomento e financiamento de pesquisas científicas e no registro de pacientes.

No Brasil, uma aproximação entre as associações de pais e pacientes e os profissionais de saúde atuantes na fibrose cística (hoje representados pelo Grupo Brasileiro em Estudos de Fibrose Cística) traria grandes vantagens para o panorama atual, como o auxílio à inclusão de todos os pacientes brasileiros no registro nacional (Registro Brasileiro de Fibrose Cística) e monitoramento da disponibilidade de medicamentos nos diversos Estados, além da soma de forças na submissão de uma nova portaria (mais abrangente) de atenção ao indivíduo com fibrose cística junto ao Governo Federal.

DIAGNÓSTICO

Como confirmar o diagnóstico de fibrose cística após triagem neonatal positiva?

O algoritmo de triagem neonatal para fibrose cística usado no Brasil baseia-se na quantificação dos níveis de tripsinogênio imunorreativo em duas dosagens, sendo a segunda feita em até 30 dias de vida. Frente a duas dosagens positivas, faz-se o teste do suor para a confirmação ou a exclusão da fibrose cística. A dosagem de cloreto por métodos quantitativos no suor ≥ 60 mmol/l, em duas amostras, confirma o diagnóstico. Alternativas para o diagnóstico são a identificação de duas mutações relacionadas à fibrose cística e os testes de função da proteína CFTR. A Figura 1 apresenta o fluxograma que resume como deve ser a condução dos casos com triagem neonatal positiva.[20,21]

A triagem neonatal positiva ou negativa confirma ou exclui o diagnóstico de fibrose cística?

Não. A triagem neonatal para fibrose cística identifica os recém-nascidos com risco de ter a doença, mas não confirma o diagnóstico. O índice de testes falso-positivos pelo algoritmo baseado na quantificação de tripsinogênio imunorreativo é bastante alto. Por outro lado, a triagem neonatal negativa não exclui o diagnóstico.[22,23]

Após a confirmação do diagnóstico de fibrose cística em pacientes com triagem neonatal positiva, quando o paciente deve ser encaminhado ao centro de referência de fibrose cística?

Imediatamente após o diagnóstico, pois a fibrose cística exige manejo multidisciplinar precoce, visando manter o estado nutricional normal e tratar as infecções respiratórias em tempo oportuno.[20,23]

Quais são as etapas envolvidas no teste do suor? Como assegurar a qualidade do teste do suor?

O Quadro 2A (apêndice on-line no JBP) sintetiza as etapas que devem ser seguidas na realização do teste do suor. A Tabela 1 indica os valores de referência.

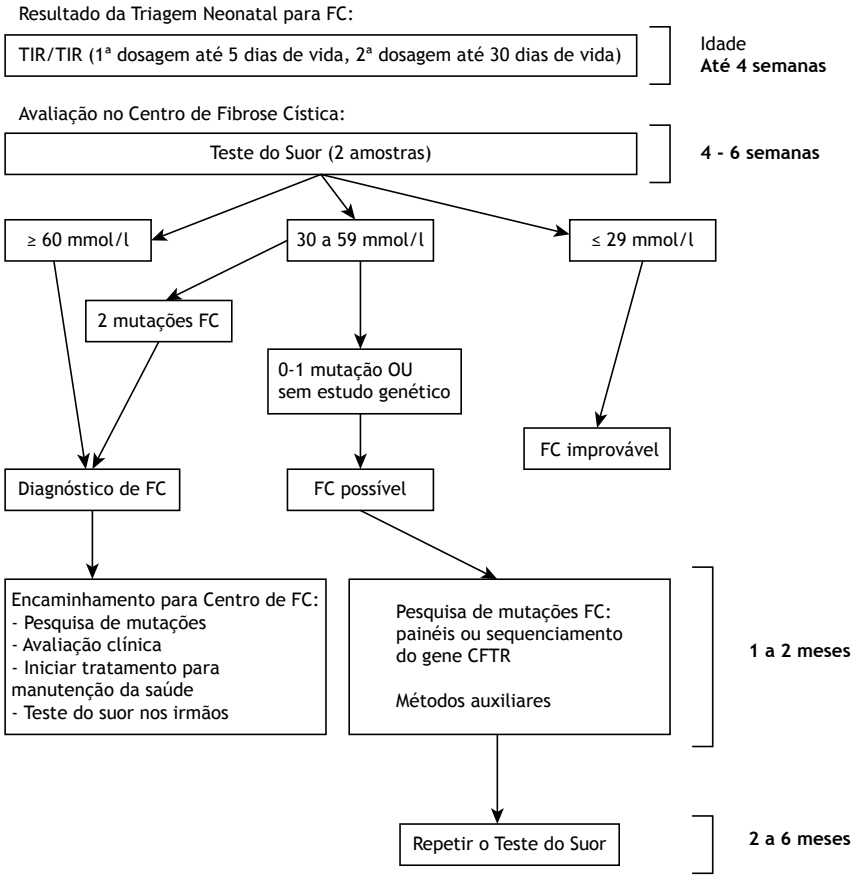


Figura 1. Condução dos casos com triagem neonatal positiva para fibrose cística. FC: fibrose cística; e TIR: tripsinogênio imunorreativo. Adaptado de Farrel et al.[21]

Tabela 1. Valores de referência do teste do suor.

	Cloreto, mmol/l	Condutividade, mmol/l
Normal	< 30	< 60
Intermediário	30-59	60-90
Positivo[a]	≥ 60	> 90

[a]Deve ser repetido com dosagem quantitativa de cloretos no suor para confirmação em um dia diferente.

Recomenda-se que laboratórios qualificados para a realização do teste do suor tenham controle de qualidade interno e externo e que realizem no mínimo 100 testes/ano (mínimo de 10 testes/ano por técnico). A quantidade de amostras com suor insuficiente não deve ultrapassar 5% do total coletado.[24-26]

Quais são os principais métodos quantitativos aprovados para a dosagem de cloreto no suor?

O Quadro 1 descreve os principais métodos para a dosagem de cloreto, que precisam ser validados no próprio laboratório antes do uso.[24,25]

Qual o papel do teste da condutividade do suor?

Apesar de o teste da condutividade do suor ter alta concordância com a concentração do cloreto no suor, ele ainda é considerado como um teste de triagem.[26] Recomenda-se que pacientes com resultado de condutividade igual ou acima de 50 mmol/l realizem um teste quantitativo. Esse teste tem como vantagens sua fácil execução e resultado imediato.[24,27,28]

Quais são os critérios mínimos para um laboratório realizar o estudo de mutações do gene CFTR?

- Certificação pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária
- Capacidade para realizar a extração do DNA por diferentes métodos e de diferentes amostras
- Aptidão para identificar a mutação F508del e outras com maior prevalência
- Disponibilidade de realizar a análise de painéis de mutações e/ou sequenciamento completo do gene *CFTR*, seja em sua unidade, seja com encaminhamento para outros laboratórios
- Capacidade de interpretar e reportar variantes patogênicas

Todos os pacientes com fibrose cística devem ser submetidos ao exame genético? Qual a importância de realizá-lo?

Sim, a identificação das mutações no gene *CFTR* tem implicações prognósticas e de planejamento familiar,

permitindo o diagnóstico da fibrose cística (Quadro 2). Além disso, existem drogas que atuam em mutações específicas (corretores e potencializadores da proteína CFTR), sendo algumas aprovadas em diversos países e outras em desenvolvimento.[21,29-32]

Qual painel de mutações deve ser investigado?

A investigação das mutações no gene *CFTR* está descrita no Quadro 3.[31-35]

Quando indicar outros testes para a avaliação da função da CFTR?

Testes da função da CFTR são indicados quando o teste do suor e a análise genética são inconclusivos. Em essência, esses testes avaliam a função da proteína CFTR através da medida do transporte do cloreto. Atualmente, os testes da diferença de potencial nasal e da medida da corrente intestinal são internacionalmente padronizados. Outros testes promissores, como a avaliação da CFTR por evaporimetria e pela diferença de potencial das glândulas sudoríparas, estão sendo estudados.[36,37]

TRATAMENTO DA DOENÇA RESPIRATÓRIA

Quais amostras de secreções respiratórias são mais adequadas, como obtê-las, e qual é sua importância?

As amostras de secreções respiratórias são essenciais para o acompanhamento da infecção bacteriana crônica das vias aéreas nos pacientes com fibrose cística, assim como para a identificação de infecções oportunistas e como método de acompanhamento de intervenções terapêuticas. O escarro expectorado é o espécime de escolha. Para crianças não expectorantes, colher secreção faríngea após tosse induzida com *swab* (região tonsilar ou palato mole), aspirado de nasofaringe, secreção após inalação de solução salina hipertônica 5% ou lavado broncoalveolar. Essas amostras devem ser entregues ao laboratório imediatamente ou mantidas sob refrigeração por até 3 h.[38,39]

(Nível de evidência: 4)

Quando colher as amostras?

Nas consultas (com intervalo máximo de 3 meses), nas exacerbações e após o tratamento para a erradicação da infecção. Recomenda-se uma triagem anual para micobactérias e fungos para pacientes que expectoram ou para aqueles com evolução clínica desfavorável.[40]

(Nível de evidência: 5)

Quais são os métodos e meios de cultivo de rotina?

A cultura quantitativa deve ser realizada obrigatoriamente no lavado broncoalveolar. Os meios de cultura recomendados na rotina microbiológica da fibrose cística são os seguintes:

- Ágar sangue: universal para as rotinas microbiológicas
- Ágar manitol: seletivo para *Staphylococcus aureus*
- Ágar MacConkey: para bacilos gram-negativos (incluindo *Pseudomonas aeruginosa*, *Achromobacter* spp. e *Stenotrophomonas* spp.)
- Ágar seletivo para complexo *Burkholderia cepacia*
- Ágar chocolate para *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*
- Ágar Sabouraud suplementado com cloranfenicol ou gentamicina para fungos, incluindo *Aspergillus* spp.
- Meios de cultura líquidos, conforme automação disponível, e um meio sólido, como ágar Lowenstein-Jensen. Para micobactérias não-tuberculose, também se podem utilizar ágar sangue e *Burkholderia cepacia selective agar*, desde que esses meios sejam incubados por 14 dias.[39,41-45]

(Nível de evidência: 5)

Quais são os métodos de identificação bacteriana?

- Métodos fenotípicos: colônias típicas de *S. aureus*, *P. aeruginosa* e *Stenotrophomonas maltophilia* são facilmente reconhecidas e poucos testes são necessários
- Kits comerciais fenotípicos não automatizados: quando associados às características típicas, podem ser usados para *S. aureus* e alguns bacilos gram-negativos não fermentadores de

Quadro 1. Métodos quantitativos para a dosagem do cloreto no suor.

Método	Descrição	Observações
Titulometria ou colorimetria	Determina a concentração de cloro medindo a absorção de um comprimento de onda de luz específico. A intensidade da cor é diretamente proporcional à concentração. O método habitualmente usado é a titulação manual pelo método de Schales & Schales utilizando nitrato de mercúrio.	Depende da experiência do técnico na realização do procedimento. Passível de subjetividade na análise.
Coulometria	Técnica química analítica que utiliza uma reação de eletrólise para medir as mudanças na resistência à corrente entre eletrodos. A concentração do cloreto é equivalente à corrente gerada.	Necessita do equipamento cloridrômetro.
Eletrodo de íon seletivo	Converte a atividade de um íon específico dissolvido em uma solução em um potencial elétrico que é medido por um voltímetro.	Baixa sensibilidade. É um analisador automático que deve ser validado contra os métodos clássicos.

Quadro 2. Benefícios do estudo de mutações no gene *CFTR*.

Benefícios do estudo de mutações no gene *CFTR*
1. Pacientes com diagnóstico estabelecido de FC: - para indicação de terapia mutação-específica - para determinação de prognóstico (correlação genótipo-fenótipo)
2. Investigação de formas atípicas de FC[a]
3. Aconselhamento genético: - Indivíduos assintomáticos e sem histórico familiar de FC, quando o cônjuge tem FC ou é portador assintomático de mutação no gene *CFTR* (heterozigoto) - Indivíduos assintomáticos quando são parentes de primeiro, segundo ou terceiro graus de caso de FC na família
4. Diagnóstico pré-natal/pré-implantação de FC: - Em futura gestação ou na gestação atual, em casais que já tem um filho com FC - Em casais heterozigotos se o teste não pode ser feito em um filho com FC - Em embriões de casais heterozigotos - Quando o feto apresentar intestino hiperecogênico, dilatação de alças intestinais, retardo de crescimento ou supercrescimento sugestivo de dissomia uniparental

FC: fibrose cística. [a]Formas atípicas de FC: sintomas compatíveis e níveis intermediários de cloreto no suor.

Quadro 3. Análise molecular escalonada para a identificação de mutações no gene *CFTR*.

Mutações	Técnica	Motivo
F508del	PCR convencional ou em tempo real	Maior prevalência
Pesquisa de duas mutações já identificadas na família	PCR sítio dirigida, RFLP, hibridização por *reverse dot-blot*, ARMS, mini sequenciamento ou técnica similar	Presença na família do caso-índice
Identificação individual de mutações de maior prevalência por painéis direcionados	Sondas de hibridização para PCR em tempo real, *arrays* e kits de mutações comerciais	Elevada prevalência, necessidade de infraestrutura pequena
Mutações não identificadas nos testes anteriores	Sequenciamento bidirecional do gene *CFTR* pelo método analítico de Sanger ou sequenciamento de próxima geração, de todos os éxons e regiões flanqueadoras de éxons/íntrons do gene *CFTR*, incluindo as variantes poliT no íntron 8	Identificação de mutações no gene *CFTR* com menor prevalência
Mutações não identificadas nos testes anteriores	Análise de grandes rearranjos no gene *CFTR*, incluindo deleções, inserções e duplicações, por técnicas semiquantitativas, como PCR em tempo real, MLPA ou técnicas fluorescentes quantitativas (PCR multiplex fluorescente)	Identificação de mutações no gene *CFTR* com menor prevalência

PCR: *polymerase chain reaction* (reação em cadeia da polimerase); RFLP: *restriction fragment length polymorphism;* ARMS: *amplification refractory mutation system*; e MLPA, *multiplex ligation-dependent probe amplification*.

glicose, como *P. aeruginosa*, *S. maltophilia* e *Achromobacter* spp., mas não são adequados para complexo *B. cepacia*, *Burkholderia gladioli*, *Pandoraea* spp. e *Ralstonia* spp.

- Métodos automatizados: não recomendados para a maioria dos bacilos gram-negativos não fermentadores de glicose
- Testes moleculares são recomendados para a caracterização de *Achromobacter* spp., complexo *B. cepacia* e os gêneros *Ralstonia*, *Cupriavidus* e *Pandoraea*
- Identificação por espectrometria de massa (*matrix-assisted laser desorption/ionization, time-of-flight mass spectrometry*, MALDI-TOF MS) representa uma alternativa rápida, mas apresenta limitações, especialmente para bacilos gram-negativos não fermentadores de glicose[42,43,46]

(Nível de evidência: 5 para todos os métodos, exceto MALDI-TOF MS para bacilos gram-negativos não fermentadores de glicose—nível de evidência: 2)

Qual é o papel dos testes de função pulmonar no manejo dos pacientes com fibrose cística?

A espirometria deve ser realizada a partir dos 5 anos de idade em toda visita clínica ou no mínimo duas vezes ao ano. Testes com e sem uso de broncodilatadores são recomendados. As técnicas de *washout*, com determinação do *lung clearance index*, têm uso crescente e promissor na identificação de doença pulmonar precoce.

Estudos têm mostrado que o VEF_1 é fundamental para avaliar a evolução e o prognóstico na fibrose cística, assim como para a detecção precoce de exacerbações pulmonares agudas, correlacionando-se com a qualidade de vida. O $FEF_{25-75\%}$ também deve ser valorizado, já que pode estar alterado mais precocemente. A pletismografia corporal total e a oscilometria podem complementar a avaliação funcional.[9,47-50]

(Nível de evidência: 5)

Quais exames de imagem devem ser feitos no paciente com fibrose cística? Com que frequência?

A radiografia de tórax é o método mais difundido para pacientes com fibrose cística e correlaciona-se com os testes de função pulmonar na detecção da progressão da doença.[51,52]

A TCAR de tórax apresenta melhor acurácia no diagnóstico e no seguimento de lesões pulmonares em todas as idades, incluindo crianças com função pulmonar normal.[53-55] Tal benefício é questionável em lactentes, e há obstáculos técnicos inerentes à faixa etária.[56] A ressonância magnética de tórax avançou nos últimos anos e pode se tornar uma opção futura por ser um método isento de radiação.[57]

Apesar de não existir consenso sobre a frequência da realização dos exames de imagem, recomenda-se uma radiografia de tórax anual. Sugere-se ainda realizar TCAR de tórax na presença de deterioração clínica, funcional ou radiológica. O seguimento periódico com TCAR de tórax pode ser indicado, com intervalos de 2 a 4 anos, de forma individualizada. Nos quadros de exacerbação pulmonar na fibrose cística, a radiografia e a TCAR de tórax podem ser utilizadas, sempre tendo em mente o uso da menor dose de radiação possível.[58,59]

(Nível de evidência: 2 para TCAR de tórax em todas as idades, exceto lactentes) (Nível de evidência: 5 para radiografia de tórax e ressonância magnética)

Qual é a importância dos nebulizadores no tratamento da doença pulmonar na fibrose cística?

O tratamento diário da doença pulmonar na fibrose cística inclui nebulizações de diversos medicamentos fundamentais na manutenção da saúde pulmonar, sendo essencial um sistema de inalação para todo paciente com fibrose cística.[60-62]

(Nível de evidência: 5)

Qual sistema de inalação deve ser usado para cada tipo de tratamento inalatório na fibrose cística?

A combinação da substância a ser inalada com o sistema de inalação é fundamental para garantir a eficácia do tratamento. Devido à grande variabilidade de dispositivos, é recomendada a utilização dos inaladores testados nos estudos clínicos das medicações.[63,64]

Os seguintes tipos são frequentemente utilizados para cada tratamento[64,65]:

- Ultrassônicos: salina hipertônica
- A jato de ar: tobramicina, colistimetato, dornase alfa e salina hipertônica
- Membrana vibratória ativa: tobramicina, colistimetato, dornase alfa e aztreonam
- Membrana vibratória passiva com adaptação do padrão respiratório: tobramicina e colistimetato

(Nível de evidência: 2)

Quais são os cuidados com os dispositivos inalatórios e de fisioterapia?

Os dispositivos para o tratamento da doença pulmonar na fibrose cística incluem os nebulizadores e os equipamentos utilizados na fisioterapia respiratória para a remoção das secreções. A contaminação bacteriana dos nebulizadores dos pacientes com fibrose cística já foi descrita, e programas de educação para a limpeza e desinfecção desses dispositivos têm impacto nesse cenário. Recomenda-se a limpeza após cada uso e a desinfecção diária por fervura, uso de álcool 70-90%, álcool isopropílico ou peróxido de hidrogênio 3%.[17,66-69]

(Nível de evidência: 3)

Quais são as técnicas de fisioterapia respiratória indicadas no tratamento da doença pulmonar?

Técnicas de fisioterapia respiratória devem ser realizadas em todos os pacientes com fibrose cística a partir do diagnóstico, com frequência diária.[70] A fisioterapia respiratória apresenta benefícios clínicos comprovados quando comparada à ausência dessa intervenção; porém, sem evidência de superioridade de uma técnica sobre a outra. A preferência do paciente é um fator imprescindível para a adesão ao tratamento, mas o uso de dispositivos, como máscara de pressão expiratória positiva e máscara de pressão oscilatória positiva do tipo *flutter*®, *shaker*® e *acapella*®, é de grande utilidade e confere independência ao paciente.[71] O uso do dispositivo de oscilação de alta frequência de parede torácica, apesar de também conferir independência ao paciente, foi inferior ao uso da máscara de pressão expiratória positiva em um estudo recente.[72] A ventilação não invasiva pode ser utilizada como coadjuvante da terapia de desobstrução brônquica e em pacientes com doença avançada e insuficiência respiratória hipercápnica.[73-76]

(Nível de evidência: 2 para fisioterapia respiratória)

(Nível de evidência: 2 para a superioridade da máscara de pressão expiratória positiva vs. dispositivo de oscilação de parede torácica de alta frequência)

(Nível de evidência: 2 para ventilação não invasiva vs. sem ventilação não invasiva como adjuvante na doença avançada com hipercapnia)

Qual é o papel do exercício na fibrose cística?

O exercício (aeróbico e anaeróbico) pode auxiliar em desfechos funcionais e posturais, assim como na autoestima para esses pacientes. Recomenda-se frequência de 3-5 vezes por semana e duração de 20-30 min, com benefícios observados a partir de 6 semanas. Sua prática deve fazer parte das recomendações para os pacientes com fibrose cística, inclusive durante as internações. A atividade física não substitui a fisioterapia respiratória.[77-82]

(Nível de evidência: 2)

Quais são as indicações do uso de dornase alfa e qual é a sua posologia?

A dornase alfa inalatória tem eficácia comprovada na fibrose cística através de melhora da função pulmonar e da qualidade de vida, assim como da redução de exacerbações respiratórias.[83-89] É recomendada a partir de 6 anos de idade em pacientes com doença pulmonar desde seus estágios iniciais.[83,87,90] A dose recomendada é de 2,5 mg, uma vez ao dia,

com nebulizador apropriado. A administração em dias alternados pode ser considerada nos pacientes estáveis[91,92] e duas vezes ao dia em pacientes graves.[102] Pode ser utilizada em qualquer horário, pelo menos 30 min antes da fisioterapia respiratória.[93,94]

(Nível de evidência: 1)

Quando usar dornase alfa em menores de 6 anos?

O uso de dornase alfa deve ser considerado nos pacientes mais jovens com sintomas respiratórios persistentes ou com evidências de doença pulmonar precoce (bronquiectasias, por exemplo).[40,95-97]

(Nível de evidência: 2)

Qual é o papel da salina hipertônica e do manitol? Quais são suas concentrações recomendadas?

A solução salina hipertônica e o manitol são substâncias mucocinéticas. Atuam como hidratantes da superfície das vias aéreas, como agentes osmóticos, alterando as propriedades reológicas do muco.

A solução salina hipertônica administrada duas vezes ao dia e na concentração de 7% reduz exacerbações respiratórias e promove melhoras na função pulmonar e na qualidade de vida. Estudos de longo prazo são necessários para a constatação de melhora sustentada.[87,98-100]

O manitol tem apresentação em pó seco para inalação, na dose de 400 mg, duas vezes ao dia. Seu uso está associado à redução do tempo de tratamento com nebulizações, melhora clínica e melhora da função pulmonar.[101-103] Sua utilização é segura e bem tolerada, mas deve ser precedida pela inalação de broncodilatadores, já que podem atuar como substâncias irritantes. Ambas são abordagens complementares ao tratamento com dornase alfa.

(Nível de evidência: 1 para salina hipertônica e para manitol)

Como deve ser o tratamento de erradicação da P. aeruginosa?

O tratamento de erradicação na infecção respiratória inicial (primeira ou precoce) por *P. aeruginosa* visa erradicar a bactéria e postergar a infecção crônica. Existem diversas estratégias terapêuticas, não havendo superioridade de uma em relação à outra. A estratégia mais recomendada é o uso da tobramicina inalatória, 300 mg, duas vezes ao dia, por 28 dias.[104-107] O colistimetato de sódio (1.000.000 a 2.000.000 UI, duas vezes ao dia) é uma alternativa com resultados consistentes, devendo ser associado a ciprofloxacina oral por 2-3 semanas.

O tratamento inalatório pode ser estendido por 2-3 meses. A antibioticoterapia endovenosa por 2 semanas pode ser a opção em casos selecionados, sempre seguida da antibioticoterapia inalatória. Sucesso na erradicação é definido como a ausência da bactéria por 1 ano nas culturas subsequentes ao término do tratamento. O tratamento de erradicação, além dos benefícios clínicos significativos, pode ser custo-efetivo.[103-107]

(Nível de evidência: 1)

Como deve ser o tratamento de erradicação para cepas do complexo B. cepacia?

O complexo *B. cepacia* corresponde a um grupo de mais de 80 espécies estreitamente relacionadas,[108,109] sendo *B. multivorans* e *B. cenocepacia* as mais frequentes na fibrose cística.[110]

As manifestações clínicas na fibrose cística variam desde a ausência de sintomas a quadros graves com deterioração clínica rápida e evolução fulminante para pneumonia necrosante, insuficiência respiratória e sepse (síndrome cepacia).[110] O tratamento do complexo *B. cepacia* é difícil devido à resistência intrínseca para a maioria dos antimicrobianos disponíveis, recomendando-se, sempre que possível, usar uma combinação de drogas guiada por antibiograma. Não há evidências disponíveis que avaliem a eficácia de sua erradicação, nem recomendações para tratamento inalatório para infecção crônica.[110,111]

(Nível de evidência: 4)

Como deve ser o tratamento de erradicação de S. aureus resistente à meticilina?

A infecção crônica por *S. aureus* resistente à meticilina está associada a piores desfechos clínicos em pacientes com fibrose cística.[112] Há relatos de tratamentos para erradicação do patógeno, utilizando combinações de drogas orais, tópicas e inalatórias, como sulfametoxazol/trimetoprima, rifampicina, ácido fusídico e clorexidina, além de vancomicina. A linezolida pode ser considerada, porém com menor evidência.[113] Protocolos de tratamento mais curtos (< 3 semanas) parecem ser tão eficazes quanto os mais longos, com menor chance de intolerância e efeitos adversos. A terapia combinada parece ter mais chance de sucesso do que a monoterapia.[114,115]

Ainda não existem evidências claras dos benefícios da erradicação de *S. aureus* resistente à meticilina em pacientes com fibrose cística.[113,114,116] Também não há evidências para recomendar antibioticoterapia inalatória para a infecção crônica por esse patógeno.

(Nível de evidência: 4)

Quais são as recomendações para o uso crônico de antibióticos inalatórios na fibrose cística?

A Tabela 2 mostra os antibióticos inalatórios que são utilizados para supressão da infecção crônica por *P. aeruginosa.*[23,117,118] O uso regular dos antibióticos inalatórios retarda a deterioração da função pulmonar em pacientes cronicamente infectados por *P. aeruginosa.*[23,87,117-119] O Quadro 4 apresenta os critérios de Leeds, que classifica a infecção respiratória pela bactéria em pacientes com fibrose cística de acordo com os resultados de culturas de secreção respiratória obtidas nos últimos 12 meses.[120]

Tabela 2. Tratamento por antibiótico inalatório recomendado por consenso Europeu.[118]

Antibiótico para uso inalatório	Dose[a]	Nome comercial
Aztreonam	75 mg (3 vezes/dia)	Cayston
Colistimetato de sódio*	< 2 anos: 0,5 milhão UI 2-10 anos: 1 milhão UI > 10 anos: 2 milhões UI	Colistin/Colomycin/Promixin
Colistimetato de sódio[b] (pó para inalação)	1 cápsula	Colobreathe
Tobramicina	> 6 anos: 300 mg	Bramitob/Tobi
Tobramicina (pó para inalação)	> 6 anos: 112 mg (4 cápsulas de 28 mg)	Zoteon

[a]Usar duas vezes ao dia, exceto onde indicado.[b]Doses utilizadas por vários centros de fibrose cística europeus. Para uso do dispositivo I-neb® (Phillips Respironics) a dose deverá ser reduzida.

Quadro 4. Critérios de Leeds para a classificação da infecção respiratória por *Pseudomonas aeruginosa* em pacientes com fibrose cística.

Classificação	Definição
Infecção crônica	Pacientes com > 50% das culturas positivas para Pa nos últimos 12 meses
Infecção intermitente	Pacientes com ≤ 50% das culturas positivas para Pa nos últimos 12 meses
Livre de infecção por Pa	Pacientes com cultura positiva no passado para Pa, mas que todas culturas foram negativas nos últimos 12 meses
Nunca infectado	Paciente que nunca apresentou cultura positiva para Pa

Pa: *Pseudomonas aeruginosa*. Adaptado de Lee et al.[120]

A tobramicina inalatória é o antibiótico mais estudado,[119,121,122] e recomenda-se seu uso acima dos 6 anos de idade em pacientes com infecção crônica por *P. aeruginosa*, independentemente da gravidade da doença, em ciclos alternados de 28 dias. O colistimetato de sódio e o aztreonam são outras opções.[23,87,123,124] A tobramicina em pó seco para inalação tem sido utilizada e mostrou eficácia equivalente à solução, com redução do tempo gasto com o tratamento e dispensando o uso de um nebulizador.[125]

A recomendação de uso da terapia de supressão em meses alternados tem por objetivo evitar o desenvolvimento de resistência bacteriana. Em casos mais graves, entretanto, pode-se recomendar o uso contínuo ou alternar antimicrobianos.[124]

É recomendável que as primeiras inalações sejam realizadas sob supervisão para avaliar a ocorrência de broncoconstrição induzida por drogas (sibilância, dispneia e opressão torácica). Recomenda-se o uso de broncodilatador, seguido de higiene brônquica através da fisioterapia e, por fim, o uso dos antibióticos a fim de garantir uma maior deposição da medicação.[87,119,126,127]

(Nível de evidência:1)

Quais são as indicações para o uso de azitromicina em pacientes com fibrose cística e como utilizá-la?

O uso de azitromicina oral três vezes por semana em indivíduos com fibrose cística, idade > 5 anos e cronicamente colonizados por *P. aeruginosa* resulta em melhora da função pulmonar e redução de exacerbações.[119,127-133]

(Nível de evidência: 1)

Em pacientes não colonizados por *P. aeruginosa* e VEF_1 > 50% do previsto, demonstrou-se uma redução de 50% nas exacerbações, porém, sem benefício na função pulmonar.[134]

(Nível de evidência: 1)

O uso contínuo do medicamento é recomendado, apesar da escassez de estudos de avaliação em longo prazo. Sugere-se uso inicial por pelo menos 6 meses para a avaliação da resposta.[135,136] Efeitos colaterais, como epigastralgia, alterações eletrocardiográficas, ototoxicidade e infecção por micobactérias não tuberculosas, devem ser monitorizados.

(Nível de evidência: 1)

Recomenda-se o uso da azitromicina (250 mg para peso < 40 kg e 500 mg para peso > 40 kg; três vezes por semana) para pacientes colonizados cronicamente por *P. aeruginosa* e idade > 5 anos, assim como para aqueles não colonizados que apresentem exacerbações pulmonares frequentes. Recomenda-se a coleta de amostra de escarro para investigar a presença de micobactérias não tuberculosas antes de iniciar o tratamento com a azitromicina.[132,134]

(Nível de evidência: 2)

Devido à possibilidade de interação medicamentosa entre azitromicina e aminoglicosídeos, o uso combinado com tobramicina inalatória deve ser reavaliado principalmente nos pacientes com exacerbações frequentes a despeito do tratamento otimizado.[137]

(Nível de evidência: 3)

Como reconhecer uma exacerbação pulmonar aguda?

Caracteriza-se pelos achados clínicos de aumento da tosse, alteração no aspecto das secreções, febre, alterações na ausculta pulmonar, queda do VEF_1, queda da saturação, alterações radiológicas e perda ponderal.[23]

(Nível de evidência: 5)

Qual é o tratamento indicado para as exacerbações pulmonares agudas?

Para exacerbações leves (sem hipoxemia ou desconforto respiratório significativo), utilizar antimicrobianos por via oral, de acordo com o resultado da última cultura de secreção respiratória. Para exacerbações graves ou com intolerância por medicamentos por via oral, o tratamento intravenoso é recomendado (habitualmente intra-hospitalar),[139] mas a escolha das drogas depende das culturas prévias de secreção respiratória e do histórico do paciente.[23]

A farmacocinética dos antibióticos é alterada nos indivíduos com fibrose cística e as dosagens devem ser ajustadas[139] (Tabela 3). Para *P. aeruginosa*, recomenda-se a combinação de dois ou mais antibióticos (geralmente um beta-lactâmico e um aminoglicosídeo).

O tempo de tratamento de uma exacerbação pulmonar aguda depende da resposta clínica, sendo recomendados de 8 a 14 dias. Pacientes mais graves podem se beneficiar de terapia antimicrobiana por um período mais prolongado.[138,140-142]

Além da antibioticoterapia, o tratamento das exacerbações requer a participação da equipe multidisciplinar, pois frequentemente é necessária a suplementação de oxigênio, o uso de dispositivos intravenosos de longa duração, a intensificação da fisioterapia e uma abordagem nutricional distinta.[138,143,144]

(Nível de evidência: 5)

Como avaliar a resposta ao tratamento?

Devem-se observar parâmetros clínicos, como sintomas respiratórios, febre e ganho de peso, assim como a melhora da função pulmonar, visando seu retorno aos valores basais. Apesar do tratamento intensivo, aproximadamente 25% dos pacientes que apresentam uma exacerbação pulmonar aguda com necessidade de tratamento intravenoso não recuperam totalmente os valores de função pulmonar,[23,138-142]

Tabela 3. Antimicrobianos mais usados no tratamento das exacerbações pulmonares agudas na fibrose cística.[a]

Bactéria	Antimicrobiano	Dose, mg/kg/dia	Intervalos e via
Staphylococcus aureus	Cefalexina	50-100 (máx, 4 g/dia)	6/6 h v.o.
	Cefadroxil	30 (máx, 4 g/dia)	12/12 h v.o.
	Cefuroxima	20-30 (máx, 1,5 g/dia)	12/12 h v.o.
	Claritromicina	15 (máx, 1 g/dia)	12/12 h v.o.
	Clindamicina	30-40 (máx, 2,4 g/dia)	6/6 h ou 8/8 h i.v.
	Amoxicilina + ácido clavulânico	50[b] (máx. 1,5 g/dia)	8/8 h ou 12/12 h v.o.
	Sulfametoxazol/trimetoprima	40[c] (máx, 1,6 g/dia)	12/12 h v.o.
	Oxacilina	200 (máx, 8 g/dia)	6/6 h i.v.
	Vancomicina[d]	40-60 (máx, 8 g/dia)	6/6 h i.v.
	Teicoplanina[d]	10 (máx, 400 mg/dia)	24/24 h i.v. ou i.m.
	Linezolida[d]	20 (máx, 1,2 g/dia)	12/12 h v.o. ou i.v.
	Tigeciclina[d]	2 (máx, 100 mg/dia)	12/12 h i.v.
Haemophilus influenzae	Amoxicilina + ácido clavulânico	50[b] (máx, 1,5 g/dia)	8/8 h ou 12/12 h v.o.
	Cefuroxima	20-30 (máx, 1,5 g/dia)	12/12 h v.o.
	Cefaclor	40 (máx, 1 g/dia)	8/8 h v.o.
Pseudomonas aeruginosa	Ciprofloxacina	30-50 (máx, 1,5 g/dia)	12/12 h v.o.
		30 (máx, 1,2 g/dia)	8/8 h i.v.
	Amicacina	20-30 (máx, 1,5 g/dia)	24/24 h i.v.
	Tobramicina	10 (máx, 660 mg/dia)	24/24 h i.v.
	Ceftazidima	150 (máx, 9 g/dia)	8/8 h i.v.
	Cefepima[e]	150 (máx, 6 g/dia)	8/8 h i.v.
	Piperacilina + tazobactam[e]	300 (máx, 18 g/dia)	6/6 h ou 8/8 h i.v.
	Meropenem[e]	120 (máx, 6 g/dia)	8/8 h i.v.
	Aztreonam	50 (máx, 6 g/dia)	8/8 h i.v.
Stenotrophomonas maltophilia[f]	Sulfametoxazol/trimetoprima	40[c] (máx, 1,6g/dia)	12/12 h v.o.
	Cloranfenicol	60 a 80 (máx, 4 g/dia)	6/6 h v.o. ou i.v.
	Levofloxacina	10 (máx, 750 mg/dia)	< 5 anos: 12/12 h > 5 anos: 24/24 h
Complexo *Burkholderia cepacia*[f,g]	Sulfametoxazol/trimetoprima	40[c] (máx, 1,6 g/dia)	12/12 h v.o.
		100[c] (máx, 2,4 g/dia)	6/6 h i.v. (casos graves)
	Meropenem	120 (máx, 6 g/dia)	8/8 h i.v.
	Cloranfenicol	60 a 80 (máx, 4 g/dia)	6/6 h v.o. ou i.v.
	Doxiciclina	1-2 (máx, 200 mg/dia)	12/12 h v.o.

Máx: máximo. [a]Recomenda-se realizar o controle de nível sérico para drogas que possuem testes laboratoriais disponíveis (por ex.: aminoglicosídeos e vancomicina). [b]Dose da amoxicilina. [c]Dose do sulfametoxazol. [d]Reservados para *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. [e]Apresentam ação também contra *S. aureus* sensível a meticilina. [f]Não há padronização dos antimicrobianos mais eficazes. [g]Frequentemente resistente a vários antimicrobianos.

enfatizando a necessidade de terapias de manutenção para prevenir as exacerbações pulmonares agudas.

(Nível de evidência: 5)

Quando e como empregar a oxigenoterapia em pacientes com fibrose cística?

Em pacientes hipoxêmicos, a suplementação contínua de oxigênio relaciona-se a aumento da tolerância ao exercício e melhora discreta no sono e na frequência a escola/trabalho, porém, sem aumento da sobrevida.

A indicação da oxigenoterapia deve ser avaliada individualmente quando a SpO_2 estiver abaixo de 90% para aliviar a dispneia, retardar o *cor pulmonale* e melhorar os desfechos referidos. Pacientes com PaO_2 < 55 mmHg ou SpO_2 < 88% já apresentam indicação de oxigenoterapia, independentemente da sintomatologia. A via preferencial é a cânula nasal com o menor fluxo possível para manter a SpO_2 acima de 90%. O uso intermitente pode ser necessário durante as exacerbações pulmonares agudas.[145,146]

(Nível de evidência: 5)

Como diagnosticar e tratar o pneumotórax em pacientes com fibrose cística?

O pneumotórax manifesta-se com dispneia e/ou dor torácica de início súbito. O pneumotórax extenso exige internação e drenagem do tórax, com indicação de pleurodese apenas se recorrente. O uso de ventilação não invasiva e a fisioterapia respiratória devem ser realizados somente em pacientes drenados. O pneumotórax pequeno deve ser drenado apenas se há instabilidade clínica.[23,147]

(Nível de evidência: 5 para a não recomendação de antibióticos)

(Nível de evidência: 5 para a não interrupção de medicamentos inalatórios)

Como classificar e tratar a hemoptise em pacientes com fibrose cística?

O manejo da hemoptise depende do seu volume. Sangramentos ≥ 5 ml exigem considerar tratamento com antibióticos para exacerbação pulmonar.[23,147] Sangramentos ≥ 240 ml/dia ou > 100 ml/dia por vários dias requerem atendimento especializado e, quando evidenciada instabilidade clínica, indica-se tratamento broncoscópico ou através de embolização de artérias brônquicas.[23,147] A intervenção cirúrgica pode ser feita na fase aguda somente em casos refratários.

(Nível de evidência: 2)

(Nível de evidência: 5 para intervenção cirúrgica)

Quando indicar ventilação invasiva e não invasiva na fibrose cística?

A indicação de ventilação invasiva no paciente grave é controversa e está associada à baixa sobrevida, especialmente quando indicada por infecção respiratória. Deve ser considerada na insuficiência respiratória ocasionada por um fator precipitante agudo e corrigível (hemoptise massiva, pneumotórax e no pós-operatório).

A ventilação não invasiva pode ser usada como adjuvante no tratamento de exacerbações e pode ser indicada em pacientes com hipercapnia diurna e distúrbios do sono. Há relatos de que seu uso está associado a maior tolerância ao exercício, melhora na qualidade de vida e de sobrevida e menor declínio da função pulmonar. Seu uso como recurso na fisioterapia traz benefícios na dispneia, fadiga muscular e oxigenação.[73-75]

(Nível de evidência: 2 para ventilação não invasiva)

(Nível de evidência: 5 para ventilação invasiva)

Como diagnosticar e tratar a aspergilose broncopulmonar alérgica?

A aspergilose broncopulmonar alérgica é uma complicação frequente na fibrose cística. Recomenda-se a quantificação anual da IgE total como rastreamento. Os critérios para o diagnóstico de aspergilose broncopulmonar alérgica estão apresentados no Quadro 5.[124,148] O tratamento é realizado com prednisona oral com ou sem antifúngico (Quadro 6).[118,149-155]

(Nível de evidência: 5 para diagnóstico e tratamento)

Qual é a conduta frente ao paciente com identificação de Aspergillus spp. no escarro?

A presença de *Aspergillus* spp. no escarro geralmente não significa doença.[156] Caso haja piora clínica ou falta de resposta ao tratamento com antimicrobianos, deve-se investigar aspergilose broncopulmonar alérgica e considerar bronquite fúngica.[157]

(Nível de evidência: 5)

Quais são os tratamentos moduladores da CFTR que existem, para quais tipos de mutação têm sido empregados e quais os efeitos observados?

Os potencializadores aumentam a função da proteína CFTR que é expressa na membrana plasmática (classes III, IV e V), e os corretores corrigem defeitos da proteína que não é expressa na membrana da célula (classes I e II).[158-161]

O ivacaftor é um potencializador que foi estudado inicialmente em pacientes portadores da mutação G551D (classe III). Seu uso teve efeitos relevantes na redução dos níveis de cloreto no suor, melhora do VEF_1 e ganho ponderal, assim como na redução do número de exacerbações e na melhora da qualidade de vida. Seu uso foi posteriormente aprovado para outras mutações classe III e R117H.[162-164]

Entre as drogas corretoras, uma droga para classe I (ataluren) demonstrou efeitos discretos na função pulmonar e no número de exacerbações em um estudo de fase III, apenas para pacientes que não utilizavam tobramicina inalatória.[165]

Para a mutação de classe II de maior prevalência em todo o mundo, a F508del, o uso da associação

ivacaftor/lumacaftor (potencializador/corretor) mostrou uma redução no número de exacerbações e uma melhora discreta no VEF_1 e na qualidade de vida para pacientes homozigotos, sem efeitos significativos para heterozigotos.[166]

(Nível de evidência: 1 para ivacaftor em portadores de mutação classe III [G551D])

(Nível de evidência: 3 para ataluren em pacientes não expostos a tobramicina)

(Nível de evidência: 2 para ivacaftor/lumacaftor em portadores de mutação classe II [F508del])

Existe indicação de uso do ibuprofeno em pacientes com fibrose cística?

O uso de ibuprofeno parece retardar o declínio da função pulmonar e acarretar melhora nutricional, especialmente em crianças. Os estudos recomendam doses entre 20 e 30 mg/kg, duas vezes ao dia (máximo, 1.600 mg), além de monitoramento dos eventos adversos (suspender ibuprofeno quando usar aminoglicosídeos) e de seus níveis séricos (50-100 mg/ml). Baixas doses estão associadas com aumento paradoxal na inflamação. Diante da elevada taxa de eventos adversos relacionados a seu uso e da dificuldade no monitoramento do nível sérico da droga, não se recomenda seu uso rotineiro. É desconhecido seu benefício na doença avançada.[167-174]

(Nível de evidência: 2)

Qual é o papel dos corticosteroides inalatórios e sistêmicos na fibrose cística?

Não existem evidências científicas que suportem o uso de corticosteroides inalatórios de forma rotineira na fibrose cística, podendo-se utilizá-los em pacientes com asma associada. Recomenda-se, sempre que possível, realizar espirometria para comprovar o benefício de seu uso.[175] O uso crônico de corticosteroides orais também não é recomendado pelo risco de efeitos adversos significativos, como aumento do risco de diabetes e retardo do crescimento. Os efeitos do uso por curtos períodos e durante as exacerbações pulmonares ainda não foram esclarecidos.[176]

(Nível de evidência: 5 para não usar corticosteroide oral cronicamente)

(Nível de evidência: 5 para uso corticosteroide inalatório)

Qual é a indicação do uso de broncodilatadores na fibrose cística?

Os broncodilatadores demonstraram benefícios apenas em pacientes com hiper-responsividade brônquica comprovada ou evidência de asma; nesse último caso, devem ser utilizados em associação com um corticosteroide inalatório. Nesse grupo de pacientes, observou-se um aumento da função pulmonar em curto e longo prazo. Os beta-agonistas de longa duração melhoraram a função pulmonar em curto prazo, com resultados duradouros inconsistentes, sendo indicados, portanto, apenas para indivíduos com asma comprovada.[177] Em relação aos anticoliwnérgicos de longa duração, recentemente o uso de tiotrópio mostrou ser bem tolerado, apesar de o ganho de função pulmonar não ter apresentado uma diferença estatisticamente significativa quando comparado a placebo.[178]

(Nível de evidência: 5 para beta-agonistas na fibrose cística com asma)

(Nível de evidência: 5 para tiotrópio)

Como diagnosticar e tratar as infecções por micobactérias não tuberculosas?

O aumento na incidência de infecção por micobactérias não tuberculosas vem ocorrendo em pacientes com fibrose cística, com incidência crescente com o avançar da idade. Está associada à deterioração clínica progressiva, sendo fundamental a diferenciação entre colonização e infecção, que se baseia em critérios clínicos, microbiológicos e radiológicos.[179]

Pacientes com expectoração espontânea devem coletar, pelo menos, uma cultura anual para micobactérias. As espécies mais comumente identificadas são complexo *M. avium-intracellulare*, *M. chelonae* e *M. abscessus*.[180]

O tratamento da infecção com pelo menos três antibióticos é recomendado, geralmente incluindo um macrolídeo. O esquema antimicrobiano deve ser individualizado de acordo com a espécie das micobactérias não tuberculosas, seguindo a recomendação de diretrizes.[179,180]

(Nível de evidência: 5)

TRATAMENTO GASTROINTESTINAL E NUTRICIONAL

Como suspeitar, diagnosticar e manejar o íleo meconial?

O íleo meconial é a primeira manifestação clinica dos pacientes com fibrose cística, em 15-20% dos casos. A obstrução ileal por mecônio e muco espesso pode surgir na vida intrauterina com polidrâmnio, peritonite meconial e distensão ileal, evidenciados na ultrassonografia pré-natal. Manifesta-se pela ausência de eliminação de fezes nas primeiras 48 h de vida, acompanhada de distensão abdominal e vômitos (abdome agudo obstrutivo).

O tratamento clínico inclui enemas hiperosmolares, uso de sonda nasogástrica aberta, hidratação e controle eletrolítico. Casos complexos (atresias, microcólon, necrose e/ou perfuração) devem ser tratados cirurgicamente, usando técnicas minimamente invasivas com ileostomia e reanastomose em momento oportuno.[181]

(Nível de evidência: 5)

Como prevenir os distúrbios eletrolíticos?

A perda de sal pelo suor e a grande superfície corporal trazem risco para desidratação e distúrbios eletrolíticos nos lactentes com fibrose cística, mesmo

Quadro 5. Critérios diagnósticos para aspergilose broncopulmonar alérgica.

Caso clássico
• Deterioração clínica aguda ou subaguda (tosse, sibilância, intolerância ao exercício, asma induzida pelo exercício, diminuição da função pulmonar e aumento do escarro) não atribuível a outra etiologia
• Concentração sérica total de IgE > 1.000 UI/ml (2.400 ng/ml), a menos que o doente esteja recebendo corticosteroides sistêmicos (se assim, novo teste após a descontinuação do tratamento)
• Reatividade cutânea imediata a *Aspergillus* spp. (*prick test* > 3 mm de diâmetro com eritema circundante, enquanto o doente não está sendo tratado com anti-histamínicos sistêmicos) ou presença de anticorpo IgE sérico contra *A. fumigatus*
• Anticorpos precipitantes contra *A. fumigatus* ou anticorpos séricos IgG contra *A. fumigatus*
• Anormalidades novas ou recentes na radiografia de tórax (infiltrados ou impactação mucoide) ou na TC (bronquiectasia) que não melhoram com antibióticos e fisioterapia
Critérios diagnósticos mínimos
• Deterioração clínica aguda ou subaguda (tosse, sibilância, intolerância ao exercício, asma induzida pelo exercício, diminuição da função pulmonar e aumento do escarro) não atribuível a outra etiologia
• Concentração sérica total de IgE > 500 UI/ml (1200 ng/ml). Se aspergilose broncopulmonar alérgica é suspeita e o nível de IgE total é de 200-500 UI/ml, repetir o teste em 1-3 meses é recomendado. Se o paciente estiver tomando esteroides, repetir quando o tratamento com esteroides for interrompido
• Reatividade cutânea imediata a Aspergillus (*prick test* > 3 mm de diâmetro com eritema circundante, enquanto o doente não está a sendo tratado com anti-histamínicos sistêmicos) ou presença de anticorpo IgE sérico contra *A. fumigatus*
• Um dos seguintes: (a) precipitinas para *A. fumigatus* ou demonstração in vitro de anticorpos IgG contra *A. fumigatus*; (b) anormalidades novas ou recentes na radiografia de tórax (infiltrados ou impactação mucoide) ou na TC (bronquiectasia) que não melhoram com antibióticos e fisioterapia

Quadro 6. Tratamento da aspergilose broncopulmonar alérgica.

Tratamento da aspergilose broncopulmonar alérgica
Prednisona: dose inicial de 0,5 a 2,0 mg/kg/dia; máximo, 60 mg/dia, por 1-2 semanas Reduzir para dias alternados, diminuir a dose gradualmente e retirar em 2-3 meses
Itraconazol: 5 mg/kg/dia; máximo, 400 mg/dia (a cada 12 h se a dose > 200 mg), por 3-6 meses
Voriconazol: 4 mg/kg de 12/12 h; máximo, 400 mg/dia, por 3-6 meses
Tratamentos alternativos nos casos de resposta insatisfatória
Pulsoterapia
Omalizumabe
Anfotericina B inalatória

sem perdas aparentes. Sinais como apatia ou irritabilidade, taquipneia e prostração podem indicar desidratação, hiponatremia, hipocalemia e hipocloremia, com potencial risco de vida. Neonatos e lactentes em uso de leite materno ou de fórmulas infantis devem receber suplementação de cloreto de sódio, na dose de 2,5-3,0 mEq/kg/dia.[23,182,183]

(Nível de evidência: 5)

Quando suspeitamos clinicamente da insuficiência pancreática exócrina?

Devemos suspeitá-la na presença de esteatorreia, diarreia crônica, baixo ganho de peso e sinais de hipovitaminose. O lactente pode ainda apresentar edema, hipoalbuminemia e anemia. Sinais indiretos são observados através das características das fezes, como oleosidade, odor fétido e diarreia.[184]

(Nível de evidência: 5)

Como confirmamos o diagnóstico da insuficiência pancreática exócrina?

Na prática clínica, o melhor método para confirmação é a dosagem da elastase fecal, sendo valores menores de 200 µg/g de fezes confirmatórios de insuficiência pancreática exócrina, com uma sensibilidade de 86-100%.[185] A determinação quantitativa da gordura fecal pelo método de Van de Kamer é considerado o padrão ouro para o diagnóstico da esteatorreia, mas seu uso é limitado por dificuldades técnicas.[185]

(Nível de evidência: 4)

Como acompanhar a suficiência pancreática?

O exame de elastase fecal é simples e confiável a partir de duas semanas de idade, na ausência de fezes líquidas. Pacientes com suficiência pancreática devem ser monitorados anualmente durante a infância e durante os períodos de déficit de crescimento, perda de peso ou diarreia crônica. A avaliação semiquantitativa de gordura nas fezes (esteatócrito) tem valor relativo no seguimento, e a avaliação qualitativa de gorduras nas fezes (Sudam III) tem apenas valor de triagem para perda fecal de gorduras.[23]

(Nível de evidência: 5)

Como realizar a terapia de reposição enzimática?

O requerimento de reposição de enzimas pancreáticas varia muito e deve ser avaliado individualmente, relacionando sintomas clínicos e a dieta de cada paciente. As doses iniciais (Tabela 4) e seu eventual aumento subsequente devem ser guiados pela melhora/resolução dos sintomas de má absorção.

As cápsulas de enzimas devem ser engolidas inteiras e tomadas no início ou durante as refeições. Lactentes podem ingerir os grânulos misturados com leite ou papa de frutas. Doses superiores a 10.000 UI lipase/kg/dia devem ser evitadas, mas podem ser necessárias na infância, especialmente durante as fases de crescimento acelerado.[186]

(Nível de evidência: 1)

Como avaliar a resposta à terapia de reposição enzimática?

A adequação da terapia é determinada clinicamente observando-se o estado nutricional, sinais e sintomas de má absorção e o gráfico do ganho de peso do paciente. Doses inapropriadas de enzimas pancreáticas podem resultar em dor abdominal, constipação ou diarreia. O padrão de evacuações e as características das fezes (oleosas, odor fétido, flutuantes, diarreicas, acinzentadas ou amareladas) podem indicar inadequação da terapia de reposição enzimática.[23,24]

(Nível de evidência: 5)

Quando suspeitar e tratar a síndrome da obstrução intestinal distal?

Na obstrução incompleta, observa-se dor abdominal intermitente, náuseas e massa palpável no quadrante inferior direito. Nos quadros completos, surgem vômitos biliosos e distensão abdominal (abdome agudo obstrutivo). Hidratação oral e laxativos (como polietilenoglicol) são indicados na obstrução incompleta. Nos quadros mais graves, indica-se hidratação venosa, sonda e enemas com polietilenoglicol ou solução de diatrizoato de meglumina + diatrizoato de sódio (Gastrografin®; Bracco Diagnostics, Canadá). O tratamento cirúrgico deve ser considerado na obstrução grave ou na presença de perfuração.[187,188]

(Nível de evidência: 4)

Existem outras condições clínicas gastrintestinais frequentes em fibrose cística?

Aproximadamente 30% dos pacientes apresentam doença do refluxo gastroesofágico, e 40% apresentam constipação intestinal. A pancreatite aguda recorrente é mais frequente em pacientes com suficiência pancreática (10%), e o prolapso retal ocorre em cerca de 20% dos pacientes, principalmente com idade de 1-2 anos. Pacientes com prolapso retal e pancreatites agudas recorrentes devem ser investigados quanto à fibrose cística**.** A abordagem e o tratamento de todas essas patologias não diferem dos em pacientes sem fibrose cística.[23]

(Nível de evidência: 4)

Como monitorar e manejar o acometimento hepático e das vias biliares?

A frequência de manifestações hepáticas e de vias biliares está apresentada na Tabela 5. A cirrose multilobar com insuficiência hepática é rara,[189] mas "barro biliar" e litíase nas vias biliares são frequentes e geralmente assintomáticos.[190,191] O monitoramento dos pacientes inclui avaliação clínica em todas as consultas, exames bioquímicos (enzimas hepáticas e tempo de protrombina) e ultrassonografia abdominal anualmente. A endoscopia digestiva pode ser solicitada para investigar casos de hemorragia digestiva e/ou suspeita de varizes esofágicas e gástricas. A biópsia hepática é raramente indicada. Pacientes com acometimento hepático devem realizar a quantificação de alfa-fetoproteina anualmente, devido ao risco de carcinoma hepatocelular.[189]

O tratamento da hepatopatia na fibrose cística objetiva melhorar o fluxo biliar, a viscosidade e a composição da bile. O ácido ursodesoxicólico na dose de 15-20 mg/kg/dia (2-3 tomadas) é recomendado, mas seu uso é controverso na literatura médica. Não há indicação de tratamento no caso de esteatose hepática.[190,192] Em casos de doença hepática avançada, o transplante hepático poderá ser indicado.[189]

(Nível de evidência: 5)

Como monitorar o estado nutricional do paciente com fibrose cística?

Existe uma forte associação entre função pulmonar e estado nutricional. É necessário um acompanhamento periódico com atenção não só na antropometria, mas também na função pulmonar, função gastrointestinal, qualidade e quantidade da alimentação, composição corporal e avaliação bioquímica.

Os períodos de rápido crescimento são mais vulneráveis à desnutrição, merecendo especial atenção os primeiros 12 meses após o diagnóstico, o primeiro ano de vida e o período peripuberal.[193] Os parâmetros e a periodicidade para a monitorização estão apresentados no Quadro 7.[194]

(Nível de evidência: 5)

Tabela 4. Dosagens iniciais recomendadas para a terapia de reposição de enzimas pancreáticas.[a]

Doses	Lactentes, por 120 ml de fórmula ou por aleitamento	< 4 anos, U/kg por refeição	> 4 anos, U/kg por refeição
Dose inicial	2.000 U	1.000 U	500 U
Dose máxima por refeição	4.000 U	2.500 U	2.500 U
Lanches	---	½ dose	½ dose

[a]Dose máxima diária: 10.000 U/kg/dia.

Quais dados referenciais devem-se utilizar?

As curvas de crescimento utilizadas no Brasil são as da Organização Mundial da Saúde (2006-2007),[195,196] e os dados antropométricos devem ser obtidos e registrados em todas as consultas (Quadro 8).

(Nível de evidência: 5)

Como definir as deficiências nutricionais?

Nas crianças e adolescentes, os escores Z de estatura/idade, peso/idade, peso/estatura e índice de massa corpórea (IMC)/idade com resultados < −2 revelam deficiências antropométricas. É sugerido associar a avaliação antropométrica à velocidade de crescimento e à estatura alvo. Para adultos, a recomendação é de IMC ≥ 22 kg/m^2 para mulheres e ≥ 23 kg/m^2 para homens. Avaliações adicionais da composição corporal através das pregas cutâneas, circunferência do braço e bioimpedância auxiliam na determinação da ótima condição nutricional.[197]

(Nível de evidência: 5)

Tabela 5. Frequência das manifestações hepáticas e de vias biliares em pacientes com fibrose cística.

Órgão	Proporção aproximada, %
Fígado	
Aumento das enzimas hepáticas	10-35
Esteatose hepática	20-60
Cirrose biliar focal	11-70
Cirrose biliar multilobular	5-15
Colestase neonatal	< 2
Estenose do ducto biliar	< 2
Colangite esclerosante	< 1
Colangiocarcinoma	rara
Vesícula biliar	
Colelitíase e colecistite	10-30
Microvesícula	24-50

Adaptado de Debray et al.[189]

Quais são as principais estratégias para a prevenção e o tratamento dos distúrbios nutricionais na fibrose cística?

A prevenção dos distúrbios nutricionais pressupõe a ingestão de uma dieta hipercalórica e hiperproteica, suplementação vitamínica, terapia de reposição enzimática e controle das infecções/exacerbações/outras comorbidades da fibrose cística. O tratamento envolve terapia comportamental, uso de suplementos nutricionais, uso de dieta enteral via sonda nasoenteral numa fase aguda e via gastrostomia para uso prolongado.[198-201]

(Nível de evidência: 5)

Quais fatores devem ser avaliados na falha de crescimento?

Recomenda-se avaliar a ingestão de macro e micronutrientes, assim como o controle da má-absorção e das infecções/exacerbações. Além disso, devem-se avaliar comorbidades, como distúrbios eletrolíticos, doença do refluxo gastroesofágico, sobrecrescimento bacteriano, diabetes ou distúrbios comportamentais do apetite. Causas menos frequentes incluem intolerância à lactose, doença celíaca, alergia alimentar e doença inflamatória intestinal.[193,202]

(Nível de evidência: 5)

Quais são as opções para a terapia nutricional?

Todos os pacientes devem receber aconselhamento dietético. A terapia comportamental pode ser útil para crianças de 3-12 anos de idade. Recomenda-se a ingestão energética de 110-200% do recomendado para a idade e sexo, com 35-40% da energia fornecida por lipídios, além de suplementação de vitaminas de acordo com a necessidade. O uso de suplementos alimentares e/ou o aumento da densidade calórica da dieta são indicados para pacientes com perda ponderal

Quadro 7. Parâmetros nutricionais e frequência sugerida para monitorização em pacientes com fibrose cística.

Parâmetros	Frequência da avaliação
Antropometria	Cada 3 meses
Perímetro cefálico	Cada 3 meses
Peso, estatura (comprimento)	Cada 3 meses
Circunferência do braço e prega tricipital	Anualmente
Ingestão alimentar	A cada visita
Recordatório alimentar	A cada visita
Estratégias para aumentar as calorias ingeridas	A cada visita
Uso de suplementos orais	A cada visita
Terapia nutricional enteral	A cada visita
Comportamento prejudicial a alimentação (p ex.; pular refeições, refeições longas, recusa alimentar, neofobia)	A cada visita
Bioquímica	Anualmente
Hemograma completo	Anualmente
Ferro	Anualmente
Vitamina A (retinol)	Anualmente
Vitamina D (25-hidroxivitamina D)	Anualmente
Vitamina E (alfa-tocoferol)	Anualmente
Vitamina K (tempo de protrombina e RNI)	Anualmente

RNI: *recommended nutrient intake*. Adaptado de Stallings et al.[194]

ou falha de ganho ponderal durante 2-6 meses de acordo com a faixa etária. O suporte nutricional enteral por meio de sondas é reservado para casos mais graves e por curtos períodos de tempo. A gastrostomia é indicada para a terapia nutricional de longo prazo. A nutrição parenteral é medida de exceção, indicada para pacientes cuja via digestiva não pode ser utilizada (no pós-operatório ou na enfermidade crítica) ou em casos de síndrome do intestino curto.[193,202] A Figura 2 apresenta o algoritmo para o manejo dos pacientes com baixo peso ou com ganho de peso inadequado.

(Nível de evidência: 5)

Quais são os requerimentos para a suplementação de vitaminas na fibrose cística?

Pacientes com fibrose cística têm alto risco de desenvolver deficiência de vitaminas lipossolúveis por conta da insuficiência pancreática exócrina. As doses recomendadas têm uma ampla variação, conforme as Tabelas 6 e 1A (apêndice on-line).[193,202] As vitaminas lipossolúveis são mais bem absorvidas quando administradas em conjunto com uma refeição e enzimas pancreáticas.[203-207]

(Nível de evidência: 2 para vitamina E)

(Nível de evidência: 5 para vitamina A)

(Nível de evidência: 3 para vitamina D)

(Nível de evidência: 2 para vitamina K)

OUTROS ASPECTOS

Quando e como deve ser feita a investigação para diabetes em pacientes com fibrose cística?

Aproximadamente 20% dos adolescentes e 40% dos adultos desenvolvem diabetes relacionado à fibrose cística, com piora da nutrição e da função pulmonar e aumento das taxas de morbidade e mortalidade, mesmo em sua fase assintomática.[208] Todo paciente com fibrose cística acima de 10 anos de idade deve realizar anualmente o teste de tolerância oral à glicose, com coleta da glicemia em jejum de 8 h e em 2 h após a ingestão de 1,75 g/kg de peso de dextrosol (máximo, 75 g).[209-213] O teste de tolerância oral à glicose deve ser realizado preferencialmente em momento de estabilidade clínica.

Recomenda-se também sua realização em pacientes com piora clínica inexplicável, antes de transplante, em uso de corticosteroides sistêmicos, antes e durante

Quadro 8. Índices antropométricos recomendados pela Organização Mundial da Saúde e adotados pelo Ministério da Saúde na avaliação do estado nutricional de crianças e adolescentes.

Faixa etária	Crianças até 5 anos incompletos	Crianças entre 5 e 10 anos incompletos	Adolescentes de 10 até 19 anos
Índices antropométricos	Peso para idade	Peso para idade	-
	Peso para estatura	-	-
	IMC para idade	IMC para idade	IMC para idade
	Estatura para idade	Estatura para idade	Estatura para idade

IMC: índice de massa corpórea.

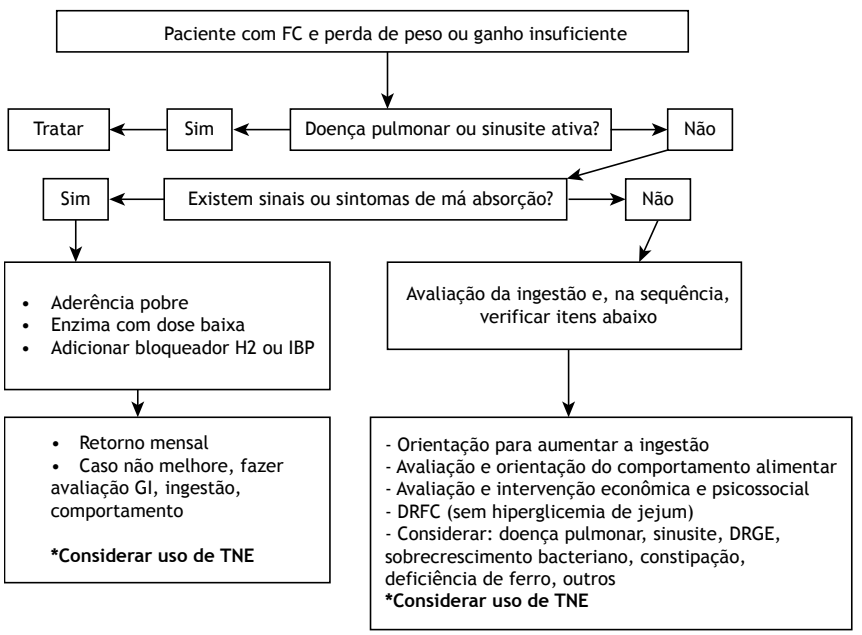


Figura 2. Algoritmo para pacientes com baixo peso ou ganho de peso insuficiente. FC: Fibrose cística; IBP: inibidor de bomba de próton; GI: gastrointestinal; TNE: terapia nutricional enteral; DRFC: diabetes relacionado à fibrose cística; e DRGE: doença de refluxo gastroesofágico. Adaptado de Sinaasappel et al.[202]

a gestação e em pacientes em uso de alimentação enteral como suporte nutricional.

Os valores para o diagnóstico de diabetes relacionado à fibrose cística são semelhantes aos de diabetes não relacionados à fibrose cística (Tabela 7).

(Nível de evidência: 2)

Qual é o tratamento atual recomendado para diabetes relacionado à fibrose cística?

O tratamento do diabetes relacionado à fibrose cística é o uso de insulina.[208-210] As doses médias de insulina variam entre 0,38 e 0,58 UI/kg/dia,[214] distribuídas entre insulina basal lenta e insulina rápida ou ultrarrápida nas refeições. Calorias e carboidratos não devem ser restringidos, mas deve-se optar por carboidratos complexos e de baixo índice glicêmico e distribuí-los em porções e intervalos menores (2-3 h). Pacientes com alterações glicêmicas durante as exacerbações podem se beneficiar de insulinização intermitente. Não há consenso definido quanto ao tratamento da intolerância à glicose.

(Nível de evidência: 2 para tratamento com insulina)

(Nível de evidência: 3 para a recomendação quanto a calorias e carboidratos)

Quando e como deve ser feita a investigação de osteopenia/osteoporose na fibrose cística?

A baixa densidade mineral óssea é comum na fibrose cística, podendo ocorrer desde a infância. A densitometria óssea é o exame padrão ouro para sua investigação, devendo ser realizada a partir de 8-10 anos de idade. Em menores de 20 anos, os locais para a avaliação são corpo total e coluna lombar e, para os maiores de 20 anos, quadril e coluna lombar. Os resultados devem ser ajustados para sexo, idade e etnia e expressos em escore Z para pacientes < 50 anos e em escore T para pacientes > 50 anos e mulheres em menopausa. A densitometria óssea deve ser repetida a cada 1-5 anos, dependendo da classificação clínica dos achados.[23,215]

(Nível de evidência: 4 para locais de avaliação da densitometria óssea)

(Nível de evidência: 5 para confirmar a indicação da densitometria óssea)

Qual é o tratamento recomendado para osteoporose/osteopenia na fibrose cística?

Para a prevenção da perda de massa óssea, recomenda-se manter o estado nutricional adequado, praticar exercícios físicos de baixo impacto e evitar uso de corticosteroide inalatório ou oral.[23,215]

(Nível de evidência: 5)

Se a presença de osteopenia for confirmada (escore Z entre −1,0 e −2,5), realizar suplementação de vitamina D, vitamina K e cálcio.[216]

(Nível de evidência: 2)

Se a presença de osteoporose for confirmada (escore Z < −2,5), acrescentar bifosfonatos: alendronato v.o.

Tabela 6. Doses para suplementação de vitaminas lipossolúveis em pacientes com fibrose cística.

Idade	Suplementação diária individual			
	Vitamina A, UI (μg)	Vitamina E, mg	Vitamina K, mg	Vitamina D, UI
0-12 meses	1.500 (510)	40-50	0,3-0,5	400-500
1-3 anos	5.000 (1.700)	80-150	0,3-0,5	800-1.000
4-8 anos	5.000-10.000 (1.700-3.400)	100-200	0,3-0,5	800-1.000
> 8 anos	10.000 (3.400)	200-400	0,3-1,0	800-2.000
Adultos	10.000 (3.400)	200-400	2,5-5,0[a]	800-2.000

[a]mg/semana.

Tabela 7. Critérios diagnósticos e triagem para diabetes relacionado à fibrose cística e interpretação da glicemia plasmática durante o teste de tolerância oral à glicose.

Realização de TTOG, mg/dl	Interpretação	GP em jejum	GP-2 h	GP-1 h
• Pacientes saudáveis > 10 anos	Tolerância normal a glicose	< 126	< 140	
• Antes de transplante	Intolerância à glicose	< 126	140-199	
• Programação de gestação	DRFC	≥ 126	≥ 200	
• Durante gestação	Indeterminado	< 126	< 140	≥ 200
Monitorização de glicemia de jejum e GPP de 2 h				
• Durante hospitalizações	DRFC	GP de jejum ≥ 126 mg/dl		
• Ambulatorial				
1. Exacerbação pulmonar, em antibioticoterapia endovenosa ou glicocorticoide sistêmico		GPP ≥ 200 mg/dl (persistente por 48 h)		
2. Mensalmente, durante e após alimentação enteral noturna		≥ 200 mg/dl durante ou após a dieta		
Hemoglobina glicada	DRFC	≥ 6,5% (< 6,5% não exclui)		
Glicemia ao acaso	DRFC	Glicemia ao acaso ≥ 200 mg/dl + poliúria e polidipsia		

TTOG: teste de tolerância oral à glicose; GP: glicemia plasmática; GP-2h: glicemia 2 horas após ingesta de glicose no TTOG, GP-1h: glicemia 1 hora após ingesta de glicose no TTOG; DRFC: diabetes relacionado à fibrose cística; e GGP: glicemia pós-pandrial. Adaptado de Sermet-Gaudelus et al.[213]

(70 mg/semana ou 10 mg/dia); risedronato v.o. (35 mg/semana ou 5 mg/dia); pamidronato i.v. (0,5-1,0 mg/kg/dia por 3 dias a cada 3 meses); ou ácido zoledrônico i.v. (0,025-0,05 mg/kg/dia em dose única a cada 6 meses).[213,217]

(Nível de evidência: 1 para bifosfonatos)

Quando considerar o uso e quais são as opções para o acesso venoso de longa permanência?

A avaliação da necessidade do uso de dispositivo intravenoso de longa permanência baseia-se no tempo de terapia previsto, nas características das drogas, tais como pH (< 5 ou > 9), osmolaridade (> 600 mOsmol/l) e capacidade irritante das drogas, assim como na durabilidade do dispositivo intravenoso, nas condições clínicas do paciente e na possibilidade de complicações associadas (Figura 3).[218]

Entre as opções de dispositivos para acesso de longa permanência incluem-se o cateter central de inserção periférica, o cateter venoso central (Intracath®; Becton Dickinson, Sandy, UT, EUA), os tunelizáveis (por exemplo, do tipo Hickman) e os totalmente implantáveis (PORT-A-CATH®; Smiths Medical, Minneapolis, MN, EUA). Na rede venosa preservada, a primeira opção é o cateter central de inserção periférica valvulado, o qual permite utilização intermitente.[218]

(Nível de evidência: 4 para acesso venoso)

Quando e como deve ser realizada a abordagem da sinusopatia na fibrose cística?

Manifestações nasossinusais da fibrose cística são comuns, principalmente a obstrução nasal por polipose nasal e rinossinusite crônica. A extensão da doença nasossinusal pode não se correlacionar com os sintomas.

O paciente deve ter avaliação otorrinolaringológica de rotina, já que a sinusopatia pode estar relacionada às exacerbações do quadro pulmonar. Exames de imagem estão indicados somente para planejamento cirúrgico ou investigação de quadros complicados.[219]

O tratamento da doença nasossinusal na fibrose cística consiste em drogas anti-inflamatórias, antibióticos, medicações tópicas e cirurgia.[219,220]

Um estudo com alfa dornase nasal em pacientes em pós-cirurgia endoscópica nasal mostrou benefícios. Entretanto, a efetividade depende do alargamento cirúrgico dos óstios paranasais para permitir a chegada do medicamento à mucosa sinusal.[219,221-223]

Em relação aos corticosteroides tópicos nasais, estudos têm demonstrado efeitos positivos desses tanto na melhora de sintomas nasais como na redução de pólipos.[224,225]

O tratamento cirúrgico deve ser considerado na persistência da obstrução nasal mesmo após o tratamento clínico, nos casos de obstrução anatômica, quando há relação com exacerbações pulmonares, nos casos de transplante pulmonar ou naqueles cujos sintomas afetam a qualidade de vida.[219]

Não existem estudos quanto ao uso de mucocinéticos, e as recomendações são extrapoladas a partir de pacientes sem fibrose cística. É advogado que a solução salina a 7% seria mais adequada na fibrose cística devido ao seu efeito mucocinético, mas o uso de soluções salinas a 3% é mais difundido.

(Nível de evidência: 2 para alfa dornase)

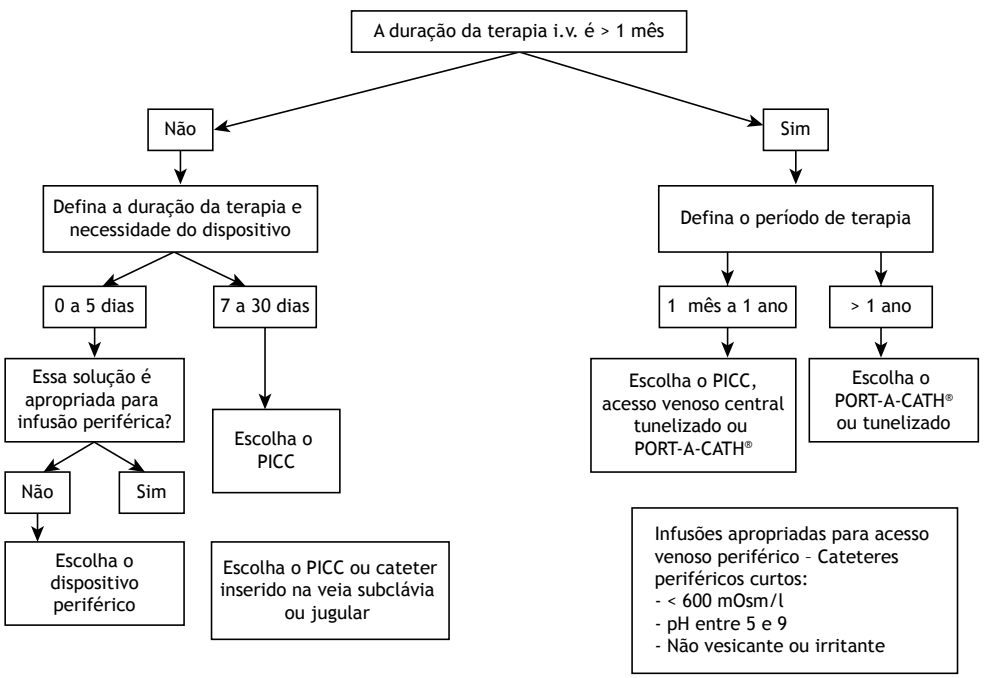


Figura 3. Seleção do dispositivo endovenoso de longa permanência. PICC: *peripherally inserted central catheter* (cateter central de inserção periférica). Adaptado de Santolim et al.[218]

(Nível de evidência: 3 para tratamento cirúrgico)

(Nível de evidência: 5 para demais recomendações)

Quando indicar e referenciar o paciente para o transplante pulmonar?

O transplante pulmonar deve ser considerado nos pacientes com fibrose cística e expectativa de vida prevista menor do que 50% em 2 anos e que tenham limitações funcionais classe III ou IV segundo a *New York Heart Association*. Embora não haja um indicador claro de sobrevida em 2 anos, a queda do VEF_1 abaixo de 30% é relacionada a uma mortalidade em 2 anos em torno de 40% no sexo masculino e de 55% no sexo feminino. Como o tempo médio de espera em lista para transplante pulmonar é de aproximadamente 2 anos, pacientes adultos com fibrose cística devem ser referenciados com as seguintes condições: VEF_1 < 30%; distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos < 400 m; piora clínica ou funcional acelerada, principalmente no sexo feminino; hipoxemia e/ou hipercapnia (PaO_2 < 60 mmHg e $PaCO_2$ > 50 mmHg); e pressão sistólica de artéria pulmonar > 35 mmHg. Pacientes com episódios de pneumotórax ou hemoptise devem ser encaminhados precocemente. Em relação à faixa pediátrica, os resultados de longo prazo são menos consistentes e, apesar de os critérios de encaminhamento serem semelhantes aos citados, a indicação deve ser individualizada, levando-se em conta a disponibilidade e a *expertise* da equipe de transplante responsável.[23,226-228]

(Nível de evidência: 5)

Como devem ser os cuidados paliativos em pacientes com fibrose cística e doença pulmonar avançada?

O diálogo franco e aberto sobre a evolução da doença deve ser promovido desde cedo, e os cuidados paliativos devem ser oferecidos pela equipe que trata o paciente. A equipe deve ser treinada e capacitada nos princípios básicos de analgesia e sedação e ser capaz de tratar sintomas, como dor, náusea, ansiedade e dispneia.

Muitas vezes, os cuidados paliativos são instituídos com o restante do tratamento ativo. O desejo do paciente e de seus familiares, não só em termos gerais, mas também quanto ao investimento em situações de emergência e de final de vida, deve ser de conhecimento de toda equipe.[229]

(Nível de evidência: 5)

Quais são as recomendações em relação ao uso de métodos contraceptivos para pacientes com fibrose cística?

As pacientes com fibrose cística devem ser orientadas em relação aos métodos contraceptivos disponíveis (métodos hormonais, dispositivos intrauterinos, métodos de barreira e esterilização).[230] A eficácia desses métodos é semelhante àquela para população geral, exceto pela menor atividade dos anticoncepcionais hormonais com o uso das novas drogas (ivacaftor e lumacaftor).[231] Pacientes do sexo masculino, apesar do fato de que quase todos são inférteis, devem ser orientados sobre os riscos de doenças sexualmente transmissíveis. Apesar de haver evidências de maior gravidade no uso de anticoncepcionais orais no sexo feminino, supostamente relacionada a questões hormonais, seu uso não parece influenciar a evolução da fibrose cística.[232] O aconselhamento genético deve ser oferecido a todos os pacientes e seus familiares, facilitando a prevenção da fibrose cística nas famílias afetadas.

(Nível de evidência: 5 para indicação de anticoncepcionais)

(Nível de evidência: 5 para aconselhamento genético)

Como abordar a gravidez na fibrose cística?

A gestante com fibrose cística deve ser acompanhada assiduamente pela equipe multidisciplinar e por um obstetra com experiência em gestação de alto risco. O teste de tolerância oral à glicose e ultrassonografias devem ser realizados trimestralmente, assim como o monitoramento nutricional e da função pulmonar.

As exacerbações respiratórias devem ser tratadas agressivamente. A maioria das drogas usadas no tratamento da fibrose cística não compromete o feto. Sempre que possível, o parto deve ser via vaginal com anestesia peridural.[233-236]

(Nível de evidência: 5 para parto vaginal)

Qual é a melhor maneira de abordar a infertilidade na fibrose cística?

A infertilidade ou a subfertilidade em ambos os sexos costuma acompanhar a fibrose cística. Enquanto a infertilidade feminina parece estar relacionada ao espessamento do muco cervical, nos homens, essa se relaciona à ausência congênita e bilateral dos ductos deferentes.[237] O espermograma deve ser oferecido a todo paciente interessado em conhecer seu nível de fertilidade.[10] Os centros de referência devem proporcionar acesso a vários especialistas, incluindo ginecologistas, urologistas, geneticistas e especialistas em reprodução humana, para orientar casais e pacientes sobre as estratégias de investigação e de tratamento da infertilidade.[238]

(Nível de evidência: 5)

Qual é a importância da adesão ao tratamento na fibrose cística?

As terapias recomendadas para o tratamento da fibrose cística, apesar de sua comprovada eficácia na sobrevida, causam uma sobrecarga ao paciente, interferem na sua qualidade de vida e tornam sua adesão problemática devido à complexidade dos regimes terapêuticos.

Estratégias para vencer barreiras e intervenções psicossociais apropriadas para melhorar a adesão devem ser implementadas pelos profissionais dos centros especializados. A comunicação e a discussão abertas poderão identificar as barreiras-chave, com resolução dos problemas inerentes a cada núcleo

familiar. Essas ações são essenciais, uma vez que a adequada adesão às ações inerentes à doença está relacionada a benefícios clínicos expressivos.[239-242]

(Nível de evidência: 5)

Qual é a relevância da ansiedade e depressão no manejo dos pacientes com fibrose cística?

A prevalência de ansiedade e depressão entre pacientes com fibrose cística é extremamente elevada, sobretudo em mulheres. Taxas elevadas também são encontradas nos pais. O centro de referência deve estar preparado para identificar e oferecer suporte e tratamento para pacientes e familiares. A equipe multidisciplinar deve estar atenta para a identificação dessas comorbidades, e sugere-se um rastreamento anual através de questionários específicos ou conversas estruturadas. Diante da suspeita de ansiedade ou depressão, a avaliação por um profissional capacitado pode confirmar o diagnóstico e permitir intervenções psicológicas e/ou medicamentosas.[243]

(Nível de evidência: 5)

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O cenário da fibrose cística no país e no mundo vem sofrendo mudanças drásticas, decorrentes da incorporação de novas tecnologias para o diagnóstico e tratamento da doença. Nesse contexto, a expectativa de vida dos pacientes vem aumentado significativamente, o que trará a necessidade de mudanças na atuação dos profissionais de saúde e de incorporação de novos recursos terapêuticos.

Os pacientes com fibrose cística apresentam necessidades complexas para o manejo da sua doença, necessitando de atendimento especializado que envolva uma equipe multidisciplinar, além de uma adequada estrutura de saúde e acesso a recursos médicos avançados.

As presentes diretrizes foram elaboradas em parceria com diversas sociedades médicas brasileiras e receberam contribuições de diversos profissionais brasileiros envolvidos na atenção aos pacientes com fibrose cística, visando a homogeneização do diagnóstico e do tratamento da doença em todo o território nacional.

CONFLITO DE INTERESSE

Todos os autores declararam os conflitos de interesse, descritos no apêndice on-line (Quadro 3A).

AGRADECIMENTOS

Os nomes listados (em ordem alfabética) responderam as perguntas referentes às categorias destas diretrizes e compõem o Grupo de Trabalho das Diretrizes Brasileiras de Diagnóstico e Tratamento da Fibrose Cística:

Características de um centro de referência: Leonardo Araújo Pinto, Luciana Freitas Velloso Monte, Laurinda Yoko Shinzato Higa e Tania Wrobel Folescu.

Diagnóstico: Fernando Augusto de Lima Marson, Isabela Sad, Maria de Fátima Correa Pimenta Servidoni, Paulo Kussek e Salmo Raskin.

Tratamento da doença respiratória: Adriana Della Zuana, Albin Augustin, Anneliese Hoffmann, Beatriz Barbisan, Bruno Hochhegger, Carlos Emilio Levy, Claudine Sarmento da Veiga, Claudio Ricachinevsky, Concetta Esposito, Dante Escuissato, Diego Brandemburgo, Elisabeth Marques, Evanirso de Aquino, Gilberto Bueno Fischer, Joaquim Carlos Rodrigues, Leonardo Araújo Pinto, Leticia Machado, Lucia Muramato, Luciana Freitas Velloso Monte, Lusmaia Damasceno Camargo Costa, Marcio Donadio, Marcos César Santos de Castro, Maria Angela Ribeiro, Maria Angélica Santana, Mariane Canan, Marina Buarque de Almeida, Murilo Britto, Paulo Roth Tarso Dalcin, Regina Terse Trindade Ramos, Sonia Chiba e Valéria de Carvalho Martins.

Tratamento gastrointestinal e nutricional: Claudine Lacerda, Eliana Barbosa, Elizabet Vilar Guimarães, Gabriel Hessel, Jocemara Gurmini, Lenycia Neri, Marcelo Coelho Nogueira, Mônica Chang Wayhs e Miriam Isabel Santos Simon.

Outros aspectos: Arlene Gonçalves dos Santos Fernandes, Claudia de Castro de Silva, Concetta Esposito, Cristiano Túlio Maciel Albuquerque, Edna Lúcia Souza, Fernando Antonio de Abreu e Silva, Paulo de Tarso Dalcin, Renata Maria de Noronha, Ricardo Teixeira, Sandra Helena Machado, Spencer Marcantonio Camargo, Tatiana Rozov, Ticiana da Costa Rodrigues e Valéria de Carvalho Martins.

REFERÊNCIAS

1. Raskin S, Pereira-Ferrari L, Reis FC, Abreu F, Marostica P, Rozov T, et al. Incidence of cystic fibrosis in five different states of Brazil as determined by screening of p.F508del, mutation at the CFTR gene in newborns and patients. J Cyst Fibros. 2008;7(1):15-22. https://doi.org/10.1016/j.jcf.2007.03.006
2. Ong T, Ramsey BW. Update in Cystic Fibrosis 2014. Am J Respir Crit Care Med. 2015;192(6):669-75. https://doi.org/10.1164/rccm.201504-0656UP
3. Stoltz DA, Meyerholz DK, Welsh MJ. Origins of cystic fibrosis lung disease. N Engl J Med. 2015;372(4):351-62. https://doi.org/10.1056/NEJMra1300109
4. Boyle MP. Nonclassic cystic fibrosis and CFTR-related diseases. Curr Opin Pulm Med. 2003;9(6):498-503. https://doi.org/10.1097/00063198-200311000-00009
5. Conway S, Balfour-Lynn IM, De Rijcke K, Drevinek P, Foweraker J, Havermans T, et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Framework for the Cystic Fibrosis Centre. J Cyst Fibros. 2014;13 Suppl 1:S3-22. https://doi.org/10.1016/j.jcf.2014.03.009
6. Mahadeva R, Webb K, Westerbeek RC, Carroll NR, Dodd ME, Bilton D, et al. Clinical outcome in relation to care in centres specialising in cystic fibrosis: cross sectional study. BMJ. 1998;316(7147):1771-5. https://doi.org/10.1136/bmj.316.7147.1771
7. Johnson C, Butler SM, Konstan MW, Morgan W, Wohl MEB. Factors influencing outcomes in cystic fibrosis: a center-based analysis. Chest. 2003;123(1):20-7. https://doi.org/10.1378/chest.123.1.20
8. Bell SC, Robinson PJ, Fitzgerald DS. Cystic fibrosis standards of care Australia. Sidney: Cystic Fibrosis Australia; 2008.
9. Cystic Fibrosis Trust [homepage on the Internet]. London: Cystic Fibrosis Trust [updated 2016 Nov 1; cited 2017 Feb 1]. Standards for the Clinical Care of Children and Adults with cystic fibrosis in the UK. Second edition. December 2011. [Adobe Acrobat document, 32p.]. Available from: https://www.cysticfibrosis.org.uk/the-work-we-do/

clinical-care/consensus-documents

10. Elborn JS, Bell SC, Madge SL, Burgel PR, Castellani C, Conway S, et al. Report of the European Respiratory Society/European Cystic Fibrosis Society task force on the care of adults with cystic fibrosis. Eur Respir J. 2016;47(2):420-8. https://doi.org/10.1183/13993003.00592-2015
11. Okumura MJ, Kleinhenz ME. Cystic Fibrosis Transitions of Care: Lessons Learned and Future Directions for Cystic Fibrosis. Clin Chest Med. 2016;37(1):119-26. https://doi.org/10.1016/j.ccm.2015.11.007
12. Okumura MJ, Ong T, Dawson D, Nielson D, Lewis N, Richards M, et al. Improving transition from paediatric to adult cystic fibrosis care: programme implementation and evaluation. BMJ Qual Saf. 2014;23 Suppl 1:i64-i72. https://doi.org/10.1136/bmjqs-2013-002364
13. Duguépéroux I, Tamalet A, Sermet-Gaudelus I, Le Bourgeois M, Gérardin M, Desmazes-Dufeu N, et al. Clinical changes of patients with cystic fibrosis during transition from pediatric to adult care. J Adolesc Health. 2008;43(5):459-65. https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2008.03.005
14. Reid GJ, Irvine MJ, McCrindle BW, Sananes R, Ritvo PG, Siu SC, et al. Prevalence and correlates of successful transfer from pediatric to adult health care among a cohort of young adults with complex congenital heart defects. Pediatrics. 2004;113(3 Pt 1):e197-205. https://doi.org/10.1542/peds.113.3.e197
15. Chaudhry SR, Keaton M, Nasr SZ. Evaluation of a cystic fibrosis transition program from pediatric to adult care. Pediatr Pulmonol. 2013;48(7):658-65. https://doi.org/10.1002/ppul.22647
16. Machado CD, Matos MA, editors. Rede de Atenção à Saúde para Pessoas com Fibrose Cística–Padronização dos Cuidados na Fibrose Cística. Condições de oferta dos centros de referência, cuidados compartilhados, cuidados de transição e internação. [monograph on the Internet]. Belo Horizonte: Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais; 2012 [cited 2017 Feb 1]. Available from: http://www.saude.mg.gov.br/images/documentos/Livro%20REDE%20DE%20ATENCaO%20A%20SAUDE%20PARA%20PESSOAS%20COM%20FIBROSE%20CISTICA.pdf
17. Saiman L, Siegel JD, LiPuma JJ, Brown RF, Bryson EA, Chambers MJ, et al. Infection prevention and control guideline for cystic fibrosis: 2013 update. Infect Control Hosp Epidemiol. 2014;35 Suppl 1:S1-S67. https://doi.org/10.1086/676882
18. Jain M, Saiman LM, Sabadosa K, LiPuma JJ. Point: does the risk of cross infection warrant exclusion of adults with cystic fibrosis from cystic fibrosis foundation events? Yes. Chest. 2014;145(4):678-80. https://doi.org/10.1378/chest.13-2404
19. Conway S. Segregation is good for patients with cystic fibrosis. J R Soc Med. 2008;101 Suppl 1:S31-5. https://doi.org/10.1258/jrsm.2008.s18007
20. Bhattacharya K, Wotton T, Wiley V. The evolution of blood-spot newborn screening. Transl Pediatr. 2014;3(2):63-70.
21. Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, Cutting GR, et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. J Pediatr. 2008;153(2):S4-S14. https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2008.05.005
22. Santos GP, Domingos MT, Wittig EO, Riedi CA, Rosario NA. Neonatal cystic fibrosis screening program in the state of Paraná: evaluation 30 months after implementation [Article in Portuguese]. J Pediatr (Rio J). 2005;81(3):240-4. https://doi.org/10.2223/JPED.1345
23. Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume P, et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. J Cyst Fibros. 2014;13 Suppl 1:S23-42. https://doi.org/10.1016/j.jcf.2014.03.010
24. Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. J Pediatr. 2017;181S:S4-S15.e1.
25. Heap S, Griffiths P, Elborn S, Harris B, Wayte A, Wallis CE, et al. Guidelines for the Performance of the Sweat Test for the Investigation of Cystic Fibrosis in the UK, 2nd version [monograph on the Internet] London: Royal College of Paediatrics and Child Health ; 2014 [cited 2017 Feb 1]. Available from: http://www.rcpch.ac.uk/system/files/protected/page/Sweat%20Guideline%20v3%20reformat_2.pdf
26. LeGrys VA, Yankaskas JR, Quittell LM, Marshall BC, Mogayzel PJ Jr; Cystic Fibrosis Foundation. Diagnostic sweat testing: the Cystic Fibrosis Foundation guidelines. J Pediatr. 2007;151(1):85-9. https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2007.03.002
27. Lezana JL, Vargas MH, Karam-Bechara J, Aldana RS, Furuya ME. Sweat conductivity and chloride titration for cystic fibrosis diagnosis in 3834 subjects. J Cyst Fibros. 2003;2(1):1-7. https://doi.org/10.1016/S1569-1993(02)00146-7
28. Mattar AC, Leone C, Rodrigues JC, Adde FV. Sweat conductivity: an accurate diagnostic test for cystic fibrosis? J Cyst Fibros. 2014;13(5):528-33. https://doi.org/10.1016/j.jcf.2014.01.002
29. Brodlie M, Haq IJ, Roberts K, Elborn JS. Targeted therapies to improve CFTR function in cystic fibrosis. Genome Med. 2015;7:101. https://doi.org/10.1186/s13073-015-0223-6
30. Pettit RS, Fellner C. CFTR Modulators for the Treatment of Cystic Fibrosis. P T. 2014;39(7):500-11.
31. Dequeker E, Stuhrmann M, Morris MA, Casals T, Castellani C, Claustres M, et al. Best practice guidelines for molecular genetic diagnosis of cystic fibrosis and CFTR-related disorders--updated European recommendations. Eur J Hum Genet. 2009;17(1):51-65. https://doi.org/10.1038/ejhg.2008.136
32. Castellani C, Cuppens H, Macek M Jr, Cassiman JJ, Kerem E, Durie P, et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. J Cyst Fibros. 2008;7(3):179-96. https://doi.org/10.1016/j.jcf.2008.03.009
33. De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C, Taylor C, Cuppens H, Dodge J, et al. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. Thorax. 2006;61(7):627-35. https://doi.org/10.1136/thx.2005.043539
34. Ferec C, Cutting GR. Assessing the Disease-Liability of Mutations in CFTR. Cold Spring Harb Perspect Med. 2012;2(12):a009480. https://doi.org/10.1101/cshperspect.a009480
35. Moskowitz SM, Chmiel JF, Sternen DL, Cheng E, Gibson RL, Marshall SG, et al. Clinical practice and genetic counseling for cystic fibrosis and CFTR-related disorders. Genet Med. 2008;10(12):851-68. https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e31818e55a2
36. Beekman JM, Sermet-Gaudelus I, de Boeck K, Gonska T, Derichs N, Mall MA, et al. CFTR functional measurements in human models for diagnosis, prognosis and personalized therapy: Report on the pre-conference meeting to the 11th ECFS Basic Science Conference, Malta, 26-29 March 2014. J Cyst Fibros. 2014;13(4):363-72. https://doi.org/10.1016/j.jcf.2014.05.007
37. De Boeck K, Kent L, Davies J, Derichs N, Amaral M, Rowe SM, et al. CFTR biomarkers: time for promotion to surrogate end-point. Eur Respir J. 2013;41(1):203-16. https://doi.org/10.1183/09031936.00057512
38. Cuthbertson L, Rogers GB, Walker AW, Oliver A, Hafiz T, Hoffman LR, et al. Time between collection and storage significantly influences bacterial sequence composition in sputum samples from cystic fibrosis respiratory infections. J Clin Microbiol. 2014;52(8):3011-6. https://doi.org/10.1128/JCM.00764-14
39. Cystic Fibrosis Trust [homepage on the Internet]. London: Cystic Fibrosis Trust [cited 2017 Feb 1]. Laboratory Standards for Processing Microbiological Samples from People with Cystic Fibrosis. 1st edition. September 2010 [Adobe Acrobat document, 40p.]. Available from: https://www.cysticfibrosis.org.uk/~/media/documents/the-work-we-do/care/consensus-docs-with-new-address/laboratory-standards.ashx?la=en
40. Lahiri T, Hempstead SE, Brady C, Cannon CL, Clark K, Condren ME, et al. Clinical Practice Guidelines From the Cystic Fibrosis Foundation for Preschoolers With Cystic Fibrosis. Pediatrics. 2016; 137(4). pii: e20151784. https://doi.org/10.1542/peds.2015-1784
41. Kiska DL, Riddell SW. Practical Laboratory Aspects of Cystic Fibrosis Microbiology: an Update, Part II. Clin Microbiol Newsl. 2012;34(5):35-41. https://doi.org/10.1016/j.clinmicnews.2012.02.001
42. Gilligan PH. Infections in patients with cystic fibrosis: diagnostic microbiology update. Clin Lab Med. 2014;34(2):197-217. https://doi.org/10.1016/j.cll.2014.02.001
43. Gilligan PH, Kiska DI, Appleman MD. Cystic fibrosis microbiology. Cumitech 43. Washington, DC: ASM Press; 2006.
44. Burns JL, Rolain JM. Culture-based diagnostic microbiology in cystic fibrosis: can we simplify the complexity? J Cyst Fibros. 2014;13(1):1-9. https://doi.org/10.1016/j.jcf.2013.09.004
45. Caballero Jde D, del Campo R, Tato M, Gómez G de la Pedrosa E, Cobo M, López-Causapé C, et al. Microbiological diagnostic procedures for respiratory cystic fibrosis samples in Spain: towards standard of care practices. BMC Microbiol. 2014;14:335. https://doi.org/10.1186/s12866-014-0335-y
46. Marko DC, Saffert RT, Cunningham SA, Hyman J, Walsh J, Arbefeville S, et al. Evaluation of the Bruker Biotyper and Vitek MS matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry systems for identification of nonfermenting gram-negative bacilli

isolated from cultures from cystic fibrosis patients. J Clin Microbiol. 2012;50(6):2034-9. https://doi.org/10.1128/JCM.00330-12

47. Habib AR, Manji J, Wilcox PG, Javer AR, Buxton JA, Quon BS. A systematic review of factors associated with health-related quality of life in adolescents and adults with cystic fibrosis. Ann Am Thorac Soc. 2015;12(3):420-8. https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201408-393OC
48. Rosenfeld M, Allen J, Arets BH, Aurora P, Beydon N, Calogero C, et al. An official American Thoracic Society workshop report: optimal lung function tests for monitoring cystic fibrosis, bronchopulmonary dysplasia, and recurrent wheezing in children less than 6 years of age. Ann Am Thorac Soc. 2013;10(2):S1-S11. https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201301-017ST
49. Subbarao P, Milla C, Aurora P, Davies JC, Davis SD, Hall GL, et al. Multiple-Breath Washout as a Lung Function Test in Cystic Fibrosis. A Cystic Fibrosis Foundation Workshop Report. Ann Am Thorac Soc. 2015;12(6):932-9. https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201501-021FR
50. Tridello G, Volpi S, Assael BM, Meneghelli I, Passiu M, Circelli M. Lung function comparison between two decades in cystic fibrosis children: A single centre study. Pediatr Pulmonol. 2015;50(12):1237-43. https://doi.org/10.1002/ppul.23314
51. Cleveland RH, Zurakowski D, Slattery DM, Colin AA. Chest radiographs for outcome assessment in cystic fibrosis. Proc Am Thorac Soc. 2007;4(4):302-5. https://doi.org/10.1513/pats.200611-179HT
52. de Jong PA, Lindblad A, Rubin L, Hop WC, de Jongste JC, Brink M, et al. Progression of lung disease on computed tomography and pulmonary function tests in children and adults with cystic fibrosis. Thorax. 2006;61(1):80-5. https://doi.org/10.1136/thx.2005.045146
53. Ernst CW, Basten IA, Ilsen B, Buls N, Van Gompel G, De Wachter E, et al. Pulmonary disease in cystic fibrosis: assessment with chest CT at chest radiography dose levels. Radiology. 2014;273(2):597-605. https://doi.org/10.1148/radiol.14132201
54. Sanders DB, Li Z, Brody AS, Farrell PM. Chest computed tomography scores of severity are associated with future lung disease progression in children with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2011;184(7):816-21. https://doi.org/10.1164/rccm.201105-0816OC
55. Kang EY, Miller RR, Müller NL. Bronchiectasis: comparison of preoperative thin-section CT and pathologic findings in resected specimens. Radiology. 1995;195(3):649-54. https://doi.org/10.1148/radiology.195.3.7753989
56. Thia LP, Calder A, Stocks J, Bush A, Owens CM, Wallis C, et al. Is chest CT useful in newborn screened infants with cystic fibrosis at 1 year of age? Thorax. 2014;69(4):320-7. https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2013-204176
57. Sileo C, Corvol H, Boelle PY, Blondiaux E, Clement A, Ducou Le Pointe H. HRCT and MRI of the lung in children with cystic fibrosis: comparison of different scoring systems. J Cyst Fibros. 2014;13(2):198-204. https://doi.org/10.1016/j.jcf.2013.09.003
58. Sanders DB, Li Z, Brody AS. Chest computed tomography predicts the frequency of pulmonary exacerbations in children with cystic fibrosis. Ann Am Thorac Soc. 2015;12(1):64-9. https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201407-338OC
59. Robinson TE, Leung AN, Chen X, Moss RB, Emond MJ. Cystic fibrosis HRCT scores correlate strongly with Pseudomonas infection. Pediatr Pulmonol. 2009;44(11):1107-17. https://doi.org/10.1002/ppul.21107
60. Agent P, Parrott H. Inhaled therapy in cystic fibrosis: agents, devices and regimens. Breathe (Sheff). 2015;11(2):110-8. https://doi.org/10.1183/20734735.021014
61. Collins N. Nebulizer therapy in cystic fibrosis: an overview. J R Soc Med. 2009;102 Suppl 1:11-7. https://doi.org/10.1258/jrsm.2009.s19003
62. Cystic Fibrosis Trust [homepage on the Internet]. London: Cystic Fibrosis Trust [updated 2013 Jul 23; cited 2017 Feb 1]. Nebuliser therapy in cystic fibrosis. Factsheet. Available from: https://www.cysticfibrosis.org.uk/the-work-we-do/
63. Geller DE. The science of aerosol delivery in cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol. 2008;43(S9):S5-S17. https://doi.org/10.1002/ppul.20860
64. Daniels T, Mills N, Whitaker P. Nebuliser systems for drug delivery in cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2013;(4):CD007639.
65. Laube BL, Janssens HM, de Jongh FH, Devadason SG, Dhand R, Diot P, et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. Eur Respir J. 2011;37(6):1308-31. https://doi.org/10.1183/09031936.00166410
66. Della Zuana A, Garcia Dde O, Juliani RC, Silva Filho LV. Effect that an educational program for cystic fibrosis patients and caregivers has on the contamination of home nebulizers. J Bras Pneumol. 2014;40(2):119-27. https://doi.org/10.1590/S1806-37132014000200004
67. Towle D, Callan DA, Farrel PA, Egan ME, Murray TS. Baby bottle steam sterilizers disinfect home nebulizers inoculated with bacterial respiratory pathogens. J Cyst Fibros. 2013;12(5):512-6. https://doi.org/10.1016/j.jcf.2012.11.013
68. Reychler G, Leonard A, Van Ossel C, Godding V, Gigi J, Simon A, et al. Impact of hypochlorite-based disinfection on bacterial contamination of cystic fibrosis patients' home-nebulisers. J Hosp Infect. 2009;72(4):351-7. https://doi.org/10.1016/j.jhin.2009.05.011
69. Merritt K, Hitchins VM, Brown SA. Safety and cleaning of medical materials and devices. J Biomed Mater Res. 2000;53(2):131-6. https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4636(2000)53:2<131::AID-JBM1>3.0.CO;2-I
70. Warnock L, Gates A. Chest physiotherapy compared to no chest physiotherapy for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2015;(12):CD001401. https://doi.org/10.1002/14651858.cd001401.pub3
71. McIlwaine M, Button B, Dwan K. Positive expiratory pressure physiotherapy for airway clearance in people with cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2015;(6):CD003147. https://doi.org/10.1002/14651858.cd003147.pub4
72. McIlwaine MP, Alarie N, Davidson GF, Lands LC, Ratjen F, Milner R, et al. Long-term multicentre randomised controlled study of high frequency chest wall oscillation versus positive expiratory pressure mask in cystic fibrosis. Thorax. 2013;68(8):746-51. https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-202915
73. Moran F, Bradley JM, Piper AJ. Non-invasive ventilation for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2013;(4):CD002769. https://doi.org/10.1002/14651858.cd002769.pub4
74. Young AC, Wilson JW, Kotsimbos TC, Naughton MT. Randomised placebo controlled trial of non-invasive ventilation for hypercapnia in cystic fibrosis. Thorax. 2008;63(1):72-7. https://doi.org/10.1136/thx.2007.082602
75. Holland AE, Denehy L, Ntoumenopoulos G, Naughton MT, Wilson JW. Non-invasive ventilation assists chest physiotherapy in adults with acute exacerbations of cystic fibrosis. Thorax. 2003;58(10):880-4. https://doi.org/10.1136/thorax.58.10.880
76. Lester MK, Flume PA. Airway-clearance therapy guidelines and implementation. Respir Care. 2009;54(6):733-50; discussion 751-3. https://doi.org/10.4187/002013209790983205
77. Radtke T, Nolan SJ, Hebestreit H, Kriemler S. Physical exercise training for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2015;(6):CD002768. https://doi.org/10.1002/14651858.cd002768.pub3
78. Orenstein DM, Hovell MF, Mulvihill M, Keating KK, Hofstetter CR, Kelsey S, et al. Strength vs aerobic training in children with cystic fibrosis: a randomized controlled trial. Chest. 2004;126(4):1204-14. https://doi.org/10.1378/chest.126.4.1204
79. Selvadurai HC, Blimkie CJ, Meyers N, Mellis CM, Cooper PJ, Van Asperen PP. Randomized controlled study of in-hospital exercise training programs in children with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol. 2002;33(3):194-200. https://doi.org/10.1002/ppul.10015
80. Dwyer TJ, Elkins MR, Bye PT. The role of exercise in maintaining health in cystic fibrosis. Curr Opin Pulm Med. 2011;17(6):455-60. https://doi.org/10.1097/mcp.0b013e32834b6af4
81. Schindel CS, Hommerding PX, Melo DA, Baptista RR, Marostica PJ, Donadio MV. Physical exercise recommendations improve postural changes found in children and adolescents with cystic fibrosis: a randomized controlled trial. J Pediatr. 2015;166(3):710-6.e2. https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.12.001
82. Rovedder PM, Flores J, Ziegler B, Casarotto F, Jaques P, Barreto SS, et al. Exercise programme in patients with cystic fibrosis: a randomized controlled trial. Respir Med. 2014;108(8):1134-40. https://doi.org/10.1016/j.rmed.2014.04.022
83. Flume PA, O'Sullivan BP, Robinson KA, Goss CH, Mogayzel PJ Jr, Willey-Courand DB, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. Am J Respir Crit Care Med. 2007;176(10):957-69. https://doi.org/10.1164/rccm.200705-664OC
84. Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, Morris EM, Nash ML, Ramsey BW, et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary

function in patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme Study Group. N Engl J Med. 1994;331(10):637-42. https://doi.org/10.1056/NEJM199409083311003

85. Jones AP, Wallis C. Dornase alfa for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(3):CD001127. https://doi.org/10.1002/14651858.cd001127.pub2
86. Konstan MW, Wagener JS, Pasta DJ, Millar SJ, Jacobs JR, Yegin A, et al. Clinical use of dornase alpha is associated with a slower rate of FEV1 decline in cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol. 2011;46(6):545-53. https://doi.org/10.1002/ppul.21388
87. Mogayzel PJ Jr, Naureckas ET, Robinson KA, Mueller G, Hadjiliadis D, Hoag JB, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. Am J Respir Crit Care Med. 2013;187(7):680-9. https://doi.org/10.1164/rccm.201207-1160OE
88. Quan JM, Tiddens HA, Sy JP, McKenzie SG, Montgomery MD, Robinson PJ, et al. A two-year randomized, placebo-controlled trial of dornase alfa in young patients with cystic fibrosis with mild lung function abnormalities. J Pediatr. 2001;139(6):813-20. https://doi.org/10.1067/mpd.2001.118570
89. Rozov T, de Oliveira VZ, Santana MA, Adde FV, Mendes RH, Paschoal IA, et al. Dornase alfa improves the health-related quality of life among Brazilian patients with cystic fibrosis–a one-year prospective study. Pediatr Pulmonol. 2010;45(9):874-82. https://doi.org/10.1002/ppul.21267
90. McCoy K, Hamilton S, Johnson C. Effects of 12-week administration of dornase alfa in patients with advanced cystic fibrosis lung disease. Pulmozyme Study Group. Chest. 1996;110(4):889-95. https://doi.org/10.1378/chest.110.4.889
91. Suri R, Grieve R, Normand C, Metcalfe C, Thompson S, Wallis C, et al. Effects of hypertonic saline, alternate day and daily rhDNase on healthcare use, costs and outcomes in children with cystic fibrosis. Thorax. 2002;57(10):841-6. https://doi.org/10.1136/thorax.57.10.841
92. Suri R, Metcalfe C, Lees B, Grieve R, Flather M, Normand C, et al. Comparison of hypertonic saline and alternate-day or daily recombinant human deoxyribonuclease in children with cystic fibrosis: a randomised trial. Lancet. 2001;358(9290):1316-21. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)06412-1
93. Fitzgerald DA, Hilton J, Jepson B, Smith L. A crossover, randomized, controlled trial of dornase alfa before versus after physiotherapy in cystic fibrosis. Pediatrics. 2005;116(4):e549-54. https://doi.org/10.1542/peds.2005-0308
94. Yang C, Chilvers M, Montgomery M, Nolan SJ. Dornase alfa for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2016;4:CD001127. https://doi.org/10.1002/14651858.cd001127.pub3
95. Berge MT, Wiel E, Tiddens HA, Merkus PJ, Hop WC, de Jongste JC. DNase in stable cystic fibrosis infants: a pilot study. J Cyst Fibros. 2003;2(4):183-8. https://doi.org/10.1016/S1569-1993(03)00090-0
96. Nasr SZ, Kuhns LR, Brown RW, Hurwitz ME, Sanders GM, Strouse PJ. Use of computerized tomography and chest x-rays in evaluating efficacy of aerosolized recombinant human DNase in cystic fibrosis patients younger than age 5 years: a preliminary study. Pediatr Pulmonol. 2001;31(5):377-82. https://doi.org/10.1002/ppul.1061
97. McKenzie SG, Chowdhury S, Strandvik B, Hodson ME; Investigators of the Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. Dornase alfa is well tolerated: data from the epidemiologic registry of cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol. 2007;42(10):928-37. https://doi.org/10.1002/ppul.20685
98. Elkins MR, Robinson M, Rose BR, Harbour C, Moriarty CP, Marks GB, et al. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. N Engl J Med. 2006;354(3):229-40. https://doi.org/10.1056/NEJMoa043900
99. Wark PA, McDonald V. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(2):CD001506.
100. Dentice RL, Elkins MR, Middleton PG, Bishop JR, Wark PA, Dorahy DJ, et al. A randomised trial of hypertonic saline during hospitalisation for exacerbation of cystic fibrosis. Thorax. 2016;71(2):141-7. https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-206716
101. Aitken ML, Bellon G, De Boeck K, Flume PA, Fox HG, Geller DE, et al. Long-term inhaled dry powder mannitol in cystic fibrosis: an international randomized study. Am J Respir Crit Care Med. 2012;185(6):645-52. https://doi.org/10.1164/rccm.201109-1666OC
102. Bilton D, Robinson P, Cooper P, Gallagher CG, Kolbe J, Fox H, et al. Inhaled dry powder mannitol in cystic fibrosis: an efficacy and safety study. Eur Respir J. 2011;38(5):1071-80. https://doi.org/10.1183/09031936.00187510
103. Bilton D, Bellon G, Charlton B, Cooper P, De Boeck K, Flume PA, et al. Pooled analysis of two large randomised phase III inhaled mannitol studies in cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2013;12(4):367-76. https://doi.org/10.1016/j.jcf.2012.11.002
104. Langton Hewer SC, Smyth AR. Antibiotic strategies for eradicating Pseudomonas aeruginosa in people with cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2014;(11):CD004197. https://doi.org/10.1002/14651858.cd004197.pub4
105. Proesmans M, Vermeulen F, Boulanger L, Verhaegen J, De Boeck K. Comparison of two treatment regimens for eradication of Pseudomonas aeruginosa infection in children with cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2013;12(1):29-34. https://doi.org/10.1016/j.jcf.2012.06.001
106. Ratjen F, Munck A, Kho P, Angyalosi G; ELITE Study Group. Treatment of early Pseudomonas aeruginosa infection in patients with cystic fibrosis: the ELITE trial. Thorax. 2010;65(4):286-91. https://doi.org/10.1136/thx.2009.121657
107. Treggiari MM, Retsch-Bogart G, Mayer-Hamblett N, Khan U, Kulich M, Kronmal R, et al. Comparative efficacy and safety of 4 randomized regimens to treat early Pseudomonas aeruginosa infection in children with cystic fibrosis. Arch Pediatr Adolesc Med. 2011;165(9):847-56. https://doi.org/10.1001/archpediatrics.2011.136
108. Vandamme P, Dawyndt P. Classification and identification of the Burkholderia cepacia complex: Past, present and future. Syst Appl Microbiol. 2011;34(2):87-95. https://doi.org/10.1016/j.syapm.2010.10.002
109. Depoorter E, Bull MJ, Peeters C, Coenye T, Vandamme P, Mahenthiralingam E. Burkholderia: an update on taxonomy and biotechnological potential as antibiotic producers. Appl Microbiol Biotechnol. 2016;100(12):5215-29. https://doi.org/10.1007/s00253-016-7520-x
110. Zlosnik JE, Zhou G, Brant R, Henry DA, Hird TJ, Mahenthiralingam E, et al. Burkholderia species infections in patients with cystic fibrosis in British Columbia, Canada. 30 years' experience. Ann Am Thorac Soc. 2015;12(1):70-8. https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201408-395OC
111. Horsley A, Webb K, Bright-Thomas R, Govan J, Jones A. Can early Burkholderia cepacia complex infection in cystic fibrosis be eradicated with antibiotic therapy? Front Cell Infect Microbiol. 2011;1:18. https://doi.org/10.3389/fcimb.2011.00018
112. Dasenbrook EC, Checkley W, Merlo CA, Konstan MW, Lechtzin N, Boyle MP. Association between respiratory tract methicillin-resistant Staphylococcus aureus and survival in cystic fibrosis. JAMA. 2010;303(23):2386-92. https://doi.org/10.1001/jama.2010.791
113. Vanderhelst E, De Wachter E, Willekens J, Pierard D, Vincken W, Malfroot A. Eradication of chronic methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection in cystic fibrosis patients. An observational prospective cohort study of 11 patients. J Cyst Fibros. 2013;12(6):662-6. https://doi.org/10.1016/j.jcf.2013.04.009
114. Hall H, Gadhok R, Alshafi K, Bilton D, Simmonds NJ. Eradication of respiratory tract MRSA at a large adult cystic fibrosis centre. Respir Med. 2015;109(3):357-63. https://doi.org/10.1016/j.rmed.2015.01.013
115. Vallières E, Rendall JC, Moore JE, McCaughan J, Hoeritzauer AI, Tunney MM, et al. MRSA eradication of newly acquired lower respiratory tract infection in cystic fibrosis. ERJ Open Res. 2016;2(1). pii: 00064-2015. https://doi.org/10.1183/23120541.00064-2015
116. Macfarlane M, Leavy A, McCaughan J, Fair R, Reid AJ. Successful decolonization of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in paediatric patients with cystic fibrosis (CF) using a three-step protocol. J Hosp Infect. 2007;65(3):231-6. https://doi.org/10.1016/j.jhin.2006.10.011
117. Ryan G, Singh M, Dwan K. Inhaled antibiotics for long-term therapy in cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2011;(3):CD001021. https://doi.org/10.1002/14651858.cd001021.pub2
118. Cystic Fibrosis Trust [homepage on the Internet]. London: Cystic Fibrosis Trust [updated 2013 Jul 23; cited 2017 Feb 1]. Antibiotic Treatment for Cystic Fibrosis. Third Edition. May 2009. Available from: https://www.cysticfibrosis.org.uk/the-work-we-do/
119. Silva Filho LV, Ferreira Fde A, Reis FJ, Britto MC, Levy CE, Clark O, et al. Pseudomonas aeruginosa infection in patients with cystic fibrosis: scientific evidence regarding clinical impact, diagnosis, and treatment. J Bras Pneumol. 2013;39(4):495-512. https://doi.org/10.1590/S1806-37132013000400015
120. Lee TW, Brownlee KG, Conway SP, Denton M, Littlewood JM. Evaluation of a new definition for chronic Pseudomonas aeruginosa infection in cystic fibrosis patients. J Cyst Fibros. 2003;2(1):29-34.

https://doi.org/10.1016/S1569-1993(02)00141-8

121. Ramsey BW, Dorkin HL, Eisenberg JD, Gibson RL, Harwood IR, Kravitz RM, et al. Efficacy of aerosolized tobramycin in patients with cystic fibrosis. N Engl J Med. 1993;328(24):1740-6. https://doi.org/10.1056/NEJM199306173282403

122. Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, Otto KL, Montgomery AB, Williams-Warren J, et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group. N Engl J Med. 1999;340(1):23-30. https://doi.org/10.1056/NEJM199901073400104

123. Oermann CM, Retsch-Bogart GZ, Quittner AL, Gibson RL, McCoy KS, Montgomery AB, et al. An 18-month study of the safety and efficacy of repeated courses of inhaled aztreonam lysine in cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol. 2010;45(11):1121-34. https://doi.org/10.1002/ppul.21301

124. Balfour-Lynn IM, editor. Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis. Royal Brompton Hospital. 6th edition. London: Royal Brompton Hospital; 2014.

125. Konstan MW, Flume PA, Kappler M, Chiron R, Higgins M, Brockhaus F, et al. Safety, efficacy and convenience of tobramycin inhalation powder in cystic fibrosis patients: The EAGER trial. J Cyst Fibros. 2011;10(1):54-61. https://doi.org/10.1016/j.jcf.2010.10.003

126. Littlewood KJ, Higashi K, Jansen JP, Capkun-Niggli G, Balp MM, Doering G, et al. A network meta-analysis of the efficacy of inhaled antibiotics for chronic Pseudomonas infections in cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2012;11(5):419-26. https://doi.org/10.1016/j.jcf.2012.03.010

127. Mogayzel PJ Jr, Naureckas ET, Robinson KA, Brady C, Guill M, Lahiri T, et al. Cystic Fibrosis Foundation pulmonary guideline. pharmacologic approaches to prevention and eradication of initial Pseudomonas aeruginosa infection. Ann Am Thorac Soc. 2014;11(10):1640-50. https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201404-166OC

128. Clement A, Tamalet A, Leroux E, Ravilly S, Fauroux B, Jais JP. Long term effects of azithromycin in patients with cystic fibrosis: A double blind, placebo controlled trial. Thorax. 2006;61(10):895-902. https://doi.org/10.1136/thx.2005.057950

129. Equi A, Balfour-Lynn IM, Bush A, Rosenthal M. Long term azithromycin in children with cystic fibrosis: a randomised, placebo-controlled crossover trial. Lancet. 2002;360(9338):978-84. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11081-6

130. Florescu DF, Murphy PJ, Kalil AC. Effects of prolonged use of azithromycin in patients with cystic fibrosis: A meta-analysis. Pulm Pharmacol Ther. 2009;22(6):467-72. https://doi.org/10.1016/j.pupt.2009.03.002

131. Kabra SK, Pawaiya R, Lodha R, Kapil A, Kabra M, Vani AS, et al. Long-term daily high and low doses of azithromycin in children with cystic fibrosis: a randomized controlled trial. J Cyst Fibros. 2010;9(1):17-23. https://doi.org/10.1016/j.jcf.2009.09.001

132. Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, Burns JL, Quittner AL, Cibene DA, et al. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with Pseudomonas aeruginosa: a randomized controlled trial. JAMA. 2003;290(13):1749-56. https://doi.org/10.1001/jama.290.13.1749

133. Southern KW, Barker PM, Solis-Moya A, Patel L. Macrolide antibiotics for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2012;11:CD002203. https://doi.org/10.1002/14651858.cd002203.pub4

134. Saiman L, Anstead M, Mayer-Hamblett N, Lands LC, Kloster M, Hocevar-Trnka J, et al. Effect of azithromycin on pulmonary function in patients with cystic fibrosis uninfected with Pseudomonas aeruginosa: a randomized controlled trial. JAMA. 2010;303(17):1707-15. https://doi.org/10.1001/jama.2010.563

135. Tramper-Stranders GA, Wolfs TF, Fleer A, Kimpen JL, van der Ent CK. Maintenance azithromycin treatment in pediatric patients with cystic fibrosis: long-term outcomes related to macrolide resistance and pulmonary function. Pediatr Infect Dis J. 2007;26(1):8-12. https://doi.org/10.1097/01.inf.0000247109.44249.ac

136. Willekens J, Eyns H, Malfroot A. How long should we maintain long-term azithromycin treatment in cystic fibrosis patients? Pediatr Pulmonol. 2015;50(1):103-4. https://doi.org/10.1002/ppul.22981

137. Nick JA, Moskowitz SM, Chmiel JF, Forssén AV, Kim SH, Saavedra MT, et al. Azithromycin may antagonize inhaled tobramycin when targeting Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis. Ann Am Thorac Soc. 2014;11(3):342-50. https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201310-352OC

138. Flume PA, Mogayzel PJ Jr, Robinson KA, Goss CH, Rosenblatt RL, Kuhn RJ, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: treatment of pulmonary exacerbations. Am J Respir Crit Care Med. 2009;180(9):802-8. https://doi.org/10.1164/rccm.200812-1845PP

139. de Groot R, Smith AL. Antibiotic pharmacokinetics in cystic fibrosis. Differences and clinical significance. Clin Pharmacokinet. 1987;13(4):228-53. https://doi.org/10.2165/00003088-198713040-00002

140. Plummer A, Wildman M. Duration of intravenous antibiotic therapy in people with cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2011;(1):CD006682. https://doi.org/10.1002/14651858.cd006682.pub3

141. Collaco JM, Green DM, Cutting GR, Naughton KM, Mogayzel PJ Jr. Location and duration of treatment of cystic fibrosis respiratory exacerbations do not affect outcomes. Am J Respir Crit Care Med. 2010;182(9):1137-43. https://doi.org/10.1164/rccm.201001-0057OC

142. VanDevanter DR, O'Riordan MA, Blumer JL, Konstan MW. Assessing time to pulmonary function benefit following antibiotic treatment of acute cystic fibrosis exacerbations. Respir Res. 2010;11:137. https://doi.org/10.1186/1465-9921-11-137

143. Hurley MN, Prayle AP, Flume P. Intravenous antibiotics for pulmonary exacerbations in people with cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2015;(7):CD009730. https://doi.org/10.1002/14651858.cd009730.pub2

144. Döring G, Conway SP, Heijerman HG, Hodson ME, Høiby N, Smyth A, et al. Antibiotic therapy against Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis: a European consensus. Eur Respir J. 2000;16(4):749-67. https://doi.org/10.1034/j.1399-3003.2000.16d30.x

145. Balfour-Lynn IM, Field DJ, Gringras P, Hicks B, Jardine E, Jones RC, et al. BTS guidelines for home oxygen in children. Thorax. 2009;64 Suppl 2:ii1-26. https://doi.org/10.1136/thx.2009.116020

146. Elphick HE, Mallory G. Oxygen therapy for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2013;(7):CD003884. https://doi.org/10.1002/14651858.cd003884.pub4

147. Flume PA, Mogayzel PJ Jr, Robinson KA, Rosenblatt RL, Quittell L, Marshall BC. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: pulmonary complications: hemoptysis and pneumothorax. Am J Respir Crit Care Med. 2010;182(3):298-306. https://doi.org/10.1164/rccm.201002-0157OC

148. Stevens DA, Moss RB, Kurup VP, Knutsen AP, Greenberger P, Judson MA, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis–state of the art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. Clin Infect Dis. 2003;37 Suppl 3:S225-64. https://doi.org/10.1086/376525

149. Elphick HE, Southern KW. Antifungal therapies for allergic bronchopulmonary aspergillosis in people with cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2014;(11):CD002204. https://doi.org/10.1002/14651858.cd002204.pub3

150. Dhooria S, Agarwal R. Diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis: a case-based approach. Future Microbiol. 2014;9(10):1195-208. https://doi.org/10.2217/fmb.14.74

151. Agarwal R, Chakrabarti A, Shah A, Gupta D, Meis JF, Guleria R, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria. Clin Exp Allergy. 2013;43(8):850-73. https://doi.org/10.1111/cea.12141

152. Mahdavinia M, Grammer LC. Management of allergic bronchopulmonary aspergillosis: a review and update. Ther Adv Respir Dis. 2012;6(3):173-87. https://doi.org/10.1177/1753465812443094

153. Cohen-Cymberknoh M, Blau H, Shoseyov D, Mei-Zahav M, Efrati O, Armoni S, et al. Intravenous monthly pulse methylprednisolone treatment for ABPA in patients with cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2009;8(4):253-7. https://doi.org/10.1016/j.jcf.2009.04.008

154. Wong R, Wong M, Robinson PD, Fitzgerald DA. Omalizumab in the management of steroid dependent allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) complicating cystic fibrosis. Paediatr Respir Rev. 2013;14(1):22-4. https://doi.org/10.1016/j.prrv.2012.11.004

155. Casciaro R, Naselli A, Cresta F, Ros M, Castagnola E, Minicucci L. Role of nebulized amphotericin B in the management of allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: Case report and review of literature. J Chemother. 2015;27(5):307-11.

156. Aaron SD, Vandemheen KL, Freitag A, Pedder L, Cameron W, Lavoie A, et al. Treatment of Aspergillus fumigatus in patients with cystic fibrosis: a randomized, placebo-controlled pilot study. PLoS One. 2012;7(4):e36077. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0036077

157. Shoseyov D, Brownlee KG, Conway SP, Kerem E. Aspergillus

bronchitis in cystic fibrosis. Chest. 2006;130(1):222-6. https://doi.org/10.1378/chest.130.1.222

158. Boyle MP, De Boeck K. A new era in the treatment of cystic fibrosis: correction of the underlying CFTR defect. Lancet Respir Med. 2013;1(2):158-63. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(12)70057-7
159. De Boeck K, Munck A, Walker S, Faro A, Hiatt P, Gilmartin G, et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis and a non-G551D gating mutation. J Cyst Fibros. 2014;13(6):674-80. https://doi.org/10.1016/j.jcf.2014.09.005
160. Rowe SM, Heltshe SL, Gonska T, Donaldson SH, Borowitz D, Gelfond D, et al. Clinical mechanism of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator potentiator ivacaftor in G551D-mediated cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2014;190(2):175-84. https://doi.org/10.1164/rccm.201404-0703OC
161. Taylor-Cousar J, Niknian M, Gilmartin G, Pilewski JM; VX11-770-901 investigators. Effect of ivacaftor in patients with advanced cystic fibrosis and a G551D-CFTR mutation: Safety and efficacy in an expanded access program in the United States. J Cyst Fibros. 2016;15(1):116-22. https://doi.org/10.1016/j.jcf.2015.01.008
162. Davies JC, Wainwright CE, Canny GJ, Chilvers MA, Howenstine MS, Munck A. Efficacy and safety of ivacaftor in patients aged 6 to 11 years with cystic fibrosis with a G551D mutation. Am J Resp Crit Care Med. 2013;187(11)1219-25. https://doi.org/10.1164/rccm.201301-0153OC
163. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Dřevínek P, et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. N Engl J Med. 2011;365(18):1663-72. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1105185
164. Accurso FJ, Rowe SM, Clancy JP, Boyle MP, Dunitz JM, Durie PR, et al. Effect of VX-770 in persons with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation. N Engl J Med. 2010;363(21):1991-2003. https://doi.org/10.1056/NEJMoa0909825
165. Kerem E, Konstan MW, De Boeck K, Accurso FJ, Sermet-Gaudelus I, Wilschanski M, et al. Ataluren for the treatment of nonsense-mutation cystic fibrosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet Respir Med. 2014;2(7):539-47. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70100-6
166. Boyle MP, Bell SC, Konstan MW, McColley SA, Rowe SM, Rietschel E. A CFTR corrector (lumacaftor) and a CFTR potentiator (ivacaftor) for treatment of patients with cystic fibrosis who have a phe508del CFTR mutation: a phase 2 randomised controlled trial. Lancet Respir Med. 2014;2(7):527-38. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70132-8
167. Chmiel JF, Konstan MW. Inflammation and anti-inflammatory therapies for cystic fibrosis. Clin Chest Med. 2007;28(2):331-46. https://doi.org/10.1016/j.ccm.2007.02.002
168. Fennell PB, Quante J, Wilson K, Boyle M, Strunk R, Ferkol T. Use of high-dose ibuprofen in a pediatric cystic fibrosis center. J Cyst Fibros. 2007;6(2):153-8. https://doi.org/10.1016/j.jcf.2006.06.003
169. Flume PA, Van Devanter DR. State of progress in treating cystic fibrosis respiratory disease. BMC Med. 2012;10:88. https://doi.org/10.1186/1741-7015-10-88
170. Konstan MW, Byard PJ, Hoppel CL, Davis PB. Effect of high-dose ibuprofen in patients with cystic fibrosis. N Engl J Med. 1995;332(13):848-54. https://doi.org/10.1056/NEJM199503303321303
171. Konstan MW, Schluchter MD, Xue W, Davis PB. Clinical use of Ibuprofen is associated with slower FEV1 decline in children with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2007;176(11):1084-9. https://doi.org/10.1164/rccm.200702-181OC
172. Lands LC, Stanojevic S. Oral non-steroidal anti-inflammatory drug therapy for lung disease in cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2013;(6):CD001505. https://doi.org/10.1002/14651858.cd001505.pub3
173. Chmiel JF, Konstan MW, Accurso FJ, Lymp J, Mayer-Hamblett N, VanDevanter DR, et al. Use of ibuprofen to assess inflammatory biomarkers in induced sputum: Implications for clinical trials in cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2015;14(6):720-6. https://doi.org/10.1016/j.jcf.2015.03.007
174. Lands LC, Milner R, Cantin AM, Manson D, Corey M. High-dose ibuprofen in cystic fibrosis: Canadian safety and effectiveness trial. J Pediatr. 2007;151(3):249-54. https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2007.04.009
175. Balfour-Lynn IM, Welch K. Inhaled corticosteroids for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2014;(10):CD001915. https://doi.org/10.1002/14651858.cd001915.pub4
176. Cheng K, Ashby D, Smyth RL. Oral steroids for long-term use in cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2013;(6):CD000407. https://doi.org/10.1002/14651858.cd000407.pub3
177. Halfhide C, Evans HJ, Couriel J. WITHDRAWN: Inhaled bronchodilators for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2016;2:CD003428.
178. Ratjen F, Koker P, Geller DE, Langellier-Cocteaux B, Le Maulf F, Kattenbeck S, et al. Tiotropium Respimat in cystic fibrosis: Phase 3 and Pooled phase 2/3 randomized trials. J Cyst Fibros. 2015;14(5):608-14. https://doi.org/10.1016/j.jcf.2015.03.004
179. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. Am J Respir Crit Care Med. 2007;175(4):367-416. https://doi.org/10.1164/rccm.200604-571ST
180. Floto RA, Olivier KN, Saiman L, Daley CL, Herrmann JL, Nick JA, et al. US Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus recommendations for the management of non-tuberculous mycobacteria in individuals with cystic fibrosis. Thorax. 2016;71 Suppl 1:i1-22. https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-207360
181. Carlyle BE, Borowitz DS, Glick PL. A review of pathophysiology and management of fetuses and neonates with meconium ileus for the pediatric surgeon. J Pediatr Surg. 2012;47(4):772-81. Erratum in: J Pediatr Surg. 2012 Aug;47(8):1633. https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2012.02.019
182. Guimarães EV, Schettino GC, Camargos PA, Penna FJ. Prevalence of hyponatremia at diagnosis and factors associated with the longitudinal variation in serum sodium levels in infants with cystic fibrosis. J Pediatr. 2012;161(2):285-9. https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.01.052
183. Coates AJ, Crofton PM, Marshall T. Evaluation of salt supplementation in CF infants. J Cyst Fibros. 2009;8(6):382-5. https://doi.org/10.1016/j.jcf.2009.08.006
184. Cystic Fibrosis Foundation, Borowitz D, Robinson KA, Rosenfeld M, Davis SD, Sabadosa KA, et al. Cystic Fibrosis Foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis. J Pediatr. 2009;155(6 Suppl):S73-93. https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.09.001
185. O'Sullivan BP, Baker D, Leung KG, Reed G, Baker SS, Borowitz D. Evolution of pancreatic function during the first year in infants with cystic fibrosis. J Pediatr. 2013;162(4):808-12.e1. https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.10.008
186. Stern RC, Eisenberg JD, Wagener JS, Ahrens R, Rock M, doPico G, et al. A comparison of the efficacy and tolerance of pancrelipase and placebo in the treatment of steatorrhea in cystic fibrosis patients with clinical exocrine pancreatic insufficiency. Am J Gastroenterol. 2000;95(8):1932-8. https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2000.02244.x
187. Colombo C, Ellemunter H, Houwen R, Munck A, Taylor C, Wilschanski M; et al. Guidelines for the diagnosis and management of distal intestinal obstruction syndrome in cystic fibrosis patients. J Cyst Fibros. 2011;10 Suppl 2:S24-8. https://doi.org/10.1016/S1569-1993(11)60005-2
188. Subhi R, Ooi R, Finlayson F, Kotsimbos T, Wilson J, Lee WR, et al. Distal intestinal obstruction syndrome in cystic fibrosis: presentation, outcome and management in a tertiary hospital (2007-2012). ANZ J Surg. 2014;84(10):740-4. https://doi.org/10.1111/ans.12397
189. Debray D, Kelly D, Houwen R, Strandvik B, Colombo C. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. J Cyst Fibros. 2011;10 Suppl 2:S29-36. https://doi.org/10.1016/S1569-1993(11)60006-4
190. Sokol RJ, Durie PR. Recommendations for management of liver and biliary tract disease in cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Foundation Hepatobiliary Disease Consensus Group. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1999;28 Suppl 1:S1-13. https://doi.org/10.1097/00005176-199900001-00001
191. Williams SG, Westaby D, Tanner MS, Mowat AP. Liver and biliary problems in cystic fibrosis. Br Med Bull. 1992;48(4):877-92. https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.bmb.a072583
192. Colombo C. Liver disease in cystic fibrosis. Curr Opin Pulm Med. 2007;13(6):529-36. https://doi.org/10.1097/MCP.0b013e3282f10a16
193. Borowitz D, Baker RD, Stallings V. Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2002;35(3):246-59. https://doi.org/10.1097/00005176-200209000-00004
194. Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA, Feranchak AP, Quinton H;

Clinical Practice Guidelines on Growth and Nutrition Subcommittee, et al. Evidence-based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review. J Am Diet Assoc. 2008;108(5):832-9. https://doi.org/10.1016/j.jada.2008.02.020

195. de Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. Bull World Health Organ. 2007;85(9):660-7. https://doi.org/10.2471/BLT.07.043497
196. WHO child growth standards and the identification of severe acute malnutrition in infants and children: a joint statement by the World Health Organization and the United Nations Children's Fund. Geneva: WHO; 2009.
197. Alicandro G, Battezzati A, Bianchi ML, Loi S, Speziali C, Bisogno A, et al. Estimating body composition from skinfold thicknesses and bioelectrical impedance analysis in cystic fibrosis patients. J Cyst Fibros. 2015;14(6):784-91. https://doi.org/10.1016/j.jcf.2015.07.011
198. Francis DK, Smith J, Saljuqi T, Watling RM. Oral protein calorie supplementation for children with chronic disease. Cochrane Database Syst Rev. 2015;(5):CD001914. https://doi.org/10.1002/14651858.cd001914.pub2
199. Smyth RL, Rayner O. Oral calorie supplements for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2014;(11):CD000406. https://doi.org/10.1002/14651858.cd000406.pub4
200. Engelen MP, Com G, Deutz NE. Protein is an important but undervalued macronutrient in the nutritional care of patients with cystic fibrosis. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2014;17(6):515-20. Erratum in: Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2015;18(1):109. https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000100
201. Trabulsi J, Schall JI, Ittenbach RF, Olsen IE, Yudkoff M, Daikhin Y, et al. Energy balance and the accuracy of reported energy intake in preadolescent children with cystic fibrosis. Am J Clin Nutr. 2006;84(3):523-30.
202. Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, Wolfe S, Steinkamp G, Heijerman HG, et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. J Cyst Fibros. 2002;1(2):51-75. https://doi.org/10.1016/S1569-1993(02)00032-2
203. Maqbool A, Stallings VA. Update on fat-soluble vitamins in cystic fibrosis. Curr Opin Pulm Med. 2008;14(6):574-81. https://doi.org/10.1097/MCP.0b013e3283136787
204. Okebukola PO, Kansra S, Barrett J. Vitamin E supplementation in people with cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2014;(12):CD009422. https://doi.org/10.1002/14651858.cd009422.pub2
205. Bonifant CM, Shevill E, Chang AB. Vitamin A supplementation for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2014;(5):CD006751. https://doi.org/10.1002/14651858.cd006751.pub4
206. Stephenson A, Brotherwood M, Robert R, Atenafu E, Corey M, Tullis E. Cholecalciferol significantly increases 25-hydroxyvitamin D concentrations in adults with cystic fibrosis. Am J Clin Nutr . 2007;85(5):1307-11.
207. Jagannath VA, Fedorowicz Z, Thaker V, Chang AB. Vitamin K supplementation for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2015;1:CD008482. https://doi.org/10.1002/14651858.cd008482.pub4
208. Lewis C, Blackman SM, Nelson A, Oberdorfer E, Wells D, Dunitz J, et al. Diabetes-related mortality in adults with cystic fibrosis. Role of genotype and sex. Am J Respir Crit Care Med. 2015;191(2):194-200. https://doi.org/10.1164/rccm.201403-0576OC
209. Moran A, Brunzell C, Cohen RC, Katz M, Marshall BC, Onady G, et al. Clinical care guidelines for cystic fibrosis-related diabetes: a position statement of the American Diabetes Association and a clinical practice guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society. Diabetes Care. 2010;33(12):2697-708. https://doi.org/10.2337/dc10-1768
210. Moran A, Pillay K, Becker DJ, Acerini CL; International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. Pediatr Diabetes. 2014;15 Suppl 20:65-76. https://doi.org/10.1111/pedi.12178
211. Middleton PG, Wagenaar M, Matson AG, Craig ME, Holmes-Walker DJ, Katz T, et al. Australian standards of care for cystic fibrosis-related diabetes. Respirology. 2014;19(2):185-92. https://doi.org/10.1111/resp.12227
212. Lanng S, Hansen A, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C. Glucose tolerance in patients with cystic fibrosis: five year prospective study. BMJ. 1995;311(7006):655-9. https://doi.org/10.1136/bmj.311.7006.655
213. Sermet-Gaudelus I, Castanet M, Retsch-Bogart G, Aris RM. Update on cystic fibrosis-related bone disease: a special focus on children. Paediatr Respir Rev. 2009;10(3):134-42. https://doi.org/10.1016/j.prrv.2009.05.001
214. Sunni M, Bellin MD, Moran A. Exogenous insulin requirements do not differ between youth and adults with cystic fibrosis related diabetes. Pediatr Diabetes. 2013;14(4):295-8. https://doi.org/10.1111/pedi.12014
215. Aris RM, Merkel PA, Bachrach LK, Borowitz DS, Boyle MP, Elkin SL, et al. Guide to bone health and disease in cystic fibrosis. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(3):1888-96. https://doi.org/10.1210/jc.2004-1629
216. Haworth CS, Jones AM, Adams JE, Selby PL, Webb AK. Randomised double blind placebo controlled trial investigating the effect of calcium and vitamin D supplementation on bone mineral density and bone metabolism in adult patients with cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2004;3(4):233-6. https://doi.org/10.1016/j.jcf.2004.08.002
217. Conwell LS, Chang AB. Bisphosphonates for osteoporosis in people with cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2014;(3):CD002010. https://doi.org/10.1002/14651858.cd002010.pub4
218. Santolim TQ, Santos LA, Giovani AM, Dias VC. The strategic role of the nurse in the selection of IV devices. Br J Nurs. 2012;21(21):S28, S30-2.
219. Chaaban MR, Kejner A, Rowe SM, Woodworth BA. Cystic fibrosis chronic rhinosinusitis: a comprehensive review. Am J Rhinol Allergy. 2013;27(5):387-95. https://doi.org/10.2500/ajra.2013.27.3919
220. Robertson JM, Friedman EM, Rubin BK. Nasal and sinus disease in cystic fibrosis. Paediatr Respir Rev. 2008;9(3):213-9. https://doi.org/10.1016/j.prrv.2008.04.003
221. Cimmino M, Nardone M, Cavaliere M, Plantulli A, Sepe A, Esposito V, et al. Dornase alfa as postoperative therapy in cystic fibrosis sinonasal disease. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2005;131(12):1097-101. https://doi.org/10.1001/archotol.131.12.1097
222. Mainz JG, Schien C, Schiller I, Schädlich K, Koitschev A, Koitschev C, et al. Sinonasal inhalation of dornase alfa administered by vibrating aerosol to cystic fibrosis patients: a double-blind placebo-controlled cross-over trial. J Cyst Fibros. 2014;13(4):461-70. https://doi.org/10.1016/j.jcf.2014.02.005
223. Mainz JG, Schiller I, Ritschel C, Mentzel HJ, Riethmüller J, Koitschev A, et al. Sinonasal inhalation of dornase alfa in CF: A double-blind placebo-controlled cross-over pilot trial. Auris Nasus Larynx. 2011;38(2):220-7. https://doi.org/10.1016/j.anl.2010.09.001
224. Hadfield PJ, Rowe-Jones JM, Mackay IS. A prospective treatment trial of nasal polyps in adults with cystic fibrosis. Rhinology. 2000;38(2):63-5.
225. Beer H, Southern KW, Swift AC. Topical nasal steroids for treating nasal polyposis in people with cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2015;(6):CD008253. https://doi.org/10.1002/14651858.cd008253.pub4
226. Rampolla R. Lung transplantation: an overview of candidacy and outcomes. Ochsner J. 2014;14(4):641-8.
227. Hirche TO, Knoop C, Hebestreit H, Shimmin D, Solé A, Elborn JS, et al. Practical guidelines: lung transplantation in patients with cystic fibrosis. Pulm Med. 2014;2014:621342. Erratum in: Pulm Med. 2015;2015:698460.
228. Weill D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Davis RD, Keshavjee S, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014–an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. J Heart Lung Transplant. 2015;34(1):1-15. https://doi.org/10.1016/j.healun.2014.06.014
229. Sands D, Repetto T, Dupont LJ, Korzeniewska-Eksterowicz A, Catastini P, Madge S. End of life care for patients with cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2011;10 Suppl 2:S37-44. https://doi.org/10.1016/S1569-1993(11)60007-6
230. Plant BJ, Goss CH, Tonelli MR, McDonald G, Black RA, Aitken ML. Contraceptive practices in women with cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2008;7(5):412-4. https://doi.org/10.1016/j.jcf.2008.03.001
231. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, Marigowda G, Huang X, Cipolli M. Lumacaftor–Ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR. N Engl J Med. 2015;373(3):220-31. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409547

232. Kernan NG, Alton EW, Cullinan P, Griesenbach U, Bilton D. Oral contraceptives do not appear to affect cystic fibrosis disease severity. Eur Respir J. 2013;41(1):67-73. https://doi.org/10.1183/09031936.00018712

233. Government of South Australia. Department for Health and Ageing. SA Maternal & Neonatal Clinical Network. Clinical practice guideline on cystic fibrosis in pregnancy. 3rd ed. Adelaide: Department for Health and Ageing; 2015.

234. Edenborough FP, Borgo G, Knoop C, Lannefors L, Mackenzie WE, Madge S, et al. Guidelines for the management of pregnancy in women with cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2008;7 Suppl 1:S2-32. https://doi.org/10.1016/j.jcf.2007.10.001

235. Goddard J, Bourke SJ. Cystic fibrosis and pregnancy. TOG. 2009;11(1):19-24. https://doi.org/10.1576/toag.11.1.19.27464

236. McMullen AH, Pasta DJ, Frederick PD, Konstan MW, Morgan WJ, Schechter MS, et al. Impact of pregnancy on women with cystic fibrosis. Chest. 2006;129(3):706-11. https://doi.org/10.1378/chest.129.3.706

237. Chan HC, Ruan YC, He Q, Chen MH, Chen H, Xu WM, et al. The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in reproductive health and disease. J Physiol. 2009;587(Pt 10):2187-95. https://doi.org/10.1113/jphysiol.2008.164970

238. Kerem E, Conway S, Elborn S, Heijerman H; Consensus Committee. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. J Cyst Fibros. 2005;4(1):7-26. https://doi.org/10.1016/j.jcf.2004.12.002

239. Duff AJ, Latchford GJ. Motivational interviewing for adherence problems in cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol. 2010;45(3):211-20. https://doi.org/10.1002/ppul.21103

240. Quittner AL, Zhang J, Marynchenko M, Chopra PA, Signorovitch J, Yushkina Y, et al. Pulmonary medication adherence and health-care use in cystic fibrosis. Chest. 2014;146(1):142-51. https://doi.org/10.1378/chest.13-1926

241. Sawicki GS, Sellers DE, Robinson WM. High treatment burden in adults with cystic fibrosis: challenges to disease self-management. J Cyst Fibros. 2009;8(2):91-6. https://doi.org/10.1016/j.jcf.2008.09.007

242. Ziaian T, Sawyer MG, Reynolds KE, Carbone JA, Clark JJ, Baghurst PA, et al. Treatment burden and health-related quality of life of children with diabetes, cystic fibrosis and asthma. J Paediatr Child Health. 2006;42(10):596-600. https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.2006.00943.x

243. Quittner AL, Abbott J, Georgiopoulos AM, Goldbeck L, Smith B, Hempstead SE, et al. International Committee on Mental Health in Cystic Fibrosis: Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus statements for screening and treating depression and anxiety. Thorax. 2016;71(1):26-34. https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-207488

J Bras Pneumol. 2017;43(3):246-246
http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37562017000000005

Granizo nos pulmões: uma sequela incomum de pneumonia por varicela

Gaetano Rea[1], Adriano Costigliola[2], Cecilia Calabrese[2]

Uma restauradora de 29 anos de idade, que jamais fumara, apresentou ligeiro mal-estar e gripe durante alguns dias. A radiografia de tórax mostrou diversos nódulos de tamanhos variados, com alta densidade e distribuídos aleatoriamente em ambos os pulmões, semelhantes a calcificações (Figura 1A). Os resultados dos exames laboratoriais foram normais. Os testes de função pulmonar e a gasometria arterial foram normais: VEF_1 = 3,23 l (97% do previsto); CVF = 3,81 l (98% do previsto); DLCO = 98%; pressão parcial de oxigênio = 97 mmHg; pressão parcial de dióxido de carbono = 39 mmHg. A TCAR de tórax realizada para esclarecer os achados da radiografia de tórax mostrou que, embora todos os nódulos estivessem calcificados, não foram encontrados linfonodos calcificados na TCAR axial (janela mediastinal, Figura 1B), e que havia numerosos nódulos bilaterais pequenos, bem definidos e distribuídos aleatoriamente em ambos os pulmões, sem espessamento intersticial ou qualquer outro achado patológico (Figuras 1C e 1D). Os resultados dos testes de função da paratireoide e de autoanticorpos foram negativos, assim como o foram os resultados do ensaio quantiFERON-TB (Cellestis, Ltd., Carnegie, Austrália); além disso, os níveis de cálcio no sangue estavam normais. A paciente confirmou uma infecção grave por varicela na infância (aos 4 anos de idade), e o teste de anticorpos para o vírus varicela-zóster apresentou resultados positivos (IgG = 348 mUI/ml e IgM = 0,34 mUI/ml). A varicela (catapora) é uma doença viral contagiosa transmitida por gotículas respiratórias. O surgimento de múltiplas calcificações nodulares pequenas e difusas em ambos os pulmões, com linfonodos não calcificados, é uma sequela incomum de pneumonia por varicela.

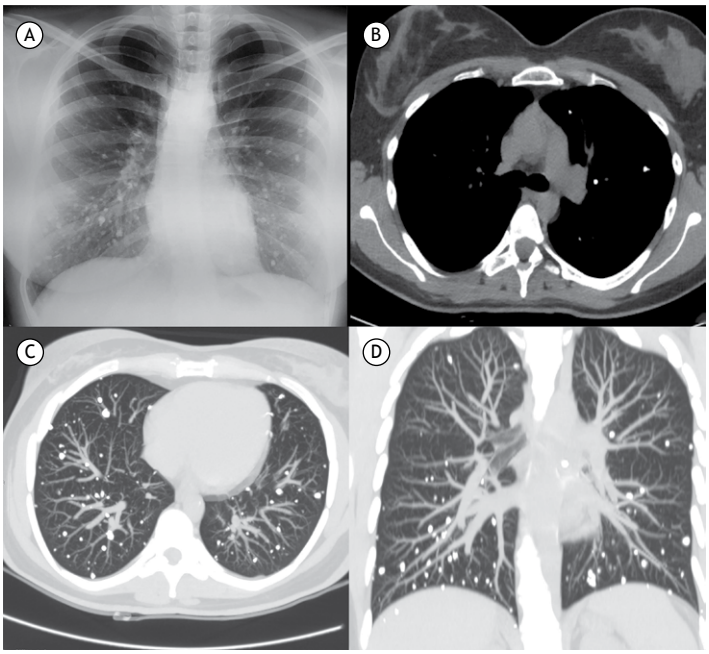


Figura 1. Radiografia de tórax em incidência anteroposterior mostrando inúmeros micronódulos grosseiros e puntiformes com alta densidade, semelhantes a calcificações, em ambos os pulmões; em B, TCAR axial (janela mediastinal) sem linfonodos mediastinais calcificados. TCAR axial (em C) e coronal (em D) de tórax (espessura da projeção de intensidade máxima: 14 mm e 30 mm, respectivamente) mostrando nódulos calcificados esparsos distribuídos aleatoriamente em ambos os pulmões, sem linfonodos mediastinais calcificados, indícios de cura de pneumonia por varicela no contexto clínico apropriado.

LEITURA RECOMENDADA

1. Zanetti G, Hochhegger B, Marchiori E. Calcified multinodular lung lesions: a broad differential diagnosis. Clin Respir J. 2015 Jun 16. [Epub ahead of print] https://doi.org/10.1111/crj.12338
2. Marchiori E, Souza AS Jr, Franquet T, Müller NL. Diffuse high-attenuation pulmonary abnormalities: a pattern-oriented diagnostic approach on high-resolution CT. AJR Am J Roentgenol. 2005;184(1):273-82. https://doi.org/10.2214/ajr.184.1.01840273
3. Amin SB, Slater R, Mohammed TL. Pulmonary calcifications: a pictorial review and approach to formulating a differential diagnosis. Curr Probl Diagn Radiol. 2015;44(3):267-76. https://doi.org/10.1067/j.cpradiol.2014.12.005

1. Dipartimento di Radiologia, A.O. dei Colli, Ospedale Monaldi di Napoli, Napoli, Italia.
2. Dipartimento di Scienze Cardio-Toraciche e Respiratorie, Seconda Università degli Studi di Napoli, Napoli, Italia.

BY-NC © 2017 Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia
ISSN 1806-3713

Edital de Seleção

Brasília, 08 de maio de 2017

Foi aprovada uma alteração no Regulamento do Jornal Brasileiro de Pneumologia para a criação do cargo de Vice-Editor. O Vice-Editor será eleito sempre na metade do mandato do Editor-Chefe para auxiliá-lo na condução editorial do jornal. Ao final de dois anos, o Vice-Editor assume a posição de Editor-Chefe, com mandato pleno, de quatro anos. Com essa mudança, visa-se aperfeiçoar o processo de transição na condução do jornal, garantindo familiaridade com todos os processos a ela inerentes.

No período entre 15 de maio e 30 de julho de 2017 estarão abertas as inscrições para candidatos a posição de Vice-Editor do Jornal Brasileiro de Pneumologia com atuação no biênio 2017-2018, o qual assumirá a posição de Editor-Chefe em 2019. Os interessados ao posto deverão ter experiência prévia na editoração de periódicos de circulação internacional e enviar à administração da SBPT, em Brasília, suas propostas de gestão e curriculum vitae na plataforma Lattes. As propostas dos candidatos deverão abranger o campo administrativo, científico e orçamentário, e deverão ser apresentadas em relação aos dois anos como Vice-Editor e aos quatro anos previstos para a duração do futuro mandato como Editor-Chefe. Os candidatos deverão conhecer as normas relativas à seleção do Vice-Editor e o funcionamento do Jornal Brasileiro de Pneumologia, explícitas em seu regulamento, o qual poderá ser obtido por meio de contato com a secretaria do JBP em Brasília.

Prof. Dr. Fernando Lundgren
Presidente da SBPT

Prof. Dr. Rogerio Souza
Editor-Chefe
Jornal Brasileiro de Pneumologia

O Jornal Brasileiro de Pneumologia (J Bras Pneumol) ISSN-1806-3713, publicado bimestralmente, é órgão oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia destinado à publicação de trabalhos científicos referentes à Pneumologia e áreas correlatas.

Todos os manuscritos, após análise inicial pelo Conselho Editorial, serão avaliados por revisores qualificados, sendo o anonimato garantido em todo o processo de julgamento. Os artigos podem ser submetidos em português, espanhol ou inglês. Na versão eletrônica do Jornal (www.jornaldepneumologia.com.br, ISSN-1806-3756) todos os artigos serão disponibilizados tanto em língua latina como em inglês. A impressão de figuras coloridas é opcional e os custos relativos a esse processo serão transferidos aos autores. Favor entrar em contato com a secretaria do Jornal para esclarecimentos adicionais.

O Jornal Brasileiro de Pneumologia apóia as políticas para registro de ensaios clínicos da Organização Mundial da Saúde (OMS) e do *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE) , reconhecendo a importância dessas iniciativas para o registro e divulgação internacional de informações sobre estudos clínicos em acesso aberto. Sendo assim, somente serão aceitos para publicação ensaios clínicos que tenham recebido um número de identificação em um dos Registros de Ensaios Clínicos validados pelos critérios estabelecidos pela OMS e ICMJE. O número de identificação deverá ser registrado ao final do resumo.

Apresentação e submissão dos manuscritos

Os manuscritos deverão ser obrigatoriamente encaminhados via eletrônica a partir da própria *home-page* do Jornal. As instruções estão disponíveis no endereço www.jornaldepneumologia.com.br/sgp. Pede-se aos autores que sigam rigorosamente as normas editoriais da revista, particularmente no tocante ao número máximo de palavras, tabelas e figuras permitidas, bem como às regras para confecção das referências bibliográficas. Com exceção de trabalhos de excepcional complexidade, a revista considera 8 o número máximo aceitável de autores. No caso de maior número de autores, enviar carta a Secretaria do Jornal descrevendo a participação de cada um no trabalho. Com exceção das unidades de medidas, siglas e abreviaturas devem ser evitadas ao máximo, devendo ser utilizadas apenas para termos consagrados. Estes termos estão definidos na Lista de Abreviaturas e Acrônimos aceitos sem definição, disponível no site da revista. Quanto a outras abreviaturas, sempre defini-las na primeira vez em que forem citadas, por exemplo: proteína C reativa (PCR) . Com exceção das abreviaturas aceitas sem definição, elas não devem ser utilizadas nos títulos e evitadas no resumo dos manuscritos. Ao longo do texto evitar a menção ao nome de autores, dando-se sempre preferência às citações numéricas apenas. Quando os autores mencionarem qualquer substância ou equipamento incomum, deverão incluir o modelo/número do catálogo, o nome do fabricante, a cidade e o país, por exemplo: ". . . esteira ergométrica (modelo ESD-01; FUNBEC, São Paulo, Brasil) . . ." No caso de produtos provenientes dos EUA e Canadá, o nome do estado ou província também deverá ser citado; por exemplo: " . . . tTG de fígado de porco da Guiné (T5398; Sigma, St. Louis, MO, EUA) . . ." A não observância das instruções redatoriais implicará na devolução do manuscrito pela Secretaria da revista para que os autores façam as correções pertinentes antes de submetê-lo aos revisores. Os conceitos contidos nos manuscritos são de responsabilidade exclusiva dos autores. Instruções especiais se aplicam para confecção de Suplementos Especiais e Diretrizes, e devem ser consultadas pelos autores antes da confecção desses documentos na *homepage* do jornal. A revista reserva o direito de efetuar nos artigos aceitos adaptações de estilo, gramaticais e outras.

A página de identificação do manuscrito deve conter o título do trabalho, em português e inglês, nome completo e titulação dos autores, instituições a que pertencem, endereço completo, inclusive telefone, fax e e-mail do autor principal, e nome do órgão financiador da pesquisa, se houver.

Resumo: Deve conter informações facilmente compreendidas, sem necessidade de recorrer-se ao texto, não excedendo 250 palavras. Deve ser feito na forma estruturada com: Objetivo, Métodos, Resultados e Conclusões. Quando tratar-se de artigos de Revisão 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.

Ensaios pictóricos: 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 subdividas em A, B, C e D, mas que se limitem apenas duas. As referências bibliográficas devem se limitar a dez.

Correspondência: Serão consideradas para publicação comentários e sugestões relacionadas a matéria anteriormente publicada, não ultrapassando 500 palavras no total.

Imagens em Pneumologia: o texto deve ser limitado ao máximo de 200 palavras, incluindo título, texto e até 3 referências. É possível incluir até o máximo de 3 figuras, considerando-se que o conteúdo total será publicado em apenas uma página.

Tabelas e Figuras: Tabelas e gráficos devem ser apresentados em preto e branco, com legendas e respectivas numerações impressas ao pé de cada ilustração. As tabelas e figuras devem ser enviadas no seu arquivo digital original, as tabelas preferencialmente em arquivos Microsoft Word e as figuras em arquivos Microsoft Excel, Tiff ou JPG.

Legendas: Legendas deverão acompanhar as respectivas figuras (gráficos, fotografias e ilustrações) e tabelas. Cada legenda deve ser numerada em algarismos arábicos, correspondendo a suas citações no texto. Além disso, todas as abreviaturas e siglas empregadas nas figuras e tabelas devem ser definidas por extenso abaixo das mesmas.

Referências: Devem ser indicadas apenas as referências utilizadas no texto, numeradas com algarismos arábicos e na ordem de entrada. A apresentação deve seguir o formato *"Vancouver Style"*, atualizado em outubro de 2004, conforme os exemplos abaixo. Os títulos dos periódicos devem ser abreviados de acordo com a *List of Journal Indexed in Index Medicus*, da *National Library of Medicine* disponibilizada no endereço: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/journals/loftext.noprov.html Para todas as referências, cite todos os autores até seis. Acima desse número, cite os seis primeiros autores seguidos da expressão et al.

Exemplos:

Artigos regulares

1. Neder JA, Nery LE, Castelo A, Andreoni S, Lerario MC, Sachs AC et al. Prediction of metabolic and cardiopulmonary responses to maximum cyclo 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, Hertzel 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. Rogério Souza
Editor-Chefe do Jornal Brasileiro de Pneumologia
SCS - Quadra 01 - Bloco K - salas 203/204 -
Ed. Denasa. Asa Sul - Brasília/DF - 70398-900.
Telefones/Fax: 0xx61-3245-1030,
0xx61-3245-6218, 0800 61 62 18

E-mail do Jornal Brasileiro de Pneumologia:
jpneumo@jornaldepneumologia.com.br
(Assistente Editorial - Luana Campos)

Estaduais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia

ASSOCIAÇÃO ALAGOANA DE DOENÇAS DO TÓRAX
Presidente: Tadeu Peixoto Lopes
Secretário: Artur Gomes Neto
Endereço: Rua Professor José Silveira Camerino, nº 1085 - Sala 501, Pinheiro,
CEP: 57057-250- Maceió – AL
Telefone: (82) 30321967 (82) | (82) 996020949
E-mail: sociedadealagoana.dt@gmail.com tadeupl@hotmail.com

ASSOCIAÇÃO CATARINENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA
Presidente: Márcio Andrade Martins
Secretário: Antônio Cesar Cavallazzi
Endereço: Rodovia SC, 401 Km 4 – 3854 - Saco Grande
CEP: 88.032 - 005 - Florianópolis – SC
Telefone: (48) 32310314
E-mail: acapti@acapti.org.br | site: www.acapti.org.br

ASSOCIAÇÃO DE PNEUMOLOGIA E CIRUGIA TORÁCICA DO ESTADO DO RIO GRANDE DO NORTE
Presidente: Paulo Roberto de Albuquerque
Secretária: Suzianne Ruth Hosannah de Lima Pinto
Endereço: Av. Campos Sales, 762 - Tirol
CEP: 59.020-300 - Natal – RN
Telefone: (84) 32010367 – (84) 99822853
E-mail: paulo213@uol.com.br

ASSOCIAÇÃO MARANHENSE DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA
Presidente: Maria do Rosario da Silva Ramos Costa
Secretária: Denise Maria Costa Haidar
Endereço: Travessa do Pimenta, 46 - Olho D'Água
CEP: 65.065-340 - São Luís – MA
Telefone: (98) 3226-4074 | Fax: (98) 3231-1161
E-mail: rrcosta2904@gmail.com

ASSOCIAÇÃO PARAENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA
Presidente: José Tadeu Colares Monteiro
Secretária: Lilian França dos Santos Monteiro Pereira
Endereço: Passagem Bolonha, 134, Bairro Nazaré
CEP: 66053-060 - Belém – PA
Tel: (91)989346998
E-mail: spapnt@gmail.com | tadeucolares@hotmail.com

ASSOCIAÇÃO PIAUIENSE DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA
Presidente: Braúlio Dyego Martins Vieira
Secretária: Tatiana Santos Malheiros Nunes
Endereço: Avenida Jose dos Santos e Silva, 1903 Núcleo de Cirurgia Torácica
CEP: 64001-300- Teresina – PI
Telefone: (86) 32215068
E-mail: brauliodyego@gmail.com

SOCIEDADE AMAZONENSE DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA
Presidente: José Correa Lima Netto
Secretário: Evandro de Azevedo Martins
Endereço: Av. Joaquim Nabuco, 1359, Centro – Hospital Beneficente Portuguesa – Setor Cirurgia Torácica
CEP: 69020030 - Manaus – AM
Telefone: (92) 3234-6334
E-mail: aapctmanaus@gmail.com

SOCIEDADE BRASILIENSE DE DOENÇAS TORÁCICAS
Presidente: Bianca Rodrigues Silva
Secretário: Edgar Santos Maestro
Endereço: Setor de Clubes Sul, Trecho 3, Conj. 6
CEP: 70.200-003 - Brasília – DF
Tel/fax: (61) 3245-8001
E-mail: sbdt@ambr.org.br

SOCIEDADE CEARENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA
Presidente: Mara Rúbia Fernandes de Figueiredo
Secretário: Thiago de Oliveira Mendonça
Endereço: Av. Dom Luis, 300, sala 1122, Aldeota
CEP: 60160-230 - Fortaleza – CE
Telefone: (85) 3087-6261 - 3092-0401
E-mail: assessoria@scpt.org.br | site: www.scpt.org.br

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA DA BAHIA
Presidente: Guilherme Sóstenes Costa Montal
Secretária: Dalva Virginia Oliveira Batista Neves
Endereço: ABM - Rua Baependi,162. Sala 03 - Terreo - Ondina
CEP: 40170-070 - Salvador – BA
Tel/fax: (71) 33326844
E-mail: pneumoba@gmail.com | spba@outlook.com.br

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA DO ESPÍRITO SANTO
Presidente: Cilea Aparecida Victória Martins
Secretária: Karina Tavares Oliveira
Endereço: Rua Eurico de Aguiar, 130, Sala 514 –Ed. Blue Chip. Praia do Campo
CEP: 29.055-280 - Vitória – ES
Telefone: (27) 3345-0564 Fax: (27) 3345-1948
E-mail: cilea38@hotmail.com

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA DO MATO GROSSO
Presidente: Carlos Fernando Gossn Garcia
Secretário: Paulo Cesar da Silva Neves
Endereço: Av. Miguel Sutil, n 8000, Ed. Santa Rosa Tower, sala 1207. Bairro: Santa Rosa
CEP: 78040-400
Cidade: Cuiaba - MT
Telefone: (65) 99681445
E-mail: cfggarcia@yahoo.com.br

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA DO MATO GROSSO DO SUL
Presidente: Angela Maria Dias de Queiroz
Secretária: Lilian Andries
Endereço: Rua Dr. Arthur Jorge n° 2117 - 902, Bairro São Francisco
CEP: 79010-210 - Campo Grande - MS
Telefone: (67) 33252955 / (67) 99853782
E-mail: diasqueiroz@hotmail.com

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
Presidente: Gilmar Alves Zonzin
Secretária: Mônica Flores Rick
Endereço: Rua da Lapa, 120 - 3° andar - salas 301/302 - Centro
CEP: 20.021-180 - Rio de Janeiro – RJ
Tel/fax: (21) 3852-3677
E-mail: sopterj@sopterj.com.br | site: www.sopterj.com.br

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA DO RIO GRANDE DO SUL
Presidente: Paulo Roberto Goldenfum
Vice: Adalberto Sperb Rubin
Endereço: Av. Ipiranga, 5.311, sala 403
CEP: 90.610-001 - Porto Alegre – RS
Telefone: (51) 3384-2889 Fax: (51) 3339-2998
E-mail: sptrs.secretaria@gmail.com | www.sptrs.org.br

SOCIEDADE GOIANA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA
Presidente: Karla Cristina de Moraes Arantes Curado
Secretária: Roseliane de Souza Araújo
Endereço: Galeria Pátio 22 - Rua 22, nº 69, Sala 17 – Setor Oeste
CEP: 74.120-130 - Goiânia – GO
Telefone: (62) 3251-1202 / (62) 3214-1010
E-mail: sgpt2007@gmail.com | karlacurado1@hotmail.com

SOCIEDADE MINEIRA DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA
Presidente: David Vogel Koza
Secretária: Ana Cristina De Carvalho Fernandez Fonseca
Endereço: Av. João Pinheiro, 161 - sala 203 - Centro
CEP: 30.130-180 - Belo Horizonte – MG
Tel/fax: (31) 3213-3197
E-mail: smpct@smpct.org.br
Site: www.smpct.org.br

SOCIEDADE PARAIBANA DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA
Presidente: Ronaldo Rangel Travassos Júnior
Secretária: Gerlânia Simplício Sousa
Endereço: Rua José Florentino Jr. 333– Tambauzinho
CEP: 58042-040 – João Pessoa – PB
Telefone: (83)991219129
E-mail: rangelr@uol.com.br

SOCIEDADE PARANAENSE DE TISIOLOGIA E DOENÇAS TORÁCICAS
Presidente: Lêda Maria Rabelo
Secretária Geral: Daniella Porfírio Nunes
Endereço: Av. Sete de Setembro, 5402 - Conj. 105, 10ª andar Batel
CEP: 80240-000 - Curitiba – PR
Tel/fax: (41) 3342-8889 - (41)91794203
E-mail: contato@pneumopr.org.br
Site: www.pneumopr.org.br

SOCIEDADE PAULISTA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA
Presidente: Regina Maria de Carvalho Pinto
Secretária: Silvia Carla Sousa Rodrigues
Endereço: Rua Machado Bittencourt, 205, 8° andar, conj. 83 - Vila Clementino
CEP: 04.044-000 São Paulo – SP
Telefone: 0800 17 1618
E-mail: sppt@sppt.org.br | www.sppt.org.br

SOCIEDADE PERNAMBUCANA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA
Presidente: Adriana Velozo Gonçalves
Secretária: Ana Lúcia Pereira Lima Alves Dias
Endereço: Rua João Eugênio de Lima , 235 - Boa Viagem
CEP: 51030-360 - Recife – PE
Tel/fax: (81) 3326-7098
E-mail: pneumopernambuco@gmail.com

SOCIEDADE SERGIPANA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA
Presidente: Anaelze Siqueira Tavares Tojal
Secretário: Ostílio Fonseca do Vale
Endereço: Av. Gonçalo Prado Rollemberg, 211, Sala 11 Bairro São José
CEP: 49050-370- Aracaju - SE
Telefone: (79) 21071412
E-mail: anaelze.tojal@gmail.com

NACIONAIS

XX Congresso da Sociedade Brasileira de Cirurgia Torácica
Data: 03 a 06 de maio de 2017
Local: Windsor Barra – Rio de Janeiro/RJ
Organização: Método Eventos
Informações: Beatriz Lemgruber
(21) 25485141

ATS/ALAT & SBPT Critical Care Meeting Special Topics in Multidisciplinary Critical Care: Acute Respiratory Failure and Mechanical Ventilation
Data: 13 a 15 de julho de 2017
Local: Centro de Convenções Rebouças, São Paulo/SP
Informações: 0800616218 ou eventos@sbpt.org.br

V Curso Nacional de Circulação Pulmonar
Data: 01 e 02 de setembro
Local: São Paulo – SP

INTERNACIONAIS

ATS 2017
Data: 19-24 de Maio de 2017
Local: Washington, D.C/USA
Informações: www.thoracic.org

SEPAR 2017
Data: 2-5 de junho de 2017
Local: Madrid Marriott Auditorium Hotel & Conference Center, Madrid/Espanha
Informações: www.separ.es

ERS 2017
Data: 09-13 de Setembro de 2017
Local: Milão, Itália
Informações: www.ersnet.org

CHEST 2017
Data: 28/10 a 01 de novembro de 2017
Local: Toronto/Canadá
Informações: www.chestnet.org

REGIONAIS

XX Congresso da Sociedade Brasileira de Cirurgia Torácica
Data: 03 a 06 de maio
Local: Rio de Janeiro – RJ

9º Congresso do Centro-Oeste de Pneumologia e Tisiologia
Data: 08 a 10 de junho de 2017
Local: Cuiabá - MT
Informações: a definir

Espiro 2017
10 de junho
Salvador – BA

VIII Congresso Gaúcho de Pneumologia e II Congresso Gaúcho de Pneumologia Pediátrica
Data: 29 de junho a 01 de julho de 2017
Local: Centro de Eventos do Hotel Plaza São Rafael
Informações: www.sptrs.org.br - sptrs.secretaria@gmail.com - (51)3384-2889

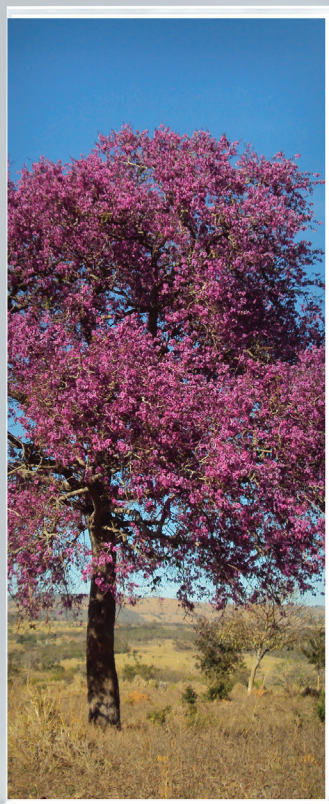
IX Congresso Mineiro de Pneumologia e Cirurgia de Torácica
IV Congresso Mineiro de Pneumologia Pediátrica
Data: 29 de junho a 01 de Julho de 2017
Local: Associação Médica de Minas Gerais - Belo Horizonte – MG
Informações: Sociedade Mineira de Pneumologia e Cirurgia Torácica – 3213-3197 Renata Miranda
smpct@smpct.org.br
www.smpct.org.br

XVI Congresso de Pneumologia e Tisiologia do Estado do Rio de Janeiro
Data: 27 a 30 de setembro
Local: Rio de Janeiro – RJ

O ESTADO DE GOIÁS RECEBERÁ UMA ILUSTRE VISITA:

O principal congresso brasileiro de pneumologia e tisiologia.

A SBPT convida você a agregar novos conhecimentos através de uma grade científica cuidadosamente elaborada, que vai abranger a maioria das doenças do sistema respiratório junto com um renomado time de congressistas estrangeiros e nacionais. Será uma oportunidade única para você levar mais conhecimento para dentro do seu consultório e para seus pacientes,
e também conhecer as belezas do Estado de Goiás, do dia 4 a 8 de agosto de 2018!



Realização:

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA · 1937 ·

SOCIEDADE GOIANA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

PREPARE-SE E COMPAREÇA!

XXXIX Congresso Brasileiro de Pneumologia e Tisiologia
e XV Congresso Brasileiro de Endoscopia Respiratória

CENTRO DE CONVENÇÕES DE GOIÂNIA/GO • DE 4 A 8 DE AGOSTO DE 2018.