



# Jornal Brasileiro de Pneumologia

Publicação Bimestral

J Bras Pneumol. v.40, número 5, p. 453-588 Setembro/Octubro 2014

PUBLICAÇÃO OFICIAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

## ASMA

Effects of prednisone on eosinophilic bronchitis in asthma: a systematic review and meta-analysis

Nível de controle da asma e sua relação com o uso de medicação em asmáticos no Brasil

## DPOC

Utility of the combination of serum highly-sensitive C-reactive protein level at discharge and a risk index in predicting readmission for acute exacerbation of COPD

Barreiras associadas à menor atividade física em portadores de DPOC

Avaliação da técnica de utilização de dispositivos inalatórios no tratamento de doenças respiratórias no sul do Brasil: estudo de base populacional

## FIBROSE CÍSTICA

Efeitos do método Pilates na força muscular e na função pulmonar de pacientes com fibrose cística

## FUNÇÃO PULMONAR

Air stacking: effects on pulmonary function in patients with spinal muscular atrophy and in patients with congenital muscular dystrophy

## IMAGEM

Textilomas intratorácicos: achados tomográficos

## TERAPIA INTENSIVA

Recomendações brasileiras de ventilação mecânica 2013. Parte 2

## TUBERCULOSE

Análise espacial dos óbitos por tuberculose pulmonar em São Luís, Maranhão

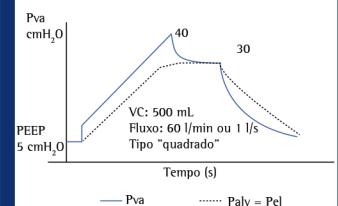
## REVISÃO

Cigarro eletrônico: o novo cigarro do século 21?

## DESTAQUE

Rva =  $(P_{pico} - P_{platô})/\text{Fluxo}$   
 Rva = 40-30/l  
 Rva = 10 cmH<sub>2</sub>O/l/s

Cst =  $V_{Ce}/(P_{platô} - P_{EEP})$   
 Cst = 500/30-5  
 Cst = 20 ml/cmH<sub>2</sub>O



Recomendações Brasileiras de Ventilação Mecânica Parte 2

Editorial: Guilherme Schettino



BT.

Porque o mundo do seu paciente  
é muito maior  
do que os limites da asma

Boston  
Scientific

# Bronco Termoplastia

## Bronco Termoplastia

### Eficácia e segurança comprovadas no longo-prazo

NOVOS  
DADOS DE  
5 ANOS

Novos estudos realizados comprovam que o tratamento com Bronco Termoplastia (BT), utilizando o sistema Alair™, um procedimento seguro e minimamente invasivo, apresentou redução significativa do agravamento de crises de asma grave, no longo prazo.

#### Redução de idas ao pronto socorro

84%

de **redução** das idas ao pronto socorro por consequências respiratórias no primeiro ano, quando comparado ao grupo de pacientes submetidos ao tratamento placebo, mantendo-se estável durante 5 anos.<sup>1,2</sup>

#### Redução de exacerbações graves, com eficácia mantida em 5 anos<sup>1,2</sup>

32%

dos pacientes apresentaram **diminuição** das crises de asma grave (aqueles que requerem uso de corticosteroides sistêmicos), **ao final dos 5 anos do estudo**, em comparação aos pacientes submetidos ao tratamento placebo.<sup>1,2</sup>

- A **redução** no número de crises graves ao longo dos 5 anos, foi acompanhada de uma redução substancial no uso de corticosteroides sistêmicos associados às crises.
- Não houve aumento em hospitalizações, sintomas de asma, ou reações respiratórias adversas durante o período do estudo.

Acesse os resultados clínicos de 5 anos em [BT5years.com](http://BT5years.com)

**Breve Declaração de Instruções de Uso Relevantes, Avisos e Eventos Adversos:** O Sistema de Termoplastia Brônquica Alair® é indicado para o tratamento de asma grave persistente em pacientes com 18 anos ou mais, cuja asma não é bem controlada com corticosteroides inalados e beta-agonistas de longa duração. O Sistema Alair® não deve ser utilizado por pacientes com um dispositivo eletrônico implantável ou sensibilidade conhecida a medicamentos utilizados na broncoscopia. As vias respiratórias previamente tratadas do pulmão não devem ser tratadas novamente com o Sistema Alair®. Os pacientes devem estar estáveis e adequados para passarem por uma broncoscopia. O efeito colateral mais comum do BT é um aumento transiente esperado na frequência e piora dos sintomas relacionados à respiração.

**Referências:** 1. Castro M, et al, for the AIR2 Trial Study Group. Am J Respir Crit Care Med. 2010;181:116-124. 2. Wechsler M, et al; for the AIR2 Trial Study Group [published ahead of print September, 2013]. J Allergy Clin Immunol. doi:10.1016/j.jaci.2013.08.009.

Alair e  são marcas registradas da Boston Scientific Corporation ou suas afiliadas.

Conheça este lançamento  
durante o SBPT 2014



Bronchial  
Thermoplasty



# Jornal Brasileiro de Pneumologia

Publicação Bimestral

J Bras Pneumol. v.40, número 5, p. 453-588 Setembro/Outubro 2014

Associação Brasileira  
de Editores Científicos



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

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



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

SCOPUS

SciELO Brazil

INDEX COPERNICUS  
INTERNATIONAL

latindex

## Editor Chefe

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

## Editores Executivos

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

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

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

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

## Editores Associados

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

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

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

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

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

Ilma Aparecida Paschoal – Universidade de Campinas, Campinas, SP

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

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

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

## Conselho Editorial

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

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

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

Antonio Segorbe Luís – Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Irma de Godoy – Universidade Estadual Paulista, Botucatu, SP

Isabela C. Silva – Vancouver General Hospital, Vancouver, BC, Canadá

J. Randall Curtis – University of Washington, Seattle, Wa, USA

John J. Godleski – Harvard Medical School, Boston, MA, USA

José Antonio Baddini Martínez – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP

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

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

José Roberto de Brito Jardim – Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP

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

Kevin Leslie – Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, MN, USA

Luiz Eduardo Nery – Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP

Marc Miravitles – Hospital Clinic, Barcelona, Espanha

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

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

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

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

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

Nestor Muller – Vancouver General Hospital, Vancouver, BC, Canadá

Noé Zamel – University of Toronto, Toronto, ON, Canadá

Paul Noble – Duke University, Durham, NC, USA

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

Paulo Pego Fernandes – Universidade de São Paulo, São Paulo, SP

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

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

Richard W. Light – Vanderbilt University, Nashville, TN, USA

Rik Gosselink – University Hospitals Leuven, Bélgica

Robert Skomro – University of Saskatoon, Saskatoon, Canadá

Rubin Tudor – University of Colorado, Denver, CO, USA

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

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

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

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



# Jornal Brasileiro de Pneumologia

## SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

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

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

Diretoria da SBPT (Biênio 2013-2014):

Presidente: Jairo Sponholz Araújo (PR)

Secretária-Geral: Raquel Melo Nunes Carvalho Feitosa (DF)

Diretor de Defesa Profissional: Mário Sérgio Nunes (DF)

Diretor Financeiro: João Daniel Bringel Rego (DF)

Diretor Científico: Emílio Pizzichini (SC)

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

Diretor de Comunicação: Marcelo Alcântara Holanda (CE)

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

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

Presidente do Conselho Deliberativo: Roberto Stirbulov (SP)

CONSELHO FISCAL:

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

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

COORDENADORES DOS DEPARTAMENTOS DA SBPT:

Ações Programáticas – Alcindo Cerci Neto (PR)

Cirurgia Torácica – Darcy Ribeiro Pinto Filho (RS)

Distúrbios Respiratórios do Sono – Gleison Marinho Guimarães (RJ)

Endoscopia Respiratória – Viviane Rossi (SP)

Função Pulmonar – João Marcos Salge (SP)

Imagem – Alexandre Dias Mançano

Patologia Pulmonar – Rimarcs Gomes Ferreira (SP)

Pesquisa Clínica – Oliver Augusto Nascimento (SP)

Pneumologia Pediátrica – Paulo Cesar Kussek (PR)

Residência Médica – Alberto Cukier (SP)

COORDENADORES DAS COMISSÕES CIENTÍFICAS DA SBPT:

Asma – Marcia Margareth Menezes Pizzichini (SC)

Câncer Pulmonar – Ilka Lopes Santoro (SP)

Circulação Pulmonar – Daniel Waetge (RJ)

Doença Pulmonar Avançada – Valéria Maria Augusto (MG)

Doenças intersticiais – Mariana Silva Lima (SP)

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

DPOC – Fernando Luiz Cavalcanti Lundgren (PE)

Epidemiologia – Ricardo de Amorim Corrêa (MG)

Fibrose Cística – Marcelo Bicalho de Fuccio (MG)

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

Pleura – Bernardo H. Maranhão (RJ)

Relações Internacionais – Mauro Musa Zamboni (RJ)

Tabagismo – Luiz Carlos Corrêa da Silva (RS)

Terapia Intensiva – Augusto Manoel de Carvalho Farias (BA)

Tuberculose – Eliana Dias Matos (BA)

### SECRETARIA ADMINISTRATIVA DO JORNAL BRASILEIRO DE PNEUMOLOGIA

Endereço: SCS Quadra 01, Bloco K, Asa Sul, salas 203/204. Edifício Denasa, CEP 70398-900 - Brasília - DF, Brasil. Telefone (55) (61) 3245-1030/ 0800 616218.

Assistente Editorial: Luana Maria Bernardes Campos. E-mail: [jpneumo@jornaldepneumologia.com.br](mailto:jpneumo@jornaldepneumologia.com.br)

Tiragem: 1100 exemplares

Distribuição: Grátis para sócios da SBPT e bibliotecas

Impresso em papel livre de ácidos

### APOIO:

Ministério da  
Educação

Ministério da  
Ciência, Tecnologia  
e Inovação

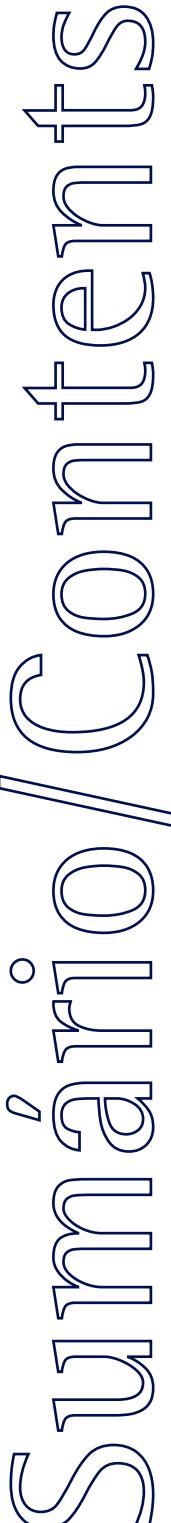




# Jornal Brasileiro de Pneumologia

Publicação Bimestral

J Bras Pneumol. v.40, número 5, p. 453-588 Setembro/Outubro 2014



## EDITORIAL

**453 - *In memoriam* – Affonso Berardinelli Tarantino**

*In memoriam – Affonso Berardinelli Tarantino*

Jorge Ibrain de Figueira Salluh

**455 - Agregando valor à ventilação mecânica**

*Adding value to mechanical ventilation*

Guilherme Schettino

## ARTIGO ESPECIAL / SPECIAL ARTICLE

**458 - Recomendações brasileiras de ventilação mecânica 2013. Parte 2**

*Brazilian recommendations of mechanical ventilation 2013. Part 2*

Essas recomendações são uma iniciativa conjunta do Comitê de Ventilação Mecânica da Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB) e da Comissão de Terapia Intensiva da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT).

## ARTIGOS ORIGINAIS / ORIGINAL ARTICLES

**487 - Nível de controle da asma e sua relação com o uso de medicação em asmáticos no Brasil**

*Level of asthma control and its relationship with medication use in asthma patients in Brazil*

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

**495 - Utility of the combination of serum highly-sensitive C-reactive protein level at discharge and a risk index in predicting readmission for acute exacerbation of COPD**

*Utilidade de se combinar o nível sérico de proteína C reativa de alta sensibilidade no momento da alta com um índice de risco para prever a readmissão por exacerbação aguda da DPOC*

Chun Chang, Hong Zhu, Ning Shen, Xiang Han, Yahong Chen, Bei He

**504 - Barreiras associadas à menor atividade física em portadores de DPOC**

*Barriers associated with reduced physical activity in COPD patients*

Priscila Batista Amorim, Rafael Stelmach, Celso Ricardo Fernandes Carvalho, Frederico Leon Arrabal Fernandes, Regina Maria Carvalho-Pinto, Alberto Cukier

**513 - Avaliação da técnica de utilização de dispositivos inalatórios no tratamento de doenças respiratórias no sul do Brasil: estudo de base populacional**

*Assessment of inhaler techniques employed by patients with respiratory diseases in southern Brazil: a population-based study*

Paula Duarte de Oliveira, Ana Maria Baptista Menezes, André Dámaso Bertoldi, Fernando César Wehrmeister, Silvia Elaine Cardozo Macedo

**521 - Efeitos do método Pilates na força muscular e na função pulmonar de pacientes com fibrose cística**

*Effects of Pilates mat exercises on muscle strength and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis*

Caroline Buarque Franco, Antonio Fernando Ribeiro, André Moreno Morcillo, Mariana Porto Zambon, Marina Buarque Almeida, Tatiana Rozov

**528 - Air stacking: effects on pulmonary function in patients with spinal muscular atrophy and in patients with congenital muscular dystrophy**

*Efeitos do treinamento de empilhamento de ar na função pulmonar de pacientes com amiotrofia espinhal e distrofia muscular congênita*

Tanyse Bahia Carvalho Marques, Juliana de Carvalho Neves, Leslie Andrews Portes, João Marcos Salge, Edmar Zanoteli, Umbertina Conti Reed



Sumário

## 535 - Textilomas intratorácicos: achados tomográficos *Thoracic textilomas: CT findings*

Dianne Melo Machado, Gláucia Zanetti, Cesar Augusto Araujo Neto, Luiz Felipe Nobre, Gustavo de Souza Portes Meirelles, Jorge Luiz Pereira e Silva, Marcos Duarte Guimarães, Dante Luiz Escuissato, Arthur Soares Souza Jr, Bruno Hochhegger, Edson Marchiori

## 543 - Análise espacial dos óbitos por tuberculose pulmonar em São Luís, Maranhão *Spatial analysis of deaths from pulmonary tuberculosis in the city of São Luís, Brazil*

Marcelino Santos-Neto, Mellina Yamamura, Maria Concebida da Cunha Garcia, Marcela Paschoal Popolin, Tatiane Ramos dos Santos Silveira, Ricardo Alexandre Arcêncio

## META-ANÁLISE / META-ANALYSIS

## 552 - Effects of prednisone on eosinophilic bronchitis in asthma: a systematic review and meta-analysis *Efeitos da prednisona na bronquite eosinofílica na asma: uma revisão sistemática e meta-análise*

Thiago Mamôru Sakae, Rosemeri Maurici, Daisson José Trevisol, Marcia Margaret Menezes Pizzichini, Emílio Pizzichini

## ARTIGO DE REVISÃO / REVIEW ARTICLE

## 564 - Cigarro eletrônico: o novo cigarro do século 21?

*The electronic cigarette: the new cigarette of the 21st century?*  
 Marli Maria Knorst, Igor Gorski Benedetto, Mariana Costa Hoffmeister, Marcelo Basso Gazzana

## RELATO DE CASO / CASE REPORT

## 574 - Malformação de Chiari e síndrome de apneia central do sono: eficácia do tratamento com servoventilação adaptativa

*Chiari malformation and central sleep apnea syndrome: efficacy of treatment with adaptive servo-ventilation*  
 Jorge Marques do Vale, Eloísa Silva, Isabel Gil Pereira, Catarina Marques, Amparo Sanchez-Serrano, Antônio Simões Torres

## CARTAS AO EDITOR / LETTER TO THE EDITOR

## 579 - Sistema de drenagem digital: até onde podemos chegar?

*Digital drainage system: how far can we go?*  
 Altair da Silva Costa Jr, Luiz Eduardo Villaça Leão, Jose Ernesto Succi, Erika Rymkiewicz, Juliana Folador, Thamara Kazantzis

## 582 - Battery ingestion: an unusual cause of mediastinitis

*Ingestão de bateria: uma causa incomum de mediastinite*  
 Rosana Souza Rodrigues, Fátima Aparecida Ferreira Figueiredo, César Augusto Amorim, Gláucia Zanetti, Edson Marchiori

## 584 - Comentários sobre a introdução do artigo “Panorama dos processos bioquímicos e genéticos presentes no mesotelioma maligno”

*Comments on the introduction of the paper “Overview of the biochemical and genetic processes in malignant mesothelioma”*  
 Eduardo Algranti

## 586 - Resposta dos autores

Leonardo de Assis, Mauro César Isoldi

## ERRATA / ERRATUM

## 588 - Errata

## In memoriam – Affonso Berardinelli Tarantino

*In memoriam*—Affonso Berardinelli Tarantino



*“Il padre é il maestro, e colui che plasma la nostra mente”*. Dispostas de modo despretensioso e, ao mesmo tempo, amplamente visíveis, essas palavras escritas na parede da sala de aula do curso de pneumologia da faculdade de medicina não deixavam margem a dúvidas. Mais do que pneumologia, os alunos teriam a oportunidade de estar imersos em aulas onde se respiravam cultura e humanidade.

Affonso Berardinelli Tarantino foi o mestre de muitos, não somente porque foi um clássico Professor (com maiúscula) e porque tinha clara vocação natural para a docência, aliados a uma imensa cultura médica. Mas especialmente porque toda sua erudição fluía com uma comunicação simples e eficiente. Assim, foram seus alunos todos aqueles que conviveram com ele, mesmo se por breves períodos.

Nascido em São José dos Campos, no Vale do Paraíba, em 1915, Affonso Tarantino atravessou quase um século absorvendo e difundindo o conhecimento em pneumologia e tisiologia. Tarantino, ainda na primeira metade do século passado, complementou a sua formação no prestigioso Instituto Forlanini na Itália, onde se estudava e se praticava a fronteira do conhecimento em tisiologia com os métodos então desenvolvidos por Monaldi e Carlo Forlanini. De volta ao Brasil, Affonso Tarantino dedicou-se à docência e à clínica na cidade do Rio de Janeiro, mas foi essencialmente através dos livros que, nas últimas quatro décadas, pode desaguar seu imenso conhecimento. O hoje clássico “Doenças Pulmonares”<sup>(1)</sup> era um espelho

fiel do seu autor maior e editor. Reunia um time de estrelas da pneumologia de diversos estados brasileiros (queridos amigos do mestre) e tinha como característica marcante ser minucioso e profundo sem nunca se dissociar de um discurso prático. Tarantino gostava de dizer que tinha que poder sempre falar ao médico do interior do país. E assim construiu seis edições onipresentes nas bibliotecas das grandes universidades, nas salas de estudos de alunos e nos consultórios por todo país. Referências ubíquas para os estudiosos de doenças do sistema respiratório.

Tarantino colaborou e editou diversos livros médicos nos quais imprimiu a sua marca. Foi essencialmente um tisiologista, mas foi grande estudioso das pneumonias e também da sarcoidose, essa última tema de sua livre-docência. Pôde ainda nos brindar com suas reflexões e sua visão privilegiada e generosa do mundo em livros como “Repertrechos”,<sup>(2)</sup> onde cada página permite, a um olhar atento, decifrar um pouco mais do mestre e do ser humano magnífico que era.

Por isso tudo, sinto-me ao mesmo tempo incumbido desta missão, mas incapaz de fazer um necrológio a altura desse homem e professor com quem tive o imenso privilégio de conviver por mais de vinte anos. Meu mestre, meu padrinho e que me fez trilhar por esta especialidade.

Certo é que em seu século de vida, Affonso Tarantino foi um homem moderno e desconheceu os limites do tempo, teve mais discípulos do que simplesmente alunos, e, com sua partida nesse mês de julho, ficamos todos mais pobres. Entre nós ficam as lições, os livros e a história. Fica



## Agregando valor à ventilação mecânica

Adding value to mechanical ventilation

Guilherme Schettino

Valor pode ser definido como a relação entre resultado e custo. Quanto melhor o resultado, melhor a entrega de determinado processo ou menor o seu custo, maior será o valor. Esse conceito tem sido utilizado atualmente, com propriedade, também para a saúde, reforçando a ideia de que é preciso obter os melhores resultados possíveis, como, por exemplo, sobrevida, independência funcional e satisfação, com os menores custos. Isso ganha importância ainda maior quando lembramos que os recursos, sejam eles monetários, humanos ou tecnológicos para a saúde, são finitos, e fazer mais com menos é decisivo para disponibilizar cuidado a todos que precisam. Imaginemos, então, o valor, para um paciente em ventilação mecânica, de uma analgesia adequada, da estratégia ventilatória protetora, de um protocolo de desmame, da cabeceira elevada, de lavarmos as mãos – todas são intervenções com grande resultado e baixíssimo custo. As recomendações brasileiras de ventilação mecânica, que têm como objetivo principal agregar valor à ventilação mecânica, foram publicadas em duas partes, devido a sua extensão e abrangência, por duas revistas brasileiras: o Jornal Brasileiro de Pneumologia<sup>(1,2)</sup> e a Revista Brasileira de Medicina Intensiva.<sup>(3,4)</sup>

A insuficiência respiratória é uma doença frequente, e, para os casos potencialmente reversíveis, o suporte ventilatório é salvador de vidas. Extrapolando os dados epidemiológicos dos EUA,<sup>(5)</sup> de 2,8 pacientes em ventilação mecânica a cada 1.000 pacientes/ano, para a realidade brasileira (população atual segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística de 203.175.000 habitantes),<sup>(6)</sup> podemos estimar que cerca de 570.000 pacientes necessitem de suporte ventilatório invasivo a cada ano. Simulando um tempo médio de ventilação mecânica de três dias, chega-se a 1.706.670 pacientes/dia em ventilação mecânica, e, com as informações do Censo da Associação de Medicina Intensiva Brasileira de 2011,<sup>(7)</sup> que calculou haver no Brasil cerca de 25.000 leitos de UTI, podemos estimar que, a cada dia, 19% dos leitos de UTI serão utilizados por pacientes intubados. Ainda pegando emprestado os dados americanos,<sup>(5)</sup> cuja

estimativa do custo da internação hospitalar para um paciente com insuficiência respiratória e com necessidade de ventilação mecânica é de US\$ 34.000, podemos extrapolar que o Brasil deve gastar algo em torno de R\$ 54,5 bilhões/ano, considerando-se 12% do gasto em saúde<sup>(8)</sup> e 1,1% do PIB<sup>(9)</sup> para o tratamento hospitalar de pacientes com insuficiência respiratória aguda ou crônica agudizada.

Os números expostos acima, com a ressalva de serem frutos de um simples exercício epidemiológico, matemático e financeiro, alerta para o enorme impacto da insuficiência respiratória e da ventilação mecânica para a política de saúde em nosso país. Por outro lado, é importante lembrar que o suporte ventilatório é sabidamente um tratamento custo-efetivo para a maior parte dos pacientes. Estudos publicados nos últimos anos mostram valores de US\$ 26.000 a US\$ 175.000 para *quality-adjusted life-year* (QALY, ano de vida ganho ajustado por qualidade de vida), dependendo da etiologia da insuficiência respiratória, das comorbidades e da idade do paciente.<sup>(10)</sup> Apesar de arbitrário, é prática atual aceitar como custo-efetivos os tratamentos resultando em US\$ 50.000-150.000/QALY.<sup>(11)</sup>

As recomendações publicadas<sup>(1-4)</sup> ressaltam que os resultados do tratamento de pacientes com insuficiência respiratória aguda melhoraram muito nas últimas décadas, e o mais interessante é que esse avanço veio muito mais do melhor entendimento da fisiopatologia da insuficiência respiratória e da prevenção de complicações associadas à ventilação mecânica do que do desenvolvimento de novas drogas ou tecnologias. Os ventiladores mecânicos, na sua essência básica, mudaram muito pouco nesse período, mas a forma do seu uso mudou completamente, evoluindo de uma estratégia agressiva para a correção da hipoxemia e/ou hipercapnia para uma estratégia focada em oferecer uma ventilação alveolar mínima para garantir as trocas gasosas, poupar os pulmões de lesões adicionais, e, assim, dando o tempo necessário para a sua recuperação. O Brasil teve uma participação decisiva no desenvolvimento desses conceitos modernos de ventilação mecânica, particularmente

no entendimento da fisiopatologia da SARA e no pioneirismo em demonstrar as vantagens da estratégia ventilatória protetora.<sup>(12,13)</sup> Apesar disso, dados recentes mostram que a mortalidade de pacientes em ventilação mecânica em nosso meio ainda é alta quando comparada com a de países desenvolvidos.<sup>(14)</sup> A dificuldade de acesso a leitos de UTIs, o número e a qualificação insatisfatória de profissionais de saúde destacados para o cuidado de pacientes com insuficiência respiratória, os equipamentos obsoletos e, principalmente, a falta de aderência às melhores práticas de cuidado são fatores que certamente contribuem para esse resultado preocupante.

As recomendações brasileiras de ventilação mecânica 2013<sup>(1-4)</sup> são uma importante iniciativa. Feitas por profissionais competentes e experientes, elas trazem o estado da arte em ventilação mecânica, apresentando de maneira clara e objetiva e com a preocupação de adequar essas recomendações à forma como praticamos a medicina intensiva em nosso país.

Apesar de reconhecer todo o esforço individual e coletivo dos autores e coordenadores dessa obra, precisamos estar conscientes de que essa é a etapa mais fácil do caminho em busca de um cuidado melhor para os pacientes em ventilação mecânica; o difícil, o grande desafio, não só aqui, mas em todo o mundo, é transformar recomendações e boas intenções em valor para os pacientes.<sup>(15)</sup> Ressalto que a maioria das recomendações aqui apresentadas não requer novas tecnologias ou maiores recursos financeiros e são, em grande parte, intuitivas e já conhecidas pelos profissionais que trabalham nas UTIs em nosso meio. Temos outro complicador: como implementá-las em um país com as características do Brasil: um país continental, heterogêneo, onde somos criativos mas pouco disciplinados em seguir recomendações, com carência de profissionais qualificados, sem cultura de treinamento e de educação profissional continuada para profissionais da saúde e com pouca mensuração da real qualidade do cuidado oferecido nas instituições de saúde pública ou privadas.

Os autores dessas recomendações<sup>(1-4)</sup> fizeram a sua parte, e temos mais um excelente guia na direção à ventilação mecânica com mais qualidade, segurança e valor para pacientes com insuficiência respiratória. O conteúdo e o racional estão postos; agora é hora de transformarmos essas evidências e recomendações em prática, e

isso só irá acontecer com trabalho, disciplina e envolvimento de cada um de nós. Mão a obra!

**Guilherme Schettino**  
Médico Intensivista e Pneumologista,  
Departamento de Pacientes Graves,  
Hospital Israelita Albert Einstein, São  
Paulo (SP) Brasil

## Referências

1. Brazilian recommendations of mechanical ventilation 2013. Part I. *J Bras Pneumol.* 2014;40(4):327-63. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132014000400002>
2. Brazilian recommendations of mechanical ventilation 2013. Part 2. *J Bras Pneumol.* 2014;40(5):458-486.
3. Barbas CS, Isola AM, Farias AM, Cavalcanti AB, Gama AM, Duarte AC, et al. Brazilian recommendations of mechanical ventilation 2013. Part I. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2014;26(2):89-121. <http://dx.doi.org/10.5935/0103-507X.20140017>
4. Brazilian recommendations of mechanical ventilation 2013. Part 2. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2014;26(3):215-39.
5. Wunsch H, Linde-Zwirble WT, Angus DC, Hartman ME, Milbradt EB, Kahn JM. The epidemiology of mechanical ventilation use in the United States. *Crit Care Med.* 2010;38(10):1947-53.
6. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE [homepage on the Internet]. Brasília: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [updated 2014; cited 2014 Sep 30]. Projeção da população do Brasil e das Unidades da Federação. Available from: <http://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/>
7. Associação de Medicina Intensiva Brasileira – AMIB [homepage on the Internet]. São Paulo: AMIB [c2012; cited 2014 Sep 30]. Relatório de Unidades de Terapia Intensiva. Available from: <http://www.amib.org.br/index.php?id=631>
8. Organização Pan-Americana de Saúde. Organização Mundial da Saúde. [homepage on the Internet]. Washington, DC: a Organização [cited 2014 Sep 30]. Available from: <http://www.paho.org/hq/>
9. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE [homepage on the Internet]. Brasília: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [updated 2014; cited 2014 Sep 30]. Contas Nacionais Trimestrais. Available from: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/indicadores/pib/defaultcnt.shtml>
10. Cooke CR. Economics of mechanical ventilation and respiratory failure. *Crit Care Clin.* 2012;28(1):39-55. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccc.2011.10.004>
11. Neumann PJ, Cohen JT, Weinstein MC. Updating cost-effectiveness--the curious resilience of \$50,000-per-QALY threshold. *N Engl J Med.* 2014;371(9):796-7. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMp1405158>
12. Azevedo LC, Park M, Salluh JI, Rea-Neto A, Souza-Dantas VC, Varaschin P, et al. Clinical outcomes of patients requiring ventilatory support in Brazilian intensive care units: a multicenter, prospective, cohort study. *Crit Care.* 2013;17(2):R63. <http://dx.doi.org/10.1186/cc12594>
13. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, et al. Effect of a protective-ventilation

- strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 1998;338(6):347-54. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199802053380602>
14. Serpa Neto A, Cardoso SO, Manetta JA, Pereira VG, Espósito DC, Pasqualucci Mde O, et al. Association between use of lung-protective ventilation with lower tidal volumes and clinical outcomes among patients without acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *JAMA.* 2012;308(16):1651-9. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2012.13730>
15. Grol R, Grimshaw J. From best evidence to best practice: effective implementation of change in patients' care. *Lancet.* 2003;362(9391):1225-30. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14546-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14546-1)

# Artigo Especial

## Recomendações brasileiras de ventilação mecânica 2013. Parte 2

*Brazilian recommendations of mechanical ventilation 2013. Part 2*

Essas recomendações são uma iniciativa conjunta do Comitê de Ventilação Mecânica da Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB) e da Comissão de Terapia Intensiva da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT).

### Resumo

O suporte ventilatório artificial invasivo e não invasivo ao paciente grave tem evoluído e inúmeras evidências têm surgido, podendo ter impacto na melhora da sobrevida e da qualidade do atendimento oferecido nas unidades de terapia intensiva no Brasil. Isto posto, a Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB) e a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) - representadas por seu Comitê de Ventilação Mecânica e sua Comissão de Terapia Intensiva, respectivamente, decidiram revisar a literatura e preparar recomendações sobre ventilação mecânica, objetivando oferecer aos associados um documento orientador das melhores práticas da ventilação mecânica na beira do leito, com base nas evidências existentes, sobre os 29 subtemas selecionados como mais relevantes no assunto. O projeto envolveu etapas que visaram distribuir os subtemas relevantes ao assunto entre *experts* indicados por ambas as sociedades, que tivessem publicações recentes no assunto e/ou atividades relevantes em ensino e pesquisa no Brasil, na área de ventilação mecânica. Esses profissionais, divididos por subtemas em duplas, responsabilizaram-se por fazer uma extensa revisão da literatura mundial. Reuniram-se todos no Fórum de Ventilação Mecânica, na sede da AMIB, na cidade de São Paulo (SP), em 3 e 4 de agosto de 2013, para finalização conjunta do texto de cada subtema e apresentação, apreciação, discussão e aprovação em plenária pelos 58 participantes, permitindo a elaboração de um documento final.

**Descriptores:** Recomendações; Ventilação Mecânica; Insuficiência Respiratória.

### Abstract

Perspectives on invasive and noninvasive ventilatory support for critically ill patients are evolving, as much evidence indicates that ventilation may have positive effects on patient survival and the quality of the care provided in intensive care units in Brazil. For those reasons, the Brazilian Association of Intensive Care Medicine (*Associação de Medicina Intensiva Brasileira - AMIB*) and the Brazilian Thoracic Society (*Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia - SBPT*), represented by the Mechanical Ventilation Committee and the Commission of Intensive Therapy, respectively, decided to review the literature and draft recommendations for mechanical ventilation with the goal of creating a document for bedside guidance as to the best practices on mechanical ventilation available to their members. The document was based on the available evidence regarding 29 subtopics selected as the most relevant for the subject of interest. The project was developed in several stages, during which the selected topics were distributed among experts recommended by both societies with recent publications on the subject of interest and/or significant teaching and research activity in the field of mechanical ventilation in Brazil. The experts were divided into pairs that were charged with performing a thorough review of the international literature on each topic. All the experts met at the Forum on Mechanical Ventilation, which was held at the headquarters of AMIB in São Paulo on August 3 and 4, 2013, to collaboratively draft the final text corresponding to each sub-topic, which was presented to, appraised, discussed and approved in a plenary session that included all 58 participants and aimed to create the final document.

**Keywords:** Recommendations; Mechanical Ventilation; Respiratory Insufficiency.

### Introdução

O suporte ventilatório mecânico, tanto não invasivo como invasivo, deve ser realizado de forma adequada e segura, para evitarmos a lesão induzida pela ventilação mecânica. A ventila-

Final da elaboração: 20 de outubro de 2013.

Conflitos de interesse: A Divisão de Assuntos Científicos da AMIB, com auxílio da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, captou recursos de apoio na forma de quotas de patrocínio junto a indústrias e laboratórios, objetivando angariar fundos para viabilização de parte dos custos do evento (passagens, hospedagem e alimentação dos participantes). Essas empresas não participaram da elaboração do documento, nem tiveram acesso ao seu conteúdo, senão quando apresentado, em seu formato final já aprovado, em brochuras distribuídas no Congresso Brasileiro de Medicina Intensiva de 2013, no Rio de Janeiro. As empresas que colaboraram com o projeto foram Air Liquide, Covidien, GE, Intermed, Magnamed, Mindray e Philips.

Autor correspondente: Carmen Silvia Valente Barbas, Disciplina de Pneumologia, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Avenida Dr. Eneas de Carvalho Aguiar, 44. CEP - 05403-900 - São Paulo (SP), Brasil

E-mail: carmen.barbas@gmail.com

lação mecânica moderna e atual, guiada pelos conhecimentos de fisiologia e pelas evidências literárias, tanto dos experimentos de laboratório, como pelos ensaios clínicos randomizados e/ou observacionais com pacientes, indicam um suporte ventilatório com volumes correntes de 6mL/kg de peso predito; delta entre a pressão de platô (P<sub>platô</sub>) e a pressão expiratória final positiva (PEEP) de, no máximo, 15cmH<sub>2</sub>O; níveis de pressão expiratória final suficientes para evitar o colabamento das vias aéreas e dos alvéolos e garantir uma troca gasosa adequada; posicionamento dos pacientes no leito de maneira a garantir uma ventilação adequada e não lesiva (como a posição prona, nos casos de síndrome do desconforto respiratório agudo - SDRA grave); e técnicas de suporte avançado (como a circulação extracorpórea com remoção do gás carbônico (CO<sub>2</sub>) nos casos de SDRA refratária). Com o advento de ventiladores cada vez mais sofisticados e com a possibilidade de ajuste fino de sensibilidade e de diversos mecanismos de disparo, de diferentes velocidades e aceleração de fluxo inspiratório, diversos mecanismos de término de tempo inspiratório e diversas opções de monitorização, há a possibilidade de ajuste de sincronia do paciente com o ventilador mecânico e a ventilação mecânica de acordo com a doença respiratória apresentada pelos pacientes, destacando-se o suporte ventilatório direcionado para as doenças restritivas, diferentemente das obstrutivas.

Assim, fez-se a necessidade de reunião de especialistas brasileiros envolvidos com suporte ventilatório (anestesia, terapia intensiva, pneumologia, fisioterapia, enfermagem, nutrição e fonoaudiologia), para análise das evidências literárias disponíveis sobre ventilação mecânica que, associados à experiência das diversas especialidades, pudesse orientar os profissionais das unidades de terapias intensivas (UTI) brasileiras sobre como oferecer aos nossos pacientes com insuficiência respiratória um suporte respiratório seguro e eficaz, baseado nas melhores evidências disponíveis, para evitarmos a possibilidade de lesão associada à ventilação mecânica.

Assim, o objetivo do presente trabalho foi rever a literatura disponível sobre 29 subtemas relacionados ao suporte ventilatório do paciente em insuficiência respiratória e, após apresentação, discussão e aprovação em plenária composta por

58 especialistas, apresentá-los sob a forma de recomendações ou sugestões.

## Metodologia

A literatura disponível no MEDLINE (2003-2013) e na *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL) foi revisada por especialistas com nível escolar superior (médicos - intensivistas, pneumologistas e anestesiologistas - fisioterapeutas, enfermeiros, nutricionistas e fonoaudiólogos), dispostos em duplas para cada um dos 29 subtemas escolhidos sobre suporte ventilatório não invasivo e invasivo em pacientes com insuficiência respiratória

Após a revisão dos artigos disponíveis na literatura, cada dupla respondeu as perguntas formuladas pela Comissão Organizadora, constituída pelos Drs. Carmen Sílvia Valente Barbas, Presidente do Comitê de Ventilação Mecânica da Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB), Alexandre Marini Isola, Coordenador Nacional do Curso de Ventilação Mecânica para Adultos em UTI da AMIB (VENUTI) e Augusto Manoel de Carvalho Farias, Coordenador da Comissão de Terapia Intensiva da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT), de acordo com os critérios previamente sugeridos por outros autores.<sup>[1-4]</sup> Assim, usou-se o termo “recomendação” quando o nível de evidência era forte, com base em estudos randomizados com mais de cem pacientes, meta-análises e efeito tudo ou nada ou de segurança para os pacientes. O termo “sugestão” foi utilizado quando a evidência foi considerada fraca, ou seja, baseada em estudos observacionais, casos-controle, série de casos e/ou experiência de especialistas para orientação do suporte ventilatório nacional de maneira eficaz e segura, evitando-se os possíveis efeitos deletérios associados ao suporte ventilatório não adequado para nossos pacientes.

Os 58 especialistas participantes responderam as perguntas propostas durante 8 horas de reunião na sede da AMIB, no dia 3 de agosto de 2013. Após a elaboração das respostas às perguntas formuladas baseadas nas evidências disponíveis na literatura e na experiência dos especialistas, estas foram apresentadas em plenária para todos os 58 especialistas presentes no dia 4 de agosto de 2013, na sede da AMIB, sendo discutidas, modificadas quando necessário, votadas e aprovadas, de acordo com sugestões e observações dos especialistas presentes.

Todos os relatórios entregues pelas duplas foram reunidos pela Comissão Organizadora do projeto, que revisou, formatou e produziu o documento final, após revisão dos autores. A seguir, o documento foi encaminhamento para impressão de manuais de beira de leito, contendo as recomendações para distribuição nas UTIs de todo o Brasil e para publicação na Revista Brasileira de Terapia Intensiva (RBTI) e no Jornal de Pneumologia.

## Ventilação mecânica no trauma torácico

### Ventilação mecânica não invasiva

**Recomendação** - A ventilação não invasiva (VNI) está contraindicada nos pacientes com lesão das vias aéreas superiores, na presença de instabilidade hemodinâmica e no traumatismo craniencefálico (TCE) grave.<sup>(5-10)</sup>

**Recomendação** - Em pacientes com trauma torácico isolado, a aplicação precoce de VNI é capaz de melhorar as trocas gasosas, prevenir a intubação orotraqueal (IOT), reduzir o tempo de estadia na UTI e complicações.<sup>(5-10)</sup>

**Recomendação** - O uso de VNI deve ser monitorado por profissional da saúde à beira do leito de 0,5 a 2 horas. Para ser considerado sucesso, devem ser observados: diminuição da frequência respiratória (f), aumento do volume corrente (VC), melhora do nível de consciência, diminuição ou cessação de uso de musculatura acessória, aumento da pressão parcial de oxigênio ( $\text{PaO}_2$ ) e/ou da saturação periférica de oxigênio ( $\text{SpO}_2$ ) e diminuição da pressão parcial de gás carbônico ( $\text{PaCO}_2$ ), sem distensão abdominal significativa. Quando não há sucesso, recomendam-se imediata IOT e ventilação invasiva.

### Ventilação mecânica invasiva<sup>(11)</sup>

**Recomendação** - Devem-se intubar e ventilar prontamente pacientes com trauma torácico grave, com insuficiência respiratória e contraindicções formais a VNI.

**Recomendação** - Inicialmente, utilizar modo de ventilação tipo assistido-controlada, ventilação ciclada a volume (VCV) ou ventilação controlada à pressão (PCV), no trauma torácico com insuficiência respiratória grave.

**Recomendação** - Independente da modalidade escolhida (VCV ou PCV), pacientes com trauma

torácico devem ser ventilados inicialmente com VC 6mL/kg de peso predito, f entre 16-20 rpm e fração inspirada de oxigênio ( $\text{FiO}_2$ ) suficiente para manter uma  $\text{SpO}_2 > 92\%$  e PEEP entre 5 e 10cmH<sub>2</sub>O. Nos casos de SDRA, seguir as orientações constantes no tema específico dessas recomendações.

**Recomendação** - Nos casos de fistula broncopleural de alto débito, utilizar modo PCV, que compensará o vazamento. Outra opção é o uso da ventilação de alta frequência (HFOV), apenas nos centros com esse recurso e pessoal especializado. Nos casos mais graves, pode-se usar ventilação independente assíncrona ou não, ventilando-se o pulmão da fistula com modo PCV com pressão de distensão <15cmH<sub>2</sub>O e PEEP mais baixos. (<10cmH<sub>2</sub>O).

### Controle da dor

**Sugestão** - Recomenda-se analgesia epidural torácica dentro de uma estratégia multimodal. Na impossibilidade ou contraindicação da epidural, pode-se utilizar analgesia intravenosa (IV) controlada pelo paciente ou bloqueio dos nervos intercostais.<sup>(11)</sup>

**Sugestão** - Sugere-se que, em situações de dor menos intensa, a aplicação de analgesia intermitente possa ser utilizada.

## Ventilação mecânica durante procedimentos cirúrgicos

**Comentário** - As complicações pulmonares pós-operatórias (CPP) contribuem para uma proporção substancial dos riscos associados à cirurgia e à anestesia, sendo as maiores causas de morbimortalidade no pós-operatório.<sup>(12)</sup> As CPP, que compreendem infecções respiratórias, falência respiratória, derrame pleural, atelectasias, pneumotórax, broncoespasmo e pneumonite aspirativa, comprometem aproximadamente 5% dos pacientes submetidos à cirurgia.<sup>(12,13)</sup>

### Cuidados específicos na pré-intubação

#### Estratificação de risco pré-operatório

**Recomendação** - Todos os pacientes devem ser avaliados quanto ao risco de CPP por meio de escala específica. A classificação de *American Society Anesthesiology* (ASA) é uma escala subjetiva e com baixa precisão. Entre as escalas sugeridas para a estratificação de risco dos pacientes

quanto a CPP, encontram-se a *European Surgical Outcomes Study* (EuSOS) e a *Assess Respiratory Risk in Surgical Patients in Catalonia* (ARISCAT).<sup>(13)</sup>

### *Pré-oxigenação durante a indução anestésica*

**Recomendação** – A pré-oxigenação com FiO<sub>2</sub> ao redor de 100% para todos os pacientes visa aumentar a reserva e diminuir o risco de hipoxemia.<sup>(14)</sup>

### *Utilização de ventilação não invasiva durante a indução anestésica*

**Sugestão** – Utilizar VNI durante a indução anestésica para cirurgias eletivas em pacientes com redução da complacência abdominal e naqueles em que é necessária a utilização de FiO<sub>2</sub> de 100% para pré-oxigenação, sendo capaz de prevenir a formação de atelectasias em pacientes com redução da complacência abdominal e submetidos à pré-oxigenação com FiO<sub>2</sub> de 100%.<sup>(14)</sup>

### Utilização de pressão positiva ao final da expiração e manobra de recrutamento alveolar durante a indução anestésica

**Sugestão** – Utilizar manobras de recrutamento e PEEP em torno de 5 a 8cmH<sub>2</sub>O após a indução anestésica em pacientes com redução da complacência abdominal ou naqueles que apresentarem hipoxemia.<sup>(14)</sup>

### *Cuidados específicos durante o intraoperatório*

#### *Modalidade ventilatória*

**Sugestão** – Utilizar ventilação com PCV em pacientes submetidos à cirurgia videolaparoscópica visando à melhor mecânica pulmonar. Observar adequado valor de VC expirado.<sup>(15,16)</sup> No restante dos cenários, não existe benefício de um modo ventilatório em detrimento de outro, se respeitada a mecânica ventilatória.

#### *Volume corrente*

**Recomendação** – O emprego de ventilação mecânica com VC de 6mL/kg de peso predito deve ser considerado em todos os pacientes. Diversos estudos em diversos cenários (cirurgia abdominal, torácica e cardíaca) demonstraram

o benefício da utilização de baixo VC durante cirurgia.<sup>(17-19)</sup>

#### *Pressão positiva ao final da expiração*

**Sugestão** – A utilização de PEEP ao redor de 5 a 8cmH<sub>2</sub>O deve ser considerada. Todos os estudos avaliando estratégia convencional de ventilação mecânica *versus* estratégia protetora em pacientes submetidos à cirurgia consideraram, na estratégia protetora, a utilização de VC baixo e PEEP elevada. De forma geral, a utilização de PEEP mais elevada resulta em melhor oxigenação e em menor incidência de CPP.<sup>(17,20)</sup>

#### *Manobras de recrutamento alveolar*

**Sugestão** – Utilizar manobra de recrutamento alveolar (MR) durante o intraoperatório para reverter colapso alveolar e melhorar a oxigenação. A utilização de RM, associada à manutenção de níveis mais elevados de PEEP, reduz a quantidade de pulmão colabado e melhora a oxigenação de pacientes durante a cirurgia.<sup>(17,20)</sup> Entre as RM mais citadas na literatura, encontra-se a manobra de recrutamento máximo, que busca manter uma PPlatô mais alta na via aérea (ao redor de 40 a 45cmH<sub>2</sub>O) por 60 segundos (MRM, como descrito na primeira parte destas Recomendações).

#### *Fração inspirada de oxigênio*

**Sugestão** – Deve-se utilizar a mais baixa FiO<sub>2</sub> capaz de manter a SpO<sub>2</sub> ao redor de 96 a 98%. A combinação de FiO<sub>2</sub> ao redor de 30 a 40% e níveis mais elevados de PEEP é capaz de manter uma adequada oxigenação e reduzir a atelectasia pulmonar. O papel de altos níveis de oxigênio na prevenção da infecção de ferida operatória ainda é controverso.<sup>(14)</sup>

#### *Frequência respiratória*

**Recomendação** – Utilizar f visando manter PaCO<sub>2</sub> entre 38 e 43mmHg (ETCO<sub>2</sub> [CO<sub>2</sub> exalado ao final da expiração] ao redor de 35 e 40mmHg). A tendência a utilização de VC mais baixo, durante a cirurgia, torna necessária a adoção de uma f mais elevada.<sup>(17,19)</sup>

#### *Retirada da ventilação mecânica*

**Recomendação** – Realizar a retirada da ventilação mecânica no pós-operatório o mais precoce e rapidamente possível, quando o paciente

apresentar-se hemodinamicamente estável, com analgesia adequada, sem distúrbios hidroeletrólíticos e com nível de consciência suficiente para manutenção do *drive* ventilatório e proteção da via aérea. A extubação pode ser realizada na sala cirúrgica, na recuperação pós-anestésica ou na UTI.<sup>(21)</sup>

### *Ventilação não invasiva após a extubação*

**Sugestão** – O uso da VNI deve ser considerado em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, torácica, bariátrica e abdominal alta, pois está associado à melhor oxigenação e à menor incidência de atelectasia. Deve ser realizado com níveis baixos de pressão em cirurgias abdominais alta e de esôfago. A VNI não deve retardar a reintubação.

**Recomendação** – A VNI não deve ser usada na ocorrência de insuficiência respiratória aguda iniciada após a extubação.<sup>(22)</sup>

### **Ventilação mecânica nos pacientes obesos**

**Comentário** – Pacientes com índice de massa corporal (IMC)  $\geq 30\text{kg/m}^2$  são considerados obesos. Essa condição cursa com uma série de alterações fisiológicas, como a redução da complacência pulmonar, decorrente do efeito mecânico direto da distribuição de gordura e da posição anormal do diafragma, devido ao aumento da pressão intra-abdominal (PIA), à redução da capacidade residual funcional (CRF) e à capacidade pulmonar total (CPT), e do aumento do trabalho respiratório, por aumento da resistência das vias aéreas (Rva) e da parede torácica, além da necessidade de alto volume minuto, levando à elevação de  $\text{PaCO}_2$ .<sup>(23,24)</sup>

**Recomendação** – Considerar todo paciente obeso como potencial via aérea difícil (VAD). Nesses pacientes, se escalas de Malampatti  $\geq 3$  e Cormack 3-4, e aumento da circunferência cervical, considerar VAD e preparar infraestrutura para essa condição.<sup>(25)</sup>

**Sugestão** – Adotar a posição de Trendelenburg reverso durante a ventilação.<sup>(26)</sup> O objetivo é melhorar a  $\text{PaO}_2$ , a complacência estática do sistema respiratório (Csr) e o débito cardíaco (DC), além de reduzir a formação de atelectasias.

**Sugestão** – Evitar a posição supina, em virtude da redução da capacidade residual funcional, do débito cardíaco e pelo aumento do trabalho respiratório. Na possibilidade da realização, sugere-se adotar a posição *beach chair* (cadeira de praia).<sup>(27)</sup>

**Sugestão** – Utilizar VNI em casos de insuficiência respiratória hipercápica com os cuidados pertinentes à tecnica. A utilização em pacientes com  $\text{IMC} \geq 45\text{kg/m}^2$  deve ser realizada com mais cuidado, em virtude do maior risco de falha nesse grupo.

**Sugestão** – Na ventilação mecânica invasiva, não há superioridade entre os modos. Sugere-se inicialmente usar modo assistido/controlado (A/C) PCV ou VCV.<sup>(28)</sup>

**Sugestão** – Realizar a monitorização da mecânica respiratória. A monitorização da PIA deve ser avaliada em casos de aumento dos níveis de  $\text{PaCO}_2$  e/ou aumento das pressões nas vias aéreas, que não possa ser justificado por causas pulmonares.

**Recomendação** – Para VC, 6mL/kg de peso predito,<sup>(26-29)</sup> para  $\text{FiO}_2$ , sugere-se manter o mínimo valor para manter saturação de oxigênio ( $\text{SatO}_2$ )  $\geq 92\%$ .

**Sugestão** – Para PEEP/manobras de recrutamento,<sup>(30,31)</sup> o objetivo é aumentar a CRF, prevenir a formação de atelectasias e reduzir o risco de VILI. Sugere-se também realizar manobras de MRM nos casos de hipoxemia, diminuição do VC ou níveis elevados de  $\text{PaCO}_2$ .

**Sugestão** – Utilizar níveis de PEEP  $\geq 10\text{cmH}_2\text{O}$ .

**Recomendação** – Limitar PPlatô  $\leq 35\text{cmH}_2\text{O}$ .<sup>(32)</sup>

**Sugestão** – Em casos de SARA moderada e grave, tolera-se subir a PPlatô até um máximo de  $40\text{cmH}_2\text{O}$ , mantendo-se uma Pdistensão  $\leq 15\text{cmH}_2\text{O}$ , necessariamente.

**Recomendação** – Extubar assim que as condições clínicas permitirem, podendo-se utilizar VNI para facilitação.

### **Ventilação mecânica nos pacientes com acometimento do sistema nervoso central**

#### *Troca gasosa - oxigênio*

**Recomendação** – Evitar hipoxemia em pacientes com lesão neurológica aguda, uma vez que leva ao aumento na morbidade e taxa de mortalidade.<sup>(33,34)</sup>

**Sugestão** – Evitar hiperoxia em casos de encefalopatia anóxico-isquêmica.<sup>(35)</sup>

#### *Troca gasosa - gás carbônico*

**Recomendação** – Não utilizar hiperventilação profilática ou prolongada, e manter  $\text{PaCO}_2$  entre 35 e 40mmHg na fase aguda da injúria.<sup>(36-38)</sup>

**Recomendação** – Indicar hiperventilação aguda em casos de herniação cerebral como tratamento de resgate.<sup>[36-38]</sup>

**Recomendação** – Monitorização de CO<sub>2</sub> por capnografia. Na ausência desta, checar PaCO<sub>2</sub> em gasometria com maior frequência na fase aguda.

**Sugestão** – Nos pacientes com acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico agudo, evitar PaCO<sub>2</sub><35mmHg por risco de isquemia na área de penumbra.

### ***Síndrome do desconforto respiratório agudo***

**Recomendação** – Utilizar estratégia protetora para tratamento de SDRA em pacientes com lesão neurológica, com monitorização de pressão intra-craniana (PIC) e pressão de perfusão cerebral.<sup>[29,39]</sup> Mais detalhes no tema específico dessas recomendações.

**Sugestão** – Em casos de SDRA grave, o uso de PEEP alto deve ser individualizado e deve ser monitorizada PIC, porque pode ocorrer elevação dessa quando há diminuição da complacência pulmonar e cerebral concomitantemente.<sup>[40,41]</sup>

### ***Modos ventilatórios***

**Sugestão** – Utilizar o modo VCV para pacientes com lesão neurológica grave na fase aguda,<sup>[42]</sup> visando evitar oscilações de VC.

**Recomendação** – Pacientes com lesão neurológica grave, na fase aguda com hipertensão intracraniana, não devem ser mantidos em modo ventilatório espontâneo.<sup>[43]</sup>

### ***Abordagem de vias aéreas***

**Recomendação** – Intubar os pacientes com escala de coma de Glasgow ≤8, com abolição de reflexos de tosse.<sup>[44]</sup>

**Sugestão** – Utilizar intubação sequencial rápida nos pacientes com suspeita ou com hipertensão intracraniana (HIC), minimizando o risco de lesão secundária cerebral pelo aumento da pressão intracraniana. Essa técnica utiliza uma combinação de sedativos com baixo efeito cardio-depressor, como cetamina (1 a 2mg/kg/IV) ou etomidato (0,3mg/kg IV), particularmente nos pacientes hipotensos ou com risco de hipotensão associado a uso de bloqueador neuromuscular de ação rápida (succinilcolina 1,5mg/kg IV) para

que, dentro de 45 a 60 segundos, a meta de paralisia e sedação seja atingida.

### ***Estratégias ventilatórias não convencionais***

**Sugestão** – Nos pacientes com comprometimento pulmonar grave, individualizar a utilização de novas estratégias ventilatórias como manobras de recrutamento, prona, remoção de CO<sub>2</sub> por membrana extracorpórea artério-venosa (A-V) e oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) avaliando risco *versus* benefício caso a caso.<sup>[45-47]</sup>

### ***Cabeceira da cama entre 30° e 45°***

**Recomendação** – Manter a cabeceira do leito entre 30° e 45° uma vez que melhora o retorno venoso encefálico e diminui a influência da PEEP sobre a PIC.<sup>[48]</sup>

### ***Ventilação mecânica nos pacientes com doenças neuromusculares***

**Comentário** – Na insuficiência respiratória consequente a doenças neuromusculares, a assistência ventilatória depende da topografia das lesões (desde lesões medulares até o envolvimento muscular direto) (Quadro 1).

### ***Polirradiculoneurite aguda (síndrome de Guillain-Barré)***

**Comentário** – Um terço dos pacientes com polirradiculoneurite aguda (síndrome de Guillain-Barré) requer ventilação mecânica durante o curso da doença. Fraqueza generalizada, progressão rápida e envolvimento bulbar estão associados à necessidade de ventilação mecânica nesses pacientes.<sup>[49-52]</sup>

**Sugestão** – Pacientes com polirradiculoneurite aguda devem ser avaliados periodicamente com medidas de pressão inspiratória máxima (Plmax) a partir do volume residual, pressão expiratória máxima (PEmax) a partir da CPT e capacidade vital (CV). Pacientes que apresentem Plmax <30cmH<sub>2</sub>O, PEmax <40cmH<sub>2</sub>O, CV<20mL/kg, ou uma redução da CV de mais de 30% devem ser intubados eletivamente para evitar IOT de urgência.<sup>[49-52]</sup>

**Recomendação** – O uso da VNI deve ser feito de forma cuidadosa, devido à instabilidade da polirradiculoneurite aguda. Portanto, a IOT e a ventilação mecânica invasiva não devem

**Quadro 1** - Topografia das lesões neuromusculares e exemplos.

Topografia	Exemplos
Medula espinhal	Mielite transversa, trauma e compressão extrínseca
Neurônio motor	Esclerose lateral amiotrófica e poliomielite
Nervos periféricos	Polirradiculoneurite aguda e polineuropatia do doente grave
Junção neuromuscular	Miastenia gravis, botulismo e intoxicação por organofosforados
Músculos	Distrofias musculares, miopatias e miosites

ser retardadas, quando houver deterioração da função pulmonar.<sup>[49-52]</sup>

**Sugestão** - A decisão de traqueostomizar pacientes com Guillain-Barré pode ser adiada por 2 semanas. Se, após 2 semanas, as provas de função pulmonar não melhorarem significativamente, traqueostomia deve ser considerada. Se as provas de função pulmonar estiverem melhorando, traqueostomia pode ser adiada, até que o desmame seja realizado.<sup>[49-52]</sup>

### **Miastenia gravis**

**Comentário** - Insuficiência respiratória aguda ocorre nas crises miastênicas por falência da placa neuromuscular, geralmente acompanhada de fraqueza bulbar. O tratamento específico para crise miastônica com imunoglobulina ou plasmaférese deve ser instituído precocemente.<sup>[53-55]</sup>

**Sugestão** - Considerar o uso da VNI (BiPAP, sigla do inglês *Bilevel Positive Airway Pressure*), em pacientes com crise miastônica, na tentativa de evitar IOT, sendo  $\text{PCO}_2 > 50 \text{ mmHg}$  fator preditivo de falência, podendo ser considerado na fraqueza persistente ou recorrente após extubação.<sup>[53-55]</sup>

**Sugestão** - Avaliar pacientes com crise miastônica periodicamente com medidas de  $\text{Plmax}$ ,  $\text{PEmax}$  e  $\text{CV}$ . Pacientes que apresentem  $\text{CV} < 20 \text{ mL/kg}$ ,  $\text{Plmax} < -30 \text{ cmH}_2\text{O}$ ,  $\text{PEmax} > 40 \text{ cmH}_2\text{O}$  podem ser submetidos a uma tentativa de tratamento com VNI (BiPAP) e, caso falhem, devem ser intubados eletivamente, para evitar IOT de urgência.<sup>[53-55]</sup>

**Sugestão** - Realizar um programa respiratório intensivo nos pacientes sob ventilação mecânica por crise miastônica, incluindo suspiros, uso de PEEP, aspiração frequente da árvore brônquica, fisioterapia respiratória, mudança de decúbito e administração de antibioticoterapia, em casos de infecção documentada.<sup>[53-55]</sup>

### **Distrofia muscular de Duchenne**

**Comentário** - A distrofia muscular de Duchenne (DMD) é uma doença de caráter recessivo ligada ao X que ocorre em 1:3.000 nascimentos masculinos. Cursa com perda progressiva da força muscular, com a CV diminuindo progressivamente até a ocorrência de insuficiência respiratória, em geral entre os 18 a 20 anos de idade, com consequente necessidade de suporte ventilatório. A maioria dos pacientes desenvolve cardiomiopatia. A CV forçada (CVF)  $< 1 \text{ L}$  e a ocorrência de hipoventilação noturna são sinais de mau prognóstico, podendo ser utilizada VNI para melhora dos desfechos de sobrevida e qualidade de vida.<sup>[56-58]</sup>

**Sugestão** - Usar a VNI nos casos de hipoventilação noturna e/ou diminuição de CV ( $< 1 \text{ L}$ )

**Sugestão** - A ventilação invasiva, via traqueostomia eletiva é indicada para aqueles pacientes que não toleram a VNI ou que tenham sido intubados por causas agudas.<sup>[56-58]</sup>

### **Esclerose lateral amiotrófica**

**Comentário** - Esclerose lateral amiotrófica (ELA) é uma doença do neurônio motor, de caráter degenerativo, podendo ocorrer insuficiência respiratória por falência da musculatura no decorrer dela. Aspiração crônica por disfunção da musculatura bulbar e tosse ineficaz são complicações adicionais. A maioria dos pacientes morre de complicações respiratórias com curso variável.<sup>[59,60]</sup>

**Recomendação** - Utilizar VNI em pacientes com ELA, excluindo-se o subgrupo de pacientes com disfunção bulbar grave.

**Recomendação** - Indicar VNI via traqueostomia em pacientes com dificuldade de proteção de vias aéreas e disfunção bulbar grave, após discussão ampla com o paciente e sua família, quanto às complicações e às implicações sociais e logísticas.

**Recomendação** - Critérios para indicação de início do suporte ventilatório levam em consideração a CV:  $< 50\%$  do previsto,  $\text{Plmax} < -30 \text{ cmH}_2\text{O}$  ou  $< 60\%$  do previsto, pico de fluxo expiratório (PFE)  $< 270 \text{ L/min}$ ,  $\text{PCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$  e hipoventilação noturna.<sup>[59,60]</sup>

**Sugestão** - Os parâmetros de VNI e invasiva são os seguintes: poderá ser feito com máscara oral ou nasal com os cuidados referentes à adaptação adequada do dispositivo. Deve-se usar BiPAP. Quanto à VNI via traqueostomia geralmente é

feita com modo ventilatório de acordo com o tipo de demanda, caso haja doença pulmonar associada. Devem-se monitorizar as ocorrências de atelectasia, o acúmulo de secreção e as pneumonias nesses pacientes.<sup>(61)</sup>

## Ventilação mecânica nos cardiopatas

**Comentário** - O objetivo da ventilação mecânica no paciente cardiopata é adequar a oxigenação e a ventilação, e assegurar o débito cardíaco.

**Recomendação** - Alcançar  $\text{SpO}_2 \geq 94\%$ , por meio da menor  $\text{FiO}_2$ .

**Recomendação** - A ventilação mecânica não invasiva aplicada por pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) ou BiPAP é segura, e ambas as modalidades têm efeitos semelhantes e são eficazes em prevenir a IOT. Devem ser aplicadas como forma de suporte ventilatório durante edema agudo pulmonar.<sup>(62-68)</sup>

**Recomendação** - Aplicar a estratégia protetora no paciente cardiopata em ventilação mecânica.<sup>(69,70)</sup>

**Recomendação** - A aplicação de manobras de recrutamento é segura no paciente cardiopata, com a devida monitorização e os cuidados apropriados.<sup>(69,70)</sup>

**Sugestão** - A monitorização do débito cardíaco e a mensuração da água extravascular pulmonar são sugeridos no paciente cardiopata portador da SDRA em ventilação mecânica, com o objetivo da adequação volêmica e otimização hemodinâmica.<sup>(71)</sup>

**Sugestão** - A monitorização do débito cardíaco, no paciente cardiopata, pode ser realizada por meio do cateter de artéria pulmonar (CAP) ou de maneira não invasiva, por meio do contorno do pulso.<sup>(69,70)</sup>

**Sugestão** - O ecocardiograma transtorácico pode ser realizado no paciente cardiopata em VM com instabilidade hemodinâmica.<sup>(70)</sup>

**Sugestão** - Realizar o ecocardiograma transtorácico nos pacientes submetidos à MR que apresentem instabilidade hemodinâmica para verificar *status* volêmico e disfunção de ventrículo direito (VD).<sup>(69,70)</sup>

**Recomendação** - A retirada da ventilação mecânica no paciente cardiopata segue as recomendações do paciente não cardiopata. O uso de VNI deve ser priorizado para facilitar o processo de retirada de ventilação mecânica, devendo ser aplicada imediatamente após à extubação.<sup>(62-70)</sup>

**Sugestão** - Níveis elevados de peptídeo natriurético cerebral (BNP) durante o desmame ventilatório no cardiopata têm acurácia para predizer falha de desmame.<sup>(70,72)</sup>

**Recomendação** - Balanço hídrico positivo deve ser evitado no paciente cardiopata em VM sem instabilidade hemodinâmica.<sup>(70)</sup>

**Recomendação** - Óxido nítrico inalatório é estratégia eficaz no paciente cardiopata com disfunção de VD e hipertensão pulmonar em VM.<sup>(70)</sup>

**Recomendação** - Não se recomenda a opção por uma modalidade ventilatória em detrimento da outra no paciente cardiopata.<sup>(70)</sup>

**Sugestão** - Nos pacientes sob uso de inotrópico, pode-se manter o uso até após a extubação.<sup>(70)</sup>

## Ventilação mecânica no paciente cardiopata submetido à cirurgia

### Volume corrente

**Recomendação** - A utilização de VC de 6mL/kg de peso predito, na modalidade volume controlado ou pico/platô de pressão inspiratória, é suficiente para manter esse mesmo volume na PCV.<sup>(70)</sup>

### Pressão positiva ao final da expiração

**Recomendação** - Aplicar PEEP durante anestesia geral, por associar-se à melhora da oxigenação e à prevenção da formação de atelectasias.<sup>(70)</sup>

### Manobras de recrutamento alveolar

**Sugestão** - Podem-se utilizar as manobras de recrutamento no intraoperatório com o objetivo de evitar o colapso alveolar.<sup>(69)</sup>

### Fração inspirada de oxigênio

**Recomendação** - Na indução anestésica, utilizar  $\text{FiO}_2$  de 100%, para assegurar oxigenação adequada para a realização da intubação. Recomendam-se frações de oxigênio necessárias para manutenção da  $\text{SpO}_2 > 94\%$ .<sup>(70)</sup>

### Retirada da ventilação mecânica

**Recomendação** - A retirada da VM deve ser gradual, podendo ser realizada a pressão de suporte (PSV). A VNI é recurso importante, que deve ser usado imediatamente após a extubação.<sup>(62-70)</sup>

## *Analgesia pós-operatória*

**Recomendação** – A obtenção de analgesia pós-operatória adequada associa-se à otimização da função pulmonar pós-operatória.

## **Ventilação mecânica nas doenças intersticiais pulmonares**

**Comentário** – As doenças pulmonares intersticiais (DPI) são um grupo heterogêneo de doenças que acomete predominantemente o interstício pulmonar, com variados graus de inflamação e fibrose,<sup>(73,74)</sup> podendo evoluir com graus variáveis de hipoxemia e diminuição progressiva dos volumes pulmonares. Pacientes com DPI podem requerer ventilação mecânica por uma série de fatores, entre eles durante a anestesia em procedimentos cirúrgicos, como biópsia pulmonar a céu aberto ou outras cirurgias eletivas ou de emergência, por infecções respiratórias que levem à insuficiência respiratória, ou por exacerbações agudas (EA - não infecciosas) da doença intersticial de base.<sup>(75,76)</sup>

### *Indicação de ventilação mecânica*

**Comentário** – A insuficiência respiratória em pacientes com DPI deve ser dividida em dois grupos: evolução da doença de base e EA. As EA são caracterizadas por piora aguda, em geral nos últimos 30 dias, sem causa aparente, dos sintomas clínicos da DPI, em especial dispneia e tosse, acompanhadas de piora radiológica, frequentemente na forma de vidro fosco sobreposto às alterações prévias. As EA foram inicialmente descritas em pacientes com fibrose pulmonar idiopática (FPI), mas podem ocorrer em outras formas de DPI.<sup>(76-79)</sup> A incidência de EA parece ocorrer em algum momento no curso da FPI em até 5 a 10% dos pacientes, com mortalidade daqueles que necessitam de VM próxima de 100%

**Recomendação** – Antes de se caracterizar uma EA, devem ser afastadas infecções, tromboembolismo pulmonar, disfunções cardíacas e toxicidade pulmonar por drogas, entre outras.<sup>(76-80)</sup>

### *Complicação aguda*

**Sugestão** – Nas EA de DPI, deve ser avaliada a condição prévia do paciente. Indicar ventilação mecânica invasiva quando não se caracterizar que a causa da insuficiência respiratória aguda seja por evolução da doença de base.

## *Evolução da doença de base*

**Recomendação** – Deve ser evitada a indicação de internação em UTI e de ventilação mecânica invasiva, devendo ser discutido com o paciente ou com os familiares.

### *Ventilação mecânica não invasiva*

**Sugestão** – A VNI pode ser usada como tratamento inicial de pacientes com DPI que desenvolvam insuficiência respiratória aguda, ou como suporte ventilatório paliativo para pacientes que previamente expressaram o desejo de não serem intubados. Pode ser usado CPAP ou VNI com dois níveis de pressão, aplicados precocemente.

**Recomendação** – O uso de VNI deve ser monitorado por profissional da saúde à beira do leito de 0,5 a 2 horas. Para ser considerado com sucesso, deve ser observada a diminuição da f, o aumento do VC, a melhora do nível de consciência, a diminuição ou a cessação de uso de musculatura acessória, o aumento da PaO<sub>2</sub> e/ou da SpO<sub>2</sub> e a diminuição da PaCO<sub>2</sub> sem distensão abdominal significativa. Quando não há sucesso, recomenda-se imediata IOT e ventilação invasiva. Espera-se sucesso nessa população em 50%.<sup>(80)</sup>

### *Ventilação mecânica invasiva*

**Comentário** – Como o achado histológico nas EA é de dano alveolar difuso (DAD), semelhante ao observado em pacientes com SDRA, e na falta de estudos prospectivos, alguns autores sugerem que estratégias utilizadas para a SDRA poderiam ser extrapoladas para pacientes com EA de DPI. Assim, alguns especialistas advogam o uso de ventilação protetora, com volumes correntes baixos, em termo de 6mL/kg de peso ideal, e limitação da PPlatô ≤30cmH<sub>2</sub>O.<sup>(80-84)</sup> O uso de PEEP elevada não foi testado em nenhum estudo para pacientes com DPI. Dois estudos retrospectivos encontraram associação da PEEP com o desfecho de pacientes com DPI submetidos à VM: Suh et al. descreveram baixa mortalidade em um grupo de pacientes com pneumonia intersticial aguda que receberam uma estratégia de intervenção precoce, que envolvia uma série de medidas, entre elas VM com volumes correntes baixos e PEEP moderada, com mediana de 11cmH<sub>2</sub>O.<sup>(79)</sup> Por outro lado, em um grupo mais heterogêneo de pacientes com DPI submetidos a VM, Fernandez-Perez et al. observaram que PEEP >10cmH<sub>2</sub>O

no primeiro dia de VM esteve associada à maior mortalidade, porém os próprios autores comentam que a PEEP alta pode ser marcadora de maior gravidade da insuficiência respiratória.<sup>[76]</sup>

**Sugestão** – Pacientes com DPI, que necessitam de VM, devem ser ventilados com baixos volumes correntes, em torno de 6mL/Kg de peso ideal, e limitação da PPlatô <30cmH<sub>2</sub>O; podem ser usadas altas frequências respiratórias, >30 rpm, e tempo inspiratório curto, para evitar hipercapnia. Usar PEEP entre 5 e 10cmH<sub>2</sub>O.

**Sugestão** – A utilização de PEEP elevada pode ser tentada com cautela e deve ser individualizada para cada paciente. Manobras de resgate para hipoxemia refratária, como posição prona, MR, óxido nítrico podem ser usados em centros de referência com experiência em tais manobras.

## Retirada do paciente da ventilação mecânica

### Identificar o paciente apto para iniciar desmame

**Recomendação** – Retirar o paciente da ventilação invasiva o mais rápido quanto clinicamente possível.<sup>[85,86]</sup>

**Recomendação** – Nas diretrizes internas das UTI, deixar claro as definições envolvendo a retirada da ventilação mecânica. O conceito de “sucesso de desmame” refere-se ao paciente que tem sucesso no teste de respiração espontânea (TRE), ainda conectado ao ventilador. Já “sucesso de extubação” refere-se ao paciente que tem a prótese endolaríngea retirada (extubação) após passar no TRE e não é reintubado nas próximas 48 horas. No caso dos traqueostomizados, equivalerá ao sucesso na extubação o paciente que tolerou desconexão do ventilador após passar no TRE e não precisou voltar a ser reconectado ao ventilador nas próximas 48 horas.<sup>[87-89]</sup>

**Recomendação** – Avaliar e identificar diariamente o paciente (busca ativa por meio de diretrizes internas preestabelecidas pela equipe multiprofissional) com vistas à possibilidade de descontinuar a ventilação, visando diminuir o tempo de ventilação mecânica e haver um menor custo.<sup>[90-94]</sup>

### Sedação

**Recomendação** – Deve-se realizar a suspensão diária da sedação, para se verificar a capacidade

de ventilação espontânea do paciente.<sup>[95]</sup> (vide tema Sedação e Analgesia, destas Recomendações – Parte 1).

### Critérios para considerar a aptidão para o desmame

**Recomendação** – Realizar a busca ativa, incluindo os tópicos do quadro 2.<sup>[88,90-96]</sup>

### Índices preditivos

**Recomendação** – Os índices preditivos de desmame com melhor acurácia são a taxa da f dividida pelo VC (f/VC) ou índice de ventilação superficial rápida (IVSR), e o índice de desmame integrado (*Integrative Weaning Index* – IWI) (Quadro 3). Eles só devem ser calculados em situações de difícil decisão e NÃO como um instrumento isolado na tomada de decisão para se realizar o TRE.<sup>[97-99]</sup>

### Teste de autonomia respiratória (teste de respiração espontânea)

**Recomendação** – No TRE, o paciente deve ser colocado em tubo em T ou PSV de 5 a 7cmH<sub>2</sub>O durante 30 a 120 minutos. Durante o TRE, o paciente deve ser monitorizado para sinais de insucesso.<sup>[85-94]</sup> São considerados com sucesso no TRE os pacientes que mantiverem padrão respiratório, troca gasosa, estabilidade hemodinâmica e conforto adequados (Quadro 4).<sup>[85-94,100-102]</sup>

**Recomendação** – Após um TRE bem-sucedido, avaliar se as vias aéreas estão pétivas e se o paciente é capaz de protegê-las.

### Como avaliar o momento da extubação

#### Avaliação da proteção das vias aéreas

**Recomendação** – Avaliar se o paciente tem nível consciência (escala de coma de Glasgow >8), tosse eficaz (teste do cartão branco positivo e pico de fluxo >60 lpm) e pouca secreção (sem necessidade de aspiração a cada 1 ou 2 horas).<sup>[103]</sup>

#### Avaliação da permeabilidade das vias aéreas

**Sugestão** – Testar a permeabilidade das vias aéreas em pacientes de maior risco para estridor laringeo e obstrução das vias aéreas (ventilação prolongada e trauma), podendo ser feito pelo método qualitativo ou quantitativo. Aspirar bem boca e laringe antes da desinsuflação do balão da prótese para o teste, a fim de evitar entrada

**Quadro 2** – Tópicos a serem buscados de forma ativa rotineiramente nos pacientes sob ventilação mecânica.

$\text{PaO}_2 \geq 60\text{mmHg}$ com $\text{FIO}_2 \leq 0,4$ e $\text{PEEP} \leq 5$ a $8\text{cmH}_2\text{O}$
Hemodinâmica estável, com boa perfusão tecidual, sem ou com doses baixas de vasopressores, ausência de insuficiência coronariana descompensada ou arritmias com repercussão hemodinâmica
Causa da falência respiratória resolvida ou controlada
Paciente capaz de iniciar esforços inspiratórios
Balanço hídrico zerado ou negativo nas últimas 24 horas
Equilíbrio ácido-básico e eletrolítico normais
Adiar extubação quando houve programação de transporte para exames ou cirurgia com anestesia geral nas próximas 24 horas

$\text{PaO}_2$  - pressão parcial de oxigênio;  $\text{FIO}_2$  - fração inspirada de oxigênio;  $\text{PEEP}$  - pressão expiratória final positiva.

**Quadro 3** – Parâmetros com significância para predizer o sucesso do desmame.

Parâmetro	Número de estudos	Valor limite
<b>Medido no ventilador</b>		
Volume minuto	20	<10-15L/min
Força inspiratória negativa	10	<-20 a -30cmH <sub>2</sub> O
Pressão máxima inspiratória ( $\text{Pl}_{\text{max}}$ )	16	<-15 a -30cmH <sub>2</sub> O
Pressão de oclusão da via aérea ( $\text{P}_{\text{o},1} / \text{Pl}_{\text{max}}$ )	4	<0,30
CROP	2	<13
<b>Medido na ventilação espontânea (1-2 min)</b>		
Frequência respiratória	24	<30-38
Volume corrente	18	> 325-408ml (4-6ml/kg)
Índice f/VC	20	<105 respirações/min./L
Integrative Weaning Index	2	>25mL/cmH <sub>2</sub> O respirações/min./L

CROP - índice de complacência, frequência respiratória, oxigenação e pressão;  $\text{Pl}_{\text{max}}$  - pressão inspiratória máxima; f - frequência respiratória; VC - volume corrente.

de material indesejado nas vias aéreas inferiores de forma iatrogênica (Quadro 5).<sup>(104)</sup>

### Uso de corticoides

**Recomendação** – Em pacientes de alto risco para estridor laríngeo e edema laríngeo, avaliados pelo teste de permeabilidade (*cuff leak test*), pode haver benefício com o uso preventivo de

**Quadro 4** – Sinais de intolerância ao teste de respiração espontânea.

Frequência respiratória >35rpm
Saturação arterial de $\text{O}_2 < 90\%$
Frequência cardíaca >140bpm
Pressão arterial sistólica >180mmHg ou <90mmHg
Sinais e sintomas de agitação, sudorese, alteração do nível de consciência

corticoide. As doses descritas oscilam entre 20 e 40mg de metilprednisolona IV a cada 4 a 6 horas, iniciadas pelo menos 4 horas, mais comumente 12 a 24 horas antes da extubação.<sup>(105)</sup>

### Uso da ventilação não invasiva na retirada da ventilação mecânica

Uso da ventilação não invasiva para facilitar a retirada da ventilação mecânica - desmame precoce (ventilação não invasiva facilitadora)

**Recomendação** – Recomenda-se o uso da VNI como facilitadora de retirada da VM de forma precoce em pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), mesmo naqueles que não passaram no TRE, desde que sob adequada condição clínica. O paciente deve ser conduzido em centros com experiência no uso de VNI (Figura 1).<sup>(106)</sup>

### Uso da ventilação não invasiva para prevenir a falha de extubação (ventilação não invasiva preventiva)

**Recomendação** – Deve-se fazer uso de VNI imediatamente após a extubação, de forma preventiva, em pacientes selecionados como de maior risco, especialmente nos hipercápicos (Figura 1 e Quadro 6).<sup>(107-111)</sup>

Uso da ventilação não invasiva na falência respiratória após a extubação (ventilação não invasiva curativa)

**Recomendação** – Evitar o uso da VNI após nova falência respiratória se apresentar em pacientes extubados até 48 horas. Não retardar a reintubação nessa situação, exceto em grupos cirúrgicos que desenvolvam falência respiratória no pós-operatório (Figura 1).<sup>(112)</sup>

Como conduzir o paciente com falência de desmame (não obteve êxito no primeiro teste de respiração espontânea)

**Recomendação** – Reconduzir para um suporte ventilatório que lhe proporcione conforto e trocas gasosas adequadas, por um período de 24 horas,

para poder repetir o TRE. Procurar identificar as causas da falha<sup>(86)</sup> (para pacientes com desmame difícil ou prolongado, vide tema específico destas recomendações).

### Técnicas de desmame gradual

**Recomendação** – Evitar o uso do modo *Synchronized Inspiratory Mandatory Ventilation* (SIMV), pois pode prolongar o período de retirada da VMI.<sup>(113)</sup>

### Como conduzir o paciente com falência de extubação

**Recomendação** – Reintubar o paciente o quanto antes; identificar e tratar as causas da

**Quadro 5** – Como realizar o teste de vazamento do balonete do tubo traqueal (*cuff-leak test*) em pacientes ventilados mecanicamente.

1. Antes de realizar o teste de vazamento do balonete, realize a aspiração das secreções traqueais e orais, e ajuste o ventilador para o modo assisto-controlado em VCV.
2. Com o balonete inflado, registre o volume corrente inspiratório e expiratório observando se eles são similares.
3. Desinsufla o balonete.
4. Registre o VCe durante seis ciclos respiratórios seguidos, observe que o VCe atingirá um platô após poucos ciclos.
5. Espera-se que o VCe com o balonete desinsuflado seja < 90% do VCi (programado), situação em que o teste é considerado adequado.

VCV – ventilação cliclada a volume; VCe – volume corrente expirado; VCi – volume corrente inspirado.

falência; e, assim que possível, reiniciar o processo de retirada (exceção: pode-se tentar VNI curativa no paciente cirúrgico).

### Paciente com desmame prolongado

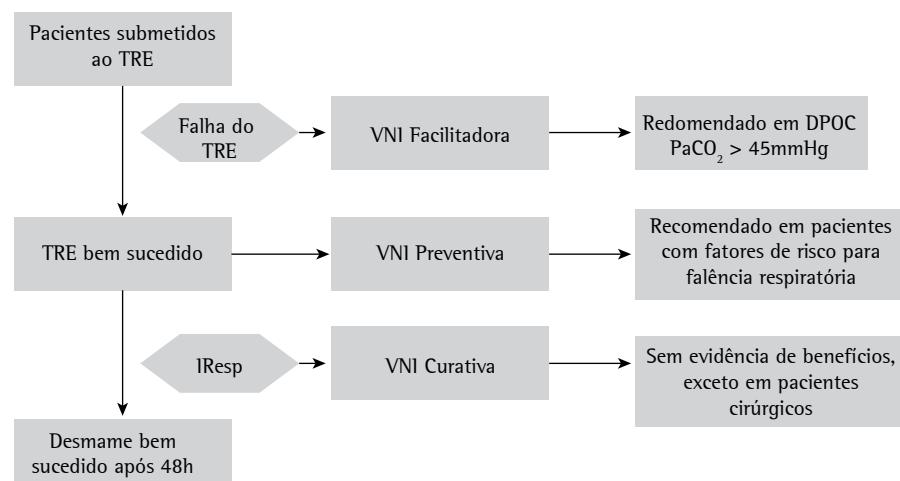
**Sugestão** – Usar definições de classificação da duração do desmame para enquadrar seu paciente, em desmame simples<sup>(114)</sup> (quando houver sucesso no primeiro TRE), desmame difícil (quando o paciente falhar no primeiro TRE e necessitar de até três TRE ou até sete dias após o primeiro TRE) e, por fim, desmame prolongado (quando o paciente falhar em mais de três TRE consecutivos ou com necessidade >7 dias após o primeiro TRE).

**Sugestão** – Usar o conceito de ventilação mecânica prolongada (VMP) como necessidade de VM ≥21 dias consecutivos por mais de 6 horas por dia.

**Quadro 6** – Ventilação não invasiva preventiva – fatores de risco para falência respiratória.

Hipercapnia após extubação (>45mmHg)
Insuficiência cardíaca
Tosse ineficaz
Secreções copiosas
Mais de uma falência consecutiva no desmame
Mais de uma comorbidade
Obstrução das vias aéreas superiores
Idade maior que 65 anos
Falência cardíaca como causa da intubação
APACHE >12 no dia da extubação
Pacientes com mais de 72 horas de VMI

VMI – ventilação mecânica invasiva.



**Figura 1** – Utilização da ventilação não invasiva para retirada da ventilação mecânica. TRE – teste de respiração espontânea; VNI – ventilação não invasiva; DPOC – doença pulmonar obstrutiva crônica; IResp – insuficiência respiratória aguda ou agudizada.

**Recomendação** – Identificar causas de falha na retirada da VM (Quadro 7).<sup>(88,114-130)</sup>

### **Distúrbios musculares**

**Sugestão** – Avaliar possibilidade de polineuropatia da doença crítica e distúrbios de fósforo, magnésio, cálcio e potássio.

### **Doenças endócrinas e metabólicas**

**Recomendação** – Realizar o controle adequado da diabetes, do hipotireoidismo e da insuficiência suprarrenal.

**Comentário** – A obesidade pode ser um fator a mais para o desmame prolongado, pois cursa com aumento do consumo de  $O_2$  ( $VO_2$ ) e da produção de  $CO_2$  ( $VCO_2$ ), diminuição da complacência estática, da CV, da CPT e de possível aumento da PIA e da Rva.

### **Distúrbios hidroeletrolíticos e ácido-base**

**Recomendação** – Realizar monitorização, diagnóstico e tratamento dos estados de hiper-hidratação, que se associam a aumento de morbidade, mortalidade e tempo de permanência na UTI. Identificar e resolver casos de alcalose metabólica que têm por causas mais comuns a acidose respiratória crônica e o uso de diuréticos. A alcalose metabólica está associada com: aumento de mortalidade, diminuição do estímulo respiratório, da oferta de  $O_2$  ( $DO_2$ ), desvio da saturação da oxihemoglobina para a esquerda, distúrbio ventilação/perfusão (V/Q) e vasoconstricção sistêmica. Realizar o adequado processo de nutrição (vide tema específico nestas recomendações), visando evitar a desnutrição, o aumento do catabolismo proteico, a diminuição da massa muscular corporal e da bomba torácica, com diminuição da força e resistência e aumento da  $VO_2$ , e perpetuando a dependência ao ventilador. Diminuição da albumina

**Quadro 7** – Causas de falha na retirada da ventilação mecânica.<sup>(89,115-131)</sup>

Idade ≥ 65 anos
Diminuição da função diafragma
Presença de comorbidades
Presença de <i>delirium</i> , depressão, ansiedade
Infecção/estados inflamatórios persistentes
Doenças cardíacas, respiratórias, neurológicas e psiquiátricas não compensadas

está associada com desmame prolongado e deve ser monitorizada.<sup>(114-130)</sup>

### **Estratégias para reabilitar e facilitar a retirada da ventilação mecânica**

#### *Reavaliação da doença de base e comorbidades*

**Recomendação** – Tratar o máximo possível as doenças de base cardíacas, pulmonares, psiquiátricas e infecciosas, e manter nutrição adequada para o quadro clínico.

#### *Cuidados específicos para retirada da ventilação mecânica*

**Sugestão** – Se disponível, no desmame prolongado, transferir o paciente para uma unidade especializada em retirada da ventilação mecânica.

**Recomendação** – Indicar traqueostomia em pacientes que falharam repetidamente em TRE, a partir do 10º dia de VM, como parte de um protocolo de retirada e de acordo com especificações no tema relativo a esse tópico nestas Recomendações.

**Sugestão** – Realizar TRE com uso de colar ou peça T diariamente. Na tolerância ( $f < 35$ /minuto ou acima de 35/minuto por menos de 5 minutos consecutivos;  $SaO_2 > 90\%$ ;  $FC < 140$ /minuto ou alteração sustentada em qualquer sentido de 20%;  $90\text{mmHg} > PA < 180\text{mmHg}$  com ausência de ansiedade e diaforese), aumentar progressivamente o tempo de uso da peça T, realizar repouso noturno em ventilação assisto-controlada e, nos casos de falha, retornar para modos assistido-controlados para repouso e visando à nova tentativa em 24 horas.<sup>(123)</sup>

**Sugestão** – Caracteriza-se como ventilação mecânica de longo prazo quando houver falha de todo processo de retirada, especialmente em pacientes com trauma raquimedular (TRM), DPOC em estágio terminal, demência avançada, fibrose pulmonar e doença neuromuscular em evolução irreversível. Nessas situações, conceituar tratamento fútil e paliativo para o paciente e familiar, concluindo em conjunto a melhor conduta.<sup>(114)</sup>

**Recomendação** – A fisioterapia precoce e a mobilização passiva devem ser realizadas nos pacientes em ventilação mecânica e também durante o processo de retirada. Essas atividades são consideradas seguras e estão associadas a melhores resultados funcionais e menor tempo de

ventilação mecânica<sup>(121,130)</sup> (vide tema específico nestas recomendações).

**Sugestão** - O treinamento muscular inspiratório pode ser considerado em pacientes que falharam no desmame, com o objetivo de elevar a  $P_{lmax}$  e facilitar a retirada do suporte ventilatório.<sup>(130,131)</sup>

## Alterações e cuidados hemodinâmicos no paciente sob ventilação mecânica invasiva

**Comentário** - Os efeitos cardiovasculares da ventilação mecânica com pressão positiva estão descritos no quadro 8.

### Cuidados hemodinâmicos nos pacientes sob ventilação mecânica

**Recomendação** - A ressuscitação da perfusão tecidual se inicia com a fase aguda precoce, na qual se deve realizar a ressuscitação o mais rápido possível objetivando saturação venosa mista de  $O_2$  ( $SvO_2$ )  $>65\%$ , ou saturação venosa central ( $SvcO_2$ )  $>70\%$ , lactato arterial  $<2\text{mmol/L}$  (18mg/dL) e adequação da  $DO_2/VO_2$ .<sup>(132-135)</sup> O processo deve seguir na fase pós-ressuscitação (quando se atingir perfusão tecidual adequada), sendo que se deve realizar restrição hídrica para manter balanço hídrico menor ou igual a zero.<sup>(136)</sup>

**Sugestão** - Em paciente com SDRA utilizando PEEP  $\geq 15\text{cmH}_2\text{O}$  e  $<20\text{cmH}_2\text{O}$ , fazer ecocardiograma pelo menos uma vez e, se necessário, monitorar débito cardíaco.<sup>(137,138)</sup> Em paciente com SDRA e PEEP  $\geq 20\text{cmH}_2\text{O}$  ou instabilidade hemodinâmica, monitorar com ecocardiograma seriado e/ou com CAP volumétrico, se disponível.<sup>(137,138)</sup>

**Sugestão** - Durante a MRM com titulação da PEEP pelo método decremental, monitorizar paciente com pressão arterial invasiva, realizar ecocardiograma após 6 horas para avaliar função

**Quadro 8** - Efeitos cardiovasculares da ventilação mecânica com pressão positiva.

Efeito hemodinâmico	Provável efeito no débito cardíaco	
	Pré-carga dependente	Pós-carga dependente
VD	↓	↓
	Aumenta pós-carga	
VE	↓	↑
	Diminui pós-carga	

VD - ventrículo direito; VE - ventrículo esquerdo.

VD, ou precocemente se apresentar instabilidade hemodinâmica.<sup>(137,138)</sup>

**Sugestão** - Na SDRA moderada/grave, considerar monitorização da água extravascular pulmonar (se disponível).<sup>(139,140)</sup>

**Sugestão** - Evitar vasodilatadores sistêmicos em hipoxemia refratária (inibem a vasoconstrição hipóxica).<sup>(141)</sup>

**Sugestão** - Interpretar a  $SvO_2$ , considerando a  $PaO_2$ . Valores elevados de  $PaO_2$  podem aumentar a  $SvO_2$ .<sup>(142)</sup>

## Ventilação mecânica no paciente com falência de ventrículo esquerdo

**Recomendação** - Para o diagnóstico da falência de ventrículo esquerdo (VE) utilizar o ecodopplercardiograma que deve demonstrar fração de ejeção (FE), velocidade-tempo integral (VTI), bem como avaliar a função diastólica [E/A, E/E', volume diastólico final global].<sup>(143)</sup> Se utilizar o CAP, os valores da pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP)  $>18\text{mmHg}$  e de índice cardíaco (IC)  $<2,2\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$  caracterizam a falência de VE.<sup>(143)</sup>

**Recomendação** - Utilizar inotrópicos, vasopresores se necessário, diuréticos e vasodilatadores quando possível. Em casos selecionados, realizar suporte circulatório mecânico.<sup>(143)</sup>

**Sugestão** - Favorecer PEEP elevada (por diminuição da pré-carga e da pós-carga do VE). Se houver falência de VD concomitante, aumentar PEEP com cuidado (monitorizar o VD e fluxo).<sup>(144)</sup> Evitar hipercapnia grave ( $pH < 7,15$  ou  $PaCO_2 > 80\text{mmHg}$ ).<sup>(145)</sup> Considerar ultrafiltração renal visando ao balanço hídrico negativo nas situações de refratariedade ao uso de diuréticos.<sup>(146)</sup>

## Ventilação mecânica no paciente com falência de ventrículo direito

**Recomendação** - Quanto ao diagnóstico, usar ecodopplercardiograma (diâmetro diastólico do VD  $>3,5\text{cm}$ , relação VD/VE  $>1$ , retificação ou movimento paradoxal do septo interventricular, pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP)  $>35\text{mmHg}$ , *tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) <1,8\text{cm}*)<sup>(147)</sup> ou o CAP (se disponível tipo volumétrico): pressão venosa central (PVC)  $>$  POAP, pressão média da artéria pulmonar (PMAP)  $>25\text{mmHg}$ , índice sistólico (IS)  $<30\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$ , índice de volume diastólico final de ventrículo direito (IVDFVD)  $>140\text{mL}\cdot\text{m}^{-2}$ .<sup>(137)</sup>

**Sugestão** - Detalhes sobre a monitorização, tratamento e cuidados específicos encontram-se no quadro 9 e na figura 2.

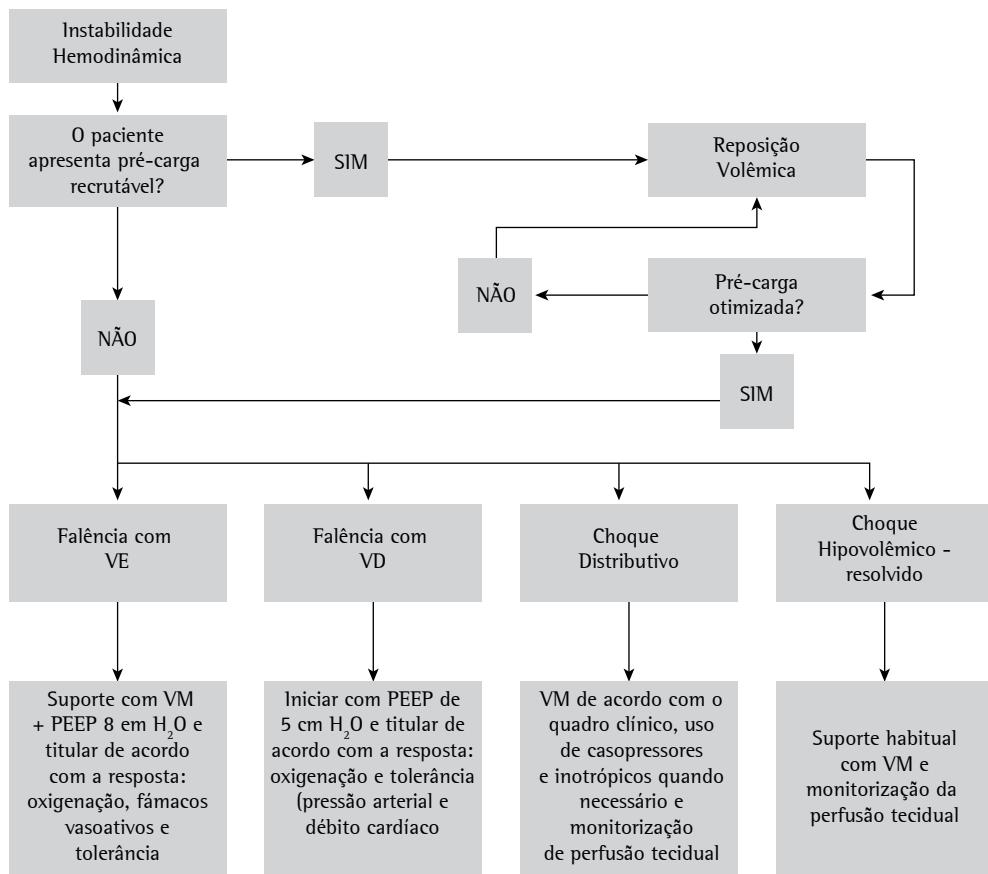
### Recursos disponíveis de monitorização hemodinâmica no paciente sob ventilação mecânica

**Sugestão** - Métodos de monitorização hemodinâmica em pacientes sob VM sugeridos incluem a previsão de resposta a volume (aumento >15% do índice cardíaco em pacientes com as seguintes características: PEEP <10 cmH<sub>2</sub>O, VC 8 a 10mL.kg<sup>-1</sup> peso ideal, f <30 min<sup>-1</sup>, complacência respiratória >30mL.cmH<sub>2</sub>O, ausência de arritmias, ausência de esforço respiratório, ausência de cor pulmonale, considerar delta-PP (pressão de pulso) >13%, variação de volume sistólico (VVS) >10%, delta-VTI (*velocity time integral*) >15%, colapsabilidade de cava superior >36% e distensibilidade da veia cava inferior >180%.<sup>(153,154)</sup> Realizar também a manobra com

**Quadro 9** - Sugestões em monitorização, tratamento e cuidados específicos no paciente com falência de ventrículo direito.<sup>(146,148-152)</sup>

Monitorizar com CAP (se disponível, volumétrico) <sup>(148)</sup>
Evitar hipervolemia (efeito Bernheim reverso), favorecer balanço hídrico negativo <sup>(149)</sup>
Privilegiar PEEP baixa (<10cmH <sub>2</sub> O) e VC 6mL/kg de peso predito ou menor <sup>(149)</sup>
Evitar hipoxemia (aumenta resistência vascular pulmonar pela vasoconstrição hipóxica) <sup>(149)</sup>
Evitar hipercapnia grave (aumenta pós-carga de VD) <sup>(150)</sup>
Considerar uso de dobutamina em dose baixa (evitar taquicardia) ou milrinona <sup>(149)</sup>
Prova de óxido nítrico/sildenafil associado à monitorização com CAP ou ecocardiograma transtorácico. Nos centros sem óxido nítrico, pode ser feito teste terapêutico com sildenafil <sup>(151)</sup>
Evitar suspensão abrupta do óxido nítrico inalado <sup>(152)</sup>
Considerar ultrafiltração renal visando ao balanço hídrico negativo nas situações de refratariedade ao uso de diuréticos <sup>(146)</sup>

CAP - cateter de artéria pulmonar; PEEP - pressão expiratória final positiva; VC - volume corrente; VD - ventrículo direito.



**Figura 2** - Algoritmo de condução hemodinâmica no paciente sob ventilação mecânica. VE - ventrículo esquerdo; VD - ventrículo direito; VM - ventilação mecânica; PEEP - pressão expiratória final positiva.

occlusão de válvula expiratória - em pacientes com ventilação espontânea e PEEP  $\leq 10\text{cmH}_2\text{O}$ ,<sup>(155)</sup> delta-PVC (delta de pressão venosa central)  $>1\text{mmHg}$  ( $1,36\text{cmH}_2\text{O}$ ).<sup>(156)</sup> Nos pacientes com PEEP alta e/ou VC baixo, podem-se usar manobra de elevação de membros inferiores,<sup>(157)</sup> prova volêmica com pequenas alíquotas de fluido (250mL) e monitoração do índice cardíaco (Figura 2).<sup>(158)</sup>

## Cuidados de fonoaudiologia na reabilitação do paciente pós-ventilação mecânica

**Comentário** - A atuação do fonoaudiólogo em UTI está respaldada pelo RDC 07/2010 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Em disfagia, a atuação do fonoaudiólogo em UTI foi regulamentada pelo Conselho Federal de Fonoaudiologia, pela Resolução 356, de 6 de dezembro de 2008, e publicada no Diário Oficial da União, em 9 de dezembro de 2008. Na equipe multiprofissional, o fonoaudiólogo avalia a segurança da deglutição por via oral e realiza o gerenciamento da deglutição, podendo contribuir para a prevenção de pneumonias aspirativas e com o processo de desmame da traqueostomia.

**Sugestão** - Solicitar avaliação fonoaudiológica<sup>(159-165)</sup> para todos os pacientes que passaram por IOT por período  $\geq 48$  horas, para os pacientes que foram submetidos à IOT de repetição (recorrente) e para os que estão traqueostomizados (com ou sem ventilação mecânica).

**Recomendação** - Com relação ao momento da avaliação fonoaudiológica após a extubação, recomendam-se avaliar os pacientes após 24<sup>(166)</sup> a 48 horas e instituir fonoterapia nos pacientes disfágicos com risco de aspiração.<sup>(167-171)</sup>

**Sugestão** - NÃO realizar terapia fonoaudiológica em pacientes durante a IOT, por falta de evidências clínicas quanto aos benefícios na função de deglutição, embora seja indicada a identificação precoce dos pacientes que, mesmo em IOT, apresentem vários fatores de risco associados, que podem comprometer a dinâmica da deglutição (neuropatas, especialmente doença de Parkinson e pós-AVC e demenciados).

**Sugestão** - Realizar a avaliação fonoaudiológica clínica à beira do leito (estrutural e funcional)<sup>(163,172)</sup> e indicar a necessidade de exames objetivos da deglutição (nasofibroscopia funcional e videodeglutograma).<sup>(173)</sup>

**Sugestão** - A fonoaudióloga deve definir o tipo de consistência alimentar e a necessidade do uso de espessantes para a administração de líquidos, em concordância com o serviço de nutrição, quando liberada a dieta via oral.

**Sugestão** - Adaptar válvula de fala (no circuito da ventilação mecânica ou diretamente na traqueostomia), com o auxílio do fisioterapeuta e/ou médico, desde que sejam avaliadas a viabilidade e a tolerância à desinsuflação do balonete (*cuff*).<sup>(174,175)</sup>

**Sugestão** - No caso de pacientes traqueostomizados, modificar a cor dos alimentos na oferta da dieta por via oral e/ou na avaliação da deglutição de saliva, usando-se corante alimentício azul, para verificar a ocorrência de saída de saliva e/ou secreções de cor azul pela traqueostomia, caracterizando o evento aspiração.<sup>(176-178)</sup>

**Sugestão** - Verificar sinais e sintomas de disfagia durante a oferta da dieta por via oral, especialmente aqueles que podem estar associados à broncoaspiração, como engasgos, tosse, voz molhada.<sup>(179-181)</sup>

**Sugestão** - Discutir com a equipe médica a utilização de medicamento xerostômico, nos casos de pacientes em ventilação mecânica e/ou traqueostomizados e que não tolerem a desinsuflação do *cuff* ou que apresentem grande quantidade de aspiração de saliva.<sup>(182)</sup>

**Sugestão** - Realizar terapia indireta e direta da deglutição nos pacientes disfágicos e/ou com risco de aspiração.<sup>(183)</sup>

## Cuidados de enfermagem nos pacientes em suporte ventilatório invasivo e não invasivo

**Comentário** - A enfermagem como integrante da equipe multidisciplinar da UTI, participa ativamente das ações administrativas e assistenciais que envolvem o suporte invasivo e não invasivo nos pacientes em ventilação mecânica.

### Cuidados com circuito, filtros e umidificadores

**Recomendação** - Manter umidificação e aquecimentos das vias aéreas inferiores durante a ventilação mecânica.

**Recomendação** - Trocar os dispositivos trocadores de umidade e calor de a cada 7 dias (higroscópico e hidrofóbico), desde que sejam mantidas a altura e a posição adequadas do

dispositivo em relação ao tubo endotraqueal (o dispositivo deve ficar vertical, conectado ao tubo e ao circuito, de forma que as microgotas e sujidades não o inundem). Em caso de sujidade, condensação ou dano, o filtro deve ser trocado.<sup>(184)</sup>

**Recomendação** – Não realizar troca rotineira do circuito do ventilador mecânico, somente quando apresentar sujidade visível a olho nu, dano ou ventilação prolongada (>30 dias).<sup>(185,186)</sup>

### **Limpeza e conservação dos equipamentos**

**Recomendação** – Os circuitos dos ventiladores mecânicos requerem desinfecção de alto nível (hipoclorito de sódio na concentração de 0,5% e tempo de contato de 60 minutos), ou esterilização.<sup>(187)</sup>

### **Cuidados durante banho de leito e mudança de decúbito**

**Recomendação** – Realizar avaliação dos sinais vitais, análise e registro dos parâmetros do ventilador mecânico (modo ventilatório, pressão de pico, PEEP, f, VC e FIO<sub>2</sub>), checagem dos alarmes e de parâmetros clínicos antes da realização do banho de leito e da mudança de decúbito. Manter a monitorização cardíaca e da SatO<sub>2</sub> durante banho de leito e mudança de decúbito. Observar um período de equilíbrio de 5 a 10 minutos antes de determinar a intolerância/instabilidade hemodinâmica pela mudança de decúbito e/ou banho de leito.<sup>(188,189)</sup>

**Recomendação** – Discutir com a equipe multi-profissional o momento mais adequado para o banho de leito em pacientes graves clinicamente instáveis. O enfermeiro deve avaliar o paciente antes de liberar a realização do banho, adiando-o no caso de gravidade que possa comprometer a segurança do paciente.

**Recomendação** – Realizar mudança de decúbito a cada 2 horas, com lençol móvel e, no mínimo, com dois profissionais de enfermagem.<sup>(190)</sup>

**Sugestão** – Realizar terapia de rotação lateral contínua (CLRT, sigla do inglês *continuous lateral rotation therapy*) com utilização da cama cinética (*kinetic bed therapy*), quando disponível.<sup>(191)</sup>

**Recomendação** – Manter elevada a cabeceira da cama dos pacientes ventilados para uma posição entre 30° a 45°. As evidências são conflitantes a respeito de aspiração de conteúdo gástrico (45°

e úlceras por pressão (30°). Há preferência pela posição de 30°, enquanto esta não representar riscos ou conflitos com procedimentos médicos e de enfermagem.<sup>(192)</sup>

**Sugestão** – Utilizar a posição tipo “cadeira de praia” (*beach chair position* - BCP) de 2 a 4 vezes/dia, que exige menos pessoal do que outras intervenções, permitindo mobilidade precoce de pacientes de UTI e melhora da função pulmonar.<sup>(193)</sup>

**Recomendação** – Manter a pressão do balonete da prótese traqueal entre 18 a 22mmHg ou 25 a 30cmH<sub>2</sub>O (cuffômetro) visando evitar vazamentos de ar sem compressão excessiva da mucosa traqueal. Evitar pressões do balonete >22mmHg ou 30cmH<sub>2</sub>O. Verificar a pressão balonete no mínimo quatro vezes ao dia e antes de realizar a higiene bucal.

**Recomendação** – Manter o tubo traqueal fixado e centralizado com fixador adesivo ou cadarço, para que ocorra uma distribuição homogênea da pressão do balonete na traqueia. Atentar para as lesões na cavidade oral, comissura labial e face.<sup>(194)</sup>

**Recomendação** – Cuidados durante a mudança de decúbito e ao lateralizar o paciente no banho de leito estão discriminados no quadro 10.<sup>(195)</sup>

**Recomendação** – Em pacientes em posição prona, recomenda-se que o procedimento seja realizado com pelo menos cinco membros da equipe da UTI presentes, incluindo-se pelo menos um médico e um enfermeiro. Devem-se utilizar proteções para a pele das regiões: frontal, nariz, joelhos, crista ilíaca, genitália e mamilos. A rotação do paciente deve ser em dois passos com total atenção aos dispositivos invasivos. Deve-se monitorizar o eletrocardiograma no dorso e a posição Trendelenburg reverso pode ser utilizada para diminuir o edema facial.<sup>(194,195)</sup>

**Recomendação** – Utilizar o sistema de aspiração fechado para aspiração traqueal em pacientes instáveis hemodinamicamente, para evitar dessaturação em pacientes de risco (por exemplo: neuropatas), em pacientes com SDRA com PEEP ≥10cmH<sub>2</sub>O para manter RM e para prevenir atelectasias. Deve-se trocar o sistema a cada 7 dias. O sistema de aspiração fechado não mostrou diminuição no desenvolvimento de pneumonia associada à VM (PAV), na mortalidade e no tempo de internação em UTI quando comparado ao sistema aberto.<sup>(196)</sup>

**Quadro 10 –** Cuidados durante a mudança de decúbito e ao lateralizar o paciente no banho de leito.

Visualizar todos os extensores e equipamentos conectados ao paciente
Cuidado com a tração do circuito do ventilador mecânico durante elevação da cama, lateralização para mudança decúbito e ou banho de leito visando evitar extubações acidentais. Checar a fixação do dispositivo ventilatório; soltar o circuito do ventilador do suporte
Manter o paciente com a cabeceira 30°
Subir o paciente no leito, mantendo os olhos no dispositivo ventilatório
Lateralizar o paciente com a sua cabeça apoiada no posicionador
Proceder a higiene do dorso e glúteos, em grande parte, já no decúbito lateral que corresponda ao lado em que se situa o ventilador
Elevar a cabeceira e fixar o circuito no suporte do ventilador com folga para que, caso ocorra deslocamento do paciente no leito, o dispositivo ventilatório não sofra tração do circuito

***Cuidados específicos na higiene bucal, alimentação oral e enteral***

**Recomendação** – É preconizada a realização de higiene bucal com escovação a cada 12 horas, com solução aquosa de digluconato de clorexidina a 0,12%. Nos intervalos, a higiene bucal deve ser realizada com água destilada ou filtrada e/ou aromatizante bucal sem álcool quatro vezes/dia.<sup>(196-198)</sup>

**Recomendação** – Verificar a pressão do balonete do tubo orotraqueal ou traqueostomia antes de realizar a higiene bucal.<sup>(189)</sup>

**Recomendação** – As vias gástrica e pós-pilórica podem ser utilizadas para alimentação enteral em pacientes sob VM, reservando o posicionamento pós-pilórico para pacientes com intolerância e/ou contra indicação gástrica.<sup>(200)</sup>

**Recomendação** – Utilizar dispositivo fixador de sonda nasoenteral (dispositivo disponível mercado ou adequado adesivo) para redução da taxa de deslocamento da sonda não intencional.<sup>(201)</sup>

**Sugestão** – Monitorar a diferença entre a nutrição entérica prescrita e a recebida como um marcador de aceitação da dieta.<sup>(202)</sup>

***Cuidados de fisioterapia nos pacientes em suporte ventilatório***

**Comentários** – Pacientes internados na UTI podem apresentar disfunções respiratórias e musculares, e, ao longo do tempo, desenvolver

fraqueza neuromuscular e complicações do imobilismo, o que pode dificultar a retirada da ventilação mecânica. A imobilidade prolongada leva à perda das funções motoras e da qualidade de vida, podendo ser minimizadas com a instituição de mobilização precoce e cuidados respiratórios. Pacientes que requerem VMP apresentam incidência de fraqueza muscular adquirida na UTI (neuromuscular) entre 25 e 60%,<sup>(203)</sup> que contribui para o aumento do tempo de internação na UTI e hospitalar. A fisioterapia atua no sentido de manter e/ou restabelecer a funcionalidade do paciente por meio da prevenção de alterações osteomioarticulares e de complicações respiratórias.

**Recomendação** – Diagnóstico fisioterapêutico deve preceder qualquer intervenção.<sup>(204)</sup>

**Recomendação** – A fisioterapia em pacientes sob ventilação mecânica na UTI deve ser implementada em regime de 24 horas, com benefícios na redução do tempo de ventilação mecânica, tempo de internação em UTI e hospitalar, na redução do custo hospitalar e da mortalidade.<sup>(200,205)</sup>

***Manobras e condutas fisioterapêuticas no paciente em ventilação mecânica***

**Recomendação** – Terapia de higiene brônquica (posicionamento, insuflação manual, vibração e compressão torácica): indicada em pacientes com aumento de Rva gerada por presença de secreção, causando assincronia da ventilação mecânica e/ou queda da oxigenação. Mandatória em atelectasias lobares.<sup>(206)</sup>

**Sugestão** – Pode-se realizar técnicas de expansão pulmonar, na presença de colabamento pulmonar, com redução da complacência e oxigenação.<sup>(207)</sup>

**Recomendação** – Realizar treinamento muscular inspiratório em pacientes com fraqueza muscular inspiratória e VMP para melhorar a força muscular. Seu papel para diminuição do tempo de ventilação mecânica e sucesso de retirada da VM ainda não está estabelecido.<sup>(208)</sup>

***Mobilização precoce na ventilação mecânica invasiva e não invasiva***

**Recomendação** – A mobilização precoce deve ser iniciada em menos de 72 horas do início da VM, pois é viável, segura e resulta em benefícios funcionais significantes.<sup>(206)</sup>

**Sugestão** - Estimulação elétrica neuromuscular e cicloergômetro podem ser consideradas como complemento do programa de mobilização precoce.<sup>(208)</sup>

**Sugestão** - O treinamento de transferência de sedestação para ortostase pode ser incluído no plano terapêutico e preceder à deambulação, considerando a correlação com a limitação funcional, conforme consenso obtido junto à equipe multiprofissional.<sup>(209)</sup>

**Sugestão** - Pode-se intervir no declínio funcional, visando aumentar as chances de retorno à independência para realizar as Atividades de Vida Diária (AVDs) após a alta hospitalar.<sup>(209)</sup>

## Cuidados em nutrição no paciente sob ventilação mecânica

### Determinação das necessidades calóricas

**Sugestão** - Utilizar calorimetria indireta (CI) ou fórmulas preditivas (equações ou fórmula de bolso) para determinar as necessidades calóricas de pacientes graves em VM. A CI deve ser considerada quando disponível, porém é necessário considerar a condição clínica e a frequência da realização. Não existe evidência suficiente para indicar superioridade entre as fórmulas disponíveis na literatura.<sup>(210-214)</sup> O quadro 11 sugere as fórmulas mais utilizadas na prática diária

**Recomendação** - Iniciar a dieta enteral com uma quantidade menor (20 a 25% da meta) e progredir o volume até alcançá-la em 48 a 72 horas, visando evitar o risco da síndrome da realimentação. Antes de efetuar a evolução, avaliar a tolerabilidade.

### Determinação das necessidades proteicas

**Sugestão** - Usar a quantidade de proteína para pacientes em VM de acordo com o IMC,<sup>(210-215)</sup> segundo quadro 12.

**Sugestão** - Individualizar a necessidade proteica para pacientes graves em VM com disfunção renal aguda. Um aspecto importante a considerar é que esses pacientes não deveriam receber dieta restrita em proteína como meio de evitar ou retardar a terapia de substituição renal (TSR). Considerar que pacientes em TSR apresentam perda considerável de 10 a 15g de aminoácidos durante a sessão de diálise.<sup>(210-216)</sup> Em pacientes não candidatos à diálise, podem-se utilizar dietas especiais para pacientes nefropatas.

## Vias de administração

**Recomendação** - Utilizar a via enteral como primeira opção, sempre que houver viabilidade do trato gastrintestinal.<sup>(211,217)</sup>

**Sugestão** - Evitar iniciar nutrição parenteral (NP) em pacientes graves em VM até que todas as estratégias para otimizar a nutrição enteral (NE) sejam esgotadas.

### Enteral precoce

**Recomendação** - Iniciar a nutrição enteral precoce (dentro de 24 a 48 horas da admissão na UTI), desde que o paciente esteja hemodinamicamente estável. A terapia nutricional (TN) enteral precoce demonstrou redução da taxa de mortalidade em pacientes graves em VM e, além disso, foi associada com uma redução nas complicações infecciosas e no tempo permanência hospitalar.<sup>(208-211,217,218)</sup>

### Quadro 11 - Fórmula de bolso e cálculo de Harris Benedict.

Fórmula de bolso
Fase inicial (aguda): 20-25Kcal/kg de peso (atingir esta meta em 48 a 72 horas)
Fase sequencial: 25-30Kcal/kg de peso
Obesidade IMC >30: 11 a 14Kcal/kg/dia do peso real ou 22 a 25Kcal/kg/dia do peso ideal
Harris Benedict (fórmula validada para indivíduo saudável) necessitando de fator de correção para o estresse proveniente da doença e/ou tratamento
Homem: GEB = 66,47 + (13,75 x P) + (5 x A) - (6,755 x I)
Mulher: GEB = 655,1 + (9,563 x P) + (1,85 x A) - (4,676 x I)
Fator de estresse: multiplicar por 1,2 a 1,5. Sugere-se iniciar com 1,2

IMC - índice de massa corporal; GEB - gasto energético basal; P - peso; A - altura; I - idade.

### Quadro 12 - Quantidade de proteína para pacientes em ventilação mecânica de acordo com índice de massa corporal.

IMC	Gramas/kg de peso/dia	Observação
<30	1,2-2,0 (peso real)	Podendo ser aumentada no trauma, queimado e politraumatizado
Classe I e II (30-40)	≥ 2,0 (peso ideal)	
Classe III >40	≥ 2,5 (peso ideal)	

Estratégia para otimizar o fornecimento da nutrição enteral e minimizar os riscos em pacientes sob ventilação mecânica<sup>(219)</sup>

### ***Cabeceira elevada***

**Recomendação** – Deve-se manter a cabeceira entre 30° e 45°, salvo contra indicação, para todos os paciente intubados recebendo a nutrição enteral.<sup>(200,210,220)</sup>

### ***Posicionamento da sonda para nutrição***

**Recomendação** – Devem-se considerar as duas vias (gástrica e/ou pós-pilórica) para pacientes em VM, reservando o posicionamento pós-pilórico para pacientes com intolerância e/ou contraindicação gástrica.<sup>(200,211)</sup>

**Sugestão** – Considerar gastrostomia ou jejunostomia para pacientes em VM, requerendo nutrição enteral <4 semanas, de acordo com a clínica do paciente.<sup>(221)</sup>

### ***Monitoramento do resíduo gástrico em pacientes sob ventilação mecânica***

**Recomendação** – Não utilizar o monitoramento do volume de resíduo gástrico (RG) em paciente mecanicamente ventilados com o objetivo de prevenir PAV.<sup>(222,223)</sup> Como efeito positivo, oferecer NE precoce sem o monitoramento do RG nos pacientes em VM melhorou o fornecimento da nutrição enteral.

### ***Nutrição enteral contínua comparada a outros métodos***

**Sugestão** – Pode-se utilizar o método contínuo em bomba de infusão<sup>(210)</sup> para aqueles pacientes graves em VM com intolerância à TNE.

### ***Estabelecimento de protocolo de terapia nutricional***

**Sugestão** – Podem-se implementar diretrizes no serviço para otimizar a TN enteral em pacientes sob VM, com intuito de amenizar o défice calórico proteico.<sup>(224)</sup>

**Sugestão** – Podem-se utilizar procinéticos (preferir metoclopramida) para melhorar a tolerância, visando alcançar a meta calórica enteral.<sup>(210)</sup>

### ***Cuidados específicos***

#### ***Dieta rica em lipídio e pobre em carboidrato***

**Sugestão** – Podem-se utilizar formulações projetadas para manipular o quociente respiratório

e reduzir a produção de CO<sub>2</sub> (rica em lipídeos e baixo carboidrato) em pacientes selecionados (pacientes DPOC com retenção de CO<sub>2</sub>, com SDRA grave e hipercapnia permissiva e ventilação protetora limítrofe, naqueles apresentando desmame difícil ou prolongado com retenção de CO<sub>2</sub>). Esforços devem ser realizados para evitar o excesso de caloria total.<sup>(200,210,225)</sup>

#### **Dieta enteral enriquecida com óleo de peixe, óleo de borragem, vitaminas antioxidantes**

**Sugestão** – Pode-se utilizar formulações enterais com perfil lipídico anti-inflamatório e com antioxidantes para pacientes em VM com SDRA.<sup>(200,211,226-229)</sup> Doses elevadas de ômega 3 devem ser evitadas para aqueles pacientes que apresentam distúrbios de coagulação.<sup>(200,211,226-229)</sup>

#### **Reposição de fósforo**

**Sugestão** – Pode-se repor o défice de fósforo em pacientes sob VM. Essa consideração se justifica pela associação entre hipofosfatemia e falência da retirada VM.<sup>(230)</sup>

### ***Referências***

1. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 2008;336(7650):924-6.
2. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ; GRADE Working Group. What is “quality of evidence” and why is it important to clinicians? BMJ. 2008;336(7651):995-8.
3. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, Schünemann HJ; GRADE Working Group. Going from evidence to recommendations. BMJ. 2008;336(7652):1049-51. Erratum in BMJ. 2008;336(7658):doi:10.1136/bmj.a402.
4. Brozek J, Oxman AD, Schünemann HJ. GRADEpro (Computer Program) Version 3.2 for Windows. Available at <http://www.cc-ims.net/revman/gradepro> 2012.
5. Hernandez G, Fernandez R, Lopez-Reina P, Cuena R, Pedrosa A, Ortiz R, et al. Noninvasive ventilation reduces intubation in chest trauma-related hypoxemia: a randomized clinical trial. Chest. 2010;137(1):74-80.
6. Bolliger CT, Van Eeden SF. Treatment of multiple rib fractures. Randomized controlled trial comparing ventilatory with nonventilatory management. Chest. 1990;97(4): 943-8.
7. Duggal A, Perez P, Golan E, Tremblay L, Sinuff T. Safety and efficacy of noninvasive ventilation in patients with blunt chest trauma: a systematic review. Crit Care. 2013;17(4):R142.
8. Chiumello D, Coppola S, Froio S, Gregoretti C, Consonni D. Noninvasive ventilation in chest trauma: sys-

- matic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2013;39(7):1171-80.
9. Gunduz M, Unlugenc H, Ozalevli M, Inanoglu K, Akman H. A comparative study of continuous positive airway pressure (CPAP) and intermittent positive pressure ventilation (IPPV) in patients with flail chest. *Emerg Med J.* 2005;22(5): 325-9.
  10. Round JA, Mellor AJ. Anaesthetic and critical care management of thoracic injuries. *J R Army Med Corps.* 2010;156(3):145-9.
  11. Carrier FM, Turgeon AF, Nicole PC, Trépanier CA, Fergusson DA, Thauvette D, et al. Effect of epidural analgesia in patients with traumatic rib fractures: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Can J Anaesth.* 2009;56(3): 230-42.
  12. Smetana GW, Lawrence VA, Cornell JE; American College of Physicians. Preoperative pulmonary risk stratification for noncardiothoracic surgery: systematic review for the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2006;144(8):581-95.
  13. Canet J, Gallart L. Predicting postoperative pulmonary complications in the general population. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2013;26(2):107-15.
  14. Hedenstierna G. Oxygen and anaesthesia: what lung do we deliver to the post-operative ward? *Acta Anaesthesiol Scand.* 2012;56(6):675-85.
  15. Heimberg C, Winterhalter M, Strüber M, Piepenbrock S, Bund M. Pressure-controlled versus volume-controlled one-lung ventilation for MIDCAB. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;54(8):516-20.
  16. Gupta SD, Kundu SB, Ghose T, Maji S, Mitra K, Mukherjee M, et al. A comparison between volume-controlled ventilation and pressure-controlled ventilation in providing better oxygenation in obese patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Indian J Anaesth.* 2012;56(3):276-82.
  17. Hemmes SN, Serpa Neto A, Schultz MJ. Intraoperative ventilatory strategies to prevent postoperative pulmonary complications: a meta-analysis. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2013;26(2):126-33.
  18. Serpa Neto A, Cardoso SO, Manetta JA, Pereira VG, Espósito DC, Pasqualucci Mde O, et al. Association between use of lung-protective ventilation with lower tidal volumes and clinical outcomes among patients without acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *JAMA.* 2012;308(16):1651-9.
  19. Futier E, Constantin JM, Paugam-Burtz C, Pascal J, Eurin M, Neuschwander A, Marret E, Beaussier M, Gutton C, Lefrant JY, Allaouchiche B, Verzilli D, Leone M, De Jong A, Bazin JE, Pereira B, Jaber S; IMPROVE Study Group. A trial of intraoperative low-tidal-volume ventilation in abdominal surgery. *N Engl J Med.* 2013;369(5):428-37.
  20. Unzueta C, Tusman G, Suarez-Sipmann F, Böhm S, Moral V. Alveolar recruitment improves ventilation during thoracic surgery: a randomized controlled trial. *Br J Anaesth.* 2012;108(3):517-24.
  21. de Abreu MG, Pelosi P. How can we prevent postoperative pulmonary complications? *Curr Opin Anaesthesiol.* 2013;26(2):105-6.
  22. Neligan PJ. Postoperative noninvasive ventilation. *Anesthesiol Clin.* 2012;30(3):495-511.
  23. Jones RL, Nzekwu MM. The effects of body mass index on lung volumes. *Chest.* 2006;130(3): 827-33.
  24. Pelosi P, Croci M, Ravagnan I, Tredici S, Pedoto A, Lissoni A, et al. The effects of body mass on lung volumes, respiratory mechanics, and gas exchange during general anesthesia. *Anesth Analg.* 1998; 87(3):654-60.
  25. Brodsky JB, Lemmens HJ, Brock-Utne JG, Vierra M, Saidman LJ. Morbid obesity and tracheal intubation. *Anesth Analg.* 2002; 94(3):732-6; table of contents.
  26. Perilli V, Sollazzi L, Bozza P, Modesti C, Chierichini A, Tacchino RM, et al. The effects of the reverse trendelenburg position on respiratory mechanics and blood gases in morbidly obese patients during bariatric surgery. *Anesth Analg.* 2000; 91(6):1520-5.
  27. Valenza F, Vagginielli F, Tiby A, Francesconi S, Ronzoni G, Guglielmi M, et al. Effects of the beach chair position, positive end-expiratory pressure, and pneumoperitoneum on respiratory function in morbidly obese patients during anesthesia and paralysis. *Anesthesiology.* 2007;107(5): 725-32.
  28. Aldenkortt M, Lysakowski C, Elia N, Brochard L, Tramèr MR. Ventilation strategies in obese patients undergoing surgery: a quantitative systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2012;109(4): 493-502.
  29. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med.* 2000;342(18):1301-8.
  30. O'Brien JM Jr, Welsh CH, Fish RH, Ancukiewicz M, Kramer AM; National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Excess body weight is not independently associated with outcome in mechanically ventilated patients with acute lung injury. *Ann Intern Med.* 2004;140(5): 338-45.
  31. Sprung J, Whalley DG, Falcone T, Wilks W, Navratil JE, Bourke DL. The effects of tidal volume and respiratory rate on oxygenation and respiratory mechanics during laparoscopy in morbidly obese patients. *Anesth Analg.* 2003;97(1): 268-74, table of contents.
  32. Reinus H, Jonsson L, Gustafsson S, Sundbom M, Duvernoy O, Pelosi P, et al. Prevention of atelectasis in morbidly obese patients during general anesthesia and paralysis: a computerized tomography study. *Anesthesiology.* 2009;111(5):979-87.
  33. Stochetti N, Furlan A, Volta F. Hypoxemia and arterial hypotension at the accident scene in head injury. *J Trauma.* 1996;40(5):764-7.
  34. Chesnut RM, Marshall LF, Klauber MR, Blunt BA, Baldwin N, Eisenberg HM, et al. The role of secondary brain injury in determining outcome from severe head injury. *J Trauma.* 1993;34(2):216-22.
  35. Bellomo R, Bailey M, Eastwood GM, Nichol A, Pilcher D, Hart GK, Reade MC, Egi M, Cooper DJ; Study of Oxygen in Critical Care (SOCC) Group. Arterial hyperoxia and in-hospital mortality after resuscitation from cardiac arrest. *Crit Care.* 2011;15(2):R90.
  36. Curley G, Kavanagh BP, Laffey JG. Hypocapnia and the injured brain: more harm than benefit. *Crit Care Med.* 2010;38(5):1348-59. Review.
  37. Muizelaar JP, Marmarou A, Ward JD, Kontos HA, Choi SC, Becker DP, et al. Adverse effects of prolonged hyperventilation in patients with severe head injury: a randomized clinical trial. *J Neurosurg.* 1991;75(5): 731-9.
  38. Marion DW, Puccio A, Wisniewski SR, Kochanek P, Dixon CE, Bullian L, et al. Effect of hyperventilation on extracellular concentrations of glutamate, lactate, pyruvate, and local cerebral blood flow in patients with severe traumatic brain injury. *Crit Care Med.* 2002;30(12):2619-25.

39. Amato MB, Barbas CV, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *New Engl J Med.* 1998;338(6):347-54.
40. Caricato A, Conti G, Della Corte F, Mancino A, Santilli F, Sandroni C, et al. Effects of PEEP on the intracranial system of patients with head injury and subarachnoid hemorrhage: the role of respiratory system compliance. *J Trauma.* 2005;58(3):571-6.
41. McGuire G, Crossley D, Richards J, Wong D. Effects of varying levels of positive end-expiratory pressure on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure. *Crit Care Med.* 1997;25(6):1059-62.
42. Pelosi P, Ferguson MD, Frutos-Vivar F, Anzueto A, Putensen C, Raymondos K, Apezteguia C, Desmery P, Hurtado J, Abroug F, Elizalde J, Tomicic V, Cakar N, Gonzalez M, Arabi Y, Moreno R, Esteban A; Ventila Study Group. Management and outcome of mechanically ventilated neurologic patients. *Crit Care Med.* 2011;39(6):1482-92.
43. Jaskulka R, Weinstabl C, Schedl R. [The course of intracranial pressure during respirator weaning after severe craniocerebral trauma]. *Unfallchirurg.* 1993;96(3):138-41. German.
44. Chan B, Gaudry P, Grattan-Smith TM, McNeil R. The use of Glasgow Coma Scale in poisoning. *J Emerg Med.* 1993;11(5):579-82.
45. Bein T, Kuhr LP, Bele S, Ploner F, Keyl C, Taeger K. Lung recruitment maneuver in patients with cerebral injury: effects on intracranial pressure and cerebral metabolism. *Intensive Care Med.* 2002;28(5):554-8.
46. Reinprecht A, Greher M, Wolfsberger S, Dietrich W, Illievich UM, Gruber A. Prone position in subarachnoid haemorrhage patients with acute respiratory distress syndrome: effects on cerebral tissue oxygenation and intracranial pressure. *Crit Care Med.* 2003;31(6):1831-8.
47. Yen TS, Liau CC, Chen YS, Chao A. Extracorporeal membrane oxygenation resuscitation for traumatic brain injury after decompressive craniotomy. *Clin Neurol Neurosurg.* 2008;110(3):295-7.
48. Abbushi W, Herkt G, Speckner E, Birk M. [Intracranial pressure - variations in brain-injured patients caused by PEEP-ventilation and lifted position of the upper part of the body (author's transl)]. *Anaesthesia.* 1980;29(10):521-4. German.
49. Vianello A, Bevilacqua M, Arcaro G, Gallan F, Serra E. Non-invasive ventilatory approach to treatment of acute respiratory failure in neuromuscular disorders. A comparison with endotracheal intubation. *Intensive Care Med.* 2000;26(4):384-90.
50. Mehta S. Neuromuscular disease causing acute respiratory failure. *Respir Care.* 2006;51(9):1016-21; discussion 1021-3.
51. Lawn ND, Fletcher DD, Henderson RD, Wolter TD, Wijdicks EF. Anticipating mechanical ventilation in Guillain-Barré syndrome. *Arch Neurol.* 2001;58(6):893-8.
52. Lawn ND, Wijdicks EF. Post-intubation pulmonary function test in Guillain-Barré syndrome. *Muscle Nerve.* 2000;23(4):613-6.
53. Varelas PN, Chua HC, Natterman J, Barmadha L, Zimmerman P, Yahia A, et al. Ventilatory care in myasthenia gravis crisis: assessing the baseline adverse event rate. *Crit Care Med.* 2002;30(12):2663-8.
54. Ambrosino N, Carpenè N, Gherardi M. Chronic respiratory care for neuromuscular diseases in adults. *Eu Respir J.* 2009;34(2):444-51. Review.
55. Rabinstein A, Wijdicks EF. BiPAP in acute respiratory failure due to myasthenic crisis may prevent intubation. *Neurology.* 2002;59(10):1647-9.
56. Eng D. Management guidelines for motor neurone disease patients on non-invasive ventilation at home. *Palliat Med.* 2006;20(2):69-79. Review.
57. Radunovic A, Annane D, Rafiq MK, Mustafa N. Mechanical ventilation for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;3:CD004427.
58. Finder JD, Birnkrant D, Carl J, Farber HJ, Gozal D, Iannaccone ST, Kovesi T, Kravitz RM, Panitch H, Schramm C, Schroth M, Sharma G, Sievers L, Silvestri JM, Sterni L; American Thoracic Society. Respiratory care of the patient with Duchene muscular dystrophy: ATS consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(4):456-65.
59. Pascoal IA, Villalba WO, Pereira MC. Insuficiencia respiratória crônica nas doenças neuromusculares: diagnóstico e tratamento. *J Bras Pneumol.* 2007;33(1):81-92.
60. National Institute for Health and Clinical Excellence 2010. Motor neurone disease: The use of non-invasive ventilation in the management of motor neurone disease. London. National Institute for Health and Clinical Excellence. [www.nice.org.uk/guidance/cg105](http://www.nice.org.uk/guidance/cg105)
61. Wards S, Chatwin M, Heather S, Simonds AK. Randomised controlled trial of non-invasive ventilation (NIV) for nocturnal hypoventilation in neuromuscular and chest wall disease in patients with daytime normocapnia. *Thorax.* 2005;60(12):1019-24.
62. Boldrini R, Fasano L, Nava S. Noninvasive mechanical ventilation. *Curr Opin Crit Care.* 2012;18(1):48-53
63. Rialp Cervera G, del Castillo Blanco A, Pérez Aizcorreta O, Parra Morais L; GT-IRA of SEMICYUC. Noninvasive mechanical ventilation in chronic obstructive pulmonary disease and in acute cardiogenic pulmonary edema. *Med Intensiva.* 2014;38(2):111-21.
64. Brunner ME, Lyazidi A, Richard JC, Brochard L. [Non-invasive ventilation: indication for acute respiratory failure]. *Rev Med Suisse.* 2012;8(366):2382-7. French.
65. Agarwal R, Aggarwal AN, Gupta D, Jindal SK. Non-invasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary oedema. *Postgrad Med J.* 2005;81(960):637-43.
66. Ursella S, Mazzone M, Portale G, Conti G, Antonelli M, Gentiloni Silveri N. The use of non-invasive ventilation in the treatment of acute cardiogenic pulmonary edema. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2007;11(3):193-205. Review.
67. Peter JV, Moran JL, Phillips-Hughes J, Graham P, Bersten AD. Effect of non-invasive positive pressure ventilation (NIPPV) on mortality in patients with acute cardiogenic pulmonary oedema: a meta-analysis. *Lancet.* 2006;367(9517):1155-63.
68. Gray A, Goodacre S, Newby DE, Masson M, Sampson F, Nicholl J; 3CPO Trialists. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *N Engl J Med.* 2008;359(2):142-51.
69. Pinsky MR. Cardiovascular issues in respiratory care. *Chest.* 2005;128(5 Suppl 2):592S-597S. Review.
70. Wiesen J, Ornstein M, Tonelli AR, Menon V, Ashton RW. State of the evidence: mechanical ventilation with PEEP in patients with cardiogenic shock. *Heart.* 2013;99(24):1812-7.
71. Kushimoto S, Endo T, Yamanouchi S, Sakamoto T, Ishikura H, Kitazawa Y, Taira Y, Okuchi K, Tagami T, Watanabe A, Yamaguchi J, Yoshikawa K, Sugita M, Kase Y, Kanemura T, Takahashi H, Kuroki Y, Izumino H, Rinka H, Seo R, Takatori M, Kaneko T, Nakamura T, Irahara T, Saito N;

- the PiCCO Pulmonary Edema Study Group. Relationship between extravascular lung water and severity categories of acute respiratory distress syndrome by the Berlin definition. *Crit Care*. 2013;17(4):R132.
72. Mekontso Dessap A, Roche-Campo F, Kouatchet A, Tomicic V, Beduneau G, Sonneville R, et al. Natriuretic peptide-driven fluid management during ventilator weaning: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(12):1256-63.
73. American Thoracic Society; European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(2):277-304. Erratum in *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(3):426.
74. Baldi BG, Pereira CA. Diretrizes de Doenças Pulmonares Intersticiais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *J Bras Pneumol*. 2012;38(Supl 2):S1-S133.
75. Mollica C, Paone G, Conti V, Ceccarelli D, Schmid G, Mattia P, et al. Mechanical ventilation in patients with end-stage idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration*. 2010;79(3):209-15.
76. Fernández-Pérez ER, Yilmaz M, Jenad H, Daniels CE, Ryu JH, Hubmayr RD, et al. Ventilator settings and outcome of respiratory failure in chronic interstitial lung disease. *Chest*. 2008;133(5):1113-9.
77. Collard HR, Moore BB, Flaherty KR, Brown KK, Kaner RJ, King TE Jr, Lasky JA, Loyd JE, Noth I, Olman MA, Raghu G, Roman J, Ryu JH, Zisman DA, Hunninghake GW, Colby TV, Egan JJ, Hansell DM, Johkoh T, Kaminski N, Kim DS, Kondoh Y, Lynch DA, Müller-Quernheim J, Myers JL, Nicholson AG, Selman M, Toews GB, Wells AU, Martinez FJ; Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network Investigators. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(7):636-43.
78. Hyzy R, Huang S, Myers J, Flaherty K, Martinez F. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2007;132(5):1652-8.
79. Suh GY, Kang EH, Chung MP, Lee KS, Han J, Kitaichi M, et al. Early intervention can improve clinical outcome of acute interstitial pneumonia. *Chest*. 2006;129(3):753-61.
80. Park IN, Kim DS, Shim TS, Lim CM, Lee SD, Koh Y, et al. Acute exacerbation of interstitial pneumonia other than idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2007;132(1):214-20.
81. Yokoyama T, Kondoh Y, Taniguchi H, Kataoka K, Kato K, Nishiyama O, et al. Noninvasive ventilation in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Intern Med*. 2010;49(15):1509-14.
82. Yokoyama T, Tsushima K, Yamamoto H, Koizumi T, Kubo K. Potential benefits of early continuous positive pressure ventilation in patients with rapidly progressive interstitial pneumonia. *Respirology*. 2012;17(2):315-21.
83. Al-Hameed FM, Sharma S. Outcome of patients admitted to the intensive care unit for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Can Respir J*. 2004;11(2):117-22.
84. Mallick S. Outcome of patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) ventilated in intensive care unit. *Respir Med*. 2008;102(10):1355-9. Review.
85. Brochard L, Rauss A, Benito S, Conti G, Mancebo J, Rekik N, et al. Comparison of three methods of gradual withdrawal from ventilatory support during weaning from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150(4):896-903.
86. Esteban A, Frutos F, Tobin MJ, Alía I, Solsona JF, Valverdú I, et al. A comparison of four methods of weaning patients from mechanical ventilation. Spanish Lung Failure Collaborative Group. *N Engl J Med*. 1995;332(6):345-50.
87. Epstein SK. Decision to extubate. *Intensive Care Med*. 2002;28(5):535-46.
88. MacIntyre NR, Cook DJ, Ely EW Jr, Epstein SK, Fink JB, Heffner JE, Hess D, Hubmayr RD, Scheinhorn DJ; American College of Chest Physicians; American Association for Respiratory Care; American College of Critical Care Medicine. 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):3755-955.
89. Esteban A, Alía I. Clinical management of weaning from mechanical ventilation. *Intensive Care Med*. 1998;24(10):999-1008.
90. Ely EW, Baker AM, Dunagan DP, Burke HL, Smith AC, Kelly PT, et al. Effect on the duration of mechanical ventilation of identifying patients capable of breathing spontaneously. *N Engl J Med*. 1996;335(25):1864-9.
91. Kollef MH, Shapiro SD, Silver P, St John RE, Prentice D, Sauer S, et al. A randomized, controlled trial of protocol-directed versus physician-directed weaning from mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 1997;25(4):567-74.
92. Marellich GP, Murin S, Battistella F, Inciardi J, Vierra T, Roby M. Protocol weaning of mechanical ventilation in medical and surgical patients by respiratory care practitioners and nurses: effect on weaning time and incidence of ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 2000;118(2):459-67.
93. Navalesi P, Frigerio P, Moretti MP, Sommariva M, Vesconi S, Baiardi P, et al. Rate of reintubation in mechanically ventilated neurosurgical and neurologic patients: evaluation of a systemic approach to weaning and extubation. *Crit Care Med*. 2008;36(11):2986-92.
94. Blackwood B, Alderdice F, Burns K, Cardwell C, Lavery G, O'Halloran P. Use of weaning protocols for reducing duration of mechanical ventilation in critically ill adult patients: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2011;342:c7237. Review.
95. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med*. 2000;342(20):1471-7.
96. Goldwasser R, Farias A, Freitas EE, Saddy F, Amado V, Okamoto V. Desmame e interrupção da ventilação mecânica. *J Bras Pneumol*. 2007;33(Suppl 2):S128-S136.
97. Yang KL, Tobin MJ. A prospective study of indexes predicting the outcome of trials of weaning from mechanical ventilation. *N Engl J Med*. 1991;324(21):1445-50.
98. Nemer SN, Barbas CS, Caldeira JB, Cárias TC, Santos RG, Almeida LC, et al. A new integrative weaning index of discontinuation from mechanical ventilation. *Crit Care*. 2009;13(5):R152.
99. Azeredo LM, Nemer SN, Caldeira JB, Guimaraes B, Noé R, Caldas CP, et al. Applying a new weaning index in ICU older patients. *Crit Care*. 2011;15(Suppl 2):P35.
100. Esteban A, Alía I, Gordo F, Fernández R, Solsona JF, Vallverdú I, et al. Extubation outcome after sponta-

- neous breathing trials with T-tube or pressure support ventilation. The Spanish Lung Failure Collaborative Group. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156(2 Pt 1):459-65. Erratum in *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156(6):2028.
101. Esteban A, Alía I, Tobin MJ, Gil A, Gordo F, Vallverdú I, et al. Effect of spontaneous breathing trial duration on outcome of attempts to discontinue mechanical ventilation. Spanish Lung Failure Collaborative Group. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(2):512-8.
  102. Perren A, Domenighetti G, Mauri S, Gemini F, Vizzardi N. Protocol-directed weaning from mechanical ventilation: clinical outcome in patients randomized for a 30-min or 120-min trial with pressure support ventilation. *Intensive Care Med.* 2002;28(8):1058-63.
  103. Salam A, Tilluckdharry L, Amaoteng-Adjepong Y, Manthous CA. Neurologic status, cough, secretions and extubation outcomes. *Intensive Care Med.* 2004;30(7):1334-9.
  104. Zhou T, Zhang HP, Chen WW, Xiong ZY, Fan T, Fu JJ, et al. Cuff-leak test for predicting postextubation airway complications: a systematic review. *J Evid Based Med.* 2011;4(4):242-54.
  105. Jaber S, Jung B, Chanques G, Bonnet F, Marret E. Effects of steroids on reintubation and post-extubation stridor in adults: meta-analysis of randomised controlled trials. *Crit Care.* 2009;13(2):R49.
  106. Zhu F, Liu ZL, Long X, Wu XD, Zhou J, Bai CX, et al. Effect of noninvasive positive pressure ventilation on weaning success in patients receiving invasive mechanical ventilation: a meta-analysis. *Chin Med J (Engl).* 2013;126(7):1337-43.
  107. Nava S, Gregoretti C, Fanfulla F, Squadrone E, Grassi M, Carlucci A, et al. Noninvasive ventilation to prevent respiratory failure after extubation in high-risk patients. *Crit Care Med.* 2005;33(11):2465-70.
  108. Ferrer M, Valencia M, Nicolas JM, Bernadich O, Badia JR, Torres A. Early noninvasive ventilation averts extubation failure in patients at risk: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(2):164-70.
  109. Keenan SP, Powers C, McCormack DG, Block G. Noninvasive positive-pressure ventilation for postextubation respiratory distress: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;287(24):3238-44.
  110. Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, Arabi Y, Apezteguia C, González M, et al. Noninvasive positive-pressure ventilation for respiratory failure after extubation. *N Engl J Med.* 2004;350(24):2452-60.
  111. Ornico SR, Lobo SM, Sanches HS, Deberaldini M, Tófoli LT, Vidal AM, et al. Noninvasive ventilation immediately after extubation improves weaning outcome after acute respiratory failure: a randomized controlled trial. *Crit Care.* 2013;17(2):R39.
  112. Glossop AJ, Shephard N, Bryden DC, Mills GH. Non-invasive ventilation for weaning, avoiding reintubation after extubation and in the postoperative period: a meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2012;109(3):305-14.
  113. Esen F, Denkel T, Telci L, Kesecioglu J, Tütüncü AS, Akpir K, et al. Comparison of pressure support ventilation (PSV) and intermittent mandatory ventilation (IMV) during weaning in patients with acute respiratory failure. *Adv Exp Med Biol.* 1992;317:371-6.
  114. White AC. Long-term mechanical ventilation: management strategies. *Respir Care.* 2012;57(6):889-97; discussion 898-9.
  115. MacIntyre NR, Epstein SK, Carson S, Scheinhorn D, Christopher K, Muldoon S; National Association for Medical Direction of Respiratory Care. Management of patients requiring prolonged mechanical ventilation: report of a NAMDRC consensus conference. *Chest.* 2005;128(6):3937-54.
  116. Scheinhorn DJ, Hassenplug MS, Votto JJ, Chao DC, Epstein SK, Doig GS, Knight EB, Petrone RA; Ventilation Outcomes Study Group. Post-ICU mechanical ventilation at 23 long-term care hospitals: a multicenter outcomes study. *Chest.* 2007;131(1):85-93.
  117. Morandi A, Brummel NE, Ely EW. Sedation, delirium and mechanical ventilation: the 'ABCDE' approach. *Curr Opin Crit Care.* 2011;17(1):43-9. Review.
  118. Jubran A, Lawm G, Kelly J, Duffner LA, Gungor G, Collins EG, et al. Depressive disorders during weaning from prolonged mechanical ventilation. *Intens Care Med.* 2010;36(5):828-35.
  119. Porhomayon J, Papadakos P, Nader ND. Failed weaning from mechanical ventilation and cardiac dysfunction. *Crit Care Res Pract.* 2012;2012:173527.
  120. McConvile JF, Kress JP. Weaning patients from the ventilator. *N Eng J Med.* 2012;367(23):2233-9.
  121. Martin AD, Smith BK, Davenport PD, Harman E, Gonzalez-Rothi RJ, Baz M, et al. Inspiratory muscle strength training improves weaning outcome in failure to wean patients: a randomized trial. *Crit Care.* 2011;15(2):R84.
  122. Daniel Martin A, Smith BK, Gabrielli A. Mechanical ventilation, diaphragm weakness and weaning: a rehabilitation perspective. *Respir Physiol Neurobiol.* 2013;189(2):377-83.
  123. Jubran A, Grant BJ, Duffner LA, Collins EG, Lanuza DM, Hoffman LA, et al. Effect of pressure support vs unassisted breathing through a tracheostomy collar on weaning duration in patients requiring prolonged mechanical ventilation: a randomized trial. *JAMA.* 2013 Feb 20;309(7):671-7.
  124. MacIntyre NR. Evidence-based assessments in the ventilator discontinuation process. *Respir Care.* 2012;57(10):1611-8. Review.
  125. Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R, García-Garmendia JL, Madrazo-Osuna J, Ortiz-Leyba C. Effect of critical illness polyneuropathy on the withdrawal from mechanical ventilation and the length of stay in septic patients. *Crit Care Med.* 2005;33(2):349-54.
  126. Hannan LM, Tan S, Hopkinson K, Marchingo E, Rautela L, Detering K, et al. Inpatient and long-term outcomes of individuals admitted for weaning from mechanical ventilation at a specialized ventilation weaning unit. *Respiratory.* 2013;18(1):154-60.
  127. Pelosi P, Croci M, Ravagnan I, Cerisara M, Vicardi P, Lissoni A, et al. Respiratory system mechanics in sedated, paralyzed, morbidly obese patients. *J Appl Physiol.* 1997;82(3):811-8.
  128. Burns SM, Egloff MB, Ryan B, Carpenter R, Burns JE. Effect of body position on spontaneous respiratory rate and tidal volume in patients with obesity, abdominal distension and ascites. *Am J Crit Care.* 1994;3(2):102-6.
  129. Llano-Diez M, Renaud G, Andersson M, Marrero HG, Cacciani N, Engquist H, et al. Mechanisms underlying ICU muscle wasting and effects of passive mechanical loading. *Crit Care.* 2012;16: R209.
  130. Gosselink R, Bott J, Johnson M, Dean E, Nava S, Norrenberg M, et al. Physiotherapy for adult patients with critical illness: recommendations of the European

- Respiratory Society and European Society of Intensive Care Medicine Task Force on Physiotherapy for Critically Ill Patients. *Intensive Care Med.* 2008;34(7):1188-99.
131. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M; Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001;345(19):1368-77.
132. Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, Arnold RC, Claremont HA, Kline JA; Emergency Medicine Shock Research Network (EMShockNet) Investigators. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2010;303(8):739-46.
133. Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek J, Sleeswijk Visser SJ, van der Klooster JM, Lima AP, Willemsen SP, Bakker J; LACTATE study group. Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized, controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(6):752-61.
134. Friedman G, De Backer D, Shahla M, Vincent JL. Oxygen supply dependency can characterize septic shock. *Intensive Care Med.* 1998;24(2):118-23.
135. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network, Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Hayden D, deBoisblanc B, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med.* 2006;354(24):2564-75.
136. Vieillard-Baron A, Schmitt JM, Augarde R, Fellahi JL, Prin S, Page B, et al. Acute cor pulmonale in acute respiratory distress syndrome submitted to protective ventilation: incidence, clinical implications, and prognosis. *Crit Care Med.* 2001;29(8):1551-5.
137. Osman D, Monnet X, Castelain V, Anguel N, Warszawski J, Teboul JL, Richard C; French Pulmonary Artery Catheter Study Group. Incidence and prognostic value of right ventricular failure in acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 2009;35(1):69-76.
138. Phillips CR, Chesnutt MS, Smith SM. Extravascular lung water in sepsis-associated acute respiratory distress syndrome: indexing with predicted body weight improves correlation with severity of illness and survival. *Crit Care Med.* 2008;36(1):69-73.
139. Zhang Z, Lu B, Ni H. Prognostic value of extravascular lung water index in critically ill patients: a systematic review of the literature. *J Crit Care.* 2012;27(4):420.e1-8.
140. D'Oliveira M, Sykes MK, Chakrabarti MK, Orchard C, Keslin J. Depression of hypoxic pulmonary vasoconstriction by sodium nitroprusside and nitroglycerine. *Br J Anaesth.* 1981;53(1):11-8.
141. Zampieri FG, Park M, Azevedo LC, Amato MB, Costa EL. Effects of arterial oxygen tension and cardiac output on venous saturation: a mathematical modeling approach. *Clinics (Sao Paulo).* 2012;67(8):897-900.
142. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation.* 2013;128(16):1810-52.
143. Kushner FG, Hand M, Smith SC Jr, King SB 3rd, Anderson JL, Antman EM, et al. 2009 focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update) a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(23):2205-41. Review. Erratum in: *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(25):2464. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(6):612. Dosage error in article text.
144. Jardin F, Farcot JC, Boisante L, Curien N, Margairaz A, Bourdarias JP. Influence of positive end-expiratory pressure on left ventricular performance. *N Engl J Med.* 1981;304(7):387-92.
145. Hata K, Goto Y, Kawaguchi O, Takasago T, Saeki A, Nishioka T, et al. Hypercapnic acidosis increases oxygen cost of contractility in the dog left ventricle. *Am J Physiol.* 1994;266(2 Pt 2):H730-40.
146. Rowe PA, Rocker GM, Burden RP. Treatment of diuretic resistant cor pulmonale by continuous arteriovenous haemofiltration. *Thorax.* 1988;43(11):926-8.
147. Roberts JD, Forfia PR. Diagnosis and assessment of pulmonary vascular disease by Doppler echocardiography. *Pulm Circ.* 2011;1(2):160-81.
148. De Backer D, Fagnoul D, Herpain A. The role of invasive techniques in cardiopulmonary evaluation. *Curr Opin Crit Care.* 2013;19(3):228-33.
149. Zamanian RT, Haddad F, Doyle RL, Weinacker AB. Management strategies for patients with pulmonary hypertension in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2007;35(9):2037-50.
150. Carvalho CR, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Lorenzi Filho G, Kairalla RA, et al. Temporal hemodynamic effects of permissive hypercapnia associated with ideal PEEP in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156(5):1458-66.
151. Bhorade S, Christenson J, O'Connor M, Lavoie A, Pohlman A, Hall JB. Response to inhaled nitric oxide in patients with acute right heart syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(2):571-9.
152. Christenson J, Lavoie A, O'Connor M, Bhorade S, Pohlman A, Hall JB. The incidence and pathogenesis of cardiopulmonary deterioration after abrupt withdrawal of inhaled nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(5):1443-9.
153. Michard F, Boussat S, Chemla D, Anguel N, Mercat A, Lecarpentier Y, et al. Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(1):134-8.
154. da Silva Ramos FJ, de Oliveira EM, Park M, Schettino GP, Azevedo LC. Heart-lung interactions with different ventilatory settings during acute lung injury and hypovolaemia: an experimental study. *Br J Anaesth.* 2011;106(3):394-402.
155. Monnet X, Osman D, Ridell C, Lamia B, Richard C, Teboul JL. Predicting volume responsiveness by using the end-expiratory occlusion in mechanically ventilated intensive care unit patients. *Crit Care Med.* 2009;37(3):951-6.
156. Magder S, Georgiadis G, Cheong T. Respiratory variations in right atrial pressure predict response to fluid challenge. *J Crit Care.* 1992;7(2):76-85.
157. Monnet X, Rienzo M, Osman D, Anguel N, Richard C, Pinsky MR, et al. Passive leg raising predicts fluid responsiveness in the critically ill. *Crit Care Med.* 2006;34(5):1402-7.

158. Vincent JL. "Let's give some fluid and see what happens" versus the "mini-fluid challenge". *Anesthesiology*. 2011;115(3):455-6.
159. DeVita MA, Spierer-Rundback L. Swallowing disorders in patients with prolonged orotracheal intubation or tracheostomy tubes. *Crit Care Med*. 1990;18(12):1328-30.
160. Elpern EH, Scott MG, Petro L, Ries MH. Pulmonary aspiration in mechanically ventilated patients with tracheostomies. *Chest*. 1994;105(2):563-6.
161. Leder SB. Incidence and type of aspiration in acute care patients requiring mechanical ventilation via a new tracheostomy. *Chest*. 2002;122(5):1721-6.
162. Davis LA, Thompson Stanton S. Characteristics of dysphagia in elderly patients requiring mechanical ventilation. *Dysphagia*. 2004;19(1):7-14.
163. Barker J, Martino R, Reichardt B, Hickey E, Ralph-Edwards A. Incidence and impact of dysphagia in patients receiving prolonged endotracheal intubation after cardiac surgery. *Can J Surg*. 2009;52(2):119-24.
164. Skoretz SA, Flowers HL, Martino R. The incidence of dysphagia following endotracheal intubation: a systematic review. *Chest*. 2010;137(3):665-73.
165. Macht M, King CJ, Wimbish T, Clark BJ, Benson AB, Burnham EL, et al. Post-extubation dysphagia is associated with longer hospitalization in survivors of critical illness with neurologic impairment. *Crit Care*. 2013;17(3):R119.
166. de Larminat V, Montravers P, Dureuil B, Desmonts JM. Alteration in swallowing reflex after extubation in intensive care unit patients. *Crit Care Med*. 1995;23(3):486-90.
167. Ajemian MS, Nirmul GB, Anderson MT, Zirlen DM, Kwasnik EM. Routine fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing following prolonged intubation: implications for management. *Arch Surg*. 2001;136(4):434-7.
168. El Solh A, Okada M, Bhat A, Pietrantoni C. Swallowing disorders post orotracheal intubation in the elderly. *Intensive Care Med*. 2003;29(9):1451-5.
169. Keeling WB, Lewis V, Blazick E, Maxey TS, Garrett JR, Sommers KE. Routine evaluation for aspiration after thoracotomy for pulmonary resection. *Ann Thorac Surg*. 2007;83(1):193-6.
170. Barquist E, Brown M, Cohn S, Lundy D, Jackowsky J. Postextubation fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing after prolonged endotracheal intubation: a randomized, prospective trial. *Crit Care Med*. 2001;29(9):1710-3.
171. Leder SB, Cohn SM, Moller BA. Fiberoptic endoscopic documentation of the high incidence of aspiration following extubation in critically ill trauma patients. *Dysphagia*. 1998;13(4):208-12.
172. Mangilli LD, Moraes DP, Medeiros GC. Protocolo de avaliação fonoaudiológica preliminar. In: Andrade CR, Limongi SC. *Disfagia: prática baseada em evidências*. São Paulo: Sarvier; 2011.
173. American Speech-Language-Hearing Association (2000). Clinical indicators for instrumental assessment of dysphagia [Guidelines]. Available from <http://www.asha.org/policy/GL2000-00047.htm>
174. Suiter DM, McCullough GH, Powell PW. Effects of cuff deflation and one-way tracheostomy speaking valve placement on swallow physiology. *Dysphagia*. 2003;18(4):284-92.
175. Dikeman KJ, Kazandjian MS. Communication and swallowing management of tracheostomized and ventilator dependent adults. San Diego: Singular Publishing Group;1995.
176. Donzelli J, Brady S, Wesling M, Craney M. Simultaneous modified Evans blue dye procedure and video nasal endoscopic evaluation of the swallow. *Laryngoscope*. 2001;111(10):1746-50.
177. O'Neil-Pirozzi TM, Lisiecki DJ, Jack Momose K, Connors JJ, Milliner MP. Simultaneous modified barium swallow and blue dye tests: a determination of the accuracy of blue dye test aspiration findings. *Dysphagia*. 2003;18(1):32-8.
178. Belafsky PC, Blumenfeld L, LePage A, Nahrstedt K. The accuracy of the modified Evan's blue dye test in predicting aspiration. *Laryngoscope*. 2003;113(11):1969-72.
179. Warms T, Richards J. "Wet voice" as a predictor of penetration and aspiration in oropharyngeal dysphagia. *Dysphagia*. 2000;15(2):84-8.
180. Wu MC, Chang YC, Wang TG, Lin LC. Evaluating swallowing dysfunction using a 100-ml water swallowing test. *Dysphagia*. 2004;19(1):43-7.
181. Woisard V, Réhault E, Brouard C, Fichaux-Bourin P, Puech M, Grand S. [Study of the predictive value of detection tests for silent aspirations]. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)*. 2009;130(1):53-60. French.
182. Santoro PP. Tratamento medicamentoso da sialorrea. In: Barros AP, Dedivitis RA, Santana RB. *Deglutição, voz e fala nas alterações neurológicas*. São Paulo: DiLivros; 2012.
183. Furkam AM, Silva RG. Procedimentos fonoaudiológicos. In: Furkam AM, Silva RG. *Programas de reabilitação em disfagia neurogênica*. São Paulo: Frôntis Editorial; 1999.
184. Kola A, Eckmanns T, Gastmeier P. Efficacy of heat and moisture exchangers in preventing ventilator-associated pneumonia: meta-analysis of randomized controlled trials. *Intensive Care Med*. 2005;31(1):5-11. Review.
185. Lorente L, Lecuona M, Galván R, Ramos MJ, Mora ML, Sierra A. Periodically changing ventilator circuits is not necessary to prevent ventilator-associated pneumonia when a heat and moisture exchanger is used. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2004;25(12):1077-82.
186. Samransamruajkit R, Jirapaiboon S, Siritantiwat S, Tungsritjitee O, Deerojanawong J, Sritippayawan S, et al. Effect of frequency of ventilator circuit changes (3 vs 7 days) on the rate of ventilator-associated pneumonia in PICU. *J Crit Care*. 2010;25(1):56-61.
187. Rutala WA, Gergen MF, Weber DJ. Impact of an oil-based lubricant on the effectiveness of the sterilization processes. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29(1):69-72.
188. Happ MB, Tate JA, Swigart VA, DiVirgilio-Thomas D, Hoffman LA. Wash and wean: bathing patients undergoing weaning trials during prolonged mechanical ventilation. *Heart Lung*. 2010;39(6 Suppl):S47-56.
189. Hodgson CL, Berney S, Harrold M, Saxena M, Bellomo R. Clinical review: Early patient mobilization in the ICU. *Crit Care*. 2013;17(1):207.
190. Winkelman C, Chiang LC. Manual turns in patients receiving mechanical ventilation. *Crit Care Nurse*. 2010;30(4):36-44.
191. Metheny NA, Frantz RA. Head-of-bed elevation in critically ill patients: a review. *Crit Care Nurse*. 2013;33(3):53-66; quiz 67.
192. Castellões TM, da Silva LD. Ações de enfermagem para a prevenção da extubação acidental. *Rev Bras Enferm*. 2009;62(4):540-5.

193. Caraviello KA, Nemeth LS, Dumas BP. Using the beach chair position in ICU patients. *Crit Care Nurse*. 2010;30(2):S9-S11.
194. Guérin C, Reignier J, Richard JC, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, Mercier E, Badet M, Mercat A, Baudin O, Clavel M, Chatellier D, Jaber S, Rosselli S, Mancebo J, Sirodot M, Hilbert G, Bengler C, Richécoeur J, Gannier M, Bayle F, Bourdin G, Leray V, Girard R, Baboi L, Ayzac L; PROSEVA Study Group. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368(23):2159-68.
195. Roche-Campo F, Aguirre-Bermeo H, Mancebo J. Prone positioning in acute respiratory distress syndrome (ARDS): when and how? *Presse Med*. 2011;40(12 Pt 2): e585-94.
196. Jelic S, Cunningham JA, Factor P. Clinical review: airway hygiene in the intensive care unit. *Crit Care*. 2008;12(2):209.
197. Dong L, Yu T, Yang Y, Qiu HB. [The effects and safety of closed versus open tracheal suction system: a meta analysis]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2012;51(10):763-8. Chinese.
198. Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB). Departamento de Odontologia e Departamento de Enfermagem. Recomendações para higiene bucal do paciente adulto em UTI - AMIB. [citado 2014 Jul 9]. Disponível em: [http://www.amib.org.br/fileadmin/user\\_upload/amib/RECOMENDACOES\\_PARA\\_HIGIENE\\_BUCAL\\_DO\\_PACIENTE\\_ADULTO\\_EM\\_UTI\\_-\\_AMIB.pdf](http://www.amib.org.br/fileadmin/user_upload/amib/RECOMENDACOES_PARA_HIGIENE_BUCAL_DO_PACIENTE_ADULTO_EM_UTI_-_AMIB.pdf)
199. Vieira DF. Implantação de protocolo de prevenção da pneumonia associada à ventilação mecânica: impacto do cuidado não farmacológico [tese]. Porto Alegre: Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2009.
200. McClave SA, Martindale RG, Vanek VW, McCarthy M, Roberts P, Taylor B, Ochoa JB, Napolitano L, Cresci G; A.S.P.E.N. Board of Directors; American College of Critical Care Medicine; Society of Critical Care Medicine. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2009;33(3): 277-316.
201. Seder CW, Stockdale W, Hale L, Janczyk RJ. Nasal bridling decreases feeding tube dislodgment and may increase caloric intake in the surgical intensive care unit: a randomized, controlled trial. *Crit Care Med*. 2010;38(3):797-801.
202. Silva MA, Santos Sda G, Tomasi CD, Luz Gd, Paula MM, Pizzol FD, et al. Enteral nutrition discontinuation and outcomes in general critically ill patients. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013;68(2):173-8.
203. Dekker J, van Baar ME, Curfs EC, Kerssens JJ. Diagnosis and treatment in physical therapy: an investigation of their relationship. *Phys Ther*. 1993;73(9):568-77; discussion 577-80.
204. Castro AA, Calil SR, Freitas SA, Oliveira AB, Porto EF. Chest physiotherapy effectiveness to reduce hospitalization and mechanical ventilation length of stay, pulmonary infection rate and mortality in ICU patients. *Respir Med*. 2013;107(1):68-74.
205. Lord RK, Mayhew CR, Korupolu R, Manthei EC, Friedman MA, Palmer JB, et al. ICU early physical rehabilitation programs: financial modeling of cost savings. *Crit Care Med*. 2013;41(3):717-24.
206. Stiller K. Physiotherapy in intensive care: an updated systematic review. *Chest*. 2013;144(3):825-47. Review.
207. França EET, Ferrari FR, Fernandes Patrícia V, Cavalcanti R, Duarte A, Aquim EE, Damasceno MCP. Força tarefa sobre a fisioterapia em pacientes críticos adultos: Diretrizes da Associação Brasileira de Fisioterapia Respiratória e Terapia Intensiva (ASSOBRAFIR) e Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB). [Internet]. [citado 2009 Nov 11]. Disponível em [www.amib.org.br](http://www.amib.org.br) e [www.assobrafir.com.br](http://www.assobrafir.com.br)
208. Kralj A, Jaeger RJ, Munih M. Analysis of standing up and sitting down in humans: definitions and normative data presentation. *J Biomech*. 1990;23(11):1123-38.
209. Ellis G, Langhorne P. Comprehensive geriatric assessment for older hospital patients. *Br Med Bull*. 2005;71:45-59.
210. Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW, Gramlich L, Dodek P; Canadian Critical Care Clinical Practice Guidelines Committee. Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adults patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2003;27(5):355-73.
211. Kreymann KG, Berger MM, Deutz NE, Hiesmayr M, Jolliet P, Kazandjiev G, Nitenberg G, van den Berghe G, Werner J; DGEM (German Society for Nutritional Medicine), Ebner C, Hartl W, Heymann C, Spies C; ESPEN (European Society for Parenteral and Enteral Nutrition). ESPEN guidelines on enteral nutrition: intensive care. *Clin Nutr*. 2006;25(2):210-23.
212. Frankenfield DC, Ashcraft CM. Estimating energy needs in nutrition support patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2011;35(5):563-70.
213. Faisy C, Lerolle N, Dachraoui F, Savard JF, Abboud I, Tadie JM, et al. Impact of energy deficit calculated by a predictive method on outcome in medical patients requiring prolonged acute mechanical ventilation. *Br J Nutr*. 2009;101(7):1079-87.
214. Weijns PJ, Stapel SN, de Groot SD, Driessen RH, de Jong E, Girbes AR, et al. Optimal protein and energy nutrition decreases mortality in mechanically ventilated, critically ill patients: a prospective observational cohort study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2012;36(1):60-8.
215. Krenitsky J, Rosner MH. Nutritional support for patients with acute kidney injury: how much protein is enough or too much? *Pract Gastroenterol*. 2011; (Jun):28-42, passim. (Nutrition Issues In Gastroenterology, Series #96).
216. Chen F, Wang J, Jiang Y. Influence of different routes of nutrition on the respiratory muscle strength and prognosis of elderly patients in respiratory intensive care unit. *Chinese J Clin Nutr*. 2011;19(1):7-11.
217. Marick PE, Zalog GP. Early enteral nutrition in acutely ill patients: a systematic review. *Crit Care Med*. 2001;29(12):2264-70. Erratum in *Crit Care Med* 2002;30(3):725.
218. Doig GS, Heighes PT, Simpson F, Sweetman EA, Davies AR. Early enteral nutrition, provided within 24 h of injury or intensive care unit admission, significantly reduces mortality in critically ill patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Intensive Care Medicine*. 2009;35(12):2018-27.
219. Heyland DK, Drover JW, Dhaliwal R, Greenwood J. Optimizing the benefits and minimizing the risks of enteral nutrition in the critically ill: role of small bowel feeding. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2002;26(6 Suppl):S51-5; discussion S56-7.
220. Alexiou VG, Ierodiakonou V, Dimopoulos G, Falagas ME. Impact of patient position on the incidence of ventilator-

- associated pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Crit Care*. 2009;24(4):515-22.
221. Doley J, Mallampalli A, Sandberg M. Nutrition management for the patient requiring prolonged mechanical ventilation. *Nutr Clin Pract*. 2011;26(3):232-41.
222. Poulard F, Dimet J, Martin-Lefevre L, Bontemps F, Fiancette M, Clementi E, et al. Impact of not measuring residual gastric volume in mechanically ventilated patients receiving early enteral feeding: a prospective before-after study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2010;34 (2):125-30.
223. Reignier R, Mercier E, Le Gouge A, Boulain T, Desachy A, Belleg F, Clavel M, Frat JP, Planeteve G, Quenot JP, Lascarrou JB; Clinical Research in Intensive Care and Sepsis (CRICS) Group. Effect of not monitoring residual gastric volume on risk of ventilator-associated pneumonia in adults receiving mechanical ventilation and early enteral feeding: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2013;309(3):249-56.
224. Mackenzie SL, Zygur DA, Whitmore BL, Doig CJ, Hameed SM. Implementation of a nutrition support protocol increases the proportion of mechanically ventilated patients reaching enteral nutrition targets in the adult intensive care unit. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2005;29(2):74-80. Erratum in: *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2005;29(4):xii.
225. Talmers SS, Roberger DJ, Bunce SB, Pingleton SK. Nutritionally associated increased carbon dioxide production. Excess total calories vs high proportion of carbohydrate calories. *Chest*. 1992;102(2):551-5.
226. Singer P, Theilla M, Fisher H, Gibstein L, Grozovski E, Cohen J. Benefit of an enteral diet enriched with eicosapentaenoic acid and gamma-linolenic acid in ventilated patients with acute lung injury. *Crit Care Med*. 2006;34(4):1033-8. Erratum in: *Crit Care Med*. 2006;34(6):1861.
227. Grau-Carmona T, Morán-García V, García-de-Lorenzo A, Heras-de-la-Calle G, Quesada-Bellver B, López-Martínez J, et al. Effect of an enteral diet enriched with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid and anti-oxidants on the outcome of mechanically ventilated, critically ill, septic patients. *Clin Nutr*. 2011;30(5):578-84.
228. Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT, deBoisblanc BP, Steingrub J, Rock P; NIH NHLBI Acute Respiratory Distress Syndrome Network of Investigators. Enteral omega-3 fatty acid, gamma-linolenic acid, and antioxidant supplementation in acute lung injury. *JAMA*. 2011;306(14):1574-81. Erratum in: *JAMA*. 2012;307(6):563.
229. Pontes-Arruda A, Aragão AM, Albuquerque JD. Effects of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in mechanically ventilated patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2006;34(9):2325-33.
230. Alsumrain MH, Jawad SA, Imran NB, Riar S, DeBari VA, Adelman M. Association of hypophosphatemia with failure-to-wean from mechanical ventilation. *Ann Clin Lab Sci*. 2010;40(2):144-8.

## Conflitos de interesse individuais

Carmen Sílvia Valente Barbas - Declara ter recebido honorário por aulas ministradas pelas empresas Covidien e Mindray. Alexandre Marini Isola - Declara ter recebido honorário por aulas ministradas pelas empresas Covidien e Mindray. Augusto Manoel de Carvalho Farias - Declara recebimento de verba para estudo CAPTIVATE pela empresa NOVARTIS e custeio para comparecer a Congresso da AMIB pelas empresas Expressa e Sanofi-Aventiis. Ana Maria Casati Gama - Declara ter recebido verba de apoio da empresa Boehringer por ministrar aula e para ir a Congresso da ATS em 2014. Arthur Oswaldo de Abreu Vianna - Declara recebimento de verba de apoio para participar de congressos de Medicina Intensiva da empresa E. Tamussino. Carlos Roberto Ribeiro Carvalho - Declara ter participação na empresa TIMPEL. Corine Taniguchi - Declara ter recebido honorários por uma palestra sobre pneumonia associada à ventilação mecânica pela empresa Covidien e duas aulas sobre desmame automático da ventilação mecânica pela empresa Draeger. Diogo Oliveira Toledo - Declara recebimento de honorários das empresas Danone e Nestlé por aulas ministradas. Gustavo Faissol Janot de Matos - Declara ter recebido auxílio financeiro da Empresa Edwards Lifescience por aula para treinamento de funcionários da empresa. Jorge Luis Valiatti - Declara ter recebido honorários da empresa Intermed do Brasil para consultoria e treinamentos durante os anos de 2005 a 2012. José Mario Meira Teles - Declara recebimento de honorários para ministrar aulas pela empresa Hospira. Juliana Carvalho Ferreira - Declara recebimento de verba para a Instituição que trabalha. Marcelo Brito Passos Amato - Declara que seu Laboratório (LIM-09 da FMUSP) tem recebido verbas de fomento à pesquisa nos últimos 5 anos das seguintes empresas: a) Covidien de 2012-2014 (para realização de estudos experimentais e simulações sobre sincronia paciente-ventilador), b) Dixtal Biomédica/Philips de 2009-2013 (para realização de estudos experimentais sobre Tomografia por Impedância Elétrica), c) Timpel S.A. de 2013-2014 (para realização de estudos experimentais sobre Tomografia por Impedância Elétrica). Marcelo Alcântara Holanda - Declara ser idealizador e sócio proprietário da plataforma e do simulador virtual XLung para ensino da Ventilação Mecânica. Marcelo Park - Declara que recebeu financiamento para palestras sobre ECMO das empresas Maquet e Nipro. Murillo Santucci César Assunção - Declara ter recebido honorários para aulas das seguintes indústrias: Edwards Lifescience, Eli Lilly, Pfizer, AstraZeneca, Roche, Thermo- Fisher, Astellas, Novartis, Baxter e; verbas e monitores para estudos de Edwards Lifescience, Dixtal-Philips, Masimo e Eli Lilly. Alexandre Biasi Cavalcanti, Antonio Duarte, Ary Serpa Neto, Bruno Bravin, Bruno do Vale Pinheiro, Bruno Franco Mazza, Carlos Toufen, Cid Marcos David, Débora Dutra da Silveira Mazza, Desanka Dragosavac, Eduardo Leite, Eliana Caser, Eliezer Silva, Fabio Amorim, Felipe Saddy, Filomena Galas, Gisele Sampaio, João Claudio Emmerich, Josué Victorino, Luciana Prodomo, Ludhmila Abrahão Hajjar, Luis Claudio Martins, Luis Marcelo Malbouisson, Mara Ambrosina Vargas, Marco Antonio Soares Reis, Marcia Jacomelli, Marcos Soares Tavares, Marta Cristina Paulette Damasceno, Moyzes Pinto Coelho Duarte Damasceno, Nazah Youssef, Paulo José Zimmermann, Pedro Caruso, Péricles Almeida Delfino Duarte, Octavio Messeder, Raquel Caserta Eid, Ricardo Goulart Rodrigues, Rodrigo Francisco de Jesus, Ronaldo Adib Kairalla, Sandra Justino, Sergio Nemer, Simone Barbosa Romero e Verônica Amado - Negaram conflitos de interesse.

## ***Sobre os autores***

---

### ***Grupo de trabalho AMIB e SBPT***

Grupo de trabalho AMIB e SBPT (em ordem alfabética): Alexandre Biasi Cavalcanti, Alexandre Marini Ísola, Ana Maria Casati Gama, Antonio Carlos Magalhães Duarte, Arthur Vianna, Ary Serpa Neto, Augusto Manoel de Carvalho Farias, Bruno de Arruda Bravim, Bruno do Valle Pinheiro, Bruno Franco Mazza, Carlos Roberto Ribeiro de Carvalho, Carlos Toufen Júnior, Carmen Sílvia Valente Barbas, Cid Marcos Nascimento David, Corine Taniguchi, Débora Dutra da Silveira Mazza, Desanka Dragosavac, Diogo Oliveira Toledo, Eduardo Leite Costa, Eliana Bernardete Caser, Eliezer Silva, Fabio Ferreira Amorim, Felipe Saddy, Filomena Regina Barbosa Gomes Galas, Gisele Sampaio Silva, Gustavo Faissol Janot de Matos, João Claudio Emmerich, Jorge Luís dos Sanots Valiatti, José Mario Meira Teles, Josué Almeida Victorino, Juliana Carvalho Ferreira, Luciana Passuello do Vale Prodomo, Ludhmila Abrahão Hajjar, Luiz Cláudio Martins, Luiz Marcelo Sá Malbouisson, Mara Ambrosina de Oliveira Vargas, Marcelo Alcântara Holanda, Marcelo Brito Passos Amato, Marcelo Park, Marcia Jacomelli, Marco Antonio Soares Reis, Marcos Tavares, Marta Cristina Paulette Damasceno, Moyzes Pinto Coelho Duarte Damasceno, Murillo Santucci César Assunção, Nazah Cherif Mohamad Youssef, Octavio Messeder, Paulo José Zimmermann Teixeira, Pedro Caruso, Péricles Almeida Delfino Duarte, Raquel Caserta Eid, Ricardo Goulart Rodrigues, Rodrigo Francisco de Jesus, Ronaldo Adib Kairalla, Sandra Justino, Sérgio Nogueira Nemer, Simone Barbosa Romero, Verônica Moreira Amado

# Artigo Original

## Nível de controle da asma e sua relação com o uso de medicação em asmáticos no Brasil\*

Level of asthma control and its relationship with medication use in asthma patients in Brazil

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

### Resumo

**Objetivo:** Avaliar pacientes asmáticos no Brasil em relação ao grau de controle da asma, a aderência ao tratamento de manutenção e o uso de medicação de alívio em pacientes asmáticos. **Métodos:** Foram utilizados os dados de um inquérito latino-americano, obtidos em quatro capitais brasileiras, de 400 pacientes com asma através de um questionário sobre o controle e o tratamento da doença. **Resultados:** A prevalência de asma nesta amostra foi de 8,8%. Dos 400 pacientes estudados, 37 (9,3%), 226 (56,5%) e 137 (34,3%), respectivamente, foram classificados, segundo critérios da *Global Initiative for Asthma*, como tendo asma controlada, parcialmente controlada e não controlada. A proporção de pacientes em terapia de manutenção nas últimas quatro semanas naqueles três grupos, respectivamente, foi de 5,4%, 19,9% e 41,6%. O uso de medicação de alívio foi significativamente mais comum nos pacientes com asma não controlada (86,9%;  $p < 0,001$ ). **Conclusões:** Nossos achados sugerem que a grande maioria dos pacientes com asma no Brasil não apresenta sua doença controlada segundo critérios internacionais. As medicações de manutenção ainda são subutilizadas no Brasil, e o uso de medicações de alívio e corticoides orais é mais frequente em pacientes com asma parcialmente controlada ou não controlada.

**Descritores:** Asma/terapia; Asma/prevenção e controle; Adesão à medicação.

### Abstract

**Objective:** To assess asthma patients in Brazil in terms of the level of asthma control, compliance with maintenance treatment, and the use of rescue medication. **Methods:** We used data from a Latin American survey of a total of 400 asthma patients in four Brazilian state capitals, all of whom completed a questionnaire regarding asthma control and treatment. **Results:** In that sample, the prevalence of asthma was 8.8%. Among the 400 patients studied, asthma was classified, in accordance with the Global Initiative for Asthma criteria, as controlled, partially controlled, and uncontrolled in 37 (9.3%), 226 (56.5%), and 137 (34.3%), respectively. In those three groups, the proportion of patients on maintenance therapy in the past four weeks was 5.4%, 19.9%, and 41.6%, respectively. The use of rescue medication was significantly more common in the uncontrolled asthma group (86.9%;  $p < 0.001$ ). **Conclusions:** Our findings suggest that, in accordance with the established international criteria, asthma is uncontrolled in the vast majority of asthma patients in Brazil. Maintenance medications are still underutilized in Brazil, and patients with partially controlled or uncontrolled asthma are more likely to use rescue medications and oral corticosteroids.

**Keywords:** Asthma/therapy; Asthma/prevention and control; Medication adherence.

### Introdução

A asma é uma doença crônica comum em todo o mundo, que acomete indivíduos de todas as faixas etárias e tem grande influência na qualidade de vida dos pacientes.<sup>(1,2)</sup> Em 2006, o *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* mostrou uma prevalência de asma

de 24,3% em escolares e 19,0% em adolescentes no Brasil,<sup>(3,4)</sup> ao passo que a prevalência de asma diagnosticada por médico foi de aproximadamente 10%. A asma, por sua alta prevalência, tem um grande impacto socioeconômico,<sup>(5)</sup> uma vez que, quando não controlada, pode gerar hospitalizações,

\*Trabalho realizado na Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Endereço para correspondência: Josiane Marchioro. Rua Botucatu, 740, 3º andar, Pneumologia UNIFESP/EPM, CEP 04021-032, São Paulo, SP, Brasil.

Tel. 55 11 5572-4301. E-mail: [josianemarchioro@hotmail.com](mailto:josianemarchioro@hotmail.com)

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro da Merck, Sharp & Dohme Corp., que também forneceu os dados para o estudo.

Recebido para publicação em 24/3/2014. Aprovado, após revisão, em 15/7/2014.

abstenção à escola e/ou ao trabalho, além de acarretar risco de vida durante as crises.<sup>(6-9)</sup>

Apesar de existirem medicações efetivas para o tratamento da asma desde os anos 80, o controle completo dos sintomas não é obtido na maioria dos pacientes.<sup>(10,11)</sup> O corticoide inalatório, por sua ação anti-inflamatória, é a terapia de eleição na asma. O tratamento de manutenção com corticoide inalatório reduz a frequência e a gravidade das exacerbações, o número de hospitalizações e de atendimentos nos serviços de emergência, assim como melhora a qualidade de vida, a função pulmonar e a hiper-responsividade brônquica e diminui a broncoconstrição induzida pelo exercício.<sup>(2)</sup> Mesmo conhecendo-se todos os benefícios desse tratamento, o estudo *Asthma Insights and Reality in Latin America* (AIRLA) mostrou que apenas 6% dos pacientes asmáticos estavam em uso de corticoide inalatório.<sup>(12)</sup> O tratamento de manutenção inadequado influí diretamente na taxa de controle da doença. Muitos estudos mostraram que, mesmo nos anos 2000, apenas um terço dos asmáticos tem sua doença totalmente controlada.<sup>(13,14)</sup> No estudo AIRLA, somente 2,6% dos pacientes tinham asma bem controlada.<sup>(12)</sup>

Várias diretrizes têm sido publicadas com a finalidade de divulgar o manejo adequado da doença, segundo as atuais evidências clínicas,<sup>(2,8)</sup> contendo estratégias objetivas para avaliar e mensurar o controle da doença, as recomendações terapêuticas e os planos para educação relacionada à asma. A expectativa, com essas diretrizes, é reduzir o impacto da asma na vida dos pacientes e atingir o controle completo da doença.

Em 2011, o inquérito *Latin America Asthma Insight and Management* (LA AIM) foi delineado para avaliar o impacto da asma na vida dos pacientes, a sua percepção em relação aos seus sintomas e a terapia prescrita para a doença.<sup>(15)</sup> Com os resultados desse inquérito foi possível avaliar o controle da asma daqueles pacientes segundo as diretrizes da *Global Initiative for Asthma* (GINA).<sup>(8)</sup>

O presente estudo analisou os dados colhidos pelo LA AIM no Brasil e teve como objetivo avaliar as medicações utilizadas, tanto de manutenção quanto de alívio, e a aderência ao tratamento, assim como relacionar essas variáveis ao grau de controle da doença.

## Métodos

Em 2011, o inquérito LA AIM, realizado em cinco locais na América Latina (Argentina, Brasil,

México, Venezuela e Porto Rico) foi delineado seguindo os mesmos métodos empregados no *Asthma Insight and Management Study* (AIM) realizado nos EUA.<sup>(16)</sup> O presente estudo baseia-se na análise dos dados brasileiros do estudo AIM latino-americano.

Foram selecionados no Brasil, aleatoriamente, 4.545 domicílios, utilizando-se uma amostragem probabilística nacional, em quatro cidades: São Paulo, Rio de Janeiro, Curitiba e Salvador. A população utilizada foi composta por adultos acima de 18 anos e pais/cuidadores de adolescentes entre 12 e 17 anos; os indivíduos selecionados deveriam ter asma diagnosticada por um médico. Das residências selecionadas inicialmente, após um contato telefônico, selecionaram-se 400 asmáticos para serem entrevistados pessoalmente. As entrevistas tiveram duração máxima de 35 min. O questionário continha 53 questões, abordando cinco tópicos sobre asma: sintomas; impacto da doença nas atividades diárias; percepção do controle da asma; exacerbações; e tratamento e medicações.

As questões sobre os sintomas avaliaram a frequência de sintomas diurnos e noturnos nas últimas quatro semanas, a frequência de sintomas durante o pior mês dos últimos 12 meses, o sintoma mais incômodo, os sintomas gatilho, se os sintomas eram ou não sazonais e a frequência de agravamento dos sintomas. Os participantes eram questionados se eles ou seus filhos consultaram um médico durante as exacerbações, piora dos sintomas ou episódios agudos graves no último ano.

A respeito do tratamento, perguntou-se sobre o uso de medicações de manutenção e de alívio nas últimas quatro semanas e se o médico forneceu um plano de ação para o manejo da doença por escrito. Investigou-se se o paciente usava a medicação de manutenção todos os dias, se essas eram necessárias quando os sintomas não estavam presentes e se a medicação de alívio poderia ser utilizada todos os dias, se necessário.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital São Paulo/Universidade Federal de São Paulo sob o parecer no. 250155.

## Análise estatística

Os dados categóricos são apresentados em valor absoluto e proporção, e os dados numéricos, em média e desvio-padrão. Para a comparação

de dados categóricos entre os grupos (pacientes com asma controlada, parcialmente controlada e não controlada) foi utilizado o teste do qui-quadrado, e para comparação das médias foi utilizada ANOVA. O teste *post hoc* adotado foi o de Tukey. Foi considerado estatisticamente significante  $p < 0,05$ .

## Resultados

As características dos pacientes com asma no Brasil, de acordo com a classificação de GINA, são mostradas na Tabela 1. A proporção de asmáticos na presente amostra brasileira foi de 8,8%. De acordo com os critérios de controle da asma por GINA, a asma foi classificada como controlada, em 37 pacientes (9,3%); em parcialmente controlada, em 226 (56,5%); e não controlada, em 137 (34,3%).

Os pacientes com asma controlada tiveram média de idade inferior à dos pacientes com asma não controlada ( $31,1 \pm 9,9$  anos vs.  $39,3 \pm 16,6$  anos;  $p = 0,03$ ). Em todos os grupos houve predomínio do sexo feminino, principalmente no grupo asma não controlada (76,6%;  $p = 0,02$ ). A maioria dos pacientes possuía animais domésticos, independentemente dos grupos de controle da doença. Em relação ao status tabágico, 75,6% dos pacientes com asma controlada nunca fumaram. A presença ou não de fumantes no domicílio não influenciou no controle da asma (Tabela 1).

As medicações utilizadas para o tratamento da asma são mostradas na Tabela 2. Em relação ao uso de medicação de manutenção nas últimas quatro semanas, 94,6% dos pacientes com doença controlada afirmaram não estar em uso regular de nenhuma medicação de manutenção, enquanto

80,1% dos pacientes parcialmente controlados e 58,4% dos pacientes não controlados fizeram a mesma afirmação ( $p < 0,001$ ). Quanto ao uso de medicação de alívio ( $\beta_2$ -agonista de curta duração), o seu uso foi progressivamente aumentando em função da falta de controle da asma dos pacientes, chegando a 86,9% nos pacientes com asma não controlada ( $p < 0,001$ ).

O uso de corticoide oral durante as crises foi avaliado nos últimos 12 meses. As taxas de uso de corticoide oral durante as crises foram de 45,9%, 40,7% e 56,2% nos grupos asma controlada, parcialmente controlada e não controlada, respectivamente, sem diferença significativa ( $p = 0,06$ ).

Durante a entrevista pessoal, os participantes informaram quais as medicações que eles estavam utilizando nas últimas quatro semanas para a manutenção e para o alívio dos sintomas da asma. Em seguida, apresentou-se uma lista com os nomes comerciais das medicações para que o participante indicasse qual(is) estava(m) em uso para a manutenção da doença. Exatamente a mesma lista era apresentada ao paciente para que, então, identificasse a(s) medicação(ões) usada(s) para o alívio dos sintomas.

A maioria dos pacientes com asma controlada afirmou não estar em uso de medicação de manutenção (55,6%), enquanto nos grupos asma parcialmente controlada e não controlada, a medicação mais utilizada foi um broncodilatador de curta duração (35,8% e 53,3%, respectivamente). Apenas 2,8% dos indivíduos do grupo asma controlada estavam em uso de corticoide inalatório, seja de forma isolada, seja associado a um  $\beta_2$ -agonista de ação prolongada. A taxa de uso de corticoide inalatório também foi muito baixa

**Tabela 1** – Dados demográficos e epidemiológicos dos entrevistados.<sup>a</sup>

Variáveis	Grupos			p
	AC (n = 37)	APC (n = 226)	ANC (n = 137)	
Idade, anos <sup>b</sup>	$31,1 \pm 9,9$	$38,5 \pm 16,4$	$39,3 \pm 16,6$	0,03*
Gênero feminino	24 (64,9)	143 (63,3)	105 (76,6)	0,02
Animais domésticos	20 (54,1)	115 (51,3)	64 (46,7)	0,59
Estado tabágico				
Fumante	7 (18,9)	60 (26,5)	29 (21,2)	0,007
Ex-fumante	2 (5,4)	56 (24,8)	45 (32,8)	
Nunca fumaram	28 (75,7)	110 (48,7)	62 (45,3)	
Fumante no domicílio	14 (37,8)	101 (44,7)	57 (41,6)	0,67

AC: asma controlada; APC: asma parcialmente controlada; e ANC: asma não controlada. <sup>a</sup>Valores expressos em n (%), exceto onde indicado. <sup>b</sup>Valores expressos em média  $\pm$  dp.

\*Grupo AC vs. grupo ANC.

**Tabela 2** – Medicações utilizadas no tratamento da asma pelos pacientes nos grupos estudados.<sup>a</sup>

Variáveis	Grupos			p
	AC (n = 37)	APC (n = 226)	ANC (n = 137)	
Medicação de manutenção nas últimas 4 semanas	2 (5,4)	45 (19,9)	57 (41,6)	< 0,001
Medicação de alívio nas últimas 4 semanas	5 (13,5)	98 (43,4)	119 (86,9)	< 0,001
Corticoide oral nos últimos 12 meses durante crise de asma	17 (45,9)	92 (40,7)	77 (56,2)	0,06

AC: asma controlada; APC: asma parcialmente controlada; e ANC: asma não controlada. <sup>a</sup>Valores expressos em n (%).

nos grupos de asma parcialmente controlada e não controlada (12,9% e 24,1%, respectivamente). Em relação ao uso de  $\beta_2$ -agonista de ação prolongada isoladamente, 5,6% e 3,5% dos pacientes nos grupos asma controlada e parcialmente controlada, respectivamente, faziam seu uso. Apenas um paciente do grupo asma parcialmente controlada informou estar em uso de tiotrópico (Tabela 3).

Quanto às medicações de alívio, 12,1% e 10,9% dos indivíduos nos grupos asma controlada e parcialmente controlada, respectivamente, afirmaram não estar em uso de nenhuma medicação de alívio. Já no grupo asma não controlada, todos os pacientes utilizavam pelo menos uma medicação referida como de alívio. A grande maioria dos pacientes fazia uso de broncodilatador de curta duração nos três grupos (66,7%, 71,5% e 80,6% nos grupos asma controlada, parcialmente controlada e não controlada, respectivamente). Alguns pacientes consideravam como medicações de alívio o corticoide inalatório (3,0%, 2,3% e 4,5% nos mesmos grupos, respectivamente), a combinação corticoide inalatório +  $\beta_2$ -agonista de ação prolongada (0,0%, 3,2% e 9,0%, respectivamente) e  $\beta_2$ -agonista de ação prolongada isoladamente (em 9,1%, 2,7% e 0,0%, respectivamente; Tabela 4).

Para aqueles pacientes que tiveram crises de asma nos últimos 12 meses, perguntou-se se, durante a crise, o uso de medicação de resgate era maior, menor ou igual ao usado no seu dia a dia. Todos os grupos referiram um aumento na demanda de uso da medicação de alívio (em 30,0%, 64,9% e 57,1% dos pacientes nos grupos asma controlada, parcialmente controlada e não controlada, respectivamente), embora ele tenha sido mais acentuado nos grupos asma parcialmente controlada e não controlada ( $p = 0,002$  em relação ao grupo asma controlada; dados não mostrados em tabela).

Da amostra geral, 42,0% dos pacientes com asma relataram que seu médico havia feito um

plano de ação terapêutica por escrito, descrevendo a necessidade de uso de terapia de manutenção e quando utilizar a medicação de resgate.

Além disso, 41% dos pacientes informaram concordar parcialmente ou totalmente com a ideia de que a medicação de manutenção deveria ser utilizada diariamente, independentemente da presença de sintomas. Em relação ao uso contínuo de corticoide inalatório, 62,3% dos pacientes disseram se preocupar com seu uso contínuo e, quando categorizados, essa preocupação foi referida por 51,3%, 57,5% e 73,0% dos pacientes nos grupos asma controlada, parcialmente controlada e não controlada, respectivamente. As razões para o medo de utilizar o corticoide inalatório apontadas pelos pacientes foram seus efeitos colaterais, a preocupação quanto a sua segurança e efeitos no longo prazo e a preocupação quanto à dependência.

## Discussão

O presente estudo mostra que a grande maioria dos pacientes asmáticos no Brasil não apresenta asma controlada, de acordo com os critérios de GINA.<sup>(8)</sup> Uma pequena proporção dos pacientes dos grupos asma não controlada e parcialmente controlada utilizavam medicação de manutenção e, consequentemente, foram os que mais frequentemente usaram corticoide oral e medicação de alívio nos últimos 12 meses.

Como o critério de inclusão para o presente estudo era haver recebido o diagnóstico de asma por um médico, a proporção de asmáticos encontrada foi de 8,8%, muito semelhante à prevalência de asma diagnosticada por um médico no Brasil, de acordo com o *International Study of Asthma and Allergies in Childhood*.<sup>(17)</sup> Portanto, é possível que os nossos resultados possam refletir o panorama nacional sobre o controle da asma. De qualquer modo, o objetivo do presente estudo não foi avaliar a prevalência de asma no Brasil

**Tabela 3** – Medicações de manutenção utilizadas nas últimas quatro semanas para o controle da asma segundo os pacientes ou seus pais/responsáveis.<sup>a</sup>

Variáveis	Grupos		
	AC (n = 36)	APC (n = 226)	ANC (n = 137)
Nenhuma	20 (55,6)	81 (35,8)	20 (14,6)
Broncodilatador de curta duração	12 (33,3)	81 (35,8)	73 (53,3)
Tiotrópico	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)
Cl isolado	1 (2,8)	11 (4,9)	12 (8,8)
BLD + Cl	0 (0,0)	18 (8,0)	21 (15,3)
BLD isolado	2 (5,6)	8 (3,5)	0 (0,0)
Aminofilina	0 (0,0)	6 (2,7)	4 (2,9)
Não soube informar	0 (0,0)	11 (4,9)	3 (2,2)
Outros	1 (2,8)	9 (4,0)	4 (2,9)

AC: asma controlada; APC: asma parcialmente controlada; ANC: asma não controlada; Cl: corticoide inalatório; BLD: broncodilatador de longa duração. <sup>a</sup>Valores expressos em n (%).

mas o de avaliar a utilização de medicamentos pelos pacientes.

O mau controle da asma na América Latina já é conhecido desde 2003, quando o estudo AIRLA mostrou que apenas 2,6% dos pacientes adultos asmáticos e 2,4% das crianças asmáticas tinham a sua doença totalmente controlada.<sup>(12)</sup> O nosso estudo teve um delineamento similar ao AIRLA e, apesar de usar outros critérios de classificação para o controle da asma (sintomas diurnos e noturnos, sintomas induzidos por exercício e gravidade total dos sintomas), os dois estudos apresentam resultados similares. O fato de haver, aproximadamente, quase três vezes mais asmáticos controlados atualmente do que há 10 anos, de acordo com estudo AIRLA, não deve ser visto como algo alentador, pois, para uma doença cujos tratamento e sua efetividade são bem conhecidos, 8% é um número muito baixo.

Apesar do amplo conhecimento de que os esteroides inalatórios são a medicação para o controle da asma, vimos que a maioria dos pacientes permaneceu sem o seu uso. O fato de apenas 5,4% dos pacientes com asma controlada estarem em uso de medicação de manutenção nas últimas quatro semanas deve refletir que esse grupo é constituído por pacientes com doença leve, não necessitando de uso contínuo de corticoide inalatório. No entanto, aproximadamente a metade desses pacientes teve de tomar corticoide oral durante alguma crise, o que demonstra que esses pacientes, em alguma época do ano, não estavam

**Tabela 4** – Medicações de alívio utilizadas nas últimas quatro semanas para o controle da asma segundo os pacientes ou seus pais/responsáveis.<sup>a</sup>

Variáveis	Grupos		
	AC (n = 33)	APC (n = 221)	ANC (n = 134)
Nenhuma	4 (12,1)	24 (10,9)	0 (0,0)
Broncodilatador de curta duração	22 (66,7)	158 (71,5)	108 (80,6)
Cl isolado	1 (3,0)	5 (2,3)	6 (4,5)
BLD + Cl	0 (0,0)	7 (3,2)	12 (9,0)
BLD isolado	3 (9,1)	6 (2,7)	0 (0,0)
Aminofilina	2 (6,1)	8 (3,6)	3 (2,2)
Não soube informar	0 (0,0)	8 (3,6)	1 (0,7)
Outros	1 (3,0)	5 (2,3)	4 (3,0)

AC: asma controlada; APC: asma parcialmente controlada; ANC: asma não controlada; Cl: corticoide inalatório; BLD: broncodilatador de longa duração. <sup>a</sup>Valores expressos em n (%).

com a doença controlada. Apenas 19,9% dos pacientes com asma parcialmente controlada e 41,6% daqueles com asma não controlada relataram estar em uso de medicação de manutenção no último mês, a despeito de relatarem o uso de medicação de alívio. No estudo AIM realizado nos EUA em 2009,<sup>(18)</sup> observou-se que o uso de medicação de manutenção no grupo de pacientes com asma controlada naquele país foi maior (32%) do que no Brasil. O uso de corticoide inalatório numa maior proporção de pacientes americanos do que de brasileiros talvez seja a causa da menor taxa de visitas hospitalares e internações dos asmáticos americanos. Do mesmo modo, o uso de medicação de alívio nos EUA foi menor em todos os grupos, o que reforça a ideia de que os pacientes que estão mais frequentemente em uso de medicação de manutenção estão mais bem controlados.<sup>(18)</sup> Em um estudo realizado em um centro de referência para o tratamento da asma pediátrica no Brasil, relatou-se que 45% dos pacientes tinham seus sintomas controlados.<sup>(19)</sup> Isso nos mostra que, mesmo em um centro de referência para o tratamento da asma, apesar de a taxa de controle encontrada ter sido muito maior do que a identificada no presente estudo, o controle da doença só ocorreu em metade dos pacientes.

Em 2003, a taxa de uso de corticoide inalatório na América Latina era de 60%.<sup>(12)</sup> No presente estudo, 15,8% dos pacientes estavam em terapia de manutenção nas últimas quatro semanas, quando avaliados pela medicação em uso. Apesar de essa

taxa estar abaixo do ideal, que seria o uso do corticoide inalatório por todos os pacientes com asma parcialmente controlada ou não controlada, ela é duas vezes e meia mais alta do que a reportada pelo estudo AIRLA, demonstrando uma melhora significativa nessa meta estabelecida pelas diretrizes. O baixo número de pacientes em uso de corticoide inalatório pode refletir duas situações: os médicos não estão prescrevendo a medicação de controle adequadamente, o que está em flagrante desacordo com as diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia<sup>(2)</sup> e de GINA<sup>(8)</sup> e/ou os pacientes estão pouco aderentes à terapia de manutenção, o que demonstraria pouco entendimento sobre a doença e seu tratamento. Quando perguntados se tinham alguma preocupação em usar o corticoide inalatório continuamente, 62,3% dos pacientes responderam afirmativamente, o que nos mostra que a maioria dos pacientes não foi informada ou não compreendeu a importância do tratamento de manutenção da asma. Isso demonstra que é necessária uma maior intervenção educacional, visando esclarecer as dúvidas do paciente quanto à segurança da medicação, seus possíveis efeitos colaterais e seus benefícios em longo prazo. Outros fatores que podem explicar a baixa aderência ao tratamento são a baixa percepção dos sintomas pelo paciente, o difícil acesso às consultas médicas, o custo das medicações e sua posologia.

Um estudo conduzido em um centro de referência para o tratamento de asma grave no estado da Bahia<sup>(20)</sup> em nosso país, no qual foram utilizadas estratégias educacionais, mostrou uma alta aderência do uso de corticoide inalatório (83,8%). Isso mostra que com o uso de estratégias adequadas de educação do paciente é possível alcançar o tratamento ideal. Os fatores relacionados aos pacientes não aderentes naquele estudo foram os efeitos adversos da medicação, o local de residência distante do centro de referência, a dificuldade de pagar pelo transporte até o centro e o regime posológico.<sup>(20)</sup>

Quando analisamos as Tabelas 3 e 4, que mostram as medicações em uso referidas diretamente pelos pacientes, vemos que há uma clara confusão entre terapia de manutenção e de alívio, ou seja, os pacientes têm dificuldades de reconhecer o papel de cada tipo de terapia no tratamento da asma. Alguns pacientes estavam utilizando corticoide inalatório de forma

isolada para o alívio dos sintomas. Ainda mais preocupante, existem pacientes (5,6% e 3,5% dos grupos asma controlada e asma parcialmente controlada, respectivamente) que estavam em uso isolado de  $\beta_2$ -agonista de ação prolongada, o que é absolutamente proscrito no tratamento da asma. Mais uma vez, fica evidente a falta de entendimento por parte dos pacientes sobre a doença e seu tratamento.

O uso de broncodilatador de curta duração de resgate é um dos marcadores de gravidade da asma e, no presente estudo, pode-se perceber que os pacientes com uma maior necessidade de uso da medicação de alívio eram aqueles dos grupos asma parcialmente controlada e asma não controlada. Quando avaliadas as medicações utilizadas para alívio nas últimas quatro semanas, de acordo com a indicação pelo nome da medicação, observamos que houve o uso dessa medicação, nos três grupos, que variou de 66% a 80% (Tabela 4). Isso é mais uma indicação do baixo uso de medicação de manutenção, porque reflete o elevado número de pacientes que utilizaram medicação de alívio. Essa alta taxa de uso de medicação de alívio mostra que eles ainda estavam tendo crises, levando a crer que a dose da medicação de manutenção poderia ser insuficiente. Uma limitação do questionário utilizado em relação ao uso de broncodilatador de curta duração foi que o paciente era questionado apenas se ele utilizou ou não a medicação nas últimas quatro semanas e não a frequência do uso. Esse dado foi levado em consideração de modo parcial para classificar o controle da asma.

Outro marcador de baixo controle da doença, o uso de corticoide oral, mostra a tendência ao seu maior uso nos grupos com doença parcialmente controlada e não controlada. A necessidade de uso de corticoide oral, em todos os grupos, foi maior no Brasil do que nos EUA (asma controlada, 45,9% vs. 15%; asma parcialmente controlada, 40,7% vs. 40%; asma não controlado, 56,2% vs. 45%).<sup>(18)</sup> Em 2009, um estudo brasileiro sobre a educação em asma que acompanhou os pacientes por um período de dois anos mostrou uma associação na redução no uso do corticoide oral com o aumento da aderência ao tratamento de manutenção, ressaltando a importância das intervenções educacionais para o controle da asma.<sup>(20)</sup>

É interessante observar que o número de pacientes no Brasil (41%) que relatou possuir

um plano terapêutico por escrito foi maior do que o de pacientes nos EUA (32%).<sup>(15)</sup> No estudo AIRLA,<sup>(12)</sup> em 2003, observou-se que a proporção de pacientes adultos (38%) que tinham um plano de ação elaborado era muito parecido com o número atual, demonstrando que, apesar das recomendações da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia<sup>(2)</sup> e de GINA,<sup>(8)</sup> não houve progresso em relação a esse tema.

O presente estudo seguiu o mesmo delineamento utilizado no estudo AIM<sup>(16)</sup> e foi similar ao do AIRLA.<sup>(12)</sup> Porém, observamos algumas limitações em nosso estudo. Foram avaliadas apenas quatro cidades brasileiras no estudo, o que pode não representar a realidade brasileira geral. No entanto, é muito difícil abranger toda a população de um país em estudos com esse tipo de delineamento. Entretanto, como cada cidade incluída provém de uma região do país, essa limitação fica atenuada. Outra limitação foi o fato de não ter sido realizada espirometria, exame que também faz parte dos critérios de controle da doença. Porém, uma vez que o objetivo maior do estudo era caracterizar a realidade do paciente e seu dia a dia, a classificação do controle da doença apenas pelo questionário já foi suficiente para mostrar que essa meta ainda não foi obtida no manejo da asma. Por fim, tanto o diagnóstico da asma quanto os demais dados foram obtidos por autorrelato e não retirados de prontuários médicos.

Com esse estudo, concluímos que a grande maioria dos asmáticos brasileiros não apresenta asma adequadamente controlada segundo os critérios da GINA, e devemos atribuir esse baixo controle à baixa utilização da medicação de manutenção. Em consequência, observamos que as medicações de alívio e corticoide oral são muito frequentemente utilizadas pelos pacientes com doença parcialmente controlada ou não controlada. Portanto, maiores esforços devem ser feitos para que o tratamento da asma seja adequadamente prescrito e que a aderência ao plano terapêutico seja atingida.

## Referências

- Murphy KR, Meltzer EO, Blaiss MS, Nathan RA, Stoloff SW, Doherty DE. Asthma management and control in the United States: results of the 2009 Asthma Insight and Management survey. *Allergy Asthma Proc.* 2012; 33(1):54-64.
- Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma 2012. *J Bras Pneumol.* 2012;38(Suppl 1) S1-S46.
- Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet.* 2006;368(9537):733-43. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69283-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69283-0)
- Sole D, Wandalsen GF, Camelo-Nunes IC, Naspitz CK; ISAAC - Brazilian Group. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and atopic eczema among Brazilian children and adolescents identified by the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) - Phase 3. *J Pediatr (Rio J).* 2006;82(5):341-6. <http://dx.doi.org/10.1590/S0021-75572006000600006>
- Amaral LM, Palma PV, Leite IC. Evolution of public policies and programs for asthma control in Brazil from the perspective of consensus guidelines. *J Bras Pneumol.* 2012;38(4):518-25. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132012000400015>
- Neffen H, Baena-Cagnani CE, Malka S, Solé D, Sepúlveda R, Caraballo L, et al. Asthma mortality in Latin America. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 1997;7(4):249-53.
- Pereira ED, Cavalcante AG, Pereira EN, Lucas P, Holanda MA. Asthma control and quality of life in patients with moderate or severe asthma. *J Bras Pneumol.* 2011;37(6):705-11.
- Global Initiative for Asthma (GINA) [homepage on the Internet]. Bethesda: National Heart, Lung and Blood Institute. National Institutes of Health, US Department of Health and Human Services. [cited 2014 Mar 24]. Guidelines - GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Available from: <http://www.ginasthma.com/GuidelineItem.asp?I1=2&I2=1&intId=60>
- Blaiss MS, Nathan RA, Stoloff SW, Meltzer EO, Murphy KR, Doherty DE. Patient and physician asthma deterioration terminology: results from the 2009 Asthma Insight and Management survey. *Allergy Asthma Proc.* 2012;33(1):47-53.
- Szeffler SJ. Advancing asthma care: the glass is only half full! *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(3):485-94. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2011.07.010>
- Nathan RA, Meltzer EO, Blaiss MS, Murphy KR, Doherty DE, Stoloff SW. Comparison of the Asthma in America and Asthma Insight and Management surveys: did asthma burden and care improve in the United States between 1998 and 2009? *Allergy Asthma Proc.* 2012;33(1):65-76.
- Neffen H, Fritscher C, Schacht FC, Levy G, Chiarella P, Soriano JB, et al. Asthma control in Latin America: the Asthma Insights and Reality in Latin America (AIRLA) survey. *Rev Panam Salud Publica.* 2005;17(3):191-7. <http://dx.doi.org/10.1590/S1020-49892005000300007>
- Adams RJ, Fuhlbrigge A, Guilbert T, Lozano P, Martinez F. Inadequate use of asthma medication in the United States: results of the asthma in America national population survey. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;110(1):58-64. <http://dx.doi.org/10.1067/mai.2002.125489>
- Navarro RP, Schaecher KL, Rice GK. Asthma management guidelines: updates, advances, and new options. *J Manag Care Pharm.* 2007;13(6 Suppl D):S3-11; quiz S12-3.
- Maspero JF, Jardim JR, Aranda A, Tassinari C P, Gonzalez-Diaz SN, Sansores RH, et al. Insights, attitudes, and perceptions about asthma and its treatment: findings from

- a multinational survey of patients from Latin America. *World Allergy Organ J.* 2013;6(1):19.
16. Meltzer EO, Blaiss MS, Nathan RA, Doherty DE, Murphy KR, Stoloff SW. Asthma burden in the United States: results of the 2009 Asthma Insight and Management survey. *Allergy Asthma Proc.* 2012;33(1):36-46.
17. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur Respir J.* 1998;12(2):315-35. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.98.12020315>
18. Gold LS, Smith N, Allen-Ramey FC, Nathan RA, Sullivan SD. Associations of patient outcomes with level of asthma control. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012;109(4):260-265.e2.
19. Kinchoku VM, Oliveira IS, Watanabe LA, Fomin AB, Castro AP, Jacob CM, et al. Factors associated with asthma control in a pediatric reference center. *Rev Paul Pediatr.* 2011;29(4):591-8.
20. Santos Pde M, D'Oliveira A Jr, Noblat Lde A, Machado AS, Noblat AC, Cruz AA. Predictors of adherence to treatment in patients with severe asthma treated at a referral center in Bahia, Brazil. *J Bras Pneumol.* 2008;34(12):995-1002.
21. Angelini L, Robles-Ribeiro PG, Carvalho-Pinto RM, Ribeiro M, Cukier A, Stelmach R. Two-year evaluation of an educational program for adult outpatients with asthma. *J Bras Pneumol.* 2009;35(7):618-27.

## ***Sobre os autores***

---

### ***Josiane Marchioro***

Professora Pesquisadora. Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

### ***Mariana Rodrigues Gazzotti***

Professora Pesquisadora. Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

### ***Oliver Augusto Nascimento***

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

### ***Federico Montealegre***

Diretor Médico. Merck, Sharp & Dohme Corp., São Paulo (SP) Brasil.

### ***James Fish***

Global Scientific Affairs. Merck, Sharp & Dohme Corp., São Paulo (SP) Brasil.

### ***José Roberto Jardim***

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

# Original Article

## Utility of the combination of serum highly-sensitive C-reactive protein level at discharge and a risk index in predicting readmission for acute exacerbation of COPD<sup>\*,\*\*</sup>

Utilidade de se combinar o nível sérico de proteína C reativa de alta sensibilidade no momento da alta com um índice de risco para prever a readmissão por exacerbação aguda da DPOC

Chun Chang, Hong Zhu, Ning Shen, Xiang Han, Yahong Chen, Bei He

### Abstract

**Objective:** Frequent readmissions for acute exacerbations of COPD (AECOPD) are an independent risk factor for increased mortality and use of health-care resources. Disease severity and C-reactive protein (CRP) level are validated predictors of long-term prognosis in such patients. This study investigated the utility of combining serum CRP level with the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) exacerbation risk classification for predicting readmission for AECOPD. **Methods:** This was a prospective observational study of consecutive patients hospitalized for AECOPD at Peking University Third Hospital, in Beijing, China. We assessed patient age; gender; smoking status and history (pack-years); lung function; AECOPD frequency during the last year; quality of life; GOLD risk category (A-D; D indicating the greatest risk); and serum level of high-sensitivity CRP at discharge (hsCRP-D). **Results:** The final sample comprised 135 patients. Of those, 71 (52.6%) were readmitted at least once during the 12-month follow-up period. The median (interquartile) time to readmission was 78 days (42-178 days). Multivariate analysis revealed that serum hsCRP-D  $\geq 3$  mg/L and GOLD category D were independent predictors of readmission (hazard ratio = 3.486; 95% CI: 1.968-6.175;  $p < 0.001$  and hazard ratio = 2.201; 95% CI: 1.342-3.610;  $p = 0.002$ , respectively). The ordering of the factor combinations by cumulative readmission risk, from highest to lowest, was as follows: hsCRP-D  $\geq 3$  mg/L and GOLD category D; hsCRP-D  $\geq 3$  mg/L and GOLD categories A-C; hsCRP-D  $< 3$  mg/L and GOLD category D; hsCRP-D  $< 3$  mg/L and GOLD categories A-C. **Conclusions:** Serum hsCRP-D and GOLD classification are independent predictors of readmission for AECOPD, and their predictive value increases when they are used in combination.

**Keywords:** Pulmonary disease, chronic obstructive/epidemiology; Acute disease; Acute-phase proteins; Hospitalization; Patient readmission; Inflammation.

### Resumo

**Objetivo:** Reinternações frequentes por exacerbações agudas da DPOC (EADPOC) são um fator de risco independente para maior mortalidade e uso de recursos de saúde. A gravidade da doença e o nível de proteína C reativa (PCR) são preditores validados do prognóstico em longo prazo para tais pacientes. Investigamos a utilidade da combinação do nível sérico de PCR com a classificação de risco de exacerbação da *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) para prever a readmissão por EADPOC. **Métodos:** Estudo observacional prospectivo de pacientes consecutivos hospitalizados por EADPOC no *Peking University Third Hospital*, in Pequim, China. Avaliamos a idade; gênero, história e carga tabágicas (anos-maço), função pulmonar, frequência de EADPOC no último ano; qualidade de vida; categoria de risco GOLD (A-D, D indicando maior risco); e nível sérico de PCR de alta sensibilidade na alta (PCRs-A). **Resultados:** A amostra final consistiu em 135 pacientes. Desses, 71 (52,6%) foram readmitidos ao menos uma vez durante o período de seguimento de 12 meses. A mediana (intervalo interquartílico) do tempo de readmissão foi de 78 dias (42-178 dias). A análise multivariada revelou que PCRs-A sérico  $\geq 3$  mg/L e categoria GOLD D foram preditores independentes de readmissão (razão de risco = 3,486; IC95%: 1,968-6,175;  $p < 0,001$  e razão de risco = 2,201; IC95%: 1,342-3,610;  $p = 0,002$ , respectivamente). A ordem das combinações dos fatores por risco cumulativo de readmissão, da maior para a menor foi a seguinte: PCRs-A  $\geq 3$  mg/L e categoria GOLD D; PCRs-A  $\geq 3$  mg/L e categorias GOLD A-C; PCRs-A  $< 3$  mg/L e categoria GOLD D; e PCRs-A  $< 3$  mg/L e categorias GOLD A-C. **Conclusões:** O nível sérico de PCRs-A e a classificação GOLD são preditores independentes de readmissão por EADPOC, e seu valor preditivo aumenta quanto usados conjuntamente.

**Descritores:** Doença pulmonar obstrutiva crônica/epidemiologia; Doença aguda; Hospitalização; Readmissão do paciente; Inflamação.

\*Study carried out at the Peking University Third Hospital, Beijing, China.

Correspondence to: Hong Zhu. Peking University Third Hospital, Beijing 100191 China.

Tel. +86-13681071979. E-mail: zhuhongmedsci@163.com

Financial support: This study received financial support from the Chinese Medical Association Special Fund for Research on Chronic Respiratory Diseases (Grant no. 07010440052).

Submitted: 2 September 2013. Accepted, after review: 22 February 2014.

\*\*A versão completa em português deste artigo está disponível em [www.jornaldepneumologia.com.br](http://www.jornaldepneumologia.com.br)

## Introduction

An acute exacerbation of COPD (AECOPD) is characterized by a worsening of respiratory symptoms beyond the normal day-to-day variation, requiring a change in medication.<sup>(1)</sup> Severe AECOPDs require hospital admission and are responsible for up to 70% of COPD-related health care costs.<sup>(2)</sup> After the index AECOPD, patients are at increased risk of readmission.<sup>(3-6)</sup> Frequent readmissions due to AECOPD represent an independent risk factor for increased mortality.<sup>(4)</sup>

Proposed risk factors for readmission following hospitalization for AECOPD include aspects reflecting the underlying COPD severity, such as functional limitation and poor health-related quality of life.<sup>(7)</sup> Because COPD is a systemic disease, multidimensional parameters such as the Body mass index, airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise capacity (BODE) index might be superior to FEV<sub>1</sub> at reflecting COPD severity.<sup>(8)</sup> Although the BODE index can be useful for predicting the need for hospitalization due to COPD,<sup>(9)</sup> patients with impaired mobility are unable to perform the required six-minute walk test. The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) guidelines propose the combined assessment of symptoms, quality of life, spirometry measurements, and history of AECOPDs.<sup>(1)</sup>

One marker of systemic inflammation that is related to COPD prognosis is the serum level of C-reactive protein (CRP).<sup>(10-12)</sup> Increased systemic inflammation during recovery from an AECOPD is associated with recurrence within 50 days.<sup>(10)</sup> Whether serum CRP is a predictor of readmission for AECOPD during longer-term follow-up has yet to be determined.

Here, we investigated whether the GOLD disease severity classification and serum CRP level at discharge are predictors of readmission for AECOPD. We also attempted to determine whether the combination of the two constitutes a better predictor of readmission for AECOPD than does either used in isolation.

## Methods

### Patients

This was a prospective, observational study of consecutive patients admitted to Peking University Third Hospital, a tertiary care center in Beijing,

China, for AECOPD between 1 April of 2010 and 30 September of 2011. For patients admitted more than once during the study period, only the first admission was considered. The diagnosis of COPD was established by post-bronchodilator spirometry, in accordance with the GOLD guidelines.<sup>(1)</sup> We defined AECOPD as acute, sustained worsening of the condition of a patient from a stable state to a level of severity that exceeded the normal day-to-day variation, thus necessitating a change in medication.<sup>(1)</sup> Patients with a history of other respiratory illnesses, such as acute asthma, pulmonary tuberculosis, sleep apnea syndrome, bronchiectasis, or interstitial lung disease, were excluded, as were those for whom a respiratory physician or radiologist identified consolidation (i.e., pneumonia) on a chest X-ray, those not surviving the hospitalization period, and those hospitalized for reasons other than AECOPD. The study protocol was approved by the Research Ethics Committee of Peking University Third Hospital, Beijing (Approval no. IRB00001052-07095), and all participating patients gave written informed consent.

### Clinical variables

At admission, details were collected regarding preadmission COPD management. Spirometry values in the 6 months prior to study inclusion (when the COPD was stable) were obtained from patient records. Additional clinical and demographic data, described below, were obtained 8 weeks after hospital discharge, when the COPD was clinically stable. Disease duration was defined as the total duration of symptoms. Chest X-ray and electrocardiography were used in order to identify cor pulmonale, based on national criteria.<sup>(13)</sup> Active smoking was defined as smoking within the past 6 months. All comorbidities were noted. Dyspnea was assessed using the modified Medical Research Council (mMRC) dyspnea scale.<sup>(14)</sup> Patients completed the COPD Assessment Test (CAT), a questionnaire based on the symptoms experienced on that day. Based on their body mass index (BMI), calculated as weight in kilograms divided by height in meters squared (kg/m<sup>2</sup>), patients were stratified into two groups: underweight (BMI < 20 kg/m<sup>2</sup>); and normal-weight/overweight (BMI ≥ 20 kg/m<sup>2</sup>). The self-reported number of AECOPDs during the last year, which is known to correlate well with the number of AECOPDs

recorded on symptom diary cards,<sup>(15)</sup> was taken as the frequency of AECOPDs.

### ***Classification of patients into GOLD categories***

The GOLD classification stratifies patient risk first on the basis of symptoms, using the degree of dyspnea (mMRC score 0-1 vs.  $\geq 2$ ) or health status (CAT score  $< 10$  vs.  $\geq 10$ ), into two low-symptom categories (A and C) and two high-symptom categories (B and D). The risk of AECOPD is assessed on the basis of the FEV<sub>1</sub>, calculated as a percentage of the predicted value (FEV<sub>1</sub>%:  $< 50\%$  vs.  $\geq 50\%$ ), or the number of AECOPDs in the last year (0-1 vs.  $\geq 2$ ), whichever is higher, and is used in order to stratify patients into two low-risk categories (A and B) and two high-risk categories (C and D).<sup>(1)</sup> Therefore, category A indicates fewer symptoms and less risk; category B indicates more symptoms and less risk; category C indicates fewer symptoms and more risk; and category D indicates more symptoms and more risk.

### ***Blood sampling***

Peripheral venous blood samples (7 mL) were collected from patients at admission (prior to treatment) and at discharge. After centrifugation at  $6,716 \times g$  for 10 min at 4°C, the plasma was separated and stored at -80°C for subsequent analysis.

### ***Determination of serum high-sensitivity CRP levels***

The serum level of high-sensitivity CRP (hsCRP) was measured at discharge by a latex agglutination test in an automated chemistry immuno-analyzer (AU5400; Olympus, Tokyo, Japan) with a detection limit of 0.1 mg/L. Patients were stratified by hsCRP level:  $> 3$  mg/L and  $\leq 3$  mg/L. The 3-mg/L cut-off value has been shown to be a determinant of the long-term prognosis.<sup>(10-12)</sup>

### ***Therapeutic strategy***

In accordance with the GOLD guideline recommendations,<sup>(1)</sup> hospitalized patients were treated with inhaled (nebulized) albuterol, ipratropium bromide, and budesonide, as well as with intravenous prednisolone (30-40 mg/day).

After 4 days of intravenous prednisolone therapy, patients were switched to oral prednisolone, on a 10-14 day tapering schedule. If bacterial infection was suspected (on the basis of patient-reported sputum purulence), antibiotic therapy was initiated and was adjusted depending on antimicrobial susceptibilities, if known.

Mechanical ventilation (non-invasive, whenever possible) was instituted for conditions such as respiratory arrest, decreased level of consciousness, and elevated PaCO<sub>2</sub> despite maximal pharmacological treatment. Decisions regarding admission or transfer to the ICU were made by the hospital staff. Cases of stable COPD were managed in accordance with the GOLD guidelines.<sup>(1)</sup>

### ***Follow-up***

Patients were followed from the day of discharge until readmission or through August of 2012 if readmission did not occur. The primary outcome measure was time to readmission for AECOPD.

In monthly telephone interviews, patients were monitored to document the occurrence of AECOPDs and hospitalizations and completed a short questionnaire to assess any changes in respiratory symptoms and medical interventions during the past month. Patients were encouraged to report to their attending physicians whenever they experienced symptom worsening. An event-based AECOPD was confirmed if patients experienced worsening of at least one key symptom, plus a change in at least one of three medications (antibiotics, corticosteroids, or bronchodilators). The end of an AECOPD episode was defined as an improvement in symptoms (to their pre-AECOPD status or not) and symptom stabilization for at least 3 days. To distinguish relapse (symptom fluctuation during the same episode) from recurrence, readmissions within 14 days of the previous discharge were excluded from the final analysis. The need for hospitalization was determined in accordance with the GOLD guidelines.<sup>(1)</sup>

### ***Statistical analysis***

Continuous variables are presented as median (interquartile range), and categorical variables are presented as absolute numbers and percentages. Descriptive statistics for the primary end points

were determined by generating Kaplan-Meier curves of the time-to-event data. Univariate analysis of potential risk factors for the primary end points was performed with a log-rank test.

The time from discharge to first readmission for an AECOPD was used as the outcome variable in a Cox proportional hazards model. In the univariate analysis, significant predictors were entered in a stepwise fashion into a Cox proportional hazards model, in order to test the independent effect of each candidate risk factor.

Statistical analyses were performed using the Statistical Package for the Social Sciences, version 13.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Values of  $p < 0.05$  were considered statistically significant.

## Results

A total of 191 eligible patients were initially recruited. Of those, 14 (7.3%) did not survive to complete the recruitment process and 13 (6.7%) died during follow-up without having been readmitted for AECOPD; those patients were excluded from the analysis of risk factors for AECOPD readmission. An additional 7 patients (3.6%) were lost to follow-up, and 22 patients (11.4%) were readmitted within 14 days of discharge, therefore being excluded from the final analysis to distinguish between relapse and recurrence. Consequently, 135 patients were included in the final analysis, and their characteristics are shown in Table 1.

In the study sample as a whole, the median serum hsCRP level was significantly lower on the day of discharge than at admission (3.2 mg/L [2.0-5.6 mg/L] vs. 7.8 mg/L [6.6-12.2 mg/L];  $Z = -9.319$ ,  $p < 0.001$ ).

Patients were followed for a median of 284 days (76-408 days). There were 71 patients (52.6%) who were readmitted at least once during the follow-up period. The median time to readmission was 78 days (42-178 days).

In the univariate analysis, a serum hsCRP level  $\geq 3$  mg/L at discharge, advanced age,  $\geq 2$  AECOPDs in the last year,  $FEV_1\% < 50\%$ , a CAT score  $\geq 10$ , and being in GOLD category D were all associated with a significantly increased risk of AECOPD readmission (Table 2).

In the multivariate analysis, we used two models that differed in their consideration of serum hsCRP level: model 1, in which serum hsCRP was treated as a continuous variable; and model 2, in which it was classified into

two categories ( $\geq 3$  mg/L and  $< 3$  mg/L). The results of the multivariate analysis showed that the serum hsCRP level at discharge (considered as either a continuous or categorical variable) and being in GOLD category D both remained as independent predictors of a higher risk of readmission for AECOPD (Table 3). In patients discharged after being treated for an AECOPD, the combination of a serum hsCRP level  $\geq 3$  mg/L at discharge and being in GOLD category D predicted a higher risk of readmission for AECOPD than did any other combination of the (presence or absence) two factors (Figure 1).

**Table 1** – Patient characteristics at baseline.

Characteristic	(n = 135)
Male gender, n (%)	119 (88.1)
Age (years), median (range)	66 (60-74)
Current smoker, n (%)	44 (32.6)
Pack years, median (range)	15 (11-27)
Duration of COPD (years), median (range)	9 (4-23)
Cor pulmonale, n (%)	49 (36.3)
FEV <sub>1</sub> (% predicted), median (range)	47 (43-55)
CAT score, median (range)	16 (7-23)
mMRC score, median (range)	2 (1-3)
Number of AECOPDs in the last year, median (range)	2 (1-3)
GOLD category	
A, n (%)	24 (17.8)
B, n (%)	22 (16.3)
C, n (%)	22 (16.3)
D, n (%)	67 (49.6)
BMI (kg/m <sup>2</sup> ), median (range)	22.5 (18.7-26.5)
Comorbidities	
Arterial hypertension, n (%)	41 (30.4)
Ischemic heart disease, n (%)	28 (20.7)
Diabetes, n (%)	20 (14.8)
Congestive heart failure, n (%)	15 (11.1)
Renal disease, n (%)	9 (6.7)
Hepatic disease, n (%)	6 (4.4)
Cerebrovascular disease, n (%)	6 (4.4)
Pre-admission therapy for COPD	
Home oxygen therapy, n (%)	32 (23.7)
Corticosteroid therapy, n (%)	75 (55.6)
Inhaled corticosteroid <sup>a</sup> , n (%)	64 (85.3)
Oral corticosteroid <sup>b</sup> , n (%)	11 (14.7)

CAT, COPD Assessment Test; mMRC, modified Medical Research Council (dyspnea scale); AECOPD: acute exacerbation of COPD; and BMI, body-mass index. <sup>a</sup>Fluticasone propionate at  $\geq 500$   $\mu$ g/day for more than 12 months. <sup>b</sup>Any oral corticosteroid used on a regular basis (treatment for more than 3 months with prednisone at 7.5 mg/day, or equivalent).

## Discussion

The main findings of this prospective study of patients hospitalized for AECOPD are that

being in GOLD category D and having an elevated serum hsCRP level at discharge are independent predictors of the risk of readmission for AECOPD, and that the combination of serum hsCRP level  $\geq 3$

**Table 2** – Univariate analysis of risk factors for readmission for acute exacerbation of COPD.

Factor			p
	No readmission (n = 64)	Readmission (n = 71)	
Serum hsCRP at discharge			0.000
< 3 mg/L, n (%)	45 (70.3)	16 (22.5)	
$\geq 3$ mg/L, n (%)	19 (29.7)	55 (77.5)	
GOLD category			0.000
A-C, n (%)	44 (68.8)	24 (33.8)	
D, n (%)	20 (31.3)	47 (66.2)	
Age (years), median (range)	64 (58-70)	68 (62-75)	0.017
FEV <sub>1</sub> (% of predicted)			0.002
$\geq 50\%$ , n (%)	39 (60.9)	24 (33.8)	
< 50%, n (%)	25 (39.1)	47 (66.2)	
Number of AECOPDs in the last year			0.000
< 2, n (%)	47 (73.4)	40 (56.3)	
$\geq 2$ , n (%)	17 (26.6)	31 (43.4)	
CAT score			0.003
< 10, n (%)	30 (46.9)	16 (22.5)	
$\geq 10$ , n (%)	34 (53.1)	55 (77.5)	
BMI			0.494
< 20 kg/m <sup>2</sup> , n (%)	19 (29.7)	25 (35.2)	
$\geq 20$ kg/m <sup>2</sup> , n (%)	45 (70.3)	46 (64.8)	
mMRC score			0.385
$\geq 2$ , n (%)	39 (60.9)	38 (53.5)	
< 2, n (%)	25 (39.1)	33 (46.5)	
Pre-admission therapy for COPD			
Home oxygen therapy			0.379
Yes, n (%)	13 (20.3)	19 (26.8)	
No, n (%)	51 (79.7)	52 (73.2)	
Corticosteroid therapy			
Inhaled corticosteroid <sup>a</sup> , n (%)	30 (46.9)	34 (47.9)	0.906
Oral corticosteroid <sup>b</sup> , n (%)	3 (4.7)	8 (11.3)	0.163
Cor pulmonale			0.061
Yes, n (%)	18 (28.1)	31 (43.4)	
No, n (%)	46 (71.9)	40 (56.3)	
Comorbidities			
Arterial hypertension, n (%)	18 (28.1)	23 (32.4)	0.59
Ischemic heart disease, n (%)	11 (17.2)	17 (23.9)	0.334
Diabetes, n (%)	12 (18.8)	8 (11.3)	0.222
Congestive heart failure, n (%)	7 (10.9)	8 (11.3)	0.951
Renal disease, n (%)	4 (6.3)	5 (7.0)	1.000
Current smoking			0.248
Yes, n (%)	24 (37.5)	20 (28.2)	
No, n (%)	40 (62.5)	51 (71.8)	

hsCRP: high-sensitivity C-reactive protein; AECOPD: acute exacerbation of COPD; CAT, COPD Assessment Test; BMI, body-mass index; and mMRC, modified Medical Research Council (dyspnea scale). <sup>a</sup>Fluticasone propionate at  $\geq 500$   $\mu$ g/day for more than 12 months. <sup>b</sup>Any oral corticosteroid used on a regular basis (treatment for more than 3 months with prednisone at 7.5 mg/day, or equivalent).

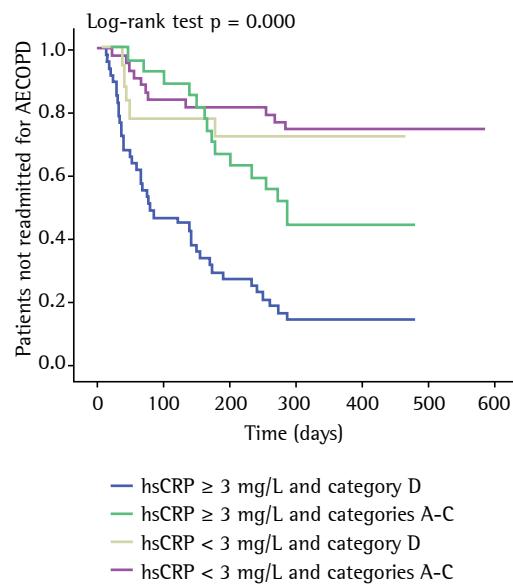
mg/L at discharge and being in GOLD category D disease severity is predictive of a much higher risk of readmission than the presence of either factor alone. We propose that combined analysis of these risk factors will allow for better stratification of the risk of readmission for AECOPD.

The high AECOPD readmission rate observed in our study (52.6%), which is similar to those reported previously,<sup>[3,16]</sup> demonstrates the weight of the socioeconomic burden of COPD. Because recurrent hospital admissions for AECOPD constitute an independent risk factor for increased mortality,<sup>[4]</sup> it is clinically important to identify patients at increased risk of readmission, which can allow early implementation of preventive strategies.

Indices related to the severity of the underlying COPD are independent predictors of readmission, including the number of prior admissions for AECOPD,<sup>[3,5,6,17-20]</sup> FEV<sub>1</sub>,<sup>[1,3,5,18,21]</sup> and quality of life.<sup>[22]</sup> There is growing recognition that COPD is a multidimensional disease.<sup>[1,23,24]</sup> Multidimensional grading systems seem to offer better insight into outcomes such as survival and the need for hospitalization.<sup>[9,25,26]</sup> Although the BODE index is the most widely studied multidimensional score,<sup>[8]</sup> we used the GOLD classification in order to avoid any bias related to the exclusion of patients with impaired mobility who would be unable to perform the six-minute walk test. The GOLD classification does not require sophisticated technology and can be applied in any clinical situation or location.<sup>[11]</sup> To our knowledge, this is the first study to show an association between the GOLD classification and the risk of readmission for AECOPD.

Serum CRP level is considered a valid biomarker of systemic inflammation in patients with COPD, as well as a predictor of poor COPD prognosis.<sup>[10-12]</sup> A serum CRP level > 3 mg/L has been shown to be an independent predictor of future COPD-

related hospitalization and death.<sup>[12]</sup> In addition, all-cause mortality and the annual incidence of moderate/severe AECOPDs are higher in patients with elevated systemic inflammatory biomarkers.<sup>[27]</sup> Persistently elevated serum CRP during recovery from an AECOPD is associated with AECOPD recurrence within 50 days.<sup>[10]</sup> In our study, serum hsCRP during the recovery period was significantly associated with readmission due



**Figure 1** – Kaplan-Meier curves showing readmission for acute exacerbation of COPD (AECOPD) during the 12-month follow-up period after the index AECOPD. The curves for readmission are presented for the four subgroups of the patient cohort, categorized on the basis of the patient serum level of high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) at discharge and the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) risk category. The order of the groups, ranked from highest to lowest readmission rate ( $p < 0.001$ ), was as follows: serum hsCRP  $\geq 3$  mg/L and GOLD category D; serum hsCRP  $\geq 3$  mg/L and GOLD categories A-C; serum hsCRP  $< 3$  mg/L and GOLD category D; and serum hsCRP  $< 3$  mg/L and GOLD categories A-C.

**Table 3** – Cox proportional hazards models of risk factors for readmission for acute exacerbation of COPD.

Model	Variable	p	OR	95% CI
1	Serum hsCRP level at discharge (continuous)	0.000	1.173	1.084-1.269
	GOLD category D vs. GOLD categories A-C	0.001	2.330	1.413-3.843
2	Serum hsCRP level at discharge ( $\geq 3$ mg/L vs. $< 3$ mg/L)	0.000	3.486	1.968-6.175
	GOLD category D vs. GOLD categories A-C	0.002	2.201	1.342-3.610

hsCRP: high-sensitivity C-reactive protein; and GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.

to AECOPD, after adjustment for age, FEV<sub>1</sub>%, CAT score, frequency of AECOPDs in the last year, and GOLD category.

A previous study found that treatment with fluticasone, with or without salmeterol, was not associated with significant effects on inflammatory biomarkers (CRP or IL-6) in patients with COPD.<sup>(28)</sup> Further interventional studies are needed in order to determine whether therapies targeted at patients with a high hsCRP level at discharge can reduce or prevent readmissions for AECOPD, thereby decreasing morbidity, mortality, and health care costs.

In the present study, we stratified patients hospitalized for AECOPD by readmission risk, from highest to lowest ( $p < 0.001$ ), as follows: hsCRP  $\geq 3$  mg/L and being in GOLD category D; hsCRP  $\geq 3$  mg/L and being in GOLD categories A-C; hsCRP  $< 3$  mg/L and being in GOLD category D; hsCRP  $< 3$  mg/L and being in GOLD categories A-C. This is consistent with a previous report identifying the combination of low serum CRP and a low BODE score as a better predictor of survival than either parameter alone.<sup>(29)</sup> Our study thus indicates that combining a systemic inflammatory marker with multidimensional disease severity grading is superior at predicting readmission for AECOPD than is either factor alone.

The results of the present study underscore the importance of patient follow-up (e.g., through routine determination of the serum hsCRP level at discharge). The components of the GOLD grading system can be easily acquired in many health care settings and could be integrated into the follow-up of discharged patients at no additional cost. Hence, the combination of the GOLD classification and serum hsCRP level at discharge could be used routinely in clinical practice to risk stratify patients hospitalized for AECOPD.

One strength of the present study is its prospective design. The loss rate during follow-up was very low. An obvious limitation of our study is that it involved only a modest number of patients treated at a single facility, and our findings therefore cannot be generalized without further confirmation in studies involving larger numbers of patients recruited from multiple facilities. Another limitation is that some readmissions during follow-up might have represented relapses of previous AECOPDs rather than new AECOPDs. However, we attempted to minimize

that problem by not considering readmissions occurring within 14 days of the previous discharge. Yet another potential limitation is that the CAT and mMRC scores were acquired during stable convalescence (8 weeks after discharge), and we therefore cannot exclude the possibility that the treatments administered during hospitalization had prolonged effects on those scores. However, that is unlikely to have interfered with the interpretation of our results, because the AECOPD treatment was standardized. In addition, a previous study reported a median time for the CAT score to return to baseline of 11 days (4.5-17 days).<sup>(15)</sup> Another factor that might have influenced the risk of readmission was patient adherence to treatment, although regular monthly follow-up is likely to have improved adherence. Furthermore, certain markers thought to reflect AECOPD severity were not evaluated. However, those markers are more important predictors of in-hospital mortality than of mortality after discharge or of readmission.<sup>(7)</sup>

In summary, our data confirm the supposition that serum hsCRP level at discharge and GOLD category are independent predictors of readmission for AECOPD. A serum hsCRP level  $\geq 3$  mg/L at discharge and being in GOLD category D indicated the highest risk of readmission. Additional cohort studies involving larger sample sizes will determine the validity of our results.

## References

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Bethesda: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; 2011.
2. Halpern MT, Stanford RH, Borker R. The burden of COPD in the U.S.A.: results from the Confronting COPD survey. *Respir Med*. 2003;97 Suppl C:S81-9. [http://dx.doi.org/10.1016/S0954-6111\(03\)80028-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0954-6111(03)80028-8)
3. Garcia-Aymerich J, Farrero E, Felez MA, Izquierdo J, Marrades RM, Anto JM, et al. Risk factors of readmission to hospital for a COPD exacerbation: a prospective study. *Thorax*. 2003;58(2):100-5. <http://dx.doi.org/10.1136/thorax.58.2.100> PMid:12554887 PMCid:PMC1746561
4. Soler-Cataluna JJ, Martinez-Garcia MA, Roman Sanchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60(11):925-31. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2005.040527> PMid:16055622 PMCid:PMC1747235
5. Roberts CM, Lowe D, Bucknall CE, Ryland I, Kelly Y, Pearson MG. Clinical audit indicators of outcome following admission to hospital with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2002;57(2):137-41. <http://dx.doi.org/10.1136/thorax.57.2.137> PMid:11828043 PMCid:PMC1746248

6. Chu CM, Chan VL, Lin AW, Wong IW, Leung WS, Lai CK. Readmission rates and life threatening events in COPD survivors treated with non-invasive ventilation for acute hypercapnic respiratory failure. *Thorax*. 2004;59(12):1020-5. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2004.024307> PMid:15563699 PMCid:PMC1746916
7. Steer J, Gibson GJ, Bourke SC. Predicting outcomes following hospitalization for acute exacerbations of COPD. *QJM*. 2010;103(11):817-29. <http://dx.doi.org/10.1093/qjmed/hcq126> PMid:20660633
8. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004;350(10):1005-12. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa021322> PMid:14999112
9. Ong KC, Earnest A, Lu SJ. A multidimensional grading system (BODE index) as predictor of hospitalization for COPD. *Chest*. 2005;128(6):3810-6. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.128.6.3810> PMid:16354849
10. Perera WR, Hurst JR, Wilkinson TM, Sapsford RJ, Mullerova H, Donaldson GC, et al. Inflammatory changes, recovery and recurrence at COPD exacerbation. *Eur Respir J*. 2007;29(3):527-34. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00092506> PMid:17107990
11. Man SF, Connell JE, Anthonisen NR, Wise RA, Tashkin DP, Sin DD. C-reactive protein and mortality in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2006;61(10):849-53. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2006.059808> PMid:16738034 PMCid:PMC2104755
12. Dahl M, Vestbo J, Lange P, Bojesen SE, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. C-reactive protein as a predictor of prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(3):250-5. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200605-713OC> PMid:17053205
13. National Cooperative Group of cor pulmonale. Cor pulmonale diagnosis standard. *Shanxi Medical Journal*. 1982;11(1):35-37.
14. Mahler DA, Wells CK. Evaluation of clinical methods for rating dyspnea. *Chest*. 1988;93(3):580-6. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.93.3.580>
15. Mackay AJ, Donaldson GC, Patel AR, Jones PW, Hurst JR, Wedzicha JA. Usefulness of the Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test to evaluate severity of COPD exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(11):1218-24. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201110-1843OC> PMid:22281834
16. Bahadori K, Fitzgerald JM, Levy RD, Fera T, Swiston J. Risk factors and outcomes associated with chronic obstructive pulmonary disease exacerbations requiring hospitalization. *Can Respir J*. 2009;16(4):e43-9. PMid:19707601 PMCid:PMC2734440
17. McGhan R, Radcliff T, Fish R, Sutherland ER, Welsh C, Make B. Predictors of rehospitalization and death after a severe exacerbation of COPD. *Chest*. 2007;132(6):1748-55. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.06-3018> PMid:17890477
18. Murata GH, Gorby MS, Kapsner CO, Chick TW, Halperin AK. A multivariate model for predicting hospital admissions for patients with decompensated chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med*. 1992;152(1):82-6. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.1992.0400130104012> PMid:1728933
19. Almagro P, Barreiro B, Ochoa de Echaguen A, Quintana S, Rodriguez Carballera M, Heredia JL, et al. Risk factors for hospital readmission in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*. 2006;73(3):311-7. <http://dx.doi.org/10.1159/000088092> PMid:16155352
20. Lau AC, Yam LY, Poon E. Hospital re-admission in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2001;95(11):876-84. <http://dx.doi.org/10.1053/rmed.2001.1180> PMid:11716201
21. Cao Z, Ong KC, Eng P, Tan WC, Ng TP. Frequent hospital readmissions for acute exacerbation of COPD and their associated factors. *Respirology*. 2006;11(2):188-95. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1843.2006.00819.x>
22. Osman IM, Godden DJ, Friend JA, Legge JS, Douglas JG. Quality of life and hospital re-admission in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1997;52(1):67-71. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.52.1.67> PMid:9039248 PMCid:PMC1758400
23. van den Bemt L, Schermer TR. Multicomponent staging indices for chronic obstructive pulmonary disease in daily patient care: what's the yield? *Int J Clin Pract*. 2010;64(11):1475-9. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1742-1241.2010.02434.x> PMid:20846194
24. Han MK, Agusti A, Calverley PM, Celli BR, Criner G, Curtis JL, et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(5):598-604. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200912-1843CC> PMid:20522794
25. Dijk WD, Bemt Lv, Haak-Rongen Sv, Bischoff E, Weel Cv, Veen JC, et al. Multidimensional prognostic indices for use in COPD patient care. A systematic review. *Respir Res*. 2011;12:151. <http://dx.doi.org/10.1186/1465-9921-12-151> PMid:22082049 PMCid:PMC3228786
26. Oga T, Tsukino M, Hajiro T, Ikeda A, Nishimura K. Predictive properties of different multidimensional staging systems in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2011;6:521-6. <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S24420> PMid:22069363 PMCid:PMC3206768
27. Agusti A, Edwards LD, Rennard SI, MacNee W, Tal-Singer R, Miller BE, et al. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype. *PLoS One*. 2012;7(5):e37483. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0037483> PMid:22624038 PMCid:PMC356313
28. Sin DD, Man SF, Marcinuk DD, Ford G, Fitzgerald M, Wong E, et al. The effects of fluticasone with or without salmeterol on systemic biomarkers of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(11):1207-14. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200709-1356OC> PMid:18310480
29. Liu SF, Wang CC, Chin CH, Chen YC, Lin MC. High value of combined serum C-reactive protein and BODE score for mortality prediction in patients with stable COPD. *Arch Bronconeumol*. 2011;47(9):427-32. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbr.2011.04.010> PMid:21821335

## About the authors

### Chun Chang

Pulmonologist. Department of Respiratory Medicine, Peking University Third Hospital, Beijing, China.

***Hong Zhu***

Pulmonologist. Department of Respiratory Medicine, Peking University Third Hospital, Beijing, China.

***Ning Shen***

Pulmonologist. Department of Respiratory Medicine, Peking University Third Hospital, Beijing, China.

***Xiang Han***

Pulmonologist. Department of Respiratory Medicine, Peking University Third Hospital, Beijing, China.

***Yahong Chen***

Pulmonologist. Department of Respiratory Medicine, Peking University Third Hospital, Beijing, China.

***Bei He***

Pulmonologist. Department of Respiratory Medicine, Peking University Third Hospital, Beijing, China.

# Artigo Original

## Barreiras associadas à menor atividade física em portadores de DPOC\*

Barriers associated with reduced physical activity in COPD patients

Priscila Batista Amorim, Rafael Stelmach, Celso Ricardo Fernandes Carvalho, Frederico Leon Arrabal Fernandes, Regina Maria Carvalho-Pinto, Alberto Cukier

### Resumo

**Objetivo:** Avaliar a capacidade de portadores de DPOC em realizar atividades de vida diária (AVD), identificar barreiras que impedem a sua realização, e correlacionar essas barreiras com gravidade da dispneia, teste de caminhada de seis minutos (TC6) e um escore de limitação de AVD. **Métodos:** Nos pacientes com DPOC e controles saudáveis pareados por idade, o número de passos, a distância percorrida e o tempo de caminhada foram registrados por um acelerômetro tridimensional durante sete dias consecutivos. Um questionário de barreiras percebidas e a escala *London Chest Activity of Daily Living* (LCADL) foram utilizados para identificar os fatores que impedem a realização de AVD. A dispneia foi medida por duas escalas distintas, e a capacidade física submáxima foi determinada com base no TC6. **Resultados:** Foram avaliados 40 sujeitos com DPOC e 40 controles. Os pacientes com DPOC, comparados aos controles, realizaram menor tempo de caminhada ( $68,5 \pm 25,8$  min/dia vs.  $105,2 \pm 49,4$  min/dia;  $p < 0,001$ ), menor distância caminhada ( $3,9 \pm 1,9$  km/dia vs.  $6,4 \pm 3,2$  km/dia;  $p < 0,001$ ) e menor número de passos/dia. As principais barreiras referidas para realização de AVD foram falta de estrutura, influência social e falta de vontade. A distância caminhada no TC6 correlacionou-se com os resultados do acelerômetro, mas não os resultados da LCADL. **Conclusões:** Portadores de DPOC são menos ativos quando comparados a adultos saudáveis com idade comparável. O sedentarismo e as barreiras para a realização de AVD têm implicações imediatas na prática clínica, exigindo medidas precoces de intervenção.

**Descriptores:** Doença pulmonar obstrutiva crônica; Atividades cotidianas; Tolerância ao exercício.

### Abstract

**Objective:** To evaluate the ability of COPD patients to perform activities of daily living (ADL); to identify barriers that prevent these individuals from performing ADL; and to correlate those barriers with dyspnea severity, six-minute walk test (6MWT), and an ADL limitation score. **Methods:** In COPD patients and healthy, age-matched controls, the number of steps, the distance walked, and walking time were recorded with a triaxial accelerometer, for seven consecutive days. A questionnaire regarding perceived barriers and the London Chest Activity of Daily Living (LCADL) scale were used in order to identify the factors that prevent the performance of ADL. The severity of dyspnea was assessed with two scales, whereas submaximal exercise capacity was determined on the basis of the 6MWT. **Results:** We evaluated 40 COPD patients and 40 controls. In comparison with the control values, the mean walk time was significantly shorter for COPD patients ( $68.5 \pm 25.8$  min/day vs.  $105.2 \pm 49.4$  min/day;  $p < 0.001$ ), as was the distance walked ( $3.9 \pm 1.9$  km/day vs.  $6.4 \pm 3.2$  km/day;  $p < 0.001$ ). The COPD patients also walked fewer steps/day. The most common self-reported barriers to performing ADL were lack of infrastructure, social influences, and lack of willpower. The 6MWT distance correlated with the results obtained with the accelerometer but not with the LCADL scale results. **Conclusions:** Patients with COPD are less active than are healthy adults of a comparable age. Physical inactivity and the barriers to performing ADL have immediate implications for clinical practice, calling for early intervention measures.

**Keywords:** Pulmonary disease, chronic obstructive; Activities of daily living; Exercise tolerance.

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

Endereço para correspondência: Rafael Stelmach. Avenida Enéas de Carvalho Aguiar, 44, 5º Andar, Pneumologia, CEP 05403-000, São Paulo, SP, Brasil.

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

Apóio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 8/5/2014. Aprovado, após revisão, em 7/8/2014.

## Introdução

Existem vários motivos para a população normal e a de pacientes se manterem sedentários. Fatores comuns incluem os avanços tecnológicos que têm influenciado o cotidiano, incluindo a forma de transporte urbano; a falta de tempo; o sobrepeso; as variações climáticas; a falta de suporte social; e a falta de motivação.<sup>(1)</sup> O benefício da atividade física é reconhecido na prevenção de moléstias crônicas, como hipertensão arterial sistêmica, insuficiência coronariana, diabetes, osteoporose, ansiedade e depressão.<sup>(2)</sup>

O sedentarismo de pacientes com DPOC ficou demonstrado por um estudo pelo qual a atividade física foi avaliada objetivamente pelo uso de um acelerômetro.<sup>(3)</sup> Os autores demonstraram que os pacientes despendem menos tempo andando ou em pé, quando comparados a voluntários idosos sedentários. Em pacientes de diferentes graus de gravidade de DPOC,<sup>(4)</sup> mostrou-se que, nos estágios mais leves da doença, esses reduzem sua atividade em relação a fumantes sem DPOC. Um grupo de autores<sup>(5)</sup> demonstrou ainda que 23% dos brasileiros contra a metade dos austriacos não atingiram o limite de 30 minutos de caminhada por dia, índice mínimo de nível de atividade recomendado.<sup>(1)</sup> O nível de atividade física do portador de DPOC brasileiro ainda é pouco estudado.

O conhecimento sobre os determinantes e os resultados de um programa de atividade física em pacientes com DPOC permite projetar intervenções para orientar futuras pesquisas e melhorar o manejo desses pacientes. Em uma revisão sistemática sobre esses determinantes nessa população,<sup>(6)</sup> foram encontrados estudos sobre fatores clínicos, funcionais e sociodemográficos, assim como em relação ao estilo de vida. A revisão critica a qualidade das evidências encontradas nos estudos transversais não controlados que não permitiram uma associação causal ou que levaram a resultados inconsistentes, exceto em relação à diminuição de exacerbações e da mortalidade.<sup>(6)</sup>

Comparações entre diferentes populações indicam que os fatores limitantes a atividades de vida diária (AVD) não são homogêneos. Em um estudo realizado com uma população sul-americana idosa, houve a adesão de 42,6% a uma intervenção que incentivava as AVD. Os fatores que influenciaram a adesão foram variados: morbidades, pobreza e violência urbana diminuíam a adesão, enquanto aposentadoria, história de

prática de atividade física e existência de áreas verdes na vizinhança a aumentavam.<sup>(7)</sup> Portadores de DPOC relataram um grau de incapacidade para a realização de AVD de duas a quatro vezes maior do que não portadores em estudo populacional de pacientes com idade entre 40 e 79 anos. Ter idade avançada, ter condições precárias de saúde e sofrer de ansiedade e/ou depressão foram fatores relacionados a maior probabilidade de incapacidade.<sup>(8)</sup> Numa amostra de 9.415 adultos nos EUA, dos quais 9,6% diziam ser portadores de DPOC, 44,3% (vs. 27,5% daqueles sem autorrelato de DPOC) tinham pelos menos uma dificuldade para a realização de AVD, principalmente aquelas de ordem prática/instrumental (60% as referiam), levando a um menor engajamento nas atividades sociais e uma maior probabilidade de morte.<sup>(9)</sup> Esses dados sugerem que é necessário identificar essas barreiras em cada população para aumentar a chance de sucesso de programas de incentivo à realização de AVD.

Em uma revisão sistemática realizada com o propósito de avaliar barreiras e fatores facilitadores para a realização de atividades físicas em pacientes com DPOC, incluindo a reabilitação pulmonar, encontrou-se um número pequeno de estudos. A maioria deles era qualitativo (70%) e com problemas metodológicos, como amostra pequena e descrição inadequada dos dados e/ou de sua análise.<sup>(10)</sup> As principais barreiras identificadas foram a mudança do status de saúde, problemas pessoais, falta de apoio, fatores externos, tabagismo e barreiras dos próprios programas. Em um dos estudos incluídos na revisão sistemática,<sup>(10,11)</sup> a dificuldade de participação em programas de reabilitação após a internação por exacerbação de DPOC foi justificada pela plethora de barreiras encontradas. Entretanto, como a maior parte das barreiras identificadas é subjetiva, derivada de entrevistas, é difícil utilizá-las comparando-se grupos diferentes. De fato, pouco se sabe sobre as barreiras que impedem a população de DPOC tornar-se mais ativa ou como mensurá-las.<sup>(12)</sup>

Os portadores de DPOC se beneficiam da manutenção de atividade física adequada. O aumento da capacidade de exercício, a melhora da dispneia, assim como dos aspectos psicoemocionais e da qualidade de vida, a menor procura a serviços de emergência<sup>(2)</sup> e a redução dos riscos de exacerbação foram alguns dos benefícios referidos. O novo consenso de reabilitação pulmonar estabeleceu que o aumento do nível

de atividade física é uma meta a ser perseguida em DPOC.<sup>(12)</sup> Diminuir a dispneia e aumentar a distância e o tempo de caminhada, fatores diretamente relacionados ao menor nível de atividade, são desfechos desejados. Acelerômetros e pedômetros podem ser utilizados para facilitar o planejamento para o aumento da realização de AVD.<sup>(13)</sup>

No presente estudo, as hipóteses foram as seguintes: portadores de DPOC realizam menos atividades físicas no dia a dia do que controles com o mesmo perfil demográfico e que esse fato não apenas se associa a sintomas ou a limitação funcional, mas também a barreiras psicológicas, sociais e culturais. Nossa objetivo foi conhecer o nível de realização de AVD nessa população, as barreiras e limitações que impedem esses pacientes de serem mais ativos fisicamente para, futuramente, elaborar um programa efetivo de estímulo a atividade física.

## Métodos

Pacientes portadores de DPOC<sup>(14)</sup> foram recrutados do ambulatório de pneumologia do nosso hospital. Paralelamente, idosos saudáveis foram selecionados para compor o grupo controle, sendo uma parcela desse grupo de cônjuges dos portadores de DPOC e outra proveniente do ambulatório de geriatria. Os critérios de inclusão para os portadores de DPOC foram ter idade  $\geq 50$  anos, apresentar VEF<sub>1</sub>  $\leq 60\%$  do valor previsto antes do uso de broncodilatador, apresentar uma relação VEF<sub>1</sub>/CVF  $< 0,70$  e estar em uso de medicação estável nos últimos 30 dias.

Foram excluídos do protocolo pacientes que apresentaram exacerbação clínica nos últimos 30 dias, os dependentes de oxigenoterapia domiciliar prolongada, que apresentassem alterações musculoesqueléticas, cognitivas e mentais que impedissem o preenchimento de questionários e/ou realização dos testes, e os que apresentassem limitada mobilidade ou outra comorbidade maior. Os voluntários do grupo controle foram incluídos pareados por sexo e idade com o grupo de estudo. Todos negavam ser portadores de quaisquer doenças pulmonares e apresentavam resultados normais na prova de função pulmonar.

O estudo foi aprovado pela comissão de ética em pesquisa da instituição, e todos os participantes aceitaram participar da pesquisa e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Durante a primeira visita, foram realizados os seguintes procedimentos:

- a) Para avaliar a gravidade da dispneia basal, foram aplicados a escala modificada do *Medical Research Council* (mMRC), que varia de 0 a 4 pontos (quanto maior o valor, pior o grau de dispneia),<sup>(15)</sup> e o *Baseline Dyspnea Index* (BDI),<sup>(16)</sup> que inclui três domínios: dispneia para esforços fixos usuais, dispneia para atividades de trabalho e dispneia para esforços mais intensos. Esses domínios são avaliados por meio de notas que podem variar de 0 a 4 e cujo resultado final varia de nota 0 (dispneia máxima) a 12 (sem falta de ar).<sup>(16)</sup>
- b) Para medir a realização de AVD objetivamente, os participantes da pesquisa foram instruídos a usar um acelerômetro (PowerWalker; Yamax, Tóquio, Japão) com sensor tridimensional no bolso da calça ou da camisa.<sup>(17)</sup> Esse equipamento registra o número de passos, a distância em quilômetros e o tempo de caminhada. Os participantes foram orientados a utilizá-lo diariamente durante 7 dias consecutivos, retirando-o apenas na hora do banho e à noite ao dormir.
- c) Foi aplicado o questionário de barreiras percebidas, que avalia sete barreiras que impedem o paciente de realizar atividades físicas: falta de tempo, influência social, falta de energia, falta de vontade, medo de lesão, falta de habilidade e falta de estrutura.<sup>(18)</sup> Três perguntas específicas sobre cada um desses domínios são respondidas, sendo valoradas de 0 a 3 pontos cada uma. O escore final pode chegar a 9 pontos, e um resultado maior ou igual a 5 representa uma barreira significativa.
- d) Também foi aplicada a versão brasileira do *London Chest Activity of Daily Living* (LCADL), que avalia a dispneia durante a realização de AVD em pacientes com DPOC. São 15 questões divididas em quatro domínios: cuidados pessoais, atividades domésticas, atividades físicas e lazer. O escore total pode variar de 0 até 75 pontos, sendo que quanto mais alto, maior é a limitação às AVD.<sup>(19)</sup> O mínimo valor significante do LCADL para medir o efeito de intervenções é de menos 3,88 pontos.<sup>(20)</sup>

e) Para avaliar a capacidade física submáxima foi aplicado o teste de caminhada de seis minutos (TC6). Trata-se de um teste que determina a capacidade funcional de pneumopatas crônicos, sendo de fácil execução, bem tolerado, reproduzível e de baixo custo.<sup>(21)</sup> Durante essa primeira visita, também foi verificada a SpO<sub>2</sub>.

Após 7 dias da visita inicial, os participantes retornavam ao ambulatório para devolver o acelerômetro e realizar a espirometria para a avaliação da função pulmonar, de acordo com as diretrizes internacionais.<sup>(22)</sup> Os valores analisados de pacientes e controles foram obtidos sem o uso de broncodilatador.

### Análise estatística

Para o cálculo do número de pacientes necessários realizou-se um estudo piloto inicial com 5 portadores de DPOC e 5 controles. A diferença encontrada no número de passos durante a monitorização com o acelerômetro (3 dias) foi de 45%, com um desvio-padrão de 40%. Considerando-se um poder de 0,9 e um erro alfa de 0,05, cada grupo deveria ter no mínimo 30 participantes.

A análise descritiva dos grupos foi realizada e apresentada em média e desvio-padrão, no caso de variáveis com distribuição normal, ou mediana e IC95% e intervalo interquartílico nas de apresentação não normal. A avaliação de barreiras foi comparada pelo percentual de positividade referida. As características basais foram comparadas usando-se o teste t ou o teste do qui-quadrado. A análise de correlação linear foi feita usando os coeficientes de Pearson e de Spearman. O nível de significância adotado foi de 5%. Utilizou-se o programa SigmaStat, versão 3.5 (Systat Software Inc., San Jose, CA, EUA).

### Resultados

Foram convidados para participar do estudo 92 indivíduos (sendo 48 portadores de DPOC e 44 do grupo controle). Desses, 6 portadores de DPOC desistiram de participar da pesquisa, 1 apresentava sobreposição (diagnóstico de asma e DPOC), e 1 apresentava SpO<sub>2</sub> limítrofe, com indicação de uso de oxigenoterapia domiciliar prolongada. Do grupo controle, 2 indivíduos desistiram de participar da pesquisa, e 1 referiu câncer de próstata em tratamento.

Foram incluídos 81 participantes, e 80 concluíram a pesquisa (40 portadores de DPOC e 40 do grupo controle). Um participante foi excluído do grupo controle por apresentar alterações na função pulmonar. As características sociodemográficas e funcionais dos pacientes e controles estão apresentadas na Tabela 1. Como esperado, o percentual de tabagistas foi estatisticamente diferente entre os grupos. Do mesmo modo, todos os parâmetros de função pulmonar dos indivíduos com DPOC estavam diminuídos de maneira significante (Tabela 1). Na escala MMRC, a mediana (intervalo interquartílico) dos pacientes no grupo DPOC foi de 2,0 (1,0-3,0) pontos. No grupo DPOC, após a estratificação pela espirometria, o grau de DPOC foi considerado leve, em 2,8% dos pacientes; moderada, em 27,8%; grave, em 55,5%; e muito grave, em 13,9%.<sup>(20)</sup> Quanto à capacidade de exercício, representada pelo TC6, houve igualmente diferença significante: os pacientes do grupo DPOC andaram cerca de 82 m a menos que os do grupo controle ( $p < 0,001$ ). O mesmo foi observado com a SpO<sub>2</sub> ao início do TC6 (grupo DPOC, 94,3% vs. grupo controle, 97,2%;  $p < 0,001$ ).

Os pacientes com DPOC apresentam um nível de realização de AVD significantemente menor quando comparados com os sujeitos do grupo controle. O número de passos por dia foi de  $6.251,0 \pm 2.422,8$  vs.  $9.854,1 \pm 4.736,6$  no grupo

**Tabela 1** – Características demográficas e funcionais, hábitos e resultados do teste de caminhada de seis minutos nos grupos DPOC e controle.<sup>a</sup>

Variáveis	Grupos	
	DPOC (n = 40)	Controle (n = 40)
Sexo		
Feminino	18 (45,0)	21 (52,5)
Masculino	22 (55,0)	19 (47,5)
Idade, anos	$64,4 \pm 7,7$	$66,7 \pm 9,9$
Tabagismo	39 (97,4)*	9 (22,5)
IMC, kg/m <sup>2</sup>	$25,7 \pm 3,5$	$25,8 \pm 3,7$
CVF, L <sup>b</sup>	$2,5 \pm 0,5^*$	$3,4 \pm 0,7$
CVF, % previsto <sup>b</sup>	$84,8 \pm 17,9^*$	$111,2 \pm 14,5$
VEF <sub>1</sub> , L <sup>b</sup>	$1,1 \pm 0,4^*$	$2,5 \pm 0,5$
VEF <sub>1</sub> , % previsto <sup>b</sup>	$47,1 \pm 15,4^*$	$109,1 \pm 13,6$
VEF <sub>1</sub> /CVF <sup>b</sup>	$0,5 \pm 0,1^*$	$0,7 \pm 0,1$
Distância TC6, m	$483,7 \pm 70,8^*$	$565,0 \pm 78,8$
SpO <sub>2</sub> inicial TC6, %	94,3*	97,2

<sup>a</sup>IMC: índice de massa corporéa; e TC6: teste de caminhada de 6 minutos. <sup>a</sup>Valores expressos em n (%) ou em média  $\pm$  dp. <sup>b</sup>Valores sem o uso de broncodilatador. \* $p < 0,001$ .

controle ( $p < 0,001$ ). Na comparação dos grupos DPOC e controle, respectivamente, o dispêndio de tempo caminhando foi de  $68,5 \pm 25,8$  min/dia e  $105,2 \pm 49,4$  min/dia ( $p < 0,001$ ). A distância percorrida também foi significativamente diferente entre os dois grupos ( $3,9 \pm 1,9$  km/dia vs.  $6,4 \pm 3,2$  km/dia;  $p < 0,001$ ).

A falta de estrutura mostrou ser a principal barreira para a realização de atividades físicas entre os pacientes com DPOC. Os valores do questionário de barreiras, por grupo, estão mostrados na Tabela 2. Não houve diferença estatisticamente significante entre os grupos nas medidas de tendência central. Entretanto, quando divididos por valores de significância intrínseca do questionário (5 pontos), cerca de 80% dos portadores de DPOC relataram que não ter realizado atividades físicas por não ter acesso

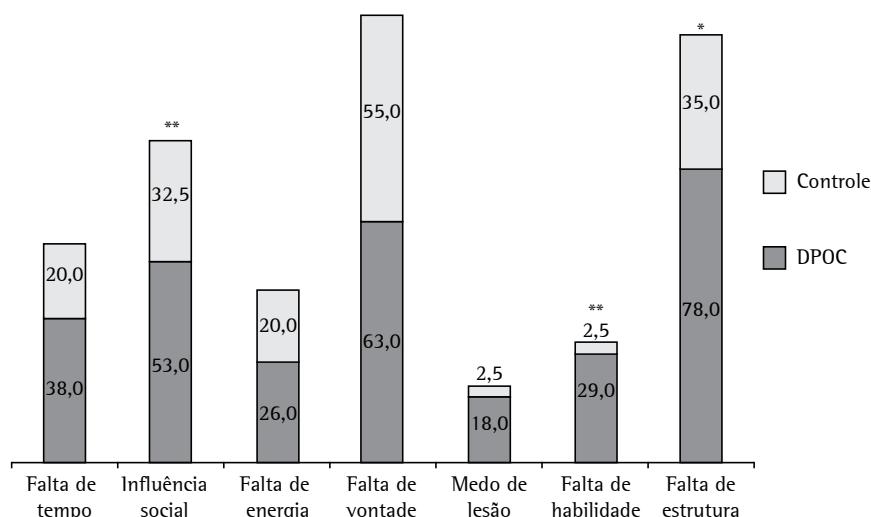
a um local para praticar exercícios ou recursos contra 35% no grupo controle ( $p < 0,001$ ). A falta de vontade veio em segundo lugar, com 63% e, em terceiro lugar, a influência social, com 53% no grupo DPOC vs. 55% e 32,5% no grupo controle, respectivamente ( $p < 0,05$ ). A falta de influência social refere-se à falta de parceiros ou estímulo desses para se exercitar, bem como sentir-se envergonhado ao realizar atividades físicas. Os demais valores do questionário de barreiras estão mostrados na Figura 1. A falta de habilidade também foi significativamente diferente entre os grupos, indicando que portadores de DPOC sentem-se incompetentes para a realização de AVD.

Os resultados da escala de AVD mensurada pelo LCADL mostraram diferenças estatisticamente significantes entre os portadores de DPOC e os controles para quase todas as AVD, exceto para as

**Tabela 2** – Pontuação do questionário de barreiras por grupo.

Grupos	Domínios						
	Falta de tempo	Influência social	Falta de energia	Falta de vontade	Medo de lesão	Falta de habilidade	Falta de estrutura
<b>DPOC</b>							
Média ± dp	$3,2 \pm 3,2$	$4,7 \pm 1,7$	$3,1 \pm 2,7$	$5,2 \pm 1,7^*$	$2,3 \pm 2,5$	$3,0 \pm 2,7$	$6,7 \pm 2,5^*$
Mediana (II)	2 (0/6)	5 (3/6)	3 (1/5)	5 (4/6)	2 (0/4)	3 (0/5)	8 (5/9)
Máx/mín	9/0	9/1	9/0	9/2	8/0	9/0	9/0
<b>Controle</b>							
Média ± dp	$2,5 \pm 2,9$	$3,4 \pm 2,3$	$2,4 \pm 2,5$	$4,1 \pm 2,9$	$1,1 \pm 1,4$	$1,7 \pm 2,2$	$3,9 \pm 3,0$
Mediana (II)	2 (0/4)	3 (2/5)	2 (0/4)	5 (1/6)	0 (0/2)	1 (0/3)	3 (2/6)
Máx/mín	9/0	9/0	9/0	9/0	6/0	9/0	9/0

II: intervalo interquartílico; e Max/mín: máximo/mínimo. \* $p < 0,05$ .



\* $p < 0,001$ ; \*\* $p < 0,05$

**Figura 1** – Questionário de barreiras: proporção de participantes com valores  $\geq 5$  pontos por domínio nos grupos estudados.

domésticas, com impacto significativo no escore total (Tabela 3). Esses resultados corroboram a menor atividade física dos pacientes medida pelo acelerômetro em relação aos controles.

O TC6 correlacionou-se de maneira estatisticamente significante com o tempo de caminhada, a distância e o número de passos mensurados pelo acelerômetro (Figura 2). A correlação do TC6 e o LCADL (total de pontos) mostrou uma tendência à significância negativa ( $R = -0,30$ ,  $p = 0,08$ ). O BDI e a distância medida pelo acelerômetro mostraram uma tendência de correlação positiva ( $R = 0,31$ ;  $p = 0,06$ ). Não houve correlações dos resultados de LCADL, VEF<sub>1</sub>, SpO<sub>2</sub> e MMRC com os resultados obtidos com o acelerômetro.

## Discussão

No presente estudo, os resultados mostram que pacientes com DPOC têm um nível de AVD, medido por um sensor de movimento, inferior ao da população controle, e que a distância, o número de passos e o tempo de caminhada diários registrados pelo acelerômetro apresentaram uma

correlação linear estatisticamente significante com o TC6. O questionário LCADL igualmente identificou essa diferença entre os grupos. Os resultados também mostraram que a falta de estrutura, a falta de vontade e a influência social foram as principais barreiras/motivos para essa população não ser mais ativa fisicamente.

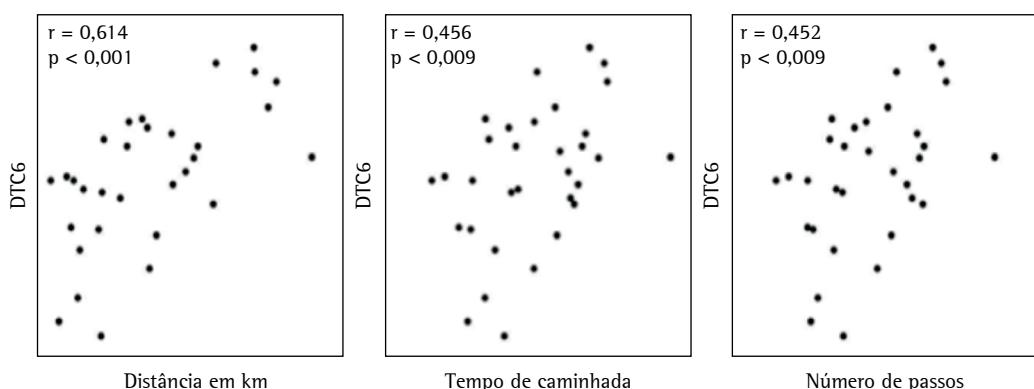
No que se refere a AVD, esses resultados reforçam o que já foi apresentado em estudos prévios.<sup>[23]</sup> Uma revisão bibliográfica de pacientes com DPOC mostrou uma significante redução da duração e da intensidade da realização de AVD quando esses foram comparados a controles saudáveis. O nível de atividade física dos controles no presente estudo também é semelhante ao de outros estudos com idosos e tabagistas.<sup>[13,24]</sup> Nos estudos com portadores de DPOC, a maioria dos indivíduos era do sexo masculino. No presente estudo, os 80 indivíduos estavam bem distribuídos tanto por sexo quanto por faixa etária, e a maioria dos controles era formada por conjugues dos pacientes com DPOC, ou seja, do mesmo convívio social. Nossos achados reforçam a eficiência dos acelerômetros na detecção do menor nível de AVD em portadores de DPOC de maneira simples e de fácil repetição.

O TC6 confirmou achados da literatura, mostrando de forma sensível que pacientes com DPOC têm uma menor capacidade ao exercício. Reiterou também a boa correlação da distância caminhada no TC6 (em m) com a realização de AVD registrada em sete dias. No presente estudo, a melhor correlação do TC6 foi com a distância caminhada em quilômetros medida com o acelerômetro e não como o tempo de caminhada, como demonstrado anteriormente.<sup>[25]</sup> Apesar de

**Tabela 3** – Resultados do *London Chest Activity of Daily Living* por grupo.<sup>a</sup>

Variáveis	Grupos	
	DPOC	Controle
Cuidados pessoais	6,2 ± 2,3*	4,1 ± 0,2
Atividades domésticas	6,8 ± 5,3	5,5 ± 1,5
Atividade física	4,1 ± 1,3*	2,3 ± 0,6
Lazer	4,4 ± 1,6*	3,1 ± 0,3
Escore, pontos	21,5 ± 8,3*	14,9 ± 2,2
Escore, %	32,9 ± 11*	20,8 ± 2,0

<sup>a</sup>Valores expressos em média ± dp. \* $p < 0,001$ .



**Figura 2** – Correlação da distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (DTC6) com a distância percorrida, tempo de caminhada e número de passos mensurados pelo acelerômetro.

o TC6 sabidamente refletir a realização de AVD, seu uso tem uma maior aplicação para medir intervenções, especialmente em pesquisa. Já os acelerômetros, atualmente bastante difundidos, podem ser utilizados na assistência cotidiana. Devemos lembrar que o baixo nível de realização de AVD leva a um maior risco de mortalidade e de hospitalização.<sup>(26)</sup>

O BDI mostrou uma tendência de correlação com a distância medida pelo acelerômetro, indicando que esse índice pode ser mais sensível que a escala mMRC na avaliação da relação dispneia e AVD. Entretanto, a dispneia diária durante a realização de AVD registradas pelo LCADL não pareceu interferir, já que não foram encontradas correlações entre o LCADL e os dados obtidos com o acelerômetro. Por outro lado, os valores de LCADL encontrados no presente estudo reforçam que esse é um instrumento melhor que a escala mMRC, tanto para a avaliação de pacientes submetidos a programas de treinamento,<sup>(27)</sup> quanto na situação basal: os pacientes avaliados apresentavam resultados quatro vezes piores que os controles.

Em trabalhos prévios para avaliar a confiabilidade e sensibilidade do LCADL, houve uma correlação fraca porém estatisticamente significante com o *shuttle walk test*.<sup>(28)</sup> No presente estudo, o TC6 mostrou uma tendência de correlação com o escore total do LCADL, já demonstrada na validação para o português desse instrumento.<sup>(29)</sup> Talvez seja necessária uma casuística maior para que possamos confirmar esses achados.

Um desafio atual é conhecer quais são os fatores externos que podem influenciar a falta de prática de atividades físicas. As causas mais comuns citadas pela população em geral são as seguintes<sup>(30)</sup>: não ter tempo suficiente para realizar exercícios; não gostar de fazer exercícios (achar inconveniente); não ter automotivação; achar desagradável; achar chato; ter baixa autoeficácia, ou seja, ter falta de confiança na sua capacidade de ser fisicamente ativo; ter medo de se machucar ou por ter se machucado recentemente; não ter habilidade pessoal para definir objetivos, monitorar o progresso ou entender as recompensas obtidas ao alcançar os objetivos; não ter incentivo, apoio ou companheirismo por parte de familiares ou amigos; e não haver parques, calçadas, ciclovias, ou percursos pedestres convenientes, seguros e agradáveis próximos a suas casas ou locais de

trabalho. Nos EUA, os *Centers for Disease Control and Prevention* procuram medir e incentivar a prática de atividades físicas há 20 anos. O questionário de barreiras utilizado no presente estudo originou-se dessas recomendações.<sup>(30)</sup>

A falta de estrutura, a influência social e a falta de habilidades foram as maiores barreiras para a prática de atividades físicas identificadas pelos portadores de DPOC no presente estudo. Entretanto, deve-se notar que uma grande proporção dos indivíduos no grupo controle referiu a falta de estrutura, a falta de vontade e a influência social como barreiras, de forma semelhante. A ausência de habilidade para a realização de uma atividade física pode estar diretamente relacionada à insegurança. Um estudo com 28 pacientes (22 homens e 6 mulheres) portadores de DOPC procurou identificar, através de entrevistas, as principais barreiras e facilitadores para a realização de atividades físicas após uma internação hospitalar.<sup>(11)</sup> Após a sistematização, as barreiras foram divididas em três grandes categorias: saúde, meio ambiente e individual. Na categoria saúde, incluem-se as comorbidades, a própria DPOC (sua gravidade) e a saúde ou status físico. Na categoria meio ambiente, destacaram-se o clima, a presença de poeiras (domiciliar) ou polens, assim como dificuldades de transporte (considerada uma grande barreira para reabilitação pulmonar) e/ou dificuldades financeiras, também relacionadas ao custo do transporte, especialmente se o indivíduo é usuário de oxigênio domiciliar (o custo do oxigênio também foi referido). Na categoria individual, foram relatadas a idade avançada, a falta de acesso ou a prescrição de oxigenoterapia e problemas em seguir um programa de atividades físicas ou de reabilitação. Os autores sugerem ser necessário reconhecer ativamente as barreiras e tentar vencê-las para garantir o aumento da realização de AVD ou a participação na reabilitação pulmonar.<sup>(11)</sup>

Tanto quanto a gravidade da DPOC, o número reduzido de centros de reabilitação no país voltados para doentes pulmonares representa uma barreira real, já que a maioria dos pacientes do presente estudo relatou voluntariamente que realizariam atividades físicas se tivessem mais estrutura e mais incentivo. Entretanto, a simples existência desses centros não garante que se consiga mudar o nível de realização de AVD. Não poder compartilhar a AVD com uma pessoa não portadora de DPOC, dada as diferenças funcionais, levando a uma

sensação de incompetência física, pode ser um fator agravador do quadro de depressão que frequentemente associa-se à DPOC. O medo e/ou a falta de conhecimento de familiares e amigos em relação à incapacidade do portador de DPOC também influenciam diretamente essas barreiras.

O presente estudo tem limitações por tratar-se de estudo transversal, com casuística pequena. Entretanto, utiliza um instrumento objetivo para medir as barreiras, o que ajuda o planejamento de como interferir no sedentarismo dos portadores de DPOC e suas consequências. Diagnosticar o nível de sedentarismo e as barreiras para a realização de atividades físicas tem implicações imediatas na prática clínica para que se criem medidas de intervenção precoces nesse grupo de pacientes. A busca pela independência através da manutenção das AVD indica a prática de exercícios físicos (caminhada, por exemplo) como tratamento, tornando esses pacientes mais ativos fisicamente, diminuindo o impacto da própria DPOC e modificando o prognóstico.

Concluímos que portadores de DPOC são menos ativos quando comparados a adultos saudáveis, e que a falta de estrutura, a falta de vontade e influência social são as principais barreiras para a prática de atividades físicas em pacientes com DPOC. O tempo de caminhada, a distância percorrida em km e o número de passos dados são medidas objetivas, registradas de maneira simples, do sedentarismo mórbido desses pacientes, com correlação direta com o TC6. Novos estudos com um número maior de pacientes, assim como questionários de barreiras e de limitações mais detalhados, são necessários para o planejamento da prática de atividades físicas em portadores de DPOC.

## Referências

- Pate RR, Pratt M, Blair SN, Haskell WL, Macera CA, Bouchard C, et al. Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA*. 1995;273(5):402-7. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.1995.03520290054029>
- Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(6):532-55. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200703-456SO>
- Pitta F, Troosters T, Spruit MA, Probst VS, Decramer M, Gosselink R. Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(9):972-7. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200407-855OC>
- Watz H, Waschki B, Meyer T, Magnussen H. Physical activity in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2009;33(2):262-72. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00024608>
- Pitta F, Breyer MK, Hernandes NA, Teixeira D, Sant'Anna TJ, Fontana AD, et al. Comparison of daily physical activity between COPD patients from Central Europe and South America. *Respir Med*. 2009;103(3):421-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2008.09.019>
- Gimeno-Santos E, Frei A, Steurer-Stey C, Batile J, Rabinovic RA, Raste Y, et al. Determinants and outcomes of physical activity in patients with COPD: a systematic review. *Thorax*. 2014;69(8):731-9. <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2013-204763>
- Garmendia ML, Dangour AD, Albala C, Eguiguren P, Allen E, Uauy R. Adherence to a physical activity intervention among older adults in a post-transitional middle income country: a quantitative and qualitative analysis. *J Nutr Health Aging*. 2013;17(5):466-71. <http://dx.doi.org/10.1007/s12603-012-0417-1>
- Rodríguez-Rodríguez P, Jiménez-García R, Hernández-Barrera V, Carrasco-Garrido P, Puente-Maestu L, de Miguel-Díez J. Prevalence of physical disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease and associated risk factors. *COPD*. 2013;10(5):611-7. <http://dx.doi.org/10.3109/15412555.2013.781150>
- Liu Y, Croft JB, Anderson LA, Wheaton AG, Presley-Cantrell LR, Ford ES. The association of chronic obstructive pulmonary disease, disability, engagement in social activities, and mortality among US adults aged 70 years or older, 1994-2006. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:75-83. <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S53676>
- Thorpe O, Johnston K, Kumar S. Barriers and enablers to physical activity participation in patients with COPD: a systematic review. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2012;32(6):359-69. <http://dx.doi.org/10.1097/HCR.0b013e318262d7df>
- Thorpe O, Kumar S, Johnston K. Barriers to and enablers of physical activity in patients with COPD following a hospital admission: a qualitative study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:115-28. <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S54457>
- Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, ZuWallack R, Nici L, Rochester C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(8):e13-64. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201309-1634ST>
- Kovilos D, Zabatiero J, Furlanetto KC, Mantoani LC, Proença M, Pitta F. Short-term effects of using pedometers to increase daily physical activity in smokers: a randomized trial. *Respir Care*. 2012;57(7):1089-97. <http://dx.doi.org/10.4187/respcare.01458>
- Celli BR, MacNee W; ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J*. 2004;23(6):932-46. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.04.00014304>
- 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. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.54.7.581>

16. Mahler DA, Weinberg DH, Wells CK, Feinstein AR. The measurement of dyspnea. Contents, interobserver agreement, and physiologic correlates of two new clinical indexes. *Chest*. 1984;85(6):751-8. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.85.6.751>
17. Steele BG, Belza B, Cain K, Warms C, Coppersmith J, Howard J. Bodies in motion: monitoring daily activity and exercise with motion sensors in people with chronic pulmonary disease. *J Rehabil Res Dev*. 2003;40(5 Suppl 2):45-58. <http://dx.doi.org/10.1682/JRRD.2003.10.0045>
18. U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. Division of Nutrition, Physical Activity and Obesity. Promoting physical activity: a guide for community action. Champaign, IL: Human Kinetics; 1999
19. Carpes MF, Mayer AF, Simon KM, Jardim JR, Garrod R. The Brazilian Portuguese version of the London Chest Activity of Daily Living scale for use in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Bras Pneumol*. 2008;34(3):143-51. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132008000300004>
20. Bisca GW, Proença M, Salomão A, Hernandes NA, Pitta F. Minimal detectable change of the London chest activity of daily living scale in patients with COPD. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2014;34(3):213-6. <http://dx.doi.org/10.1097/HCR.0000000000000047>
21. 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>
22. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319-38. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.05.00034805>
23. Vorrink S, Kort H, Troosters T, Lammers J. Level of daily physical activity in individuals with COPD compared with healthy controls. *Respir Res*. 2011;12:33 <http://dx.doi.org/10.1186/1465-9921-12-33>
24. Hernandes NA, Probst VS, Da Silva RA Jr, Januário RS, Pitta F, Teixeira DC. Physical activity in daily life in physically independent elderly participating in community-based exercise program. *Braz J Phys Ther*. 2013;17(1):57-63. <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-35552012005000055>
25. Hernandes NA, Teixeira Dde C, Probst VS, Brunetto AF, Ramos EM, Pitta F. Profile of the level of physical activity in the daily lives of patients with COPD in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2009;35(10):949-56.
26. Garcia-Rio F, Rojo B, Casitas R, Lores V, Madero R, Romero D, et al. Prognostic value of the objective measurement of daily physical activity in COPD patients. *Chest*. 2012;142(2):338-46. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.11-2014>
27. Kovelis D, Zabatiero J, Oldemberg N, Colange AL, Barzon D, Nascimento CH, et al. Responsiveness of three instruments to assess self-reported functional status in patients with COPD. *COPD*. 2011;8(5):334-9. <http://dx.doi.org/10.3109/15412555.2011.594463>
28. Garrod R, Paul EA, Wedzicha JA. An evolution of the reliability and sensitivity of the London Chest Activity of Daily Living Scale (LCADL). *Respir Med*. 2002;96(9):725-30. <http://dx.doi.org/10.1053/rmed.2002.1338>
29. Pitta F, Probst VS, Kovelis D, Segretti NO, Mt Leoni A, Garrod R, et al. Validation of the Portuguese version of the London Chest Activity of Daily Living Scale (LCADL) in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Rev Port Pneumol*. 2008;14(1):27-47.
30. Centers for Disease Control and Prevention [homepage on the Internet]. Atlanta: CDC. [cited 2014 Jan 1]. Overcoming barriers to physical activity. Available from: [www.cdc.gov/physicalactivity/everyone/getactive/barriers.html](http://www.cdc.gov/physicalactivity/everyone/getactive/barriers.html)

## ***Sobre os autores***

### ***Priscila Batista Amorim***

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

### ***Rafael Stelmach***

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

### ***Celso Ricardo Fernandes Carvalho***

Professor Livre-Docente. Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

### ***Frederico Leon Arrabal Fernandes***

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

### ***Regina Maria Carvalho-Pinto***

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

### ***Alberto Cukier***

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

# Artigo Original

## Avaliação da técnica de utilização de dispositivos inalatórios no tratamento de doenças respiratórias no sul do Brasil: estudo de base populacional\*

Assessment of inhaler techniques employed by patients with respiratory diseases in southern Brazil: a population-based study

Paula Duarte de Oliveira, Ana Maria Baptista Menezes, Andréa Dâmaso Bertoldi,  
Fernando César Wehrmeister, Silvia Elaine Cardozo Macedo

### Resumo

**Objetivo:** Conhecer os erros na técnica de uso de dispositivos inalatórios empregada por pacientes com doenças respiratórias no sul do Brasil e o perfil daqueles que possuem dificuldades em realizá-la. **Métodos:** Estudo transversal, de base populacional, com indivíduos com idade  $\geq 10$  anos e em uso de inaladores pressurizados (IPs) ou inaladores de pó (IP) em 1.722 domicílios de Pelotas (RS). **Resultados:** Foram incluídos 110 indivíduos que utilizavam 94 IPs e 49 IP. Os principais erros no uso dos IPs e IP foram não expirar antes da inalação (66% e 47%, respectivamente), não fazer uma pausa inspiratória após a inalação (29% e 25%) e não agitar o IPr antes do uso (21%). Os indivíduos com idade  $\geq 60$  anos mais frequentemente cometem erros. Das demonstrações de uso do IPr e IP, respectivamente, 72% e 51% apresentaram ao menos um erro, enquanto 13% das demonstrações foram plenamente corretas e 11% apresentaram erros em todas as fases. A proporção de indivíduos com menor nível de escolaridade que cometem ao menos um erro foi significativamente maior do que a daqueles com maior nível de escolaridade tanto no uso de IPs (85% vs. 60%;  $p = 0,018$ ) quanto no de IPs (81% vs. 35%;  $p = 0,010$ ). **Conclusões:** Nesta amostra, os principais erros cometidos no uso dos inaladores foram não realizar a expiração antes da inalação, não fazer a pausa inspiratória após a inalação e não agitar o IPr. Pacientes com menor nível socioeconômico e educacional, assim como aqueles com idade avançada, merecem especial atenção na educação sobre a realização da técnica inalatória, pois apresentam um maior risco de cometer erros durante o uso dos inaladores.

**Descritores:** Asma; Doença pulmonar obstrutiva crônica; Inaladores de pó seco; Inaladores dosimetrados.

### Abstract

**Objective:** To identify incorrect inhaler techniques employed by patients with respiratory diseases in southern Brazil and to profile the individuals who make such errors. **Methods:** This was a population-based, cross-sectional study involving subjects  $\geq 10$  years of age using metered dose inhalers (MDIs) or dry powder inhalers (DPIs) in 1,722 households in the city of Pelotas, Brazil. **Results:** We included 110 subjects, who collectively used 94 MDIs and 49 DPIs. The most common errors in the use of MDIs and DPIs were not exhaling prior to inhalation (66% and 47%, respectively), not performing a breath-hold after inhalation (29% and 25%), and not shaking the MDI prior to use (21%). Individuals  $\geq 60$  years of age more often made such errors. Among the demonstrations of the use of MDIs and DPIs, at least one error was made in 72% and 51%, respectively. Overall, there were errors made in all steps in 11% of the demonstrations, whereas there were no errors made in 13%. Among the individuals who made at least one error, the proportion of those with a low level of education was significantly greater than that of those with a higher level of education, for MDIs (85% vs. 60%;  $p = 0.018$ ) and for DPIs (81% vs. 35%;  $p = 0.010$ ). **Conclusions:** In this sample, the most common errors in the use of inhalers were not exhaling prior to inhalation, not performing a breath-hold after inhalation, and not shaking the MDI prior to use. Special attention should be given to education regarding inhaler techniques for patients of lower socioeconomic status and with less formal education, as well as for those of advanced age, because those populations are at a greater risk of committing errors in their use of inhalers.

**Keywords:** Asthma; Pulmonary disease, chronic obstructive; Dry powder inhalers; Metered dose inhalers.

\*Trabalho realizado no Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas (RS) Brasil. Endereço para correspondência: Paula Duarte de Oliveira. Rua Marechal Deodoro, 1160, 3º Piso, Centro, CEP 96020-220, Pelotas, RS, Brasil.

Tel. 55 53 3284-1300. E-mail: pauladuarteoliveira@gmail.com

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e do Programa de Excelência Acadêmica (PROEX).

Recebido para publicação em 2/6/2014. Aprovado, após revisão, em 15/8/2014.

## Introdução

Os dispositivos inalatórios de dose controlada constituem-se no principal meio de administração do tratamento para doenças respiratórias, como a asma e a DPOC, ambas de prevalência expressiva na população mundial.<sup>(1,2)</sup>

A inserção desses dispositivos na rotina do tratamento das doenças respiratórias ocorreu na década de 1950, com a criação dos primeiros inaladores pressurizados (IPrs). Posteriormente, na década de 1990, foram desenvolvidos os inaladores de pó (IP).<sup>(3-5)</sup> Os fármacos disponibilizados através desses dispositivos possuem ação broncodilatadora e/ou anti-inflamatória.<sup>(1,3,6)</sup> Sua deposição diretamente no órgão alvo apresenta vantagens, como a redução de efeitos sistêmicos adversos e a rápida ação na redução dos sintomas.<sup>(4,6,7)</sup>

Cada tipo de dispositivo inalatório possui particularidades para sua correta utilização. A escolha do inalador a ser prescrito depende de uma série de fatores, que vão desde a familiaridade do paciente com a técnica de uso de determinado dispositivo e o grau de deposição nas vias aéreas, passando por relação custo/benefício, portabilidade e cognição do paciente.<sup>(8-11)</sup>

Um dos fatores documentados como importante contribuinte na falha do controle de asma e DPOC, resultando em aumento na procura por atendimentos de emergência e hospitalizações evitáveis, é a técnica incorreta de utilização dos dispositivos inalatórios.<sup>(12,13)</sup>

Portanto, o presente estudo teve como objetivo de conhecer, através de um check-list dos passos para a realização da técnica inalatória, os principais erros cometidos e o perfil dos indivíduos que apresentam maior dificuldade ao utilizar inaladores.

## Métodos

O presente estudo transversal, observacional, aberto e não controlado fez parte de uma pesquisa transversal, de base populacional, realizada no ano de 2012, envolvendo 1.722 domicílios da cidade de Pelotas (RS) em indivíduos com idade  $\geq 10$  anos.<sup>(14)</sup>

Aqueles que referiram ter recebido o diagnóstico médico de asma, bronquite ou enfisema e que utilizavam dispositivos inalatórios de dose controlada foram convidados a participar do presente estudo, que foi realizado no período entre maio e setembro de 2012. Foi verificada a técnica de utilização dos dispositivos inalatórios

e aplicado um pequeno questionário adicional à pesquisa principal, pelo qual foram coletados aspectos referentes ao uso do inalador. Aqueles que utilizavam o dispositivo com o auxílio de outras pessoas ou utilizavam espaçadores com máscara para o uso de IPr foram excluídos pois não atenderiam aos passos presentes no check-list.

As variáveis coletadas na pesquisa principal que foram também analisadas no presente estudo foram sexo, idade, escolaridade (em anos de estudo) e nível socioeconômico, através do uso do Indicador Econômico Nacional (IEN) categorizado em tercis. Foi questionado quem havia indicado o uso do inalador (médicos pneumologistas, clínicos gerais, outros especialistas ou leigos), se houve a realização da demonstração da técnica de inalação pelo médico no momento da prescrição do medicamento (sim/não), a frequência do uso do inalador (crônico ou somente em exacerbações) e a forma de aquisição do medicamento (farmácia comum, Programa Farmácia Popular,<sup>(15)</sup> rede pública ou outros).

A técnica de inalação foi verificada com base em um check-list para cada modelo de inalador, que foi elaborado através das recomendações do III Consenso Brasileiro no Manejo da Asma para a utilização de dispositivos inalatórios.<sup>(8)</sup> O preenchimento do questionário e a verificação da técnica foram realizados no domicílio do participante por duas entrevistadoras treinadas. Para a observação da técnica era solicitado ao usuário do inalador que fizesse uma demonstração de como procedia no momento de usar o medicamento com seu próprio inalador ou com um placebo fornecido no momento da entrevista. Após o preenchimento do check-list, o indivíduo recebia uma orientação sobre os passos que necessitavam ser corrigidos. Os dados foram posteriormente digitados em duplicata através do programa EpiData, versão 3.1 (EpiData Association, Odense, Dinamarca), e realizada a checagem de inconsistências.

O desempenho da técnica foi avaliado de diferentes maneiras: 1) fases principais da inalação: pré-inalação (compreendendo o preparo da dose), inalação (desde exalar o ar antes da inspiração até a inalação do medicamento) e pós-inalação (pausa inspiratória ao final da inspiração e repetição do procedimento caso indicado). Essas informações permitiram a criação de variáveis dicotômicas; para cada fase plenamente cumprida, a mesma era categorizada em “sim/não”, conforme

particularidades de cada inalador; 2) presença de pelo menos um erro nos itens do check-list, categorizado como “sim/não” e 3) proporção de erros cometidos nos itens do check-list, o que originou uma variável contínua. Essas duas últimas abordagens compreenderam desde o momento de exalação do ar antes da inalação até a pausa inspiratória ao final da inspiração.

Os resultados foram descritos tendo os inaladores como unidade de análise, pois cada inalador possui características particulares de uso, mesmo quando utilizados por um mesmo indivíduo. Foram utilizadas frequências absolutas e relativas e seus IC95%. As análises bivariadas foram realizadas através do teste do qui-quadrado de heterogeneidade e do teste de tendência linear para os desfechos dicotomizados, assim como o teste de Kruskal-Wallis para os desfechos numéricos com distribuição assimétrica. Foi utilizado o pacote estatístico STATA, versão 12.0 (StataCorp LP, College Station, TX, EUA).

Assim como na pesquisa principal, o projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pelotas em 1º de dezembro de 2011, sob o número 77/11, e os participantes do subestudo ou seus responsáveis assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido para a presente etapa da pesquisa.

## Resultados

A Figura 1 descreve a amostra do estudo principal e do subestudo. A amostra do subestudo foi composta por 110 indivíduos que aceitaram realizar a verificação da técnica inalatória. Foram utilizados 143 inaladores, sendo 94 IPrs e 49 IP. Dos 146 usuários de inaladores detectados na pesquisa principal, 21 (14,4%) recusaram a participação ou não foram localizados durante a realização do subestudo, 8 (5,5%) foram excluídos por não desempenharem a técnica de inalação sem auxílio, e 7 (4,8%) foram excluídos por utilizarem espaçadores com máscara.

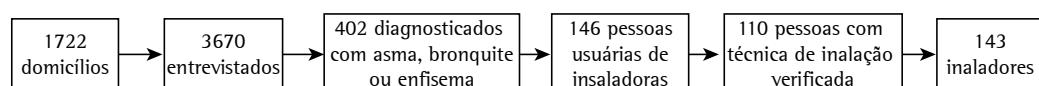
Dos 49 IP utilizados, 40 eram modelos de inalador com cápsula, 7 eram do tipo Diskus, e 2 eram do tipo Turbuhaler. Outros modelos não foram utilizados entre os participantes do estudo, exceto o modelo Respimat, utilizado

por 3 indivíduos. Esse modelo foi excluído das análises por suas particularidades na técnica de uso e pelo baixo número de observações.

A forma de aquisição da maioria dos inaladores foi através da farmácia comum (77%), seguido da aquisição através da rede pública (11%) e através do Programa Farmácia Popular (10%). O restante dos inaladores foi adquirido de outras formas, como recebimento de doações ou por ação judicial.

Quanto aos erros cometidos durante a técnica de inalação, tanto para os IPrs como para os IP, os mais frequentes foram não expirar antes da inalação (cometido por mais da metade da amostra total) e não fazer a pausa inspiratória após a inalação (Tabela 1). Na verificação da técnica de uso do IPr, também se destacam o não agitar o dispositivo e não aguardar 15-30 s para nova inalação (entre aqueles que faziam uso de mais de uma dose). Todos os erros apresentados nos itens do check-list estiveram presentes em maior proporção na faixa etária de 60 anos ou mais, exceto o fato de não se expirar antes da inalação do IPr, que apresentou relativa homogeneidade entre todas as categorias de idade.

A Tabela 2 mostra a descrição dos inaladores da amostra segundo características sociodemográficas e relativas à prescrição do medicamento, bem como a presença de erros na técnica de utilização dos inaladores conforme essas características. Entre os usuários de IPr e de IP, 72% e 51%, respectivamente, cometem algum erro durante a inalação dos medicamentos. A proporção média de erros nos itens do check-list foi de 21%. Percebe-se que aqueles com menor escolaridade (até 8 anos de estudo) cometem mais erros no uso dos dois tipos de inaladores em relação aos mais escolarizados. Quanto ao nível socioeconômico, também se observou diferenças significativas entre os terços do IEN para a presença de algum erro na técnica de uso do IPr e a proporção média de erros, sendo essas médias maiores entre os menos favorecidos economicamente. As diferenças na execução da técnica de inalação entre as demais variáveis não apresentaram diferenças com significância estatística.



**Figura 1** – Fluxograma da composição da amostra.

**Tabela 1** – Descrição dos erros, por passos, da técnica de utilização de inaladores pressurizados e inaladores de pó (N = 143 inaladores) no total da amostra e por faixa etária.<sup>a</sup>

Passo da técnica de inalação	Erros no total da amostra	Erros por faixa etária		
		10-19 anos	20-59 anos	60 anos ou mais
Inalador pressurizado	(n = 94)	(n = 24)	(n = 61)	(n = 9)
Não agitar o dispositivo	20 (21,3)	6 (25,0)	11 (18,0)	3 (33,3)
Não posicionar a saída do bocal verticalmente a 4-5 cm da boca ou entre os lábios	3 (3,2)	1 (4,2)	2 (3,3)	0 (0,0)
Não manter a boca aberta	2 (2,1)	1 (4,2)	1 (1,6)	0 (0,0)
Não expirar normalmente	62 (66,0)	16 (66,7)	41 (67,2)	5 (66,0)
Não acionar o dispositivo no início da inspiração lenta e profunda	7 (7,5)	1 (4,2)	4 (6,6)	2 (22,2)
Não fazer pausa pós-inspiratória de, no mínimo, 10 segundos	27 (28,7)	7 (29,2)	16 (26,2)	4 (44,4)
Não aguardar por 15-30 segundos para um novo acionamento <sup>b</sup>	45 (57,7)	11 (55,0)	26 (54,2)	8 (88,9)
Inalador de pó	(n = 49)	(n = 4)	(n = 29)	(n = 16)
Erro no preparo da dose (todos os modelos)	3 (6,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (18,8)
Não expirar normalmente	23 (46,9)	1 (25,0)	12 (41,4)	10 (62,5)
Não colocar o dispositivo na boca	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)
Não inspirar o mais rápido e profundo possível	3 (6,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (18,7)
Não fazer pausa pós-inspiratória de 10 segundos	12 (24,5)	0 (0,0)	7 (24,1)	5 (31,3)
Se de dose única, não realizar nova inspiração, mais profunda que a anterior, se restar pó na cápsula <sup>c</sup>	7 (17,5)	1 (25,0)	2 (8,7)	4 (30,7)

<sup>a</sup>Valores expressos em n (%). <sup>b</sup>n = 78. <sup>c</sup>n = 40.

A Figura 2 mostra um diagrama de Venn para a técnica de uso do inalador nas três fases: pré-inalação, inalação e pós-inalação. Em apenas 13% das demonstrações os inaladores foram utilizados de forma plenamente correta, sendo que em 11% das demonstrações da técnica houve erros em todas as fases durante a realização do check-list.

## Discussão

O presente estudo descreve as dificuldades dos pacientes na utilização dos dispositivos inalatórios no tratamento para asma e DPOC. Por tratar-se de um estudo de base populacional, possibilita um reconhecimento do perfil geral dos usuários desse tipo de medicamento, sejam esses pacientes em acompanhamento nos serviços de saúde, sejam aqueles que não tiveram consultas médicas por um longo tempo, sejam até aqueles que tiveram o uso dos inaladores indicados por leigos.

Uma limitação do presente estudo é que não foram avaliadas questões referentes a severidade/estadiamento das doenças respiratórias e conformidade da terapia inalatória recomendada, nem foram verificadas associações da mesma com o controle das pneumopatias, o que poderia reforçar a necessidade da utilização adequada

da técnica. Também, devido ao tamanho de amostra limitado, não houve poder estatístico para detectar algumas associações entre a realização da técnica e determinadas características dos indivíduos. Somente foi possível detectar diferenças significativas ( $p \leq 0,05$ ) para as razões de prevalência iguais ou superiores a 1,5.

Outro possível fator limitador que pode estar presente nos resultados é o viés de informação. Os usuários de inaladores, apesar de não terem sido informados com antecedência de que teriam sua técnica verificada, podem tê-la realizado mais corretamente por estarem sendo observados, havendo uma distinção da sua realização rotineira da técnica com redução do número de erros detectados. Também não foi possível identificar objetivamente se o fluxo de inspiração no uso do IP obteve a velocidade mínima preconizada para os diferentes dispositivos inalatórios.

A proporção da presença de algum erro durante a realização da técnica seguindo o check-list, em relação ao número de inaladores testados, foi menor que a esperada de acordo com a literatura: em um estudo prévio, embora os pacientes referissem conhecer a técnica adequada dos inaladores, aproximadamente 90% cometiam algum erro.<sup>(16)</sup> Além disso, em uma pesquisa realizada por inquérito telefônico, 77 dos 87

**Tabela 2** – Descrição da utilização dos inaladores, segundo variáveis demográficas, socioeconômicas, fonte de indicação, demonstração da técnica e frequência de uso (N = 143 inaladores).

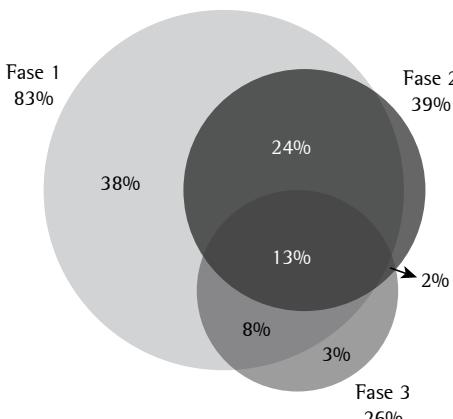
Variáveis	Inhalador pressurizado			Inhalador de pó			Percentual médio de erros (EP) <sup>†</sup>	p
	n (%)	% algum erro na técnica (IC95%)	p	n (%)	% algum erro na técnica (IC95%)	p		
<b>Sexo</b>								
Masculino	29 (30,8)	65,5 (47,7-83,4)	0,323	16 (32,6)	43,8 (18,0-69,5)	0,478	19,1 (21,5)	0,379
Feminino	65 (69,2)	75,4 (64,7-86,1)		33 (67,4)	54,5 (36,8-72,2)		21,8 (20,0)	
<b>Idade, anos</b>								
10-19	24 (25,5)	79,2 (62,4-96,0)	0,376*	4 (8,2)	25,0 (0,0-75,3)	0,219*	19,5 (17,7)	0,399
20-39	32 (34,0)	71,9 (55,8-87,9)		10 (20,4)	50,0 (16,5-83,5)		17,5 (15,0)	
40-59	29 (30,9)	69,0 (51,6-86,3)		19 (38,8)	47,4 (23,7-71,0)		21,3 (22,2)	
60 ou mais	9 (9,6)	66,7 (33,5-99,8)		16 (32,7)	62,5 (37,4-87,6)		27,8 (26,4)	
<b>Escolaridade, anos</b>								
0-8	46 (48,9)	84,8 (74,1-95,4)	0,018*	16 (32,7)	81,3 (61,0-100,0)	0,010*	27,5 (18,0)	< 0,001
9-11	28 (29,8)	60,7 (42,0-79,4)		16 (32,7)	37,5 (12,4-62,6)		16,7 (21,2)	
12 ou mais	20 (21,3)	60,0 (37,7-82,3)		17 (34,7)	35,3 (11,3-59,3)		15,0 (20,6)	
<b>IEN, tercis<sup>a</sup></b>								
1 (mais pobres)	25 (26,9)	88,0 (74,8-100,0)	0,044*	11 (22,5)	72,7 (44,4-100,0)	0,080*	27,2 (17,4)	0,017
2	38 (40,9)	71,1 (56,2-85,9)		22 (44,9)	50,0 (28,1-71,9)		21,3 (22,0)	
3 (mais ricos)	30 (32,3)	63,3 (45,6-81,1)		16 (32,7)	37,5 (12,4-62,6)		16,0 (19,5)	
<b>Indicação de uso do inalador</b>								
Pneumologista	35 (37,2)	60,0 (43,3-76,7)	0,090	35 (72,9)	44,4 (27,6-61,3)	0,125	17,3 (20,8)	0,073
Clinico	49 (52,1)	81,6 (70,5-92,7)		13 (27,1)	69,2 (42,4-96,0)		25,3 (20,0)	
geral/outra especialidade								
Não médico	10 (10,6)	70,0 (39,7-100,0)		0 (0,0)	-		20,0 (16,3)	
<b>Recebeu demonstração do médico</b>								
Sim	52 (55,3)	69,2 (56,4-82,1)	0,375	36 (73,5)	43,2 (26,6-59,8)	0,056	18,4 (20,3)	0,112
Não	32 (34,0)	78,1 (63,4-92,9)		13 (26,5)	75,0 (48,7-100,0)		26,3 (21,0)	
<b>Frequência de uso</b>								
Crônico	23 (24,5)	69,6 (50,1-89,0)	0,732	31 (63,3)	54,8 (36,5-73,1)	0,483	23,0 (21,3)	0,216
Crises	71 (75,5)	73,2 (62,7-83,7)		18 (36,7)	44,4 (20,2-68,7)		19,7 (19,9)	
<b>TOTAL</b>	<b>94 (100)</b>	<b>72,4 (63,1-81,6)</b>		<b>49 (100)</b>	<b>51,0 (36,5-65,5)</b>		<b>20,9 (20,4)</b>	

IEN: Indicador Econômico Nacional. <sup>a</sup>n = 142. Valores de p determinados pelo teste do qui-quadrado de heterogeneidade, exceto onde indicado. \*Teste do qui-quadrado de tendência linear. <sup>†</sup>Teste de Kruskal-Wallis.

entrevistados afirmaram que sua técnica nunca havia sido verificada por um profissional da saúde, e, dos 26 eleitos para uma demonstração, nenhum obteve desempenho satisfatório.<sup>(17)</sup> Já um estudo realizado no estado da Bahia detectou que mais da metade dos indivíduos estudados apresentavam uma boa técnica inalatória para todos os modelos de inalador; porém, a amostra foi composta por indivíduos que recebiam acompanhamento e verificação da técnica periodicamente, e o critério de classificação do desempenho da técnica considerou como bom desempenho aqueles com 75% de acertos ou mais.<sup>(18)</sup>

As características dos pacientes com indicação de uso de inaladores também são um ponto

importante de atenção no momento da prescrição dos mesmos. Em estudos prévios, foi detectado que idosos cometem mais erros por apresentarem alterações cognitivas, entre outros fatores.<sup>(12,19,20)</sup> Em nosso estudo, houve uma maior proporção de erros na faixa etária de maiores de 60 anos; porém, não foi possível detectar uma diferença significativa na técnica de inalação em relação às faixas etárias menores. A faixa etária de maiores de 60 anos foi a menor em nossa amostra, possivelmente sendo esse o fator que impediu a detecção de diferenças significativas em relação à técnica utilizada por aqueles mais jovens. Uma explicação para o baixo número de participantes nessa faixa etária mais idosa seria o número menor de usuários de IPrs,



**Figura 2** - Diagrama de Venn mostrando proporções de demonstrações corretas conforme as fases de uso de inaladores ( $N = 143$  inaladores). Fase 1: pré-inalação, com o preparo da dose plenamente correto. Fase 2: expiração e aproximação do dispositivo para a boca até o final da inalação de forma plenamente correta. Fase 3: finalização da técnica de forma plenamente correta. Em 16 demonstrações (11%), não houve nenhuma fase plenamente correta.

mesmo esse sendo um grupo com um número expressivo de pessoas que referem possuir doenças respiratórias.<sup>(14)</sup> Muitos podem não ter se adaptado a esse tipo de medicamento e preferirem utilizar a nebulização, que está indicada àqueles que não possuem condições cognitivas para o uso de outros métodos de medicação inalatória<sup>(1,2)</sup>; além disso, um critério de exclusão do presente estudo era a utilização dos inaladores com a ajuda de outra pessoa ou o uso de IPr com espaçadores com máscara, recursos frequentemente utilizados nessa faixa etária. Segundo um estudo prévio,<sup>(21)</sup> os usuários de nebulizadores possuem idade avançada, condições respiratórias mais graves e grandes dificuldades no uso de IPrs.

Nossos resultados mostraram uma tendência linear significativa para uma maior frequência de erros entre aqueles de menor nível socioeconômico (exceto para IP, com  $p > 0,05$ , mas com tendência na mesma direção) e menor escolaridade. Tais resultados vão ao encontro de achados anteriores.<sup>(12,19)</sup> A escolaridade e o nível socioeconômico são indicadores semelhantes e mostram a importância do nível educacional não apenas como facilitador da compreensão da técnica em si, mas também sobre o conhecimento da doença,<sup>(13)</sup> melhorando de maneira geral a adesão ao tratamento. Tais achados sugerem a necessidade de implementação de medidas educativas em relação à doença e à técnica de uso

dos medicamentos, especialmente entre aqueles menos favorecidos socioeconomicamente.

Os erros mais comuns descritos na literatura sobre o uso dos dispositivos inalatórios são os seguintes: não exalar antes da inspiração e não manter a apneia após a inalação, posição incorreta do inalador e falha ao executar uma inspiração profunda com alto fluxo.<sup>(16,22)</sup> Em nosso estudo, a maioria desses erros estava presente de maneira expressiva.

Houve um maior número de erros na realização da técnica com o IPr do que com o IP. Esse fato tem sido documentado na literatura, como em um estudo,<sup>(23)</sup> no qual houve uma maior proporção de indivíduos que cometeram pelo menos um erro na técnica, assim como de erros considerados de maior importância para a efetividade do tratamento, no uso dos IPrs em comparação com o uso dos IPs.

Muitos indivíduos também não agitam o IPr antes de utilizá-lo. No momento da realização da pesquisa, a elaboração do check-list da técnica foi baseada em um consenso brasileiro,<sup>(8)</sup> e esse passo ainda era considerado obrigatório para todos os IPrs. Porém, conforme diretrizes mais recentes, dependendo de sua formulação (solução ou suspensão), nem todos os IPrs necessitam ser agitados sempre<sup>(1)</sup>; entretanto, a maioria das recomendações quanto à técnica mantém a orientação quanto à necessidade de se agitar o dispositivo antes de seu uso,<sup>(24)</sup> uma vez que é sabido que o não cumprimento dessa etapa pode reduzir em até 36% o aproveitamento da dose do aerossol.<sup>(25)</sup>

Outra diferença da técnica de uso dos IPrs daquele consenso<sup>(8)</sup> com as diretrizes atuais para o manejo da asma<sup>(1)</sup> foi a remoção do clorofluorcarbono das formulações e substituição pelo hidrofluoralcano (HFA). Houve assim uma facilitação da técnica – o HFA propicia um jato um jato de maior duração, reduzindo a necessidade de uma coordenação fina entre o disparo e a inalação do medicamento.<sup>(1)</sup> Apesar de problemas na sincronia entre o disparo e a inalação serem bastante documentados,<sup>(25)</sup> problemas nesse passo foram pouco detectados, provavelmente pelos critérios de elegibilidade para a participação no estudo.

Outro erro documentado na literatura é a inadequada distância do IPr em relação aos lábios do paciente<sup>(16)</sup>; porém, não contabilizamos como erro o fato de muitas pessoas colocarem o inalador

entre os lábios no momento da inalação. Nas diretrizes mais recentes, é aceito que a técnica inalatória seja realizada dessa maneira, por reduzir a evaporação de gás, aumentando a deposição pulmonar e reduzindo o risco de disparo na região perioral.<sup>(1)</sup>

Outra falha na técnica detectada em nosso estudo, assim como presente em estudos anteriores,<sup>(16,22)</sup> é o fato de o indivíduo não exalar antes da inalação. Segundo um artigo de revisão objetivando principalmente a importância desse passo, é recomendado que seja realizada uma exalação não forçada até a capacidade residual funcional ou o volume residual, otimizando a efetividade da técnica inalatória.<sup>(26)</sup> Realizar uma pausa inspiratória de 10 segundos também está descrita nas recomendações para uma ótima deposição pulmonar do medicamento para todos os modelos de dispositivos inalatórios. Porém, para o IPr, não é mais preconizado que se aguarde 30 segundos para a utilização de mais de uma dose, como no consenso utilizado para a elaboração de nosso check-list.<sup>(1,8,24)</sup>

Em nosso estudo, as maiores proporções de erros ocorreram entre os indivíduos que não receberam uma demonstração no momento da prescrição do medicamento quando comparados com aqueles que receberam uma demonstração do uso correto dos inaladores, apesar de esse resultado não ter atingido diferença estatisticamente significativa. Esse fator já foi previamente documentado como colaborador para a realização de uma técnica insatisfatória.<sup>(27)</sup> Deve-se salientar que muitos profissionais da área da saúde não têm um conhecimento adequado sobre o uso dos IP e IPrs, colaborando para a alta proporção de pessoas que usam erroneamente seus medicamentos inalatórios, mesmo quando tenham recebido uma demonstração do uso dos inaladores em algum momento.<sup>(28)</sup> É válido ressaltar que, além do treinamento no momento da prescrição, os pacientes devem receber orientações periódicas ao longo do tratamento, pois a técnica correta costuma ser esquecida com o passar do tempo.<sup>(22,23)</sup>

Em uma intervenção realizada por farmacêuticos na Alemanha, 757 pacientes com diagnóstico de asma ou DPOC tiveram sua técnica observada e registrada através de um check-list, sendo feitas orientações e correções das falhas no primeiro encontro. Aproximadamente 80% apresentaram algum erro ao início do estudo. Após um mês da avaliação inicial, uma nova

demonstração foi solicitada, e essa proporção caiu para 28,3%.<sup>(29)</sup> Assim, atividades educacionais, mesmo que pontuais, podem ser benéficas aos usuários de inaladores.

A orientação dos pacientes e de seus cuidadores, realizada pelos profissionais da área da saúde, tem um papel fundamental na utilização dos inaladores a fim de diminuir os erros e otimizar a terapêutica.<sup>(9,17,22,26)</sup> A técnica inadequada constitui-se em um fator de risco para o mau controle das doenças respiratórias,<sup>(12,13)</sup> estando associada à má adesão ao tratamento.<sup>(30)</sup> Destaca-se, no entanto, que esse é um fator de risco modificável, sendo que alguns aspectos esclarecidos no presente estudo podem funcionar como pontos de referência a serem reforçados na técnica inalatória, além de permitir identificar o perfil daqueles pacientes que potencialmente necessitarão de maiores esclarecimentos sobre o uso desses medicamentos.

Concluímos, portanto, que os principais erros cometidos pelos pacientes ao utilizarem inaladores são não expirar antes da inalação e não realizar a pausa inspiratória após a inalação, para ambos os modelos de inalador. Merecem especial atenção aqueles pacientes menos favorecidos socioeconomicamente, pois apresentam um maior risco de realizar a técnica inadequada no uso dos IP, assim como aqueles de faixas etárias mais avançadas, por apresentarem uma maior proporção de erros na realização da técnica.

## Referências

1. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma 2012. *J Bras Pneumol.* 2012;38(Suppl 1) S1-S46.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD [homepage on the Internet]. Bethesda: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [cited 2013 Aug 26]. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD - Revised 2011. [Adobe Acrobat document, 90p.]. Available from: <http://www.goldcopd.org/>
3. Crompton G. A brief history of inhaled asthma therapy over the last fifty years. *Prim Care Respir J.* 2006;15(6):326-31. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcrj.2006.09.002>
4. Ernst P. Inhaled drug delivery: a practical guide to prescribing inhaler devices. *Can Respir J.* 1998;5(3):180-3.
5. Mitchell JP, Nagel MW. Oral inhalation therapy: meeting the challenge of developing more patient-appropriate devices. *Expert Rev Med Devices.* 2009;6(2):147-55. <http://dx.doi.org/10.1586/17434440.6.2.147>
6. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. II Consenso Brasileiro sobre Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC). *J Pneumol.* 2004;30(Suppl 5):1-42.
7. Santos Dde O, Martins MC, Cipriano SL, Pinto RM, Cukier A, Stelmach R. Pharmaceutical care for patients with persistent

- asthma: assessment of treatment compliance and use of inhaled medications *J Bras Pneumol.* 2010;36(1):14-22.
8. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. III Consenso Brasileiro no Manejo da Asma - 2002. *J Pneumol.* 2002;28(1):S6-S51.
  9. Melani AS. Inhalatory therapy training: a priority challenge for the physician. *Acta Biomed.* 2007;78(3):233-45.
  10. Fromer L, Goodwin E, Walsh J. Customizing inhaled therapy to meet the needs of COPD patients. *Postgrad Med.* 2010;122(2):83-93. <http://dx.doi.org/10.3810/pgm.2010.03.2125>
  11. Crompton GK. How to achieve good compliance with inhaled asthma therapy. *Respir Med.* 2004;98 Suppl B:S35-40.
  12. Melani AS, Bonavia M, Cilenti V, Cinti C, Lodi M, Martucci P, et al. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. *Respir Med.* 2011;105(6):930-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2011.01.005>
  13. Al-Jahdali H, Ahmed A, Al-Harbi A, Khan M, Baharoon S, Bin Salih S, et al. Improper inhaler technique is associated with poor asthma control and frequent emergency department visits. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2013;9(1):8. <http://dx.doi.org/10.1186/1710-1492-9-8>
  14. Oliveira PD, Menezes AM, Bertoldi AD, Wehrmeister FC. Inhaler use in adolescents and adults with self-reported physician-diagnosed asthma, bronchitis, or emphysema in the city of Pelotas, Brazil. *J Bras Pneumol.* 2013;39(3):287-95. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132013000300005>
  15. Ministério da Saúde [homepage on the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde [cited 2011 Sep 20]. Programa Farmácia Popular do Brasil. Available from: <http://www.saudeaotempoco.com.br>
  16. Souza ML, Meneghini AC, Ferraz E, Vianna EO, Borges MC. Knowledge of and technique for using inhalation devices among asthma patients and COPD patients. *J Bras Pneumol.* 2009;35(9):824-31. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132009000900002>
  17. Basheti IA, Reddel HK, Armour CL, Bosnic-Anticevich SZ. Counseling about turbuhaler technique: needs assessment and effective strategies for community pharmacists. *Respir Care.* 2005;50(5):617-23.
  18. Coelho AC, Souza-Machado A, Leite M, Almeida P, Castro L, Cruz CS, et al. Use of inhaler devices and asthma control in severe asthma patients at a referral center in the city of Salvador, Brazil. *J Bras Pneumol.* 2011;37(6):720-8.
  19. Sestini P, Cappiello V, Aliani M, Martucci P, Sena A, Vaghi A, et al. Prescription bias and factors associated with improper use of inhalers. *J Aerosol Med.* 2006;19(2):127-36. <http://dx.doi.org/10.1089/jam.2006.19.127>
  20. Allen SC, Warwick-Sanders M, Baxter M. A comparison of four tests of cognition as predictors of inability to learn to use a metered dose inhaler in old age. *Int J Clin Pract.* 2009;63(8):1150-3. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1742-1241.2009.02060.x>
  21. Melani AS, Canessa P, Coloretti I, DeAngelis G, DeTullio R, Del Donno M, et al. Inhaler mishandling is very common in patients with chronic airflow obstruction and long-term home nebuliser use. *Respir Med.* 2012;106(5):668-76. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2011.11.016>
  22. Rau JL. Practical problems with aerosol therapy in COPD. *Respir Care.* 2006;51(2):158-72.
  23. Molimard M, Raherison C, Lignot S, Depont F, Abouelfath A, Moore N. Assessment of handling of inhaler devices in real life: an observational study in 3811 patients in primary care. *J Aerosol Med.* 2003;16(3):249-54. <http://dx.doi.org/10.1089/089426803769017613>
  24. Global Initiative for Asthma [homepage on the Internet]. Bethesda: Global Initiative for Asthma. [cited 2014 Mar 23]. How to use a metered dose inhaler. [Adobe Acrobat document, 29p.]. Available from: [http://www.ginasthma.org/local/uploads/content/files/inhaler\\_charts\\_2011.pdf](http://www.ginasthma.org/local/uploads/content/files/inhaler_charts_2011.pdf)
  25. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia [homepage on the Internet]. Brasília: SBPT. [cited 2014 Mar 23]. Bases para a escolha adequada dos dispositivos inalatórios. [Adobe Acrobat document, 30p.]. Available from: [http://itarget.com.br/newclients/sbpt.org.br/2011/downloads/arquivos/Revisoes/REVISAO\\_01\\_DISPOSITIVOS\\_INALATORIOS.pdf](http://itarget.com.br/newclients/sbpt.org.br/2011/downloads/arquivos/Revisoes/REVISAO_01_DISPOSITIVOS_INALATORIOS.pdf)
  26. Self TH, Pinner NA, Sowell RS, Headley AS. Does it really matter what volume to exhale before using asthma inhalation devices? *J Asthma.* 2009;46(3):212-6. <http://dx.doi.org/10.1080/02770900802492087>
  27. Rootmensen GN, van Keimpema AR, Jansen HM, de Haan RJ. Predictors of incorrect inhalation technique in patients with asthma or COPD: a study using a validated videotaped scoring method. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2010;23(5):323-8. <http://dx.doi.org/10.1089/jamp.2009.0785>
  28. Muchão FP, Perín SL, Rodrigues JC, Leone C, Silva Filho LV. Evaluation of the knowledge of health professionals at a pediatric hospital regarding the use of metered dose inhalers. *J Bras Pneumol.* 2008;34(1):4-12. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132008000100003>
  29. Hämmlein A, Müller U, Schulz M. Pharmacist-led intervention study to improve inhalation technique in asthma and COPD patients. *J Eval Clin Pract.* 2011;17(1):61-70. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2753.2010.01369.x>
  30. Giraud V, Allaert FA, Magnan A. A prospective observational study of patient training in use of the autohaler inhaler device: the Sirocco study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2011;15(5):563-70.

## Sobre os autores

### Paula Duarte de Oliveira

Doutoranda. Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas (RS) Brasil.

### Ana Maria Baptista Menezes

Professora Titular. Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas (RS) Brasil.

### Andréa Dámaso Bertoldi

Professora Adjunta. Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas (RS) Brasil.

### Fernando César Wehrmeister

Professor Adjunto. Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas (RS) Brasil.

### Silvia Elaine Cardozo Macedo

Professora Adjunta de Pneumologia. Departamento de Clínica Médica, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas (RS) Brasil.

# Artigo Original

## Efeitos do método Pilates na força muscular e na função pulmonar de pacientes com fibrose cística\*

Effects of Pilates mat exercises on muscle strength and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis

Caroline Buarque Franco, Antonio Fernando Ribeiro, André Moreno Morcillo,  
Mariana Porto Zambon, Marina Buarque Almeida, Tatiana Rozov

### Resumo

**Objetivo:** Analisar os efeitos do método Pilates em pacientes com fibrose cística (FC). **Métodos:** Foi realizado um ensaio clínico, casuística de 19 pacientes com FC. Os pacientes foram recrutados no Ambulatório de FC do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas e no Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Todos os pacientes foram submetidos a uma sessão semanal de Pilates de 60 min durante quatro meses. As variáveis estudadas, antes e após a intervenção, foram força muscular respiratória, Plmáx, PEMáx, CVF e VEF<sub>1</sub>. **Resultados:** Houve um aumento significativo na Plmáx nos pacientes do sexo masculino ( $p = 0,017$ ), enquanto houve aumentos significativos na Plmáx e PEMáx nos pacientes do sexo feminino ( $p = 0,005$  e  $p = 0,007$ , respectivamente) após a intervenção. Não houve diferenças significativas nos valores de CVF e VEF<sub>1</sub> antes e após a intervenção no grupo total de participantes, nem nos subgrupos em relação ao gênero. **Conclusões:** Os resultados deste estudo mostraram os efeitos benéficos da aplicação do método Pilates na força muscular respiratória nos pacientes estudados.

(Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos – ReBEC; número de identificação RBR-86vp8x [<http://www.ensaiosclinicos.gov.br>])

**Descritores:** Fibrose cística; Força muscular; Técnicas de exercício e de movimento; Testes de função respiratória.

### Abstract

**Objective:** To analyze the effects of Pilates mat exercises in patients with cystic fibrosis (CF). **Methods:** This was a clinical trial involving 19 CF patients recruited from either the CF Outpatient Clinic of the State University at Campinas *Hospital de Clínicas* or the Children's Institute of the University of São Paulo School of Medicine *Hospital das Clínicas*. All of the patients performed Pilates mat exercises for four months (one 60-min session per week). The variables studied (before and after the intervention) were respiratory muscle strength, MIP, MEP, FVC, and FEV<sub>1</sub>. **Results:** After the intervention, MIP was significantly higher in the male patients ( $p = 0.017$ ), as were MIP and MEP in the female patients ( $p = 0.005$  and  $p = 0.007$ , respectively). There were no significant differences between the pre- and post-intervention values of FVC or FEV<sub>1</sub>, neither in the sample as a whole nor among the patients of either gender. **Conclusions:** Our results show that Pilates mat exercises have beneficial effects on respiratory muscle strength in CF patients.

(Brazilian Registry of Clinical Trials – ReBEC; identification number RBR-86vp8x [<http://www.ensaiosclinicos.gov.br>])

**Keywords:** Cystic fibrosis; Muscle strength; Exercise movement techniques; Respiratory function tests.

### Introdução

A progressão da doença pulmonar na fibrose cística (FC) reduz a habilidade para a participação em atividades físicas. Estudos revelam que pacientes com FC apresentam diminuição da força muscular, o que pode contribuir para a fadiga durante o exercício e as atividades diárias. Além da diminuição de massa muscular e da depleção

nutricional, o declínio da função pulmonar também pode acentuar a intolerância ao exercício.<sup>(1-4)</sup>

A inclusão de atividades físicas, profissionalmente orientadas, proporciona numerosos benefícios, como redução da dispneia, desobstrução brônquica, melhora da composição corporal, manutenção do desenvolvimento ósseo,

\*Trabalho realizado na Universidade Estadual de Campinas, Campinas (SP) Brasil.

Endereço para correspondência: Caroline Buarque Franco. Avenida Braz de Aguiar, 564, apto. 1301, Bloco A, Nazaré, CEP 66035-000, Belém, PA, Brasil.

Tel. 55 91 3222-6793. E-mail: francocaroline323@gmail.com

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro da Associação Paulista de Assistência à Mucoviscidose.

Recebido para publicação em 6/1/2014. Aprovado, após revisão, em 3/6/2014.

diminuição da degradação proteica com redução da fadiga muscular, maior estímulo do IGF-1 para o anabolismo, melhoria da função imunológica e diminuição da FC de repouso.<sup>(1-8)</sup>

A diminuição progressiva do condicionamento físico, aliado à inatividade, inicia um ciclo vicioso no qual a piora da dispneia resulta em esforços físicos cada vez menores, com grave comprometimento da qualidade de vida. A proposta da realização do método Pilates na FC pode interferir nesse ciclo por realizar o controle da respiração e da contração da região abdominal.<sup>(8-13)</sup>

A partir de 2000, na comunidade de *fitness* norte-americana, com aproximadamente cinco milhões de praticantes, o método Pilates vem ganhando progressivamente novos adeptos. A técnica recebe esse nome por fazer referência a seu criador, Joseph Pilates (1880-1967). Os primeiros praticantes da técnica foram quase exclusivamente dançarinos e atletas. Sua abordagem concentra-se na realização contínua da inspiração ao iniciar o movimento, seguida pela expiração ao executá-lo, tendo o abdômen como centro de força; o instrutor utiliza comandos verbais focando o alinhamento da coluna e dos membros inferiores.<sup>(9-13)</sup>

Alguns estudos observaram a relação do condicionamento físico com a força muscular respiratória (FMR). Trabalhos recentes evidenciam que o aumento da FMR melhora a sustentação da respiração, demonstrando sua importância na tolerância aos esforços na DPOC. Para acompanhar o ganho da FMR, utiliza-se um manovacuômetro na avaliação por essa ser uma técnica simples, prática e não invasiva.<sup>(14-17)</sup>

Outra avaliação considerável na FC é a prova de função pulmonar (PFP), cujos resultados são importantes em estudos sobre programas de exercícios físicos regulares com o intuito de acompanhar o comprometimento pulmonar. Na PFP, a mensuração do VEF<sub>1</sub> é um indicador do prognóstico de sobrevida desses pacientes. Pacientes com VEF<sub>1</sub> acima dos 55% do previsto estão aptos para a prática de exercícios físicos similares àqueles praticados por indivíduos saudáveis.<sup>(2,3,18)</sup>

Dante da ausência de publicações que avaliem os efeitos do método Pilates em pacientes com FC, o presente estudo teve como objetivo primário analisar os resultados, antes e após a intervenção, do comportamento da FMR, através da medição da Plmáx e da PEmáx; como objetivo secundário, utilizamos a PFP para avaliar CVF e VEF<sub>1</sub>.

## Métodos

Realizou-se um ensaio clínico em 19 pacientes com diagnóstico de FC, com idade variando de 7 a 33 anos, de ambos os sexos; 9 desses pacientes eram atendidos no Ambulatório de Assistência ao Paciente com FC do Hospital de Clínicas (HC) da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), localizado na cidade de Campinas (SP), e 10 eram atendidos no Instituto da Criança do HC da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), localizado na cidade de São Paulo (SP).

Os participantes foram acompanhados regularmente na Associação Paulista de Assistência a Mucoviscidose, na cidade de São Paulo, ou no ambulatório do Centro de Investigação em Pediatria da Unicamp, na cidade de Campinas. Antes da realização do estudo, os pacientes ou seus responsáveis assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

A pesquisa não interferiu no acompanhamento dos participantes nos seus serviços de origem, os quais permaneceram responsáveis por possíveis intercorrências.

Todos os pacientes foram submetidos a sessões do método Pilates uma hora por dia, uma vez por semana, durante 16 semanas. Foram realizadas duas avaliações: a primeira antes da intervenção e a segunda no 16º dia após a intervenção com Pilates.

Os critérios de inclusão do presente estudo foram os seguintes: ter diagnóstico de FC; ter idade  $\geq 7$  anos; apresentar VEF<sub>1</sub>  $> 30\%$  do previsto; apresentar resultados alterados (sódio e cloro com valores maiores que 60 mmol/L) em pelo menos dois testes de suor (amostras com ao menos 100 mg), obtidos pelo método da iontoforese por pilocarpina, padronizado por Gibson-Cooke; apresentar estabilidade clínica da doença, definida por ausência de mudanças nos sintomas e ausência de alterações no tratamento de manutenção, nos últimos 30 dias (esses dois últimos critérios foram obtidos pelo acompanhamento dos prontuários); e ter disponibilidade em comparecer às sessões.

Os critérios de exclusão foram os seguintes: estar inserido em algum programa de atividade física; ter tido  $\geq 25\%$  de faltas nas sessões de Pilates; apresentar *cor pulmonale*; apresentar episódios de exacerbações durante o período de estudo, de acordo com o critério de Fuchs et al., (composto por 12 itens; a presença de pelo menos 4 itens caracteriza o episódio

de exacerbação<sup>(1)</sup>; apresentar sinais de descompensação da doença pulmonar durante período de estudo (mal-estar, aumento da frequência e intensidade da tosse ou aumento da produção de secreções); ter sido internado ou ter viajado durante o período de estudo; e apresentar SpO<sub>2</sub> abaixo do normal antes da realização do Pilates, o que impossibilitaria a realização do programa de exercícios no dia do atendimento. A oximetria foi realizada no início e no término de todas as sessões de Pilates.

### **Método Pilates**

O programa de exercícios pelo método Pilates consistiu em uma sessão semanal individual, no tempo máximo de 60 min, por 16 semanas. No caso de o paciente ter menos de 18 anos de idade, era obrigatória a presença de um responsável. Todas as sessões foram realizadas por uma das pesquisadoras, que apresenta formação para a utilização do método.

Os exercícios aplicados fazem parte do método Pilates de solo com bola suíça, que consiste na aplicação de movimentos utilizando os seguintes materiais: colchonete de espuma vinílica acetinada, bola de borracha com 16,5 cm de diâmetro, bolas suíças com 55 e 65 cm de diâmetro e tubo elástico.<sup>(9,10)</sup>

As atividades foram realizadas sobre um colchonete, sem uso de calçados para um melhor contato com o solo. O programa de atividades apresentava exercícios respiratórios, posturais e abdominais, além de exercícios para o tronco, membros superiores e membros inferiores. Os movimentos foram escolhidos de acordo com a condição postural e musculoesquelética do paciente, com aumentos graduais do nível de dificuldade.<sup>(9,10)</sup>

No primeiro dia de atendimento, os princípios do método Pilates eram repassados. O exercício era demonstrado pela instrutora para facilitar o aprendizado e, em seguida, o paciente executava-o. Os princípios consistem na realização da respiração sempre coordenada com o movimento. A expiração deve ser forçada, e a inspiração deve ser o mais natural possível. O *power house* (centro de força) consiste em contrações isotônicas (concêntricas e excêntricas) realizadas pelos músculos abdominais, transverso abdominal, multifidos e músculos do assoalho pélvico, que são responsáveis pela estabilização estática e dinâmica do corpo.

A respiração era realizada juntamente com a contração dessas estruturas.<sup>(9-13)</sup>

### **Provas de função pulmonar**

Os exames foram realizados no Laboratório de Fisiologia Pulmonar LAFIP no Centro de Investigação em Pediatria da Unicamp, no Laboratório de Prova de Função Pulmonar do HC-Unicamp ou no Laboratório de Função Pulmonar do Instituto da Criança do HC-FMUSP. Os pacientes foram instruídos para a execução do teste através da demonstração da técnica adequada, seguindo a padronização. Ao menos três curvas aceitáveis da CVF foram realizadas com o objetivo de assegurar que o esforço máximo e a cooperação do paciente fossem obtidas. As variáveis aferidas foram a CVF e o VEF<sub>1</sub>. Para a análise dos resultados, foram considerados os maiores valores das medidas das curvas consideradas aceitáveis, mesmo que tenham sido selecionados de curvas diferentes.<sup>(19)</sup>

### **Avaliação da Plmáx e PEmáx**

Para avaliar a FMR foi utilizado um manovacuômetro (GER-AR, São Paulo, Brasil) calibrado em cmH<sub>2</sub>O. O paciente foi orientado a realizar uma inspiração máxima a partir do VR contra a válvula ocluída para a mensuração da Plmáx. Para a determinação da PEmáx, o paciente realizou uma expiração máxima a partir da CPT contra a válvula ocluída. Foram registradas as pressões de pico. Para ambas as pressões foram realizadas três manobras, sendo os maiores valores, registrados em cmH<sub>2</sub>O, selecionados. Entre cada medida, respeitou-se um intervalo de 1 min a fim de que o paciente se recuperasse do esforço realizado. As medições foram realizadas com o paciente em pé e utilizando um clipe nasal; a passagem de ar pelas narinas era evitada durante o esforço máximo para que o ar fosse conduzido pelo circuito do manovacuômetro, evitando-se assim a obtenção de valores incorretos.<sup>(14)</sup>

### **Análise estatística**

A análise estatística foi feita com o auxílio do programa *Statistical Package for the Social Sciences*, versão 16 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). Para a comparação da distribuição de dois grupos pareados empregou-se o teste de Wilcoxon. Em todos os casos, adotou-se o nível de significância de 5%.

## Considerações éticas

O estudo foi aprovado pelos comitês de ética em pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp (protocolo no. 967/2007; CAAE: 0707.0.146.000-07) e do Departamento de Pediatria da FMUSP (protocolo no. 007.40200832).

## Resultados

Foram convidados para participar do estudo 27 pacientes. Desses, 8 foram excluídos por piora do quadro clínico durante o período da coleta de dados ou pela recusa em participar do estudo devido à grande distância entre o local de residência e o centro de tratamento, pois alguns residiam em outras cidades ou em outras regiões distantes desses centros. Além disso, como a maioria dos pacientes encontrava-se matriculada no ensino fundamental ou médio no período matutino, muitos justificaram a recusa em participar do estudo devido ao fato de terem que faltar às aulas durante o período do estudo.

Dos 19 participantes, 12 eram do gênero feminino. A média de idade foi de  $13,7 \pm 7,4$  anos (variação, 7-33 anos). Dados demográficos, antropométricos e espirométricos estão descritos na Tabela 1. Na Tabela 2, estão apresentados os resultados de Plmáx e PEmáx dos participantes antes e após a intervenção. Houve um aumento significativo na Plmáx nos pacientes do sexo masculino ( $p = 0,017$ ) após a intervenção, enquanto houve aumentos significativos na Plmáx e PEmáx nos pacientes do sexo feminino ( $p = 0,005$  e  $p = 0,007$ , respectivamente).

Em relação às variáveis espirométricas, não houve diferenças significativas nos valores de CVF e VEF<sub>1</sub> antes e após a intervenção no grupo total de participantes, nem nos subgrupos em relação ao gênero (Tabela 3).

## Discussão

A FC é uma doença crônica que demanda terapias multidisciplinares, visando a melhoria da qualidade de vida e maior sobrevida. As evidências comprovam benefícios duradouros com a realização de exercícios físicos nessa população. Os efeitos de programas de treinamento físico são alcançados independentemente da gravidade da doença, ou seja, mesmo pacientes que apresentam uma condição pulmonar mais grave são capazes de melhorar seu condicionamento físico.<sup>(18,20,21)</sup>

Diante da aceitação progressiva de praticantes do método Pilates e da ausência de estudos que relacionem essa técnica com a FC, avaliamos os seus efeitos e sua futura aplicação na rotina de tratamento desses pacientes.<sup>(3,5-7)</sup>

Não encontramos publicações na literatura que mostrem a ação do método Pilates sobre a FMR e, por sabermos da importância da FMR na diminuição da dispneia, e como o treinamento muscular em pacientes com FC não foi totalmente explorado, acompanhamos a evolução da FMR nesses pacientes.

A separação dos resultados entre os gêneros foi realizada baseando-se em um estudo<sup>(4)</sup> que mostrou diferenças nas respostas ao treinamento em homens e mulheres, com melhora do condicionamento físico em ambos os grupos, mas com um menor desempenho no gênero feminino, que pode ser atribuído às diferenças em suas respostas fisiológicas e morfológicas.

A avaliação da Plmáx e PEmáx antes e após a intervenção mostrou resultados significativos no grupo total de pacientes; porém, ao avaliarmos os pacientes de acordo com gênero, o sexo feminino apresentou um aumento significativo da PEmáx, enquanto o sexo masculino não obteve ganhos semelhantes.

A FC, por seu caráter crônico com infecções pulmonares frequentes, o que gera o ciclo dispneia-sedentarismo-dispneia, facilita a fadiga da musculatura respiratória. Essa condição agrava a ventilação pulmonar, limitando a tolerância aos exercícios. Estudos com outras técnicas e exercícios específicos de treinamentos comprovaram benefícios. Zanchet et al.,<sup>(16)</sup> aplicando o método de reequilíbrio toracoabdominal, demonstraram ganhos na Plmáx e PEmáx, enquanto Galvão,<sup>(17)</sup> também avaliando a FMR, evidenciou ganho de força dessa musculatura, com redução da sensação de dispneia e aumento da tolerância aos exercícios.

Pesquisas apontam que o aumento da capacidade desses músculos proporciona melhorias na sustentação da respiração e no condicionamento físico. Um grupo de autores<sup>(7)</sup> demonstrou ganhos na FMR após 4 semanas de treinamento (25 min/dia). Os pacientes envolvidos realizaram exercícios para os membros superiores e músculos da respiração. Segundo os autores, o aumento desse tipo de força reduz a fadiga muscular. Em outro estudo,<sup>(18)</sup> demonstrou-se que indivíduos com doença pulmonar geralmente utilizam a

sua máxima capacidade respiratória durante as atividades físicas, sendo o custo de oxigênio muito maior para a respiração, o que indica limitação ventilatória.

O desempenho físico na FC apresenta uma relação com a gravidade da doença pulmonar, o estado nutricional e a força muscular periférica. Treinamentos físicos são investigados para aumentar o condicionamento físico e o ganho

**Tabela 1** – Dados demográficos, antropométricos, espirométricos e de força muscular respiratória de 19 pacientes com fibrose cística.<sup>a</sup>

Variáveis	Gênero		Total (N = 19)
	Masculino (n = 7)	Feminino (n = 12)	
Idade, anos	13,6 ± 7,4	13,7 ± 7,4	13,7 ± 7,4
Peso, kg	36,50 ± 14,19	37,80 ± 12,95	37,30 ± 13,00
Altura, m	1,43 ± 0,18	1,44 ± 0,15	1,40 ± 0,20
IMC, kg/m <sup>2</sup>	17,06 ± 2,98	17,57 ± 3,08	17,40 ± 3,00
CVF, % do previsto	78,12 ± 17,55	80,00 ± 22,40	79,40 ± 20,40
VEF <sub>1</sub> , % do previsto	69,12 ± 18,51	69,49 ± 25,70	69,40 ± 23,00
Plmáx, cmH <sub>2</sub> O	77,85 ± 19,54	70,83 ± 19,16	73,40 ± 19,10
PEmáx, cmH <sub>2</sub> O	67,85 ± 18,89	67,00 ± 14,53	67,40 ± 15,80

IMC: índice de massa corpórea. <sup>a</sup>Valores expressos em média ± dp.

da resistência muscular, assim como para a facilitação da expectoração e da execução das atividades de vida diária na FC.<sup>(18,20-23)</sup>

Os resultados da PFP evidenciaram a ausência de mudanças significativas após a intervenção. Esse dado confirma os achados da literatura. Em uma revisão sistemática,<sup>(21)</sup> os autores mostraram a eficácia dos programas de treinamento físico na FC, e os 12 artigos revisados incluíam atividades anaeróbicas, aeróbicas e de resistência. As variáveis analisadas foram PFP, capacidade aeróbica, força e qualidade de vida. Todos os estudos verificaram que o treinamento físico é benéfico em indivíduos com FC, e os programas aeróbicos e de resistência resultaram em ganhos maiores. Não foram encontradas diferenças nos exames de PFP, mas os autores concluíram que houve um saldo positivo pela influência da realização da atividade física na FC, que foi a preservação e a manutenção dos valores da PFP.<sup>(21)</sup>

A gravidade da doença pulmonar é um dos fatores determinantes na FC, e qualquer intervenção visando melhorias ou a preservação da função pulmonar a longo prazo teria implicações fundamentais no controle da doença e, subsequentemente, na sobrevivência.<sup>(8)</sup>

Um grupo de autores<sup>(22)</sup> desenvolveu um programa de treinamento físico que trouxe benefícios para a função pulmonar. Durante 3 anos, foi desenvolvido um estudo controlado, randomizado e individualizado envolvendo 65 crianças e adolescentes que realizavam um protocolo em seus domicílios. Os autores

**Tabela 2** – Distribuição dos valores das pressões inspiratórias e expiratórias máximas antes e após a intervenção com Pilates por gênero.<sup>a</sup>

Gênero	Variáveis	Intervenção		p*
		Antes	Após	
Masculino (n = 7)	Plmáx, cmH <sub>2</sub> O	77,85 ± 19,54	101,42 ± 22,67	0,017
	PEmáx, cmH <sub>2</sub> O	67,85 ± 18,89	85,00 ± 17,32	0,106
Feminino (n = 12)	Plmáx, cmH <sub>2</sub> O	70,83 ± 19,16	92,50 ± 17,25	0,005
	PEmáx, cmH <sub>2</sub> O	67,08 ± 14,53	81,66 ± 18,74	0,007

<sup>a</sup>Valores expressos em média ± dp. \*Teste de Wilcoxon.

**Tabela 3** – Distribuição dos valores espirométricos estudados antes e após a intervenção com Pilates por gênero.<sup>a</sup>

Gênero	Variáveis	Intervenção		p*
		Antes	Após	
Masculino (n = 7)	CVF, % do previsto	78,16 ± 17,61	76,83 ± 13,30	0,463
	VEF <sub>1</sub> , % do previsto	69,16 ± 18,57	71,50 ± 18,39	0,598
Feminino (n = 12)	CVF, % do previsto	80,08 ± 22,42	81,41 ± 27,18	0,964
	VEF <sub>1</sub> , % do previsto	69,50 ± 25,74	71,50 ± 26,58	0,555

<sup>a</sup>Valores expressos em média ± dp. \*Teste de Wilcoxon.

relataram uma redução do declínio de CVF e VEF.<sup>1</sup> Há evidências da importância da realização de acompanhamentos controlados em longo prazo para o alcance de resultados satisfatórios.

Segundo um grupo de autores,<sup>(23)</sup> a obstrução pulmonar crônica facilita a diminuição do VEF,<sup>1</sup> gerando hiperinsuflação e diminuição da capacidade respiratória durante os exercícios. Crianças com FC desenvolvem um padrão de respiração rápido durante as atividades físicas, tornando a respiração mais trabalhosa. A função muscular reduzida (força e resistência) observada nesses pacientes leva a rápida fadiga muscular respiratória, o que também contribui na redução do desempenho físico.

Trabalhos recentes têm avaliado a interferência do exercício regular na vida de adolescentes com FC; entretanto, ainda não existe consenso sobre o programa de treinamento ideal. Grande parte desse tipo intervenção é de curta duração, com dados longitudinais escassos, especialmente na população pediátrica. A falta de continuidade desses regimes é bem comum nessa população e sustentá-los por longos períodos de tempo é um desafio, mesmo que haja o conhecimento do impacto positivo que a prática da atividade física regular pode proporcionar. O apoio dos familiares é muito importante para a continuidade dos exercícios propostos pela equipe de atendimento.

Há a necessidade de mais informações sobre os efeitos desses tipos de intervenção no acompanhamento de pacientes com FC. Estudos longitudinais e controlados são necessários para verificar os efeitos das atividades físicas regulares na progressão da doença, analisando os resultados na condição física e comparando métodos de treinamento longitudinais aeróbicos, anaeróbicos ou a combinação de ambos. Informações detalhadas de protocolos, como a intensidade dos exercícios, sua duração e tempo de repouso, são importantes para os profissionais que trabalham principalmente com crianças com FC.

Métodos com avaliações criteriosas da aptidão física e do estado clínico mostram que grande parte dos pacientes com FC se encontra apta para a prática de atividade física regular. Cabe aos profissionais envolvidos no atendimento fornecer informações aos pacientes e aos pais, com o intuito de garantir a adoção de hábitos adequados de exercício físico para a manutenção e melhora da saúde.<sup>(4-8,18-23)</sup>

Em conclusão, os resultados do presente estudo mostraram os efeitos benéficos da aplicação do método Pilates na FMR. Frente a esses achados, algumas considerações devem ser feitas. Casuísticas maiores e a inclusão de um grupo controle deveriam ser investigadas. Prolongar o tempo de intervenção e comparar os resultados após a suspensão desse tipo de treinamento seria ideal para futuras pesquisas.

## Referências

1. Ribeiro JD, Ribeiro MA, Ribeiro AF. Controversies in cystic fibrosis—from pediatrician to specialist [Article in Portuguese]. *J Pediatr (Rio J)*. 2002;78 Suppl 2:S171-86. <http://dx.doi.org/10.2223/JPED.896>
2. Turcios NL. Cystic fibrosis: an overview. *J Clin Gastroenterol*. 2005;39(4):307-17. <http://dx.doi.org/10.1097/01.mcg.0000155140.63510.cd>
3. Connell GJ. Respiratory care. In: Peebles A, Connell GJ, Maddison JC, Gavin J. *Cystic fibrosis care: A practical guide*. London: Churchill Livingstone; 2005. p. 37-57.
4. Gruber W, Orenstein DM, Braumann KM, Paul K, Hüls G. Effects of an exercise program in children with cystic fibrosis: are there differences between females and males? *J Pediatr*. 2011;158(1):71-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.07.033>
5. Wilkes D, Schneiderman JE, Nguyen T, Heale L, Moola F, Ratjen F, et al. Exercise and physical activity in children with cystic fibrosis. *Pediatr Respir Rev*. 2009;10(3):105-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.prrv.2009.04.001>
6. Klijn PH, Oudshoorn A, van der Ent CK, van der Net J, Kimpel JL, Helders PJ. Effects of anaerobic training in children with cystic fibrosis: a randomized controlled study. *Chest*. 2004;125(4):1299-305. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.125.4.1299>
7. 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. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.126.4.1204>
8. Webb AK, Dodd ME, Moorcroft J. Exercise and cystic fibrosis. *J R Soc Med*. 1995;88 Suppl 25:30-6.
9. Craig C. Pilates com a bola. 2nd ed. São Paulo: Phorte; 2005.
10. Selby A, Herdman A. Pilates: como criar o corpo que você deseja. Barueri: Manole; 2000. p. 10-77.
11. Emery K, De Serres SJ, McMillan A, Côté JN. The effects of Pilates training program on arm-trunk posture and movement. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*. 2010;25(2):124-30. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiomech.2009.10.003>
12. Rogers K, Gibson AL. Eight-week traditional mat Pilates training-program effects on adult fitness characteristics. *Res Q Exerc Sport*. 2009;80(3):569-74. <http://dx.doi.org/10.1080/02701367.2009.10599595>
13. Brown S. Pilates: man or method. *J Dance Medicine and Science* 1999;3(4):137-8.
14. Black LF, Hyatt RE. Maximal respiratory pressures: normal values and relationship to age and sex. *Am Rev Respir Dis*. 1969;99(5):696-702.
15. Wilson SH, Cooke NT, Edwards RH, Spiro SG. Predicted normal values for maximal respiratory pressures in caucasian

- adults and children. *Thorax*. 1984;39(7):535-8. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.39.7.535>
16. Zanchet RC, Chagas AM, Melo JS, Watanabe PY, Simões-Barbosa A, Feijo G. Influence of the technique of re-educating thoracic and abdominal muscles on respiratory muscle strength in patients with cystic fibrosis. *J Bras Pneumol*. 2006;32(2):123-9. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132006000200007>
17. Galvão F. Avaliação dos efeitos do treinamento muscular inspiratório em pacientes com fibrose cística através do uso do threshold IMT [thesis]. Campinas: Universidade Estadual de Campinas; 2006.
18. Orenstein DM, Franklin BA, Doershuk CF, Hellerstein HK, Germann KJ, Horowitz JG, et al. Exercise conditioning and cardiopulmonary fitness in cystic fibrosis. The effects of a three-month supervised running program. *Chest*. 1981;80(4):392-8. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.80.4.392>
19. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319-38. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.05.00034805>
20. Rogers D, Prasad SA, Doull I. Exercise testing in children with cystic fibrosis. *J R Soc Med*. 2003;96 Suppl 43:23-9.
21. Shoemaker MJ, Hurt H, Arndt L. The evidence regarding exercise training in the management of cystic fibrosis: a systematic review. *Cardiopulm Phys Ther J*. 2008;19(3):75-83.
22. Moorcroft AJ, Dodd ME, Morris J, Webb AK. Individualised unsupervised exercise training in adults with cystic fibrosis: a 1 year randomised controlled trial. *Thorax*. 2004;59(12):1074-80. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2003.015313>
23. Werkman MS, Hulzebos HJ, Arets HG, van der Net J, Helders PJ, Takken T. Is static hyperinflation a limiting factor during exercise in adolescents with cystic fibrosis? *Pediatr Pulmonol*. 2011;46(2):119-24. <http://dx.doi.org/10.1002/pul.21329>

## ***Sobre os autores***

---

### ***Caroline Buarque Franco***

Fisioterapeuta. Universidade Estadual de Campinas, Campinas (SP) Brasil.

### ***Antonio Fernando Ribeiro***

Professor. Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Universidade Estadual de Campinas, Campinas (SP) Brasil.

### ***André Moreno Morcillo***

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

### ***Mariana Porto Zambon***

Professora. Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Universidade Estadual de Campinas, Campinas (SP) Brasil.

### ***Marina Buarque Almeida***

Médica Pediatria Assistente. Unidade de Pneumologia Pediátrica, Instituto da Criança, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

### ***Tatiana Rozov***

Professora Orientadora. Programa de Pós-Graduação em Reabilitação, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

# Original Article

## Air stacking: effects on pulmonary function in patients with spinal muscular atrophy and in patients with congenital muscular dystrophy\*,\*\*

Efeitos do treinamento de empilhamento de ar na função pulmonar de pacientes com amiotrofia espinhal e distrofia muscular congênita

Tanyse Bahia Carvalho Marques, Juliana de Carvalho Neves, Leslie Andrews Portes, João Marcos Salge, Edmar Zanoteli, Umbertina Conti Reed

### Abstract

**Objective:** Respiratory complications are the main causes of morbidity and mortality in patients with neuromuscular disease (NMD). The objectives of this study were to determine the effects that routine daily home air-stacking maneuvers have on pulmonary function in patients with spinal muscular atrophy (SMA) and in patients with congenital muscular dystrophy (CMD), as well as to identify associations between spinal deformities and the effects of the maneuvers. **Methods:** Eighteen NMD patients (ten with CMD and eight with SMA) were submitted to routine daily air-stacking maneuvers at home with manual resuscitators for four to six months, undergoing pulmonary function tests before and after that period. The pulmonary function tests included measurements of FVC; PEF; maximum insufflation capacity (MIC); and assisted and unassisted peak cough flow (APCF and UPCF, respectively) with insufflations. **Results:** After the use of home air-stacking maneuvers, there were improvements in the APCF and UPCF. In the patients without scoliosis, there was also a significant increase in FVC. When comparing patients with and without scoliosis, the increases in APCF and UPCF were more pronounced in those without scoliosis. **Conclusions:** Routine daily air-stacking maneuvers with a manual resuscitator appear to increase UPCF and APCF in patients with NMD, especially in those without scoliosis.

**Keywords:** Neuromuscular diseases; Cough; Respiratory function tests; Respiratory therapy.

### Resumo

**Objetivo:** As complicações respiratórias são as principais causas de morbidade e mortalidade em pacientes com doenças neuromusculares (DNM). Os objetivos deste estudo foram determinar os efeitos que o treinamento diário domiciliar com manobras de empilhamento de ar tem na função respiratória de pacientes com amiotrofia espinhal (AE) e distrofia muscular congênita (DMC), e identificar possíveis associações entre deformidades na coluna vertebral e os efeitos das manobras. **Métodos:** Dezoito pacientes com DNM (dez com DMC e oito com AE) foram submetidos a treinamento diário domiciliar de empilhamento de ar com ressuscitador manual por um período de quatro a seis meses e submetidos a testes de função pulmonar antes e após tal período. Os testes de função pulmonar incluíram medidas de CVF, PFE, a capacidade de insuflação máxima (CIM) e a medida do pico de fluxo de tosse não assistido e assistido (PFTNA e PFTASS, respectivamente). **Resultados:** Após o uso das manobras de empilhamento de ar no domicílio, houve uma melhora significativa na PFTNA e PFTASS. Nos pacientes sem escoliose, houve também um aumento significativo na CVF. No grupo de pacientes sem escoliose, o ganho na PFTNA e PFTASS foi superior ao do grupo com escoliose. **Conclusões:** A utilização rotineira diária de manobras de empilhamento de ar com ressuscitador manual parece melhorar a PFTNA e PFTASS em pacientes com DNM, especialmente naqueles sem escoliose.

**Descritores:** Doenças neuromusculares; Tosse; Testes de função respiratória; Terapia respiratória.

\*Study carried out in the Child Neurology Sector of the Department of Neurology, University of São Paulo School of Medicine Hospital das Clínicas, São Paulo, Brazil.

Correspondence to: Umbertina C Reed. Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255, 5º andar, sala 5131, Cerqueira Cesar, CEP 05403-900, São Paulo, SP, Brasil.

Tel. 55 11 3069-7878. Email: umbertina.reed@hc.fm.usp.br.

Financial support: None.

Submitted: 8 May 2014. Accepted, after review: 4 September 2014.

\*\*A versão completa em português deste artigo está disponível em [www.jornaldepneumologia.com.br](http://www.jornaldepneumologia.com.br)

## Introduction

Neuromuscular diseases (NMDs) are acquired or inherited conditions that affect parts of the neuromuscular system, such as skeletal muscles, peripheral motor nerves, neuromuscular junction, and motor neurons in the spinal cord.

Spinal muscular atrophy (SMA) is an autosomal recessive neurodegenerative disease of childhood characterized by degeneration and loss of lower motor neurons in the anterior horn cells of the spinal cord, causing progressive proximal weakness and atrophy of skeletal muscles.<sup>(1,2)</sup> The cause of SMA is the homozygous mutation in the *SMN1* gene, and SMA is usually classified as one of four types, according to the age at onset and the maximum function attained<sup>(1,2)</sup>: type I (onset within the first six months of life and inability to sit without support); type II (onset after six months of age and inability to walk unaided); type III (onset after the two years of age and ability to walk at some point in life); and type IV (onset in adulthood).

Some of the most common inherited muscle diseases include progressive muscular dystrophies (e.g., Duchenne muscular dystrophy and limb-girdle muscular dystrophy) and congenital muscular dystrophy (CMD), the latter comprising a clinically and genetically heterogeneous group of muscular dystrophies that present within the first two years of life, characterized by hypotonia, muscle weakness, delayed motor development, and contractures.<sup>(3)</sup> The most common forms of CMD involve deficiency of merosin, collagen VI, selenoprotein-N1, and lamin A/C, as well as of the glycosyltransferases involved in the glycosylation of alpha-dystroglycan protein.<sup>(3)</sup>

The main causes of morbidity and mortality in patients with NMD are the pulmonary complications that result from respiratory muscle weakness.<sup>(4,5)</sup> Patients with NMD develop restrictive respiratory disorders caused by progressive weakening of the respiratory muscles and musculoskeletal deformities such as kyphoscoliosis.<sup>(6,7)</sup> When NMD patients are unable to achieve an adequate PEF, they might also have impaired cough, as evidenced by a reduction in their peak cough flow (PCF), which results from inspiratory and expiratory muscle weakness.<sup>(8)</sup> Ineffective cough (i.e., the inability to clear the airway by coughing) has been associated with PCF values of < 160 L/min.<sup>(9)</sup> In addition, when the PCF is < 270 L/min, the risk of ineffective cough can increase during episodes

of respiratory infection, impairing the removal of secretions and proper airway clearance, which can lead to respiratory failure.<sup>(5,9,10)</sup>

The maintenance of respiratory capacity is essential for the survival of patients with NMD, including those with minimal lung capacity. Therefore, it is relevant to investigate the effectiveness of air stacking, a technique that provides cough assistance, promoting improvement in respiratory capacity, as well as to helping reduce the risk of respiratory infections. The aim of this study was to determine the effects of routine daily air-stacking maneuvers on pulmonary function in patients with SMA or CMD. In addition, we aimed to identify associations between spine deformities and the effects of air stacking.

## Methods

In this longitudinal, uncontrolled study, we evaluated NMD patients treated at the NMD Outpatient Clinic of the University of São Paulo School of Medicine *Hospital das Clínicas* between February 2010 and August 2011. The diagnosis of CMD was confirmed by muscle biopsy, whereas that of SMA was confirmed by molecular testing. The inclusion criteria were showing an FVC < 90% of the predicted value, being over 6 years of age, never having been submitted to air-stacking maneuvers, and presenting with a level of cognition sufficient to understand the procedures that were to be performed. The exclusion criteria were having a concomitant lung disease, having a respiratory infection on the day of the assessment, having had a tracheostomy or being on noninvasive ventilation for more than 15 h/day, and using sedatives. Before and after the period of routine daily home air-stacking maneuvers, all patients underwent pulmonary function tests and were classified as underweight, normal, overweight, or obese, according to their body mass index (BMI).

The study was approved by the Research Ethics Committee of the Hospital das Clínicas (Protocol no. 0087/09). All participating patients or their legal guardians gave written informed consent.

### Evaluation of pulmonary function

All pulmonary function tests were performed by the same respiratory therapist, who used a pneumotachograph and a spirometer (Spirolab II; Medical International Research, Rome, Italy)

to measure FVC, PEF, PCF, and assisted PCF (APCF, assisted by air stacking to the maximum pulmonary volume with a manual resuscitator), in randomized order and in accordance with the Brazilian Thoracic Association Guidelines for Pulmonary Function Tests.<sup>(11)</sup> All measurements were performed with the subject in a seated position, with the head in a neutral position. The subject wore a face mask that covered the nose and mouth, connected to the pneumotachograph and the spirometer. Patients were asked to inhale as deeply as possible, then perform a forced expiratory maneuver down to residual volume and sustain that for at least three seconds. Three measurements were taken, and the best of the three was considered in the analyses, as long as the difference between any two of the three measurements was no more than 0.15 L. For each subject, we obtained at least three measurements with three acceptable curves and two reproducible curves per measurement. From those curves, we computed the values of FVC and PEF. Predicted values were calculated with the reference equations for spirometry in Brazil, which vary according to gender and age bracket (6-13 years; 14-19 years; and  $\geq$  20 years).<sup>(12-16)</sup> Unassisted PCF (UPCF) was measured with the subject in a seated position, wearing a face mask that covered the nose and mouth; the subject was asked to perform a maximal inspiration followed by a cough. A maximum of six coughs or attempts to cough were allowed, and the best value obtained was considered in the analyses, as long as the difference between any two of the three measurements was no more than 20 L/min.

### **Determination of maximum insufflation capacity**

Using a manual resuscitator, we determined the maximum insufflation capacity (MIC) after air stacking from the volume delivered to the patient via a face mask connected to the pneumotachograph and the spirometer. We performed three consecutive manual insufflations while requesting that the patient take a deep breath and hold it (with a closed glottis), stacking breaths to achieve the MIC. During each insufflation, the examiner used a thumb to block the valve of the air outlet of the T-piece of the resuscitator. At the end of each insufflation, the thumb was removed and the patient exhaled the maximal

volume of held air into the system, which measured the MIC. We determined the APCF by following that same protocol, except for the last step, in which, rather than exhaling, the patient was asked to cough and the PCF was recorded. The highest of the PCFs recorded in a maximum of six coughs or attempts to cough was considered in the analyses.

### **Air stacking protocol**

All patients received a manual resuscitator with an attached face mask of a size proportional to the face of the patient, in order to perform the routine daily air-stacking maneuvers at home for four to six months, the duration depending on the time since the last evaluation. At the NMD Outpatient Clinic, patients and caregivers were trained in the air-stacking technique and were instructed to perform the maneuvers with the patient in a sitting position, the caregiver positioned behind the patient, and the mask connected to the manual resuscitator. The prescribed daily regimen was 10 series of three to four consecutive manual insufflations, the patient taking deep, sustained breaths (held with a closed glottis) during each series. The patients were instructed to hold the total volume (after the final insufflation) for eight seconds and then exhale. The patients and caregivers were instructed to divide the exercises into three sessions per day, to be performed in the morning, afternoon, and evening.

### **Statistical analysis**

All data were analyzed with GraphPad Prism software, version 5.0 (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA, USA). The anthropometric characteristics were expressed as mean  $\pm$  standard deviation. All numeric variables of the study were subjected to the D'Agostino-Pearson normality test. The pre- and post-training anthropometric and spirometric data were compared with Student's t-tests. Comparisons regarding different parameters were analyzed with unpaired Student's t-tests, as were comparisons between the patients with and without scoliosis. We also employed Pearson's correlation coefficients to investigate associations between UPCF and FVC; between UPCF and MIC; between PEF and MIC; and between the MIC-FVC difference ( $\Delta$ MIC-FVC) and the APCF-UPCF difference ( $\Delta$ APCF-UPCF). In all cases, the level of significance was  $p < 0.05$ .

## Results

We recruited 22 patients with NMD. Three patients were lost to follow-up, and another was excluded because of respiratory complications that led to the need for tracheostomy. Therefore, the final sample comprised 18 patients (10 females and 8 males; 7-23 years of age), all of whom completed the respiratory evaluations. Ten patients were diagnosed with CMD, 4 were diagnosed with SMA type II, and 4 were diagnosed with SMA type III.

The mean ages and anthropometric characteristics of the patients, before and after the training, are shown, by diagnosis, in Table 1. There was a statistically significant post-training increase in the mean height of the patients. The mean BMI of the patients did not change. Six patients who were under 20 years of age presented alterations in BMI—4 were underweight, 1 was obese, and 1 was overweight. Two patients who were over 20 years of age were underweight. Nine patients were found to have structural scoliosis. None of the patients had undergone any kind of respiratory therapy or had been on noninvasive ventilation prior to enrollment in the study.

**Table 1** – Ages and anthropometric data for 18 patients with neuromuscular diseases, before and after the training (4-6 months of routine daily home air-stacking maneuvers).<sup>a</sup>

Characteristic	Pre-training	Post-training
Age (years)	15.39 ± 5.50	15.72 ± 5.37
Height (cm)	151.7 ± 14.82	152.6 ± 14.78*
Weight (Kg)	40.50 ± 10.26	40.78 ± 10.20
BMI	17.65 ± 4.16	17.60 ± 4.23

BMI: body mass index. <sup>a</sup>Data are presented as mean ± SD. \*p < 0.05 vs. pre-training (paired Student's t-test).

## Pulmonary function variables

In terms of the pulmonary function variables, there were no statistical differences between the SMA and CMD groups, before or after the training (Table 2). In the sample as a whole, the mean values for FVC, MIC, and PEF did not differ significantly between the pre- and post-training periods, although there were significant post-training increases in the mean UPCF and mean APCF (Table 3). The increases in UPCF and APCF were less pronounced in the patients with scoliosis than in those without. In addition, there was a significant post-training increase in the mean FVC of the patients without scoliosis, whereas no such increase was observed in the patients with scoliosis (Table 4).

As depicted in Figure 1, a comparison analysis of the pre-training data revealed a correlation between UPCF and FVC; between UPCF and MIC; between PEF and MIC; and between  $\Delta$ APCF-UPCF and  $\Delta$ MIC-FVC (Figure 1).

**Table 3** – Pulmonary function variables in 18 patients with neuromuscular diseases, before and after the training (4-6 months of routine daily home air-stacking maneuvers).

Variable	Pre-training	Post-training
FVC (L)	1.784 ± 0.595	1.829 ± 0.631
MIC (L)	2.046 ± 0.634	2.057 ± 0.673
PEF (L/min)	175.80 ± 89.04	191.3 ± 96.90
UPCF (L/min)	257.80 ± 84.31	277.90 ± 90.24*
APCF (L/min)	272.70 ± 82.92	299.80 ± 98.19*

MIC: maximum insufflation capacity; UPCF: unassisted peak cough flow; and APCF: assisted peak cough flow. \*Data are presented as mean ± SD. \*p < 0.0001 vs. pre-training (paired Student's t-test).

**Table 2** – Pulmonary function variables in 18 patients with neuromuscular diseases, before and after the training (4-6 months of routine daily home air-stacking maneuvers), by diagnosis.

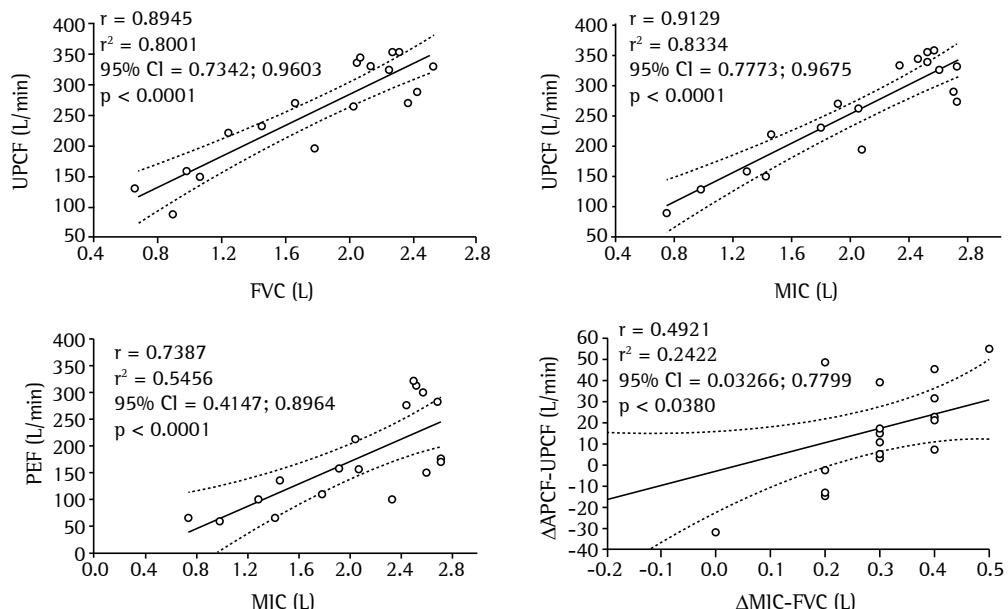
Variable	Pre-training		Post-training	
	SMA (n = 8)	CMD (n = 10)	SMA (n = 8)	CMD (n = 10)
FVC (L)	1.818 ± 0.652	1.758 ± 0.580*	1.835 ± 0.625	1.824 ± 0.668*
MIC (L)	2.044 ± 0.732	2.047 ± 0.585*	2.084 ± 0.676	2.036 ± 0.706*
UPCF (L/min)	237.30 ± 85.48	274.10 ± 84.10*	261.90 ± 75.19	290.80 ± 102.80*
APCF (L/min)	248.40 ± 73.86	292.20 ± 313.3*	283.10 ± 85.16	313.30 ± 110.10*

SMA: spinal muscular atrophy; CMD: congenital muscular dystrophy; MIC: maximum insufflation capacity; UPCF: unassisted peak cough flow; and APCF: assisted peak cough flow. \*Data are presented as mean ± SD. \*p > 0.05 vs. SMA (unpaired Student's t-test).

**Table 4** – Pulmonary function variables in 18 patients with neuromuscular diseases, with and without scoliosis, before and after the training (4–6 months of routine daily home air-stacking maneuvers).<sup>a</sup>

Variable	Pre-training		Post-training	
	Without scoliosis (n = 9)	With scoliosis (n = 9)	Without scoliosis (n = 9)	With scoliosis (n = 9)
FVC (L)	2.10 ± 0.332	1.469 ± 0.646	2.191 ± 0.315*	1.467 ± 0.672
MIC (L)	2.357 ± 0.323	1.734 ± 0.729	2.409 ± 0.278	1.706 ± 0.778
UPCF (L/min)	295.50 ± 54.99	220 ± 94.19	315.60 ± 51.50 <sup>b</sup>	240.30 ± 107.10
APCF (L/min)	299.10 ± 57.56	246.30 ± 98.65	334.80 ± 52.16 <sup>b</sup>	264.90 ± 122.5

MIC: maximum insufflation capacity; UPCF: unassisted peak cough flow; and APCF: assisted peak cough flow. <sup>a</sup>Data are presented as mean ± SD. <sup>b</sup>p < 0.05 vs. pre-training (paired Student's t-test). <sup>b</sup>p < 0.01 vs. pre-training (paired Student's t-test). <sup>c</sup>p < 0.0001 vs. pre-training (paired Student's t-test).



**Figure 1** – Correlation analysis of pre-training data. UPCF: unassisted peak cough flow; MIC: maximum insufflation capacity; APCF: assisted peak cough flow;  $\Delta$ APCF-UPCF: difference between APCF and UPCF; and  $\Delta$ MIC-FVC: difference between MIC and FVC.

## Discussion

While it was not possible to verify adherence to the regimen of routine daily home air-stacking maneuvers, we observed increases in UPCF and APCF among NMD patients for whom such exercises were prescribed. We also observed an increase in FVC among the patients without scoliosis. In addition, the increases in UPCF and APCF were much less pronounced in the patients with scoliosis than in those without.

Patients with NMD show a decrease in muscle strength and consequently lose the ability to take spontaneous deep breaths. Therefore, these patients initially develop microatelectasis and eventually develop permanent pulmonary restriction.<sup>(17)</sup> The ability to cough efficiently is

correlated with the clearance of airway secretions. Patients who are unable to perform air-stacking maneuvers effectively can take deep breaths with the aid of a volumetric ventilator at a pressure of 40 cmH<sub>2</sub>O. Thus, through regular maximal insufflations, it is possible to increase the MIC and dynamic lung compliance.<sup>(10)</sup> The availability of such devices facilitates the care of patients with NMD, even at the early stages of respiratory muscle impairment, because the assisted maneuvers or the PCF produced with the aid of these devices are ideal for the mechanical reproduction of a cough. However, their high cost limits the ability of patients to acquire such instruments.

Assisted cough techniques have been shown to be critical in preventing episodes of respiratory failure that lead to hospitalization and the need

for tracheostomy in patients with NMD.<sup>(4)</sup> However, only a few studies have investigated the effects of air-stacking maneuvers on the pulmonary function of patients with NMD,<sup>(10,18,19)</sup> and there have been no reports of previous studies employing this methodology in patients with CMD.

In the present study, the PCF was higher after the training. The steady expansion of the lungs with daily deep breaths not only improves inspiratory capacity, but also allows for increased lung distension and more efficient gas exchange; this offers better ventilation to the lungs and increases the volume of voice and PCF, leading to a reduction in microatelectasis and an improvement in lung compliance.<sup>(8,10,20-22)</sup> Although the spirometry maneuvers employed in order to assess PEF and PCF are similar, each requires a different combination of respiratory muscle groups. The closing of the glottis increases the transpulmonary pressure created by coughing. However, the effectiveness of a cough depends on the PCF, which is greater if the airways are narrowed during coughing; this is more effective in removing secretions than is simply performing a forced expiratory maneuver.<sup>(23)</sup>

Patients with NMD also show a decrease in FVC—a marker of the development and progression of the disease—due to progressive weakening of the respiratory muscles and to spinal deformities, which leads to decreased volumes and reduced lung expansion.<sup>(6,20,24)</sup> The benefits of air-stacking maneuvers in patients with diminished FVC were demonstrated by Bach et al.<sup>(20)</sup> During the short period of training evaluated in the present study, no improvement of FVC was noted for the sample as a whole. However, there was a significant post-training improvement in FVC in the subgroup of patients without scoliosis. This finding suggests that chest deformities not only impair lung function<sup>(25,26)</sup> but also have a negative effect on the response to air-stacking exercises.

In the present study, we found that PCF correlated with FVC and MIC. Effective PCF and PEF both require high lung volumes, which explains their good correlation with FVC and MIC. The correlation between UPCF and MIC, as well as the correlation between  $\Delta$ APCF-UPCF and  $\Delta$ MIC-FVC, is explained by their dependence on bulbar innervated muscles and on the integrity of the glottic function. The PCF is also dependent on the permeability of the hypopharynx being

maintained by innervation of the bulbar muscles of the hypopharyngeal musculature.<sup>(27-29)</sup> In addition, glottic function is the most important factor in protecting the airways and maintaining cough efficacy in patients with NMD.<sup>(10)</sup>

The present study has some significant limitations, such as the heterogeneity and small size of the patient sample, the difficulty that younger patients have in performing air-stacking maneuvers, the unsupervised nature of the home application of the maneuvers, the lack of comparisons between APCF and abdominal thrust, and the lack of a control group (due to ethical issues). Nevertheless, we can conclude that home air-stacking maneuvers should be prescribed for patients with NMD, in order to increase their PCF.

## References

1. Zanoteli E, Maximino JR, Conti Reed U, Chadi G. Spinal muscular atrophy: from animal model to clinical trial. *Funct Neurol.* 2010;25(2):73-9. PMid:20923604
2. Munsat TL, Davies KE. International SMA Consortium meeting. (26-28 June 1992, Bonn, Germany). *Neuromuscul Disord.* 1992;2(5-6):423-8. [http://dx.doi.org/10.1016/S0960-8966\(06\)80015-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0960-8966(06)80015-5)
3. Reed UC. Congenital muscular dystrophy. Part 1: a review of phenotypical and diagnostic aspects. *Arg Neuropsiquiatr.* 2009;67(1):144-68. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X2009000100038>
4. Bach JR, Ishikawa Y, Kim H. Prevention of pulmonary morbidity for patients with Duchenne muscular dystrophy. *Chest.* 1997;112(4):1024-8. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.112.4.1024>
5. Tzeng AC, Bach JR. Prevention of pulmonary morbidity for patients with neuromuscular disease. *Chest.* 2000;118(5):1390-6. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.118.5.1390>
6. Phillips MF, Quinlivan RC, Edwards RH, Calverley PM. Changes in spirometry over time as a prognostic marker in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(12):2191-4. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.164.12.2103052>
7. Kang SW. Pulmonary rehabilitation in patients with neuromuscular disease. *Yonsei Med J.* 2006;47(3):307-14. <http://dx.doi.org/10.3349/ymj.2006.47.3.307>
8. Kang SW, Kang YS, Moon JH, Yoo TW. Assisted cough and pulmonary compliance in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Yonsei Med J.* 2005;46(2):233-8. <http://dx.doi.org/10.3349/ymj.2005.46.2.233>
9. Bach JR, Saporito LR. Criteria for extubation and tracheostomy tube removal for patients with ventilatory failure. A different approach to weaning. *Chest.* 1996;110(6):1566-71. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.110.6.1566>
10. Kang SW, Bach JR. Maximum insufflation capacity: vital capacity and cough flows in neuromuscular disease. *Am J Phys Med Rehabil.* 2000;79(3):222-7. <http://dx.doi.org/10.1097/00002060-200005000-00002>

11. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes para testes de função pulmonar. *J Pneumol.* 2002;28(Suppl 3):S1-S221.
12. 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>
13. Neder JA, Andreoni S, Castelo-Filho A, Nery LE. Reference values for lung function tests. I. Static volumes. *Braz J Med Biol Res.* 1999;32(6):703-17. PMid:10412549
14. Duarte AA, Pereira CA, Rodrigues SC. Validation of new brazilian predicted values for forced spirometry in caucasians and comparison with predicted values obtained using other reference equations. *J Bras Pneumol.* 2007;33(5):527-35. PMid:18026650
15. Mallozi MD. Espirometria em crianças e adolescentes. *J Pneumol.* 1996;22(2):105-64.
16. Crapo RO, Morris AH. Standardized single breath normal values for carbon monoxide diffusing capacity. *Am Rev Respir Dis.* 1981;123(2):185-9. PMid:7235357
17. Estenne M, Gevenois PA, Kinnear W, Soudon P, Heilporn A, De Troyer A. Lung volume restriction in patients with chronic respiratory muscle weakness: the role of microatelectasis. *Thorax.* 1993;48(7):698-701. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.48.7.698>
18. Bach JR, Bianchi C, Vidigal-Lopes M, Turi S, Felisari G. Lung inflation by glossopharyngeal breathing and "air stacking" in Duchenne muscular dystrophy. *Am J Phys Med Rehabil.* 2007;86(4):295-300. <http://dx.doi.org/10.1097/PHM.0b013e318038d1ce>
19. Brito MF, Moreira GA, Pradella-Hallinan M, Tufik S. Air stacking and chest compression increase peak cough flow in patients with Duchenne muscular dystrophy. *J Bras Pneumol.* 2009;35(10):973-9. PMid:19918629
20. Bach JR, Mahajan K, Lipa B, Saporito L, Gonçalves M, Komaroff E. Lung insufflation capacity in neuromuscular disease. *Am J Phys Med Rehabil.* 2008;87(9):720-5. <http://dx.doi.org/10.1097/PHM.0b013e31817fb26f>
21. Lechtzin N, Shade D, Clawson L, Wiener CM. Supramaximal inflation improves lung compliance in subjects with amyotrophic lateral sclerosis. *Chest.* 2006;129(5):1322-9. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.129.5.1322>
22. Finder JD. Airway clearance modalities in neuromuscular disease. *Paediatr Respir Rev.* 2010;11(1):31-4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.prrv.2009.10.007>
23. Bach JR. Mechanical insuflation-exuflation. Comparison of peak expiratory flows with manually assisted and unassisted coughing techniques. *Chest.* 1993;104(5):1553-62. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.104.5.1553>
24. Rideau Y, Jankowski LW, Grellet J. Respiratory function in the muscular dystrophies. *Muscle Nerve.* 1981;4(2):155-64. <http://dx.doi.org/10.1002/mus.880040213>
25. Dollery CT, Gillam PM, Hugh-Jones P, Zorab PA. Regional lung function in kyphoscoliosis. *Thorax.* 1965;20:175-81. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.20.2.175>
26. Panitch HB. Respiratory issues in the management of children with neuromuscular disease. *Respir Care.* 2006;51(8):885-93; discussion 894-5. PMid:16867199
27. Bach JR, Gonçalves MR, Páez S, Winck JC, Leitão S, Abreu P. Expiratory flow maneuvers in patients with neuromuscular diseases. *Am J Phys Med Rehabil.* 2006;85(2):105-11. <http://dx.doi.org/10.1097/01.phm.0000197307.32537.40>
28. McCool FD, Leith DE. Pathophysiology of cough. *Clin Chest Med.* 1987;8(2):189-5. PMid:3621873
29. Hadjikoutis S, Wiles CM, Eccles R. Cough in motor neuron disease: a review of mechanisms. *QJM.* 1999;92(9):487-94. <http://dx.doi.org/10.1093/qjmed/92.9.487>

## About the authors

---

### Tanyse Bahia Carvalho Marques

Physiotherapist. Child Neurology Sector of the Department of Neurology, University of São Paulo School of Medicine *Hospital das Clínicas*, São Paulo, Brazil.

### Juliana de Carvalho Neves

Doctoral Student. Department of Neurology, University of São Paulo School of Medicine, São Paulo, Brazil.

### Leslie Andrews Portes

Professor. Department of Neurology, University of São Paulo School of Medicine, São Paulo, Brazil.

### João Marcos Salge

Professor. Department of Neurology, University of São Paulo School of Medicine, São Paulo, Brazil.

### Edmar Zanoteli

Tenured Professor. Department of Neurology, University of São Paulo School of Medicine, São Paulo, Brazil.

### Umbertina Conti Reed

Full Professor. Department of Neurology, University of São Paulo School of Medicine, São Paulo, Brazil.

# Artigo Original

## Textilomas intratorácicos: achados tomográficos\*

Thoracic textilomas: CT findings

Dianne Melo Machado, Gláucia Zanetti, Cesar Augusto Araujo Neto,  
Luiz Felipe Nobre, Gustavo de Souza Portes Meirelles, Jorge Luiz Pereira e Silva,  
Marcos Duarte Guimarães, Dante Luiz Escuissato, Arthur Soares Souza Jr,  
Bruno Hochhegger, Edson Marchiori

### Resumo

**Objetivo:** Analisar retrospectivamente os aspectos encontrados em TCs de tórax com textiloma torácico. **Métodos:** Estudo retrospectivo de 16 pacientes (11 homens e 5 mulheres) com diagnóstico de textiloma torácico confirmado cirurgicamente. As TCs de tórax foram avaliadas, de modo independente, por dois observadores, e os casos discordantes foram resolvidos por consenso. **Resultados:** Na maioria dos casos (62,5%), o fator causal foi a cirurgia cardíaca prévia. Os sintomas mais frequentes foram dor torácica (em 68,75%) e tosse (em 56,25%). Em todos os casos, o principal achado tomográfico foi de massa com contornos regulares e limites bem definidos ou parcialmente definidos. A localização dos textilomas ocorreu na mesma proporção no hemitórax direito e esquerdo, mas foi mais comum no terço inferior (em 56,25%). O tamanho das massas foi  $\leq 10$  cm e  $> 10$  cm, respectivamente, em 10 (62,5%) e em 6 pacientes (37,5%). A maioria dos textilomas apresentou densidade heterogênea (81,25%), observando-se no seu interior calcificações, gás, marcador radiopaco ou material da compressa. A impregnação periférica da lesão foi observada em 12 (92,3%) dos 13 pacientes que receberam o meio de contraste. A cirurgia demonstrou acometimento do espaço pleural e pericárdico, respectivamente, em 14 (87,5%) e em 2 pacientes (12,5%). **Conclusões:** É importante reconhecer os principais aspectos tomográficos dos textilomas intratorácicos a fim de incluir essa possibilidade no diagnóstico diferencial em pacientes com dor torácica e tosse e história de cirurgia cardíaca ou torácica, contribuindo assim para o tratamento precoce dessa complicação cirúrgica.

**Descritores:** Reação a corpo estranho; Tomografia computadorizada espiral; Cirurgia torácica.

### Abstract

**Objective:** The aim of this study was to analyze chest CT scans of patients with thoracic textiloma. **Methods:** This was a retrospective study of 16 patients (11 men and 5 women) with surgically confirmed thoracic textiloma. The chest CT scans of those patients were evaluated by two independent observers, and discordant results were resolved by consensus. **Results:** The majority (62.5%) of the textilomas were caused by previous heart surgery. The most common symptoms were chest pain (in 68.75%) and cough (in 56.25%). In all cases, the main tomographic finding was a mass with regular contours and borders that were well-defined or partially defined. Half of the textilomas occurred in the right hemithorax and half occurred in the left. The majority (56.25%) were located in the lower third of the lung. The diameter of the mass was  $\leq 10$  cm in 10 cases (62.5%) and  $> 10$  cm in the remaining 6 cases (37.5%). Most (81.25%) of the textilomas were heterogeneous in density, with signs of calcification, gas, radiopaque marker, or sponge-like material. Peripheral expansion of the mass was observed in 12 (92.3%) of the 13 patients in whom a contrast agent was used. Intraoperatively, pleural involvement was observed in 14 cases (87.5%) and pericardial involvement was observed in 2 (12.5%). **Conclusions:** It is important to recognize the main tomographic aspects of thoracic textilomas in order to include this possibility in the differential diagnosis of chest pain and cough in patients with a history of heart or thoracic surgery, thus promoting the early identification and treatment of this postoperative complication.

**Keywords:** Foreign-body reaction; Tomography, spiral computed; Thoracic surgery.

\*Trabalho realizado na Universidade Federal Fluminense, Niterói (RJ) Brasil.

Endereço para correspondência: Edson Marchiori. Rua Thomaz Cameron, 438, Valparaíso, CEP 25685-120, Petrópolis, RJ, Brasil. Tel. 55 24 2249-2777. Fax: 55 21 2629-9017. E-mail: edmarchiori@gmail.com

Apoio financeiro: Nenhum

Recebido para publicação em 31/7/2014. Aprovado, após revisão, em 29/8/2014.

## Introdução

Textiloma (também chamado de gossipiboma ou tecidoma) é um termo usado para descrever a presença de uma massa dentro do corpo composta de uma matriz de algodão, que usualmente corresponde a uma gaze ou compressa cirúrgica retida, circundada por uma reação de corpo estranho.<sup>(1-3)</sup> Textiloma é o corpo estranho cirúrgico retido mais comum.<sup>(4)</sup> Pode ocorrer em qualquer parte do corpo e após qualquer tipo de cirurgia, mas a maioria dos casos relatados na literatura está ligada à cirurgia abdominal.<sup>(5)</sup> Poucos casos são relacionados à cirurgia torácica.<sup>(6,7)</sup> Por tratar-se de uma afecção relativamente incomum, com sérias implicações médico-legais e manifestações clínicas inespecíficas que, entretanto, podem-se acompanhar de graves complicações (como hemoptise, fistulas e abscessos), algumas vezes fatais,<sup>(8-10)</sup> faz-se necessário que o clínico, o cirurgião e o radiologista tenham sempre em mente essa hipótese diagnóstica e suas formas de apresentação radiológica para que um diagnóstico precoce e um tratamento correto e definitivo sejam feitos em tempo hábil.

A radiografia, por ser o método mais barato e mais facilmente acessível, em geral é o primeiro exame realizado e, na presença de um marcador radiopaco visível, poderá ser conclusiva. A ultrassonografia transtorácica e/ou transesofágica pode ser importante na avaliação do textiloma e de sua relação com as estruturas adjacentes. A TC costuma ser o método mais eficaz na realização do diagnóstico e na análise de possíveis complicações associadas.<sup>(11)</sup> No caso de um textiloma na cavidade pericárdica, a ressonância magnética permite uma avaliação mais adequada e confiável da relação da massa em estudo com a parede cardíaca, facilitando o planejamento cirúrgico.<sup>(12-14)</sup>

É importante que o diagnóstico correto seja feito ainda na fase pré-operatória, pois, por tratar-se de uma condição benigna, permite que o planejamento cirúrgico seja elaborado com mais cuidado, diferentemente do que ocorre quando as intervenções são realizadas em lesões agudas. Permite também que o cirurgião tenha uma noção mais adequada de possíveis complicações associadas que devem ser resolvidas no mesmo ato cirúrgico. Além disso, por comportar-se como uma massa e simular neoplasia, a ansiedade e o estresse do paciente ante um diagnóstico incorreto ou inconclusivo

devem ser levados em consideração. Embora alguns casos de textiloma sejam clinicamente silenciosos e somente descobertos em exames radiológicos de rotina, o tratamento cirúrgico está indicado na quase totalidade dos casos,<sup>(15)</sup> já que os pacientes, em sua maioria, apresentam história frequente de tosse, dor torácica e hemoptise. Tais complicações são, em geral, completamente sanadas após a ressecção da lesão.

O objetivo do presente estudo foi avaliar as principais características morfológicas dos textilomas e os seus achados tomográficos mais frequentes, além de analisar alguns de seus aspectos epidemiológicos, como manifestações clínicas, distribuição por sexo e idade e cirurgia causal.

## Métodos

Foi realizado um estudo observacional descritivo retrospectivo das TCs de 16 pacientes com diagnóstico confirmado de textiloma. Esses exames foram reunidos aleatoriamente com radiologistas e cirurgiões torácicos de várias instituições médicas em seis estados brasileiros, no período compreendido entre janeiro de 2005 e outubro de 2013. Foi realizado também um levantamento dos dados clínicos e epidemiológicos desses pacientes, que incluiu o registro da idade, gênero, sinais e sintomas, cirurgia causal e localização cirúrgica das lesões.

Foram incluídos no estudo pacientes com o diagnóstico de textiloma confirmado através de excisão cirúrgica ( $n = 16$ ) da massa, cuja análise revelou fragmentos de compressa. Dois dos pacientes foram antes submetidos à biópsia transtorácica, mas somente em um deles foram identificados na histopatologia pequenos filamentos descritos como corpos estranhos. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Antonio Pedro da Universidade Federal Fluminense. Como o estudo foi retrospectivo, usando os dados clínicos existentes sem nenhuma mudança no acompanhamento e/ou tratamento dos pacientes, não foi necessário o consentimento informado por parte dos mesmos.

Não houve padronização nas rotinas dos estudos tomográficos devido às múltiplas instituições e tomógrafos envolvidos. Contudo, todos os exames foram realizados com cortes variando de 1 a 10 mm de espessura, com intervalos de 5 a 10 mm, dos ápices às cúpulas diafragmáticas

ou até incluir toda a massa, no caso das que se estendiam ao abdome, com o paciente em decúbito dorsal e em fase final de inspiração. As imagens foram obtidas e reconstruídas em matriz de 512 × 512 e fotografadas para a avaliação dos campos pulmonares com aberturas de janela variando de 1.200 a 2.000 UH e nível variando entre -300 e -700 UH. Para o estudo do mediastino, a variação das janelas foi de 350 a 500 UH, e a de centro, entre 10 e 50 UH. Os exames foram avaliados, de forma independente, por dois radiologistas. Nos casos discordantes o resultado final foi obtido por consenso.

Em cada um dos exames foram analisadas as características das massas quanto ao contorno, limites, tamanho, homogeneidade, conteúdo, impregnação pelo meio de contraste, localização em relação ao hemitórax e o respectivo terço comprometido, origem (parietal, mediastinal ou pulmonar), e presença ou não de achados associados (espessamento pleural, atelectasia, derrame pleural e consolidação). Os critérios utilizados para definir os achados tomográficos foram aqueles relatados em um consenso brasileiro.<sup>(16)</sup> A massa foi definida como qualquer lesão expansiva pulmonar, pleural, mediastinal ou da parede torácica, com densidade de partes moles, de gordura ou óssea, maior que 3 cm, com contornos pelo menos parcialmente definidos, fora de topografia cissural, independentemente das características de seus contornos ou da heterogeneidade de seu conteúdo. A consolidação foi definida como um aumento da atenuação do parênquima pulmonar que impede a visualização dos vasos e dos contornos externos das paredes brônquicas. A atelectasia foi definida como uma redução volumétrica do pulmão decorrente de uma menor aeração de uma parte ou de todo o pulmão.

## Resultados

### Aspectos clínicos e epidemiológicos

As manifestações clínicas dos 16 pacientes incluíram dor torácica, em 11 pacientes (68,75%); tosse, em 9 (56,25%); dispneia, em 4 (25,00%); dor no ombro direito, em 2 (12,50%); e febre baixa, em 2 (12,50%). Um paciente (6,25%) era assintomático. Em relação ao sexo, o grupo de pacientes foi composto por 11 homens (68,75%) e 5 mulheres (31,25%). A idade dos pacientes variou de 29 a 85 anos, com uma média de 52

anos e 2 meses. Quanto à cirurgia de origem, 10 pacientes (62,50%) haviam sido submetidos à cirurgia cardíaca, 3 (18,75%) à cirurgia pulmonar e 3 (18,75%) a outros procedimentos (correção de laceração diafragmática, em 2, e ressecção de tumor mediastinal, em 1). O intervalo de tempo entre a cirurgia de origem e o diagnóstico do textiloma variou de 1 a 120 meses, com uma média de 30,6 meses (2,5 anos).

### Aspectos na TC

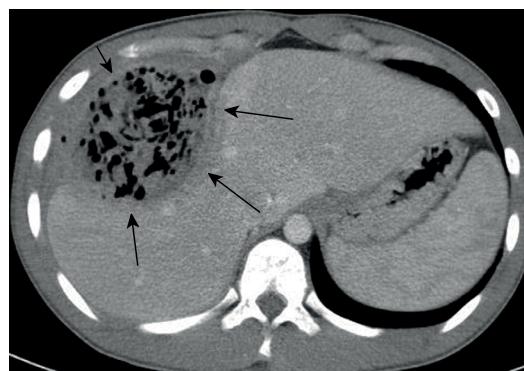
Todos os 16 pacientes foram submetidos à TC. O meio de contraste iodado foi administrado em 13 pacientes (81,25%). Por apresentarem história de alergia ao iodo, o meio de contraste não foi administrado em 3 pacientes (18,75%).

Todos os casos apresentaram-se como massa (redonda ou ovalada), de contornos regulares, com limites bem definidos ou parcialmente definidos. Em 7 casos (43,76%) a massa media, no máximo, 5 cm de diâmetro; em 4 (25,00%), essa media entre 10-15 cm; em 3 (18,75%), entre 5-10 cm; em 1 (6,25%), entre 15-20 cm; e, em 1 (6,25%), entre 20-25 cm. Três (18,75%) das 16 massas eram homogêneas, e 13 (81,2%) eram heterogêneas. Foi possível identificar imagens compatíveis com material com aspecto de algodão de compressa em 6 (46,1%; Figura 1); marcador radiopaco, em 3 (23,1%; Figura 2); gás de permeio ao corpo estranho, em 2 (15,4%; Figura 3); calcificações, em 1 (7,7%); e outros achados (áreas com alta e baixa atenuação), em 6 (46,1%). Algumas massas tinham duas ou mais alterações simultâneas. Observamos impregnação periférica da lesão (Figura 4) em 12 (92,3%) dos 13 pacientes nos quais foi administrado o meio de contraste. Nenhum outro tipo de impregnação foi identificado. O padrão pregueado foi identificado em 3 pacientes (18,7%), e o espongiforme, em 2 (12,5%).

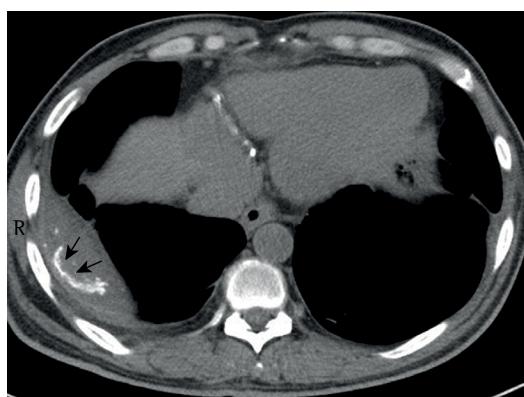
Quanto ao hemitórax comprometido, metade das lesões (50,0%) localizava-se à direita, e a outra metade, à esquerda (50,0%). As lesões localizavam-se no terço inferior do tórax em 9 pacientes (56,3%); no terço médio, em 5 (31,2%); e no terço superior, em 2 (12,5%). Em 13 pacientes (81,2%) havia, além da massa, outros achados à TC, que incluíram espessamento pleural, em 6 pacientes (46,15%); atelectasia, em 5 (38,50%); derrame pleural, em 3 (23,10%); e consolidação do parênquima, em 1 (7,70%). Em nenhum caso foi identificado trajeto fistuloso.



**Figura 1** - TC de tórax com janela para o mediastino, com contraste intravenoso. Presença de volumosa massa cística (setas) de contorno regular e limites bem definidos, ocupando e abaulando todo o terço inferior do hemitórax direito e cruzando a linha média. É possível notar o realce periférico pela substância de contraste e o típico pregueado (cabeças de seta) em seu interior, correspondendo à compressa retida.



**Figura 2** - TC de tórax com janela para o mediastino, sem contraste intravenoso. Presença de massa ovalada no terço inferior do hemitórax direito, com densidade de partes moles, contendo imagem linear densa que corresponde ao marcador (setas) da compressa retida. A lesão tem contorno regular e mantém, em sua maior extensão, íntimo contato com a superfície pleural.



**Figura 3** - TC de tórax, corte axial, com janela para o mediastino e contraste intravenoso. Presença de massa (setas) com contorno regular e limites bem definidos na base do hemitórax direito, exercendo compressão sobre o fígado e apresentando o típico padrão espongiforme pela presença de gás no seu interior.



**Figura 4** - TC de tórax, corte axial, com janela para o mediastino e contraste intravenoso. Presença de massa de contorno regular, com limites bem definidos, impregnação periférica pelo meio de contraste, em íntimo contato com a superfície pleural, localizada posteriormente no terço médio do hemitórax esquerdo.

### Aspectos cirúrgicos e anatomo-patológicos

Foi realizada biópsia transtorácica com agulha fina guiada por TC em apenas 2 pacientes (12,5%). Nenhuma delas identificou células neoplásicas. Somente em 1 desses 2 pacientes o patologista notou a presença de pequenos filamentos na lâmina, descritos como corpos estranhos. Os 16 pacientes foram submetidos à cirurgia, e em todos foi confirmada a presença de corpo estranho com material de algodão.

Foram observados fragmentos de compressa, parede fibrosa e reação de corpo estranho com

células gigantes em todas as massas. Em algumas foram identificadas, ainda, áreas de necrose e calcificação. Quanto ao espaço (pleural, pericárdico ou mediastinal) em que foi encontrada a massa no ato cirúrgico, notou-se um importante predomínio do espaço pleural, observado em 14 (87,5%) dos 16 pacientes, estando as 2 (12,5%) restantes no espaço pericárdico.

### Discussão

No presente estudo, que trata exclusivamente dos textilomas torácicos, notou-se um predomínio

do sexo masculino, que correspondeu a 68,75% dos casos. Como a grande maioria dos artigos publicados sobre textilomas torácicos restringe-se a relatos de casos isolados, poucos descrevem a incidência dos textilomas segundo o sexo. De acordo com um grupo de autores,<sup>(17)</sup> referindo-se aos textilomas em geral, há um leve predomínio no sexo feminino (63%), relacionado ao fato de esse grupo ser submetido a cirurgias pélvicas com mais frequência que o masculino. Entretanto, no caso dos textilomas torácicos, não foram encontrados relatos de prevalência segundo o sexo na literatura consultada.

Quanto à prevalência por idade, na nossa casuística a faixa etária acometida variou entre 29 e 85 anos. Nenhum relato de prevalência por idade foi encontrado na literatura. Isso se deve, provavelmente, ao fato de que a ocorrência dos textilomas, diferentemente de muitas doenças, não apresenta uma predileção por faixa etária, não estando diretamente relacionada à idade, mas sim aos procedimentos cirúrgicos a que são submetidos os pacientes, o que pode ocorrer em qualquer faixa etária. A análise dos relatos de casos em pacientes adultos encontrados na literatura demonstra que a idade de diagnóstico do gossipiboma variou entre 22 anos<sup>(3)</sup> e 87 anos.<sup>(18)</sup> Na imensa maioria das vezes, a idade ao diagnóstico não corresponde à idade da ocorrência do textiloma, pois embora o diagnóstico, em alguns casos, seja feito num paciente jovem, muitas vezes a cirurgia que originou o textiloma foi realizada muitos anos antes, enquanto que num paciente idoso, muitas vezes, a cirurgia original aconteceu recentemente. Desse modo, tomando os dois casos supracitados como exemplos, observamos nos relatos que na paciente de 22 anos, embora bem mais jovem, a cirurgia original foi realizada aos 3 anos de idade, ou seja, 19 anos antes, para o tratamento de uma ferida penetrante no hemitórax esquerdo, enquanto, no segundo exemplo (paciente diagnosticado aos 87 anos), a cirurgia original, para substituição de válvula aórtica, havia sido realizada há apenas 7 dias. Usando ainda esses dois casos como referência, nota-se que a amplitude dessa faixa etária é muito semelhante à nossa, assim como à maioria dos casos relatados na literatura.

As queixas mais comuns dos nossos pacientes foram dor torácica, tosse e dispneia. De acordo com os dados da literatura, as manifestações clínicas mais comuns são tosse, expectoração,

dor torácica, hemoptise e dispneia.<sup>(3,19,20)</sup> Quanto à cirurgia que levou à ocorrência do textiloma, houve um predomínio de cirurgias cardíacas, que foi a cirurgia realizada em 10 pacientes (62,5%); seguida pela pulmonar, em 3 (18,75%); e por outros procedimentos (correção de lacerção diafragmática e ressecção de tumor mediastinal) também em 3 (18,75%). Em quase todos os trabalhos publicados e consultados especificamente sobre textilomas torácicos,<sup>(2,3,12-14,20-26)</sup> a cirurgia original predominante também foi a cardíaca, seguida pela pulmonar.

No estudo atual, o intervalo de tempo entre a cirurgia original e o diagnóstico do textiloma variou de 1 a 120 meses, com uma média de 30,6 meses. Como a afecção pode surgir após qualquer procedimento cirúrgico e como alguns pacientes são assintomáticos, deduzimos que esse intervalo pode ser muito variável. Assim, tomando por base, mais uma vez, as publicações exclusivas sobre textilomas torácicos e analisando relato por relato, pudemos confirmar essa variabilidade. Há pacientes cujo diagnóstico foi feito pouco tempo depois da cirurgia original, como no relato de Whang et al.,<sup>(18)</sup> cujo período foi de 7 dias. Em outros pacientes, o diagnóstico foi realizado muito tempo depois da cirurgia original, como no relato de Madan et al.,<sup>(13)</sup> cujo intervalo entre a cirurgia original e o diagnóstico foi de 46 anos. Mesmo considerando esses detalhes, nem sempre é possível definir exatamente há quanto tempo a compressa estava no corpo do paciente. Alguns pacientes não sabem dizer com precisão a data ou a idade que tinham na época da cirurgia original. Outros pacientes foram submetidos a mais de um procedimento cirúrgico, dificultando a identificação do exato momento da ocorrência dessa afecção. Um grupo de autores<sup>(3)</sup> relatou o caso de uma paciente submetida há pelo menos dois procedimentos torácicos, não sendo possível determinar qual intervenção levou à ocorrência do textiloma.

Ao estudo tomográfico, a forma de massa foi comum em todos os nossos 16 casos, assim como o contorno regular e limites, em sua maioria, bem definidos. Na maior parte dos artigos consultados,<sup>(3,14,20,23)</sup> os autores descreveram o textiloma sob a forma de massa, não tendo sido identificado nenhum outro aspecto morfológico. Ressaltaram, ainda, que a lesão quase sempre é regular e bem definida.<sup>(3,7,20,25)</sup>

Na maior parte dos nossos casos (87,5%), a massa mediu de 4 a 15 cm. Assim como em relação ao gênero e à idade, não se encontrou na literatura nenhum valor estatisticamente válido quanto ao tamanho médio dos textilomas torácicos. Dificultou ainda mais essa análise o fato de que muitos autores<sup>(3,12,23)</sup> deram ênfase, em seus relatos, a várias características radiológicas da lesão (homogeneidade, assim como presença de gás, de calcificações e de marcador), mas sem citar seu tamanho. Nos estudos nos quais foi descrito o tamanho da massa,<sup>(2,7,13,20-22,24)</sup> a imensa maioria media de 4 a 9 cm, havendo entretanto um relato de massa que media 14 cm.<sup>(14)</sup> Esses dados são muito similares aos que encontramos.

As características tomográficas marcantes nos nossos casos foram a heterogeneidade, presente em 13 (81,2%) das 16 massas, e a impregnação periférica, observada em 12 (92,3%) dos 13 pacientes nos quais se administrou o meio de contraste intravenoso. Há concordância entre os autores, especialmente entre aqueles que publicaram trabalhos destacando os achados tomográficos dos textilomas torácicos, que, entre as características predominantes dessas lesões, destacam-se sua heterogeneidade e sua impregnação periférica.<sup>(3,7,27)</sup>

No interior das lesões heterogêneas foram identificadas imagens que correspondiam ao material da compressa, gás, calcificações ou marcador radiopaco. Dentre esses aspectos, o mais observado nos casos do presente estudo foi o do material da compressa, presente em 6 das 16 massas. Bolhas de gás foram encontradas no interior de somente 2 lesões. Alguns autores demonstraram que, embora típica, a presença de bolhas de ar aprisionadas entre as fibras da compressa pode estar ausente.<sup>(3,28,29)</sup> Uma compressa deixada no espaço pleural, o que correspondeu a 87,5% dos nossos casos, geralmente não mostra imagens de gás devido à reabsorção do ar pela pleura,<sup>(7,12,13)</sup> o que costuma ocorrer nos primeiros 30 dias depois da cirurgia.<sup>(30)</sup> Portanto, as bolhas podem não ser um achado proeminente nas compressas intratorácicas retidas, como ocorre com aquelas na cavidade abdominal. Na literatura consultada, não havia especificação da frequência com que se podem identificar o material da compressa, gás, calcificações ou marcador radiopaco no interior dos textilomas.

O padrão pregueado foi observado em 3 dos nossos 16 pacientes, e o espongiforme, em 2. O

sinal do crescente aéreo, descrito em raríssimas ocasiões,<sup>(21)</sup> não foi visto em nenhum dos nossos casos. Os padrões espongiforme e pregueado também não tiveram relatos de frequência na literatura.

É importante registrar que alguns autores, numa análise retrospectiva, observaram que certas características da massa mudaram ao longo dos anos, enquanto seu diagnóstico não era confirmado. Isso se refere não somente a características, tais como homogeneidade, já que um textiloma inicialmente homogêneo pode passar a ser heterogêneo após o surgimento, em seu interior, de calcificações ou de gás, mas também a outras, uma vez que pode haver mudanças de tamanho e até de localização no que se refere às massas pleurais.<sup>(19,21)</sup>

Não houve predileção da lesão por hemitórax, mas o terço inferior foi acometido na maioria dos casos (56,25%). Nenhum índice de frequência quanto a esses dados estava disponível nos artigos estudados. Achados associados estavam presentes em 13 pacientes (81,2%). Espessamento pleural, atelectasia e derrame pleural foram encontrados em 6 (37,5%), 5 (31,2%) e 3 (18,8%) dos pacientes, respectivamente.

Foi possível constatar, pelos relatos de casos da literatura, que a grande maioria dos textilomas torácicos tem seu diagnóstico confirmado somente após a ressecção cirúrgica.<sup>(3,19,21)</sup> Esse dado foi comum aos nossos casos, uma vez que, dos 16 pacientes estudados, somente 1 teve o diagnóstico confirmado, através de biópsia transtorácica, antes da ressecção.

Quanto à localização mais comum da ocorrência dos textilomas, o espaço pleural foi comprometido na maior parte dos casos (14 dos 16 casos; 87,5%). O espaço pericárdico foi comprometido somente em 2 casos (12,5%) e, nesses, em localização posterior. Esses dados corroboram os descritos na literatura. Alguns autores demonstraram que o sítio torácico mais comum de se encontrar uma compressa cirúrgica retida é o espaço pleural, seguido pelo pericárdico.<sup>(2,7,12)</sup> Até mesmo em estudos cujas cirurgias de origem foram as cardíacas, o espaço pleural foi o mais afetado.<sup>(20)</sup> Quando o espaço pericárdico é o comprometido, a localização da massa tende a ser posterior,<sup>(3,23)</sup> o que também ocorreu em nossa casuística.

Em conclusão, os casos de textilomas torácicos no presente estudo apresentaram-se sob a forma de massas, em sua maioria heterogêneas, com

impregnação periférica pelo meio de contraste e sem predomínio quanto ao hemitórax. As manifestações clínicas mais frequentes foram dor torácica e tosse. A cirurgia original que mais comumente levou à ocorrência dos textilomas foi a cardíaca, e a maior parte dos textilomas foi cirurgicamente encontrada no espaço pleural.

## Referências

- Martins MC, Amaral RP, Andrade CS, Lucato LT, Leite CC. Características de imagem na ressonância magnética de gossypiboma intracraniano: relato de caso e revisão da literatura. *Radiol Bras.* 2009;42(6):407-9. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-39842009000600016>
- Poncelet AJ, Watremez C, Tack D, Noirhomme P. Paracardiac opacity following inferior- and middle-lobe resection for bronchogenic carcinoma: unsuspected diagnosis. *Chest.* 2005;128(1):439-41. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.128.1.439>
- Suwatanapongched T, Boonkasem S, Sathianpitayakul E, Leelachaikul P. Intrathoracic gossypiboma: radiographic and CT findings. *Br J Radiol.* 2005;78(933):851-3. <http://dx.doi.org/10.1259/bjr/61657645>
- O'Connor A, Coakley F, Meng M, Eberhardt S. Imaging of retained surgical sponges in the abdomen and pelvis. *AJR Am J Roentgenol.* 2003;180(2):481-9. <http://dx.doi.org/10.2214/ajr.180.2.1800481>
- Fouelifack FY, Fouogoue JT, Fouedjio JH, Sando Z. A case of abdominal textiloma following gynecologic surgery at the Yaounde Central Hospital, Cameroon. *Pan Afr Med J.* 2013;16:147. <http://dx.doi.org/10.11604/pamj.2013.16.147.3201>
- Topal U, Gebitekin C, Tuncel E. Intrathoracic gossypiboma. *AJR Am J Roentgenol.* 2001;177(6):1485-6. <http://dx.doi.org/10.2214/ajr.177.6.1771485>
- Vayre F, Richard P, Ollivier JP. Intrathoracic gossypiboma: magnetic resonance features. *Int J Cardiol.* 1999;70(2):199-200. [http://dx.doi.org/10.1016/S0167-5273\(99\)00003-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0167-5273(99)00003-0)
- Ariz C, Horton KM, Fishman EK. 3D CT evaluation of retained foreign bodies. *Emerg Radiol.* 2004;11(2):95-9. <http://dx.doi.org/10.1007/s10140-004-0373-0>
- Biswas RS, Ganguly S, Saha ML, Saha S, Mukherjee S, Ayaz A. Gossypiboma and surgeon - current medicolegal aspect - a review. *Indian J Surg.* 2012;74(4):318-22. <http://dx.doi.org/10.1007/s12262-012-0446-3>
- Williams RG, Bragg DG, Nelson JA. Gossypiboma--the problem of the retained surgical sponge. *Radiology.* 1978;129(2):323-6. <http://dx.doi.org/10.1148/129.2.323>
- Manzella A, Filho PB, Albuquerque E, Farias F, Kaercher J. Imaging of gossypibomas: pictorial review. *AJR Am J Roentgenol.* 2009;193(6 Suppl):S94-101. <http://dx.doi.org/10.2214/AJR.07.7132>
- Coñun M, Boyvat F, Alildere AM. CT features of a pericardial gossypiboma. *Eur Radiol.* 1999;9(4):728-30. <http://dx.doi.org/10.1007/s003300050743>
- Madan R, Trotman-Dickenson B, Hunsaker AR. Intrathoracic gossypiboma. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;189(2):W90-1. <http://dx.doi.org/10.2214/AJR.07.2250>
- Szarf G, Mussi de Andrade TC, Nakano E, Szjenfeld D, Costa AS Jr, Rymkiewicz E, et al. Forty-year-old Intrathoracic gossypiboma after cardiac valve surgery. *Circulation.* 2009;119(24):3142-3. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.849794>
- Hajj-Chahine J, Jayle C, Tomasi J, Corbi P. eComment. Late presentation of thoracic textiloma. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2012;15(4):785. <http://dx.doi.org/10.1093/icvts/ivts362>
- Silva Cl, Marchiori E, Souza Júnior AS, Müller NL; Comissão de Imagem da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Illustrated Brazilian consensus of terms and fundamental patterns in chest CT scans. *J Bras Pneumol.* 2010;36(1):99-123. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132010000100016>
- Kiernan F, Joyce M, Byrnes CK, O'Grady H, Keane FB, Neary P. Gossypiboma: a case report and review of the literature. *Ir J Med Sci.* 2008;177(4):389-91. <http://dx.doi.org/10.1007/s11845-008-0197-0>
- Whang G, Mogel GT, Tsai J, Palmer SL. Left behind: unintentionally retained surgically placed foreign bodies and how to reduce their incidence--pictorial review. *AJR Am J Roentgenol.* 2009;193(6 Suppl):S79-89. <http://dx.doi.org/10.2214/AJR.09.7153>
- Boutayeb A, Marmade L, Laaroussi M, Bensouda A, Moughil S. Textiloma mimicking a pericardial hydatid cyst: a case report. *Heart Lung Circ.* 2012;21(5):278-80. <http://dx.doi.org/10.1016/j.hlc.2012.01.005>
- Nobre LF, Marchiori E, May F, Carrão AD Jr, Zanetti G, Machado DM. Thoracic textilomas after myocardial revascularisation: typical CT findings. *Br J Radiol.* 2010;83(985):4-7. <http://dx.doi.org/10.1259/bjr/68800282>
- Park HJ, Im SA, Chun HJ, Park SH, O JH, Lee KY. Changes in CT appearance of intrathoracic gossypiboma over 10 years. *Br J Radiol.* 2008;81(962):e61-3. <http://dx.doi.org/10.1259/bjr/27014111>
- Rijken MJ, van Overbeeke AJ, Staaks GH. Gossypiboma in a man with persistent cough. *Thorax.* 2005;60(8):708. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2004.035659>
- Scott WW, Beall DP, Wheeler PS. The retained intrapericardial sponge: value of the lateral chest radiograph. *AJR Am J Roentgenol.* 1998;171(3):595-7. <http://dx.doi.org/10.2214/ajr.171.3.9725280>
- Sheehan RE, Sheppard MN, Hansell DM. Retained intrathoracic surgical swab: CT appearances. *J Thorac Imaging.* 2000;15(1):61-4. <http://dx.doi.org/10.1097/00005382-200001000-00012>
- Hochhegger B, Zanetti G, Garcia TS, Marchiori E. Retained surgical sponge presenting as a cardiac mass. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;41(5):e129. <http://dx.doi.org/10.1093/ejcts/ezs072>
- Hameed A, Naeem A, Azhar M, Fatimi SH. Intrathoracic gossypiboma. *BMJ Case Rep.* 2014;2014.
- Marchiori E, Zanetti G, Hochhegger B, Machado D. Hydatid disease versus textiloma: a diagnostic challenge. *Thorax.* 2011;66(7):635; author reply 635. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2010.156935>
- Kopka L, Fisher U, Gross AJ, Funke M, Oestmann JO, Grabbe E. CT of retained surgical sponges (textilomas): pitfalls in detection and evaluation. *J Comput Assist Tomogr.* 1996;20(6):919-23. <http://dx.doi.org/10.1097/00004728-199611000-00009>
- Sakorafas GH, Sampanis D, Lappas C, Papantoni E, Christodoulou S, Mastoraki A, et al. Retained surgical sponges: what the practicing clinician should know. *Langenbecks Arch Surg.* 2010;395(8):1001-7. <http://dx.doi.org/10.1007/s00423-010-0684-4>
- Karabulut N, Herek D, Kiroglu Y. CT features of intrathoracic gossypiboma (textiloma). *Diagn Interv Radiol.* 2011;17(2):122-4.

## ***Sobre os autores***

---

### ***Dianne Melo Machado***

Médica. Serviço de Radiologia, Hospital Universitário Antonio Pedro, Universidade Federal Fluminense, Niterói (RJ) Brasil.

### ***Gláucia Zanetti***

Professora. Programa de Pós-Graduação em Radiologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ); e Professora de Clínica Médica. Faculdade de Medicina de Petrópolis, Petrópolis (RJ) Brasil.

### ***Cesar Augusto Araujo Neto***

Professor Associado. Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico, Universidade Federal da Bahia, Salvador (BA) Brasil.

### ***Luiz Felipe Nobre***

Professor Adjunto de Radiologia. Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis (SC) Brasil.

### ***Gustavo de Souza Portes Meirelles***

Coordenador Médico. Equipe de Radiologia Torácica, Grupo Fleury, São Paulo (SP); e Professor Orientador. Programa de Pós-Graduação, Departamento de Diagnóstico por Imagem, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

### ***Jorge Luiz Pereira e Silva***

Professor Associado. Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico, Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, Salvador (BA) Brasil.

### ***Marcos Duarte Guimarães***

Coordenador. Setor de Imagem Torácica, Departamento de Imagem, AC Camargo Cancer Center e Hospital Heliópolis, São Paulo (SP) Brasil.

### ***Dante Luiz Escuissato***

Professor Adjunto de Radiologia. Departamento de Clínica Médica, Universidade Federal do Paraná, Curitiba (PR) Brasil.

### ***Arthur Soares Souza Jr***

Professor. Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, São José do Rio Preto (SP) Brasil.

### ***Bruno Hochhegger***

Professor Adjunto de Diagnóstico por Imagem. Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.

### ***Edson Marchiori***

Professor Titular Emérito. Universidade Federal Fluminense, Niterói (RJ); e Professor Associado. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

# Artigo Original

## Análise espacial dos óbitos por tuberculose pulmonar em São Luís, Maranhão\*

Spatial analysis of deaths from pulmonary tuberculosis in the city of São Luís, Brazil

Marcelino Santos-Neto, Mellina Yamamura, Maria Concebida da Cunha Garcia,  
Marcela Paschoal Popolin, Tatiane Ramos dos Santos Silveira,  
Ricardo Alexandre Arcêncio

### Resumo

**Objetivo:** Caracterizar os óbitos por tuberculose pulmonar em São Luís (MA) segundo variáveis sociodemográficas e operacionais e descrever sua distribuição espacial. **Métodos:** Estudo ecológico e exploratório baseado em dados secundários oriundos das declarações de óbitos por tuberculose pulmonar do Sistema de Informação sobre Mortalidade. Foram incluídos todos os óbitos por tuberculose pulmonar ocorridos na zona urbana de São Luís entre 2008 e 2012. Foram realizadas análises univariadas e bivariadas das variáveis sociodemográficas e operacionais dos óbitos investigados e a distribuição espacial dos eventos por *kernel density estimation*.

**Resultados:** No período estudado, foram registrados 193 óbitos. A mediana de idade foi de 52 anos. Dos 193 indivíduos, 142 (73,60%) eram do sexo masculino, 133 (68,91%) da raça/cor parda, 102 (53,13%) eram solteiros, e 64 (33,16%) haviam completado o ensino fundamental. Observou-se que não ter recebido assistência médica antes do óbito teve uma associação estatisticamente significativa com a realização de necropsia ( $p = 0,001$ ). O mapa temático por densidade de pontos demonstrou uma heterogeneidade na distribuição espacial dos óbitos, com taxas de até 8,12 óbitos/km<sup>2</sup>. **Conclusões:** As características sociodemográficas e operacionais dos óbitos por tuberculose pulmonar evidenciadas nessa investigação, bem como a identificação dos locais prioritários para o controle e a vigilância da doença, poderão auxiliar a gestão pública na diminuição das iniquidades em saúde e permitir uma otimização dos recursos, fornecendo subsídios para a escolha de estratégias e intervenções específicas direcionadas às populações mais vulneráveis.

**Descriptores:** Tuberculose pulmonar/mortalidade; Controle de doenças transmissíveis; Análise espacial.

### Abstract

**Objective:** To characterize deaths from pulmonary tuberculosis, according to sociodemographic and operational variables, in the city of São Luís, Brazil, and to describe their spatial distribution. **Methods:** This was an exploratory ecological study based on secondary data from death certificates, obtained from the Brazilian Mortality Database, related to deaths from pulmonary tuberculosis. We included all deaths attributed to pulmonary tuberculosis that occurred in the urban area of São Luís between 2008 and 2012. We performed univariate and bivariate analyses of the sociodemographic and operational variables of the deaths investigated, as well as evaluating the spatial distribution of the events by kernel density estimation. **Results:** During the study period, there were 193 deaths from pulmonary tuberculosis in São Luís. The median age of the affected individuals was 52 years. Of the 193 individuals who died, 142 (73.60%) were male, 133 (68.91%) were Mulatto, 102 (53.13%) were single, and 64 (33.16%) had completed middle school. There was a significant positive association between not having received medical care prior to death and an autopsy having been performed ( $p = 0.001$ ). A thematic map by density of points showed that the spatial distribution of those deaths was heterogeneous and that the density was as high as 8.12 deaths/km<sup>2</sup>. **Conclusions:** The sociodemographic and operational characteristics of the deaths from pulmonary tuberculosis evaluated in this study, as well as the identification of priority areas for control and surveillance of the disease, could promote public health policies aimed at reducing health inequities, allowing the optimization of resources, as well as informing decisions regarding the selection of strategies and specific interventions targeting the most vulnerable populations.

**Keywords:** Tuberculosis, pulmonary/mortality; Communicable disease control; Spatial analysis.

\*Trabalho realizado na Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto (SP) Brasil. Endereço para correspondência: Marcelino Santos Neto. Rua Urbano Santos, s/n, CEP 65900-410, Imperatriz, MA, Brasil. Tel. 55 99 3221-7600. E-mail: marcelinosn@gmail.com

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP; Processo 13/03756-9).

Recebido para publicação em 31/1/2014. Aprovado, após revisão, em 9/7/2014.

## Introdução

A prevalência e a mortalidade por tuberculose vêm declinando em todo mundo, de modo que a maioria dos países provavelmente alcançará a meta de redução desses coeficientes em 50% em relação aos indicadores de 1990 até 2015.<sup>(1)</sup> Um novo desafio já foi lançado pela Organização Mundial de Saúde para após o ano de 2015: a eliminação da tuberculose até 2050.<sup>(1)</sup> A doença representa a segunda causa de óbitos entre as doenças infecciosas e causou, em 2012, cerca de 1,3 milhões de mortes no mundo, demonstrando sua gravidade, especialmente nos 22 países que concentram 80% da carga da doença.<sup>(2)</sup>

O Brasil está nesse grupo, ocupando a 16<sup>a</sup> posição em número de casos, apresentando, em 2012, um coeficiente de incidência de 36,1/100.000 habitantes e uma taxa de mortalidade de 2,4/100.000 habitantes,<sup>(2)</sup> e tem enfrentado grandes desafios para a consecução da ambiciosa meta de eliminação da doença. Por exemplo, São Luís (MA), um dos municípios prioritários para o controle da tuberculose no país,<sup>(3)</sup> apresentou, naquele mesmo ano, um coeficiente de incidência de 53,1/100.000 habitantes e uma taxa de mortalidade de 3,9/100.000 habitantes,<sup>(4)</sup> evidenciando dificuldades no acesso ao sistema de saúde e ao diagnóstico, assim como na adesão ao tratamento.<sup>(3)</sup>

Dentre as formas clínicas da doença, a tuberculose pulmonar (TBP) deve ser priorizada em relação às ações de controle por se tratar da forma clínica transmissível. Ademais, a TBP faz parte da lista de causas de mortes evitáveis, haja vista que, se instituídas ações adequadas de promoção, proteção e recuperação da saúde dos indivíduos e famílias pelos sistemas locais de saúde, esses eventos não ocorreriam.<sup>(5)</sup>

Baseado nesse contexto, estudos sobre óbitos por tuberculose representam atualmente um importante investimento para decifrar os nós críticos dos sistemas de saúde no controle da doença e também para realçar os grupos mais vulneráveis ao fenômeno. No entanto, após uma revisão da literatura, constataram-se poucos estudos que se propusessem analisar a distribuição espacial dos óbitos por tuberculose no país.<sup>(6)</sup>

Cabe mencionar que mesmo diante dos avanços que ocorreram no Brasil em termos de melhoria do acesso aos serviços de saúde, esses ainda não alcançaram um nível ideal de equidade, o que tem repercutido em resultados sanitários nem sempre justos ou aceitáveis,<sup>(7)</sup> como os óbitos por

TBP. Assim, fica evidente a relevância do presente estudo, visto que esse poderá fornecer elementos para o fortalecimento dos sistemas e serviços de saúde no enfrentamento da problemática da tuberculose.

Diante do exposto, o presente estudo teve como objetivos caracterizar os óbitos por TBP ocorridos em São Luís (MA) no período entre 2008 e 2012 segundo variáveis sociodemográficas e operacionais, verificar se houve diferenças entre os óbitos confirmados por necropsia (ou não) no tocante às variáveis investigadas e, por fim, estimar as áreas geográficas do município mais vulneráveis a ocorrência desses óbitos.

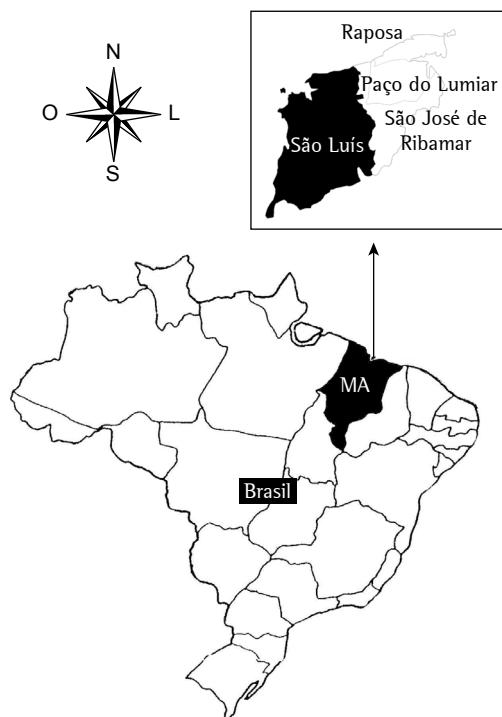
## Métodos

Trata-se de um estudo ecológico e exploratório, realizado no município de São Luís, Brasil (Figura 1), localizado ao norte do Estado do Maranhão, onde também estão os municípios de Paço do Lumiar, Raposa e São José de Ribamar, constituintes da região metropolitana de São Luís. O município ocupa especificamente a porção ocidental da Ilha de São Luís, nas coordenadas geográficas 02°28'21" e 02°39'34", latitude sul, e 44°07'49" e 44°20'59", longitude oeste; apresenta uma área de 834,780 km<sup>2</sup> e uma população de 1.014.837 habitantes.<sup>(8)</sup>

A população do estudo foi composta de casos que evoluíram para óbito tendo como causa básica TBP – Classificação Internacional de Doenças, 10<sup>a</sup> revisão (CID-10), correspondente a A15.0-A15.3 e A16.0-A16.2 – na população residente da zona urbana do município entre os anos de 2008 e 2012.

Os dados foram coletados em julho de 2013 junto ao Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) da Superintendência de Vigilância Epidemiológica e Sanitária da Secretaria Municipal de Saúde. Foram excluídos os óbitos, ocorridos no município de São Luís, de indivíduos residentes de outras localidades e óbitos por tuberculose apresentando outra forma clínica que não a pulmonar.

As variáveis de interesse do presente estudo foram obtidas da declaração de óbito utilizada no Brasil e compreenderam características sociodemográficas, como idade, sexo, raça/cor, estado civil, escolaridade e ocupação, além de variáveis operacionais, tais como local de ocorrência do óbito, assistência médica, necropsia, causa básica e médico responsável pelo atestado de óbito.



**Figura 1** – Mapa do Brasil com destaque para a cidade de São Luís, estado do Maranhão (MA). Adaptado de bases geográficas, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.<sup>[8]</sup>

Após a análise de consistência de dados coletados, esses foram convertidos para uso com o programa STATISTICA, versão 10.0 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, EUA), procedendo-se a recategorização das variáveis e a sua análise. Em relação à variável idade, os indivíduos que evoluíram para óbito foram categorizados a partir da mediana da idade, sendo classificados, portanto, por idade acima ou abaixo do valor obtido.

Posteriormente, efetuou-se, utilizando o mesmo programa, realizou-se uma análise bivariada com cruzamento das variáveis independentes (variáveis sociodemográficas e operacionais) com a variável dependente “confirmação do óbito por necropsia” (sim, não), aplicando-se então o teste do qui-quadrado para a análise de proporções. Fixou-se a probabilidade de erro tipo 1 em 5%. Nessa fase das análises, os registros de óbitos denominados ignorados ou não preenchidos foram eliminados.

Para estimar as áreas mais vulneráveis aos óbitos por TBP, inicialmente procedeu-se a geocodificação utilizando o programa TerraView, versão 4.2.2 (desenvolvido no Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais e de acesso público), a partir

da padronização e equiparação dos endereços dos casos residentes da zona urbana de São Luís com um mapa digital de segmento de logradouros StreetBase® (Imagem, São José dos Campos, Brasil) em projeção *Latlong/WGS84*, disponibilizado na extensão *shapefile*.

Posteriormente, recorreu-se à técnica de análise da densidade de pontos, definida como *kernel density estimation*, que consiste na interpolação exploratória que gera uma superfície de densidade para a identificação visual de “áreas quentes”, uma vez que realiza a contagem de pontos dentro de uma região de influência, sendo ponderados pela distância de cada um à localização de interesse.<sup>(9)</sup>

Considerando raio de 1.000 m, o mapa temático da distribuição da densidade dos óbitos por TBP, segundo o endereço de residência, foi gerado no programa ArcGIS, versão 10.2 (Esri, Redlands, CA, EUA).

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, sob o parecer número 259.935, emitido em 8 de maio de 2013.

## Resultados

Foram identificados 221 óbitos por tuberculose, dos quais 193 estavam relacionados à TBP. Desses, 190 (98,44%) apresentavam o registro como causa básica do óbito por TBP, sem menção de confirmação bacteriológica ou histológica (CID-10 A16.2); 1 (0,52%) com o registro “tuberculose pulmonar, sem realização de exame bacteriológico ou histológico” (CID-10 A16.1); 1 (0,52%) com o registro “tuberculose pulmonar com confirmação histológica” (CID-10 A15.2); e 1 (0,52%) com o registro “tuberculose pulmonar, com confirmação por exame microscópico da expectoração, com ou sem cultura” (CID-10 A15.0).

A mediana de idade dos indivíduos que morreram foi de 52 anos, tendo o caso mais novo a idade de 16 anos e o mais velho, de 93 anos.

A Tabela 1 apresenta as características sociodemográficas e operacionais dos indivíduos que foram a óbito por TBP em São Luis, cujos resultados foram ordenados de forma decrescente de frequência. A maioria dos óbitos ocorreu em indivíduos do sexo masculino ( $n = 142$ ; 73,60%), de raça/cor parda ( $n = 133$ ; 68,91%) e solteiros ( $n = 102$ ; 53,13%). Ainda, em relação à escolaridade, uma maior proporção tinha o ensino fundamental completo ( $n = 64$ ; 33,16%), enquanto a ocupação mais frequente foi a de

**Tabela 1** – Características sociodemográficas e operacionais dos óbitos por tuberculose pulmonar. São Luís (MA), Brasil, 2008-2012.

Variáveis	n	%
Idade		
≤ 52 anos	98	50,78
> 52 anos	95	49,22
Sexo		
Masculino	142	73,60
Feminino	51	26,40
Raça/cor		
Parda	133	68,91
Branca	35	18,13
Preta	24	12,44
Amarela	1	0,52
Estado civil		
Solteiro	102	53,13
Casado	58	30,21
Viúvo	21	10,94
Divorciado	5	2,60
União estável	4	2,08
Ignorado	2	1,04
Escolaridade		
Ensino fundamental completo	64	33,16
Ensino médio	50	25,91
Ensino fundamental incompleto	40	20,72
Ensino superior incompleto	24	12,44
Sem escolaridade	9	4,66
Ensino superior completo	4	2,08
Ignorado	2	1,04
Ocupação		
Serviços gerais	79	40,93
Outros	30	15,54
Trabalhador rural e correlatos	27	13,99
Dona de casa	25	12,95
Pensionista	16	8,29
Desempregado	9	4,66
Estudante	5	2,60
Ignorado	2	1,04
Local de ocorrência do óbito		
Hospital	143	74,08
Domicílio	40	20,72
Via pública	7	3,64
Outros	3	1,56
Assistência médica		
Sim	162	83,94
Não	30	15,54
Ignorado	1	0,52
Necropsia		
Não	108	55,95
Sim	54	28,00
Ignorado	31	16,05
Óbito atestado por médico		
Substituto	70	36,27
Serviço de Vigilância de Óbito	51	26,42
Assistente	45	23,31
Outro	24	12,44
Instituto Médico Legal	3	1,56
<b>TOTAL</b>	<b>193</b>	<b>100,00</b>

serviços gerais ( $n = 79$ ; 40,93%). Com relação aos indicadores operacionais, observou-se que a maior proporção dos óbitos ocorreu em um hospital ( $n = 143$ ; 74,08%) e que a maioria dos pacientes recebeu assistência médica antes do óbito ( $n = 162$ ; 83,94%), incluindo, nesses números, os casos que demandaram hospitalização. Quanto ao responsável pelos registros, a maior parcela foi realizada por um médico substituto ( $n = 70$ ; 36,27%). Ademais, verificou-se que a maior proporção dos indivíduos que foram a óbito não foi submetidas à necropsia ( $n = 108$ ; 55,95%), enquanto 31 registros (16,05%) não apresentavam esse tipo de informação.

A Tabela 2 apresenta os óbitos por TBP, submetidos ou não a necropsia, segundo as características sociodemográficas e operacionais. A variável raça/cor teve uma associação estatisticamente significativa com a realização da necropsia ( $p = 0,003$ ). Também apresentou uma associação estatisticamente significativa a realização da necropsia com a ocorrência do óbito fora do ambiente hospitalar, como no domicílio, na via pública, entre outros ( $p = 0,001$ ). Da mesma forma, a variável “não ter recebido assistência médica” apresentou uma associação estatisticamente significativa com a realização da necropsia ( $p = 0,001$ ).

Verificou-se ainda uma associação estatisticamente significativa entre a realização da necropsia e óbito atestado pelo Serviço de Vigilância de Óbito ( $p = 0,001$ ). Já entre os óbitos que não foram submetidos à necropsia, observou-se que sua maior proporção foi atestada por um médico assistente ou substituto ( $p = 0,001$ ).

Foram geocodificados 183 óbitos por TBP (95%) no período definido para a investigação. Entre os casos não geocodificados, 4 (2%) apresentavam endereçamentos incompletos no SIM e 2 (1%) residiam na zona rural do município.

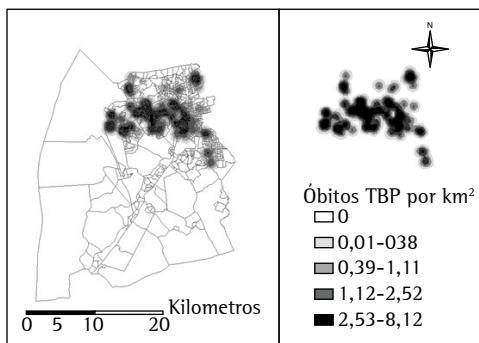
O mapa temático da densidade de pontos dos óbitos por TBP ocorridos na zona urbana do município investigado, segundo o endereço de residência, está apresentado na Figura 2. Nesse mapa destacam-se áreas com taxas de óbitos mais elevadas (óbitos por  $\text{km}^2$ ), representadas por tons mais escuros, denotando uma heterogeneidade na distribuição espacial dos óbitos no município no período estudado.

Observa-se que as áreas quentes de ocorrência dos óbitos por TBP estão concentradas nos bairros Anjo da Guarda, Liberdade, João de

**Tabela 2** - Óbitos por tuberculose pulmonar, submetidos ou não a necropsia, segundo variáveis sociodemográficas e operacionais. São Luís (MA), Brasil, 2008-2012.<sup>a</sup>

Variáveis	Necropsia <sup>b</sup>		p
	Sim	Não	
Idade			
≤ 52 anos	23 (14,20)	58 (35,80)	0,182
> 52 anos	31 (19,14)	50 (30,86)	
Sexo			
Masculino	39 (24,07)	83 (51,23)	0,519
Feminino	15 (9,26)	25 (15,43)	
Raça/cor			
Branca	4 (2,47)	27 (16,67)	0,003
Preta	3 (1,85)	17 (10,49)	
Amarela	0 (0,00)	1 (0,62)	
Parda	47 (29,01)	63 (38,89)	
Estado civil <sup>c</sup>			
Solteiro	31 (19,38)	50 (31,25)	0,708
Casado	15 (9,38)	38 (23,75)	
Viúvo	5 (3,13)	13 (8,13)	
Divorciado	1 (0,63)	4 (2,50)	
União estável	1 (0,63)	2 (1,25)	
Escolaridade <sup>c</sup>			
Sem escolaridade	4 (2,50)	5 (3,13)	0,547
Ensino fundamental incompleto	11 (6,88)	22 (13,75)	
Ensino fundamental completo	19 (11,88)	34 (21,25)	
Ensino médio	16 (10,00)	29 (18,13)	
Ensino superior incompleto	3 (1,88)	15 (9,38)	
Ensino superior completo	0 (0,00)	2 (1,25)	
Ocupação <sup>c</sup>			
Desempregado	3 (1,88)	6 (3,75)	0,227
Dona de casa	11 (6,88)	8 (5,00)	
Trabalhador rural e correlatos	9 (5,63)	14 (8,75)	
Serviços gerais	21 (13,13)	46 (28,75)	
Estudante	0 (0,00)	4 (2,50)	
Pensionista	0 (0,00)	13 (8,13)	
Outros	9 (5,63)	16 (10,00)	
Local de ocorrência do óbito			
Hospital	13 (8,02)	102 (62,96)	0,001
Domicílio	32 (19,75)	6 (3,70)	
Via pública	7 (4,32)	0 (0,00)	
Outros	2 (1,23)	0 (0,00)	
Assistência médica			
Sim	29 (17,90)	105 (64,81)	0,001
Não	25 (15,43)	3 (1,85)	
Causa básica (código CID-10)			
15.0	0 (0,00)	1 (0,62)	0,675
15.2	0 (0,00)	1 (0,62)	
16.1	0 (0,00)	1 (0,62)	
16.2	54 (33,33)	105 (64,81)	
Óbito atestado por médico			
Assistente	1 (0,62)	28 (17,28)	0,001
Substituto	1 (0,62)	55 (33,95)	
Instituto Médico Legal	3 (1,85)	0 (0,00)	
Serviço de Vigilância de Óbito	49 (30,25)	2 (1,23)	
Outro	0 (0,00)	23 (14,20)	

CID-10: Classificação Internacional de Doenças, 10<sup>a</sup> revisão. <sup>a</sup>N = 162, exceto onde indicado. <sup>b</sup>Valores expressos em n (%). <sup>c</sup>N = 160.



**Figura 2** - Mapa da distribuição da densidade de pontos dos óbitos por tuberculose pulmonar (TBP) ocorridos na zona urbana de São Luís (MA), 2008-2012.

Deus, Bequimão, Cidade Operária, Coroadinho, Monte Castelo e Centro, com uma variação de 2,53 a 8,12 óbitos por TBP por km<sup>2</sup>.

## Discussão

Embora a TBP seja evitável, curável, de fácil diagnóstico e cujo tratamento de cobertura universal é oferecido pelo Sistema Único de Saúde, o que de certo modo favoreceria o acesso aos serviços de saúde, 4,5 mil pessoas ainda morrem no país em decorrência da doença.<sup>(10)</sup> Ressalta-se que os óbitos identificados no presente estudo referem-se à forma clínica pulmonar, que conforme evidencia a literatura, é de elevada letalidade e representa a principal forma transmissível da doença.<sup>(11)</sup>

O número de óbitos por TBP ocorridos em São Luís foi relativamente alto quando comparado com as demais capitais do nordeste brasileiro e do país como um todo.<sup>(4)</sup> Observou-se inicialmente, no cenário em questão, um número expressivo de óbitos que foram registrados com o código CID-10 16.2 como causa básica, tal como em estudos realizados em Campo Grande (MS)<sup>(12)</sup> e no estado do Rio de Janeiro.<sup>(13)</sup>

Esse resultado remete a uma importante questão problemática para os sistemas de saúde e, assim, a um nó crítico a ser superado por eles, haja vista a possibilidade da existência de resultados falso-positivos entre os óbitos que tiveram como causa declarada a TBP, uma vez que a maioria dos registros não apresentava a menção de confirmação bacteriológica ou histológica. Dentre as hipóteses explicativas para esse achado está a ausência de registro dessa informação<sup>(10)</sup> e também a não priorização da bacilosкопia do

escarro no cenário hospitalar.<sup>(14)</sup> Esses resultados podem ter gerado algum viés à investigação.

Analizando-se as características sociodemográficas dos indivíduos que evoluíram para óbito, foi possível evidenciar que os resultados do presente estudo coadunam-se com os de outros estudos<sup>(13-23)</sup> que relatam que a maior proporção dos óbitos ocorre na população masculina, reiterando, portanto, relatos de que a TBP é menos comum nas mulheres do que nos homens. Possivelmente, atribui-se ao fato de os homens estarem mais presentes no mercado de trabalho e menos presentes nos serviços de saúde, além de apresentarem maiores prevalências de infecção pelo HIV, de alcoolismo e de uso abusivo de drogas,<sup>(24,25)</sup> embora essas variáveis não tenham sido exploradas em nossa casuística.

Vale reiterar que, na presente investigação, foram considerados somente os óbitos que referiam a TBP como causa principal, haja vista que ela faz parte da lista de causas de mortes tidas como evitáveis.<sup>(5)</sup> Em face dessa justificativa teórica, os casos em que a tuberculose estava apenas associada ao óbito não foram incluídos.

No que diz respeito à idade e ao estado civil, evidenciou-se que os óbitos por TBP ocorreram em maior quantidade entre pessoas com idade ≤ 52 anos e solteiros, corroborando resultados de estudos realizados no Brasil em cidades dos estados de Mato Grosso do Sul,<sup>(12)</sup> Minas Gerais,<sup>(16)</sup> Ceará<sup>(25)</sup> e Rio de Janeiro<sup>(13)</sup> e, ainda, na África.<sup>(20)</sup>

Quanto à raça/cor, os resultados obtidos expressaram equivalência ao estudo realizado no município de Campo Grande (MS)<sup>(12)</sup> e em demais municípios prioritários daquele estado<sup>(11)</sup> para o controle da tuberculose, denotando que a maior parte dos óbitos ocorreu em indivíduos de raça/cor parda,<sup>(3,15)</sup> mas diferindo de um estudo realizado no município de São Paulo,<sup>(18)</sup> onde a raça/cor branca foi a prevalente.

Os dados de escolaridade e ocupação encontrados no presente estudo foram concordantes com os de alguns estudos,<sup>(11,12,16,18)</sup> que relatam o analfabetismo ou a baixa escolaridade e a ocupação em situações menos privilegiadas do ponto de vista financeiro como fatores de risco para a TBP, reflexos de um conjunto de condições socioeconômicas precárias que aumentam a vulnerabilidade à TBP e são responsáveis pela maior incidência dessa enfermidade, além de contribuírem para a não adesão ao tratamento e

para o aumento da taxa de abandono do tratamento, bem como para a ocorrência de óbito.<sup>(10)</sup>

No tocante às características operacionais, aproximadamente 75% dos óbitos analisados ocorreram em um hospital, situação semelhante evidenciada em estudos nacionais realizados nos estados de Rio de Janeiro<sup>(13)</sup> e Mato Grosso do Sul,<sup>(11)</sup> assim como no município de São Paulo,<sup>(18)</sup> com registros superiores a 80%. A evolução para o óbito de pacientes hospitalizados por tuberculose sugere a dificuldade da Atenção Primária à Saúde na gestão, na oferta de recursos diagnósticos, no manejo dos casos e no sistema de transferência a outros serviços de saúde.<sup>(26)</sup> Há também outro fator que ajuda a explicar esse resultado, que se refere ao abandono do tratamento, sendo esse um preditor para o desenvolvimento de tuberculose resistente a múltiplas drogas e para o agravamento da doença; o tratamento interrompido pode levar à hospitalização quando os indivíduos procuram os serviços de saúde.<sup>(20)</sup>

A análise das taxas de mortalidade por doenças transmissíveis reflete a efetividade de medidas de prevenção e controle, bem como as condições de diagnóstico e de assistência médica dispensada, e apresenta uma restrição de uso sempre que ocorre uma elevada proporção de óbitos sem assistência médica ou por causas mal definidas.<sup>(5)</sup> Na presente investigação, evidenciou-se que aproximadamente 15% dos óbitos por TBP ocorreram sem assistência médica e, na maioria dos casos, a necropsia não foi realizada. Entretanto, segundo os registros, 26% dos óbitos foram atestados pelo Serviço de Vigilância de Óbitos.

Destaca-se que a necropsia possibilita o diagnóstico de doenças que não foram suspeitas ou elucidadas antes da morte; no entanto, o seu uso deve ser criterioso.<sup>(27)</sup> Os achados da pesquisa revelam números relevantes nesse sentido, devido à associação significativa entre as variáveis “não ter recebido assistência médica antes do óbito” e “ter sido submetido à necropsia”. Verificou-se, ainda, que somente 3 casos de óbito (1,85%) que não receberam atenção médica previamente ao óbito tampouco não foram submetidos à necropsia.

A discussão que sucede a esse resultado é da importância de um sistema de saúde que permita a equidade do acesso aos serviços de saúde e, dessa forma, permita que casos de tuberculose sejam diagnosticados em tempo oportuno, especialmente na Atenção Primária

à Saúde a fim de evitar a ocorrência de óbitos. A confirmação da tuberculose numa necropsia exprime exatamente a fragilidade e a insuficiência dos sistemas de serviços de saúde na redução das iniquidades sociais em saúde.<sup>(28)</sup>

O comportamento da tuberculose, como o de outras endemias, é fortemente influenciado pelo meio, sendo possível evidenciar que a associação entre tuberculose e precárias condições socioeconômicas data dos primórdios da epidemiologia dessa doença, reiterando, portanto, a necessidade de estudá-la e sobre ela intervir, levando-se em consideração sua distribuição espacial.<sup>(19)</sup>

Nessa linha de raciocínio, a distribuição espacial dos óbitos por TBP, com ênfase na distribuição heterogênea observada na cidade de São Luís, deve ser considerada como o momento inicial de um processo de investigação e vigilância, que pode desencadear a focalização de áreas-problema e a identificação de elos frágeis do sistema de atenção à saúde da população alvo.

O mapa da densidade de pontos aponta visualmente as localidades mais vulneráveis à ocorrência de óbitos por TBP por km<sup>2</sup>, indicando espacialmente as áreas quentes, e permite evidenciar desigualdades de eventos na área geográfica do município. Essa visualização contribuiu efetivamente na identificação de áreas geográficas nas quais ocorreram óbitos por TBP e que necessitam, portanto, de maior atenção, seja preventiva, seja curativa, tendo como propósito a reorganização dos serviços de saúde para responder às necessidades de saúde da população.

As áreas com maior densidade de óbitos por km<sup>2</sup> também coincidem com as áreas classificadas como precárias quanto às condições de habitação e qualidade dos domicílios, conforme evidenciou um estudo realizado na capital maranhense.<sup>(29)</sup> Nessas áreas estão os bairros do Coroadinho, Ilhinha, Turu, Anjo da Guarda, Vila Nova, Vila Luizão, Vila Embratel, Liberdade, Sá Viana, Divineia e áreas da Cidade Operária. Aquele estudo<sup>(29)</sup> destacou ainda que o crescimento urbano de São Luís, sem um planejamento prévio, resultou em áreas consideradas subnormais, classificadas como carentes de serviços públicos e essenciais em sua maioria.

Curtis<sup>(28)</sup> tem apontado que áreas com grandes privações em relação à moradia digna e saneamento básico e, portanto, com maior iniquidade social, tendem também a experimentar serviços de saúde pouco resolutivos e com limitações em termos

de oferta e de elenco de serviços. Embora a rede de serviços de saúde nas referidas áreas não tenham sido investigadas, há razões que fazem os autores supor a relação entre os óbitos, as áreas onde os casos residiam e os sistemas e serviços de saúde nelas presentes.

A acentuada desigualdade social no Brasil, observada no acesso aos recursos de saúde, na educação, na distribuição de renda, no saneamento básico, na educação e em outros constituintes do padrão de vida da população, favorecem divergências relacionadas ao risco de adoecer<sup>(19)</sup> e, consequentemente, de evoluir a óbito nos diversos estratos sociais.

Ressalta-se ainda que o conhecimento de locais prioritários para o controle, como demonstrado pelo presente estudo, poderá auxiliar a gestão pública na diminuição das iniquidades em saúde e permitir uma otimização dos recursos e das equipes no controle da TBP no cenário em questão, fornecendo subsídios para a escolha de estratégias e para intervenções específicas direcionadas às populações mais vulneráveis.

Em se tratando dos agravos de notificação compulsória, em destaque a TBP, a utilização de dados disponíveis no sistema de informação em saúde permite o acompanhamento do problema, colaborando para identificação de aspectos relevantes e incentivando a busca de novas intervenções para o controle da doença.<sup>(26)</sup> Assim, os dados coletados junto ao SIM permitiram observar a dinâmica e o comportamento da TBP na capital do estado do Maranhão durante o período estudado.

Cabe mencionar que o SIM, como fonte de informações para o estudo dos óbitos de uma determinada região, tem suas fragilidades; uma delas é a própria subnotificação no país,<sup>(10,12)</sup> que é uma das consequências da iniquidade do acesso aos serviços de saúde. Destacam-se também como fragilidade as lacunas no preenchimento dos registros, que são informações relevantes à gestão e ao planejamento em saúde.

Dentre as limitações da investigação, os parâmetros adotados pelos autores, especialmente na definição do raio para a estimativa de densidade *kernel*, são de responsabilidade dos autores, com base no conhecimento empírico. Houve uma grande preocupação dos mesmos em escolher parâmetros que pudessem oferecer maiores contribuições para a compreensão do objeto investigado.

Ademais, como estudo observacional, o presente estudo tem limitações concernentes ao

tipo de estudo, como a interferência de variáveis espúrias ou fatores de confusão. Há que se destacar também a maior limitação de estudos ecológicos, que é a falácia ecológica; portanto, os resultados não podem ser considerados em nível individual. Acrescenta-se, por último, o próprio uso de dados secundários, cujos dados incompletos ou ignorados podem ter trazido um viés de informação à investigação.

Os resultados do presente estudo poderão orientar gestores e profissionais de saúde quanto às áreas prioritárias de investimento em saúde e, assim, eliminar a ocorrência de óbitos evitáveis e injustos por tuberculose. O presente estudo traz aspectos importantes a serem repensados tanto do ponto de vista da prática clínica, quanto também do ambiente, e faz refletir ainda acerca da efetividade das políticas públicas na redução das iniquidades em saúde e na proteção social da população.

## Agradecimentos

Agradecemos à Superintendência de Vigilância Epidemiológica e Sanitária da Secretaria Municipal de Saúde de São Luís (MA) a autorização para a realização da pesquisa e a concessão dos dados.

## Referências

1. World Health Organization. The global plan to stop TB 2011-2015: transforming the fight towards elimination of tuberculosis - reprinted with changes, 2011. Geneva: WHO; 2011.
2. World Health Organization. Global tuberculosis report 2013. Geneva: WHO; 2013.
3. 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.
4. Ministério da Saúde. Sala de Apoio à Gestão Estratégica. [homepage on the Internet]. Brasília: SAGE/SUS [cited 2014 Jun 02]. Available from: <http://189.28.128.178/sage/>
5. Malta DC, França E, Abreu DX, Oliveira H, Monteiro RA, Sardinha LMV, et al. Atualização da lista de causas de mortes evitáveis (5 a 74 anos de idade) por intervenções do Sistema Único de Saúde do Brasil. Epidemiol Serv Saúde. 2011;20(3):409-12. <http://dx.doi.org/10.1523/S1679-49742011000300016>
6. Mota FF, Vieira-da-Silva LM, Paim JS, Costa Mda C. Distribuição espacial da mortalidade por tuberculose em Salvador, Bahia, Brasil. Cad. Saude Publica. 2003;19(4): 915-22. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2003000400014>
7. Organização Pan-Americana da Saúde. Health in the Americas: 2012 Edition. Regional overview and country profiles. Washington: OPAS; 2012.
8. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [homepage on the Internet]. Brasília: IBGE [cited 2013 Dez 27]. Censo Demográfico 2010. Available from: <http://cidades.ibge.gov.br/xtras/perfil.php?lang=&codmun=211130&search=maranhao|sao-luis>

9. Camara G, Carvalho MS. Análise espacial de eventos. In: Druck S, Carvalho MS, Câmara G, Monteiro AV, editors. Análise espacial de dados geográficos. Brasília: EMBRAPA; 2004.
10. de Oliveira GP1, Pinheiro RS, Coeli CM, Barreira D, Codenotti SB. Mortality information system for identifying underreported cases of tuberculosis in Brazil. *Rev Bras Epidemiol.* 2012;15(3):468-77.
11. Larroque MM. Mortalidade por tuberculose em municípios prioritários do estado de Mato Grosso do Sul [dissertation]. Campo Grande: Universidade Federal do Mato Grosso do Sul; 2011.
12. Espindola LCD. Estudo da mortalidade por tuberculose em Campo Grande - MS, 2001 a 2008 [dissertation]. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública; 2010.
13. Selig L, Belo M, Cunha AJ, Teixeira EG, Brito R, Luna AL, et al. Óbitos atribuídos à tuberculose no Estado do Rio de Janeiro. *J Pneumol.* 2004;30(4):417-24.
14. Cecilio HP, Molena-Fernandes CA, Mathias TA, Marcon SS. Perfil das internações e óbitos hospitalares por tuberculose. *Acta Paul Enferm.* 2013;26(3):250-55. <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-21002013000300008>
15. Oliveira GP, Torrens AW, Bartholomay P, Barreira D. Tuberculosis in Brazil: last ten years analysis - 2001-2010. *Braz J Infect Dis.* 2013;17(2):218-33. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2013.01.005>
16. Augusto CJ, Carvalho WS, Gonçalves AD, Ceccato MG, Miranda SS. Characteristics of tuberculosis in the state of Minas Gerais, Brazil: 2002-2009. *J Bras Pneumol.* 2013;39(3):357-64. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132013000300013>
17. Moreira CM, Zandonade E, Reynaldo D, Maciel EL. Tuberculosis-related mortality in the state of Espírito Santo, Brazil, 1985-2004. *J Bras Pneumol.* 2008;34(8):601-6.
18. Lindoso AA, Waldman EA, Komatsu NK, Figueiredo SM, Taniguchi M, Rodrigues LC. Profile of tuberculosis patients progressing to death, city of São Paulo, Brazil, 2002. *Rev Saude Publica* 2008;42(5):805-12. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102008000500004>
19. Hino P, da Costa-Junior ML, Sassaki CM, Oliveira MF, Villa TC, dos Santos CB. Time series of tuberculosis mortality in Brazil (1980-2001). *Rev Lat Am Enfermagem.* 2007;15(5):936-41. <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-11692007000500009>
20. Kayigamba FR, Bakker MI, Mugisha V, De Naeyer L, Gasana M, Cobelens F, et al. Adherence to tuberculosis treatment, sputum smear conversion and mortality: a retrospective cohort study in 48 Rwandan clinics. *PLoS One.* 2013;8(9):e73501. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0073501>
21. Alavi-Naini R, Moghtaderi A, Metanat M, Mohammadi M, Zabetian M. Factors associated with mortality in tuberculosis patients. *J Res Med Sci.* 2013;18(1):52-5.
22. Álvarez JL, Kunst AE, Leinsalu M, Bopp M, Strand BH, Menneville G, et al. Educational inequalities in tuberculosis mortality in sixteen European populations. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011;15(11):1461-7. <http://dx.doi.org/10.5588/ijtd.10.0252>
23. Jung RS, Bennion JR, Sorvillo F, Bellomy A. Trends in tuberculosis mortality in the United States, 1990-2006: a population-based case-control study. *Public Health Rep.* 2010;125(3):389-97.
24. Holmes CB, Hausler H, Nunn P. A review of sex differences in the epidemiology of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2008;2(2):96-104.
25. Façanha MC. Evolução da mortalidade por tuberculose em Fortaleza (CE), entre 1980 e 2001. *J Bras Pneumol.* 2006;32(6):553-8. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132006000600013>
26. Selig L, Kritski AL, Cascão AM, Braga JU, Trajman A, de Carvalho RM. Proposal for tuberculosis death surveillance in information systems. *Rev Saude Publica.* 2010;44(6):1072-8. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102010000600012>
27. Joaquim AF, Carandina L, Defaveri J. Tuberculose em necropsias realizadas no Serviço de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina de Botucatu. *J Bras Patol Med Lab.* 2006;42(3):193-200. <http://dx.doi.org/10.1590/S1676-24442006000300008>
28. Curtis S. Health and Inequality: Geographical Perspectives. London: Sage Publications; 2009.
29. Pereira PR, Cutrim Jr V, Rodrigues ZM. Desigualdades intraurbanas dos indicadores de saneamento em São Luís - MA [monograph on the Internet]. São Luís: Universidade Federal do Maranhão; 2013 [cited 2014 Jun 02]. [Adobe Acrobat document, 10p.]. Available from: <http://www.joinpp.ufma.br/jornadas/joinpp2013/JornadaEixo2013/analise-eixo-13-questaourbanaegestaodascidades/desigualdadesintraurbanasdosindicadoresdesaneamento.pdf>

## Sobre os autores

### Marcelino Santos-Neto

Professor Doutor. Curso de Enfermagem, Universidade Federal do Maranhão, Campus Imperatriz, Imperatriz (MA) Brasil.

### Mellina Yamamura

Doutoranda em Ciências. Programa Enfermagem em Saúde Pública, Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto (SP) Brasil.

### Maria Concebida da Cunha Garcia

Doutoranda em Ciências. Programa Enfermagem em Saúde Pública, Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto (SP) Brasil.

### Marcela Paschoal Popolin

Doutoranda em Ciências. Programa Enfermagem em Saúde Pública, Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto (SP) Brasil.

### Tatiane Ramos dos Santos da Silveira

Tecnóloga em Informática. Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto (SP) Brasil.

### Ricardo Alexandre Arcêncio

Professor Doutor. Departamento de Enfermagem Materno-Infantil e Saúde Pública, Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto (SP) Brasil.

# Meta-analysis

## Effects of prednisone on eosinophilic bronchitis in asthma: a systematic review and meta-analysis\*,\*\*

Efeitos da prednisona na bronquite eosinofílica na asma:  
uma revisão sistemática e meta-análise

Thiago Mamôru Sakae, Rosemeri Maurici, Daisson José Trevisol,  
Marcia Margaret Menezes Pizzichini, Emílio Pizzichini

### Abstract

**Objective:** To evaluate the effect size of oral corticosteroid treatment on eosinophilic bronchitis in asthma, through systematic review and meta-analysis. **Methods:** We systematically reviewed articles in the Medline, Cochrane Controlled Trials Register, EMBASE, and LILACS databases. We selected studies meeting the following criteria: comparing at least two groups or time points (prednisone vs. control, prednisone vs. another drug, or pre- vs. post-treatment with prednisone); and evaluating parameters before and after prednisone use, including values for sputum eosinophils, sputum eosinophil cationic protein (ECP), and sputum IL-5—with or without values for post-bronchodilator FEV<sub>1</sub>—with corresponding 95% CIs or with sufficient data for calculation. The independent variables were the use, dose, and duration of prednisone treatment. The outcomes evaluated were sputum eosinophils, IL-5, and ECP, as well as post-bronchodilator FEV<sub>1</sub>. **Results:** The pooled analysis of the pre- vs. post-treatment data revealed a significant mean reduction in sputum eosinophils ( $\downarrow 8.18\%$ ; 95% CI: 7.69–8.67;  $p < 0.001$ ), sputum IL-5 ( $\downarrow 83.64 \text{ pg/mL}$ ; 95% CI: 52.45–114.83;  $p < 0.001$ ), and sputum ECP ( $\downarrow 267.60 \text{ }\mu\text{g/L}$ ; 95% CI: 244.57–290.63;  $p < 0.0001$ ), as well as a significant mean increase in post-bronchodilator FEV<sub>1</sub> ( $\uparrow 8.09\%$ ; 95% CI: 5.35–10.83;  $p < 0.001$ ). **Conclusions:** In patients with moderate-to-severe eosinophilic bronchitis, treatment with prednisone caused a significant reduction in sputum eosinophil counts, as well as in the sputum levels of IL-5 and ECP. This reduction in the inflammatory response was accompanied by a significant increase in post-bronchodilator FEV<sub>1</sub>.

**Keywords:** Meta-analysis; Bronchitis; Asthma; Pulmonary eosinophilia; Evidence-based medicine; Prednisone.

### Resumo

**Objetivo:** Avaliar o tamanho do efeito do tratamento com prednisona oral na bronquite eosinofílica na asma por meio de revisão sistemática e meta-análise. **Métodos:** Revisão sistemática de artigos nas bases de dados do Medline, *Cochrane Controlled Trials Register*, EMBASE e LILACS. Foram selecionados estudos que preencheram os seguintes critérios: comparar ao menos dois grupos ou dois momentos (prednisona vs. controle, prednisona vs. outra droga ou pré vs. pós-tratamento com prednisona) e avaliar parâmetros antes e depois do uso de prednisona, incluindo eosinófilos, proteína catiônica eosinofílica (PCE) e IL-5 no escarro — com ou sem valores de VEF<sub>1</sub>, pós-broncodilatador — com os IC95% correspondentes ou com dados suficientes para calculá-los. As variáveis independentes foram uso e dose de prednisona e duração do tratamento. Os desfechos avaliados foram eosinófilos, IL-5 e PCE no escarro, bem como VEF<sub>1</sub>, pós-broncodilatador. **Resultados:** A análise agrupada dos dados de pré e pós-tratamento revelaram uma redução significativa nas médias de eosinófilos no escarro ( $\downarrow 8,18\%$ ; IC95%: 7,69–8,67;  $p < 0,001$ ), IL-5 no escarro ( $\downarrow 83,64 \text{ pg/mL}$ , IC95%: 52,45–114,83;  $p < 0,001$ ), PCE no escarro ( $\downarrow 267,60 \text{ }\mu\text{g/L}$ , IC95%: 244,57–290,93;  $p < 0,001$ ), assim como um aumento na média de VEF<sub>1</sub>, pós-broncodilatador ( $\uparrow 8,09\%$ , IC95%: 5,35–10,83;  $p < 0,001$ ). **Conclusões:** Em pacientes com bronquite eosinofílica de moderada a grave, o tratamento com prednisona determinou uma redução significativa nos níveis de eosinófilos no escarro, assim como nos níveis de IL-5 e PCE no escarro. Essa redução na resposta inflamatória foi acompanhada por um aumento significativo em VEF<sub>1</sub>, pós-broncodilatador.

**Descritores:** Metanálise; Bronquite; Asma; Eosinofilia pulmonar; Medicina baseada em evidências; Prednisona.

\*Study carried out under the auspices of the Graduate Program in Medical Sciences, Federal University of Santa Catarina, Florianópolis, Brazil.

Correspondence to: Emilio Pizzichini. Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina, Núcleo de Pesquisa em Asma e Inflamação das Vias Aéreas (NUPAIVA), Campus Universitário, Trindade, CEP 88040-340, Florianópolis, SC, Brasil.

Tel/Fax: 55 48 3234-7711. E-mail: pizzichi@matrix.com.br

Financial support: None.

Submitted: 20 March 2014. Accepted, after review: 27 June 2014.

\*\*A versão completa em português deste artigo está disponível em [www.jornaldepneumologia.com.br](http://www.jornaldepneumologia.com.br)

## Introduction

Eosinophilic bronchitis is a relatively new concept.<sup>(1)</sup> The term was initially used in order to define the well-known allergic inflammatory response in asthma, characterized by an elevated number of eosinophils in tissues or bronchial secretions, typically in spontaneous or induced sputum. However, eosinophilia is neither specific to nor exclusive to asthma. Eosinophilic bronchitis has been reported in association with COPD,<sup>(2)</sup> bronchiectasis,<sup>(2,3)</sup> and chronic cough, with or without asthma.<sup>(1-3)</sup> Nevertheless, eosinophilic bronchitis in asthma is relevant for various reasons: it precedes the clinical and physiological manifestations of asthma exacerbations induced by the withdrawal of corticosteroid treatment<sup>(4,5)</sup>; it has been associated with the risk of such exacerbations<sup>(4-8)</sup>; and a reduction in eosinophilia is a recognized marker of response to corticosteroid treatment.<sup>(1,9)</sup>

Predicting the response to corticosteroid treatment is relevant, particularly in asthma, because the suppression or attenuation of eosinophilic airway inflammation reduces the risk of subsequent exacerbations.<sup>(6,8,10)</sup> Systemic corticosteroids are potent anti-inflammatory drugs and the most effective therapy for suppressing airway inflammation and eosinophilia.<sup>(8,10)</sup> However, their long-term use is limited by side effects including osteoporosis, cataracts, and adrenal suppression. Currently, systemic corticosteroids are recommended to treat acute exacerbations of asthma, because they prevent the progression of exacerbations, decrease the hospitalization rate, reduce morbidity, and can be effective even when used for short periods of time.<sup>(11)</sup> They are also used as an add-on therapy to treat severe eosinophilic asthma.<sup>(9,10,12)</sup>

Only a few, small studies have examined the effectiveness of using oral corticosteroids to reduce eosinophilic airway inflammation in asthma. We therefore aimed to examine the effect size of oral corticosteroids for the treatment of airway eosinophilia in asthma patients, through systematic review and meta-analysis.

## Methods

### Search strategy

We searched the literature within the following electronic databases: the Cochrane Central Register

of Controlled Trials (The Cochrane Library 2007, issue 4), which contains the Acute Respiratory Infections Group's Specialized Register; Medline (1966-2012); EMBASE (1974-2012); and LILACS (1982-2012). We conducted the following searches for terms in isolation or in combination (with Boolean operators):

1. "prednisone" OR "prednisolone"
2. "asthma" OR "bronchial asthma" OR "asthma exacerbation" OR "asthma exacerbations"
3. "bronchial hyperresponsiveness" OR "bronchial hyperreactivity"
4. "cytokines"
5. "induced sputum"
6. "asthma" OR "bronchial asthma" OR "asthma exacerbation" OR "asthma exacerbations" OR "bronchial hyperresponsiveness" OR "bronchial hyperreactivity"
7. "prednisone" OR "prednisolone" AND "asthma" OR "bronchial asthma" OR "asthma exacerbation" OR "asthma exacerbations" OR "bronchial hyperresponsiveness" OR "bronchial hyperreactivity"
8. "cytokines" OR "induced sputum"
9. "prednisone" OR "prednisolone" OR "asthma" OR "bronchial asthma" OR "asthma exacerbation" OR "asthma exacerbations" OR "bronchial hyperresponsiveness" OR "bronchial hyperreactivity" AND "cytokines" OR "induced sputum"

We also searched the bibliographic references of all of the articles thus selected, even if the former had not been identified in the database search.

### Eligibility criteria

We initially selected articles meeting the following criteria: being a clinical trial of the effects of prednisone or prednisolone (in comparison with those of another treatment of eosinophilic bronchitis in asthma or versus a control) or a pre- and post-treatment study examining the effects of prednisone or prednisolone on eosinophilic bronchitis; involving treatment with prednisone or prednisolone for at least three days; and showing pre- and post-treatment outcomes that include sputum eosinophils, IL-5, and eosinophil cationic protein (ECP), as well as post-bronchodilator FEV<sub>1</sub>, with corresponding 95% CIs or with sufficient data for calculation. No limitations were set for participant ages or

the definition of asthma severity as used in individual studies. No unpublished or ongoing studies were included.

Two of the authors of the present study, working individually, screened the titles and abstracts of identified citations and independently acquired the full text of any article that they judged potentially eligible. They also independently reviewed and selected trials from the search results, assessing the suitability, methodology, and quality of the studies. Cases of disagreement or uncertainty were resolved by consensus or by consulting one of the other authors.

### **Data extraction**

We extracted the data using a protocol adapted from the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses statement,<sup>(13)</sup> including the study identification data; the duration of the study; the study design; inclusion and exclusion criteria; criteria for asthma diagnosis; the age and gender of the participants; the number of participants; the randomization method; the severity of asthma in the study group(s); the methods of sputum processing and measurement; and the methods of evaluating post-treatment changes in sputum eosinophils, IL-5, and ECP, as well as post-bronchodilator FEV<sub>1</sub>.

### **Statistical analysis**

We analyzed the data using the MIX software for meta-analysis, version 1.7 (Kitasato Clinical Research Center, Sagamihara, Japan).<sup>(14)</sup> We pooled the included studies to yield the means or medians of sputum eosinophils, ECP, IL-5, and FEV<sub>1</sub>, with the respective 95% CIs or SEs. For continuous variables, we calculated the means and 95% CIs. When the authors reported SDs, we used them to calculate SEs with the following formula:

$$SD = SE * \sqrt{N}$$

When the SDs were not available for these variables, we transformed 95% CIs into SDs, using the following formula:

$$SE = (\text{upper limit of 95% CI} - \text{lower limit of 95% CI}) / (1.96 * 2), \quad SD = SE * \sqrt{N}$$

We quantified inconsistency among the pooled estimates with Higgins'  $I^2$  statistic, which measures the extent of true heterogeneity and is determined as follows:

$$I^2 = [(Q - df) / Q] \times 100$$

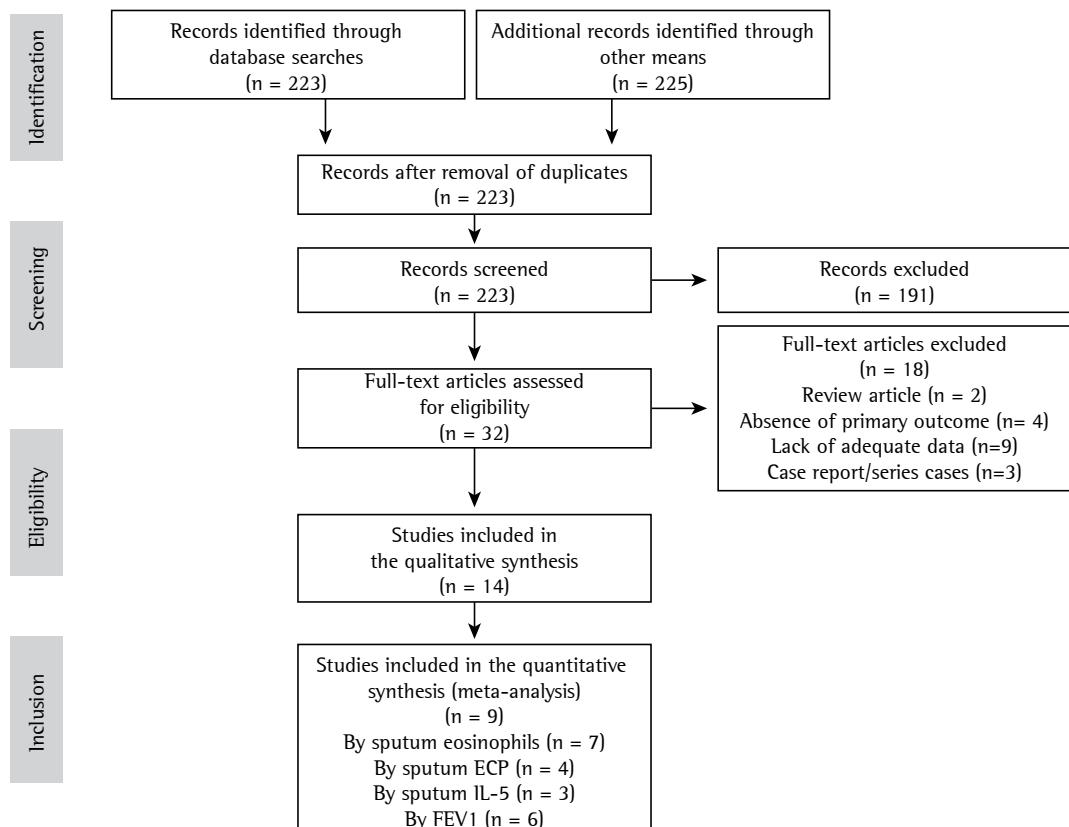
where  $Q$  is Cochran's Q (based on the chi-square statistic), and  $df$  is degrees of freedom. This illustrates the percentage variability in effect estimates resulting from heterogeneity rather than sampling error.<sup>(15)</sup> If heterogeneity was found, we used a random-effects model. We performed sensitivity analyses comparing random-effects and fixed-effects models. We assessed potential for publication bias using Egger's test, Higgins' $I^2$ , and funnel plots. A random-effects model was used for the analysis of sputum eosinophils, IL-5, and ECP, because of the high heterogeneity of these markers among the studies, being  $Q = 168.1$ ;  $p < 0.001$ ;  $I^2 = 96.4\%$ ,  $Q = 8.7$ ;  $p = 0.013$ ;  $I^2 = 77.0\%$ , and  $Q = 700.9$ ;  $p < 0.001$ ;  $I^2 = 99.6\%$ , respectively.

### **Results**

Through the database searches, we identified a total of 223 articles. Upon review of the titles and abstracts, we excluded 191 studies (Figure 1). Among the remaining 32 articles, some were further excluded: for lacking any information on primary outcomes ( $n = 4$ ),<sup>(6,16)</sup> for being a review article or meta-analysis ( $n = 2$ ),<sup>(17,18)</sup> for being a case report or case series ( $n = 3$ ),<sup>(7,19,20)</sup> or for lacking adequate data for the meta-analysis ( $n = 9$ ); evaluating a different drug, lacking a control group, or lacking pre- and post-treatment data related to the use of prednisone or prednisolone).<sup>(12,21-28)</sup> We reviewed the remaining 14 articles and found that only 8 met the inclusion criteria.<sup>(8,10,29-34)</sup> The characteristics of the included studies are presented in Table 1.

### **Effects on sputum eosinophils, IL-5, and ECP**

The pooled analysis ( $n = 198$ ) showed a six-fold mean reduction in the number of sputum eosinophils after treatment ( $\downarrow 8.2\%$ ; 95% CI: 7.7-8.7;  $p < 0.001$ ; Figure 2). Among studies evaluating IL-5 (in pg/mL) before and after treatment with prednisone or prednisolone ( $n = 114$ ), there was an approximately four-fold mean decrease in IL-5 levels ( $\downarrow 83.6$ ; 95% CI: 52.5-83.6;  $p < 0.001$ ; Figure 3). In addition, among the studies evaluating ECP (in  $\mu\text{g/L}$ ) in subjects receiving prednisone or prednisolone ( $n = 80$ ), the treatment resulted in a five-fold



**Figure 1** – Flowchart of study selection. ECP: eosinophil cationic protein.

mean reduction in ECP levels ( $\downarrow 267.6$ ; 95% CI: 244.6-290.6;  $p < 0.001$ ; Figure 4).

### **Effects on FEV<sub>1</sub>**

We also analyzed changes in post-bronchodilator FEV<sub>1</sub> after treatment with prednisone or prednisolone in the 194 asthma patients for whom the relevant data were available.<sup>(8,10,29-32)</sup> In that analysis, we also used a random-effects model, because of the high heterogeneity ( $Q = 46.03$ ;  $p < 0.0001$ ;  $I^2 = 89.1\%$ ). After 6-14 days of treatment, there was a significant mean increase in post-bronchodilator FEV<sub>1</sub> ( $\uparrow 8.1\%$ ; 95% CI: 5.3-10.8;  $z = 5.8$ ;  $p < 0.001$ ; Figure 5). An analysis of the data regarding the absolute values for post-bronchodilator FEV<sub>1</sub> (in liters) showed a mean post-treatment increase, from 1.88 to 2.34 L ( $\uparrow 0.46$  L;  $p < 0.001$ ; data not shown).

### **Management of results**

Because of the high heterogeneity, we conducted a meta-regression to examine

the effects of treatment with prednisone or prednisolone by age, gender, and dose (Figure 6). The prednisone dose appeared to be responsible for the heterogeneity in sputum eosinophil counts ( $T^2 = 8.753$ ) and ECP ( $T^2 = 172.8$ ). Linear regression did not show an association between prednisone dose and sputum eosinophils ( $p = 0.55$ ), sputum ECP ( $p = 0.38$ ), sputum IL-5 ( $p = 1.00$ ) or post-bronchodilator FEV<sub>1</sub> ( $p = 0.27$ ).

### **Discussion**

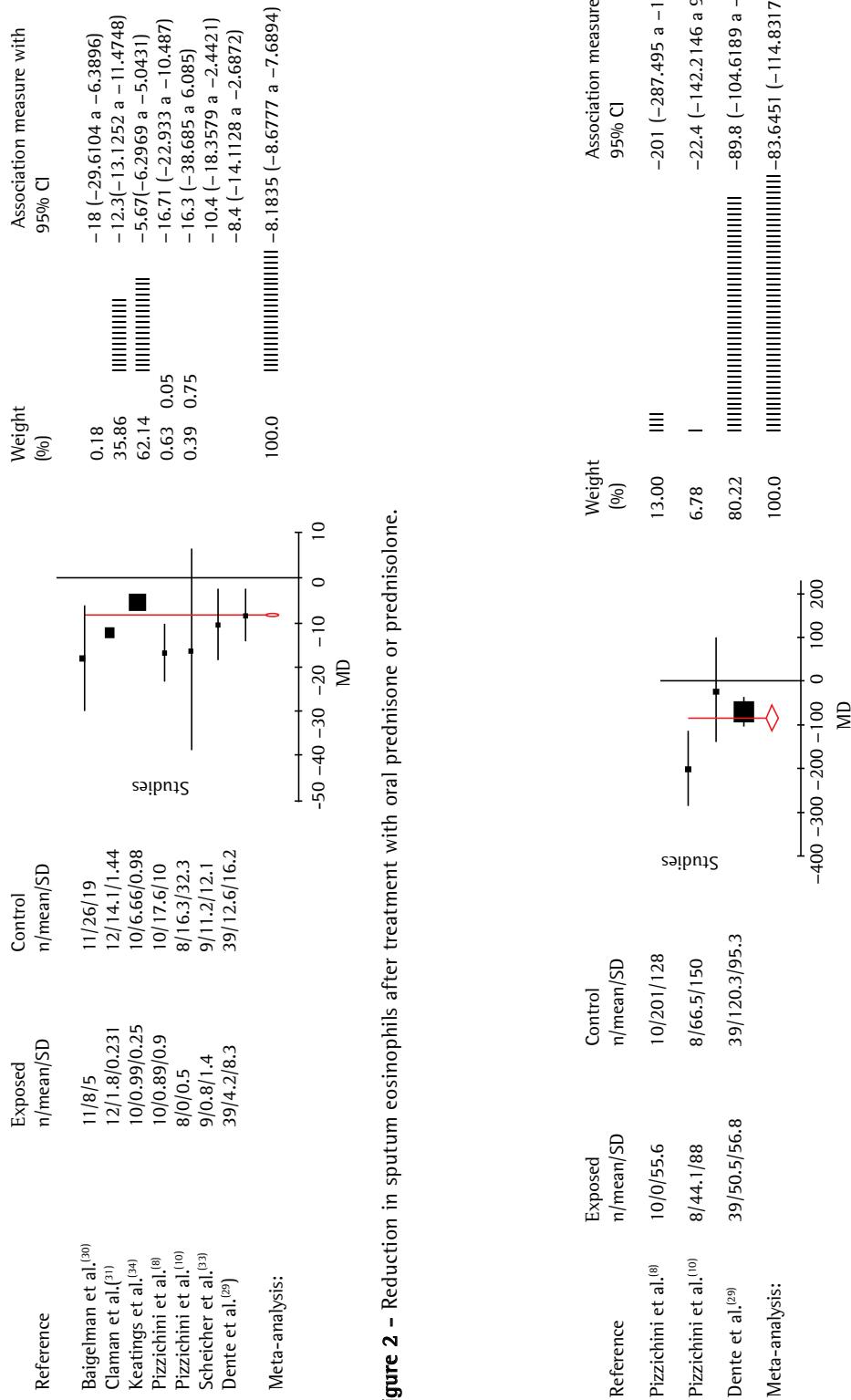
Our analyses show that treatment with prednisone or prednisolone is highly effective in reducing sputum eosinophils in eosinophilic bronchitis. This is accompanied by a reduction in other sputum inflammatory markers linked to eosinophilic bronchitis, such as ECP and IL-5. In addition, treatment of eosinophilic bronchitis with prednisone or prednisolone was shown to effect a significant increase in post-bronchodilator FEV<sub>1</sub>.

Data suggest that sputum eosinophilia and high levels of eosinophilic markers are associated with poor asthma control rather than with the severity

**Table 1** – Characteristics of the studies included.

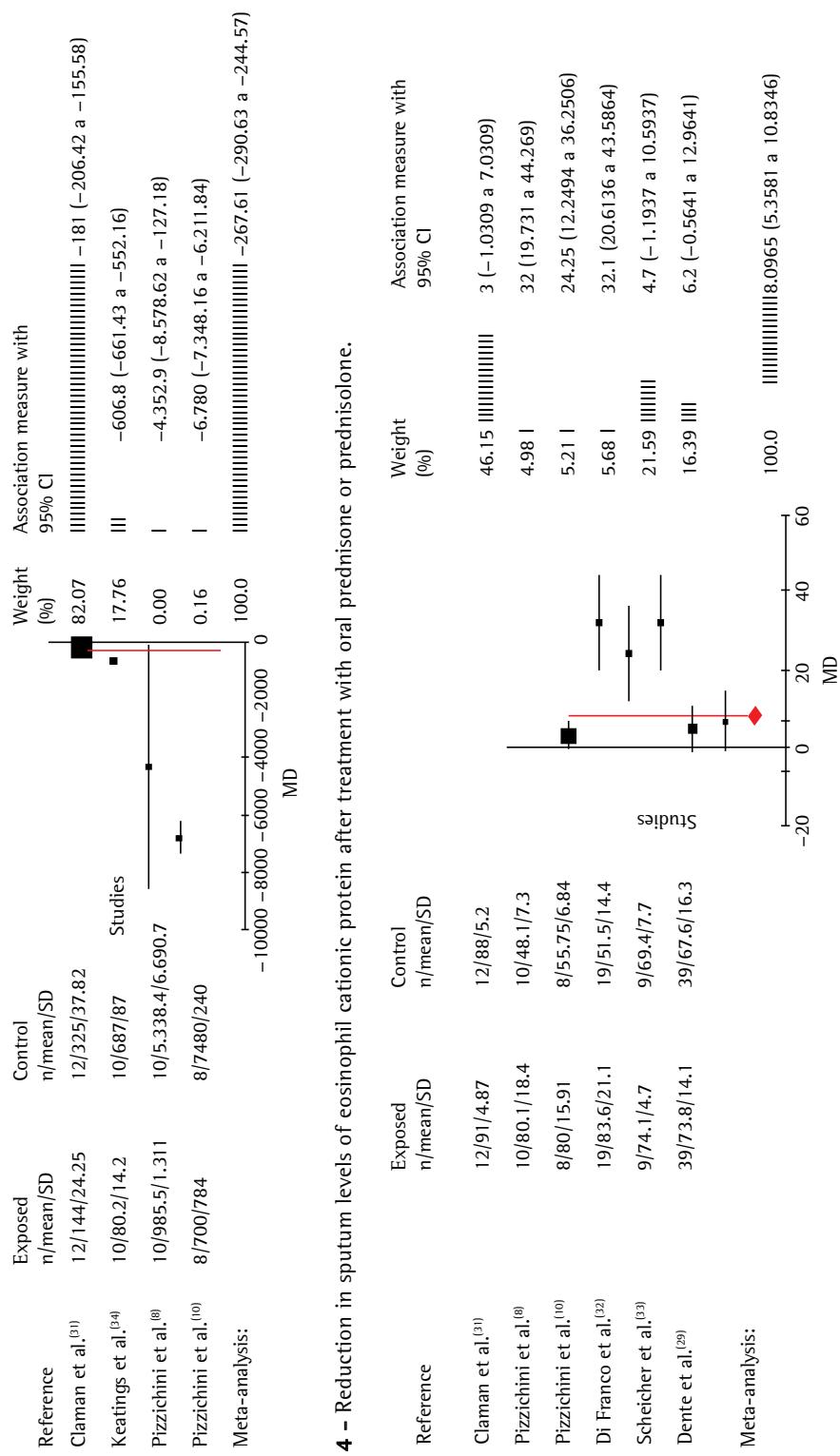
Reference	Characteristics of the study	Treatment	Pre-treatment vs. post-treatment
Baigelman et al. <sup>[30]</sup>	Design: observational  Sample: 11 asthma patients (3 males and 8 females; 29–60 years of age) followed for at least 4 years  Profile: asthma exacerbation	Drug: prednisone  Dose: 80 mg/day  Duration: 3 days	Sputum eosinophils, mean $\pm$ SD: 26.0 $\pm$ 19.0% vs. 8.0 $\pm$ 5.0%  Sputum ECP: [not measured] post-bronchodilator FEV <sub>1</sub> , mean $\pm$ SD: 1.03 $\pm$ 0.41 L vs. 1.32 $\pm$ 0.51 L  IL-5: [not measured]
Claman et al. <sup>[31]</sup>	Design: randomized controlled trial  Sample: 24 asthma patients—oral prednisone group (n = 12, 7 males and 5 females) and placebo group (n = 12, 6 males and 6 females)—excluding patients having used inhaled or oral corticosteroids in the last 6 weeks, having had an upper respiratory infection in the last 6 weeks, and having a smoking history of > 10 pack-years  Profile: asthma exacerbation	Drug: oral prednisone  Dose: 0.5 mg/kg per day  Duration: 6 days	Sputum eosinophils, mean $\pm$ SE: 14.1 $\pm$ 5.0% vs. 1.8 $\pm$ 0.8%  Sputum ECP, mean $\pm$ SE: 325 $\pm$ 131 $\mu$ g/mL vs. 144 $\pm$ 84 $\mu$ g/mL  post-bronchodilator FEV <sub>1</sub> , mean $\pm$ SD: 88 $\pm$ 5.2% vs. 91 $\pm$ 4.87%  IL-5: [not measured]
Keatings et al. <sup>[34]</sup>	Design: single-blind crossover study  Sample: 15 COPD patients (excluded from this meta-analysis) and 11 patients with mild atopic asthma (1 excluded; 10 included for analysis; mean age 29.8 $\pm$ 3.4 years)  Profile: stable asthma	Drug: prednisolone  Dose: 30 mg/day  Duration: 2 weeks	Sputum eosinophils, mean $\pm$ SD: 6.66 $\pm$ 0.98% vs. 0.99 $\pm$ 0.25%  Sputum ECP, mean $\pm$ SD: 687.0 $\pm$ 87.0 $\mu$ g/L vs. 80.2 $\pm$ 14.2 $\mu$ g/L  post-bronchodilator FEV <sub>1</sub> :  -in %, mean $\pm$ SD: 95.9 $\pm$ 5.7% vs. [not described] -in L, mean $\pm$ SE: [not described] vs. 3.92 $\pm$ 0.32 L  IL-5: [not measured]
Pizzichini et al. <sup>[8]</sup>	Design: observational  Sample: 10 asthma patients  Profile: asthma exacerbation	Drug: prednisone  Dose: 30 mg/day for 5 days, tapered to zero by day 10  Duration: 10 days	Sputum eosinophils, mean $\pm$ SD: 17.6 $\pm$ 10.0% vs. 0.89 $\pm$ 0.90%  Sputum ECP, mean $\pm$ SD: 5,338.4 $\pm$ 6690.7 $\mu$ g/L vs. 985.5 $\pm$ 1311.0 $\mu$ g/L  post-bronchodilator FEV <sub>1</sub> , mean $\pm$ SD: 1.5 $\pm$ 0.3 L vs. 2.5 $\pm$ 0.5 L IL-5, mean $\pm$ SD: 201 $\pm$ 128 $\mu$ g/mL vs. 0.0 $\pm$ 55.6 $\mu$ g/mL
Pizzichini et al. <sup>[10]</sup>	Design: observational  Sample: 8 patients with prednisone-dependent asthma; >12% variability in FEV <sub>1</sub> , baseline mean, 18.5% (range, 13–27%)  Profile: severe asthma	Drug: prednisone  Dose: 30 mg/day  Duration: 7 days	Sputum eosinophils, mean $\pm$ SD: 16.3 $\pm$ 32.3% vs. 0.0 $\pm$ 0.5%  Sputum ECP, mean $\pm$ SD: 7480 $\pm$ 5240 $\mu$ g/L vs. 700 $\pm$ 784 $\mu$ g/L  post-bronchodilator FEV <sub>1</sub> , mean $\pm$ SD: 55.7 $\pm$ 6.84% vs. 80.0 $\pm$ 15.91% IL-5, mean $\pm$ SD: 66.5 $\pm$ 150 $\mu$ g/mL vs. 44.1 $\pm$ 86 $\mu$ g/mL
Di Franco et al. <sup>[32]</sup>	Design: randomized controlled trial  Sample: 40 adult nonsmokers (9 males and 31 females; mean age, 45 $\pm$ 13 years; 3 excluded), in two arms—fluticasone (1,000 $\mu$ g/day; n = 18) and prednisone (n = 19)  Profile: asthma exacerbation	Drug: prednisone  Dose: 40 mg/day, tapered to 10 mg/day by reducing the dose by 5 mg every other day  Duration: 6 days	Sputum eosinophils: 52.0% [no SD or SE] vs. 11.0% [no SD or SE]  Sputum ECP: 904 $\mu$ g/L [no SD or SE] vs. [not described]  post-bronchodilator FEV <sub>1</sub> , mean $\pm$ SD: 51.5 $\pm$ 14.4% vs. 83.6 $\pm$ 21.1% IL-5: [not measured]
Scheicher et al. <sup>[33]</sup>	Design: controlled observational  Sample: 51 subjects—21 normal subjects and 30 patients with asthma (13 males and 17 females; mean age, 41 years), 9 of whom were steroid-naïve—the 9 steroid-naïve patients receiving oral prednisone and being evaluated before and after the treatment  Profile: stable asthma	Drug: oral prednisone  Dose: 40 mg/day  Duration: 14 days	-
Dente et al. <sup>[29]</sup>	Design: randomized controlled trial  Sample: 59 patients with severe refractory asthma, randomized to receive prednisone (n = 39) or placebo (n = 20)  Profile: severe asthma	Drug: oral prednisone  Dose: 0.5 mg/kg per day  Duration: 2 weeks	-

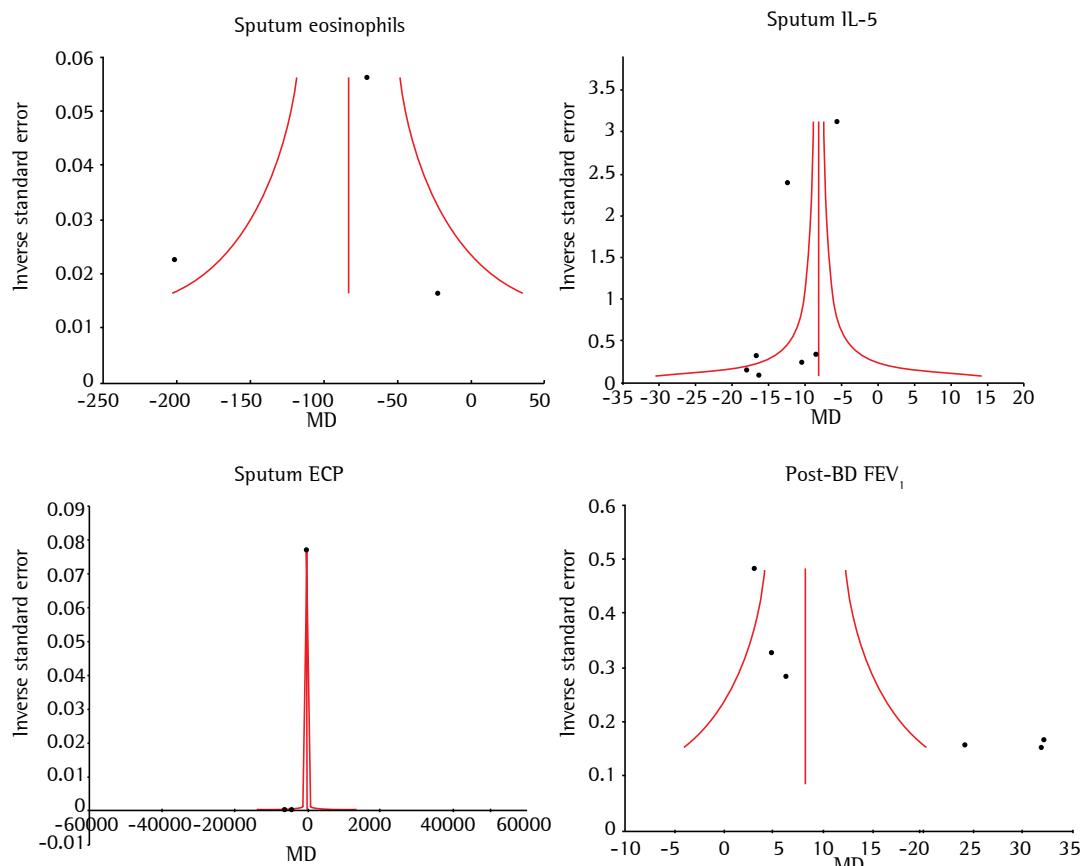
ECP: eosinophil cationic protein.



**Figure 2** – Reduction in sputum eosinophils after treatment with oral prednisone or prednisolone.

**Figure 3** – Reduction in sputum IL-5 levels after treatment with prednisone.





**Figure 6** – Funnel plots. MD: median; ECP: eosinophil cationic protein; and BD: bronchodilator.

of asthma.<sup>(7,8,21,26)</sup> The corticosteroid-responsive component of asthma is eosinophilic bronchitis, which can now be recognized by the reliable method of counting cells in induced sputum samples.<sup>(8)</sup> Adequate treatment with corticosteroids reduces the proportion of eosinophils in sputum to within the normal range, even in prednisone-dependent asthma.<sup>(8,19)</sup> In this meta-analysis, there was a six-fold reduction in sputum eosinophils after treatment with prednisone or prednisolone.

Because a reduction in sputum eosinophilia is associated with a positive clinical and functional response to corticosteroids, our results support the recommendation to increase the dose of corticosteroids when asthma becomes uncontrolled.<sup>(8,21)</sup> In a multiple regression analysis, ten Brinke et al.<sup>(23)</sup> found that the most important factor potentially associated with persistent airflow limitation in severe asthma was a proportion of eosinophils in sputum > 2% (adjusted OR = 7.7). However, there are individuals with

uncontrolled asthma who do not present with sputum eosinophilia. Whether that subgroup could be less responsive to corticosteroids remains to be established.

Eosinophils have long been regarded as key inflammatory mediators in the pathogenesis of asthma, although their exact role is unclear. In studies of heterogeneous populations of subjects with asthma, the downregulation of eosinophil activity via targeted inhibition of IL-5 (a pro-eosinophilic cytokine) has yielded disappointing results.<sup>(35)</sup>

In one study of patients with severe asthma and refractory eosinophilic airway inflammation,<sup>(22)</sup> intramuscular administration of triamcinolone was found to reduce the mean proportion of eosinophils in sputum from 12.6% to 0.2%, similar to the reductions achieved through the use of inhaled corticosteroids (> 1,600 µg/day) or chronic oral prednisone.<sup>(29,32)</sup> The authors also observed an increase in FEV<sub>1</sub> and a reduction

in the use of rescue medication.<sup>(22)</sup> These data are in agreement with those of other studies of asthma patients, confirming that sputum eosinophilia is a good predictor of the response to corticosteroids.<sup>(6-8,36)</sup> The reason for this distinct short-term effect of corticosteroids, as opposed to the well-known, positive, long-term effect of corticosteroids in most asthma patients, is not known.<sup>(29)</sup> One possible explanation is that non-eosinophilic inflammation might respond to corticosteroids more slowly than does eosinophilic inflammation.<sup>(37)</sup>

The data presented here support the usefulness of sputum eosinophil assessment in predicting when patients with severe asthma might benefit from an increase in the dose of corticosteroids.<sup>(6-8,29,36)</sup> Classifying severe asthma phenotypes as eosinophilic and non-eosinophilic might have clinical implications for the choice of pharmacological therapy.<sup>(7,19,29)</sup>

Persistence of eosinophilia in severe asthma could be a reflection of corticosteroid insensitivity, and refractory asthma might respond to the use of anti-IL-5 therapy with mepolizumab.<sup>(4,5,38,39)</sup> As previously mentioned, we found that sputum IL-5 levels decreased after treatment with prednisone or prednisolone. Because IL-5 is a pro-inflammatory cytokine that increases the recruitment, activation, and survival of eosinophils, it is considered of pivotal importance in the pathophysiology of asthma.<sup>(40)</sup> Ying et al.<sup>(41)</sup> showed that IL-5 is highly expressed in T cells, eosinophils, and mast cells in bronchial biopsy specimens collected from patients with asthma. Other studies have shown that sputum levels of IL-5 trend higher in patients with eosinophilic asthma, whereas those of IL-8 trend higher in patients with non-eosinophilic asthma.<sup>(29,42)</sup> There is evidence that IL-5 is detectable in the induced sputum of asthma patients and that sputum levels of IL-5 are higher in patients with severe asthma than in those with mild-to-moderate asthma.<sup>(10,42)</sup>

Our results show that systemic corticosteroids are effective not only in reducing sputum eosinophil counts but also in inhibiting the release of pro-inflammatory cytokines that play a relevant role in perpetuating airway inflammation in patients with refractory asthma. Our data agree with those of other studies showing that corticosteroids decrease the number of activated T

cells expressing messenger RNA of IL-4 and IL-5 in the BAL fluid of asthma patients, regardless of the severity of the asthma.<sup>(43)</sup> Our results also show that treatment with prednisone or prednisolone can effect a four-fold reduction in sputum ECP levels. When we considered the ECP levels in sputum supernatants, we found that those levels were associated with poor asthma control, further underscoring the fact that eosinophils play a role in this equation.<sup>(28)</sup> However, despite expectations that patients with severe asthma would show higher sputum ECP levels, Romagnoli et al.<sup>(21)</sup> observed no differences among groups of asthma patients, stratified by asthma severity, in terms of the sputum levels of ECP.

In a study of acute exacerbations of asthma, Baigelman et al.<sup>(30)</sup> demonstrated that FEV<sub>1</sub> improves within the first 24 h of treatment with prednisone or prednisolone, further improvement being observed after 48-72 h of such treatment. However, in a similar study, Belda et al.<sup>(44)</sup> found no change in FEV<sub>1</sub> in the first 24 h. Aggarwal & Bhoi<sup>(12)</sup> also studied acute exacerbations of asthma and suggested that intravenous methylprednisolone followed by oral methylprednisolone is a more efficacious and safer treatment regimen than is intravenous hydrocortisone followed by oral prednisolone. However, those authors employed clinical and spirometric evaluation alone, without analyzing inflammatory mediators in sputum or other respiratory secretions.

In a meta-analysis conducted in 1992, Rowe et al.<sup>(17)</sup> showed that the use of corticosteroids early in the treatment of asthma exacerbations reduces the number of hospital admissions in adults and children, as well as showing that corticosteroids are effective in preventing relapse in the outpatient treatment of asthma exacerbations. Oral and intravenous corticosteroids appear to have equivalent effects on pulmonary function in acute exacerbations,<sup>(17)</sup> and recent studies have shown that inhaled and oral corticosteroids are also equally effective.<sup>(24,32,33,44)</sup>

Despite the heterogeneity among the studies evaluated here, in terms of the doses and duration of treatment/follow-up,<sup>(8,10,29-31)</sup> most of the exposure to prednisone or prednisolone was at > 30 mg/day, which is sufficient to suppress sputum eosinophils, reduce ECP levels, and inhibit IL-5, as well as to increase FEV<sub>1</sub>. However, because of the high degree of heterogeneity, it was necessary

to perform a meta-regression to adjust for dose and duration of treatment.

Meta-analysis is a powerful tool for studying cumulative data from individual studies with small sample sizes and low statistical power. Pooling effects from individual studies through meta-analysis can increase the statistical power and can help detect modest differences in risk among study groups.

It is possible to achieve a detectable change in inflammatory indices during a 14-day course of treatment with corticosteroids. Clinical benefits and anti-inflammatory effects have been reported in asthma patients treated with such short regimens, which are commonly used in clinical practice.<sup>(12,34)</sup>

In conclusion, we found that, in patients with moderate-to-severe eosinophilic bronchitis, treatment with prednisone or prednisolone effected a significant reduction in sputum eosinophil counts, as well as in the sputum levels of IL-5 and ECP. This reduction in the inflammatory response was accompanied by a significant increase in post-bronchodilator FEV<sub>1</sub>.

## References

1. Kelly MM, Leigh R, Jayaram L, Goldsmith CH, Parameswaran K, Hargreave FE. Eosinophilic bronchitis in asthma: a model for establishing dose-response and relative potency of inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(5):989-94. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2006.01.045>
2. Hargreave FE, Parameswaran K. Asthma, COPD and bronchitis are just components of airway disease. *Eur Respir J*. 2006;28(2):264-7. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.06.00056106>
3. Hargreave FE, Leigh R, Parameswaran K. Asthma as a disease concept. *Lancet*. 2006;368(9545):1415-6. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69595-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69595-0)
4. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Souza A, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2009;360(10):973-84. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0808991>
5. Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M, Inman MD, Efthimiadis A, Pizzichini E, et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med*. 2009;360(10):985-93. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0805435>
6. Jayaram L, Pizzichini MM, Cook RJ, Boulet LP, Lemière C, Pizzichini E, et al. Determining asthma treatment by monitoring sputum cell counts: effect on exacerbations. *Eur Respir J*. 2006;27(3):483-94. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.06.00137704>
7. Parameswaran K, Pizzichini MM, Li D, Pizzichini E, Jeffery PK, Hargreave FE. Serial sputum cell counts in the management of chronic airflow limitation. *Eur Respir J*. 1998;11(6):1405-8. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.98.11061405>
8. Pizzichini MM, Pizzichini E, Clelland L, Efthimiadis A, Mahony J, Dolovich J, et al. Sputum in severe exacerbations of asthma: kinetics of inflammatory indices after prednisone treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155(5):1501-8. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.155.5.9154849>
9. Nolte H, Pavord I, Backer V, Spector S, Shekar T, Gates D, et al. Dose-dependent anti-inflammatory effect of inhaled mometasone furoate/formoterol in subjects with asthma. *Respir Med*. 2013;107(5):656-64. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2013.02.010>
10. Pizzichini MM, Pizzichini E, Clelland L, Efthimiadis A, Pavord I, Dolovich J, et al. Prednisone-dependent asthma: inflammatory indices in induced sputum. *Eur Respir J*. 1999;13(1):15-21. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.99.13101599>
11. Kroegel C. Global Initiative for Asthma (GINA) guidelines: 15 years of application. *Expert Rev Clin Immunol*. 2009;5(3):239-49. <http://dx.doi.org/10.1586/eci.09.1>
12. Aggarwal P, Bhoi S. Comparing the efficacy and safety of two regimens of sequential systemic corticosteroids in the treatment of acute exacerbation of bronchial asthma. *J Emerg Trauma Shock*. 2010;3(3):231-7. <http://dx.doi.org/10.4103/0974-2700.66522>
13. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000100. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1000100>
14. Bax L, Yu LM, Ikeda N, Tsuruta H, Moons KG. Development and validation of MIX: comprehensive free software for meta-analysis of causal research data. *BMC Med Res Methodol*. 2006;6:50. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2288-6-50>
15. Highly sensitive search strategies for identifying reports of randomized controlled trials in MEDLINE. In: Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 4.2.5*. Chichester, UK: John Wiley & Sons; 2005.
16. Jayaram L, Duong M, Pizzichini MM, Pizzichini E, Kamada D, Efthimiadis A, et al. Failure of montelukast to reduce sputum eosinophilia in high-dose corticosteroid-dependent asthma. *Eur Respir J*. 2005;25(1):41-6. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.04.00008104>
17. Rowe BH, Keller JL, Oxman AD. Effectiveness of steroid therapy in acute exacerbations of asthma: a meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 1992;10(4):301-10. [http://dx.doi.org/10.1016/0735-6757\(92\)90007-K](http://dx.doi.org/10.1016/0735-6757(92)90007-K)
18. Bousquet J, Ben-Joseph R, Messonnier M, Alemao E, Gould AL. A meta-analysis of the dose-response relationship of inhaled corticosteroids in adolescents and adults with mild to moderate persistent asthma. *Clin Ther*. 2002;24(1):1-20. [http://dx.doi.org/10.1016/S0149-2918\(02\)85002-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0149-2918(02)85002-0)
19. Parameswaran K, Leigh R, Hargreave FE. Sputum eosinophil count to assess compliance with corticosteroid therapy in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104(2 Pt 1):502-3. [http://dx.doi.org/10.1016/S0091-6749\(99\)70402-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0091-6749(99)70402-1)
20. Wong AG, Pavord ID, Sears MR, Hargreave FE. A case for serial examination of sputum inflammatory cells.

- Eur Respir J. 1996;9(10):2174-5. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.96.09102174>
21. Romagnoli M, Vachier I, Tarodo de la Fuente P, Meziane H, Chavis C, Bousquet J, et al. Eosinophilic inflammation in sputum of poorly controlled asthmatics. Eur Respir J. 2002;20(6):1370-7. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.02.00029202>
22. ten Brinke A, Zwinderman AH, Sterk PJ, Rabe KF, Bel EH. "Refractory" eosinophilic airway inflammation in severe asthma: effect of parenteral corticosteroids. Am J Respir Crit Care Med. 2004;170(6):601-5. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200404-4400C>
23. ten Brinke A, Zwinderman AH, Sterk PJ, Rabe KF, Bel EH. Factors associated with persistent airflow limitation in severe asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2001;164(5):744-8. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.164.5.2011026>
24. van den Berge M, Arshad SH, Ind PW, Magnussen H, Hamelmann E, Kannies F, et al. Similar efficacy of ciclesonide versus prednisolone to treat asthma worsening after steroid tapering. Respir Med. 2009;103(8):1216-23. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2009.01.024>
25. van den Berge M, Kerstjens HA, Meijer RJ, de Reus DM, Koeter GH, Kauffman HF, et al. Corticosteroid-induced improvement in the PC20 of adenosine monophosphate is more closely associated with reduction in airway inflammation than improvement in the PC20 of methacholine. Am J Respir Crit Care Med. 2001;164(7):1127-32. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.164.7.2102135>
26. Xu J, Jiang F, Nayeri F, Zetterstrom O. Apoptotic eosinophils in sputum from asthmatic patients correlate negatively with levels of IL-5 and eotaxin. Respir Med. 2007;101(7):1447-54. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2007.01.026>
27. Kerzerho J, Wunsch D, Szely N, Meyer HA, Lurz L, Röse L, et al. Effects of systemic versus local administration of corticosteroids on mucosal tolerance. J Immunol. 2012;188(1):470-6. <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.1101405>
28. Kulkarni NS, Hollins F, Sutcliffe A, Saunders R, Shah S, Siddiqui S, et al. Eosinophil protein in airway macrophages: a novel biomarker of eosinophilic inflammation in patients with asthma. J Allergy Clin Immunol. 2010;126(1):61-9.e3.
29. Dente FL, Bacci E, Bartoli ML, Cianchetti S, Costa F, Di Franco A, et al. Effects of oral prednisone on sputum eosinophils and cytokines in patients with severe refractory asthma. Ann Allergy Asthma Immunol. 2010;104(6):464-70. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2010.04.003>
30. Baigelman W, Chodosh S, Pizzuto D, Cupples LA. Sputum and blood eosinophils during corticosteroid treatment of acute exacerbations of asthma. Am J Med. 1983;75(6):929-36. [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343\(83\)90871-9](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(83)90871-9)
31. Claman DM, Boushey HA, Liu J, Wong H, Fahy JV. Analysis of induced sputum to examine the effects of prednisone on airway inflammation in asthmatic subjects. J Allergy Clin Immunol. 1994;94(5):861-9. [http://dx.doi.org/10.1016/0091-6749\(94\)90154-6](http://dx.doi.org/10.1016/0091-6749(94)90154-6)
32. Di Franco A, Bacci E, Bartoli ML, Cianchetti S, Dente FL, Taccolla M, et al. Inhaled fluticasone propionate is effective as well as oral prednisone in reducing sputum eosinophilia during exacerbations of asthma which do not require hospitalization. Pulm Pharmacol Ther. 2006;19(5):353-60. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pupt.2005.09.003>
33. Scheicher ME, Teixeira MM, Cunha FQ, Teixeira AL, Jr, Filho JT, Vianna EO. Eotaxin-2 in sputum cell culture to evaluate asthma inflammation. Eur Respir J. 2007;29(3):489-95. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00060205>
34. Keatings VM, Jatakanon A, Worsdell YM, Barnes PJ. Effects of inhaled and oral glucocorticoids on inflammatory indices in asthma and COPD. Am J Respir Crit Care Med. 1997;155(2):542-8. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.155.2.9032192>
35. Barratt S. Mepolizumab in corticosteroid-resistant eosinophilic asthma. Thorax. 2009;64(6):552.
36. Bacci E, Cianchetti S, Bartoli ML, Dente FL, Di Franco A, Vagaggini B, et al. Low sputum eosinophils predict the lack of response to beclomethasone in symptomatic asthmatic patients. Chest. 2006;129(3):565-72. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.129.3.565>
37. Barnes PJ. Corticosteroids: the drugs to beat. Eur J Pharmacol. 2006;533(1-3):2-14. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2005.12.052>
38. Chung KF. Inflammatory biomarkers in severe asthma. Curr Opin Pulm Med. 2012;18(1):35-41. <http://dx.doi.org/10.1097/MCP.0b013e32834d09a5>
39. Antoniu SA. Mepolizumab for difficult-to-control asthma with persistent sputum eosinophilia. Expert Opin Investig Drugs. 2009;18(6):869-71. <http://dx.doi.org/10.1517/13543780902922678>
40. O'Byrne PM, Inman MD, Parameswaran K. The trials and tribulations of IL-5, eosinophils, and allergic asthma. J Allergy Clin Immunol. 2001;108(4):503-8. <http://dx.doi.org/10.1067/mai.2001.119149>
41. Ying S, Humbert M, Barkans J, Corrigan CJ, Pfister R, Menz G, et al. Expression of IL-4 and IL-5 mRNA and protein product by CD4+ and CD8+ T cells, eosinophils, and mast cells in bronchial biopsies obtained from atopic and nonatopic (intrinsic) asthmatics. J Immunol. 1997;158(7):3539-44.
42. Dente FL, Carnevali S, Bartoli ML, Cianchetti S, Bacci E, Di Franco A, et al. Profiles of proinflammatory cytokines in sputum from different groups of severe asthmatic patients. Ann Allergy Asthma Immunol. 2006;97(3):312-20. [http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)60795-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206(10)60795-8)
43. Robinson DS, Hamid Q, Ying S, Tsicopoulos A, Barkans J, Bentley AM, et al. Predominant TH2-like bronchoalveolar T-lymphocyte population in atopic asthma. N Engl J Med. 1992;326(5):298-304. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199201303260504>
44. Belda J, Margarit G, Martinez C, Bellido-Casado J, Casan P, Torrejón M, et al. Anti-inflammatory effects of high-dose inhaled fluticasone versus oral prednisone in asthma exacerbations. Eur Respir J. 2007;30(6):1143-9. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00050306>

## ***About the authors***

---

### ***Thiago Mamôru Sakae***

Professor of Epidemiology. Graduate Program in Medical Sciences, Federal University of Santa Catarina, Florianópolis, Brazil.

### ***Rosemeri Maurici***

Professor. Graduate Program in Health Sciences, University of Southern Santa Catarina, Tubarão, Brazil.

### ***Daisson José Trevisol***

Professor. Graduate Program in Health Sciences, University of Southern Santa Catarina, Tubarão, Brazil.

### ***Marcia Margaret Menezes Pizzichini***

Professor. Graduate Program in Medical Sciences, Federal University of Santa Catarina, Florianópolis, Brazil.

### ***Emílio Pizzichini***

Professor. Graduate Program in Medical Sciences, Federal University of Santa Catarina, Florianópolis, Brazil.

# Artigo de Revisão

## Cigarro eletrônico: o novo cigarro do século 21?\*

The electronic cigarette: the new cigarette of the 21st century?

Marli Maria Knorst, Igor Gorski Benedetto,  
Mariana Costa Hoffmeister, Marcelo Basso Gazzana

### Resumo

O cigarro eletrônico é um sistema eletrônico de liberação de nicotina que está gerando controvérsias, tanto entre a população quanto entre profissionais da saúde. O uso crescente do cigarro eletrônico é observado em tabagistas de diversos países, tanto para auxiliar na cessação do tabagismo quanto como substituto do cigarro convencional. Dados sobre a segurança do uso do cigarro eletrônico são limitados. Do mesmo modo, até o momento, não há evidências de que o cigarro eletrônico seja efetivo para tratar a adição à nicotina. Usuários relataram usar o cigarro eletrônico por mais de um ano, frequentemente combinado com o cigarro convencional, prolongando assim a dependência de nicotina. Ainda, o uso crescente do cigarro eletrônico por adolescentes gera preocupação. Neste artigo é feita uma descrição do cigarro eletrônico e de seus constituintes, assim como são revistos os dados disponíveis sobre segurança, impacto na iniciação e na cessação do tabagismo, e questões relacionadas à regulação do uso do cigarro eletrônico.

**Descriptores:** Hábito de Fumar; Produtos do Tabaco; Nicotina.

### Abstract

The electronic nicotine delivery system, also known as the electronic cigarette, is generating considerable controversy, not only in the general population but also among health professionals. Smokers the world over have been increasingly using electronic cigarettes as an aid to smoking cessation and as a substitute for conventional cigarettes. There are few available data regarding the safety of electronic cigarettes. There is as yet no evidence that electronic cigarettes are effective in treating nicotine addiction. Some smokers have reported using electronic cigarettes for over a year, often combined with conventional cigarettes, thus prolonging nicotine addiction. In addition, the increasing use of electronic cigarettes by adolescents is a cause for concern. The objective of this study was to describe electronic cigarettes and their components, as well as to review the literature regarding their safety; their impact on smoking initiation and smoking cessation; and regulatory issues related to their use.

**Keywords:** Smoking; Tobacco Products; Nicotine.

### Introdução

O tabagismo é um importante problema de saúde pública no mundo e é considerado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma das principais causas de morte passíveis de prevenção.<sup>(1)</sup> No Brasil ocorrem cerca de 220 mil mortes/ano relacionadas ao uso do tabaco.<sup>(2)</sup> Apesar disso, na população adulta brasileira, 16,1% são tabagistas, sendo 17 milhões de homens e 12,5 milhões de mulheres.<sup>(3)</sup> A preocupação com a morbidade e a mortalidade associadas ao tabagismo desencadeou uma iniciativa da OMS – a Convenção Quadro para o Controle do Tabaco, implementada em 27 de fevereiro de

2005 e ratificada por 177 países, dentre os quais o Brasil.<sup>(4)</sup> Entre as diretrizes dessa convenção estão a promoção de ambientes livres de fumo de tabaco e a implantação de projetos para a cessação do tabagismo. O Ministério da Saúde do Brasil, em concordância com a convenção quadro da OMS, estruturou e difundiu na rede pública do Sistema Único de Saúde um programa de abordagem do tabagismo baseado em terapias cognitivo-comportamental e medicamentosa.<sup>(5)</sup>

Estudos realizados com tabagistas mostram que, se pudessem voltar atrás no tempo, muitos não teriam iniciado a fumar<sup>(6)</sup> e que 60-70%

\*Trabalho realizado no Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, e no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.

Endereço para correspondência: Marli Maria Knorst. Rua Ramiro Barcelos, 2350, 2º andar, sala 2050 – Serviço de Pneumologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, CEP 90035-903, Porto Alegre, RS, Brasil.

Tel. 55 51 2101-8241. E-mail: mknorst@gmail.com

Apóio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 13/1/2014. Aprovado, após revisão, em 27/6/2014.

desses queriam parar de fumar.<sup>(7)</sup> Entretanto, sem ajuda, a maioria das pessoas que tenta cessar o uso do cigarro recai, e somente 4% permanecem abstinentes em um ano.<sup>(8)</sup> Um dos fatores mais importantes que dificultam a cessação do tabagismo é a dependência de nicotina. Nesse contexto, o cigarro eletrônico (CE, também referido como *e-cigarette* em inglês) surgiu como uma forma de reposição de nicotina. Ele foi desenvolvido pelo farmacêutico chinês Hon Lik e patenteado em 2003.<sup>(9)</sup> Embora com dados precários sobre sua eficácia e segurança de uso, o CE vem tendo sua comercialização disseminada através da Internet, bem como diretamente ao consumidor em vários países.

Atualmente, mais de 2.500 marcas de CE são vendidas no mundo.<sup>(10)</sup> Diversas dessas marcas foram adquiridas pela indústria do tabaco. O custo do CE nos EUA varia de U\$ 29,95 a U\$ 149,95 e, do cartucho, de U\$ 9,95 a U\$ 19,95.<sup>(11)</sup> No Brasil, a comercialização, a importação e a propaganda do CE foram proibidas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária em 2009.<sup>(12)</sup> Apesar disso, os tabagistas têm acesso ao dispositivo e com frequência procuram o pneumologista para questionar sobre a indicação e a eficácia do mesmo. O objetivo do presente estudo foi descrever o CE e revisar as evidências disponíveis sobre o papel do CE na cessação do tabagismo, seu impacto na iniciação do tabagismo, a segurança no uso do CE, assim como aspectos éticos e regulatórios relacionados com esse tipo de dispositivo de reposição de nicotina.

## Características do CE

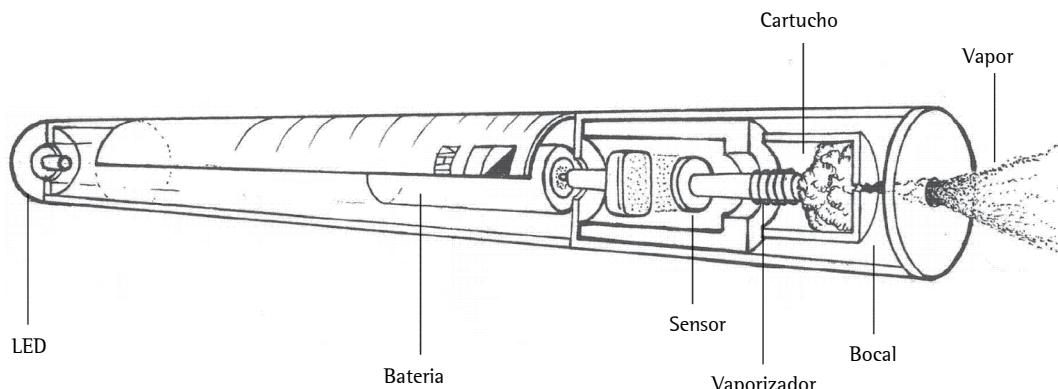
O CE é um dispositivo eletrônico que fornece aos usuários doses de nicotina e outros aditivos em aerossol. São três os componentes principais do CE: uma bateria, um atomizador e um cartucho contendo nicotina (Figura 1). Em alguns países é comercializada uma versão de CE sem nicotina.<sup>(13)</sup> Alguns CEs têm um indicador luminoso na ponta que acende quando o usuário usa o aparelho, lembrando-o assim que o cigarro está aceso. A maioria dos sistemas eletrônicos de liberação de nicotina imita as formas tradicionais de utilização do tabaco, isto é, o cigarro, o charuto ou o cachimbo; menos frequentemente, o CE tem a forma de um objeto de uso diário, como uma caneta ou um *pen drive*, sendo usado principalmente por indivíduos que querem fumar sem chamar a atenção.<sup>(14)</sup>

A constituição do cartucho varia de acordo com a marca comercial e geralmente possui nicotina e um componente para produzir o aerossol (por exemplo, propilenoglicol ou glicerol diluído em água). O nível de nicotina no cartucho pode variar e não corresponder à concentração descrita pelo fabricante.<sup>(15,16)</sup> Algumas marcas de CE podem conter substâncias que modificam o sabor, como extrato de frutas, baunilha, menta, café ou chocolate, tornando o CE mais atrativo principalmente para adolescentes. Diversas substâncias potencialmente danosas, como formaldeído, acetaldeído, acroleína, compostos orgânicos voláteis, metais pesados e nitrosaminas derivadas do tabaco, foram identificadas nos cartuchos de nicotina.<sup>(15,17)</sup>

Quando o usuário aspira o dispositivo, um sensor detecta o fluxo de ar e aquece o líquido do cartucho, causando a evaporação. O vapor libera a nicotina para o usuário, e uma parte do vapor pode ser liberada no ar ambiente quando o usuário exala. A temperatura do vapor atinge 40-65°C. De acordo com informações dos fabricantes, um cartucho pode gerar de 10 a 250 jatos, o que poderia corresponder, dependendo da marca, a 5-30 cigarros.<sup>(18)</sup> Recentemente foram desenvolvidos CEs de segunda e terceira geração, com baterias e vaporizadores mais potentes, capazes de liberar doses maiores de nicotina, aumentando assim o risco de dependência.<sup>(19)</sup>

## Prevalência do uso do CE em adultos

Embora haja falta de evidências demonstrando a eficácia do CE na cessação do tabagismo, cresce o número de interessados sobre o assunto, assim como o número de consumidores no mundo, sendo a maioria constituída por adultos tabagistas.<sup>(20-22)</sup> Os usuários do CE se autodenominam *vapers*. Nos EUA, uma pesquisa com mais de 10.000 indivíduos adultos mostrou que o conhecimento da existência do CE duplicou entre 2009 e 2010 (de 16,4% para 32,2%), e o uso do CE praticamente quadruplicou, passando de 0,6% em 2009 para 2,7% em 2010.<sup>(23)</sup> Entre tabagistas ativos, 11,4% referiram terem usado o CE, e 4,1% relataram seu uso nos últimos 30 dias.<sup>(24)</sup> Na Grã-Bretanha, a taxa de usuários regulares do CE aumentou de 2,7% em 2010 para 6,7% em 2012.<sup>(25)</sup> Dados obtidos de 5.939 indivíduos em quatro países (EUA, Reino Unido, Canadá e Austrália) entre 2010 e 2011 mostraram que cerca da metade dos indivíduos entrevistados (46,6%) tinham



**Figura 1** - Componentes do cigarro eletrônico. LED: light-emitting diode (díodo emissor de luz).

conhecimento da existência do CE. Entretanto, a taxa de indivíduos cientes da existência do CE variou significativamente entre os países, sendo maior nos EUA (73,4%) e no Reino Unido (54,4%), onde o acesso ao CE é permitido e menor no Canadá (39,5%) e Austrália (20,0%), onde o CE foi banido. A taxa de experimentação foi de 7,6% (16,3% entre os que conheciam o CE) e a de uso atual foi de 3%; a proporção de consumidores atuais do CE não variou entre os diferentes países ( $p = 0,114$ ).<sup>(26)</sup>

Um fórum on-line dedicado à cessação do tabagismo e ao CE, realizado na Inglaterra e na França em 2010, reuniu 3.587 participantes (70% ex-tabagistas, 61% homens, com média de idade de 41 anos). O CE com nicotina foi usado por 97% dos participantes, sendo usado por cerca de cinco meses entre ex-tabagistas. A maioria referiu que o CE os ajudou a parar de fumar ou a reduzir o consumo (96%). Dentre as razões para o uso do CE, foram relatados a percepção de que o CE seria menos tóxico que o cigarro (87%), a redução da fissura pelo tabaco (79%), a redução dos sintomas de abstinência (77%), o custo inferior ao tabaco (57%) e o controle de situações nas quais era proibido fumar (39%).<sup>(27)</sup> Uma das limitações do estudo foi a seleção da amostra por conveniência. Outra pesquisa on-line realizada com 81 tabagistas mostrou o padrão de consumo de usuários regulares do CE. A mediana do tempo de uso do CE foi de 100 dias, e a do número de jatos/dia foi de 175.<sup>(28)</sup>

Uma revisão sistemática recente que incluiu 49 estudos mostrou que o conhecimento da existência do CE passou de 16% em 2009 para 58% em 2011 e que o uso do CE aumentou de 1% para 6% no mesmo período.<sup>(22)</sup>

## Exposição de adolescentes ao CE

O CE é conhecido e é acessível para uso de crianças e adolescentes em diversos países. Uma pesquisa on-line com 228 adolescentes americanos do sexo masculino mostrou que 67% conheciam o CE, embora menos de 1% afirmassem tê-lo experimentado.<sup>(29)</sup> Em um estudo com 444 adolescentes coreanos, 10,2% referiram ter visto ou ouvido sobre o CE, e 0,5% relataram tê-lo usado. A rota de contato com o CE foi a Internet, em 46% dos casos; amigos, em 27,9%; televisão, em 11,0%; livros, em 9,3%; e outros, em 5,4%. A probabilidade de usar CE foi 6,3 vezes maior entre adolescentes meninos que entre meninas e 3,4 vezes maior nos adolescentes com tabagistas na família que naqueles sem tabagistas na família.<sup>(30)</sup>

A prevalência do uso de CE e de cigarros convencionais em alunos do 6º ao 12º ano entre os anos de 2011 e 2012 foi estudada nos EUA através de uma pesquisa transversal (*National Youth Tobacco Survey*).<sup>(31)</sup> Os resultados mostraram que tanto a experimentação como o uso recente de CE praticamente duplicou em 1 ano. O uso de CE aumentou de 3,3% para 6,8% ( $p < 0,05$ ), o uso de cigarro convencional aumentou de 1,1% para 2,1% ( $p < 0,05$ ), enquanto o uso de ambos foi de 0,8% para 1,6% ( $p = 0,05$ ) no período de estudo. Não houve diferenças nesses incrementos quando foram comparados os grupos de alunos do 6º ao 8º ano e do 9º ao 12º ano de ensino. O estudo mostrou ainda que, em 2012, entre os experimentadores de CEs, 9,3% referiram nunca fumar cigarros convencionais, e, entre os usuários regulares do CE, 76% referiram fumar regularmente cigarros tradicionais.<sup>(32)</sup>

Outro estudo realizado em oito escolas da Carolina do Norte (EUA) com 4.444 adolescentes entre 11 e 19 anos relatou o uso de CE em 4,9% dos estudantes, sendo que 1,5% referiam seu uso no último mês. Embora o uso do CE fosse mais comum entre os adolescentes que já fumassem, 12% dos consumidores de CE nunca haviam usado o cigarro tradicional.<sup>(33)</sup>

Tanto a propaganda na Internet como a comercialização on-line do CE, mesmo nos países nos quais o produto foi banido, podem estimular o consumo e permitem que os adolescentes tenham acesso ao produto. Adicionalmente, os dados dos estudos acima citados<sup>(29-33)</sup> sugerem que a experimentação do CE poderia induzir o uso continuado de cigarros tradicionais nessa fase crítica da vida. Assim, ações que reduzam o apelo do consumo de CE e que proíbam sua venda a adolescentes são fundamentais para minimizar o risco do consumo do tabaco e/ou do CE.

## Segurança do uso de CE

A segurança dos sistemas eletrônicos de liberação da nicotina não foi cientificamente demonstrada, e o risco potencial para a saúde do usuário ainda permanece indeterminado. A maior parte dos problemas de segurança relacionada ao CE é devida à ausência de regulação adequada e de inconsistências no seu controle de qualidade. A falta de regulação e de fiscalização resulta numa variabilidade grande na qualidade dos dispositivos, na quantidade de nicotina dispensada e nos demais constituintes do cartucho entre as diferentes marcas.<sup>(15)</sup> Assim, o consumidor não tem como saber a real constituição do produto que está usando.

Efeitos adversos do CE podem resultar do conteúdo variável de nicotina no cartucho. Segundo a informação dos fabricantes, a quantidade de nicotina por cartucho pode variar de 6-24 mg; entretanto, algumas vezes, doses de até 100 mg foram detectadas por cartucho. Portanto, o risco de intoxicação deve ser considerado. A nicotina, ao ser inalada, ingerida ou ao entrar em contato com a pele, pode ser perigosa para a saúde de grupos vulneráveis, como crianças, jovens, gestantes, nutrizes, portadores de doenças cardíacas e idosos. A nicotina em grandes quantidades (0,5-1,0 mg por kg de peso corporal) pode ser letal, sendo recomendado que o CE, seu cartucho e acessórios de recarga sejam mantidos fora do alcance de crianças.<sup>(14,16)</sup>

Os riscos à saúde podem também estar associados com as diferentes substâncias encontradas nos cartuchos substituíveis do CE. Uma delas é o propilenoglicol, que é a substância na qual a nicotina fica em suspensão e serve para gerar o vapor. Dados sobre os efeitos nocivos da inalação do propilenoglicol são escassos. Irritação ocular e das vias aéreas superiores, assim como a presença de tosse e obstrução leve das vias aéreas, foram descritas após a exposição curta à névoa de propilenoglicol criada por um gerador de fumaça artificial em alguns indivíduos não asmáticos.<sup>(34)</sup>

Outras substâncias potencialmente nocivas, incluindo irritantes e toxinas, como dietilenoglicol, formaldeído, acetaldeído e acroleína, também foram detectadas em algumas marcas de CE.<sup>(17)</sup> Nitrosaminas, que são carcinógenos bem reconhecidos,<sup>(35)</sup> assim como impurezas específicas relacionadas ao tabaco, foram encontradas em concentrações baixas em duas marcas comerciais de CE.<sup>(17)</sup> O CE pode conter substâncias aromatizantes, que são acrescentadas ao cartucho para tornar o CE mais palatável. Embora essas substâncias sejam condimentos alimentares usados na rotina, os efeitos da inalação das mesmas não são conhecidos.

Nos EUA, a *Food and Drug Administration* recebeu, até o primeiro trimestre de 2012, 49 relatos de eventos adversos com o uso do CE. Desses, 8 foram considerados eventos graves, incluindo pneumonia e dor torácica, e os demais foram caracterizados como leves, e incluíram cefaleia e tosse.<sup>(36)</sup> Um estudo que avaliou os efeitos adversos agudos após 2,5 h de uso do CE relatou cefaleia leve, irritação de boca e garganta, salivação, sudorese, fraqueza, palpitações, náuseas, vômitos e diarreia entre os principais sintomas. Entretanto, tais efeitos foram leves.<sup>(37)</sup> Em três estudos prospectivos nos quais tabagistas usaram o CE por 6 ou 12 meses, não foram observados eventos adversos graves, e as principais queixas relatadas foram tosse, cefaleia e irritação na boca e garganta. Os sintomas desapareceram ou reduziram de intensidade com o uso.<sup>(38-41)</sup>

Estudos *in vivo* e *in vitro* avaliaram o impacto do vapor do CE sobre as células sanguíneas e o efeito citotóxico sobre as células miocárdicas. Num estudo *in vivo*, o vapor do CE, tanto no seu uso ativo como na exposição passiva por 30 min, não alterou as contagens de leucócitos, linfócitos e granulócitos.<sup>(42)</sup> Outro estudo *in vitro* avaliou

o potencial citotóxico do vapor proveniente de 20 marcas de CE para células miocárdicas em cultura.<sup>(43)</sup> Os autores demonstraram que algumas amostras apresentavam efeitos citotóxicos para células miocárdicas, embora a citotoxicidade do vapor do CE fosse menor que a da fumaça do cigarro tradicional.<sup>(43)</sup>

Os efeitos do CE sobre a função pulmonar foram estudados apenas após sua exposição aguda. O uso do CE por tabagistas durante alguns minutos, assim como a exposição passiva de não tabagistas ao CE durante 1 h, não apresentou efeitos sobre o VEF.<sup>(44)</sup> Por outro lado, o uso do CE durante 5 min aumentou a resistência nas vias aéreas e reduziu a fração de óxido nítrico exalado em tabagistas adultos sem outras doenças.<sup>(45)</sup> O aumento da resistência nas vias aéreas pode preceder as alterações no PFE e no VEF, na obstrução ao fluxo aéreo induzida experimentalmente.<sup>(46)</sup> Reconhecidamente, o óxido nítrico desempenha um papel na fisiopatologia das doenças das vias aéreas associadas ao tabagismo, está relacionado à inflamação eosinofílica e à hiperreatividade brônquica e é um marcador de estresse oxidativo.<sup>(47)</sup> Observados em conjunto, os achados acima sugerem que alterações pulmonares são induzidas pelo uso do CE em curto prazo. Efeitos sobre a função pulmonar em longo prazo não foram estudados.

Como o CE não gera a fumaça que está associada com a combustão do tabaco, a sua utilização é geralmente considerada mais segura para os consumidores do que o tabaco. Essa “segurança relativa” pode ser atraente para os consumidores; no entanto, os produtos químicos utilizados no CE não foram totalmente revelados, e dados sobre a poluição ambiental gerada pelo uso do CE em ambientes fechados são escassos. Um estudo avaliou a qualidade do ar num ambiente com 9 indivíduos usando o CE. Os resultados mostraram quantidades substanciais de 1,2-propanodiol, glicerina e nicotina, altas concentrações de material particulado com 2,5 mm, um incremento de 20% nos níveis de hidrocarbonetos aromáticos policíclicos e um aumento nos níveis de alumínio e de material particulado total. A concentração de óxido nítrico no ar exalado aumentou em 7 dos 9 indivíduos.<sup>(48)</sup> Adicionalmente, dados de segurança associados ao uso do CE em longo prazo também não estão disponíveis.<sup>(14)</sup>

## Eficácia do CE na cessação do tabagismo

Os dados disponíveis sobre o CE até o momento são muito limitados. Segundo a OMS, não há comprovação científica para o uso de CEs como substitutivo ou auxiliar na cessação do consumo do tabaco. Do mesmo modo, a forma de administração da nicotina diretamente para o pulmão difere das formas liberadas de reposição da nicotina (adesivo, goma e pastilhas) e precisa ser estudada.<sup>(14)</sup>

A comparação de CEs de diferentes marcas mostrou concentrações variáveis de nicotina nos cartuchos, assim como inconsistências no conteúdo dos jatos e na liberação da nicotina. Após uso do CE, os níveis plasmáticos de nicotina permaneceram inalterados em todos os pacientes em dois estudos,<sup>(49,50)</sup> e em cerca de um terço dos casos em outro estudo.<sup>(51)</sup> Entretanto, em usuários habituais de CEs, os níveis plasmáticos de nicotina podem aumentar,<sup>(52)</sup> embora uma grande variabilidade individual nos níveis séricos de cotinina tenha sido observada.<sup>(37)</sup>

Diversos estudos avaliaram o impacto do CE sobre o desejo de fumar e sobre a fissura. Num estudo randomizado e cruzado patrocinado por um fabricante de CE, o dispositivo contendo 16 mg de nicotina foi mais efetivo que o placebo para aliviar os sintomas de abstinência pela manhã em 40 indivíduos que ficaram sem fumar durante a noite. Os efeitos do CE sobre os sintomas de abstinência da nicotina foram comparáveis ao do inalador de nicotina, porém inferiores ao do próprio cigarro.<sup>(51)</sup> Um grupo de autores<sup>(53)</sup> estudou os efeitos sobre o desejo de fumar, os sintomas de abstinência e a cognição em 86 pacientes randomizados em três grupos: a) uso de CE (18 mg nicotina); b) uso do mesmo dispositivo sem nicotina; ou c) apenas segurar o CE. Em 20 min após seu uso, foi observada uma redução no desejo de fumar e nos sintomas de abstinência à nicotina com o uso do CE com nicotina e placebo em comparação com o grupo que apenas segurou o CE. A redução do desejo de fumar com o CE com nicotina, em comparação com o do grupo placebo, foi significativamente diferente apenas nos homens. Entretanto, o grupo que recebeu nicotina apresentou resultados significativamente melhores em testes de memória. Em outro estudo cruzado, foram comparados, em um protocolo de exposição aguda com 10 tragadas sequenciais a intervalos

de 30 s entre as mesmas, duas marcas de CE com 16 mg de nicotina, um cigarro habitualmente usado pelo indivíduo e um cigarro não aceso (placebo). A redução da fissura em relação ao uso de placebo foi observada com uma das duas marcas de CE; entretanto, o efeito foi inferior ao do cigarro tradicional.<sup>(50)</sup>

Poucos estudos avaliaram os efeitos do CE na redução e na cessação do tabagismo num período de 6 a 24 meses. Dois ensaios clínicos randomizados controlados e três estudos prospectivos tipo antes e depois estão descritos no Quadro 1. Um dos ensaios clínicos<sup>(13)</sup> comparou o uso de CE (16 mg de nicotina) com o de adesivos de nicotina (21 mg) e de CE sem nicotina, enquanto o outro<sup>(40)</sup> comparou o uso de CE (7,2 mg de nicotina) com o de CE sem nicotina. Ambos os ensaios, administrados por 12 semanas, não encontraram diferenças significativas entre os grupos na redução do número de cigarros ou nas taxas de cessação em 6 ou 12 meses.<sup>(13,40)</sup> Os três estudos prospectivos não controlados, realizados com um pequeno número de tabagistas que não pensavam em parar de fumar (um dos grupos era constituído por pacientes esquizofrênicos), descreveram taxas de cessação em 6, 12 e 24 meses de 22,5%, 14,3% e 12,5%, respectivamente.<sup>(38,39,41)</sup> Ainda, uma pesquisa on-line realizada com 5.000 indivíduos que adquiriram o CE de uma determinada marca, 7 meses após a aquisição, mostrou altas taxas de redução do consumo (66,8%) e de cessação (31,0%) em 6 meses entre os 222 respondentes do questionário.<sup>(54)</sup> Entretanto, aquele estudo apresentou a limitação de que somente 4,5% dos indivíduos convidados responderam o questionário; se os indivíduos que não responderam o questionário fossem considerados como fumantes, a taxa de cessação seria de 1,4%.<sup>(54)</sup>

Os estudos descritos acima evidenciam uma baixa taxa de abandono do tabagismo com a utilização do CE em uma população que se autotratava e faz autorrelato da cessação do tabagismo. Por outro lado, a pesquisa com usuários descreveu o uso frequente e prolongado do CE, cerca de 20 vezes por dia por mais de 1 ano, muitas vezes associado ao uso do cigarro convencional.<sup>(55)</sup> Ainda, alguns tabagistas, sem a mínima intenção de parar de fumar, utilizam o CE como substituto do cigarro convencional em locais onde é proibido fumar. Assim, o uso do CE modulado pela necessidade do consumo

de nicotina pode contribuir para a manutenção da dependência de nicotina.

## Propaganda, impacto sobre a saúde pública e aspectos regulatórios

As companhias que produzem CEs têm usado propagandas agressivas para estimular o seu uso. Os principais argumentos usados pela indústria são os benefícios à saúde em comparação com o cigarro tradicional, a redução do consumo de cigarros, a cessação do tabagismo, a minimização da exposição passiva e a possibilidade de uso dos CEs em locais onde o fumo é proibido.<sup>(55)</sup> Em 2012, uma grande corporação de tabaco (*Lorillard Tobacco Company*) adquiriu uma marca de CE e passou a divulgar comerciais com celebridades na televisão e na Internet, sugerindo que o CE é glamoroso e moderno.<sup>(56,57)</sup> Essas estratégias se mostraram supostamente úteis, uma vez que o consumo do CE aumentou.

Por outro lado, cresce a preocupação de profissionais que trabalham para reduzir o consumo do tabaco sobre o impacto da utilização dos CEs no contexto de saúde pública. As razões para essa preocupação são as seguintes: a ausência de dados de eficácia na cessação do tabagismo; o potencial de induzir dependência à nicotina em não tabagistas, principalmente em crianças e adolescentes; a promoção do uso simultâneo do cigarro tradicional e do CE, reduzindo as tentativas de cessação; a sabotagem aos ambientes livres do tabaco através do uso de CEs, tornando o hábito de fumar aceitável; e a exposição a uma nova forma de poluição nos locais onde o tabagismo havia sido banido.<sup>(10,58)</sup>

Os CEs não têm regulamentação nos EUA nem como medicamento nem como produto derivado do tabaco.<sup>(10)</sup> A União Europeia e o Reino Unido estão propondo regulamentar os CEs como um produto medicinal.<sup>(59)</sup> Por causa da falta de dados sobre sua segurança e eficácia, o uso dos CEs foi banido na Austrália, no Canadá, em Singapura e no Brasil, através de regulação.<sup>(12,16)</sup>

## Como orientar o paciente sobre CEs

Com base nos conhecimentos acima, o médico pneumologista pode e deve orientar o paciente que busca informações sobre CEs. O Quadro 2 lista alguns aspectos dos CEs que podem ser abordados. A busca de informações pode significar que o paciente está motivado para parar de

**Quadro 1** - Estudos clínicos que avaliaram os efeitos do cigarro eletrônico na redução e na cessação do tabagismo.

Estudo	Tipo de estudo	Descrição	Grupos	Tempo de intervenção	Desfechos
Bullen et al. <sup>[13]</sup>	ECR controlado de superioridade	657 tabagistas que queriam parar de fumar. Controle de abstinência: anamnese; medida de CO exalado.	G1: CE 16 mg nicotina (n = 289) G2: Adesivo (21 mg) de nicotina (n = 295) G3: CE sem nicotina (n = 73)	12 semanas	Abstinência em 6 meses: G1: 7,3% G2: 5,8% G3: 4,1% (Sem diferença entre os grupos).  Sem diferença em efeitos adversos entre os grupos.
Caponnetto et al. <sup>[40]</sup>	ECR controlado	300 tabagistas que não queriam parar de fumar. Controle de abstinência: anamnese; medida de CO exalado e de cotinina na saliva.	G1: CE (7,2 mg) por 12 semanas G2: CE (7,2 mg) por 6 semanas e CE (5,4 mg) por 6 semanas G3: CE sem nicotina por 12 semanas	12 semanas	Redução do consumo em 22,3% em 12 semanas e em 10,3% em 52 semanas.  Abstinência em 10,7% em 12 semanas e 8,7% em 52 semanas.  Sem diferença entre os grupos; 26,9% dos que pararam usavam o CE no final do estudo.  Sem diferença em efeitos adversos entre os grupos.
Polosa et al. <sup>[38]</sup>	Prospectivo, tipo antes e depois, não controlado	40 tabagistas que não queriam parar de fumar. Controle de abstinência: (diário) medida de CO exalado	CE (7,4 mg nicotina) conforme necessidade (máximo 4 cartuchos/dia)	12 semanas	Redução sustentada de 50% do número de cigarros em 6 meses em 32,5%.  Abstinência em 6 meses em 22,5%.  Efeitos adversos: irritação de boca (20,6%) e de garganta (32,4%); tosse seca (32,4%). Sintomas reduziram em 6 meses.
Caponnetto et al. <sup>[39]</sup>	Prospectivo, tipo antes e depois, não controlado	14 tabagistas esquizofrénicos que não queriam parar de fumar. Controle de abstinência: anamnese; medida de CO exalado.	CE (7,4 mg nicotina) conforme necessidade	52 semanas	Redução do consumo e abstinência em 12 meses: Redução de consumo em 50%. Cessação do tabagismo em 14%.  Sem mudanças nos sintomas relacionados à esquizofrenia
Polosa et al. <sup>[41]</sup>	Prospectivo, tipo antes e depois, não controlado (Extensão de Polosa et al. <sup>[38]</sup> )	40 tabagistas que não queriam parar de fumar Controle de abstinência: (diário) medida de CO exalado	CE (7,4 mg nicotina) conforme necessidade (máximo 4 cartuchos/dia)	12 semanas	Redução do consumo e abstinência em 24 meses: Redução de consumo em 50% do inicial em 27,5%. Abstinência em 24 meses em 12,5%.  Efeitos adversos: alguns tabagistas com irritação na boca e garganta e tosse seca.

ECR: ensaio clínico randomizado; CO: monóxido de carbono; CE: cigarro eletrônico; e G1, G2 e G3: grupos 1, 2 e 3.

**Quadro 2 – Orientações para pacientes sobre o cigarro eletrônico.**

<ul style="list-style-type: none"> <li>• O uso do CE no Brasil é proibido pela ANVISA, uma vez que até o momento não existem evidências demonstrando que o mesmo é eficaz para induzir a cessação do tabagismo.<sup>(11)</sup></li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• O papel do CE para reduzir o consumo diário de cigarros precisa ser mais bem esclarecido, uma vez que os dados disponíveis são escassos.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• O cartucho do CE libera quantidades variáveis de nicotina e contém substâncias que podem fazer mal à saúde. A inexistência de normas técnicas e a falta de controle e de fiscalização sobre sua produção tornam ainda mais temerária a sua utilização.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• O CE não é recomendado nas diretrizes para abordagem do tabagismo.<sup>(60)</sup></li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uma parte importante no manejo do tabagismo é a modificação do comportamento automático relacionada ao uso do tabaco. O CE, por outro lado, reforça o automatismo associado ao uso do cigarro tradicional, podendo dificultar a cessação do tabagismo.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Existem medicamentos eficazes para controlar os sintomas de abstinência à nicotina, liberados pelas agências regulatórias para uso por tabagistas (reposição de nicotina, bupropiona e vareniclina).<sup>(60)</sup> A reposição de nicotina e a bupropiona são fornecidos pelo Ministério da Saúde do Brasil gratuitamente, no contexto da abordagem do tabagismo.</li> </ul>

CE: cigarro eletrônico; e ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

fumar. A terapia cognitivo-comportamental deve ser oferecida a todos os pacientes tabagistas. As diretrizes para cessação do tabagismo<sup>(60)</sup> contêm informações científicamente comprovadas de como ajudar o paciente a parar de fumar. O tratamento para os sintomas de abstinência da nicotina é disponibilizado na rede pública de saúde.<sup>(5)</sup> Para fumantes com alto grau de dependência, o uso combinado de medicações para controlar os sintomas de abstinência pode aumentar a efetividade do tratamento. A reposição de nicotina, a bupropiona e a vareniclina são alternativas de tratamento aprovadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

## Considerações finais

O CE é um sistema eletrônico de liberação de nicotina que ganhou popularidade nos últimos anos. Entretanto, a comercialização do mesmo é proibida no Brasil. Há uma grande variabilidade nas doses liberadas de nicotina e nos constituintes dos cartuchos entre as diferentes marcas de CE. Efeitos adversos à saúde em curto prazo foram descritos. A toxicidade do CE em longo prazo não foi estudada. Dados avaliando a eficácia do CE na cessação do tabagismo são escassos, e o seu papel para induzir a cessação do tabagismo não foi comprovado. A utilização prolongada do CE por tabagistas pode perpetuar a dependência à nicotina, e o seu uso durante a adolescência pode estimular a iniciação do tabagismo. Portanto, uma abordagem do tabagismo que conte com a terapia cognitivo-comportamental, assim como a utilização de medicamentos aprovados pelas agências regulatórias para o controle dos sintomas

de abstinência à nicotina, deve ser oferecida aos tabagistas que querem parar de fumar.

## Referências

1. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: WHO [cited 2014 Jan 13]. WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, 2011; [about 2 screens]. Available from: [http://www.who.int/tobacco/global\\_report/en/](http://www.who.int/tobacco/global_report/en/)
2. Instituto Nacional de CâncerJosé Alencar Gomes da Silva [homepage on the Internet]. Rio de Janeiro: INCA; c [cited 2014 Jan 13]. Available from: [www.inca.gov.br](http://www.inca.gov.br)
3. Malta DC, Moura EC, Silva SA, Oliveira PP, Silva VL. Prevalence of smoking among adults residing in the Federal District of Brasília and in the state capitals of Brazil, 2008. *J Bras Pneumol.* 2010;36(1):75-83. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132010000100013>
4. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: WHO [cited 2014 Jan 13]. WHO Framework Convention on Tobacco Control. [Adobe Acrobat document, 44p.]. Available from: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2003/9241591013.pdf>
5. Portal de Saúde [homepage on the internet]. Brasília: Ministério da Saúde [cited 2012 Apr 20]. Portaria no. 1035/GM, de 31 de maio de 2004. Available from: <http://drt2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2004/GM/GM-1035.htm>.
6. Jarvis MJ, McIntyre NC, Bates C, Foulds J. Effectiveness of smoking cessation initiatives. Efforts must take into account smokers' disillusionment with smoking and their delusions about stopping. *BMJ.* 2002;324(7337):608-9. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.324.7337.608>
7. Aveyard P, West R. Managing smoking cessation. *BMJ.* 2007;335(7609):37-41. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.39252.591806.47>
8. Hughes JR, Keely J, Naud S. Shape of the relapse curve and long-term abstinence among untreated smokers. *Addiction.* 2004;99(1):29-38. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1360-0443.2004.00540.x>
9. Cahn Z, Siegel M. Electronic cigarettes as a harm reduction strategy for tobacco control: a step forward or a repeat of past mistakes? *J Public Health Policy.* 2011;32(1):16-31. <http://dx.doi.org/10.1057/jphp.2010.41>
10. Benowitz NL, Goniewicz ML. The regulatory challenge of electronic cigarettes. *JAMA.* 2013;310(7):685-6. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2013.109501>

11. Odum LE, O'Dell KA, Schepers JS. Electronic cigarettes: do they have a role in smoking cessation? *J Pharm Pract.* 2012;25(6):611-4. <http://dx.doi.org/10.1177/0897190012451909>
12. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada no. 46, de 28 de agosto de 2009. Proíbe a comercialização, a importação e a propaganda de quaisquer dispositivos eletrônicos para fumar, conhecidos como cigarro eletrônico. Diário Oficial da União; 29 Aug 2009; Section 1. p. 45.
13. Bullen C, Howe C, Laugesen M, McRobbie H, Parag V, Williman J, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2013;382(9905):1629-37. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61842-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61842-5)
14. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: WHO [cited 2014 Jan 13]. WHO Tobacco Free Initiative (TFI) - Questions and answers on electronic cigarettes or electronic nicotine delivery systems (ENDS). Available from [http://www.who.int/tobacco/communications/statements/electronic\\_cigarettes/en/index.html](http://www.who.int/tobacco/communications/statements/electronic_cigarettes/en/index.html).
15. Goniewicz ML, Knysak J, Gawron M, Kosmider L, Sobczak A, Kurek J, et al. Levels of selected carcinogens and toxicants in vapour from electronic cigarettes. *Tob Control* 2014;23(2):133-9. <http://dx.doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2012-050859>
16. World Health Organization Study Group on Tobacco Regulation. TobReg scientific recommendation: devices designed for the purpose of nicotine to the respiratory system in which tobacco is not necessary for their operation. In: WHO Technical Report Series 955. Report on the scientific basis of tobacco regulation: third report of a WHO study group. Geneva: World Health Organization; 2009. p. 3-22.
17. Westenberger BJ. Evaluation of e-cigarettes. US Food and Drug Administration; Center for Drug Evaluation and Research; Division of Pharmaceutical Analysis. Rockville, MD: US Food and Drug Administration; 2009 [Adobe Acrobat document, 8p.]. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/ScienceResearch/UCM173250.pdf>
18. Bertholon JF, Becquemin MH, Annesi-Maesano I, Dautzenberg B. Electronic cigarettes: a short review. *Respiration.* 2013;86(5):433-8.
19. Farsalinos KE, Spyrou A, Tsimopoulou K, Stefanopoulos C, Romagna G, Voudris V. Nicotine absorption from electronic cigarette use: comparison between first and new-generation devices. *Sci Rep.* 2014;26;4:4133.
20. Yamin CK, Bitton A, Bates DW. E-cigarettes: a rapidly growing Internet phenomenon. *Ann Intern Med.* 2010;153(9):607-9. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-153-9-201011020-00011>
21. Dockrell M, Indu SD, Lashkari HG, McNeill A. "It sounds like the replacement I need to help me stop smoking": Use and acceptability of "e-cigarettes" among UK smokers. Proceedings of the 12th annual meeting of the Society for Research on Nicotine and Tobacco Europe; 2010 Sep 6-9; Bath, UK, 2010. London: SRNT and UK Centre for Tobacco Control Studies; 2010. p.48.
22. Pepper JK, Brewer NT. Electronic nicotine delivery system (electronic cigarette) awareness, use, reactions and beliefs: a systematic review. *Tob Control.* 2014;23(5):375-84. <http://dx.doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2013-051122>
23. Regan AK, Promoff G, Dube SR, Arrazola R. Electronic nicotine delivery systems: Adult use and awareness of the 'e-cigarette' in the USA. *Tob Control.* 2013;22(1):19-23. <http://dx.doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2011-050044>
24. Pearson JL, Richardson A, Niaura RS, Vallone DM, Abrams DB. e-Cigarette awareness, use, and harm perceptions in US adults. *Am J Public Health.* 2012;102(9):1758-66. <http://dx.doi.org/10.2105/AJPH.2011.300526>
25. Dockrell M, Morrison R, Bauld L, McNeill A. E-cigarettes: prevalence and attitudes in Great Britain. *Nicotine Tob Res.* 2013;15(10):1737-44. <http://dx.doi.org/10.1093/ntr/ntt057>
26. Adkison SE, O'Connor RJ, Bansal-Travers M, Hyland A, Borland R, Yong HH. Electronic nicotine delivery systems: international tobacco control four-country survey. *Am J Prev Med.* 2013;44(3):207-15. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amepre.2012.10.018>
27. Etter JF, Bullen C. Electronic cigarette: users profile, utilization, satisfaction and perceived efficacy. *Addiction.* 2011;106(11):2017-28. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1360-0443.2011.03505.x>
28. Etter JF. Electronic cigarettes: a survey of users. *BMC Public Health.* 2010;10:231. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2458-10-231>
29. Pepper JK, Reiter PL, McRee AL, Cameron LD, Gilkey MB, Brewer NT. Adolescent males' awareness of and willingness to try electronic cigarettes. *J Adolesc Health.* 2013;52(2):144-50. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jadohealth.2012.09.014>
30. Cho JH, Shin E, Moon SS. Electronic-cigarette smoking experience among adolescents. *J Adolesc Health.* 2011;49(5):542-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jadohealth.2011.08.001>
31. Centers for Disease Control and Prevention [homepage on the Internet]. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; [cited 2014 Jan 13]. National Youth Tobacco Survey 2012. Available from: [http://www.cdc.gov/tobacco/data\\_statistics/surveys/nyts](http://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/surveys/nyts)
32. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Notes from the field: electronic cigarette use among middle and high school students - United States, 2011-2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2013;62(35):729-30.
33. Sutfin EL, McCoy TP, Morrell HE, Hoeppner BB, Wolfson M. Electronic cigarette use by college students. *Drug Alcohol Depend.* 2013;131(3):214-21. <http://dx.doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2013.05.001>
34. Wieslander G, Norbäck D, Lindgren T. Experimental exposure to propylene glycol mist in aviation emergency training: acute ocular and respiratory effects. *Occup Environ Med.* 2001;58(10):649-55. <http://dx.doi.org/10.1136/oem.58.10.649>
35. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: WHO [cited 2014 Jan 13]. Marketers of electronic cigarettes should halt unproven therapy claims [about 2 screens]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2008/pr34/en/index.html>
36. Chen I. FDA summary of adverse events on electronic cigarettes. *Nicotine Tob Res.* 2013;15(2):615-6. <http://dx.doi.org/10.1093/ntr/nts145>
37. Dawkins L, Corcoran O. Acute electronic cigarette use: nicotine delivery and subjective effects in regular users. *2014;231(2):401-7.*
38. Polosa R, Caponnetto P, Morjaria JB, Papale G, Campagna D, Russo C. Effect of an electronic nicotine delivery device (e-Cigarette) on smoking reduction and cessation: a prospective 6-month pilot study. *BMC Public Health.* 2011;11:786. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2458-11-786>
39. Caponnetto P, Auditore R, Russo C, Cappello GC, Polosa R. Impact of an electronic cigarette on smoking reduction and cessation in schizophrenic smokers: a prospective 12-month pilot study. *Int J Environ Res Public*

- Health. 2013;10(2):446-61. <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph10020446>
40. Caponnetto P, Campagna D, Cibella F, Morjaria JB, Caruso M, Russo C, Polosa R. Efficiency and Safety of an electronic cigarette (ECLAT) as tobacco cigarettes substitute: a prospective 12-month randomized control design study. *PLoS ONE*. 2013;8(6):e66317. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0066317>
41. Polosa R, Morjaria JB, Caponnetto P, Campagna D, Russo C, Alamo A, et al. Effectiveness and tolerability of electronic cigarette in real-life: a 24-month prospective observational study. *Intern Emerg Med*. 2014;9(5):537-46. <http://dx.doi.org/10.1007/s11739-013-0977-z>
42. Flouris AD, Poulianiti KP, Chorti MS, Jamurtas AZ, Kouretas D, Owolabi EO, et al. Acute effects of electronic and tobacco cigarette smoking on complete blood count. *Food Chem Toxicol*. 2012;50(10):3600-3. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2012.07.025>
43. Farsalinos KE, Romagna G, Alliffranchini E, Ripamonti E, Bocchietto E, Todeschi S, et al. Comparison of the cytotoxic potential of cigarette smoke and electronic cigarette vapour extract on cultured myocardial cells. *Int J Environ Res Public Health*. 2013; 10:5146-62. <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph10105146>
44. Flouris AD, Chorti MS, Poulianiti KP, Jamurtas AZ, Kostikas K, Tzatzarakis MN, et al. Acute impact of active and passive electronic cigarette smoking on serum cotinine and lung function. *Inhal Toxicol*. 2013;25(2):91-101. <http://dx.doi.org/10.3109/08958378.2012.758197>
45. Vardavas CI, Anagnostopoulos N, Kougias M, Evangelopoulou V, Connolly GN, Behrakis PK. Short-term pulmonary effects of using an electronic cigarette: impact on respiratory flow resistance, impedance, and exhaled nitric oxide. *Chest*. 2012;141(6):1400-6. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.11-2443>
46. Vink GR, Arets HG, van der Laag J, van der Ent CK. Impulse oscillometry: a measure for airway obstruction. *Pediatr Pulmonol*. 2003;35(3):214-19. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.10235>
47. American Thoracic Society Workshop. ATS Workshop Proceedings: Exhaled nitric oxide and nitric oxide oxidative metabolism in exhaled breath condensate: Executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(7):811-3. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.2601014>
48. Schober W, Szendrei K, Matzen W, Osiander-Fuchs H, Heitmann D, Schettgen T, et al. Use of electronic cigarettes (e-cigarettes) impairs indoor air quality and increases FeNO levels of e-cigarette consumers. *Int J Hyg Environ Health*. 2014;217(6):628-37 <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijheh.2013.11.003>
49. Vansickel AR, Cobb CO, Weaver MF, Eissenberg TE. A clinical laboratory model for evaluating the acute effects of electronic "cigarettes": nicotine delivery profile and cardiovascular and subjective effects. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19(8):1945-53. <http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-10-0288>
50. Eissenberg T. Electronic nicotine delivery devices: ineffective nicotine delivery and craving suppression after acute administration. *Tob Control*. 2010;19(1):87-8. <http://dx.doi.org/10.1136/tc.2009.033498>
51. Bullen C, McRobbie H, Thornley S, Glover M, Lin R, Laugesen M. Effect of an electronic nicotine delivery device (e-cigarette) on desire to smoke and withdrawal, user preferences and nicotine delivery: randomised cross-over trial. *Tob Control*. 2010;19(2):98-103. <http://dx.doi.org/10.1136/tc.2009.031567>
52. Vansickel A, Eissenberg T. Electronic cigarettes: effective nicotine delivery after acute administration. *Nicotine Tob Res*. 2013;15(1):267-70. <http://dx.doi.org/10.1093/nttr/ntr316>
53. Dawkins L, Turner J, Hasna S, Soar K. The electronic-cigarette: Effects on desire to smoke, withdrawal symptoms and cognition. *Addict Behav*. 2012;37(8):970-3. <http://dx.doi.org/10.1016/j.addbeh.2012.03.004>
54. Siegel MB, Tanwar KL, Wood KS. Electronic cigarettes as a smoking cessation tool: Results from an online survey. *Am J Prev Med*. 2011;40(4):472-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amepre.2010.12.006>
55. Foulds J, Veldheer S, Berg A. Electronic cigarettes (e-cigs): views of aficionados and clinical/public health perspectives. *Int J Clin Pract*. 2011;65(10):1037-42. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1742-1241.2011.02751.x>
56. Noel JK, Rees VW, Connolly GN. Electronic cigarettes: a new "tobacco" industry? *Tob Control*. 2011;20(1):81. <http://dx.doi.org/10.1136/tc.2010.038562>
57. YouTube. [homepage on the Internet]. San Bruno (CA): YouTube [cited 2014 Jan 13]. BluCigs. blu Electronic Cigarette TV Commercial - blu e-cigs National TV Commercial; 2012. Available from: <http://www.youtube.com/watch?v=9pxuBgfbd0>
58. Britton J. Electronic cigarettes. *Thorax*. 2013;68(10):904-5. <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2013-203973>
59. Hajek P. Electronic cigarettes for smoking cessation. *Lancet*. 2013;382(9905):1614-6. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61534-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61534-2)
60. 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. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132008001000014>

## Sobre os autores

### Marli Maria Knorst

Professora. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; e Médica. Serviço de Pneumologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.

### Igor Gorski Benedetto

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

### Mariana Costa Hoffmeister

Estudante de Medicina. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.

### Marcelo Basso Gazzana

Médico. Serviço de Pneumologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre; e Serviço de Pneumologia e Cirurgia Torácica, Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre (RS) Brasil.

# Relato de Caso

## Malformação de Chiari e síndrome de apneia central do sono: eficácia do tratamento com servoventilação adaptativa\*

Chiari malformation and central sleep apnea syndrome:  
efficacy of treatment with adaptive servo-ventilation

Jorge Marques do Vale, Eloísa Silva, Isabel Gil Pereira, Catarina Marques,  
Amparo Sanchez-Serrano, António Simões Torres

### Resumo

A malformação de Chiari tipo I (MC-I) tem sido associada a distúrbios respiratórios do sono, sobretudo à síndrome de apneia central do sono. Apresentamos o caso de uma paciente do sexo feminino de 44 anos de idade com MC-I que foi encaminhada à nossa unidade de sono por suspeita de apneia do sono. A paciente havia sido submetida a cirurgia descompressiva 3 anos antes. A gasometria arterial mostrou hipercapnia. A polissonografia revelou um índice de distúrbio respiratório de 108 eventos/h, sendo todos os eventos apneias centrais. Foi iniciado tratamento com servoventilação adaptativa e houve resolução da apneia central. Este relato demonstra a eficácia da servoventilação no tratamento da síndrome de apneia central do sono associada à hipoventilação alveolar em uma paciente com MC-I previamente submetida a cirurgia descompressiva.

**Descriptores:** Apneia do sono tipo central; Malformação de Arnold-Chiari; Ventilação não invasiva.

### Abstract

The Chiari malformation type I (CM-I) has been associated with sleep-disordered breathing, especially central sleep apnea syndrome. We report the case of a 44-year-old female with CM-I who was referred to our sleep laboratory for suspected sleep apnea. The patient had undergone decompressive surgery 3 years prior. An arterial blood gas analysis showed hypercapnia. Polysomnography showed a respiratory disturbance index of 108 events/h, and all were central apnea events. Treatment with adaptive servo-ventilation was initiated, and central apnea was resolved. This report demonstrates the efficacy of servo-ventilation in the treatment of central sleep apnea syndrome associated with alveolar hypoventilation in a CM-I patient with a history of decompressive surgery.

**Keywords:** Sleep apnea, central; Arnold-Chiari malformation; Noninvasive ventilation.

### Introdução

A malformação de Chiari tipo I (MC-I) é caracterizada pelo deslocamento caudal do cerebelo e pela herniação das amígdalas cerebelares através do forâmen magno.<sup>(1)</sup> Essa malformação tem sido associada a distúrbios respiratórios do sono, sobretudo à síndrome de apneia central do sono.<sup>(2)</sup> O tratamento sintomático da MC-I consiste na descompressão cirúrgica, a qual frequentemente resolve o distúrbio respiratório do sono associado.<sup>(3)</sup> Relatamos um caso de síndrome de apneia central do sono grave numa doente com MC-I submetida previamente a cirurgia descompressiva, que foi tratada de forma eficaz com servoventilação adaptativa (SVA).

### Relato de caso

Paciente do sexo feminino de 44 anos de idade com diagnóstico de MC-I em 2008 (Figura 1A) foi submetida a cirurgia descompressiva da fossa posterior do crânio. Foram realizadas craniectomia suboccipital, laminectomia C1-C2 e duroplastia. No pós-operatório, registraram-se as seguintes complicações: fistula de liquor, com necessidade de reintervenção com aplicação de cola biológica, e infecção da ferida operatória, que motivou limpeza cirúrgica. Doze meses após a cirurgia, verificou-se um agravamento dos sintomas neurológicos com cefaleias occipitais, vertigens, desequilíbrio na marcha, paresia facial esquerda e disfagia para líquidos. Foi realizada ressonância

\*Trabalho realizado no Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar Tondela-Viseu, Viseu, Portugal.

Endereço para correspondência: Jorge Marques do Vale. Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar Tondela-Viseu, Avenida Rei D. Duarte, CP 3509-304, Viseu, Portugal.

Tel. 351 91 425-1943. E-mail: jorge\_mvale@hotmail.com

Apóio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 23/9/2013. Aprovado, após revisão, em 20/11/2013.

magnética que mostrou uma malformação óssea na junção craniovertebral associada a uma cavidade siringomiélica de C2 a C3 (Figura 1B). Um novo tratamento cirúrgico não foi efetuado dado o risco associado de depressão respiratória. Três anos após a cirurgia, a paciente foi referenciada à nossa unidade de sono por suspeita de apneia do sono. Referia sono não reparador e cefaleias matinais, mas não apresentava hipersonolência diurna (pontuação de 4 na escala de Epworth), nem sintomas sugestivos de síndrome de pernas inquietas ou de narcolepsia. Segundo informação complementar dos familiares, a paciente apresentava roncopatia e apneias presenciadas. A paciente apresentava história de hipotireoidismo, sendo medicada regularmente com levotiroxina, e não apresentava hábitos tabágicos ou etílicos.

Ao exame físico, seu índice de massa corpórea era de 34 kg/m<sup>2</sup>, a pressão arterial sistêmica era de 127/73 mmHg, o perímetro cervical era de 46 cm, apresentando hipertrofia do palato mole (classe II no escore de Mallampati), mas sem dismorfias faciais. O restante do exame era normal.

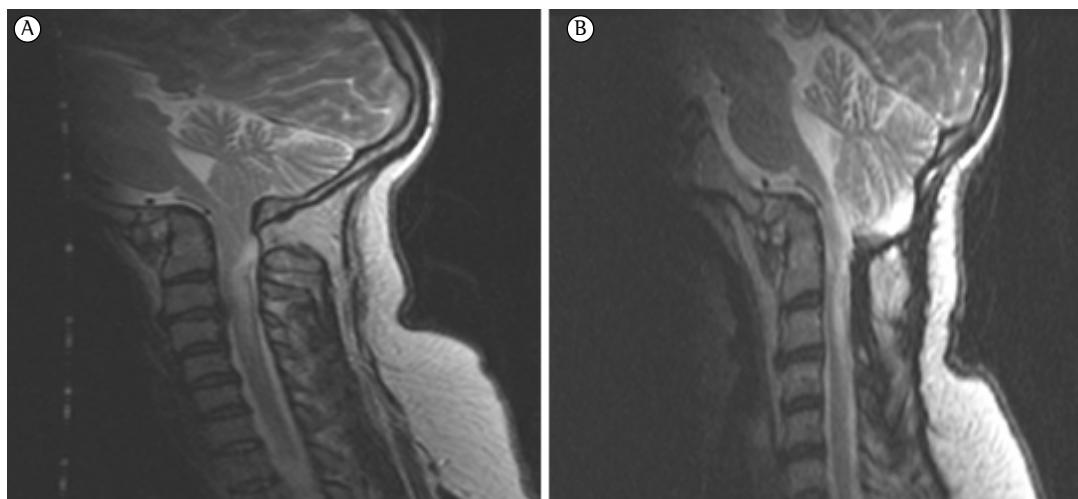
A radiografia de tórax não mostrou alterações. Não havia evidência de comorbidades cardiovasculares (ecocardiograma e exame de Holter sem alterações). A função da tireoide era normal. A gasometria arterial indicava hipoxemia grave com hipercapnia (FiO<sub>2</sub> = 0,21; pH = 7,35; PaO<sub>2</sub> = 51 mmHg; PaCO<sub>2</sub> = 56 mmHg; e SaO<sub>2</sub> =

89%). O estudo funcional respiratório revelou uma diminuição leve da CVF com diminuição do volume de reserva expiratória e CPT preservada. A polissonografia mostrou baixa eficiência do sono (44,4%) com 333 eventos respiratórios centrais, um índice de distúrbio respiratório de 108 eventos/h e um tempo de registro com saturação da oxi-hemoglobina < 90% de 27,6% (Figura 2).

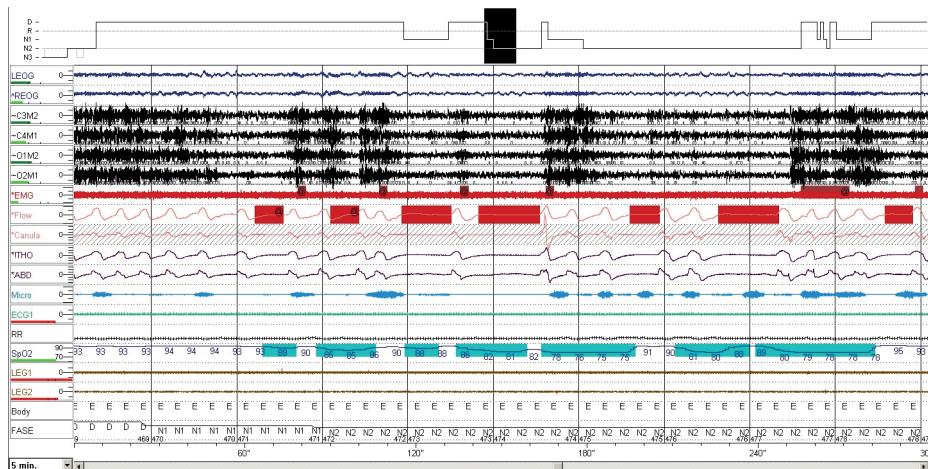
A paciente iniciou tratamento com SVA com um aparelho Autoset CS S9™ (ResMed Corp., San Diego, CA, EUA), com parâmetros de pressão de suporte máxima de 15 cmH<sub>2</sub>O, pressão de suporte mínima de 5 cmH<sub>2</sub>O, pressão expiratória de 8 cmH<sub>2</sub>O e FR de 15 ciclos/min para a síndrome de apneia central do sono. Após seis meses de tratamento, a polissonografia com SVA mostrou uma melhoria do índice de distúrbio respiratório para 4,8 eventos/h e tempo de registro com saturação da oxi-hemoglobina < 90% de 1,4% (Figura 3). Verificou-se também uma melhoria das trocas gasosas (FiO<sub>2</sub> = 0,21; pH = 7,36; PaO<sub>2</sub> = 69 mmHg; PaCO<sub>2</sub> = 46 mmHg; e SaO<sub>2</sub> = 93%).

## Discussão

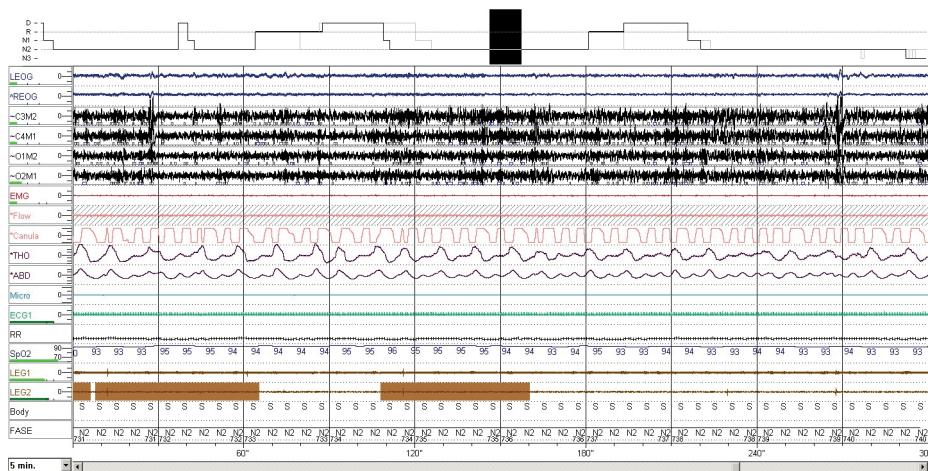
A MC-1 tem sido definida como um deslocamento caudal das amígdalas cerebelares acima de 5 mm através do forâmen magno e é geralmente associada a uma fossa posterior volumetricamente reduzida.<sup>(1)</sup> Esses critérios



**Figura 1** - Em A, imagem de ressonância magnética cerebral pré-cirurgia demonstrando malformação óssea da junção craniovertebral associada a impressão basilar e clivus encurtado. Amígdalas cerebelares baixas (Malformação de Chiari tipo I), mas sem evidência de siringomielia. Em B, imagem de ressonância magnética cerebral (T2) pós-cirurgia mostrando uma malformação óssea na junção craniovertebral em associação a siringomielia ao nível de C2 e C3.



**Figura 2** – Registro polissonográfico inicial exibindo apneias centrais.



**Figura 3** – Registro polissonográfico com o uso de servoventilador mostrando a correção das apneias centrais.

radiológicos devem ser enquadrados no contexto clínico para o diagnóstico, e a ressonância magnética é o estudo de imagem mais útil. O centro respiratório responsável pelo controle da respiração situa-se no bulbo raquidiano ao nível da transição craniocervical e pode ser afetado nessa patologia, conduzindo assim a distúrbios respiratórios, especialmente durante o sono.<sup>(4)</sup> Os estudos publicados na literatura têm demonstrado uma elevada prevalência de distúrbios respiratórios do sono em pacientes com MC.<sup>(5,6)</sup> Na maioria dos casos em adultos, têm sido documentadas sobretudo apneias centrais do sono, mas também têm sido reportadas apneias mistas e obstrutivas.<sup>(7,8)</sup> As apneias centrais poderiam resultar da compressão direta dos componentes respiratórios centrais, da compressão dos pares de nervos cranianos IX e X e da lesão dos nervos

afferentes pelas cavidades siringomielicas.<sup>(9)</sup> A hipoventilação é definida como a dessaturação de oxigênio de forma sustentada que não está associada a apneias obstrutivas, hipopneias ou respiração periódica.<sup>(10)</sup> Os pacientes com hipercapnia diurna, principalmente devido a doença neuromuscular ou anormalidades do controle ventilatório (síndrome de hipoventilação da obesidade e hipoventilação alveolar central), podem apresentar também apneias centrais durante o sono.<sup>(11)</sup> Os eventos centrais caracterizam-se pela cessação transitória do estímulo neuronal respiratório durante o sono, resultando em diminuição da ventilação e alteração das trocas gasosas.<sup>(12)</sup> De um modo geral, as apneias centrais durante o sono devem ser distinguidas entre pacientes que apresentam hipercapnia e aqueles que apresentam normocapnia ou hipocapnia. A

apneia central do sono hipercápnica sobrepõe-se às síndromes de hipoventilação e é considerada como uma parte integrante da síndrome de hipoventilação do sono.<sup>(11)</sup>

No caso descrito, existiam alterações da função respiratória, caracterizadas por uma redução ligeira da CVF acompanhada da diminuição do volume de reserva expiratória. No paciente obeso há um comprometimento da mecânica respiratória que provoca alterações da função pulmonar, com o aumento do trabalho respiratório e a redução dos volumes pulmonares. A restrição ventilatória associada à obesidade é geralmente leve e é atribuída aos efeitos mecânicos da acumulação de tecido adiposo sobre o diafragma e a parede torácica: a excursão do diafragma é prejudicada e a complacência torácica encontra-se diminuída.<sup>(13)</sup> A redução do volume de reserva expiratória pode ser detectável mesmo em pacientes com um aumento modesto de peso. Em casos de obesidade mórbida, essa alteração pode ser acompanhada de uma redução da CPT e da capacidade residual funcional.<sup>(14)</sup> Alguns pacientes obesos apresentam hipoventilação alveolar. O mecanismo pelo qual a obesidade conduz à hipoventilação é complexo e não se encontra totalmente compreendido. Vários mecanismos têm sido propostos, incluindo alteração da mecânica ventilatória, respostas centrais diminuídas para hipercapnia e hipoxia e alterações neuro-hormonais, como resistência à leptina.<sup>(15)</sup> A síndrome de obesidade/hipoventilação é definida como uma combinação de obesidade (índice de massa corpórea  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ), hipercapnia diurna e vários tipos de distúrbios respiratórios do sono após a exclusão de outras patologias que podem originar hipoventilação alveolar (doenças pulmonares obstrutivas ou restritivas, patologias da parede torácica e doenças neuromusculares).<sup>(16)</sup> Pacientes com distúrbios neurológicos, incluindo a MC, podem apresentar hipoventilação central.<sup>(17)</sup> Contudo, a hipoventilação alveolar associada a apneias centrais não é frequente na MC-I, e, no presente caso, não se pode excluir o papel da obesidade nas alterações observadas na gasometria arterial.

A cirurgia descompressiva habitualmente resulta na diminuição dos eventos respiratórios durante o sono e reduz a fragmentação do sono em um número significativo de pacientes, efeitos mais pronunciados naqueles com apneias centrais.<sup>(3)</sup> No entanto, há relatos de aparecimento de apneias centrais após cirurgia.<sup>(18)</sup>

A SVA é um modo ventilatório controlado por pressão e em ciclos por volume ou pico de fluxo. A SVA corrige as apneias centrais, fornecendo um ajuste dinâmico (respiração por respiração) da pressão de suporte inspiratória com uma frequência respiratória de *backup* para normalizar o padrão respiratório. A eficácia da SVA tem sido demonstrada sobretudo no tratamento da síndrome de apneia central do sono associada a insuficiência cardíaca congestiva. Na síndrome de apneia central do sono associada a distúrbios neurológicos (sem respiração periódica do tipo Cheyne-Stokes), o papel da SVA não se encontra ainda bem estabelecido.<sup>(19)</sup>

O caso clínico demonstra a eficácia da SVA no tratamento da síndrome de apneia central do sono associada a hipoventilação alveolar em uma paciente com MC-I, pois observou-se uma completa resolução dos eventos centrais e uma melhoria significativa das trocas gasosas. Além disso, o caso sugere que a SVA pode ser eficaz no tratamento de apneia central do sono associada a MC-I após a descompressão cirúrgica. Na literatura publicada, foi encontrada apenas uma referência a um caso clínico idêntico.<sup>(20)</sup> Desse modo, a SVA pode ser uma alternativa à cirurgia descompressiva no tratamento da apneia central do sono associada a MC-I.

## Agradecimentos

Gostaríamos de agradecer ao Dr. Nuno Canto Moreira a sua contribuição na análise das imagens de ressonância magnética.

## Referências

1. Zolty P, Sanders MH, Pollack IF. Chiari malformation and sleep-disordered breathing: a review of diagnostic and management issues. *Sleep*. 2000;23(5):637-43. PMID:10947031
2. Lam B, Ryan CF. Arnold-Chiari malformation presenting as sleep apnea syndrome. *Sleep Med*. 2000;1(2):139-44. [http://dx.doi.org/10.1016/S1389-9457\(99\)00004-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1389-9457(99)00004-0)
3. Gagnadoux F, Meslier N, Svab I, Menei P, Racineux JL. Sleep-disordered breathing in patients with Chiari malformation: improvement after surgery. *Neurology*. 2006;66(1):136-8. <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000191394.53786.62>
4. Botelho RV, Bittencourt LR, Rotta JM, Tufik S. Adult Chiari malformation and sleep apnoea. *Neurosurg Rev*. 2005;28(3):169-76. <http://dx.doi.org/10.1007/s10143-005-0400-y>
5. Botelho RV, Bittencourt LR, Rotta JM, Tufik S. The effects of posterior fossa decompressive surgery in adult patients with Chiari malformation and sleep

- apnea. *J Neurosurg.* 2010;112(4):800-7. <http://dx.doi.org/10.3171/2009.7.JNS09174>
6. Botelho RV, Bittencourt LR, Rotta JM, Tufik S. Polysomnographic respiratory findings in patients with Arnold-Chiari type I malformation and basilar invagination, with or without syringomyelia: preliminary report of a series of cases. *Neurosurg Rev.* 2000;23(3):151-5. <http://dx.doi.org/10.1007/PL00011947>
  7. Bittencourt LR, Botelho RV, Moura SM, Nery LE, Palombini LO. Síndrome da apneia do sono central e dor cervical. *J Pneumol.* 1996;22(2):93-4.
  8. Becker HF. Adult Chiari malformation and sleep apnoea. *Neurosurg Rev.* 2005;28(3):177-8. <http://dx.doi.org/10.1007/s10143-005-0401-x>
  9. Botelho RV, Bittencourt LR, Rotta JM, Tufik S. A prospective controlled study of sleep respiratory events in patients with cranivertebral junction malformation. *J Neurosurg.* 2003;99(6):1004-9. <http://dx.doi.org/10.3171/jns.2003.99.6.1004>
  10. Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, Alessi CA, Bailey D, Coleman J Jr, et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep.* 2005;28(4):499-521. PMid:16171294
  11. Eckert DJ, Jordan AS, Merchia P, Malhotra A. Central sleep apnea: Pathophysiology and treatment. *Chest.* 2007;131(2):595-607. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.06.2287>
  12. White DP. Pathogenesis of obstructive and central sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(11):1363-70. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200412-1631SO>
  13. Jones RL, Nzekwu MM. The effects of body mass index on lung volumes. *Chest.* 2006;130(3):827-33. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.130.3.827>
  14. Salome CM, King GG, Berend N. Physiology of obesity and effects on lung function. *J Appl Physiol (1985).* 2010;108(1):206-11. <http://dx.doi.org/10.1152/japplphysiol.00694.2009>
  15. Mokhlesi B. Obesity hypoventilation syndrome: a state-of-the-art review. *Respir Care.* 2010;55(10):1347-62; discussion 1363-5. PMid:20875161
  16. Al Dabal L, Bahammam AS. Obesity hypoventilation syndrome. *Ann Thorac Med.* 2009;4(2):41-9. <http://dx.doi.org/10.4103/1817-1737.49411>
  17. Phillipson EA, Duffin J. Hypoventilation and hyperventilation syndromes. In: Mason RJ, Broaddus VC, Murray JF, Nadel JA, editors. *Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine.* 4th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2005; p. 2069-90.
  18. Paul KS, Lye RH, Strang FA, Dutton J. Arnold-Chiari malformation. Review of 71 cases. *J Neurosurg.* 1983;58(2):183-7. <http://dx.doi.org/10.3171/jns.1983.58.2.0183>
  19. Aurora NR, Chowduri S, Ramar K, Bista SR, Casey KR, Lamm CI, et al. The treatment of central sleep apnea syndrome in adults: practice parameters with an evidence-based literature review and meta-analyses. *Sleep.* 2012;35(1):17-40. <http://dx.doi.org/10.5665/sleep.1580>
  20. Fahim A, Johnson AO. Chiari malformation and central sleep apnoea: successful therapy with adaptive pressure support servo-ventilation following surgical treatment. *BMJ Case Rep.* 2012; 2012. pii: bcr-2012-007143. <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2012-007143>.

## Sobre os autores

### Jorge Marques do Vale

Médico Interno de Pneumologia. Centro Hospitalar Tondela-Viseu, Viseu, Portugal.

### Eloísa Silva

Médico Interno de Pneumologia. Centro Hospitalar Tondela-Viseu, Viseu, Portugal.

### Isabel Gil Pereira

Pneumologista. Centro Hospitalar Tondela-Viseu, Viseu, Portugal.

### Catarina Marques

Neurocirurgiã. Centro Hospitalar Tondela-Viseu, Viseu, Portugal.

### Amparo Sanchez-Serrano

Pneumologista. Centro Hospitalar Tondela-Viseu, Viseu, Portugal.

### António Simões Torres

Pneumologista. Centro Hospitalar Tondela-Viseu, Viseu, Portugal.

# Carta ao Editor

## Sistema de drenagem digital: até onde podemos chegar?

Digital drainage system: how far can we go?

Altair da Silva Costa Jr, Luiz Eduardo Villaça Leão, Jose Ernesto Succi,  
Erika Rymkiewicz, Juliana Folador, Thamara Kazantzis

### Ao Editor:

A maioria das cirurgias pulmonares necessita da drenagem do espaço pleural para eliminar o líquido e o ar pleural no pós-operatório e possibilitar a expansão adequada do pulmão remanescente. A perda aérea prolongada é uma complicação esperada em aproximadamente 10% dos pacientes.<sup>(1)</sup> A equipe precisa ser capacitada para o manejo adequado do sistema de drenagem. A medição ou a classificação dos vazamentos de ar ainda é subjetiva e depende da experiência do profissional para quantificá-los. Portanto, a interpretação da perda aérea está relacionada à variabilidade do observador.<sup>(1,2)</sup> Por ser subjetiva, discordâncias entre observadores, mesmo que experientes, ocorrem. Quando persiste a dúvida, o paciente permanece pelo menos um dia ou período internado.

Desde que os sistemas de drenagem torácica digitais surgiram, os pacientes têm a sua disposição algumas vantagens.<sup>(2,3)</sup> É portátil, com autonomia para 12 h através de uma bateria recarregável. Dispõe de alarmes e alertas para diversas situações, como dreno obstruído, sistema desconectado, falha na aspiração, entre outras. Por ser um sistema completamente fechado, não existe contato do líquido com o meio externo, o que acrescenta uma enorme biossegurança à equipe e ao próprio paciente. Outra vantagem é justamente na perda aérea, pois o sistema minimiza as diferenças entre observadores. O vazamento de ar é medido de maneira objetiva, em mL/min, e também pode ser visto em forma de gráfico. A pressão de aspiração é regulada no próprio aparelho, independentemente da rede de vácuo do hospital. Quando houver uma perda aérea menor que 40 mL/min nas últimas 6 h, o que pode ser observado no gráfico no próprio aparelho, o dreno pode ser retirado.<sup>(2-4)</sup> O montante líquido é computado de forma tradicional através do recipiente graduado. O sistema digital é bem tolerado pelos pacientes, oferece mais segurança e mobilidade. Pode reduzir o período de internação e custos pois o dreno

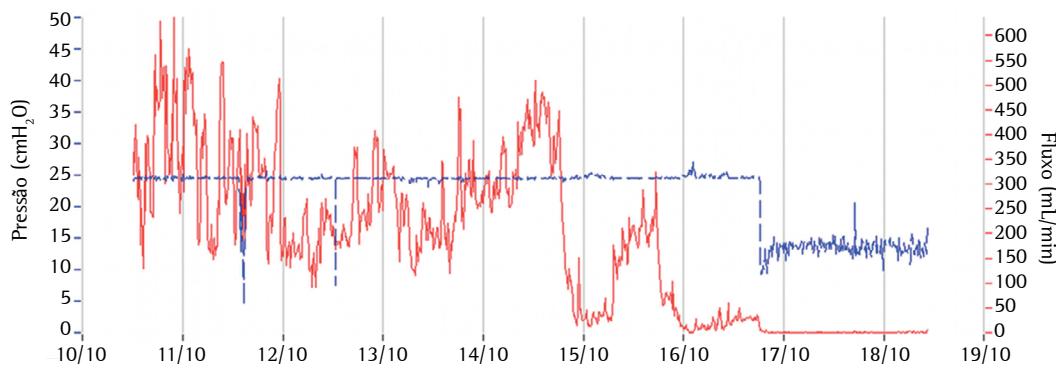
é retirado em menor tempo.<sup>(2,4,5)</sup> Relatamos o uso de um sistema de drenagem digital em um paciente grave submetido à ressecção pulmonar.

O dispositivo foi utilizado em um paciente idoso grave, hipertenso, diabético e portador de arteriosclerose, DPOC e neoplasia pulmonar. Apresentava, na época, escarro hemóptico com alguns episódios de hemoptise e uma massa em lobo médio. Após a ressecção pulmonar, permaneceu em ventilação mecânica por cinco dias, em terapia intensiva. Também apresentou perda aérea pelo dreno e a partir do segundo dia pós-operatório foi monitorizado pelo sistema digital Thopaz® (Medela, Baar, Suíça; Figura 1).

Através do visor, podemos obter informações do que ocorre no momento, com a indicação da perda aérea e da pressão de aspiração utilizada. Pelo gráfico, temos as informações do que ocorreu nas últimas 24 h (Figura 2). Assim, durante as visitas médicas ou de enfermagem, podemos consultar essas informações e tomar decisões melhores. Além disso, as informações podem ser exportadas para um computador através do programa ThopEasy (Medela). Assim, obtemos mais parâmetros, como o tempo de drenagem, com a data e a hora inicial e final de uso do sistema, valor máximo e valor mínimo de aspiração e de perda aérea (Figura 2). A aspiração pode ser



Figura 1 – Sistema digital para drenagem torácica.



**Figura 2** – Acima Dados e gráfico no próprio dispositivo. Abaixo, os gráficos no computador. Em vermelho, representação gráfica da perda aérea (fluxo em mL/min); em azul, a pressão se aspiração utilizada (em  $\text{cmH}_2\text{O}$ ); ambas em relação ao tempo, em dias.

regulada em diversas unidades; nós optamos por  $\text{cmH}_2\text{O}$ . A perda aérea também pode ser medida em uma escala, que varia de 100 a 2.000 mL. Nosso paciente, por exemplo, ficou com o dreno por sete dias, com uma perda aérea máxima de 637 mL/min (Figura 2).

O sistema utilizado apresenta funcionalidade e simplicidade e oferece novos padrões para a drenagem torácica. Possibilita a mobilização precoce do paciente mesmo em aspiração continua, o que é difícil com o sistema tradicional de selo d'água sob aspiração.<sup>(5,6)</sup> Simplifica os cuidados de enfermagem com o aumento da segurança e fornece dados objetivos sobre a perda aérea. Como desvantagens, citamos ser necessário o treinamento dos profissionais de saúde para o manuseio do sistema e o “custo Brasil” para sua importação.

Apesar de o sistema ser utilizado na rotina em serviços no mundo,<sup>(2,4,5)</sup> ainda restam dúvidas sobre quais pacientes seriam beneficiados por seu uso. Precisamos determinar onde o sistema digital faria a diferença e, portanto, acreditamos

que também esse sistema deva ser avaliado e estudado em nosso meio.

**Observação:** Os autores declaram que não há conflito de interesse com o fabricante ou qualquer empresa relacionada ao produto.

Altair da Silva Costa Jr  
Médico, Disciplina de Cirurgia Torácica,  
Hospital São Paulo, Escola Paulista de  
Medicina, Universidade Federal de São  
Paulo, São Paulo, SP, Brasil; e Professor,  
Disciplina de Cirurgia Torácica,  
Faculdade de Medicina do ABC, Santo  
André, SP, Brasil

Luiz Eduardo Villaça Leão  
Professor Titular, Disciplina de Cirurgia  
torácica, Escola Paulista de Medicina,  
Universidade Federal de São Paulo, São  
Paulo, SP, Brasil

**Jose Ernesto Succi**  
**Professor Assistente, Disciplina de**  
**Cirurgia Torácica, Escola Paulista de**  
**Medicina, Universidade Federal de São**  
**Paulo, São Paulo, SP, Brasil**

**Erika Rymkiewicz**  
**Médica Preceptora da Residência**  
**Médica, Disciplina de Cirurgia Torácica,**  
**Hospital São Paulo, Escola Paulista de**  
**Medicina, Universidade Federal de São**  
**Paulo, São Paulo, SP, Brasil**

**Juliana Folador**  
**Médica Residente, Disciplina de Cirurgia**  
**Torácica, Hospital São Paulo, Escola**  
**Paulista de Medicina, Universidade Federal**  
**de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil**

**Thamara Kazantzis**  
**Médica Residente, Disciplina de Cirurgia**  
**Torácica, Hospital São Paulo, Escola**  
**Paulista de Medicina, Universidade Federal**  
**de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil**

## Referências

1. Cerfolio RJ, Bryant AS. The benefits of continuous and digital air leak assessment after elective pulmonary resection: a prospective study. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2008;86(2):396-401. <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2008.04.016>
2. Mier JM, Molins L, Fibla JJ. The benefits of digital air leak assessment after pulmonary resection: prospective and comparative study [Article in Spanish]. *Cir Esp*. 2010;87(6):385-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ciresp.2010.03.012>
3. Cerfolio RJ, Varela G, Brunelli A. Digital and smart chest drainage systems to monitor air leaks: the birth of a new era? *Thorac Surg Clin*. 2010;20(3):413-20. <http://dx.doi.org/10.1016/j.thorsurg.2010.03.007>
4. Brunelli A, Cassivi SD, Salati M, Fibla J, Pompili C, Halgren LA, et al. Digital measurements of air leak flow and intrapleural pressures in the immediate postoperative period predict risk of prolonged air leak after pulmonary lobectomy. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;39(4):584-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejcts.2010.07.025>
5. Bertolaccini L, Rizzardi G, Filice MJ, Terzi A. 'Six sigma approach' - an objective strategy in digital assessment of postoperative air leaks: a prospective randomised study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;39(5):e128-32. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejcts.2010.12.027>
6. Pompili C, Brunelli A, Salati M, Refai M, Sabbatini A. Impact of the learning curve in the use of a novel electronic chest drainage system after pulmonary lobectomy: a case-matched analysis on the duration of chest tube usage. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2011;13(5):490-3; discussion 493. <http://dx.doi.org/10.1510/icvts.2011.280941>

---

Recebido para publicação em 26/02/2014. Aprovado, após revisão, em 09/04/2014.

# Letter to the Editor

## Battery ingestion: an unusual cause of mediastinitis

Ingestão de bateria: uma causa incomum de mediastinite

Rosana Souza Rodrigues, Fátima Aparecida Ferreira Figueiredo,  
César Augusto Amorim, Gláucia Zanetti, Edson Marchiori

### To the Editor:

An 18-month-old boy with dry cough and fever was brought to the emergency department. His mother reported the onset of the symptoms approximately 3 days prior. She reported no nausea, vomiting, refusal to eat, or other symptoms. Physical examination revealed no abnormalities.

Chest X-rays demonstrated a round, opaque object lodged at the upper esophagus. The identification of a circular radiopaque shadow with a peripheral double rim or a halo effect on an anteroposterior (AP) X-ray (Figure 1A) and a step-off on the lateral view (Figure 1B) allowed the diagnosis of button battery (BB) ingestion.

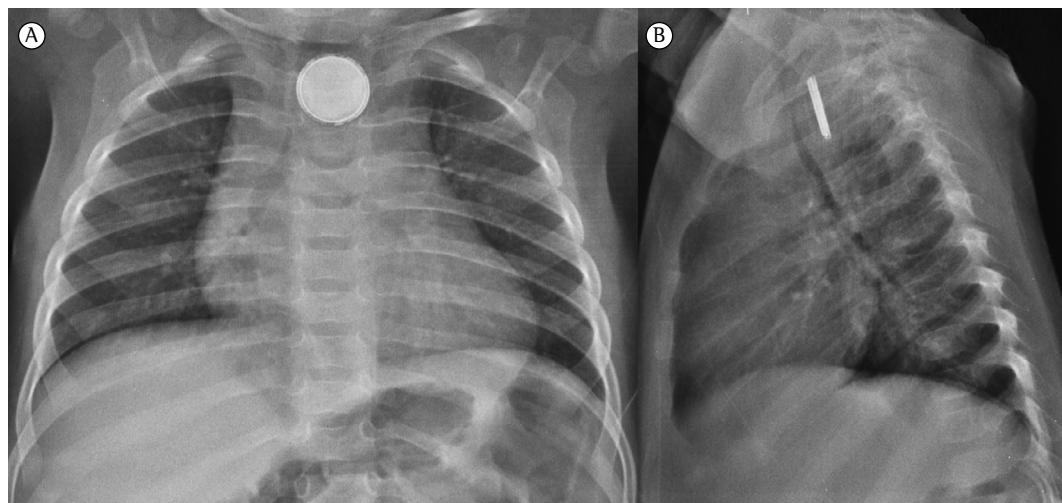
Esophagoscopy showed a corroded 20-mm-diameter lithium BB lodged in the esophagus, with corrosive injury of the mucosa. The foreign body was retrieved 80 h after the ingestion. CT scans showed foci of material with high density posterior to the trachea (remains of the foreign body) and signs of esophageal perforation and mediastinitis (Figure 2).

Immediate surgical consultation was done, and conservative treatment was decided (observation,

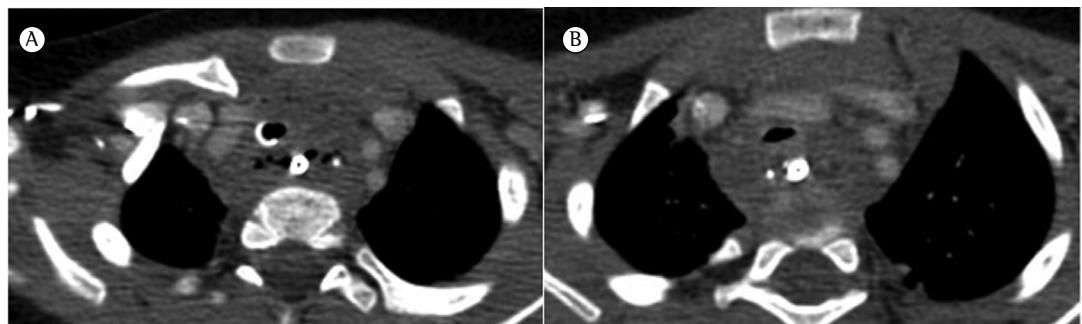
antibiotics and nasogastric tube feeding). After 30 days of hospitalization, follow-up esophagoscopy demonstrated complete lesion closure with no sign of stenosis.

A BB lodged in the esophagus can cause severe tissue damage and delayed complications, such as esophageal perforation, tracheoesophageal fistulas, mediastinitis, and death.<sup>(1-4)</sup> Misdiagnoses frequently occur when ingested batteries are misidentified on X-rays as other objects, particularly coins. However, subtle differences exist in the radiographic features of BBs and coins. A halo of reduced density is present around the circumference of a BB (double rim or halo effect) on an AP X-ray, and a step-off can be observed on the lateral view.

A battery lodged in the esophagus must be treated as a medical emergency because of its rapid corrosive action; a BB may cause serious burns in just two hours.<sup>(1-4)</sup> Patients with a battery in the esophagus may be asymptomatic initially. Endoscopic removal is preferred because it allows direct visualization of tissue injury.<sup>(1)</sup>



**Figure 1** - In A, an anteroposterior chest X-ray revealing a circular radiopaque shadow with a peripheral double rim or a halo effect, and, in B, a lateral X-ray showing a step-off, which allowed the diagnosis of a button battery lodged in the esophagus.



**Figure 2** – CT scans showing upper mediastinum widening with areas of low attenuation surrounding the trachea and supra-aortic arteries and veins, as well as extraluminal gas and metallic fragments (remains of the foreign body), suggestive of esophageal perforation and mediastinitis.

Rosana Souza Rodrigues

Médica, Serviço de Radiodiagnóstico, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro; e Médica, Instituto D'Or de Pesquisa e Educação, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Fátima Aparecida Ferreira Figueiredo  
Médica, Instituto D'Or de Pesquisa e Educação; e Médica, Departamento de Medicina Interna, Universidade Estadual do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

César Augusto Amorim  
Médico, Instituto D'Or de Pesquisa e Educação; e Médico, Departamento de Medicina Clínica, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Gláucia Zanetti  
Professora, Programa de Pós Graduação em Radiologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Edson Marchiori

Professor Titular Emérito, Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ, Brasil; e Professor Associado, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

## References

1. Litovitz T, Whitaker N, Clark L, White NC, Marsolek M. Emerging battery-ingestion hazard: clinical implications. *Pediatrics* 2010;125(6):1168-77. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2009-3037>
2. Bernstein JM, Burrows SA, Saunders MW. Lodged oesophageal button battery masquerading as a coin: an unusual cause of bilateral vocal cord paralysis. *Emerg Med J.* 2007;24(3):e15. <http://dx.doi.org/10.1136/emj.2006.044180>
3. Soccero G, Grossman O, Martinelli M, Marven SS, Patel K, Thomson M, et al. 20 mm lithium button battery causing an oesophageal perforation in a toddler: lessons in diagnosis and treatment. *Arch Dis Child.* 2012;97(8):746-7. <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2012-301631>
4. Litovitz T, Whitaker N, Clark L. Preventing battery ingestions: an analysis of 8648 cases. *Pediatrics.* 2010;125(6):1178-83. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2009-3038>

Submitted: 11 May 2014. Accepted, after review: 16 June 2014.

# Carta ao Editor

## Comentários sobre a introdução do artigo “Panorama dos processos bioquímicos e genéticos presentes no mesotelioma maligno”

Comments on the introduction of the paper “Overview of the biochemical and genetic processes in malignant mesothelioma”

Eduardo Algranti

### Ao Editor:

Li com interesse o artigo de Assis e Isoldi intitulado “Panorama dos processos bioquímicos e genéticos presentes no mesotelioma maligno”.<sup>(1)</sup> O texto traz uma revisão dos mecanismos na tumorigênese do mesotelioma maligno (MM), embasado numa ampla revisão bibliográfica, que inclui trabalhos originais dos próprios autores. O tema é relevante uma vez que há indicações de um aumento paulatino da incidência do MM no Brasil, particularmente na região Sudeste,<sup>(2)</sup> mesmo com os fortes indícios de subnotificação e subregistro. É um câncer de péssimo prognóstico, evitável, uma vez que, na esmagadora maioria dos casos, tem uma causa ocupacional ou ambiental.

Embora o objeto do texto esteja definido no título da revisão, os autores fazem uma introdução de duas páginas envolvendo questões gerais sobre o MM, motivo dos comentários da presente carta.

O primeiro comentário refere-se ao vírus símio 40 (SV40). No resumo da referida publicação,<sup>(1)</sup> os autores afirmam que “o desenvolvimento do MM é fortemente correlacionado com a exposição ao amianto e erionita, assim como ao vírus símio 40”. Ao final do sexto parágrafo da introdução, o comentário é repetido com outra redação acompanhada de quatro referências bibliográficas.

Nos anos 60 do último século, alguns lotes de vacinas antipólio foram contaminados pelo SV40. Desde então, houve interesse no estudo das repercussões da inoculação acidental do SV40 em populações que receberam os lotes contaminados. Há mais de 20 anos levantou-se a hipótese de participação do SV40 na gênese do MM pelo seu potencial de causar mesoteliomas em animais de laboratório.<sup>(3)</sup> Posteriormente, seguiram-se estudos que demonstraram a participação do SV40 em uma proporção importante de casos de MM.<sup>(4,5)</sup> Entretanto, estudos epidemiológicos em populações expostas a vacinas contaminadas não

demonstraram um aumento na incidência de câncer, incluindo-se o MM.<sup>(6)</sup> Dois estudos, envolvendo múltiplas técnicas de detecção viral de SV40 em tecidos de MM e de rins normais, evitando-se reações cruzadas com outros poliomavírus, não demonstraram a presença do SV40 nas amostras analisadas.<sup>(7,8)</sup> Em contrapartida, utilizando-se um método de ELISA indireto, demonstrou-se uma maior prevalência de anticorpos séricos contra o SV40 em pacientes portadores de MM.<sup>(9)</sup>

Recentemente, a *International Agency for Research on Cancer* (IARC) publicou uma ampla revisão sobre a carcinogenicidade dos poliomavírus, concluindo que as evidências do SV40 em humanos são inadequadas, sendo classificado como carcinógeno do Grupo 3,<sup>(10)</sup> o que significa que o SV40 não é classificável como cancerígeno para humanos. Naquele texto,<sup>(10)</sup> discutem-se as razões de resultados discordantes em estudos publicados. Frente às evidências disponíveis, afirmar-se que o MM é fortemente correlacionado com o SV40 é incorreto e, o que é ainda pior, da forma como está no texto, induz o leitor a equiparar o SV40 ao potencial indutor do asbesto.

O segundo comentário refere-se à menção dos autores sobre “um grande debate mundial” na participação do amianto do tipo crisotila na gênese do MM. Os autores prosseguem, afirmando que “há relatos de que o amianto crisotila não é capaz de causar MM em humanos”, sem fornecerem qualquer referência que sustente tal assertiva. O consenso não é esse! A crisotila é considerada como cancerígena do Grupo 1 para o mesotélio pelo IARC.<sup>(11)</sup> O que se admite é que o potencial cancerígeno da crisotila para o mesotélio é inferior aos do tipo anfibólio em uma ordem de grandeza.<sup>(12)</sup>

Os autores são especialistas no ponto focal do artigo. Prova disso são as referências de trabalhos

produzidos pelo grupo. O texto sobre genes e vias bioquímicas é uma excelente revisão do tema; porém, a introdução tropeça ao utilizar afirmativas mal sustentadas ou incorretas sobre as relativas relações de força dos agentes indutores do MM e sobre as relações de causalidade da doença, fartamente discutidas e disponíveis na literatura científica, o que compromete a publicação ao introduzir conceitos recorrentemente errôneos ao leitor.

**Eduardo Algranti**

**Chefe do Serviço de Medicina, Fundação Jorge Duprat Figueiredo de Segurança e Medicina do Trabalho – FUNDACENTRO – São Paulo (SP) Brasil**

## Referências

1. Assis LV, Isoldi MC. Overview of the biochemical and genetic processes in malignant mesothelioma. *J Bras Pneumol.* 2014;40(4):429-42. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132014000400012>
2. Pedra F, Tambellini AT, Pereira Bde B, da Costa AC, de Castro HA. Mesothelioma mortality in Brazil, 1980-2003. *Int J Occup Environ Health.* 2008;14(3):170-5. <http://dx.doi.org/10.1179/oeh.2008.14.3.170>
3. Cicala C, Pompelli F, Carbone M. SV40 induces mesotheliomas in hamsters. *Am J Pathol.* 1993;142(5):1524-33.
4. Jasani B, Jones CJ, Radu C, Wynford-Thomas D, Navabi H, Mason M, et al. Simian virus 40 detection in human mesothelioma: reliability and significance of the available molecular evidence. *Front Biosci.* 2001;6:E12-22. <http://dx.doi.org/10.2741/Jasani>
5. Gazdar AF, Carbone M. Molecular pathogenesis of malignant mesothelioma and its relationship to simian virus 40. *Clin Lung Cancer.* 2003;5(3):177-81. <http://dx.doi.org/10.3816/CLC.2003.n.031>
6. Rollison DE, Page WF, Crawford H, Gridley G, Wacholder S, Martin J, et al. Case-control study of cancer among US Army veterans exposed to simian virus 40-contaminated adenovirus vaccine. *Am J Epidemiol.* 2004;160(4):317-24. <http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwh212>
7. Manfredi JJ, Dong J, Liu WJ, Resnick-Silverman L, Qiao R, Chahinian P, et al. Evidence against a role for SV40 in human mesothelioma. *Cancer Res.* 2005;65(7):2602-9. <http://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-2461>
8. López-Rios F, Illei PB, Rusch V, Ladanyi M. Evidence against a role for SV40 infection in human mesotheliomas and high risk of false-positive PCR results owing to presence of SV40 sequences in common laboratory plasmids. *Lancet.* 2004;364(9440):1157-66. Erratum in: *Lancet.* 2005;366(9503):2086. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17102-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17102-X)
9. Mazzoni E, Corallini A, Cristaudo A, Taronna A, Tassi G, Manfrini M, et al. High prevalence of serum antibodies reacting with simian virus 40 capsid protein mimotopes in patients affected by malignant pleural mesothelioma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109(44):18066-71. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1213238109>
10. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Malaria and some polyomaviruses (SV40, BK, JC, and Merkel Cell Viruses) In: IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Vol. 104. Lyon, France: World Health Organization. 2013. p. 133-204.
11. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Arsenic, metals, fibres, and dusts. In: IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Vol. 100C. Lyon, France: World Health Organization. 2012. p. 11-465.
12. Hodgson JT, Darnton A. The quantitative risks of mesothelioma and lung cancer in relation to asbestos exposure. *Ann Occup Hyg.* 2000;44(8):565-601. <http://dx.doi.org/10.1093/annhyg/44.8.565>

Recebido para publicação em 24/09/2014. Aprovado, após revisão, em 28/09/2014.

# Carta ao Editor

## Resposta dos autores

### *Authors' reply*

Prezado Dr. Eduardo Algranti,

Agradecemos o interesse na leitura de nosso trabalho e também as críticas realizadas, as quais são de grande valia não somente para esse trabalho em particular, mas também para uma discussão mais ampla do mesotelioma maligno (MM) em nosso país.

Iniciaremos nossa resposta relativa ao vírus símio 40 (SV40). No resumo,<sup>(1)</sup> encontra-se a seguinte frase: "O desenvolvimento do MM é fortemente correlacionado com a exposição ao amianto e erionita, assim como ao vírus símio 40". De fato, tal afirmação na presente forma é errônea e concordamos com a crítica do Dr. Algranti.

Antes de o artigo ser editado pelo *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, a seguinte frase se encontrava: "O desenvolvimento desse câncer é fortemente correlacionado com a exposição ao amianto e a outros fatores, como a erionita e o vírus SV40". Na frase original (antes da edição), a palavra "fortemente" está relacionada com a exposição ao amianto e não relacionada ao amianto, erionita e SV40; contudo, reconhecemos que a mesma frase é dúbia e pode gerar dúvidas, dependendo da interpretação. Na frase original, a colocação de uma vírgula separando a palavra "amianto" da palavra "erionita" deixaria mais claro que a palavra "fortemente" está relacionada somente com a palavra "amianto"; contudo, ainda assim, a frase seria dúbia e passível de dupla interpretação.

Vários estudos têm associado fortemente o amianto ao desenvolvimento do MM. Agora, associar o SV40 fortemente com o MM é de fato errado e concordamos com as críticas do Dr. Algranti. Adicionalmente, em um trabalho recente de nosso grupo,<sup>(2)</sup> consta a seguinte frase relativa à participação do SV40 no MM:

*Taken altogether, it is still not clear the direct carcinogenic effects of SV40 in MM in humans; however, it is widely accepted the role of SV40 as a co-carcinogenic player in association with asbestos in the development of MM.*

Diante disso, reconhecemos que a frase inicialmente submetida era dúbia, sendo que durante o processo de edição, a mesma ficou mais

clara, porém no sentido errôneo. De fato, colocar no mesmo nível o amianto e a erionita com o SV40 é errôneo e deve ser corrigido. Portanto, pediremos ao *Jornal Brasileiro de Pneumologia* a correção da frase que se encontra no resumo para a seguinte: "O desenvolvimento desse câncer é correlacionado com a exposição ao amianto e a outros fatores, como a erionita e o vírus SV40".

A seguir, discutiremos a crítica relativa à participação do mineral crisotila no desenvolvimento do MM. Concordamos com a afirmação do Dr. Algranti relativa ao potencial inferior do amianto crisotila frente ao amianto anfibólio. De fato, no mesmo artigo,<sup>(1)</sup> dizemos que todos os tipos de amianto são classificados como carcinogênicos em humanos pela IARC.<sup>(3)</sup> Entretanto, é amplamente discutida a questão se o amianto crisotila é capaz de gerar MM em humanos, sendo que tal fato está descrito no artigo.<sup>(1)</sup> Além disso, devido a essa controvérsia na literatura, muitos países utilizam isso como um fator norteador de suas políticas públicas, como é o caso do Brasil. Há controvérsia também se a exposição controlada ao amianto crisotila em baixas concentrações por um longo intervalo de tempo levaria a mudanças detectáveis em humanos.<sup>(4)</sup> Além disso, sabe-se que minerais do tipo crisotila podem possuir contaminações de amianto crocidolita, trazendo mais um fator de confusão à questão.<sup>(5)</sup> Outros argumentos conflitantes são os seguintes: 95% do amianto utilizado mundialmente é do tipo crisotila; logo, devido a sua presença quase absoluta no mundo, os casos de MM estão relacionados a esse tipo de amianto, ao passo que outros trabalhos demonstram que não há evidência epidemiológica que discrimine que, de fato, o amianto crisotila é o causador de MM.<sup>(6,7)</sup>

Levando todos esses fatores em consideração, não há consenso na literatura no que tange ao efeito do amianto crisotila, seja em pequenas doses durante um longo intervalo tempo, seja em elevadas doses em um curto intervalo de tempo no desenvolvimento do MM.<sup>(4-8)</sup> Tal controvérsia não é compartilhada pelo Dr. Algranti, que acredita que não há dúvidas relativas ao efeito carcinogênico

do amianto crisotila em humanos, sendo essa visão respeitada por nós autores; contudo, a nossa leitura da literatura é essa – não há consenso!

Dessa forma, nós, autores, através do estudo profundo da literatura, acreditamos que não há um consenso referente a esse tópico. Por fim, se de fato houvesse tal consenso, o qual é compartilhado pelo Dr. Algranti, então por que vários países do mundo, incluindo o Brasil, ainda comercializam e exportam o amianto crisotila? Essa prerrogativa não é verdade para o amianto do tipo anfíbólio, para o qual há um consenso no seu papel no desenvolvimento do MM, fato que resultou no banimento desse tipo de amianto em praticamente todo o mundo. Mesmo em relação ao amianto crisotila, que é considerado como carcinogênico pela IARC,<sup>(3)</sup> ainda há diversos outros grupos e autoridades de países que não foram convencidos pelas evidências demonstradas até o presente, o que alimenta ainda mais essa atual controvérsia. Além da questão científica, deve ser ressaltado que tal controvérsia é também sustentada pelo fator econômico, uma vez que o mercado de amianto mundial movimenta grandes quantias de dinheiro. Em contrapartida a tudo isso, há um consenso na literatura relativo à menor potência do amianto crisotila frente às demais formas de amianto.<sup>(2-4,7-9)</sup>

Acreditamos que nossa afirmação relativa ao amianto crisotila é correta, uma vez que não há consenso, bem como há grandes controvérsias nas informações relativas ao papel do amianto crisotila em humanos devido a inúmeros fatores, alguns mencionados acima e diversos outros que se encontram em outros artigos.<sup>(4,7,10)</sup> Mesmo com tamanha controvérsia devido a vários fatores de confusão presentes naqueles estudos, não se deve ignorar o perigo do amianto crisotila, que levou à classificação do amianto crisotila e demais tipos de amianto em carcinogênicos em humanos.<sup>(3)</sup> Tais fatos estão descritos de forma clara em nosso artigo.<sup>(1)</sup> Por fim, como o foco de nosso artigo era as bases moleculares do MM, decidimos somente comentar tal controvérsia, a fim de informar os leitores da existência da mesma; contudo, sem entrar em detalhes, devido ao teor controverso do tópico, o qual se materializou na carta do Dr. Algranti e em nossa reposta aqui descrita.

Agradecemos novamente ao Dr. Eduardo Algranti o interesse em nosso trabalho, pelas críticas e por trazer à luz questões de grande

importância para o debate do mesotelioma em nosso país.

Cordialmente,

**Leonardo de Assis**  
Doutorando. Instituto de Biociências,  
Universidade de São Paulo, São Paulo  
(SP) Brasil

**Mauro César Isoldi**  
Professor Adjunto. Universidade Federal  
de Ouro Preto, Ouro Preto (MG) Brasil

## Referências

1. Assis LV, Isoldi MC. Overview of the biochemical and genetic processes in malignant mesothelioma. *J Bras Pneumol.* 2014;40(4):429-42. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132014000400012>
2. de Assis LV, Locatelli J, Isoldi MC. The role of key genes and pathways involved in the tumorigenesis of Malignant Mesothelioma. *Biochim Biophys Acta.* 2014;1845(2):232-47. PMid:24491449
3. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Arsenic, metals, fibres, and dusts. In: IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Vol. 100C. Lyon, France: World Health Organization. 2012. p. 11-465.
4. Bernstein D, Dunnigan J, Hesterberg T, Brown R, Velasco JA, Barrera R, et al. Health risk of chrysotile revisited. *Crit Rev Toxicol.* 2013;43(2):154-83. <http://dx.doi.org/10.3109/10408444.2012.756454>
5. Carbone M, Ly BH, Dodson RF, Pagano I, Morris PT, Dogan UA, et al. Malignant mesothelioma: facts, myths, and hypotheses. *J Cell Physiol.* 2012;227(1):44-58 <http://dx.doi.org/10.1002/jcp.22724>
6. Tweedale G, McCulloch J. Chrysophiles versus chrysophobes: the white asbestos controversy, 1950s-2004. *Isis.* 2004;95(2):239-59. <http://dx.doi.org/10.1086/426196>
7. Britton M. The epidemiology of mesothelioma. *Semin Oncol.* 2002;29(1):18-25. <http://dx.doi.org/10.1053/sonc.2002.30237>
8. Powers A, Carbone M. The role of environmental carcinogens, viruses and genetic predisposition in the pathogenesis of mesothelioma. *Cancer Biol Ther.* 2002;1(4):348-53. <http://dx.doi.org/10.4161/cbt.1.4.4>
9. de Assis LV, Isoldi MC. The function, mechanisms, and role of the genes PTEN and TP53 and the effects of asbestos in the development of malignant mesothelioma: a review focused on the genes' molecular mechanisms. *Tumour Biol.* 2014;35(2):889-901. <http://dx.doi.org/10.1007/s13277-013-1210-4>
10. Bernstein D, Dunnigan J, Hesterberg T, Brown R, Legaspi Velasco JA, Barrerao R, et al. Response to Murray M. Finkelstein, letter to the editor re Bernstein et al: Health risk of chrysotile revisited. *Crit Rev Toxicol.* 2013;43(8):709-10. <http://dx.doi.org/10.3109/10408444.2013.826178>

# Errata

**Artigo:** Panorama dos processos bioquímicos e genéticos presentes no mesotelioma maligno

**Publicação:** Jornal Brasileiro de Pneumologia. 2014;40(4):429-42

**DOI:**10.1590/S1806-37132014000400012

Na página 429 da publicação original, na resumo, na 3º linha, onde se lê “O desenvolvimento do MM é fortemente correlacionado com a exposição ao amianto e erionita, assim como ao vírus símio 40.” leia-se “O desenvolvimento desse câncer é correlacionado com a exposição ao amianto e a outros fatores, como a erionita e o vírus SV40”.

# Instruções aos Autores

## O Jornal Brasileiro de Pneumologia (J Bras Pneumol)

**ISSN-1806-3713**, publicado bimestralmente, é órgão oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia destinado à publicação de trabalhos científicos referentes à Pneumologia e áreas correlatas.

Todos os manuscritos, após análise inicial pelo Conselho Editorial, serão avaliados por revisores qualificados, sendo o anonimato garantido em todo o processo de julgamento. Os artigos podem ser submetidos em português, espanhol ou inglês. Na versão eletrônica do Jornal ([www.jornaldepneumologia.com.br](http://www.jornaldepneumologia.com.br), ISSN-1806-3756) todos os artigos serão disponibilizados tanto em língua latina como em inglês. A impressão de figuras coloridas é opcional e os custos relativos a esse processo serão transferidos aos autores. Favor entrar em contato com a secretaria do Jornal para esclarecimentos adicionais.

O Jornal Brasileiro de Pneumologia apóia as políticas para registro de ensaios clínicos da Organização Mundial da Saúde (OMS) e do *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE), reconhecendo a importância dessas iniciativas para o registro e divulgação internacional de informações sobre estudos clínicos em acesso aberto. Sendo assim, somente serão aceitos para publicação ensaios clínicos que tenham recebido um número de identificação em um dos Registros de Ensaios Clínicos validados pelos critérios estabelecidos pela OMS e ICMJE. O número de identificação deverá ser registrado ao final do resumo.

## Apresentação e submissão dos manuscritos

Os manuscritos deverão ser obrigatoriamente encaminhados via eletrônica a partir da própria *home-page* do Jornal. As instruções estão disponíveis no endereço [www.jornaldepneumologia.com.br/sgp](http://www.jornaldepneumologia.com.br/sgp). Pede-se aos autores que sigam rigorosamente as normas editoriais da revista, particularmente no tocante ao número máximo de palavras, tabelas e figuras permitidas, bem como às regras para confecção das referências bibliográficas. Com exceção de trabalhos de excepcional complexidade, a revista considera 6 o número máximo aceitável de autores. No caso de maior número de autores, enviar carta a Secretaria do Jornal descrevendo a participação de cada um no trabalho. Com exceção das unidades de medidas, siglas e abreviaturas devem ser evitadas ao máximo, devendo ser utilizadas apenas para termos consagrados. Estes termos estão definidos na Lista de Abreviaturas e Acrônimos aceitos sem definição, disponível no site da revista. Quanto a outras abreviaturas, sempre defini-las na primeira vez em que forem citadas, por exemplo: proteína C reativa (PCR). Com exceção das abreviaturas aceitas sem definição, elas não devem ser utilizadas nos títulos e evitadas no resumo dos manuscritos. Ao longo do texto evitar a menção ao nome de autores, dando-se sempre preferência às citações numéricas apenas. Quando os autores mencionarem qualquer substância ou equipamento incomum, deverão incluir o modelo/número do catálogo, o nome do fabricante, a cidade e o país, por exemplo: "... esteira ergométrica (modelo ESD-01; FUNBEC, São Paulo, Brasil) ..." No caso de produtos provenientes dos EUA e Canadá,

o nome do estado ou província também deverá ser citado; por exemplo: "... tTG de figado 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 subdivididas em A, B, C e D, mas que se limitem apenas duas. As referências bibliográficas devem se limitar a dez.

**Tabelas e Figuras:** Tabelas e gráficos devem ser apresentados em preto e branco, com legendas e respectivas numerações impressas ao pé de cada ilustração. As tabelas e figuras devem ser enviadas no seu arquivo digital original, as tabelas preferencialmente em arquivos Microsoft Word e as figuras em arquivos Microsoft Excel, Tiff ou JPG.

**Legendas:** Legendas deverão acompanhar as respectivas figuras (gráficos, fotografias e ilustrações) e tabelas. Cada legenda deve ser numerada em algarismos árabicos, 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 árabicos 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 cardio-pulmonary 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 anatomo-patológica 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 dispneia e parâmetros funcionais respiratórios em medidas de qualidade de vida relacionada a saúde de pacientes com fibrose pulmonar idiopática [tese]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo;1998.

### Artigos publicados na internet

6. Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs [serial on the Internet]*. 2002 [cited 2002 Aug 12];102(6):[about 3 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>

### Homepages/endereços eletrônicos

7. Cancer-Pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc., c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>

### Outras situações

Situações não contempladas pelas Instruções aos Autores deverão seguir as recomendações contidas em *International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. Updated February 2006*. Disponível em <http://www.icmje.org/>.

---

### Toda correspondência deve ser enviada para:

Prof. Dr. Carlos Roberto Ribeiro Carvalho  
Editor-Chefe do Jornal Brasileiro de Pneumologia  
SCS - Quadra 01 - Bloco K - salas 203/204 -  
Ed. Denasa. Asa Sul - Brasília/DF - 70398-900.  
Telefones/Fax: 0xx61-3245-1030,  
0xx61-3245-6218, 0800 61 62 18

### Email do Jornal Brasileiro de Pneumologia:

[jpneumo@jornaldepneumologia.com.br](mailto:jpneumo@jornaldepneumologia.com.br)  
(Assistente Editorial - Luana Campos)

# Eventos 2014/2015

## NACIONAIS

### XXXVI Congresso Brasileiro de Pneumologia e Tisiologia

Data: 07 a 11 de outubro de 2014 Local: Expogramado, Gramado/RS  
Informações: Secretaria da SBPT  
Portal: [www.sbpt.org.br](http://www.sbpt.org.br)

### XVI Curso Nacional de Atualização em Pneumologia

Data: 16 a 18 de abril de 2015  
Local: Centro de Convenções Rebouças, São Paulo/SP  
Informações: 0800616218 ou [eventos@sbpt.org.br](mailto:eventos@sbpt.org.br)

### XIX Congresso da Sociedade Brasileira de Cirurgia Torácica

Data: 27 a 29 de maio de 2015  
Local: Fábrica de Negócios, Fortaleza - Ceará  
Organização: Ikone Eventos  
Informações: 85-3261-1111

### X Curso Nacional de Doenças Intersticiais

7th International Wasog Conference on Diffuse Parenchymal Lung Diseases  
Data: 04 a 06 de junho de 2015  
Local: Centro de Convenções Rebouças, São Paulo/SP  
Informações: 0800616218 ou [eventos@sbpt.org.br](mailto:eventos@sbpt.org.br)



## TESTES DE FUNÇÃO PULMONAR? Easy

### EasyOne



- **ESPIRÔMETRO DIGITAL**
- **ULTRASSÔNICO**
- **CALIBRAÇÃO ANUAL GRATUITA**
- **NÃO PRECISA DE SERINGA DE CALIBRAÇÃO**

Portátil, pesa 300 gramas, cabe no bolso, uso independe do computador.

400 exames com 2 pilhas alcalinas tamanho AA.

4 tipos de testes pulmonares: capacidade vital forçada (FVC), FVC com alça inspiratória (FVL), capacidade vital lenta (SVC) e ventilação voluntária máxima (MVV).

Programa EasyWare com atualização gratuita vitalícia.

Gera relatórios em qualquer impressora.

Memoriza mais de 500 exames no easyone e memória ilimitada no PC.

Exames em tempo real com visualização do sopro no pc.

### EasyOne PRO



- **SISTEMA PORTÁTIL DE ANÁLISES RESPIRATÓRIAS**
- **INCLUI ESPIROMETRIA E TESTES DE CAPACIDADE PULMONAR POR DIFUSÃO DE MONÓXIDO DE CARBONO (DLCO)**

Segue as diretrizes da ATS, simples, eficiente, rápido e confiável. Não necessita de gases de calibração.

Realiza um teste completo de DLCO em apenas 3 minutos. Sem manutenção preventiva, limpeza de sensores, troca de gases, tempo aquecimento e problemas de qualidade.

Tela colorida sensível ao toque.

Manual de operação em português acessível pela tela do aparelho. Preparado para possível módulo de expansão com a medição da capacidade residual funcional (FRC).

SWISS  
MADE

# ÚNICO SPRAY

## formoterol/budesonida<sup>1</sup>



EXCLUSIVO  
CONTADOR  
DE DOSES

FAZ BEM

O programa de saúde e bem-estar  
0800 014 5578 (opção 2)  
[www.programafazbem.com.br](http://www.programafazbem.com.br)

- Controle RÁPIDO e SUSTENTADO da Asma.<sup>1,2</sup>
- ALCANCE DAS PEQUENAS VIAS AÉREAS,  
50% a 70% de partículas finas.<sup>3</sup>
- NÃO PRECISA ser conservado em geladeira.

**Referências bibliográficas:** 1. Morice AH, Peterson S, Beckman O, Kukova Z. Efficacy and safety of a new pressurised metered-dose inhaler formulation of budesonide/formoterol in children with asthma: a superiority and therapeutic equivalence study. *Pulm Pharmacol Ther.* 2008;21(1):152-9. 2. Noonan M, Rosenwasser LJ, Martin P, O'Brien CD, O'Dowd L. Efficacy of budesonide and formoterol in one pressurised metered-dose inhaler in adults and adolescents with moderate to severe asthma: a randomised clinical trial. *Drugs.* 2006;66(17):2235-54. 3. Chambers F, Ludzik A. *In vitro* drug delivery performance of a new budesonide/formoterol pressurized metered-dose inhaler. *Journal of aerosol medicine and pulmonary drug delivery.* 2009 Jun;22(2):113-20.

**VANNAIR® 6/100 mcg/inalação e VANNAIR® 6/200 mcg/inalação (fumarato de formoterol di-hidratado/budesonida) VANNAIR®** (fumarato de formoterol di-hidratado/budesonida) é composto por substâncias que possuem diferentes modos de ação e que apresentam efeitos aditivos em termos de redução da asma do que outros produtos isoladamente. A budesonida é um glicocorticosteróide que tem uma rápida (dentro de horas) e dose-dependente ação antiinflamatória nas vias aéreas e o formoterol é um agonista beta-2-adrenérgico seletivo de início de ação rápido (1-3 minutos) e de longa duração (pelo menos 12 horas). **Indicações:** VANNAIR está indicado no tratamento da asma nos casos em que o uso de uma associação (corticosteróide inalatório com um beta-2 agonista de ação prolongada) é apropriado.

**Contra-indicações:** **Hipersensibilidade a budesonida, ao formoterol ou a outros componentes da fórmula. Cuidados e Advertências:** Advertências: É recomendado que a dose seja titulada quando o tratamento de longo prazo é descontinuado e este não deve ser interrompido abruptamente. Para minimizar o risco de candidíase orofaríngea, o paciente deve ser instruído a lavar a boca com água após administrar as inalações de VANNAIR. Uma deterioração súbita e progressiva do controle da asma é um risco potencial e o paciente deve procurar suporte médico. Pacientes que necessitaram de terapia corticosteróide de alta dose emergencial ou tratamento prolongado de altas doses recomendadas de corticosteróides inalatórios podem exibir sinais e sintomas de insuficiência adrenal quando expostos a situações de estresse grave. Administração de corticosteróide sistêmico adicional deve ser considerada durante situações de estresse ou cirurgia eletiva. VANNAIR deve ser administrado com cautela em pacientes com graves alterações cardiovasculares (incluindo anomalias do ritmo cardíaco), diabetes mellitus, hipocalémia não tratada ou tireotoxicose. Pacientes com prolongamento do intervalo QTc devem ser cuidadosamente observados (para maiores informações vide bula completa do produto). **Uso durante a gravidez e a lactação:** categoria C de risco de gravidez. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. A administração de VANNAIR em mulheres lactantes deve ser apenas considerada se os benefícios esperados para a mãe superarem qualquer possível risco para a criança (para maiores informações vide bula completa do produto). **Interações medicamentosas:** o metabolismo da budesonida é mediado principalmente pela CYP3A4, uma subfamília do citocromo P450. Portanto, inibidores desta enzima, como o cetoconazol ou suco de grapefruit (pomelo), podem aumentar a exposição sistêmica à budesonida. A cimetidina apresenta um leve efeito inibidor sobre o metabolismo hepático da budesonida. Fármacos como a procainamida, fenotiazina, agentes antihistamínicos (terfenadina), inibidor da monoaminooxidase (MAO) e antidepressivos tricíclicos foram relacionados com um intervalo QTc prolongado e um aumento do risco de arritmia ventricular. **Os bloqueadores beta-adrenérgicos (incluindo os colírios oftálmicos) podem atenuar ou inibir o efeito do formoterol** (para maiores informações vide bula completa do produto). **Reações adversas:** as reações adversas que foram associadas à budesonida ou ao formoterol são apresentadas a seguir. **Comum:** palpitações, candidíase na orofaringe, cefaléia, tremor, leve irritação na garganta, tosse, rouquidão. **Incomum:** taquicardia, náusea, cãibras musculares, tontura, agitação, ansiedade, nervosismo, perturbações do sono. (para outras reações adversas, vide bula completa do produto). **Posologia:** a dose de VANNAIR deve ser individualizada conforme a gravidade da doença. Quando for obtido o controle da asma, a dose deve ser titulada para a menor dose que permita manter um controle eficaz dos sintomas. **VANNAIR® 6/100 mcg/inalação:** **Adultos (a partir de 18 anos de idade):** 2 inalações uma ou duas vezes ao dia. Em alguns casos, uma dose máxima de 4 inalações duas vezes ao dia pode ser requerida como dose temporária de manutenção durante a piora da asma. **Adolescentes (12-17 anos):** 2 inalações uma ou duas vezes ao dia. Durante a piora da asma a dose pode temporariamente ser aumentada para o máximo de 4 inalações duas vezes ao dia. **Crianças (6-11 anos):** 2 inalações duas vezes ao dia. Dose máxima diária: 4 inalações. **VANNAIR® 6/200 mcg/inalação:** **Adultos (a partir de 18 anos de idade):** 2 inalações uma ou duas vezes ao dia. Em alguns casos, uma dose máxima de 4 inalações duas vezes ao dia pode ser requerida como dose temporária de manutenção durante a piora da asma. **Adolescentes (12-17 anos):** 2 inalações uma ou duas vezes ao dia. Durante a piora da asma a dose pode temporariamente ser aumentada para o máximo de 4 inalações duas vezes ao dia. **Instruções de Uso:** vide bula completa do produto. **Superdose:** A superdosagem de formoterol irá provavelmente provocar efeitos típicos dos agonistas beta-2-adrenérgicos: tremor, cefaléia, palpitações e taquicardia. Poderá igualmente ocorrer hipotensão, acidose metabólica, hipocalémia e hiperglicemias. Pode ser indicado um tratamento de suporte e sintomático. A administração de uma dose de 90 mcg durante três horas em pacientes com obstrução brônquica aguda e quando administrada três vezes ao dia como um total de 54 mcg/dia por 3 dias para a estabilidade asmática não suscitou quaisquer problemas de segurança. Não é esperado que uma superdosagem aguda da budesonida, mesmo em doses excessivas, constitua um problema clínico. Quando utilizado cronicamente em doses excessivas, podem ocorrer efeitos glicocorticosteróides sistêmicos (para informações de superdosagem grave vide bula completa do produto). **Apresentações:** **VANNAIR® 6/100 mcg/inalação:** Aerossol bucal 6/100 mcg/inalação em embalagem com 1 tubo contendo 120 doses. **USO ADULTO E PEDIÁTRICO.** **VANNAIR® 6/200 mcg/inalação:** Aerossol bucal 6/200 mcg/inalação em embalagem com 1 tubo contendo 120 doses. **USO ADULTO. USO POR INALAÇÃO ORAL. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.** Para maiores informações, consulte a bula completa do produto. (VAN005), AstraZeneca do Brasil Ltda., Rod. Raposo Tavares, Km 26,9 - Cotia - SP - CEP 06707-000 Tel.: 0800-0145578. [www.astrazeneca.com.br](http://www.astrazeneca.com.br)

Vannair®. MS – 1.1618.0234

**Relvar® Ellipta® (trifenatato de vilanterol/furoato de fluticasona) INDICAÇÕES:** Relvar® está indicado no tratamento de manutenção da asma cujo uso do produto em combinação (corticosteroide inalatório e um agonista seletivo do receptor beta2 adrenérgico de ação prolongada) é apropriado: pacientes não adequadamente controlados com corticosteroide inalatório e quando necessário agonista seletivo do receptor beta2 adrenérgico de curta ação; e no tratamento sintomático da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). **POSOLOGIA:** Relvar® deve ser utilizado regularmente, mesmo quando os pacientes estejam assintomáticos. Pacientes devem ser reavaliados regularmente para o adequado ajuste posológico e controle da asma. Asma (Adultos e adolescentes com 12 anos de idade ou mais): 25/100 ou 25/200mcg - uma inalação, uma vez ao dia. DPOC (Adultos acima de 18 anos): 25/100mcg - uma inalação, uma vez ao dia. A dose de 25/200mcg não é indicada para pacientes com DPOC. Após a inalação, o paciente deve lavar a boca com água, sem engolir. **CONTRAINDICAÇÕES:** o uso de Relvar® é contraindicado em pacientes com alergia grave à proteína do leite ou que tenham hipersensibilidade conhecida a qualquer componente da fórmula. **PRECAUÇÕES:** Relvar® não deve ser usado no alívio dos sintomas agudos. Nesta circunstância, deve ser utilizado um broncodilatador de ação rápida. O aumento do uso de agonistas de receptores adrenérgicos β2 de ação rápida para alívio dos sintomas indica deterioração do controle da asma e o paciente deve ser reavaliado pelo médico. O tratamento com Relvar® não deve ser suspenso sem a supervisão de um médico uma vez que os sintomas podem reaparecer após a interrupção. Eventos adversos relacionados à asma e exacerbações podem ocorrer durante o tratamento com Relvar® Ellipta®. Os pacientes devem ser orientados a continuar o tratamento, mas devem procurar um médico se os sintomas de asma permanecerem não controlados ou piorarem após o início do tratamento com Relvar® Ellipta®. Pode ocorrer broncoespasmo paradoxal, com aumento imediato no chiado após a dose. Este sintoma deve ser tratado imediatamente com a inalação de um broncodilatador de ação rápida. Relvar® deve ser interrompido imediatamente, o paciente avaliado e aplicado tratamento alternativo, se necessário. Deve ser usado com cautela em pacientes com doença cardiovascular grave, tuberculose pulmonar ou em pacientes com infecções crônicas ou não tratadas. Em pacientes com insuficiência hepática moderada a grave, a dose 25/100mcg deve ser a dose máxima utilizada e os pacientes devem ser monitorizados quanto a reações adversas sistêmicas relacionadas com corticosteroídes. Deve haver monitoramento dos pacientes com DPOC, pois há possibilidade de desenvolvimento de pneumonia e as características clínicas de tais infecções se sobrepõem aos sintomas de exacerbações da DPOC. O tratamento deve ser reavaliado neste caso. Relvar® 25/200mcg não é indicado para pacientes com DPOC por não haver benefício adicional em comparação com a dose de 25/100mcg, e por existir um potencial aumento de risco de reações adversas relacionadas com corticosteroídes sistêmicos. A incidência de pneumonia em pacientes com asma foi mais comum na dose de 25/200mcg. Este medicamento contém LACTOSE. Pode haver aumento dos níveis de glicose no sangue em pacientes diabéticos, por isso é necessário ter cautela na prescrição de Relvar® em pacientes com histórico de diabetes mellitus. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** Interações medicamentosas clinicamente significativas, causadas pelo furoato de fluticasona ou trifenatato de vilanterol em doses clínicas, são consideradas improváveis devido às baixas concentrações plasmáticas atingidas após a inalação. O uso concomitante de β-bloqueadores seletivos e não-seletivos deve ser evitado, a menos que existam razões suficientes para associação destes. Relvar® não deve ser usado em associação com outros β2-adrenérgicos de longa ação. Deve-se tomar cuidado ao coadministrar com inibidores potentes do CYP3A4 (p. ex cetoconazol e ritonavir), pois há a possibilidade de aumento da exposição sistêmica tanto ao furoato de fluticasona quanto ao vilanterol, o que pode causar aumento das reações adversas. O aumento da exposição ao trifenatato de vilanterol não foi associado ao prolongamento do intervalo QTc ou ao aumento nos efeitos sistêmicos relacionados à beta-agonistas na frequência cardíaca e potássio no sangue. **GRAVIDEZ E LACTAÇÃO:** O uso somente deve ser considerado se o benefício esperado para a mãe for maior do que qualquer possível risco para o feto. Há informações limitadas sobre a excreção de furoato de fluticasona ou trifenatato de vilanterol e/ou seus metabólitos no leite humano. Entretanto, outros corticosteroídes e beta2-agonistas são detectados no leite humano. **REAÇÕES ADVERSAS** Muito Comuns: nasofaringite, cefaleia. Comuns: Infecção do trato respiratório superior, bronquite, gripe, candidíase oral e de garganta, dor orofaríngea, sinusite, faringite, rinite, tosse, disfonia, dor abdominal, artralgia, dor nas costas, febre, pneumonia, fraturas. Incomuns: Extrassistóle. **SUPERDOSAGEM:** Uma superdosagem de Relvar® pode produzir sinais e sintomas devido às ações dos componentes individuais presentes na formulação. Os sintomas que podem ocorrer com uso de quaisquer corticosteroídes inalatórios (ex.. furoato de fluticasona) em altas doses incluem: Síndrome de Cushing, supressão do eixo HPA, diminuição da densidade mineral óssea, retardo no crescimento em crianças e adolescentes, catarata e glaucoma e mais raramente hiperatividade psicomotora, ansiedade e depressão principalmente em crianças. Não há tratamento específico para superdosagem com o Relvar®. No caso de superdosagem, o paciente deve receber tratamento auxiliar com monitoramento adequado, se necessário. Um tratamento adicional deve ser clinicamente indicado ou deve ser feito conforme recomendado pelo centro nacional de intoxicação. Para dados completos sobre a segurança do medicamento, a bula na íntegra deverá ser consultada e poderá ser solicitada à empresa através do Serviço de Informação Médica da GSK (0800 701 22 33 ou sim.brasil@gsk.com) VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. Reg. MS 1.0107.0299. mBL\_Relvar\_poinalação\_EU\_L0129\_VPS02.

**CONTRAINDICAÇÕES:** o uso de Relvar® é contraindicado em pacientes com alergia grave à proteína do leite ou que tenham hipersensibilidade conhecida a qualquer componente da fórmula.

**INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** Relvar® não deve ser usado em associação com outros β2-adrenérgicos de longa ação. Deve-se tomar cuidado quando coadministrar o Relvar® com fortes inibidores CYP3A4.

**INDICAÇÃO:** Relvar® está indicado no tratamento de manutenção da asma cujo uso do produto em combinação (corticosteroide inalatório e um agonista seletivo do receptor beta2 adrenérgico de ação prolongada) é apropriado: pacientes não adequadamente controlados com corticosteroide inalatório e quando necessário agonista seletivo do receptor beta2 adrenérgico de curta ação; e no tratamento sintomático da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).

Material distribuído exclusivamente para profissionais de saúde habilitados a prescrever ou dispensar medicamentos. Recomenda-se a leitura da bula e da monografia do produto antes da prescrição de qualquer medicamento. Mais informações à disposição sob solicitação ao Serviço de Informação Médica. Para notificar eventos adversos ocorridos durante o uso de medicamentos da GlaxoSmithKline, entre em contato diretamente com o Departamento de Farmacovigilância da empresa pelo e-mail [farmacovigilancia@gsk.com](mailto:farmacovigilancia@gsk.com) ou com o representante do grupo de empresas GSK.

# RELVAR® ELLIPTA®

(furoato de fluticasona / trifénatato de vilanterol)

*24h de eficácia em 1 click.<sup>1</sup>*

## Chegou!

- **24h de eficácia sustentada<sup>1,2,3</sup>**
- **Dose única diária<sup>1</sup>**
- **Fácil de usar<sup>1,4,5</sup>**
- **Nova combinação ICS/LABA para o tratamento da Asma e DPOC<sup>1</sup>**

**24h**  
de eficácia<sup>1</sup>

**1 click**  
1X ao dia<sup>1</sup>



100/25mcg<sup>1</sup>



200/25mcg<sup>1</sup>

**Reações adversas comuns:** cefaleia, pneumonia, candidíase oral e de garganta.<sup>1</sup>

**Reação adversa incomum:** extrassístoles.<sup>1</sup>

**Precauções:** recomenda-se cautela ao administrar Relvar® em pacientes com doença cardiovascular grave, tuberculose pulmonar ou com infecções crônicas ou não tratadas.<sup>1</sup>

**Referências Bibliográficas:** 1. RELVAR® ELLIPTA® (furoato de fluticasona/trifénatato de vilanterol). Bula do produto. 2. BLECKER, ER. et al. Fluticasone furoate/vilanterol 100/25mcg compared with fluticasone furoate 100mcg in asthma: a randomized trial. *JACI in Practice*, HZA106827 Final draft, 2013. 3. BOSCHIA, JA. et al. Effect of once-daily fluticasone furoate/vilanterol on 24-hour pulmonary function in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, three-way, incomplete block, crossover study. *Clinical Therapeutics*, 34(8): 1655-66, 2012. 4. RILEY, J. et al. Use of a new dry powder inhaler to deliver umeclidinium/vilanterol in the treatment of COPD. In: ERS, 23, 2013, Barcelona. Abs. P4145. Disponível em: <[https://www.ersnetsecure.org/public/prg\\_congres\\_abstract?ww\\_i\\_presentation=63459](https://www.ersnetsecure.org/public/prg_congres_abstract?ww_i_presentation=63459)>. Acesso em: 1 jul. 2014. 5. SVEDSATER, H. et al. Qualitative assessment of attributes and ease of use of the ELLIPTA™ dry powder inhaler for delivery of maintenance therapy for asthma and COPD. *BMC Pulmonary Medicine*, 13(72): 1-14, 2013.