



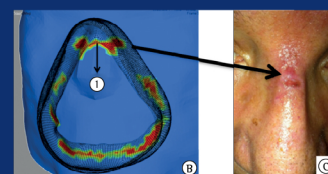
Jornal Brasileiro de Pneumologia

Publicação Bimestral

J Bras Pneumol. v.40, número 6, p. 589-688 Novembro/Dezembro 2014

PUBLICAÇÃO OFICIAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

DESTAQUE



Interface para ventilação não invasiva

Editorial:

Parceria com a Sociedade Portuguesa de Pneumologia
António Morais,
Carlos Robalo Cordeiro

ASMA

Diferenças entre os sexos na percepção de asma e sintomas respiratórios em uma amostra populacional em quatro cidades brasileiras

Eficácia e segurança da associação fluticasona/formoterol em cápsula única em pacientes com asma persistente: estudo de não inferioridade

HIPERTENSÃO PULMONAR

Disfunção ventricular esquerda em pacientes com suspeita de hipertensão arterial pulmonar

PEDIATRIA

Aspectos epidemiológicos e fatores de risco para sibilância no primeiro ano de vida

Effects of home-based respiratory muscle training in children and adolescents with chronic lung disease

SONO

O impacto do tipo de máscara na eficácia e na adesão ao tratamento com pressão positiva contínua nas vias aéreas da apneia obstrutiva do sono

TABAGISMO

Correlates of experimentation with smoking and current cigarette consumption among adolescents

UTI

Quantitative culture of endotracheal aspirate and BAL fluid samples in the management of patients with ventilator-associated pneumonia: a randomized clinical trial

VENTILAÇÃO NÃO INVASIVA

Facial pressure zones of an oronasal interface for noninvasive ventilation: a computer model analysis

Free Full Text in English

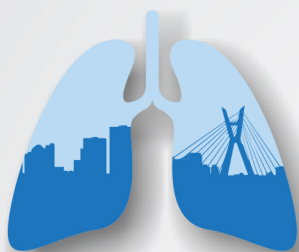
www.jornaldepneumologia.com.br

EVENTOS SBPT 2015

Inscrições abertas

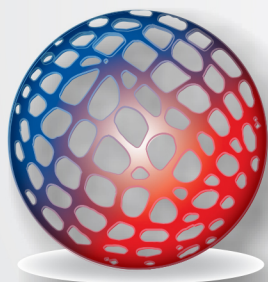


PROGRAME-SE



XVI CURSO NACIONAL DE ATUALIZAÇÃO EM PNEUMOLOGIA

Centro de Convenções Rebouças - São Paulo - 16 a 18 de abril de 2015



7th International Wasog Conference
on Diffuse Parenchymal Lung Diseases.

VAGAS
LIMITADAS

10th Brazilian Thoracic Society course on ILD

Rebouças Convention Center • São Paulo - Brazil - June 4th - 6th - 2015



X CONGRESSO BRASILEIRO DE ASMA
VI CONGRESSOS BRASILEIROS DE DPOC E TABAGISMO
XVI CONGRESSO PAULISTA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

12 a 15 de agosto de 2015

Centro de Convenções João Doria - Campos do Jordão - SP

Mais Informações pelo site: www.sbpt.org.br



Publicação Bimestral

J Bras Pneumol. v.40, número 6, p. 589-688 Novembro/Dezembro 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 e
www.scielo.br/jbpneu



ISI Web of KnowledgeSM

SCOPUS

SciELO^{Brazil}

INDEX COPERNICUS
INTERNATIONAL



Editor Chefe

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

Editores Executivos

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

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

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

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

Editores Associados

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

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

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

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

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

Ilma Aparecida Paschoal – Universidade de Campinas, Campinas, SP

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

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

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

Conselho Editorial

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

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

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

Antonio Segorbe Luis – Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gustavo Rodrigo – Departamento de Emergência, Hospital Central de las Fuerzas Armadas, Montevideo, Uruguay

Irma de Godoy – Universidade Estadual Paulista, Botucatu, SP

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Marc Miravittles – Hospital Clinic, Barcelona, España

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

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

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, Canada

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

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, Canada

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. E-mail: sbpt@sbpt.org.br

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

Diretoria da SBPT (Biênio 2013-2014):

Presidente: Jairo Sponholz 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: Emilio Pizzichini (SC)
Diretor de Ensino e Exercício Profissional: Alberto Cukier (SP)
Diretor de Comunicação: Marcelo Alcântara Holanda (CE)
Presidente do Congresso SBPT 2014: José Miguel Chatkin (RS)
Presidente Eleito (Biênio 2015/2016): Renato Maciel (MG)
Presidente do Conselho Deliberativo: Roberto Stirbulov (SP)

CONSELHO FISCAL:

Efetivos: Carlos Alberto Gomes dos Santos (ES), Clóvis Botelho (MT), Saulo Maia Davila Melo (SE)
Suplentes: Maurício Meireles Góes (MG), Ângelo Ferreira da Silva (SC), Valéria Maria Augusto (MG)

COORDENADORES DOS DEPARTAMENTOS DA SBPT:

Ações Programáticas - Alcindo Cerci Neto (PR)
Cirurgia Torácica - Darcy Ribeiro Pinto Filho (RS)
Distúrbios Respiratórios do Sono - Gleison Marinho Guimarães (RJ)
Endoscopia Respiratória - Viviane Rossi (SP)
Função Pulmonar - João Marcos Salge (SP)
Imagem - Alexandre Dias Mançano
Patologia Pulmonar - Rimarcs Gomes Ferreira (SP)
Pesquisa Clínica - Oliver Augusto Nascimento (SP)
Pneumologia Pediátrica - Paulo Cesar Kussek (PR)
Residência Médica - Alberto Cukier (SP)

COORDENADORES DAS COMISSÕES CIENTÍFICAS DA SBPT:

Asma - Marcia Margareth Menezes Pizzichini (SC)
Câncer Pulmonar - Ilka Lopes Santoro (SP)
Circulação Pulmonar - Daniel Waetge (RJ)
Doença Pulmonar Avançada - Valéria Maria Augusto (MG)
Doenças intersticiais - Mariana Silva Lima (SP)
Doenças Respiratórias Ambientais e Ocupacionais - Hermano Albuquerque de Castro (RJ)
DPOC - Fernando Luiz Cavalcanti Lundgren (PE)
Epidemiologia - Ricardo de Amorim Corrêa (MG)
Fibrose Cística - Marcelo Bicalho de Fuccio (MG)
Infecções Respiratórias e Micoses - Mara Rúbia Fernandes de Figueiredo (CE)
Pleura - Bernardo H. Maranhão (RJ)
Relações Internacionais - Mauro Musa Zamboni (RJ)
Tabagismo - Luiz Carlos Corrêa da Silva (RS)
Terapia Intensiva - Augusto Manoel de Carvalho Farias (BA)
Tuberculose - Eliana Dias Matos (BA)

SECRETARIA ADMINISTRATIVA DO JORNAL BRASILEIRO DE PNEUMOLOGIA

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

Assistente Editorial: Luana Maria Bernardes Campos. E-mail: jpnemo@jornaldepneumologia.com.br

Tiragem: 1100 exemplares

Distribuição: Gratuita para sócios da SBPT e bibliotecas

Impresso em papel livre de ácidos

APOIO:

Ministério da
Educação

Ministério da
Ciência, Tecnologia
e Inovação

GOVERNO FEDERAL
BRASIL
PAÍS RICO É PAÍS SEM POBREZA

Expediente



EDITORIAL

589 - Revista Portuguesa de Pneumologia e Jornal Brasileiro de Pneumologia – ‘Aquele Abraço’

Portuguese Journal of Pulmonology and Brazilian Journal of Pulmonology – “Aquele Abraço” (A Great Big Hug)

Antônio Moraes, Carlos Robalo Cordeiro

ARTIGOS ORIGINAIS / ORIGINAL ARTICLES

591 - Diferenças entre os sexos na percepção de asma e sintomas respiratórios em uma amostra populacional em quatro cidades brasileiras

Gender differences in the perception of asthma and respiratory symptoms in a population sample of asthma patients in four Brazilian cities

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

599 - Eficácia e segurança da associação fluticasona/formoterol em cápsula única em pacientes com asma persistente: estudo de não inferioridade

Efficacy and safety of the single-capsule combination of fluticasone/formoterol in patients with persistent asthma: a non-inferiority trial

Marti Antilla, Fábio Castro, Álvaro Cruz, Adalberto Rubin, Nelson Rosário, Rafael Stelmach

609 - Disfunção ventricular esquerda em pacientes com suspeita de hipertensão arterial pulmonar

Left ventricular dysfunction in patients with suspected pulmonary arterial hypertension

Francisca Gavilanes, José Leonidas Alves Jr, Caio Fernandes, Luis Felipe Lopes Prada, Carlos Viana Poyares Jardim, Luciana Tamie Kato Morinaga, Bruno Arantes Dias, Susana Hoette, Rogerio Souza

617 - Aspectos epidemiológicos e fatores de risco para sibilância no primeiro ano de vida

Epidemiological aspects of and risk factors for wheezing in the first year of life

Hamilton Rosendo Fogaça, Fernando Augusto de Lima Marson, Adyléia Aparecida Dalbo Contrera Toro, Dirceu Solé, José Dirceu Ribeiro

626 - Effects of home-based respiratory muscle training in children and adolescents with chronic lung disease

Efeitos do treinamento muscular respiratório domiciliar em crianças e adolescentes com doença pulmonar crônica

Iván Rodríguez, Daniel Zenteno, Carlos Manterola

634 - Correlates of experimentation with smoking and current cigarette consumption among adolescents

Correlatos de experimentação e consumo atual de cigarros entre adolescentes

Amanda Gimenes Bonilha, Antonio Ruffino-Netto, Mayara Piani Sicchieri, Jorge Alberto Achcar, Antonio Luiz Rodrigues-Júnior, José Baddini-Martinez

643 - Quantitative culture of endotracheal aspirate and BAL fluid samples in the management of patients with ventilator-associated pneumonia: a randomized clinical trial

Cultura quantitativa de amostras de aspirado endotraqueal e lavado broncoalveolar no manejo de pacientes com pneumonia associada à ventilação mecânica: um ensaio clínico randomizado

Ricardo de Amorim Corrêa, Carlos Michel Luna, José Carlos Fernandez Versiani dos Anjos, Eurípedes Alvarenga Barbosa, Cláudia Juliana de Rezende, Adriano Pereira Rezende, Fernando Henrique Pereira, Manoel Otávio da Costa Rocha



Sumário/Contents

652 - Facial pressure zones of an oronasal interface for noninvasive ventilation: a computer model analysis

Pontos de tensão de uma interface oronasal para ventilação não invasiva: uma análise através de um modelo computacional

Luana Souto Barros, Pedro Talaia, Marta Drummond, Renato Natal-Jorge

ARTIGO DE REVISÃO / REVIEW ARTICLE

658 - O impacto do tipo de máscara na eficácia e na adesão ao tratamento com pressão positiva contínua nas vias aéreas da apneia obstrutiva do sono

Impact of the type of mask on the effectiveness of and adherence to continuous positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnea

Rafaela Garcia Santos de Andrade, Vivien Schmeling Piccin, Juliana Araújo Nascimento, Fernanda Madeiro Leite Viana, Pedro Rodrigues Genta, Geraldo Lorenzi-Filho

RELATO DE CASO / CASE REPORT

669 - Infected tracheal diverticulum: a rare association with alpha-1 antitrypsin deficiency

Divertículo da traqueia infectado: um caso de associação rara com deficiência de alfa-1-antitripsina

Beatriz Amaral, Sônia Silva, Salvato Feijó

CARTAS AO EDITOR / LETTER TO THE EDITOR

673 - A six-minute step test protocol for the investigation of dyspnea

Um protocolo de teste do grau de seis minutos para a investigação de dispneia

Aline Aparecida Simsic, Ada Clarice Gastaldi, José Baddini-Martinez

675 - O objetivo da preservação dos nervos intercostais na toracotomia

Preserving the intercostal nerves as a goal in thoracotomy

Roberto de Menezes Lyra

ÍNDICE REMISSIVO DE ASSUNTOS DO V.40 (1-6) / SUBJECT INDEX FOR V.40 (1-6)

677 - Índice remissivo de assuntos do volume 40 (1-6), 2014

ÍNDICE REMISSIVO DE AUTORES DO V.40 (1-6) / AUTHOR INDEX FOR V.40 (1-6)

680 - Índice remissivo de autores do volume 30 (1-6), 2014

RELAÇÃO DOS REVISORES DO V.40 (1-6) / REVIEWERS FOR V.40 (1-6)

686 - Relação de revisores

Revista Portuguesa de Pneumologia e Jornal Brasileiro de Pneumologia – ‘Aquele Abraço’

Portuguese Journal of Pulmonology and Brazilian Journal of Pulmonology – “*Aquele Abraço*” (A Great Big Hug)

António Morais, Carlos Robalo Cordeiro

Neste momento em que ambas as revistas – o Jornal Brasileiro de Pneumologia, da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, e a Revista Portuguesa de Pneumologia (RPP), da Sociedade Portuguesa de Pneumologia (SPP) – estão numa fase de internacionalização e de crescente reconhecimento no contexto do grupo de publicações dedicadas à patologia respiratória, encontrando-se ambas indexadas e com coeficientes de impacto, isso constitui, em nossa opinião, a oportunidade para intensificar os laços com aqueles de quem nos sentimos mais próximos. Efetivamente, o objetivo central da RPP é o de promover uma maior visibilidade e impacto da investigação académica respiratória portuguesa e de criar condições para ser considerada uma revista relevante, no sentido de que os vários grupos de investigação internacional a possam considerar como um órgão credível e interessante para a publicação e divulgação da sua investigação.^(1,2) Esse objetivo é a razão das alterações que temos efetuado na RPP, nomeadamente com um predomínio editorial da língua inglesa, de forma a facilitar o acesso global ao seu conteúdo. Paralelamente, é nosso propósito intensificar as relações com as revistas das sociedades com quem temos relações mais estreitas, preferencialmente com aquelas de língua oficial portuguesa e com as de língua espanhola. O Brasil tem aqui um lugar primordial, por razões óbvias: falamos a mesma língua, temos em grande parte os mesmos nomes e as mesmas origens, pertencemos a sociedades internacionais comuns e cooperamos de forma estreita na Comunidade de Países de Língua Oficial Portuguesa. Além disso, existe na comunidade respiratória portuguesa um especial interesse na investigação brasileira e nos autores dessa proveniência que mais se destacam a nível internacional, o que se repercute na consulta regular das publicações de origem brasileira por parte de um número significativo de pneumologistas portugueses. Adicionalmente, o maior número de artigos internacionais

publicados na RPP é de origem brasileira, tendo sido publicados nos anos de 2012–13 um total de 11 artigos com essa proveniência.⁽³⁾ Para além de um óbvio predomínio de artigos originais de diferentes temas de patologia respiratória e de diferentes grupos de investigação brasileiros, foram igualmente objeto de publicação artigos de outra tipologia, como, por exemplo, editoriais, a pedido da direção da revista.⁽⁴⁾ Verifica-se também que tem origem no Brasil o maior número de acessos ao sítio da RPP.⁽³⁾

A história das publicações científicas da pneumologia portuguesa iniciou-se em 1969 com a publicação da “Pneumologia-Revista Portuguesa de Patologia Respiratória”, com edição e propriedade da Clínica de Doenças Pulmonares da Faculdade de Medicina de Lisboa, cerca de cinco anos antes da institucionalização da Sociedade Portuguesa de Patologia Respiratória (SPPR), primeira designação da SPP. Tratava-se de uma revista trimestral, bilingue (português-inglês), cujo diretor era o insigne Professor Thomé George Villar. Fruto da carreira e da reputação internacional do seu diretor, a revista adotava um modelo inspirado nas revistas internacionais mais conceituadas, englobando nomeadamente a língua inglesa, a par do português, como língua oficial da revista, o que traduz a noção que tal seria essencial para a visibilidade e o impacto das publicações nacionais. Em 1978, essa revista foi substituída pela denominada “Medicina Torácica”, também com periodicidade trimestral e sob a mesma direção. Em 1980, era publicado o primeiro número do órgão oficial da SPPR, designado por “Arquivos da SPPR”, dirigido por outra das maiores figuras da pneumologia nacional, o Professor António José Robalo Cordeiro. Após mais de 30 anos, no decorrer dos quais se adotou a atual designação de “Revista Portuguesa de Pneumologia”, foram tomadas pelos vários editores e conselhos editoriais as decisões que permitiram à RPP encontrar-se no presente momento num lugar de liderança no contexto das publicações

médicas nacionais, das quais foram absolutamente determinantes sua indexação à PubMed em 2003, a primeira edição com tradução em inglês em 2005, a adesão à plataforma Elsevier em 2010, e a obtenção do primeiro fator de impacto em 2011. Efetivamente, no passado mês de Julho, a RPP recebeu pela quarta vez consecutiva por parte da Thomson Reuters-ISI *Web of Knowledge*, um fator de impacto, mais concretamente, o valor de 0,855. A RPP é hoje uma publicação bimestral, encontrando-se aberta à publicação de artigos originais, de investigação básica ou clínica, submetidos a uma avaliação rigorosa por parte do seu conselho editorial e do sistema *peer review*, de acordo com o seu estatuto.

Após vários anos de contacto permanente entre os conselhos editoriais do Jornal Brasileiro de Pneumologia e da RPP e das respectivas sociedades, os seus atuais responsáveis decidiram iniciar uma colaboração mais estreita, que se traduzirá por uma informação mais ativa e direta dos conteúdos de cada uma das revistas aos sócios de ambas as sociedades, para além do estímulo de publicações que resultem de parcerias entre grupos de investigação de ambos os países. Esta estratégia, estamos certos, permitirá uma maior visibilidade e um maior impacto dos conteúdos publicados em cada uma das revistas, para além de uma sinergia na colaboração entre investigadores dos dois países.

Parafraseando o grande poeta e cantor brasileiro Chico Buarque de Holanda, numa mensagem cantada enviada ao povo português na altura da revolução de abril de 1974 (ano da constituição da SPPR que deu origem à SPP), e agora noutro contexto, “*sei que há léguas a nos separar, tanto mar, tanto mar, sei também quanto é preciso navegar, navegar ...*”, e este “abraço” será, estamos certos, extraordinariamente profícuo.

António Morais

**Editor-Chefe da Revista Portuguesa de
Pneumologia, Lisboa, Portugal**

Carlos Robalo Cordeiro

**Presidente da Sociedade Portuguesa de
Pneumologia, Lisboa, Portugal**

Referências

1. Winck JC, Morais A. Shaping the future of the Portuguese Journal of Pulmonology. *Rev Port Pneumol*. 2011;17(1):1-2. [http://dx.doi.org/10.1016/S0873-2159\(11\)70001-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0873-2159(11)70001-0)
2. Morais A. Impact factor 0.562--the ultimate goal or the next step forward? *Rev Port Pneumol*. 2013;19(5):189. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rppneu.2013.07.002>
3. Morais A. What we have accomplished and what we can achieve. *Rev Port Pneumol*. 2014;20(2):55-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rppneu.2014.02.003>
4. Lorenzi-Filho G, Genta PR, Drager L. Obstructive sleep apnea and surgery: wake up for the problem! *Rev Port Pneumol*. 2013;19(4):142-3. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rppneu.2013.06.002>

Diferenças entre os sexos na percepção de asma e sintomas respiratórios em uma amostra populacional em quatro cidades brasileiras*

Gender differences in the perception of asthma and respiratory symptoms in a population sample of asthma patients in four Brazilian cities

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

Resumo

Objetivo: Avaliar o impacto da asma em relação ao sexo em uma amostra populacional de pacientes asmáticos no Brasil. **Métodos:** Foram entrevistados pessoalmente 400 pacientes asmáticos com idade > 12 anos de uma amostra probabilística nacional por contato telefônico nas cidades de São Paulo, Rio de Janeiro, Curitiba e Salvador. Os indivíduos responderam um questionário de 53 questões relacionadas com cinco domínios da asma: sintomas; impacto da asma na vida; percepção do controle da asma; exacerbações; tratamento e medicação.

Resultados: Dos 400 pacientes entrevistados, 272 (68%) eram do sexo feminino. Em relação aos sintomas respiratórios, uma maior proporção de mulheres relatou se sentir extremamente incomodada com seus sintomas (tosse com secreção, sensação de aperto no peito, tosse/falta de ar/sensação de aperto no peito durante exercícios, falta de ar noturna e tosse noturna) do que os homens. Sintomas diurnos, como tosse, falta de ar, chiado e sensação de aperto no peito, foram mais comuns nas mulheres que nos homens. Além disso, a asma interferiu mais frequentemente nos esforços físicos normais, atividades sociais, durante o sono e na vida em geral nas mulheres. Sobre o impacto da asma na qualidade de vida, as mulheres relataram mais frequentemente que os homens que a asma causava uma sensação de falta de controle sobre a própria vida e que eram afetadas na forma como se sentiam em relação a si mesmas. **Conclusões:** As mulheres asmáticas apresentam mais sintomas e são mais afetadas em suas atividades diárias e qualidade de vida.

Descritores: Asma/diagnóstico; Asma/prevenção & controle; Qualidade de vida.

Abstract

Objective: To evaluate the impact of asthma, by gender, in a population sample of asthma patients in Brazil.

Methods: We conducted face-to-face interviews with 400 subjects (> 12 years of age) included in a national probability telephone sample of asthma patients in the Brazilian state capitals of São Paulo, Rio de Janeiro, Curitiba, and Salvador. Each of those 400 subjects completed a 53-item questionnaire that addressed five asthma domains: symptoms; impact of asthma on quality of life; perception of asthma control; exacerbations; and treatment/medication.

Results: Of the 400 patients interviewed, 272 (68%) were female. In relation to respiratory symptoms, the proportion of women reporting extremely bothersome symptoms (cough with sputum, tightness in the chest, cough/shortness of breath/tightness in the chest during exercise, nocturnal shortness of breath, and nocturnal cough) was greater than was that of men. Daytime symptoms, such as cough, shortness of breath, wheezing, and tightness in the chest, were more common among women than among men. Women also more often reported that their asthma interfered with normal physical exertion, social activities, sleep, and life in general. Regarding the impact of asthma on quality of life, the proportion of subjects who reported that asthma caused them to feel that they had no control over their lives and affected the way that they felt about themselves was also greater among women than among men. **Conclusions:** Among women, asthma tends to be more symptomatic, as well as having a more pronounced effect on activities of daily living and on quality of life.

Keywords: Asthma/diagnosis; Asthma/prevention & control; Quality of life.

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

Endereço para correspondência: José Roberto Jardim. Rua Botucatu, 740, 3º andar, Pneumologia EPM/UNIFESP, CEP 04023-062, São Paulo, SP, Brasil. Tel. 55 11 5572-4301. E-mail: jardimpneumo@gmail.com

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 17/6/2014. Aprovado, após revisão, em 29/8/2014.

Introdução

A asma brônquica é uma doença inflamatória crônica caracterizada por limitação ao fluxo de ar reversível espontaneamente ou com tratamento. Essa inflamação também causa um aumento da responsividade das vias aéreas.⁽¹⁾ Essas alterações fisiopatológicas provocam episódios recorrentes de sibilância, dispneia, aperto no peito e tosse, particularmente à noite e pela manhã ao despertar.⁽²⁾

A asma é uma das doenças crônicas mais prevalentes no mundo e a causa de indicação de internação mais frequente na infância.⁽³⁾ No Brasil, a prevalência da asma em crianças e adolescentes aproxima-se de 20% e é elevada em todas as regiões do país.⁽²⁾ Os fatores ambientais, incluindo alérgenos, fumaça de cigarro, poluição do ar e infecções respiratórias virais, estão associados aos sintomas e à gravidade da asma. Alguns fatores, como história familiar, atopia e sexo, também influenciam tanto no desenvolvimento quanto na progressão da asma.⁽⁴⁾

Estudos epidemiológicos atuais sugerem que há uma maior prevalência da asma no sexo masculino antes da puberdade, revertendo depois para uma predominância no sexo feminino.⁽⁵⁾ As mulheres apresentam maiores aumentos na prevalência e mortalidade em decorrência da asma ao longo do tempo,⁽⁶⁾ maior prevalência da hiper-responsividade brônquica,⁽⁷⁾ e utilizam mais frequentemente os serviços de saúde,⁽⁸⁾ incluindo atendimentos de emergência e internações,⁽⁹⁾ além de referirem sintomas respiratórios mais frequentemente⁽¹⁰⁾ e pior qualidade de vida.^(11,12) Como a asma é uma doença tipicamente multifatorial, na qual fatores genéticos, ambientais, fisiopatológicos e imunológicos desempenham um papel sobre a doença, as razões para as diferenças específicas entre os sexos também podem ser múltiplas, tais como diferenças na fisiologia e na patologia das vias aéreas, interferência hormonal sobre as mulheres,⁽¹³⁾ diferenças imunológicas em resposta à vacina de título elevado contra o sarampo,⁽¹⁴⁾ risco de doenças infecciosas na infância⁽¹⁵⁾ e diferenças comportamentais entre homens e mulheres.⁽¹⁶⁾

No Brasil, foi mostrado que há uma maior prevalência da asma⁽¹⁷⁾ e de sibilos respiratórios⁽¹⁸⁾ em meninos em duas faixas etárias, de 6-7 anos e de 10-12 anos.⁽¹⁹⁾ Em dois outros estudos no Brasil, meninas com idade de 13-14 apresentaram mais sintomas respiratórios do que os meninos.^(20,21) Entretanto, ainda há uma escassez de estudos

em relação à frequência de crises, ao impacto da asma e à intensidade dos sintomas que acometem homens e mulheres de modo diferente. Assim, o objetivo do presente estudo foi avaliar, em pacientes asmáticos de uma amostra populacional no Brasil, a possibilidade de diferenças, em relação ao sexo, em cinco domínios da asma: sintomas; impacto da asma na vida; percepção do controle da asma; exacerbações; e tratamento e medicação. Essas informações ampliam o conhecimento sobre a maneira como a asma afeta homens e mulheres, podendo ser úteis para os planos de manejo da doença.

Métodos

O inquérito *Latin America Asthma Insight and Management* foi realizado em cinco países na América Latina (Argentina, Brasil, México, Venezuela e Porto Rico), tendo o mesmo delineamento dos estudos *Asthma Insight and Management* realizados nos Estados Unidos, Europa, Canadá, Ásia e região do Pacífico. O objetivo do inquérito foi investigar a percepção do paciente asmático em relação à sua doença.⁽²²⁾

No Brasil, foram selecionadas 4.545 residências em quatro cidades (São Paulo, Rio de Janeiro, Curitiba e Salvador) utilizando uma amostragem probabilística nacional. Foi realizado um contato telefônico com as residências selecionadas e questionadas sobre quais pessoas tinham asma diagnosticada por um médico. Caso fossem encontradas duas ou mais pessoas asmáticas na residência, apenas uma delas era randomizada para a entrevista. A entrevista pessoal era agendada e foi realizada por entrevistadores profissionais treinados. Ao final, foram entrevistados pessoalmente 400 pacientes (Figura 1) ou os pais/responsáveis daqueles com idade entre 12-17 anos. O questionário consistia de 53 questões relacionadas com cinco domínios principais da asma: 1) sintomas; 2) impacto da asma na vida; 3) percepção do controle da asma; 4) exacerbações; 5) tratamento e medicação. Cada entrevista teve duração de, aproximadamente, 35 minutos.

Cada domínio avaliado no questionário foi relacionado a dois períodos de tempo. Para os últimos 12 meses, foram avaliados a história de exacerbações, sintomas de piora, crises graves, hospitalização, consultas de emergência e consultas regulares ao médico, de acordo com a recordação dos entrevistados. Ainda, em relação ao último ano, questionou-se o impacto da asma na vida



Figura 1 – Fluxograma dos pacientes elegíveis para o estudo.

do paciente, através de questões relacionadas à frequência de faltas na escola ou ao trabalho devido à asma, além de atividades da vida diária que apresentavam limitação devido à asma, a produtividade em dias de crise de asma e a influência da doença sobre a qualidade de vida do paciente. As atividades da vida diária foram avaliadas através de cinco questões que se relacionavam a esportes, recreação, esforço físico, atividades sociais, sono e interferência na vida. O entrevistado pontuou cada uma delas com um escore entre 1 a 4, correspondendo à limitação que a asma provoca na realização dessas atividades (1: muita; 2: um pouco; 3: muito pouca; e 4: nem um pouco).

Foram avaliados a frequência dos sintomas respiratórios diurnos e noturnos, sua relação com as atividades habituais e o uso da medicação de resgate e de manutenção nas últimas quatro semanas. Com essas avaliações, o paciente foi classificado como tendo asma bem controlada, parcialmente controlada e não controlada de acordo com a *Global Initiative for Asthma* (GINA).⁽²²⁾ Esses mesmos parâmetros foram também avaliados em relação ao pior mês dos últimos 12 meses.

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital São Paulo/Universidade Federal de São Paulo, CEP no. 238487 de 05/04/2013.

Análise estatística

Os dados numéricos estão apresentados em média e desvio-padrão, enquanto os categóricos,

em frequência e proporção. Para a comparação de dados categóricos entre os grupos (sexo feminino e masculino), foi utilizado o teste do qui-quadrado e, para comparação das médias, o teste t de Student. A frequência dos sintomas respiratórios foi classificada de 1 a 4, sendo 1 e 4 equivalentes a “todos os dias” e “nunca”, respectivamente. Em relação às questões do impacto da asma no esporte, esforço físico normal, atividades sociais, sono e interferência na vida foi atribuída uma pontuação de 1 a 4, sendo 1 e 4 equivalentes a “asma interferia muito na vida pessoal” e “asma não interferia nem um pouco”, respectivamente. Foi considerado estatisticamente significativo os valores de $p < 0,05$.

Resultados

Foram entrevistados 400 pacientes asmáticos em quatro cidades do Brasil: 191 em São Paulo (47,8%), 144 no Rio de Janeiro (36,0%), 28 em Curitiba (7,0%) e 37 em Salvador (9,2%). Desses pacientes, 128 (32%) eram do sexo masculino e 272 (68%) do sexo feminino. Os dois sexos não diferiram quanto à idade, status tabágico, nível de escolaridade, número de asmáticos no domicílio, fumo passivo, presença de animais domésticos no domicílio e aderência à medicação de manutenção nas últimas quatro semanas (Tabela 1). Em relação ao controle da asma, de acordo com os critérios da GINA, a proporção entre os sexos nos grupos asma controlada (10,2% homens vs. 8,8% mulheres) e asma parcialmente controlada (64,8% homens vs. 52,6% mulheres) foi semelhante; entretanto, foi observada uma maior proporção do sexo feminino no grupo asma não controlada (25,0% homens vs. 38,6% mulheres; $p = 0,02$). Não foi encontrada uma diferença estatisticamente significativa entre os sexos para o uso da medicação de manutenção nas últimas quatro semanas ($p = 0,56$).

A Tabela 2 mostra que as mulheres sentiam-se mais frequentemente incomodadas do que os homens ($p < 0,05$) em relação a tosse com secreção, sensação de aperto no peito, tosse/falta de ar/sensação de aperto no peito durante exercícios e sintomas noturnos (falta de ar e tosse). Em relação à frequência desses sintomas, as mulheres relataram maior frequência de sintomas que os homens (Tabela 3).

Em relação aos homens, as mulheres apresentaram uma maior interferência da asma em esforços físicos normais ($p = 0,005$), atividades

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

Dados	Homens (n = 128)	Mulheres (n = 272)	p
Faixa etária			
12-17 anos (n = 42)	13,8 ± 2,8	13,5 ± 2,2	0,67
18-40 anos (n = 183)	28,7 ± 6,5	29,7 ± 6,2	
> 40 anos (n = 175)	53,8 ± 11,1	53,0 ± 9,8	
Status tabágico			
Fumante	32 (25,0)	64 (23,5)	0,15
Ex-fumante	39 (30,5)	64 (23,5)	
Não fumante	56 (43,8)	143 (52,9)	
Escolaridade			
Analfabeto/ primário incompleto	21 (16,4)	40 (14,8)	0,60
Primário/Ensino fundamental	22 (17,2)	36 (13,3)	
Ensino médio	66 (51,6)	158 (58,3)	
Ensino superior	19 (14,8)	37 (13,7)	
Número de asmáticos no domicílio	1,13 ± 0,36	1,24 ± 0,57	0,06
Fumante passivo na infância	64 (50,0)	139 (51,1)	0,49
Fumante passivo no domicílio	47 (37,0)	90 (33,3)	0,13
Animais domésticos	63 (50,0)	136 (50,0)	0,33

^aValores expressos em n (%) ou média ± dp.**Tabela 2** – Frequência e proporção de asmáticos que consideraram extremamente incômodos os sintomas respiratórios nas últimas quatro semanas, separadas por sexo.^a

Sintomas	Homens (n = 128)	Mulheres (n = 272)	p
Tosse diurna	37 (29,1)	98 (36,7)	0,14
Falta de ar diurna	48 (38,4)	116 (44,1)	0,43
Ofegante/chiado	49 (39,2)	129 (48,5)	0,23
Tosse com secreção	34 (27,2)	92 (36,7)	0,01
Sensação de aperto no peito	34 (28,3)	116 (46,0)	0,005
Tosse/falta de ar/ sensação de aperto no peito durante exercícios	40 (33,3)	110 (43,8)	0,03
Acordar à noite com falta de ar	54 (45,8)	144 (57,6)	0,01
Acordar à noite com tosse	51 (41,1)	138 (55,0)	0,002

^aValores expressos em n (%).

sociais (p = 0,001), durante o sono (p = 0,006) e na vida em geral (p = 0,01), mas não para esportes/recreação (Tabela 4). A proporção de mulheres que concordaram com as afirmações “a asma causa uma sensação de que não tenho controle sobre a própria vida” e “a asma afeta como me sinto com relação a mim mesma” foi significativamente maior que a de homens (Tabela 5).

Discussão

Nossos resultados sugerem que as mulheres asmáticas sofrem maior impacto e frequência em seus sintomas respiratórios e apresentam mais frequentemente limitações na vida diária provocadas pela asma do que os homens. Essas diferenças vêm sendo alvo de muitas pesquisas, as quais investigam os mecanismos fisiológicos, psicológicos e ambientais relacionados à asma. Ao contrário do que é descrito na literatura, não foram encontradas diferenças na prevalência da asma entre os sexos mesmo após a estratificação em três diferentes faixas etárias.

É descrito que a asma, até a faixa dos 10-12 anos, é mais prevalente nos meninos e, após a puberdade, passa a ser mais frequente entre as meninas. Não foi possível avaliar qual foi o comportamento dos asmáticos em relação à idade, pois a amostra foi composta de indivíduos com idade superior a 12 anos.

A maior prevalência da asma entre as mulheres durante seus anos reprodutivos coincide com o aumento da hiper-responsividade brônquica.⁽²³⁾ Aproximadamente 20-40% das mulheres asmáticas

Tabela 3 – Pontuação dos sintomas respiratórios durante o pior mês dos últimos 12 meses por sexo (1: todos os dias; 4: nunca).^a

Sintomas	Homens (n = 128)	Mulheres (n = 272)	p
Tosse diurna	2,38 ± 0,68	2,21 ± 0,74	0,03
Falta de ar diurna	2,77 ± 0,63	2,56 ± 0,78	0,007
Ofegante/chiado	2,59 ± 0,68	2,39 ± 0,84	0,02
Tosse com secreção	2,71 ± 0,70	2,60 ± 0,88	0,19
Sensação de aperto no peito	2,74 ± 0,69	2,51 ± 0,87	0,01
Tosse/falta de ar/ sensação de aperto no peito durante exercícios	2,73 ± 0,76	2,66 ± 0,89	0,47
Falta de ar noturna	2,58 ± 0,82	2,48 ± 1,03	0,33
Tosse noturna	2,48 ± 0,85	2,44 ± 0,99	0,72

^aValores expressos em média ± dp.

Tabela 4 – Limitação provocada pela asma nas atividades da vida diária de acordo com a pontuação (1: alta interferência; 4: nenhuma interferência) por sexo.^a

Atividades	Homens (n = 128)	Mulheres (n = 272)	p
Esporte/recreação	2,62 ± 1,04	2,63 ± 1,08	0,93
Esforço físico normal	2,74 ± 1,05	2,43 ± 1,01	0,005
Atividades sociais	3,27 ± 0,94	2,89 ± 1,05	0,001
Sono	2,54 ± 1,05	2,22 ± 1,07	0,006
Interferência na vida	2,95 ± 0,98	2,65 ± 1,10	0,01

^aValores expressos em média ± dp.

Tabela 5 – Frequência e proporção de asmáticos que concordaram com as afirmações descritas abaixo de acordo com o sexo.^a

Afirmações	Homens (n = 128)	Mulheres (n = 272)	p
A asma causa uma sensação de que não tenho controle sobre a própria vida	50 (39,1)	141 (52,0)	0,02
Sinto-me incapaz com relação aos amigos devido à asma	33 (25,8)	81 (29,8)	0,52
A asma afeta como me sinto com relação a mim mesmo(a)	49 (38,3)	147 (54,0)	0,01
Tive um episódio de asma tão grave a ponto de pensar que minha vida estava em risco alguma vez na vida	37 (28,9)	100 (36,8)	0,07

^aValores expressos em n (%).

relatam piora dos sintomas respiratórios durante o período pré-menstrual e menstrual.^(24,25) O mecanismo da piora da asma no ciclo menstrual ainda é desconhecido, mas já foram sugeridos a redução dos níveis séricos de progesterona,⁽²⁶⁾ o aumento das secreções mucosas,⁽²⁷⁾ o aumento da síntese de prostaglandinas no período pré-menstrual⁽²⁸⁾ e a alteração da regulação do receptor β_2 -adrenérgico.⁽²⁷⁾ Embora o efeito do estrogênio endógeno sobre as vias aéreas não esteja claramente definido, o hormônio exógeno também pode influenciar a asma em mulheres.⁽²⁹⁾ O fator hormonal parece ser um componente fundamental para o entendimento das diferenças observadas entre os sexos.

As mulheres relataram sofrer maior impacto dos sintomas de tosse com secreção, sensação

de aperto no peito, tosse/falta de ar/sensação de aperto no peito durante exercícios e sintomas noturnos (falta de ar e tosse) do que os homens. Além de se sentirem mais incomodadas, as mulheres ainda apresentam tosse e falta de ar diurnas, ficam ofegantes, com chiado e com sensação de aperto no peito com maior frequência do que os homens. Esses resultados foram similares aos encontrados em outros estudos, nos quais as mulheres apresentaram uma maior frequência de sintomas respiratórios, como tosse e chiado.^(30,31) Um grupo de autores demonstrou uma relação entre maior percepção da falta de ar e sexo feminino,⁽¹⁰⁾ enquanto, em outro estudo, mostrou-se que a percepção de dispnéia era dependente da responsividade brônquica e não do sexo.⁽³²⁾ Estudos mostram que os sintomas podem ser inerentemente diferentes entre os sexos, representando uma diferença subjacente no mecanismo da doença ou uma diferença na percepção do sintoma. Kauffmann e Becklake mostraram que as mulheres apresentavam maior grau de falta de ar para os mesmos valores de VEF₁ que os homens.⁽³³⁾ Além disso, as mulheres ainda apresentavam um reflexo de tosse mais sensível para o mesmo tipo de estímulo.⁽³⁴⁾ Com essas informações, alguns autores têm argumentado que as mulheres apresentam uma maior percepção dos sintomas respiratórios, principalmente quanto à falta de ar, do que os homens.

Em relação às atividades da vida diária, as mulheres apresentaram maior limitação causada pela asma em relação ao esforço físico normal, atividades sociais e durante o sono, assim como maior interferência na vida. Como elas apresentam uma maior percepção e frequência dos sintomas respiratórios, é fácil compreender que elas acabem por desenvolver maior limitação para as atividades da vida diária. Esses aspectos interferem diretamente na qualidade de vida das mulheres asmáticas, justificando o fato de elas apresentarem pior qualidade de vida do que os homens, conforme descrito em estudos prévios.^(8,12,35)

Foi observada também uma maior proporção de mulheres que concordaram que a asma causa uma sensação de falta de controle sobre a própria vida e que a doença afeta a maneira de como elas se sentem em relação a si mesmas. Esses resultados refletem como a asma reduz a autoestima nas mulheres asmáticas. Segundo os resultados de um estudo, a dispnéia se correlaciona negativamente

com a tendência de ter aprovação social nos homens, mas ela se correlaciona positivamente nas mulheres.⁽¹¹⁾ Psicologicamente, isso poderia ser explicado por uma certa repressão. Para os homens, estar doente pode ser limitante nas relações sociais e profissionais e, portanto, tendem a ignorar a sua doença, especialmente em termos de busca de aprovação social. Em contraste, para as mulheres, a doença pode levá-las a procurar o apoio social, refletida por uma maior tendência a buscar a aprovação social. Tal interpretação é, obviamente, apenas uma especulação, mas pode explicar os resultados obtidos.

A pior qualidade de vida das mulheres não é somente uma particularidade que ocorre somente com a asma, mas também observada em outras doenças crônicas.^(12,36) Foi sugerido que a relação entre os sexos e a qualidade de vida na asma pode ser confundida com maiores níveis de ansiedade e depressão entre as mulheres.⁽³⁵⁾ Um grupo de autores verificou que mulheres asmáticas relatavam uma pior qualidade de vida relacionada com a saúde do que os homens da mesma idade, apesar de apresentarem menor mortalidade e maior expectativa de vida.⁽¹²⁾

Uma das explicações para a diferença encontrada entre os sexos poderia ser a maior exposição das mulheres a fatores de risco, como fatores ambientais domiciliares e presença de animais domésticos no domicílio, assim como menor uso da medicação de manutenção. Entretanto, no presente estudo, não houve diferenças significantes entre os sexos quanto à exposição ao fumo passivo na infância e no domicílio, presença de animais domésticos e uso da medicação de manutenção. Todavia, mesmo com exposições semelhantes, homens e mulheres podem apresentar diferentes padrões de resposta à exposição a alérgenos.⁽³⁷⁾ Idosos de ambos os sexos expostos à poluição do ar e com alta concentração total de IgE e hiper-reatividade das vias aéreas apresentavam respostas diferentes ao mesmo nível de exposição: enquanto as mulheres apresentavam uma diminuição na taxa de PFE pela manhã, os homens eram mais propensos a apresentar sintomas como a tosse.⁽³⁷⁾ Apesar de não terem sido encontradas diferenças significativas para essas variáveis, outras formas de exposição ambiental que não foram investigadas no presente estudo, como a exposição ao gás de cozinha, podem colaborar para a diferença entre os sexos.^(4,38)

Outro achado relevante foi a alta proporção de pacientes (36,8% das mulheres e 28,9% dos homens) que relataram ter alguma vez na vida um episódio de asma tão grave a ponto de pensar que a sua vida estava em risco. A proporção de mulheres que relataram essa sensação foi maior do que a de homens, mas sem diferença significativa. Deve-se chamar a atenção que essas crises de asma, na sua maioria, podem ser consideradas como evitáveis, uma vez que a asma possui tratamento medicamentoso efetivo e planos de automanejo para o seu controle.⁽¹⁾

É de suma importância o conhecimento dos profissionais da saúde em relação ao maior comprometimento das mulheres asmáticas do que dos homens. O manejo adequado da asma requer uma parceria contínua entre a paciente e seu médico, tanto para os fatores fisiológicos (por exemplo, hormônios sexuais, obesidade, gravidez e depressão), quanto para os não fisiológicos (por exemplo, o tabagismo e a aderência medicamentosa), que podem contribuir para a melhora do controle da asma. Os riscos para a asma nas mulheres parecem ser maiores do que para os homens, mas a aplicação de um plano de manejo específico, incluindo o suporte psicológico, certamente poderia ajudar a reduzir a carga imposta pela asma nas mulheres.

O presente estudo possui algumas limitações, mas que são próprias de estudos epidemiológicos. A escolha da amostra para o estudo foi realizada em quatro capitais brasileiras por meio de uma amostragem probabilística e contato telefônico inicial. Outra limitação poderia ser o fato de que os dados foram coletados a partir das informações prestadas pelos pacientes e não retiradas de prontuários médicos. No entanto, ele difere de outros estudos epidemiológicos, pois só foi considerado como asmático o paciente com diagnóstico de asma confirmado por um médico. A segunda diferença do presente estudo foi o fato de que todas as entrevistas foram realizadas pessoalmente. Ademais, os resultados encontrados aqui são coerentes com os encontrados na literatura.

Em conclusão, pelo nosso conhecimento, este é o primeiro estudo no Brasil que mostra claramente e com profundidade que as mulheres apresentam um pior controle da asma, que a doença apresenta uma maior interferência nas suas vidas e que os seus sintomas respiratórios são mais frequentes. Esses fatores resultam em

pior qualidade de vida e maior sofrimento social em comparação com os homens. Nosso estudo fornece um forte apoio para a importância clínica das diferenças físicas e psicológicas entre os sexos, além de reforçar o fato de que há a necessidade de se implantar condutas diferentes entre os sexos para o manejo da asma. Futuros estudos são necessários para investigar as diferenças entre os sexos no desenvolvimento e na progressão da asma.

Referências

1. Fanta CH. Asthma. *N Engl J Med*. 2009;360(10):1002-14. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra0804579>
2. 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.
3. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, Moorman JE, Gwynn C, Redd SC. Surveillance for asthma--United States, 1980-1999. *MMWR Surveill Summ*. 2002;51(1):1-13.
4. Postma DS. Gender differences in asthma development and progression. *Gend Med*. 2007;4 Suppl B:S133-46.
5. 5 Asthma and respiratory symptoms in 6-7 yr old Italian children: gender, latitude, urbanization and socioeconomic factors. *SIDRIA (Italian Studies on Respiratory Disorders in Childhood and the Environment)*. *Eur Respir J*. 1997;10(8):1780-6. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.97.10081780>
6. Strachan DP, Butland BK, Anderson HR. Incidence and prognosis of asthma and wheezing illness from early childhood to age 33 in a national British cohort. *BMJ*. 1996;312(7040):1195-9. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.312.7040.1195>
7. Manfreda J, Sears MR, Becklake MR, Chan-Yeung M, Dimich-Ward H, Siersted HC, et al. Geographic and gender variability in the prevalence of bronchial responsiveness in Canada. *Chest*. 2004;125(5):1657-64. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.125.5.1657>
8. Osborne ML, Vollmer WM, Linton KL, Buist AS. Characteristics of patients with asthma within a large HMO: a comparison by age and gender. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(1):123-8. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.157.1.9612063>
9. Baibergenova A, Thabane L, Akhtar-Danesh N, Levine M, Gafni A, Leeb K. Sex differences in hospital admissions from emergency departments in asthmatic adults: a population-based study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;96(5):666-72. [http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)61063-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206(10)61063-0)
10. Brand PL, Rijcken B, Schouten JP, Koëter GH, Weiss ST, Postma DS. Perception of airway obstruction in a random population sample. Relationship to airway hyperresponsiveness in the absence of respiratory symptoms. *Am Rev Respir Dis*. 1992;146(2):396-401. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.146.2.396>
11. Nowobilski R, Furgal M, Polczyk R, de Barbaro B, Szczeklik A. Gender gap in psychogenic factors may affect perception of asthma symptoms. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21(3):193-8. PMID:21548447
12. Wijnhoven HA, Kriegsman DM, Snoek FJ, Hesselink AE, de Haan M. Gender differences in health-related quality of life among asthma patients. *J Asthma*. 2003;40(2):189-99. <http://dx.doi.org/10.1081/JAS-120017990>
13. Osman M. Therapeutic implications of sex differences in asthma and atopy. *Arch Dis Child*. 2003;88(7):587-90. <http://dx.doi.org/10.1136/ad.88.7.587>
14. Holt EA, Moulton LH, Siberry GK, Halsey NA. Differential mortality by measles vaccine titer and sex. *J Infect Dis*. 1993;168(5):1087-96 <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/168.5.1087>
15. Burgess JA, Abramson MJ, Gurrin LC, Byrnes GB, Matheson MC, May CL, et al. Childhood infections and the risk of asthma: a longitudinal study over 37 years. *Chest*. 2012;142(3):647-54. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.11-1432>
16. Redline S, Gold D. Challenges in interpreting gender differences in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150(5 Pt 1):1219-21. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.150.5.7952543>
17. Casagrande RR, Pastorino AC, Souza RG, Leone C, Solé D, Jacob CM. Asthma prevalence and risk factors in schoolchildren of the city of São Paulo, Brazil [Article in Portuguese]. *Rev Saude Publica*. 2008;42(3):517-23. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102008000300018>
18. Boechat JL, Rios JL, Sant'anna CC, França AT. Prevalência e gravidade de sintomas relacionados a asma em escolares e adolescentes no município de Duque de Caxias, Rio de Janeiro. *J Bras Pneumol*. 2005;31(2):111-7. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132005000200005>
19. Muino A, Menezes AM, Reichert FF, Duquia RP, Chatkin M. Wheezing phenotypes from birth to adolescence: a cohort study in Pelotas, Brazil, 1993-2004. *J Bras Pneumol*. 2008;34(6):347-55. PMID:18622500
20. de Luna Mde F, Fischer GB, Luna JR, Silva MG, Almeida PC, Chiesa D. Prevalences of asthma and rhinitis among adolescents in the city of Fortaleza, Brazil: temporal changes. *J Bras Pneumol*. 2013;39(2):128-37.
21. Kuschner FC, Cunha AJ, Braga Dde A, Silveira HH, Barroso MH, Aires ST. Asthma in 13-14-year-old schoolchildren in the city of Nova Iguaçu, Rio de Janeiro State, Brazil: prevalence, severity, and gender differences [Article in Portuguese]. *Cad Saude Publica*. 2007;23(4):919-26. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2007000400019>
22. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, FitzGerald M, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J*. 2008;31(1):143-78. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00138707>
23. Britton J, Pavord I, Richards K, Knox A, Wisniewski A, Wahedna I, et al. Factors influencing the occurrence of airway hyperreactivity in the general population: the importance of atopy and airway calibre. *Eur Respir J*. 1994;7(5):881-7. PMID:8050544
24. Agarwal AK, Shah A. Menstrual-linked asthma. *J Asthma*. 1997;34(6):539-45. <http://dx.doi.org/10.3109/02770909709055398>
25. Gibbs CJ, Coutts II, Lock R, Finnegan OC, White RJ. Premenstrual exacerbation of asthma. *Thorax*. 1984;39(11):833-6. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.39.11.833>
26. Beynon HL, Garbett ND, Barnes PJ. Severe premenstrual exacerbations of asthma: effect of intramuscular progesterone. *Lancet*. 1988;2(8607):370-2. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(88\)92837-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(88)92837-1)

27. Alberts WM. 'Circa Menstrual' rhythmicity and asthma. *Chest*. 1997;111(4):840-2. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.111.4.840>
28. Tan KS. Premenstrual asthma: epidemiology, pathogenesis and treatment. *Drugs*. 2001;61(14):2079-86. <http://dx.doi.org/10.2165/00003495-200161140-00005>
29. Troisi RJ, Speizer FE, Willett WC, Trichopoulos D, Rosner B. Menopause, postmenopausal estrogen preparations, and the risk of adult-onset asthma. A prospective cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(4 Pt 1):1183-8. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.152.4.7551368>
30. Janson C, Chinn S, Jarvis D, Burney P. Determinants of cough in young adults participating in the European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J*. 2001;18(4):647-54. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.01.00098701>
31. Ishizuka T, Matsuzaki S, Aoki H, Yatomi M, Kamide Y, Hisada T, et al. Prevalence of asthma symptoms based on the European Community Respiratory Health Survey questionnaire and FENO in university students: gender differences in symptoms and FENO. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2011;7(1):15 <http://dx.doi.org/10.1186/1710-1492-7-15>
32. Stravinskaite K, Malakauskas K, Sitkauskienė B, Sakalauskas R. Perception of dyspnea in asthmatics with normal lung function. *Medicina (Kaunas)*. 2005;41(9):747-53.
33. Kauffmann F, Becklake M. Maladies obstructives pulmonaires: un paradigme de la complexité des différences de santé entre hommes et femmes. *Med Sci (Paris)*. 1996;12(2):209-33.
34. Dicipinigitis PV, Rauf K. The influence of gender on cough reflex sensitivity. *Chest*. 1998;113(5):1319-21. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.113.5.1319>
35. Belloc A, Perpi-à M, Martínez-Moragón E, de Diego A, Martínez-Francés M. Gender differences in health-related quality of life among patients with asthma. *J Asthma*. 2003;40(8):945-53. <http://dx.doi.org/10.1081/JAS-120024595>
36. Trawick DR, Holm C, Wirth J. Influence of gender on rates of hospitalization, hospital course, and hypercapnea in high-risk patients admitted for asthma: a 10-year retrospective study at Yale-New Haven Hospital. *Chest*. 2001;119(1):115-9. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.119.1.115>
37. Boezen HM, Vonk JM, van der Zee SC, Gerritsen J, Hoek G, Brunekreef B, et al. Susceptibility to air pollution in elderly males and females. *Eur Respir J*. 2005;25(6):1018-24. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.05.00076104>
38. Kerkhof M, de Monchy JG, Rijken B, Schouten JP. The effect of gas cooking on bronchial hyperresponsiveness and the role of immunoglobulin. *Eur Respir J*. 1999;14(4):839-44. <http://dx.doi.org/10.1034/j.1399-3003.1999.14d20.x>

Sobre os autores

Laura Zillmer

Pesquisadora. Centro de Reabilitação Pulmonar, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Mariana Rodrigues Gazzotti

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

Oliver Augusto Nascimento

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

Federico Montealegre

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

James Fish

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

José Roberto Jardim

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

Eficácia e segurança da associação fluticasona/formoterol em cápsula única em pacientes com asma persistente: estudo de não inferioridade*

Efficacy and safety of the single-capsule combination of fluticasone/formoterol in patients with persistent asthma: a non-inferiority trial

Marti Antilla, Fábio Castro, Álvaro Cruz, Adalberto Rubin, Nelson Rosário, Rafael Stelmach

Resumo

Objetivo: A fluticasona e o formoterol são efetivos no tratamento da asma. A terapia combinada é o tratamento de escolha quando o corticosteroide isolado não controla a asma. O objetivo deste estudo foi comparar a eficácia e segurança de formulações contendo budesonida/formoterol (BUD/FOR), fluticasona (FLU) e fluticasona/formoterol (FLU/FOR) em cápsula única sobre a função pulmonar em pacientes com asma persistente leve e moderada. **Métodos:** Estudo de fase III multicêntrico brasileiro, aleatorizado e aberto. A análise primária de eficácia foi a avaliação de não inferioridade da combinação FLU/FOR perante a combinação BUD/FOR em relação ao VEF₁ (em L) na visita final. As análises secundárias foram PFE, nível de controle da asma, nível de cortisol sérico, frequência de eventos adversos, aderência ao tratamento e uso adequado do inalador. **Resultados:** Foram randomizados 243 pacientes nos grupos FLU/FOR (n = 79), BUD/FOR (n = 83) e FLU (n = 81). Após 12 semanas de tratamento, a média da diferença do VEF₁ foi de 0,22 L (IC95%: -0,06 a 0,49) entre os grupos FLU/FOR e BUD/FOR e de 0,26 L (IC95%: -0,002 a 0,52) entre os grupos FLU/FOR e FLU. A não inferioridade ficou demonstrada pela diferença de limite inferior do IC95% (-0,06 vs. -0,002). O nível de controle da asma e o PFE foram significativamente maiores nos grupos FLU/FOR e BUD/FOR em comparação com o grupo FLU. Não houve diferenças significativas em relação a adesão, uso do inalador e perfil de segurança entre os grupos. **Conclusões:** A combinação FLU/FOR em cápsula única apresentou eficácia e segurança não inferior às formulações BUD/FOR e FLU e representa uma nova opção de tratamento para asma persistente.

Descritores: Asma; Esteroides; Broncodilatadores; Administração por inalação.

(ClinicalTrials.gov Identifier:NCT01202084 [http://www.clinicaltrials.gov/])

Abstract

Objective: Fluticasone and formoterol are effective in the treatment of asthma. When a corticosteroid alone fails to control asthma, combination therapy is the treatment of choice. The objective of this study was to compare the efficacy and safety of formulations containing budesonide/formoterol (BUD/FOR), fluticasone alone (FLU), and the single-capsule combination of fluticasone/formoterol (FLU/FOR) on lung function in patients with mild-to-moderate persistent asthma. **Methods:** This was a randomized, multicenter, open phase III trial conducted in Brazil. The primary efficacy analysis was the assessment of non-inferiority between FLU/FOR and BUD/FOR combinations regarding FEV₁ (in L) at the final visit. The secondary analyses were PEF, level of asthma control, serum cortisol levels, frequency of adverse events, adherence to treatment, and appropriate inhaler use. **Results:** We randomized 243 patients to three groups: FLU/FOR (n = 79), BUD/FOR (n = 83), and FLU (n = 81). In terms of the mean FEV₁ after 12 weeks of treatment, the difference between the FLU/FOR and BUD/FOR groups was 0.22 L (95% CI: -0.06 to 0.49), whereas the difference between the FLU/FOR and FLU groups was 0.26 L (95% CI: -0.002 to 0.52). Non-inferiority was demonstrated by the difference between the lower limits of the two 95% CIs (-0.06 vs. -0.002). The level of asthma control and PEF were significantly greater in the FLU/FOR and BUD/FOR groups than in the FLU group. There were no significant differences among the groups regarding patient adherence, patient inhaler use, or safety profile of the formulations. **Conclusions:** The single-capsule combination of FLU/FOR showed non-inferiority to the BUD/FOR and FLU formulations regarding efficacy and safety, making it a new treatment option for persistent asthma.

Keywords: Asthma; Steroids; Bronchodilator agents; Administration, inhalation.

(ClinicalTrials.gov Identifier:NCT01202084 [http://www.clinicaltrials.gov/])

*Trabalho realizado na Consultoria Médica em Pesquisa Clínica – CMPC – Sorocaba (SP) Brasil; Instituto de Medicina Avançada, São Paulo (SP) Brasil; Programa para o Controle da Asma na Bahia – ProAR – Salvador (BA) Brasil; Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil; Instituto Paranaense de Pesquisa Clínica, Curitiba (PR) Brasil; e Centro de Pesquisa Clínica Stelmach, São Paulo (SP) Brasil.

Endereço para correspondência: Rafael Stelmach. Rua Vergueiro, 1353, Conjunto 1307-Norte, CEP 04101-000, São Paulo, SP, Brasil. Tel. 55 11 2365-5357. E-mail: pesquisa@pesquisastelmach.com.br

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro da Eurofarma Laboratórios S/A.

Recebido para publicação em 9/6/2014. Aprovado, após revisão, em 4/8/2014.

Introdução

A asma é uma das condições crônicas mais comuns na população atual.⁽¹⁾ Estima-se que existam cerca de 300 milhões de asmáticos no mundo, sendo 20 milhões apenas no Brasil.⁽²⁾ A principal característica fisiopatológica da asma é a inflamação das vias aéreas, presente nas formas leves da doença e mesmo entre os assintomáticos.⁽³⁾ A terapia deve focar de forma especial a redução da inflamação.

O objetivo principal no manejo da asma é atingir e manter o controle.⁽⁴⁾ A manutenção do tratamento deve variar de acordo com o estado de controle do paciente, adicionando-se ou subtraindo-se medicamentos/doses.⁽¹⁾ O tratamento ideal mantém o paciente controlado e estável com a menor dose de medicação possível. Os corticosteroides inalatórios (CIs) são os medicamentos anti-inflamatórios mais efetivos para o tratamento de pacientes que mantêm sintomas semanais, diários ou contínuos.⁽⁵⁾

Os CIs disponíveis — beclometasona, budesonida, ciclesonida, fluticasona e mometasona — diferem em potência e biodisponibilidade, mas os estudos não mostraram relevância clínica dessas diferenças.⁽⁶⁾ Os *long-acting β_2 agonists* (LABAs, β_2 -agonistas de ação prolongada) formoterol e salmeterol não devem ser usados em monoterapia, uma vez que não têm ação na inflamação asmática. São muito mais efetivos quando administrados em combinação com um CI.⁽¹⁾

A terapia combinada ou associada é a de escolha quando uma dose média de CI isolado não controla a asma. A adição de LABAs à dose diária de CI diminui sintomas diurnos e noturnos, melhora a função pulmonar, diminui o uso de medicação de resgate, reduz o número de exacerbações^(3,7) e promove o controle clínico em um maior número de pacientes, de maneira mais rápida e com menores doses de CI.⁽⁸⁾

A maior eficácia do tratamento associado levou ao desenvolvimento de inaladores que liberam doses fixas de combinações de CI+LABAs simultaneamente. O tratamento com esse tipo de combinação é tão efetivo quanto a administração das mesmas drogas de forma separada.⁽⁹⁾ Inaladores com combinações fixas são mais convenientes para os pacientes, pois podem aumentar a aderência ao tratamento⁽¹⁰⁾ e garantir que o LABA seja sempre administrado junto com o CI.

Além da medicação per se, a aderência ao tratamento, o tipo de inalador e a técnica utilizada

na administração da mesma são igualmente importantes para o sucesso do tratamento. A baixa adesão ao tratamento é comum em pacientes asmáticos, variando em taxas de 16% a 50%.⁽¹¹⁾ O uso correto dos inaladores possibilita o alcance seletivo do medicamento aos pulmões e reduz os efeitos adversos sistêmicos.^(12,13) A efetividade da medicação inalada depende não somente da formulação e do tipo de inalador utilizado, mas também da habilidade do paciente em executar a técnica de inalação corretamente.⁽¹⁴⁾

Em um estudo que comparou a associação formoterol/budesonida com a associação salmeterol/fluticasona, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas na frequência de exacerbações de asma que necessitaram atendimento médico de emergência, de hospitalizações e de uso de corticosteroide oral.⁽¹⁵⁾ Esses achados, no entanto, podem obscurecer diferenças individuais dos componentes. Um grupo de autores concluiu que, quando administrada na metade da dose da budesonida, a fluticasona proporcionou um maior efeito na função pulmonar em todas as doses utilizadas, em todos os grupos etários avaliados e em todos os tipos de dispositivos utilizados quando comparada à budesonida.⁽¹⁶⁾ Também são observadas diferenças nos desfechos utilizando formoterol e salmeterol. O uso de formoterol foi associado a uma melhora acentuada da função pulmonar, menor necessidade de medicação de resgate e uma proporção maior de dias livres de sintomas quando comparado com o de salmeterol.⁽¹⁷⁾

A associação de formoterol e fluticasona não está atualmente disponível no mercado nacional. O produto experimental com essa associação pode ser uma nova opção para o tratamento da asma. O objetivo do presente estudo foi comparar a eficácia e a segurança de medicamentos, todos administrados por inaladores de pó, contendo budesonida/formoterol administrados em cápsulas em separado, fluticasona isolada e a nova combinação fluticasona/formoterol em um único dispositivo. O uso correto desses dispositivos, a preferência por eles e a adesão ao tratamento foram objetivos secundários.

Métodos

Este foi um estudo de fase III, aleatorizado e aberto, conduzido em seis centros de pesquisa brasileiros. A população do estudo foi composta por pacientes com idade ≥ 12 anos; com diagnóstico de

asma persistente leve e moderada,⁽¹⁾ com sintomas há pelo menos 6 meses; estáveis clinicamente há pelo menos 1 mês; apresentando escore no *Asthma Control Questionnaire 7* (ACQ-7) ≤ 3 pontos⁽¹⁸⁾; em uso atual de CI equivalente a até 1.000 µg de dipropionato de beclometasona, associado ou não a LABA; e VEF₁ pré-broncodilatador > 40% do valor previsto. Foram excluídos os pacientes que necessitaram de internação devido à asma ou que usaram corticosteroide oral ou parenteral nos 3 meses anteriores ao estudo; assim como fumantes ativos nos últimos 3 meses; aqueles que possuíam comorbidades graves; os que participaram de outros estudos clínicos nos últimos 12 meses; grávidas ou lactantes; ou que faziam uso crônico de betabloqueadores. Todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. O estudo foi conduzido de acordo com as boas práticas clínicas e com a Declaração de Helsinki.⁽¹⁹⁾

Para maior homogeneidade dos grupos e antes da aleatorização, os pacientes foram estratificados conforme o centro de pesquisa e o valor de VEF₁ pré-broncodilatador basal: de 40-70% do previsto vs. $\geq 70\%$ do previsto. A aleatorização ocorreu por um sistema eletrônico centralizado na razão 1:1:1 para receber os três braços de tratamento: grupo BUD/FOR, usando a associação de formoterol 12 µg + budesonida 400 µg – cápsulas de pó seco separadas acionadas por dispositivo do tipo Aerolizer® – (Foraseq®; Novartis Biociências S.A., São Paulo, Brasil); grupo FLU, usando fluticasona 500 µg – dispositivo multidose do tipo Diskus® – (Flixotide®; GlaxoSmithKline Brasil, Rio de Janeiro, Brasil); e grupo FLU/FOR, usando a nova associação formoterol 12 µg + propionato de fluticasona 250 µg, – cápsula de pó seco única (Eurofarma, São Paulo, Brasil). acionada por dispositivo CDM-Haler® (Emphasys Industrial, Boituva, Brasil). Todos os tratamentos inalatórios foram administrados duas vezes ao dia (12/12 h).

Os pacientes foram avaliados em uma primeira visita de inclusão (VI) e aleatorizados em 15 ± 5 dias – visita de randomização (VR) – sendo reavaliados a cada 4 semanas em três visitas – V1, V2 e visita final (VF). Entre a VI e a VR, os pacientes mantiveram as medicações em uso, realizaram a dosagem de cortisol, receberam um diário para a medida do PFE e, quando apropriado, realizaram um teste de gravidez. O período de seguimento foi de pelo menos 12 semanas. O

desfecho primário do estudo foi a medida do VEF₁ em L na VF, e os desfechos secundários incluíram a medida seriada do PFE, o nível de controle da asma, o uso adequado do inalador, a frequência de eventos adversos e a variação da dosagem de cortisol sérico, observados ao longo do estudo. Em todas as visitas após a VR, verificou-se a adesão à medicação de estudo através da contagem de cápsulas/doses utilizadas.

A espirometria foi efetuada em todas as visitas, realizadas de acordo com as estratégias de manejo da asma.^(2,20) O PFE foi medido pela manhã e à noite ao longo do tratamento, registrado e coletado (melhor de 3 medidas) através do diário pelo paciente, e avaliado posteriormente pelo investigador.⁽²¹⁾

O controle da asma foi avaliado pelo escore do ACQ-7⁽¹⁸⁾ na VI, V1, V2 e VF. O ACQ-7 é composto por sete questões relativas ao controle de sintomas da asma, uso de medicação de resgate e VEF₁%. Um escore $\leq 1,57$ pontos (total, 6 pontos) indica asma controlada. A avaliação clínica do controle durante o estudo foi realizada pelo investigador segundo os critérios da *Global Initiative for Asthma* (não controlado, parcialmente controlado e controlado).⁽¹⁾

Entre a VR e a VF, foi verificado o uso adequado do inalador das medicações do estudo, pontuado por uma escala máxima de oito pontos. Durante a V1 e a VF, os pacientes responderam ainda uma avaliação com perguntas categóricas (sim/não) e uma questão de variável contínua (nota de zero a 10) sobre a aceitabilidade e a preferência dos três inaladores. O cortisol sérico foi avaliado no início e no final do estudo. O registro de eventos adversos foi realizado pelo investigador durante a V1, V2 e VF.

Para o cálculo do tamanho da amostra no delineamento de não inferioridade proposto, considerou-se que o desfecho primário VEF₁ médio (em L) após 12 semanas de tratamento seria ao menos igual nos três grupos avaliados no presente estudo. A margem de não inferioridade considerada foi de 7,5% e avaliada na análise primária de eficácia perante o grupo BUD/FOR em relação ao VEF₁ médio após 12 semanas. Com base em dados da literatura, foi considerado um VEF₁ médio de 2,81 L, com desvio-padrão estimado em 0,43 L. Considerando-se um erro alfa unicaudal de 2,5% e um poder estatístico de 80% para o estudo encontrar a diferença máxima de 7,5% para menos entre os grupos

(limite de não inferioridade), foi estimado que deveriam ser incluídos 67 pacientes em cada grupo do estudo. Admitindo-se que houvesse perda de seguimento de 15% dos pacientes, o estudo previa incluir 243 pacientes, 81 por grupo.

As variáveis contínuas com distribuição normal foram analisadas por meio de média e desvio-padrão, enquanto mediana e intervalo interquartilico foram usados para as com distribuição não normal. As variáveis categóricas foram descritas por meio de frequências relativas. O teste de Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para a avaliação do padrão de distribuição das variáveis na amostra. Variáveis contínuas com distribuição normal foram comparadas por meio de testes T ou ANOVA. Testes não paramétricos foram utilizados para o caso de variáveis com distribuição não normal. O teste de Mann-Whitney foi usado para comparações entre dois grupos, enquanto o teste de Kruskal-Wallis foi usado nas comparações envolvendo três grupos.

Resultados

Foram incluídos 273 pacientes, e 243 foram randomizados: 79 para o grupo FLU/FOR, 83 para o grupo BUD/FOR e 81 para o grupo FLU. Dos 242 pacientes elegíveis que receberam tratamento – 1 foi excluído após a randomização por uso de betabloqueadores – todos entraram na população de segurança, e 235 entraram na população com intenção de tratamento (ITT) por terem ao menos uma avaliação de qualquer um dos desfechos do estudo. As características demográficas e clínicas dos pacientes na população ITT estão descritas na Tabela 1.

A população por protocolo (PP) foi composta por 195 pacientes com dados referentes ao VEF₁ ao final do estudo. Sete pacientes não entraram na população ITT por não terem realizado visitas após a V1, enquanto 47 pacientes não entraram na população PP por não terem avaliação do desfecho primário, por terem sido excluídos conforme critério do estudo ou por outros desvios significantes (Figura 1).

Os medicamentos utilizados nos grupos FLU/FOR, BUD/FOR e FLU apresentaram desempenho semelhante para o desfecho primário VEF₁ após 12 semanas. Nos grupos FLU/FOR, BUD/FOR e FLU (população ITT), respectivamente, os valores de VEF₁ foram $2,53 \pm 0,77$ L, $2,50 \pm 0,87$ L e $2,41 \pm 0,62$ L, enquanto esses valores na VF foram $2,72 \pm 0,81$ L, $2,50 \pm 0,82$ L e $2,45 \pm 0,73$ L.

A Figura 2 apresenta os resultados descritivos de VEF₁ (em L e em % do previsto) ao longo do estudo nos três grupos de tratamento. Houve uma diferença significativa ao longo do tratamento entre as avaliações ($p < 0,001$) mas não entre os grupos. Após 12 semanas, a diferença das médias do VEF₁ (população PP) entre os grupos FLU/FOR e BUD/FOR foi de 0,22 L (IC95%: $-0,06$ a $0,48$), enquanto, entre os grupos FLU/FOR e FLU, essa foi de 0,26 L (IC95%: $-0,002$ a $0,520$). A análise primária de eficácia que comparou a nova combinação e a associação budesonida/formoterol demonstrou a não inferioridade, uma vez que o limite inferior do IC95% para a diferença entre a média do VEF₁ na VF com os dois produtos ($-0,06$) foi maior que a margem de não inferioridade pré-estabelecida (7,5% do VEF₁ com a associação budesonida/formoterol, ou seja, $-0,18$). A não inferioridade da combinação fluticasona/formoterol também foi demonstrada na análise secundária de eficácia, que comparou o produto à formulação somente com fluticasona.

A análise dos registros de PFE pela manhã e a noite apontou que não houve diferenças significativas entre os grupos em relação ao início do estudo. No entanto, a avaliação do PFE combinado (manhã + noite) ao longo do estudo mostrou que houve diferenças significativas entre os grupos ($p = 0,02$), que houve efeito das visitas ($p < 0,001$) e que também houve interações entre visitas e grupos ($p = 0,01$). O PFE combinado ao final do estudo (população ITT) nos grupos FLU/FOR, BUD/FOR e FLU, respectivamente, foi de $382,1 \pm 118,4$ L/s, $364,9 \pm 115,2$ L/s e $324,3 \pm 92,1$ L/s. Esses resultados sugerem que houve um aumento gradual do PFE global ao longo do estudo, especialmente nos grupos FLU/FOR e BUD/FOR.

A Figura 3 mostra a evolução dos escores de ACQ-7 por grupo de tratamento durante o estudo (ITT). Como pode ser observado, houve diferenças estatisticamente significativas entre os tratamentos na V1 ($p < 0,001$) e na VF ($p < 0,05$), mas não na VR e na V2. O escore médio do ACQ-7 ao final de 12 semanas de tratamento para os grupos FLU/FOR, BUD/FOR e FLU, respectivamente, foi de $0,71 \pm 0,7$ pontos, $0,93 \pm 0,07$ pontos e $0,98 \pm 0,07$ pontos. As medianas dos escores de ACQ-7 na VF mostram que houve diferenças significativas entre os grupos de tratamento ($p < 0,05$). Esses resultados da interação grupo e avaliação sugerem que houve uma redução gradual nos escores do

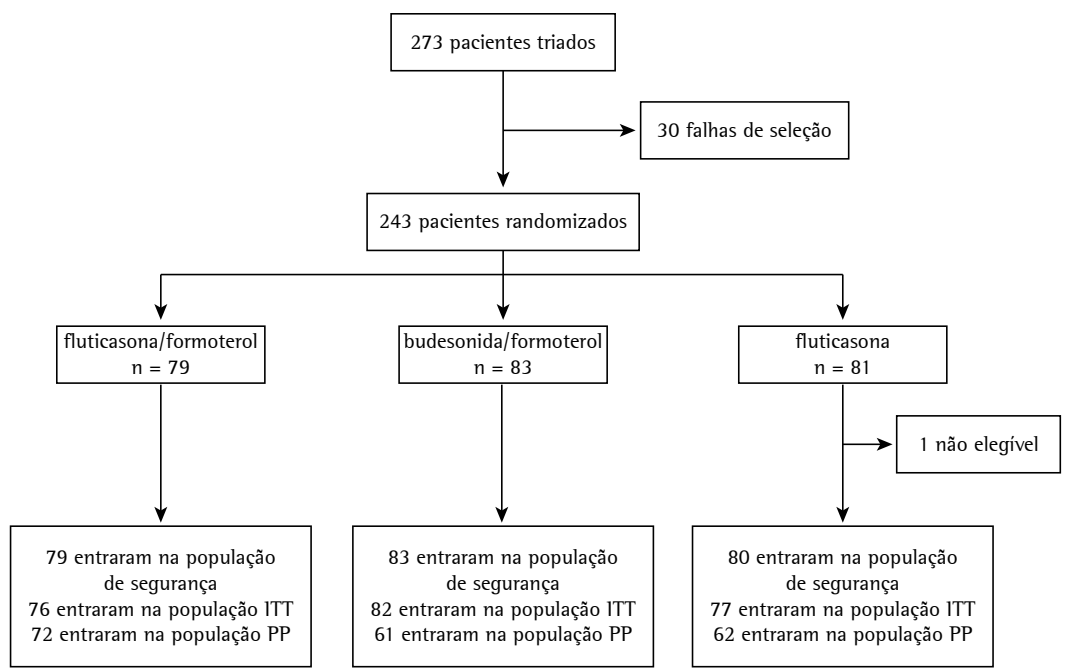


Figura 1 – Fluxo de pacientes de acordo com a população por protocolo (PP), população com intenção de tratamento (ITT) e população de segurança.

Tabela 1 – Características demográficas e clínicas dos pacientes na população com intenção de tratamento por grupo de estudo (n = 235).^a

Características	Grupos		
	Fluticasona/formoterol (n = 76)	Budesonida/formoterol (n = 82)	Fluticasona (n = 77)
Idade, anos ^b	36,72 ± 17,72	40,82 ± 16,88	39,08 ± 15,86
Sexo			
Feminino	49 (64,5)	55 (67,1)	61 (79,2)
Masculino	27 (35,5)	27 (32,9)	16 (20,8)
Raça			
Branca	47 (61,8)	52 (63,4)	43 (55,8)
Negra	16 (21,1)	11 (13,4)	15 (19,5)
Parda	13 (17,1)	19 (23,2)	19 (24,7)
IMC, ^b kg/m ²	27,00 ± 5,63	27,37 ± 5,65	27,84 ± 4,57
História de tabagismo ^c			
Fumou anteriormente	12 (15,8)	11 (13,4)	9 (11,7)
Nunca fumou	64 (84,2)	71 (86,6)	68 (88,3)
Avaliação da asma			
Controlada	43 (59,7)	38 (62,3)	44 (71,0)
Não controlada	1 (1,4)	2 (3,3)	2 (3,2)
Parcialmente controlada	28 (38,9)	21 (34,4)	16 (25,8)
VEF ₁ , L ^b	2,53 ± 0,78	2,53 ± 0,89	2,35 ± 0,59
VEF ₁ , % do previsto ^b	82,07 ± 18,06	81,44 ± 17,24	81,44 ± 17,25

IMC: índice de massa corpórea. ^aValores expressos em n (%), exceto onde indicado. ^bValores expressos em média ± dp. ^cFumou anteriormente até três meses antes do estudo.

ACQ-7 ao longo do estudo nos três grupos, mas que essa redução foi mais consistente no grupo que usou as associações CI+LABA, sendo essa mais significativa no grupo FLU/FOR.

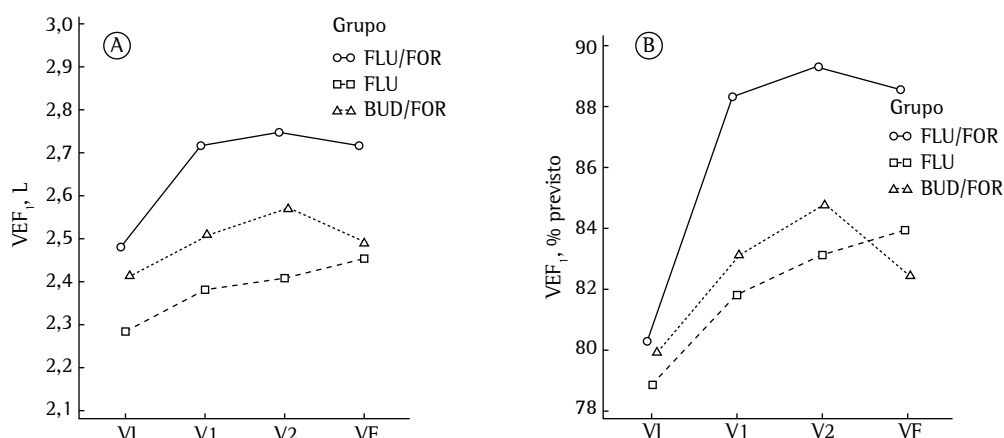


Figura 2 – Evolução das medidas de VEF₁ em litros (em A) e em % do previsto (em B) nos grupos fluticasona/formoterol (FLU/FOR), fluticasona (FLU) e budesonida/formoterol (BUD/FOR) e por visita na população com intenção de tratamento (ITT). VI: visita de inclusão; V1: visita 1; V2: visita 2; e VF: visita final.

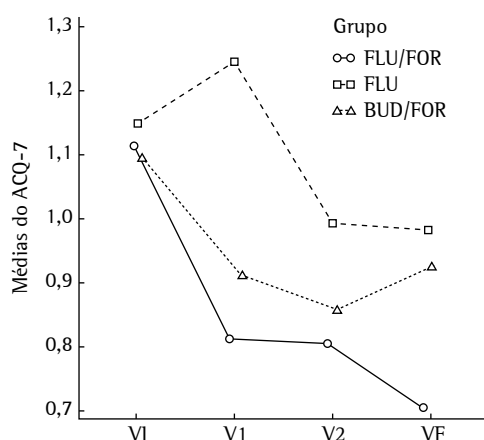


Figura 3 – Evolução dos escores do *Asthma Control Questionnaire 7* (ACQ-7) nos grupos fluticasona/formoterol (FLU/FOR), fluticasona (FLU) e budesonida/formoterol (BUD/FOR) na população com intenção de tratamento (ITT). VI: visita de inclusão; V1: visita 1; V2: visita 2; e VF: visita final.

A avaliação do controle da asma pelos investigadores mostra que a proporção de pacientes com asma controlada era semelhante no início e se alterou durante o estudo. Nos grupos FLU/FOR, BUD/FOR e FLU, respectivamente, a proporção inicial de pacientes foi de 59%, 60% e 66%, enquanto a proporção no final foi de 83%, 63% e 68%, com uma tendência a diferença significativa ($p = 0,08$) no grupo FLU/FOR.

Os resultados dos escores de uso dos inaladores acima de 7 pontos (> 90% acertos) em todas as visitas mostraram que os pacientes sabiam utilizá-los adequadamente, sem diferenças entre

os grupos. A escala decimal de preferência pelo tipo de inalador tampouco mostrou diferenças entre os grupos, com valores acima de 8 pontos (> 80%). A Tabela 2 mostra a adesão aos tratamentos, indicando uma grande variação nos grupos entre o início e o final do estudo. Entretanto, não houve diferenças nas medidas de tendência central de adesão entre eles.

Nos grupos FLU/FOR, BUD/FOR e FLU, respectivamente, os eventos adversos considerados não graves mais comuns foram crise asmática (13,92%, 16,87% e 17,50%), nasofaringite (13,92%, 21,69% e 21,25%) e rinite (15,19%, 16,87% e 25,00%).

Considerando a população de segurança ($n = 242$), apenas 2 pacientes do grupo FLU/FOR tiveram registros de evento adverso grave: crise asmática em 1 e intoxicação medicamentosa em 1, relacionada e não relacionada ao tratamento do estudo, respectivamente.

A mediana do nível de cortisol sérico ao final do tratamento estava dentro da normalidade, não havendo diferenças estatisticamente significativas entre os grupos FLU/FOR, BUD/FOR e FLU ($9,85 \pm 6,46 \mu\text{g/dL}$, $10,32 \pm 5,19 \mu\text{g/dL}$ e $9,35 \pm 4,69 \mu\text{g/dL}$, respectivamente).

Discussão

O presente estudo comparou a eficácia e a segurança da combinação fluticasona/formoterol 250/12 μg em cápsula única de pó seco com a associação budesonida/formoterol 400/12 μg em cápsulas separadas de pó seco inalado e com fluticasona 500 μg em pacientes com asma

Tabela 2 – Adesão ao tratamento na população com intenção de tratamento por grupo de estudo (n = 235).

Adesão	Grupos		
	Fluticasona/formoterol	Budesonida/formoterol	Fluticasona
VR a V1	(n = 75)	(n = 82)	(n = 77)
Média ± dp	97,6 ± 12,9	94,2 ± 12,3	87,7 ± 18,0
Variação	50,0-142,8	8,9-111,1	10,8-106,5
Mediana (IIQ)	98,2 (93,4-100,0)	97,0 (90,6-100,0)	93,7 (82,2-100,0)
V1 a V2	(n = 72)	(n = 78)	(n = 66)
Média ± dp	98,1 ± 7,4	95,0 ± 7,45	95,0 ± 7,4
Variação	66,6-121,1	62,5-111,1	66,3-110,0
Mediana (IIQ)	98,2 (95,8-100,0)	96,7 (90,9-100,0)	96,4 (91,8-100,0)
V2 a VF	(n = 72)	(n = 73)	(n = 62)
Média ± dp	97,5 ± 5,9	96,8 ± 7,2	92,7 ± 11,4
Variação	75,3-108,5	72,2-127,6	42,8-107,2
Mediana (IIQ)	99,4 (96,0-100,0)	98,2 (94,6-100,0)	96,35 (88,5-100,0)

VR: visita de randomização; IIQ: intervalo interquartilico; e VF: visita final.

leve e moderada. A análise primária de eficácia (VEF₁) demonstrou a não inferioridade da nova combinação fluticasona/formoterol em relação à associação budesonida/formoterol e à fluticasona isolada. De forma semelhante, ficou demonstrado que o controle da asma foi semelhante entre os grupos, com uma pequena diferença a favor de melhor controle no grupo FLU/FOR ao final do estudo. Encontrou-se também um PFE mais elevado ao final do estudo nos grupos que usaram formoterol. A adesão, a preferência, a aceitabilidade e os eventos adversos foram semelhantes entre os grupos estudados.

Apesar de a não inferioridade ter sido comprovada pelas análises realizadas, não foi possível demonstrar a superioridade da combinação fluticasona/formoterol no presente estudo. A eficácia, segurança e tolerância da combinação fluticasona/formoterol foram avaliadas em um estudo com desenho semelhante ao nosso; porém, foram utilizados medicamentos com aerossóis pressurizados.⁽²²⁾ A combinação fluticasona/formoterol em um único dispositivo aerossol, a associação fluticasona/formoterol em dispositivos aerossóis separados e a fluticasona isolada foram igualmente não inferiores em relação aos valores do VEF₁ e os desfechos de segurança. Análises *post hoc* de ambos os estudos mostraram diferenças significativas em sintomas, controle e PFE da combinação fluticasona/formoterol em dispositivo único (pó e aerossol), especialmente em comparação a fluticasona isolada. Estudos com um número maior de pacientes talvez pudessem mostrar melhor essas diferenças.

A não inferioridade da combinação fluticasona/formoterol aerossol com a combinação fluticasona/salmeterol em dispositivo multidose foi igualmente demonstrada.⁽²³⁾ Porém, a reposta ao tratamento foi mais rápida no grupo que usou formoterol, com um possível impacto em preferência e aderência. No presente estudo, dois grupos usaram formoterol, não permitindo diferenciá-los claramente. Apesar da preferência, aceitabilidade e média/mediana de adesão aos diferentes dispositivos também terem sido semelhantes, pode-se ver na Tabela 2 que os valores mínimos de adesão ao final do estudo nos grupos FLU/FOR e BUD/FOR foram superiores aos do uso do CI isolado.

Duas meta-análises^(24,25) e uma revisão sistemática⁽¹⁷⁾ reportaram que o uso da fluticasona está associado a melhores desfechos do que o uso da budesonida. Apesar de um número pequeno de estudos comparativos na época, a fluticasona foi associada com uma maior prevenção de exacerbações da asma.⁽¹⁷⁾ Outra diferença observada é a necessidade de doses maiores de budesonida para atingir o controle similar da asma, provavelmente devido à molécula da fluticasona apresentar maior afinidade de ligação ao receptor de corticosteroide e a características farmacocinéticas diferentes.⁽²⁶⁾

A eficácia de qualquer terapia inalatória para asma na prática clínica depende de uma série de fatores, incluindo a eficácia da droga, a quantidade de medicamento liberado, o manuseio correto do dispositivo, a técnica inalatória e a aderência. A baixa adesão ao tratamento de manutenção e a falta de controle do asmático em quase 50%

dos estudos, mesmo em protocolos de pesquisa, parecem depender desses outros fatores. Mais de 100 combinações de inalador/medicamento estavam disponíveis há 5 anos.^[27] O advento do hidrofluoralcão e de novos medicamentos, assim como novos inaladores, aumentou nesse período. O critério para escolher o melhor inalador é diferente do ponto de vista de quem o cria ou fabrica, do paciente que o usa ou de quem o prescreve.^[28] No mundo real, a eficácia clínica, a disponibilidade local do dispositivo, seu preço e a preferência/aceitabilidade do paciente devem ser considerados. A opção pela utilização, no presente estudo, de cápsula única duas vezes ao dia contendo a formulação fluticasona/formoterol na forma de pó seco parece contribuir para a adesão ao tratamento. Os medicamentos na forma de pó são mais fáceis de utilizar que os aerossóis.^[29]

O dispositivo inalatório utilizado pela nova combinação fluticasona/formoterol (CDM-Haler®) foi testado *in vitro* em relação ao dispositivo Diskus® para a determinação dos PFEs gerados em 4 kPa a volume constante e para a avaliação da uniformidade da dose liberada e da dose de partícula fina na distribuição aerodinâmica. Os resultados mostraram uniformidade de dose liberada e de distribuição aerodinâmica no início, meio e fim de 360 atuações em 10 inaladores testados.^[30]

O ponto forte do presente estudo é seu delineamento, em consonância com outros estudos de não inferioridade multicêntricos realizados com esse objetivo. A metodologia permitiu utilizar análises de ITT e PP para avaliar a população estudada e o desfecho primário, respectivamente. Por outro lado, talvez o estudo ficasse mais robusto se só fossem incluídos pacientes mais graves e não controlados. A opção por excluir esses pacientes foi deliberada, pois o número de pacientes para atingir a não inferioridade teria sido muito maior, com uma falha de inclusão maior que a de 15% verificada. Note-se também que o uso de medidas de controle de asma pelos pacientes e pelos investigadores, assim como avaliações objetivas de adesão e de uso do dispositivo inalado permitiriam detectar sinais de eficácia em partes da população estudada, permitindo inferências sobre a personalização do tratamento dos asmáticos.

Estudos nacionais com novos medicamentos (fase III) são importantes para analisar respostas específicas a eles na população estudada. Órgãos regulatórios de países como Japão e China, por exemplo, exigem estudos nacionais para permitir sua comercialização nesses países por entenderem essa diversidade de resposta ao tratamento. Estudos multicêntricos brasileiros na área respiratória e com grande número de pacientes são escassos. Os resultados encontrados no presente estudo mostram a importância de realizá-los, especialmente quando se pretende disponibilizar medicamentos que, na sua forma/apresentação, podem se adequar melhor a aceitação, preferência e adesão do paciente local.

Em conclusão, o presente estudo demonstrou a não inferioridade da nova combinação fluticasona/formoterol em cápsula única inalatória em relação aos medicamentos de referência budesonida/formoterol e fluticasona. Além disso, essa combinação apresentou eficácia e segurança comparáveis, além do controle da asma persistente com uma avaliação objetiva do uso e da adesão ao tratamento com dispositivos inalatórios. Essa combinação CI+LABA desenvolvida agora como terapia de manutenção única representa uma opção de tratamento eficaz adicional para asma persistente, em especial em pacientes que não estejam respondendo adequadamente a CI isolado ou a outras combinações ou associações de CI e LABA.

Agradecimentos

Este estudo multicêntrico nacional foi possível graças ao trabalho e empenho de todo o grupo CAINAS FF, a saber: Regina Maria Carvalho Pinto, Elisa Lombardi, Ângela Honda, Luciene Angelini, Juliana Soprani, Clóvis Eduardo Santos Galvão, Givaneide Lima, Adelmir Souza-Machado e Joanemile Figueiredo, Suzana Zelmanovitz, Patrícia Ristori Dias Soares, Sabrina Souza e Silva, Herberto Chong Neto, Anna Beatriz Naumes e Simone Fernandes.

Referências

1. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Bethesda: National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute; 2011.
2. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e

- Tisiologia para o Manejo da Asma - 2012. *J Bras Pneumol*. 2012;38(Suppl 1):S1-S46.
3. Pauwels RA, Löfdahl CG, Postma DS, Tattersfield AE, O'Byrne P, Barnes PJ, et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. *N Engl J Med*. 1997;337(20):1405-11. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199711133372001>
 4. Schatz M, Zeiger RS, Vollmer WM, Mosen D, Cook EF. Determinants of future long-term asthma control. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(5):1048-53. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2006.07.057>
 5. Juniper EF, Kline PA, Vanzieleghem MA, Ramsdale EH, O'Byrne PM, Hargreave FE. Effect of long-term treatment with an inhaled corticosteroid (budesonide) on airway hyperresponsiveness and clinical asthma in nonsteroid-dependent asthmatics. *Am Rev Respir Dis*. 1990;142(4):832-6. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm/142.4.832>
 6. Adams NP, Jones PW. The dose-response characteristics of inhaled corticosteroids when used to treat asthma: an overview of Cochrane systematic reviews. *Respir Med* 2006;100(8):1297-306. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2006.04.015>
 7. Greening AP, Ind PW, Northfield M, Shaw G. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. Allen & Hanburys Limited UK Study Group. *Lancet* 1994;344(8917):219-24. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(94\)92996-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(94)92996-3)
 8. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(8):836-44. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200401-0330C>
 9. Laloo UG, Malolepszy J, Kozma D, Krofta K, Ankerst J, Johansen B, et al. Budesonide and formoterol in a single inhaler improves asthma control compared with increasing the dose of corticosteroid in adults with mild-to-moderate asthma. *Chest*. 2003;123(5):1480-7. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.123.5.1480>
 10. Stoloff SW, Stempel DA, Meyer J, Stanford RH, Carranza Rosenzweig JR. Improved refill persistence with fluticasone propionate and salmeterol in a single inhaler compared with other controller therapies. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113(2):245-51. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2003.10.011>
 11. Hoskins G, McCowan C, Neville RG, Thomas GE, Smith B, Silverman S. Risk factors and costs associated with an asthma attack. *Thorax*. 2000;55(1):19-24. <http://dx.doi.org/10.1136/thorax.55.1.19>
 12. Hess DR. Metered-dose inhalers and dry powder inhalers in aerosol therapy. *Respir Care*. 2005;50(10):1376-83.
 13. Allen SC, Ragab S. Ability to learn inhaler technique in relation to cognitive scores and tests of praxis in old age. *Postgrad Med J*. 2002;78(915):37-9. <http://dx.doi.org/10.1136/pmj.78.915.37>
 14. Dolovich MB, Ahrens RC, Hess DR, Anderson P, Dhand R, Rau JL, et al. Device selection and outcomes of aerosol therapy: Evidence-based guidelines: American College of Chest Physicians/American College of Asthma, Allergy, and Immunology. *Chest*. 2005;127(1):335-71. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.127.1.335>
 15. Lasserson TJ, Cates CJ, Ferrara G, Casali L. Combination fluticasone and salmeterol versus fixed dose combination budesonide and formoterol for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(3):CD004106.
 16. Adams N, Lasserson TJ, Cates CJ, Jones PW. Fluticasone versus beclomethasone or budesonide for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD002310.
 17. Frois C, Wu EQ, Ray S, Colice GL. Inhaled corticosteroids or long-acting beta-agonists alone or in fixed-dose combinations in asthma treatment: a systematic review of fluticasone/budesonide and formoterol/salmeterol. *Clin Ther* 2009;31(12):2779-803. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2009.12.021>
 18. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J*. 1999;14(4):902-7. <http://dx.doi.org/10.1034/j.1399-3003.1999.14d29.x>
 19. World Medical Association [homepage on the Internet]. Ferney-Voltaire, France: WMA [cited 2014 Jun 9]. WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Available from: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>
 20. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(1):59-99. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200801-060ST>
 21. Quanjer PH, Lebowitz MD, Gregg I, Miller MR, Pedersen OF. Peak expiratory flow: conclusions and recommendations of a Working Party of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl*. 1997;24:2S-8S.
 22. Bodzenta-Lukaszyk A, Pulka G, Dymek A, Bumbacea D, McIver T, Schwab B, et al. Efficacy and safety of fluticasone and formoterol in a single pressurized metered dose inhaler. *Respir Med*. 2011;105(5):674-82 <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2010.11.011>
 23. Bodzenta-Lukaszyk A, Dymek A, McAulay K, Mansikka H. Fluticasone/formoterol combination therapy is as effective as fluticasone/salmeterol in the treatment of asthma, but has a more rapid onset of action: an open-label, randomized study. *BMC Pulm Med*. 2011;11:28. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2466-11-28>
 24. Barnes NC, Thwaites RM, Price MJ. The cost-effectiveness of inhaled fluticasone propionate and budesonide in the treatment of asthma in adults and children. *Respir Med*. 1999;93(6):402-7. <http://dx.doi.org/10.1053/rmed.1999.0577>
 25. Stempel DA, Stanford RH, Thwaites R, Price MJ. Cost-efficacy comparison of inhaled fluticasone propionate and budesonide in the treatment of asthma. *Clin Ther*. 2000;22(12):1562-74. [http://dx.doi.org/10.1016/S0149-2918\(00\)83054-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0149-2918(00)83054-4)
 26. Derendorf H, Meltzer EO. Molecular and clinical pharmacology of intranasal corticosteroids: clinical and therapeutic implications. *Allergy*. 2008;63(10):1292-300. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2008.01750.x>
 27. Lavorini F, Corbetta L. Achieving asthma control: the key role of inhalers. *Breathe*. 2008;5(2):121-31.
 28. Virchow JC. What plays a role in the choice of inhaler device for asthma therapy? *Curr Med Res Opin*. 2005;21 Suppl 4:S19-25. <http://dx.doi.org/10.1185/030079905X61758>

29. 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.
30. Soares DL, Barros Silva W. Relatório do estudo de avaliação da uniformidade de dose liberada e distribuição aerodinâmica em diferentes taxas de fluxo. São Paulo: Eurofarma Laboratório SA. Área de Desenvolvimento de Novos Produtos. 2013 Apr.

Sobre os autores

Marti Antilla

Médico Alergista. Consultoria Médica em Pesquisa Clínica – CMPC – Sorocaba (SP) Brasil

Fábio Castro

Professor Livre-Docente de Alergologia e Imunologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Álvaro Cruz

Professor Associado. Universidade Federal da Bahia, Salvador (BA) Brasil.

Adalberto Rubin

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

Nelson Rosário

Professor Titular. Universidade Federal do Paraná, Curitiba (PR) Brasil.

Rafael Stelmach

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

Disfunção ventricular esquerda em pacientes com suspeita de hipertensão arterial pulmonar*

Left ventricular dysfunction in patients with suspected pulmonary arterial hypertension

Francisca Gavilanes, José Leonidas Alves Jr, Caio Fernandes,
Luis Felipe Lopes Prada, Carlos Viana Poyares Jardim,
Luciana Tamie Kato Morinaga, Bruno Arantes Dias, Susana Hoette, Rogerio Souza

Resumo

Objetivo: Avaliar o papel do cateterismo de câmaras cardíacas direitas no diagnóstico de hipertensão arterial pulmonar (HAP). **Métodos:** Entre 2008 e 2013, foram avaliadas as características clínicas, funcionais e hemodinâmicas de todos os pacientes que realizaram cateterismo cardíaco direito por suspeita de HAP em nosso laboratório, depois de afastada a presença de disfunção ventricular esquerda (DVE) grave, de alterações significativas nos testes de função pulmonar ou de resultados de cintilografia pulmonar de inalação/perfusão compatíveis com tromboembolismo pulmonar crônico. **Resultados:** Durante o período de estudo, 384 pacientes foram submetidos a cateterismo cardíaco diagnóstico. A hipertensão pulmonar (HP) foi confirmada em 302 pacientes (78,6%). A média de idade desses pacientes foi de 48,7 anos. Os pacientes sem HP apresentaram melhor perfil hemodinâmico e menores níveis de peptídio natriurético do tipo B que aqueles diagnosticados com HP. No entanto, 13,8% dos pacientes sem HP apresentavam-se em classe funcional III/IV do *New York Heart Association*. Dos 218 pacientes que cumpriam os critérios de inclusão, 40 (18,3%) e 178 (81,7%) foram diagnosticados como portadores de HP associada à DVE (HP-DVE) e HAP, respectivamente. O grupo HP-DVE tinha idade significativamente mais avançada que aqueles com HAP ($p < 0,0001$). **Conclusões:** A diferença proporcional entre os grupos HAP e HP-DVE foi bastante significativa, considerando a inexistência de sinais ecocardiográficos sugestivos de DVE importante como parte da investigação que antecedeu o cateterismo. Nossos resultados reforçam o papel fundamental do cateterismo cardíaco no diagnóstico da HAP, ainda mais em faixas etárias mais avançadas, nas quais a prevalência de DVE não diagnosticada através de exames não invasivos é particularmente importante.

Descritores: Hipertensão pulmonar, Cateterismo cardíaco; Disfunção ventricular esquerda.

Abstract

Objective: To evaluate the role of right heart catheterization in the diagnosis of pulmonary arterial hypertension (PAH). **Methods:** We evaluated clinical, functional, and hemodynamic data from all patients who underwent right heart catheterization because of diagnostic suspicion of PAH—in the absence of severe left ventricular dysfunction (LVD), significant changes in pulmonary function tests, and ventilation/perfusion lung scintigraphy findings consistent with chronic pulmonary thromboembolism—between 2008 and 2013 at our facility. **Results:** During the study period, 384 patients underwent diagnostic cardiac catheterization at our facility. Pulmonary hypertension (PH) was confirmed in 302 patients (78.6%). The mean age of those patients was 48.7 years. The patients without PH showed better hemodynamic profiles and lower levels of B-type natriuretic peptide. Nevertheless, 13.8% of the patients without PH were categorized as New York Heart Association functional class III or IV. Of the 218 patients who met the inclusion criteria, 40 (18.3%) and 178 (81.7%) were diagnosed with PH associated with LVD (PH-LVD) and with PAH, respectively. The patients in the HP-LVD group were significantly older than were those in the PAH group ($p < 0.0001$). **Conclusions:** The proportional difference between the PAH and PH-LVD groups was quite significant, considering the absence of echocardiographic signs suggestive of severe LVD during the pre-catheterization investigation. Our results highlight the fundamental role of cardiac catheterization in the diagnosis of PAH, especially in older patients, in whom the prevalence of LVD that has gone undiagnosed by non-invasive tests is particularly relevant.

Keywords: Hypertension, pulmonary; Cardiac catheterization, Ventricular dysfunction, left.

*Trabalho realizado no Grupo de Hipertensão Pulmonar, Disciplina de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – InCor/HCFMUSP – São Paulo (SP) Brasil.

Endereço para correspondência: Rogerio Souza. Grupo de Hipertensão Pulmonar, Disciplina de Pneumologia, Instituto do Coração, HCFMUSP, Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, 5º andar, Bloco II, CEP 05403-000, São Paulo, SP, Brasil.

Tel/Fax: 55 11 3069-5695. E-mail: rogerio.souza@incor.usp.br

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação: 14/07/14. Aprovado, após revisão: 03/12/14.

Introdução

A hipertensão pulmonar (HP) é uma doença definida pela presença de pressão média da artéria pulmonar (PAPm) igual ou superior a 25 mmHg, avaliada no repouso, de forma invasiva.⁽¹⁾ Apesar de objetiva, essa condição clínica e hemodinâmica pode ser consequência de inúmeras alterações no sistema cardiorrespiratório. Podem ser a causa primária da elevação dos níveis pressóricos na circulação pulmonar, alterações primárias dos vasos pulmonares, disfunção cardíaca esquerda, mudanças na relação ventilação/perfusão pulmonares, presença de tromboembolismo pulmonar, alterações inflamatórias das paredes vasculares, entre outros.^(2,3) Cada um desses mecanismos fisiopatológicos acaba por determinar uma situação clínica particular que demanda uma abordagem terapêutica distinta.⁽⁴⁾ Dessa forma, o diagnóstico e a classificação da HP são passos fundamentais para o adequado manejo da mesma. Diretrizes atuais recomendam a classificação baseada na identificação invasiva do componente/mecanismo vascular predominante, assim como na condição clínica de base, que pode estar associada ao desenvolvimento da HP. Definem-se assim cinco grupos – grupo 1: hipertensão arterial pulmonar (HAP); grupo 2: HP decorrente de doenças do coração esquerdo; grupo 3: HP decorrente de hipóxia ou doença do parênquima pulmonar relevante; grupo 4: doença vascular devido à doença tromboembólica crônica; e grupo 5: HP em decorrência de mecanismos multifatoriais e/ou pouco esclarecidos.⁽⁵⁾

Ao longo das últimas décadas, a HAP recebeu particular atenção em decorrência do desenvolvimento de medicações específicas (prostanoides, inibidores da fosfodiesterase V ou antagonistas dos receptores de endotelina),⁽⁶⁾ que resultaram em melhoras do padrão hemodinâmico, da capacidade funcional, da qualidade de vida e da sobrevida.⁽⁷⁻¹¹⁾ Contudo, tal avanço observado no grupo 1 (HAP) não tem paralelo com aquele que talvez seja o grupo mais prevalente dentre todas as formas de HP – o grupo 2 (relacionado à disfunção do coração esquerdo).^(12,13) Até o momento, não existem evidências que justifiquem o uso dos medicamentos desenvolvidos para HAP na HP associada à disfunção ventricular esquerda (DVE); ao contrário, alguns estudos sugerem efeitos deletérios de tais medicações, ressaltando, portanto, a importância na diferenciação adequada desses pacientes.⁽¹⁴⁾

Quando ocorre a suspeita diagnóstica de HP, busca-se inicialmente identificar as potenciais causas relacionadas à elevação pressórica na circulação pulmonar através de exames não invasivos. Dessa forma, antes do diagnóstico definitivo de HP, o paciente realiza uma avaliação clínico-laboratorial e radiológica capaz, em teoria, de descartar as principais causas cardiológicas relacionadas à DVE (via ecocardiograma), doenças parenquimatosas pulmonares (via TC de tórax, prova de função pulmonar e ergoespirometria) ou doença tromboembólica crônica (via cintilografia de inalação/perfusão e angiotomografia de tórax) como potenciais etiologias responsáveis pela HP.⁽¹⁾ Ao final dessa extensa investigação, quando a mesma resulta negativa, tem-se uma população altamente selecionada para o diagnóstico de HAP, uma vez que nenhum outro mecanismo fisiopatológico que não o acometimento arterial pulmonar isolado fora identificado. Ainda assim, faz-se necessária a realização do cateterismo cardíaco direito a fim de confirmar a presença de HP e caracterizar o perfil hemodinâmico dos pacientes.⁽¹⁵⁾

O objetivo do presente estudo foi avaliar o papel discriminatório do cateterismo de câmaras cardíacas direitas no diagnóstico de HAP, em uma população altamente selecionada através de exames não invasivos.

Métodos

Foram incluídos no estudo todos os pacientes encaminhados ao Grupo de Circulação Pulmonar, entre 2008 e 2013, com suspeita diagnóstica de HP que realizaram cateterismo cardíaco direito no Laboratório de Hemodinâmica no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, localizado na cidade de São Paulo (SP). Foram excluídos da análise os pacientes com DVE grave (fração de ejeção de ventrículo esquerdo < 40%); com alteração significativa nos testes de função pulmonar (CPT < 50% do valor predito ou VEF₁ < 30% do valor predito); e aqueles com cintilografia pulmonar de inalação/perfusão nitidamente compatível com tromboembolismo pulmonar crônico. Esses critérios visavam afastar situações clínicas que claramente justificariam a presença de HP significativa; contudo, pacientes que apresentassem alterações menos significativas nos exames iniciais só tinham seu diagnóstico determinado após a análise do

padrão hemodinâmico invasivo em relação às alterações presentes nos exames não invasivos. Na presença de proporcionalidade entre os achados hemodinâmicos e as alterações ventilatórias, o diagnóstico de HP decorrente de hipóxia ou doença do parênquima pulmonar relevante era estabelecido.⁽¹⁶⁾ Por uma característica de nosso grupo, o diagnóstico de tromboembolismo pulmonar crônico é muitas vezes estabelecido em paralelo à avaliação hemodinâmica invasiva, motivo pelo qual esses casos foram incluídos no número total de casos mas não representam o total de pacientes com essa condição clínica avaliados no período.

O cateterismo cardíaco direito foi realizado preferencialmente através de punção da veia jugular interna direita, com passagem do cateter de artéria pulmonar guiada por radioscopia e pelas curvas de pressão de câmaras cardíacas direitas e da artéria pulmonar, assim como cálculo de débito cardíaco pelo método de termodiluição ou pelo método de Fick, com coleta de gasometria arterial e venosa mista, conforme descrito anteriormente.⁽¹⁵⁾ Todos os dados foram adquiridos digitalmente, havendo ajuste manual da determinação da pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP) ao final da expiração. Dos dados pressóricos, foi calculado o gradiente diastólico pulmonar pela diferença entre a pressão diastólica da artéria pulmonar e a POAP. Foram também coletadas amostras de sangue para a dosagem sérica do *B-type natriuretic peptide* (BNP, peptídeo natriurético do tipo B). O diagnóstico de HP foi definido pelas diretrizes de 2013 do quinto simpósio mundial de HP: grupo 1 – HAP diagnosticada se PAPm ≥ 25 mmHg e POAP ≤ 15 mmHg – e grupo 2 – HP associada a DVE se PAPm ≥ 25 mmHg e POAP > 15 mmHg.^(5,17) Nos casos em que não era possível a obtenção da medida da POAP, o valor da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo foi utilizada; sua determinação foi feita através de punção de artéria femoral direita e introdução do cateter até o ventrículo esquerdo.

Para a análise estatística, os dados contínuos foram descritos como média e desvio-padrão, enquanto os dados categóricos foram descritos sob a forma de proporção. A normalidade da amostra foi verificada através do teste de Kolmogorov-Smirnov; os dados referentes às dosagens de BNP não apresentaram distribuição normal, tendo sido realizada a transformação logarítmica

para sua análise. A comparação entre os grupos foi realizada através do teste t de Student não pareado ou do teste exato de Fisher, conforme apropriado. O valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados

Ao todo, 384 cateterismos cardíacos diagnósticos foram realizados no período de observação do estudo (Figura 1). Em 302 pacientes (78,6%), confirmou-se a presença de HP. Esses pacientes apresentavam idades entre 19 e 81 anos, com uma média de 48,7 anos, e uma proporção entre sexo feminino e masculino de 3,3:1,0.

Apesar do achado ecocardiográfico de elevação na pressão sistólica do ventrículo direito, 21,4% dos pacientes não apresentaram HP; esses pacientes apresentaram melhor perfil hemodinâmico e menores níveis de BNP. No entanto, 13,8% desses pacientes apresentavam-se em classe funcional III ou IV (Tabela 1).

Ao final da investigação, dos pacientes com confirmação da presença de HP, foram excluídos da análise 84 pacientes classificados como portadores de HP associada a doenças do parênquima pulmonar, de tromboembolismo pulmonar crônico hipertensivo ou de HP associada a mecanismos multifatoriais ou pouco esclarecidos.

Dos 218 pacientes restantes, que apresentavam HP sem evidência de doença cardíaca ou pulmonar significativa, 40 (18,3%) foram diagnosticados como portadores de HP associada a DVE (grupo 2) e 178 (81,7%) como portadores de HAP (grupo 1). A diferença proporcional entre esse dois grupos foi bastante significativa, considerando a inexistência de sinais ecocardiográficos sugestivos de DVE importante como parte da investigação que antecedeu o cateterismo.

Quando se avaliam as diferenças encontradas entre os dois grupos, houve uma diferença estatisticamente significativa no tocante à idade, sendo idades mais avançadas encontradas nos pacientes do grupo 2 ($p < 0,0001$; Tabela 2). Com o aumento da faixa etária, nota-se um aumento da proporção de pacientes diagnosticados como grupo 2 (Figura 2). A apresentação clínica dos dois grupos foi semelhante em termos de classe funcional, capacidade de exercício e nível de débito cardíaco; contudo, maiores níveis de BNP, menores níveis de PAPm e, consequentemente, de resistência vascular pulmonar, foram constatados nos pacientes do grupo 2. Como esperado,

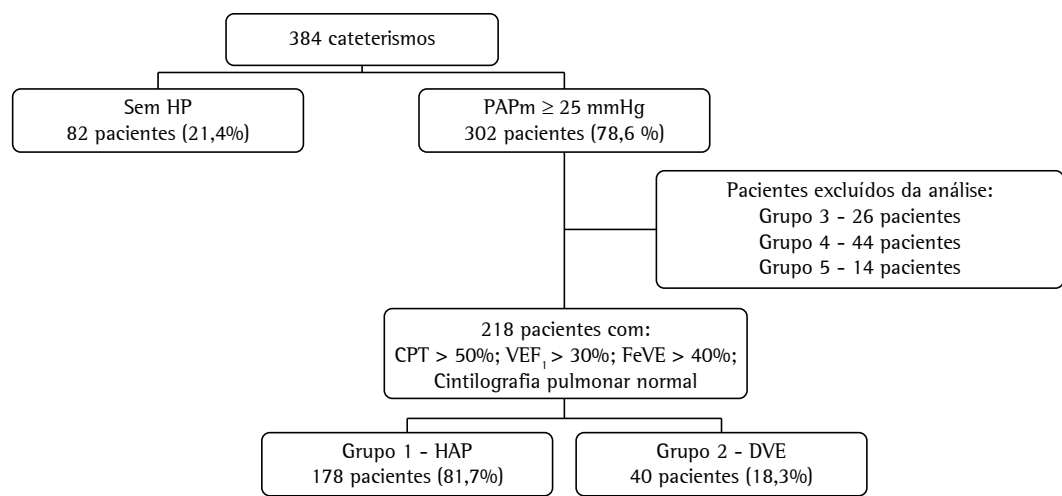


Figura 1 – Fluxograma de avaliação dos pacientes. HP: hipertensão pulmonar, PAPm: pressão média de artéria pulmonar; FeVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; HAP: hipertensão arterial pulmonar; e DVE: disfunção ventricular esquerda.

Tabela 1 – Características clínicas e hemodinâmicas entre pacientes diagnosticados com hipertensão pulmonar e sem hipertensão pulmonar.^a

Características	Grupos		p
	Sem HP (n = 82)	Com HP (n = 218)	
Idade, anos	50,3 ± 14,8	48,7 ± 16,0	0,195
Sexo, F/M	3,5/1,0	3,3/1,0	1,0
IMC, kg/m ²	24,8 ± 4,7	26,3 ± 5,6	0,03
CF III/IV, % pacientes	13,8	50,0	< 0,001
Hemodinâmica			
PAPm, mmHg	18,0 ± 3,3	49,7 ± 18,2	< 0,001
PAD, mmHg	8,0 ± 4,0	11,21 ± 5,7	< 0,001
POAP, mmHg	11,0 ± 3,0	13,5 ± 6,6	< 0,001
DC, L/min	5,52 ± 2,08	4,49 ± 1,55	0,118
IC, L · min · m ²	3,3 ± 1,2	2,6 ± 0,8	< 0,001
RVP, UI	1,57 ± 0,99	9,40 ± 6,20	< 0,001
CAP, mL/mmHg	5,10 ± 3,20	1,50 ± 1,08	< 0,001
BNP, pg/mL	98,0 ± 192,0	229,0 ± 311,9	< 0,001

HP: hipertensão pulmonar; IMC: índice de massa corpórea; CF: classe funcional *New York Heart Association*; PAPm: pressão média de artéria pulmonar; PAD: pressão do átrio direito; POAP: pressão de oclusão da artéria pulmonar; DC: débito cardíaco; IC: índice cardíaco; RVP: resistência vascular pulmonar, CAP: complacência arterial pulmonar, e BNP: peptídeo natriurético do tipo B. ^aDados expressos em média ± dp, exceto onde indicado.

pacientes do grupo 2 demonstraram maiores níveis de POAP e menores níveis de gradiente diastólico pulmonar (Tabela 2).

Discussão

O presente estudo demonstrou que, mesmo em uma população altamente selecionada para o diagnóstico de HAP, a avaliação hemodinâmica invasiva é fundamental para descartar a presença de DVE, até então insuspeita por outros métodos

não invasivos disponíveis. Esse dado é ainda mais significativo em pacientes idosos que, apesar de características clínicas similares aos do grupo 1 (HAP), apresentam maior prevalência de HP associada a DVE.

Do total de pacientes encaminhados para a realização de cateterismo cardíaco direito devido a suspeita ecocardiográfica de HP, 21,4% não tiveram o seu diagnóstico confirmado. Tal dado é compatível com o apresentado em um estudo unicêntrico britânico, que mostrou uma

proporção de 14% dos pacientes sem HP após suspeita ecocardiográfica.⁽¹⁸⁾ Essa proporção, embora bastante significativa, pode aumentar ainda mais em situações clínicas mais específicas.

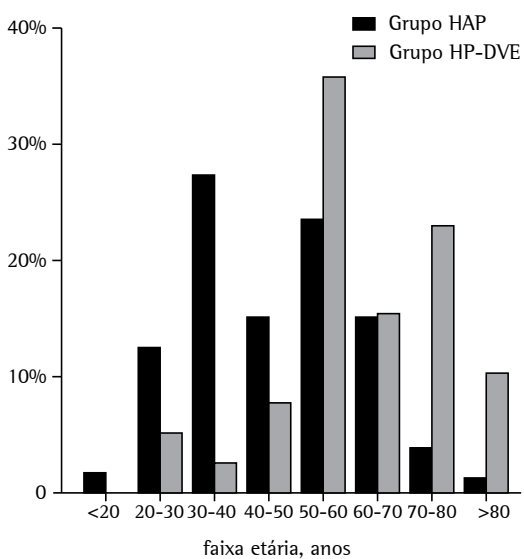


Figura 2 – Distribuição dos diagnósticos de hipertensão pulmonar dos grupos hipertensão arterial pulmonar (HAP) e hipertensão pulmonar associada à disfunção ventricular esquerda (HP-DVE), de acordo com a faixa etária.

Em situações de alto débito, como na anemia falciforme, a análise ecocardiográfica pode chegar a 75% de resultados falso-positivos para a presença de HP, quando comparada com a avaliação hemodinâmica invasiva, tornando ainda mais evidente o papel do cateterismo cardíaco direito na confirmação diagnóstica da HP.^(19,20) Ainda vale notar que 14% dos pacientes sem HP encontravam-se em classe funcional III/IV, ressaltando não apenas o cuidado necessário na interpretação do exame ecocardiográfico realizado durante a avaliação de dispneia, mas também a necessidade de aprofundar a avaliação de dispneia nesses pacientes.

A proporção de pacientes com diagnóstico de HP associada a DVE identificada apenas após a realização do cateterismo cardíaco direito, mesmo após extensa investigação não invasiva, foi bastante significativa (18,3%). Esse dado ressalta o papel discriminativo da avaliação hemodinâmica, especialmente em pacientes com idade mais avançada. Pacientes acima de 70 anos, por exemplo, apresentaram uma proporção de HP associada a DVE mais de quatro vezes maior do que de HAP (Figura 1). Tal fato tem implicações prognósticas e terapêuticas bastante relevantes.

Tabela 2 – Características clínicas e hemodinâmicas entre pacientes diagnosticados com hipertensão arterial pulmonar e com hipertensão pulmonar associada à disfunção ventricular esquerda.^a

Características	Grupos		p
	HAP	HP-DVE	
	(n = 178)	(n = 40)	
Idade, anos	46 ± 15	61,2 ± 14,5	< 0,001
Sexo, F/M	3,34/1,00	4/1	0,835
IMC, kg/m²	26,0 ± 5,5	27,9 ± 5,8	0,06
CF III/IV, % pacientes	46,0	47,5	0,86
Hemodinâmica			
PAPm, mmHg	53,0 ± 18,0	38,1 ± 12,0	< 0,001
PAD, mmHg	10,4 ± 5,4	14,3 ± 5,9	0,001
POAP, mmHg	11,3 ± 4,3	22,8 ± 6,6	< 0,001
GDP, mmHg	24,8 ± 14,0	4,1 ± 9,6	< 0,001
DC, L/min	4,4 ± 1,5	4,6 ± 1,7	0,637
IC, L · min · m²	2,6 ± 0,7	2,6 ± 0,9	0,88
FC, bpm	81 ± 14	73 ± 10	0,001
RVP, UI	10,49 ± 6,00	4,40 ± 3,85	< 0,001
CAP, mL/mmHg	1,4 ± 0,9	2,3 ± 1,3	0,001
BNP, pg/mL	208 ± 292	345 ± 378	0,004

HAP: hipertensão arterial pulmonar; HP-DVE: hipertensão pulmonar associada à disfunção ventricular esquerda; IMC: índice de massa corpórea; CF: classe funcional *New York Heart Association*; PAPm: pressão média de artéria pulmonar; PAD: pressão do átrio direito; POAP: pressão de oclusão da artéria pulmonar; GDP: gradiente diastólico pulmonar; DC: débito cardíaco; IC: índice cardíaco; RVP: resistência vascular pulmonar, CAP: complacência arterial pulmonar, e BNP: peptídeo natriurético do tipo B. ^aDados expressos em média ± dp, exceto onde indicado.

Além da diferença significativa da idade entre os grupos HAP e HP-DVE, os pacientes com DVE apresentam melhor perfil hemodinâmico, apesar de apresentarem a mesma proporção de pacientes em classe funcional III/IV. O registro de pacientes incidentes do Reino Unido, incluindo apenas pacientes com HAP, evidenciou que pacientes acima de 50 anos de idade apresentavam melhor perfil hemodinâmico, apesar de capacidade funcional pior, tendo tais características sido atribuídas à maior prevalência de comorbidades no grupo mais velho.⁽¹⁸⁾

Achados ecocardiográficos, como aumento de átrio esquerdo, refluxo mitral anormal e hipertrofia ventricular esquerda podem sugerir um diagnóstico de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada ou de outras condições, tais como pericardite constrictiva e cardiopatia restritiva/infiltrativa, que podem levar ao desenvolvimento de HP.⁽²¹⁾ Entretanto, a ausência desse perfil ecocardiográfico não afasta a presença de DVE como causa da HP; daí a relevância de nossos achados.

A obtenção de uma POAP confiável pode ser particularmente difícil em pacientes com HP. Não apenas isso, o tempo até a estabilização da POAP pode variar segundo a condição fisiopatológica basal⁽²²⁾; portanto, particular atenção à técnica de medida deve ser tomada para se obter a melhor curva possível.⁽²³⁾ Em nosso estudo, embora em poucos pacientes, a determinação da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo foi realizada sempre que a obtenção da POAP não foi possível de forma adequada, garantindo assim a acurácia na discriminação entre os grupos de interesse.

Atualmente, acredita-se que a DVE seja a causa mais frequente de HP. A HP pode estar presente em até 25% da população com disfunção cardíaca com fração de ejeção preservada; por outro lado, na insuficiência cardíaca com fração de ejeção do ventrículo esquerdo reduzida, até dois terços dos pacientes chegam a desenvolver HP.⁽²⁴⁾ A HP associada a DVE pode ser, portanto, resultado de diferentes condições clínicas que levam a um aumento passivo das pressões arteriais pulmonares pela transmissão retrograda da pressão atrial esquerda elevada. Contudo, vale ressaltar que a hipertensão venosa crônica pode também induzir anormalidades na função do endotélio arterial pulmonar e na regulação positiva de neuro-hormônios, citocinas e outros mediadores da vasorreatividade vascular, que,

em certas circunstâncias, levará a remodelação vascular, como na HAP.⁽²¹⁾ Nesses casos, pode-se desenvolver HP pós-capilar com componente pré-capilar associado,⁽¹⁴⁾ o que denota um pior prognóstico.⁽²⁵⁾

Convém destacar que o fato de nosso estudo ter sido realizado em um único centro de referência é uma limitação para a extrapolação dos resultados. Além disso, o desenho inicial não previu a coleta de dados relacionados à presença de comorbidades ou ainda de outras variáveis ecocardiográficas, limitando a análise de outros potenciais marcadores da presença de DVE. Contudo, o número de pacientes novos diagnosticados no período de estudo torna nossos achados comparáveis aos resultados de outros registros internacionais recentemente publicados.^(18,26,27)

Em conclusão, em uma população em que há suspeita de HAP, a avaliação hemodinâmica invasiva é fundamental para o correto diagnóstico, particularmente em faixas etárias mais avançadas, quando aumenta significativamente a prevalência de DVE. Além disso, enfatiza-se o cuidado necessário na interpretação dos achados ecocardiográficos sugestivos de HP, dada a proporção significativa de pacientes com resultados falso-positivos em relação à presença de HP ao cateterismo cardíaco direito.

Referências

1. Hooper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 Suppl):D42-50. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.032>
2. Polonio IB, Acencio MM, Pazetti R, Almeida FM, Canzian M, Silva BS, et al. Comparison of two experimental models of pulmonary hypertension. *J Bras Pneumol*. 2012;38:452-60. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132012000400007>
3. Tudor RM, Abman SH, Braun T, Capron F, Stevens T, Thistlethwaite PA, et al. Development and pathology of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(1 Suppl):S3-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2009.04.009>
4. Hoette S, Jardim C, Souza R. Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: an update. *J Bras Pneumol*. 2010;36(6):795-811. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132010000600018>
5. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 Suppl):D34-41. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.029>
6. Galie N, Corris PA, Frost A, Girgis RE, Granton J, Jing ZC, et al. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 Suppl):D60-72. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.031>
7. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, et al. A comparison of continuous intravenous

- epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1996;334(5):296-301. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199602013340504>
8. Galiè N, Manes A, Negro L, Palazzini M, Bacchi-Reggiani ML, Branzi A. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2009;30(4):394-403. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehp022>
 9. Humbert M, Souza R, Galiè N, McLaughlin V, Simonneau G, Rubin L. Pulmonary arterial hypertension: bridging the present to the future. *Eur Respir Rev*. 2012;21(126):267-70. <http://dx.doi.org/10.1183/09059180.00005312>
 10. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galiè N, Ghofrani HA, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369(9):809-18. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1213917>
 11. Souza R, Jardim C, Martins B, Cortopassi F, Yaksic M, Rabelo R, et al. Effect of bosentan treatment on surrogate markers in pulmonary arterial hypertension. *Curr Med Res Opin*. 2005;21(6):907-11. <http://dx.doi.org/10.1185/030079905X46232>
 12. Guazzi M, Arena R. Pulmonary hypertension with left-sided heart disease. *Nat Rev Cardiol*. 2010;7(11):648-59. <http://dx.doi.org/10.1038/nrcardio.2010.144>
 13. Guazzi M, Galiè N. Pulmonary hypertension in left heart disease. *Eur Respir Rev*. 2012;21(126):338-46. <http://dx.doi.org/10.1183/09059180.00004612>
 14. Vachiéry JL, Adir Y, Barberà JA, Champion H, Coghlan JG, Cottin V, et al. Pulmonary hypertension due to left heart diseases. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 Suppl):D100-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.033>
 15. Costa EL, Jardim C, Bogossian HB, Amato MB, Carvalho CR, Souza R. Acute vasodilator test in pulmonary arterial hypertension: evaluation of two response criteria. *Vascul Pharmacol*. 2005;43(3):143-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vph.2005.05.004>
 16. Hoeper MM, Barberà JA, Channick RN, Hassoun PM, Lang IM, Manes A, et al. Diagnosis, assessment, and treatment of non-pulmonary arterial hypertension pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(1 Suppl):S85-96.
 17. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2009;30(20):2493-537. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehp297>
 18. Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA, Davies C, Hill C, Wild JM, et al. ASPIRE registry: assessing the Spectrum of Pulmonary hypertension Identified at a REferral centre. *Eur Respir J*. 2012;39(4):945-55. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00078411>
 19. Fonseca GH, Souza R, Salemi VM, Jardim CV, Gualandro SF. Pulmonary hypertension diagnosed by right heart catheterisation in sickle cell disease. *Eur Respir J*. 2012;39(1):112-8. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00134410>
 20. Parent F, Bachir D, Inamo J, Lionnet F, Driss F, Loko G, et al. A hemodynamic study of pulmonary hypertension in sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2011;365(1):44-53. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1005565>
 21. Barnett CF, De Marco T. Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease. *Heart Fail Clin*. 2012;8(3):447-59. <http://dx.doi.org/10.1016/j.hfc.2012.04.009>
 22. Souza R, Amato MB, Demarzo SE, Deheinzelin D, Barbas CS, Schettino GP, et al. Pulmonary capillary pressure in pulmonary hypertension. *Crit Care*. 2005;9(2):R132-8. <http://dx.doi.org/10.1186/cc3038>
 23. Oliveira RK, Ferreira EV, Ramos RP, Messina CM, Kapins CE, Silva CM, et al. Usefulness of pulmonary capillary wedge pressure as a correlate of left ventricular filling pressures in pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant*. 2014;33(2):157-62. <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2013.10.008>
 24. Schmeisser A, Schroetter H, Braun-Dullea RC. Management of pulmonary hypertension in left heart disease. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2013;7(3):131-51. <http://dx.doi.org/10.1177/1753944713477518>
 25. Adir Y, Amir O. Pulmonary hypertension associated with left heart disease. *Semin Respir Crit Care Med*. 2013;34(5):665-80. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1356490>
 26. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(9):1023-30. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200510-1668OC>
 27. Alves JL Jr, Gavilanes F, Jardim C, Fernandes CJ, Morinaga LT, Dias B, et al. Pulmonary arterial hypertension in the southern hemisphere: results from a registry of incident Brazilian cases. *Chest*. 2014 Oct 9. [Epub ahead of print] <http://dx.doi.org/10.1378/chest.14-1036>

Sobre os autores

Francisca Gavilanes

Doutoranda. Disciplina de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – InCor/HCFMUSP – São Paulo (SP) Brasil.

José Leonidas Alves Jr

Médico. Grupo de Hipertensão Pulmonar, Disciplina de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – InCor/HCFMUSP – São Paulo (SP) Brasil.

Caio Fernandes

Médico Assistente Doutor. Grupo de Hipertensão Pulmonar, Disciplina de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – InCor/HCFMUSP – São Paulo (SP) Brasil.

Luis Felipe Lopes Prada

Médico. Grupo de Hipertensão Pulmonar, Disciplina de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clinicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – InCor/HCFMUSP – São Paulo (SP) Brasil.

Carlos Viana Poyares Jardim

Médico Assistente Doutor. Grupo de Hipertensão Pulmonar, Disciplina de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clinicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – InCor/HCFMUSP – São Paulo (SP) Brasil.

Luciana Tamie Kato Morinaga

Médica. Grupo de Hipertensão Pulmonar, Disciplina de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clinicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – InCor/HCFMUSP – São Paulo (SP) Brasil.

Bruno Arantes Dias

Médico Assistente. Grupo de Hipertensão Pulmonar, Disciplina de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clinicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – InCor/HCFMUSP – São Paulo (SP) Brasil.

Susana Hoette

Médica Assistente. Grupo de Hipertensão Pulmonar, Disciplina de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clinicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – InCor/HCFMUSP – São Paulo (SP) Brasil.

Rogério Souza

Professor Livre-Docente. Grupo de Hipertensão Pulmonar, Disciplina de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clinicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – InCor/HCFMUSP – São Paulo (SP) Brasil.

Aspectos epidemiológicos e fatores de risco para sibilância no primeiro ano de vida*

Epidemiological aspects of and risk factors for wheezing in the first year of life

Hamilton Rosendo Fogaça, Fernando Augusto de Lima Marson, Adyléia Aparecida Dalbo Contrera Toro, Dirceu Solé, José Dirceu Ribeiro

Resumo

Objetivo: Determinar a prevalência e os fatores de risco para sibilância ocasional (SO) e recorrente – síndrome do lactente sibilante (SLS). **Métodos:** Pais de lactentes (12-15 meses de idade) responderam o questionário escrito *Estudio Internacional de Sibilancias en Lactantes*. **Resultados:** Foram incluídos 1.269 lactentes residentes na cidade de Blumenau (SC). Desses, 715 (56,34%) apresentavam sibilância, sendo essa mais frequente nos meninos. As prevalências de SO e SLS foram de 27,03% (n = 343) e 29,31% (n = 372), respectivamente. O primeiro episódio de sibilância ocorreu aos $5,55 \pm 2,87$ meses de idade em média. Em 479/715 (66,99%) lactentes com sibilância, o primeiro episódio ocorreu nos primeiros seis meses de vida, enquanto 372/715 (52,03%) apresentaram três ou mais episódios. Os fatores associados com sibilância foram pneumonia; uso de corticoide oral; resfriado; frequência a creches; pais com asma e/ou alergia; mãe com emprego; gênero masculino; sem aleitamento materno; e mofo. Os fatores associados com SLS foram resfriado; diagnóstico médico de asma; visitas a serviço de emergência; uso de corticoide oral/inalatório; pneumonia, bronquite; dispneia; frequência a creches; uso de broncodilatador; pais com asma; sem aleitamento materno; mãe com emprego; e presença de cachorro na residência. **Conclusões:** A prevalência de sibilância na população estudada foi elevada, sendo multifatorial e com fatores de risco intrínsecos e extrínsecos (infecções do trato respiratório, alergia nos pais, frequência a creches e idade precoce de chiado). A elevada prevalência e os fatores de risco intrínsecos encontrados indicam a necessidade e a oportunidade para estudos epidemiológicos e genéticos nessa população. Além disso, estratégias para que as mães aumentem o período de amamentação ao seio e evitem que seus filhos frequentem creches antes dos seis primeiros meses de vida devem ser estimuladas.

Descritores: Asma; Prevalência; Fatores de risco.

Abstract

Objective: To determine, in a sample of infants, the prevalence of and risk factors for occasional wheezing (OW) and recurrent wheezing—wheezy baby syndrome (WBS). **Methods:** Parents of infants (12-15 months of age) completed the International Study of Wheezing in Infants questionnaire. **Results:** We included 1,269 infants residing in the city of Blumenau, Brazil. Of those, 715 (56.34%) had a history of wheezing, which was more common among boys. The prevalences of OW and WBS were 27.03% (n = 343) and 29.31% (n = 372), respectively. On average, the first wheezing episode occurred at 5.55 ± 2.87 months of age. Among the 715 infants with a history of wheezing, the first episode occurred within the first six months of life in 479 (66.99%), and 372 (52.03%) had had three or more episodes. Factors associated with wheezing in general were pneumonia; oral corticosteroid use; a cold; attending daycare; having a parent with asthma or allergies; mother working outside the home; male gender; no breastfeeding; and mold. Factors associated with WBS were a cold; physician-diagnosed asthma; ER visits; corticosteroid use; pneumonia; bronchitis; dyspnea; attending daycare; bronchodilator use; having a parent with asthma; no breastfeeding; mother working outside the home; and a dog in the household. **Conclusions:** The prevalence of wheezing in the studied population was high (56.34%). The etiology was multifactorial, and the risk factors were intrinsic and extrinsic (respiratory tract infections, allergies, attending daycare, and early wheezing). The high prevalence and the intrinsic risk factors indicate the need and the opportunity for epidemiological and genetic studies in this population. In addition, mothers should be encouraged to prolong breastfeeding and to keep infants under six months of age out of daycare.

Keywords: Asthma; Prevalence; Risk factors.

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

Endereço para correspondência: José Dirceu Ribeiro. Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, Cidade Universitária, CEP 13083-887, Campinas, SP, Brasil.

Tel. 55 19 3521-8902. E-mail: jdirceuribeiro@gmail.com

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 24/2/2014. Aprovado, após revisão, em 24/9/2014.

Introdução

A sibilância no primeiro ano de vida pode ocorrer de modo isolado e ocasional – sibilância ocasional (SO) – ou de forma recorrente, caracterizando a síndrome do lactente sibilante (SLS). Ambas são condições clínicas frequentes, heterogêneas, causadas por numerosas doenças e situações de agravos às vias aéreas e se manifestam clínica e laboratorialmente como vários fenótipos.^(1,2)

Algumas crianças têm SLS precoce transitória, enquanto, em outras, os sintomas respiratórios, que ocorrem no início da vida, podem ser a primeira manifestação de asma. Nas últimas décadas, fatores de risco para a SLS e sua relação com o desenvolvimento de asma têm sido investigados, o que é fundamental para a prevenção da asma.⁽¹⁾ A maioria das crianças com história de asma e função pulmonar alterada em idade escolar tem um histórico de SO ou SLS no primeiro ano de vida.

Estudos no Brasil⁽²⁻⁸⁾ e em outros países⁽⁹⁻¹²⁾ têm mostrado que a SO e a SLS, no primeiro ano de vida, são frequentes, com uma prevalência variando de 13,0 a 80,3% em diferentes centros. Apesar da elevada prevalência de SLS, o desaparecimento da mesma, após a primeira infância, é referenciada na literatura.⁽¹⁾ Pela elevada prevalência, torna-se necessário conhecer a gravidade e os fatores de riscos envolvidos nessas síndromes, no primeiro ano de vida, em diferentes regiões do nosso país.

Dois aspectos chamam a atenção para a SO e a SLS no primeiro ano de vida: (i) aqueles expostos a fatores de riscos para SO ou SLS têm maior probabilidade para desenvolver asma; (ii) a maioria dos pacientes com SLS tem exacerbações por vírus, sem atopia, e não desenvolve asma.^(2,13)

Estudos de prevalência de SO e SLS, no primeiro ano de vida, têm evidenciado vários fatores de riscos associados, tais como antecedentes familiares para asma; determinados hábitos alimentares e ocupacionais durante a gestação; tabagismo passivo; ausência de amamentação ao seio materno; gênero masculino; hábito de frequentar creche; determinados poluentes ambientais (fumaça de cigarro, sensibilização a aeroalérgenos de ácaros, baratas e epitélios de animais); ocorrência de pneumonia ou infecções respiratórias virais por vírus sincicial respiratório ou rinovírus; e uso de antibióticos ou paracetamol.⁽²⁻¹²⁾

Com o objetivo de avaliar a prevalência, a gravidade e as características de sibilância no

primeiro ano de vida na América Latina e na Europa foi criado em 2005 um questionário denominado *Estudio Internacional de Sibilancias en Lactantes* (EISL).⁽¹⁰⁾

O questionário EISL foi aplicado em um estudo multicêntrico internacional, do qual participaram países da América Latina, Espanha e Holanda, tendo sido padronizado e validado nos centros participantes, inclusive no Brasil.^(6,10,14-16)

O presente estudo teve como objetivo verificar a prevalência e identificar os fatores de risco para SO e SLS no primeiro ano de vida na cidade de Blumenau (SC).

Métodos

Realizou-se um estudo de corte transversal, prospectivo, em 43 centros de saúde da cidade de Blumenau, Brasil; a ferramenta utilizada foi o questionário escrito do EISL.⁽⁹⁻¹²⁾

Para o cálculo do tamanho da amostra, o método utilizado foi o mesmo do EISL,⁽¹⁴⁾ sendo considerada uma prevalência de 25-30% para sibilância. Para o cálculo do tamanho da amostra, foi considerado um poder amostral de 95% e α de 0,01, obtendo-se o valor de 1.100 crianças no primeiro ano de vida a serem incluídas no estudo.

O QE-EISL contém 50 perguntas sobre sibilância, fatores de risco, e características demográficas e ambientais, tendo sido traduzido para o português e validado para nossa população.⁽²⁾

O QE-EISL foi aplicado pelo pesquisador principal e por funcionários dos Centros de Saúde, previamente treinados, e respondidos pelos cuidadores dos lactentes (faixa etária de 12-15 meses), conforme o método preconizado e utilizado no estudo original,⁽¹⁴⁾ durante consultas para a imunização de rotina ou consultas de puericultura nos centros de saúde num período de 18 meses.

Os responsáveis que aceitaram e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido para participar do estudo tiveram o lactente incluído. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Fundação Universidade Regional de Blumenau, sob o número 039/08.

Os indivíduos com diagnóstico pré-existente de doença genética, neuropatia, miopatia, doença cardíaca, desnutrição primária ou secundária, fibrose cística e malformações somáticas, assim como aqueles com expectativa de vida limitada,

foram excluídos do estudo. Os lactentes foram divididos em três grupos: SLS (apresentaram três ou mais episódios de sibilância); SO (apresentaram menos de três episódios); e não sibilantes (nunca apresentaram sibilância).

Os dados obtidos pelo QE-EISL foram codificados e transferidos para um banco de dados elaborados no Microsoft Excel® 2007 e analisados estatisticamente com a utilização do programa *Statistical Package for the Social Sciences for Windows*, versão 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). A análise estatística para os fatores de risco entre os lactentes com e sem sibilância e entre os grupos SO e SLS foi realizada pelo teste de regressão logística bivariada e multivariada. Os resultados estão apresentados em OR e IC95%. Foram descritas as variáveis que apresentaram valores significantes para a associação estudada. A significância estatística nos testes foi considerada para um valor de $\alpha < 0,05$.

Resultados

Foram entrevistados os cuidadores de 1.269 lactentes com idade entre 12 e 15 meses de idade, sendo que 1.211 (95,43%) eram caucasoides. Dos 1.269 pacientes incluídos, episódios de sibilância foram verificados em 715 (56,34%), dos quais 343 (27,03%) e 372 (29,31%) apresentavam, respectivamente, SO e SLS.

O questionário foi respondido, respectivamente, pelas mães, pais e outros – 1.073 (84,55%), 106 (8,35%) e 90 (7,09%). Em relação à idade em meses, a distribuição foi a seguinte: 12 meses, em 549 lactentes (43,26%); 13 meses, em 295 (23,25%); 14, em 331 (26,08%); e 15, em 94 (7,41%).

Os fatores de risco identificados e que mostraram ORs positivas estão descritos nas figuras e nas tabelas. A Figura 1A e a Tabela 1 mostram a análise bivariada para a presença de sibilância na população estudada. A Figura 1B e a Tabela 1 mostram a análise multivariada para a presença de sibilância na população estudada. Nas Figuras 1A/B e na Tabela 1 foram incluídos todos os indivíduos do estudo, sendo a comparação realizada entre os lactentes com sibilância (grupos SO e SLS combinados) e sem sibilância (grupo NS). A Tabela 1 mostra a distribuição dos fatores de risco com os respectivos ORs e IC95% para a presença ou não de sibilância entre os lactentes estudados.

A análise multivariada mostrou que alguns fatores de risco permaneceram. A Figura 2A mostra a análise bivariada para fatores de risco para a SLS, enquanto a Figura 2B mostra a análise multivariada para fatores de risco para a SLS. A comparação foi realizada entre os lactentes dos grupos SO e SLS. A Tabela 2 mostra a distribuição dos fatores de risco com os respectivos ORs e IC95% para a gravidade da recorrência de sibilância entre os lactentes estudados.

Discussão

O presente estudo foi o primeiro sobre a prevalência e os fatores de risco para sibilância em lactentes no estado de Santa Catarina, com a maior prevalência de sibilância em lactentes no primeiro ano de vida entre os estudos realizados no Brasil utilizando o QE-EISL. As seguintes prevalências foram encontradas para a presença de sibilância em lactentes: 43%, em Recife⁽⁷⁾; 43,2%, em Cuiabá⁽⁸⁾; 45,4%, em Curitiba⁽³⁾; e 46%, em São Paulo.⁽⁴⁾ Já para a prevalência de SO e SLS, respectivamente, houve os seguintes achados: 22,7% e 22,6%, em Curitiba⁽²⁾; 19,4% e 26,6%, em São Paulo⁽⁵⁾; 54,1% e 45,9%, em Cuiabá⁽⁶⁾; e 61% e 20% em Porto Alegre;⁽¹⁷⁾ enquanto, no presente estudo, essas foram 27,00% e 29,31%. Na América Latina, Europa e Holanda, as prevalências de sibilância no mesmo tipo de população foram de 21,4%, 15,0% e 14,5% respectivamente, também menores que os nossos achados.^(10,11)

Características sociais, econômicas, climatológicas, ambientais e de latitude do local estudado têm sido citadas para explicar as diferenças nos índices de prevalências entre os centros estudados.^(10,16)

No presente estudo, os fatores de risco tanto para SO quanto para SLS foram semelhantes a de outros estudos no Brasil.⁽²⁻⁷⁾ Nosso estudo mostrou a associação da SLS com infecções das vias aéreas superiores e inferiores. É sabido que nesse período da vida os lactentes têm muitos episódios de infecções por vírus⁽¹⁸⁻²¹⁾ e que muitos vírus estão associados à SO e SLS. Para a maioria das crianças, episódios de sibilância com infecções respiratórias diminuem com a idade; porém, para algumas delas, as crises de chiado no início da vida podem marcar o início de asma.⁽¹⁸⁻²¹⁾

Infecções respiratórias virais podem provocar efeitos adversos graves em pacientes com asma e são responsáveis por quase 80% dos episódios

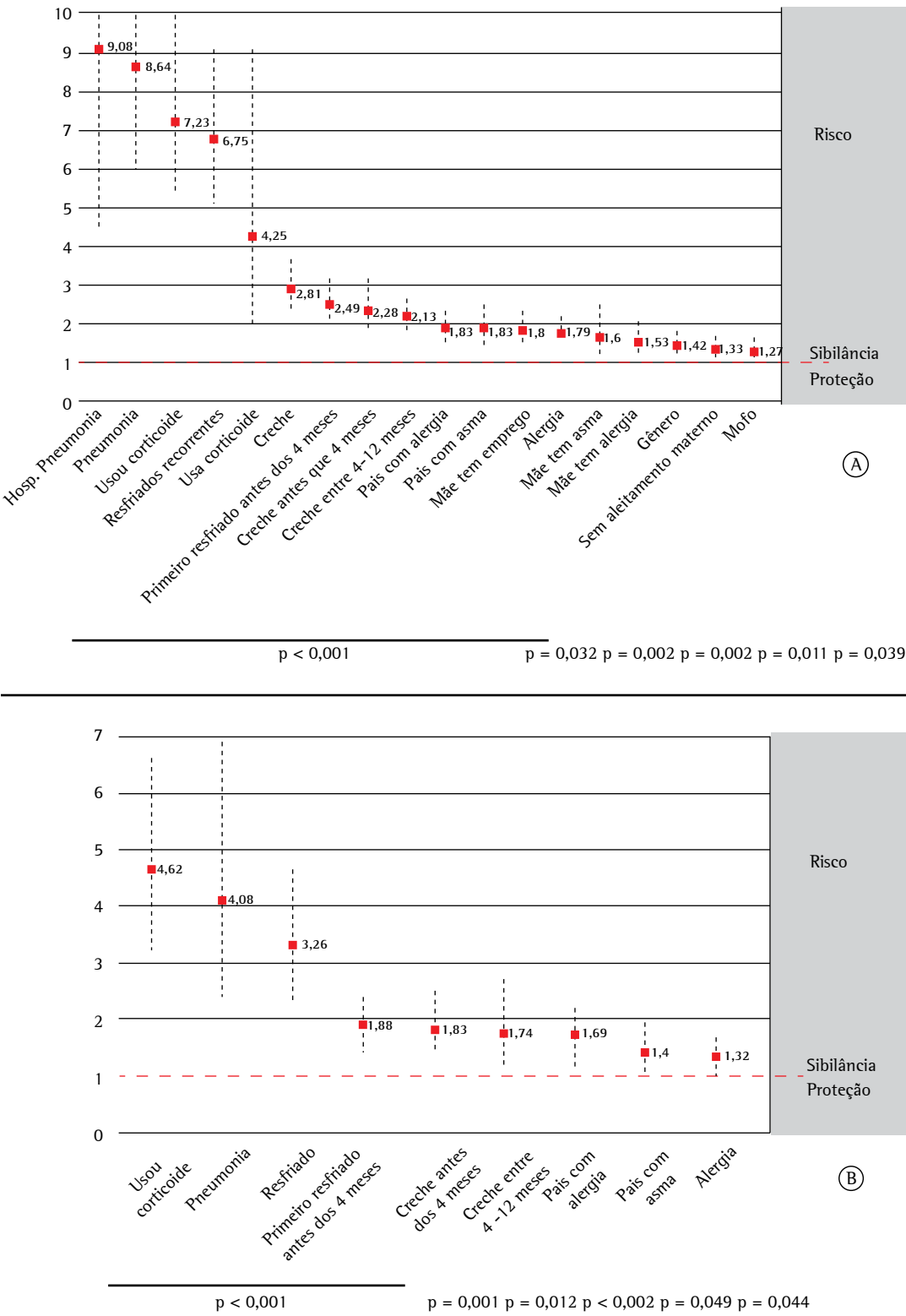


Figura 1 - Fatores associados à sibilância em lactentes (sibilantes, n = 715; não sibilantes, n = 554; total, n = 1269) nos primeiros 12 meses de vida (análise de regressão logística). Em A, análise bivariada; em B, análise multivariada. Hosp: hospitalização por...

Tabela 1 – Fatores associados à sibilância no primeiro ano de vida (sibilantes, n = 715; não sibilantes, n = 554; total, n = 1.269).

Tipos de análise	Variáveis	OR	IC95%	p
Bivariada	Hospitalização por pneumonia	9,08	4,36-18,93	< 0,001
	Pneumonia	8,64	5,3-14,1	< 0,001
	História de uso de corticosteroide oral	7,23	5,16-10,13	< 0,001
	Mais que três resfriados no primeiro ano	6,75	5,00-9,12	< 0,001
	Uso atual de corticosteroide oral	4,25	1,98-9,14	< 0,001
	Frequência a creches	2,81	2,30-3,64	< 0,001
	Primeiro resfriado antes dos 4 meses	2,49	1,98-3,15	< 0,001
	Creche antes dos 4 meses	2,28	1,61-3,22	< 0,001
	Creche depois dos 4 meses	2,13	1,67-2,71	< 0,001
	Pais com alergia	1,83	1,46-2,31	< 0,001
	Pais com asma	1,83	1,39-2,40	< 0,001
	Mãe com emprego	1,8	1,42-2,27	< 0,001
	Antecedente de alergia	1,79	1,43-2,23	< 0,001
	Mãe tem asma	1,6	1,03-2,49	0,0318
	Mãe tem alergia	1,53	1,16-2,02	0,0023
	Gênero masculino	1,42	1,13-1,77	0,002
	Sem aleitamento materno	1,33	1,06-1,66	0,0108
	Presença de mofo	1,27	1,01-1,60	0,0386
Multivariada	História de uso de corticosteroide oral	4,62	3,20-6,67	< 0,001
	Pneumonia	4,08	2,40-6,93	< 0,001
	Mais que três resfriados no primeiro ano	3,26	2,31-4,60	< 0,001
	Primeiro resfriado antes dos 4 meses	1,88	1,42-2,48	< 0,001
	Creche antes dos 4 meses	1,83	1,36-2,46	0,0001
	Creche depois dos 4 meses	1,74	1,13-2,68	0,0118
	Pais com alergia	1,69	1,28-2,23	0,0002
	Pais com asma	1,40	1,00-1,95	0,0496
	Antecedente de alergia	1,32	1,01-1,72	0,0442

de exacerbação da mesma, tanto em crianças quanto em adultos. Se as infecções respiratórias determinam a progressão da SLS ou a sua eventual gravidade da doença ainda é pouco claro na literatura. Atualmente tem-se estabelecido que, enquanto alguns vírus são asmogênicos, outros são protetores para o aparecimento de asma.⁽²⁰⁾ Estudos de seguimento revelam que a data de nascimento em relação à sazonalidade e ao pico da temporada de bronquiolite viral foram associados a um alto risco de se desenvolver SLS e asma.⁽¹⁸⁻²¹⁾ Tais estudos sugerem que crianças que têm um maior risco de bronquiolite viral aguda são também mais propensas a desenvolver SLS e asma.⁽¹⁷⁻²¹⁾

Em nosso estudo, os lactentes que frequentavam creches tiveram um maior risco para a SO e SLS do que aqueles que não as frequentavam. Pais e médicos são conhecedores de que o hábito de frequentar creches nos dois primeiros anos de vida é um fator de risco para

infecções respiratórias de repetição. Esse é um aspecto muito estudado. Em contrapartida, resultados contraditórios indicam que lactentes que frequentam creches ou que têm irmãos mais velhos têm um risco maior^(22,23) ou menor^(24,25) para desenvolver asma do que aqueles que não frequentam creches. Assim, o hábito de frequentar creches como um fator de risco para SLS é intrigante porque parece ter efeitos contrastantes. Se, por um lado, a frequência a creches estiver associada à presença de sibilos recorrentes, o prognóstico desses pacientes, em longo prazo, é provavelmente bom. Por outro lado, se frequentar creches for um fator de risco para a sibilância grave, isso implica um risco aumentado de desenvolvimento de asma. Dessa maneira, estudos em longo prazo e com o isolamento dos vírus envolvidos são necessários para esclarecer o papel de permanência em creches como um fator de risco para o desaparecimento ou para a persistência de sibilância.⁽¹¹⁾

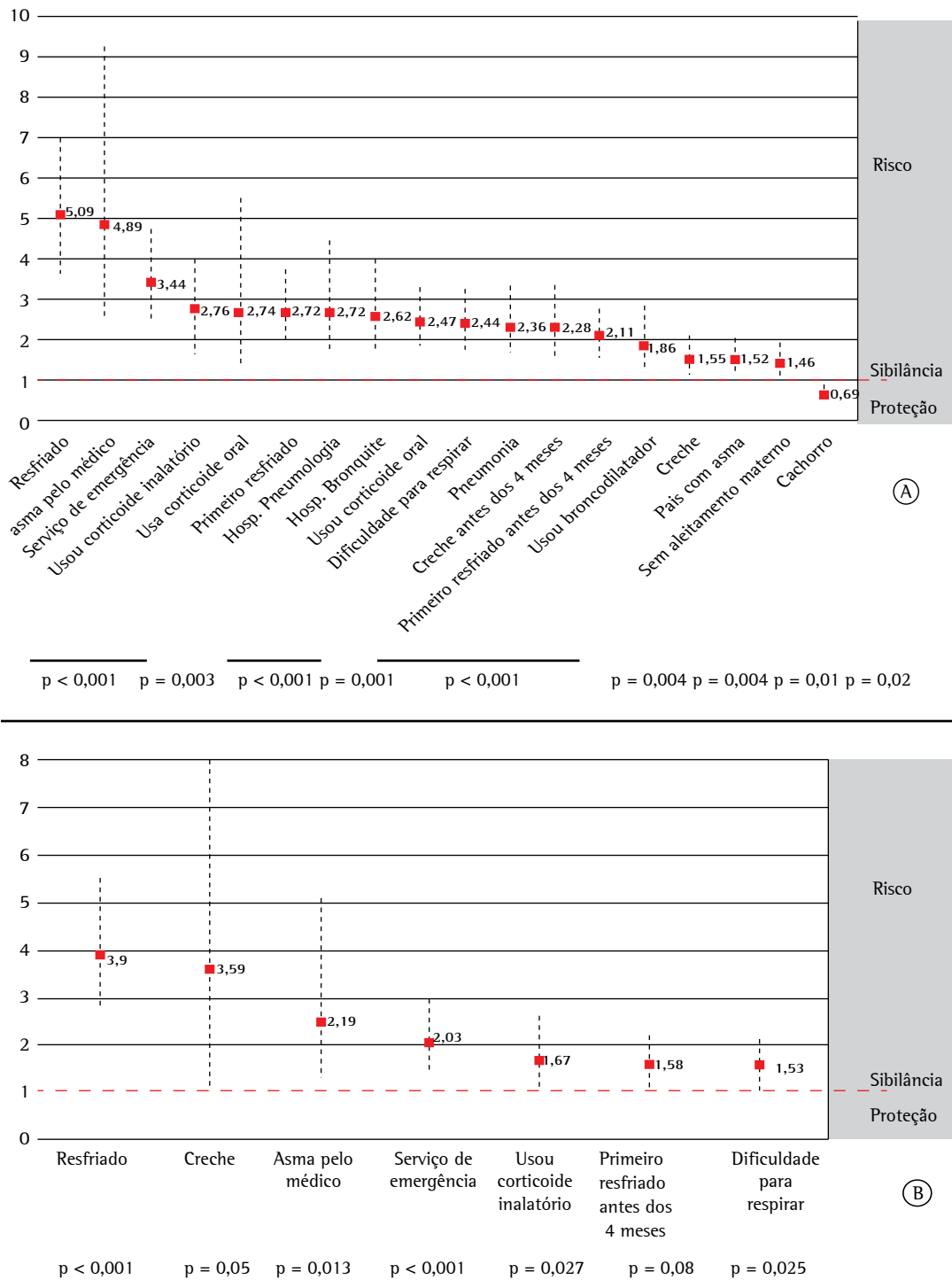


Figura 2 – Fatores associados à recorrência da sibilância em lactentes (≥ 3 crises, $n = 232$; < 3 crises, $n = 343$; total, $n = 715$) nos primeiros 12 meses de vida nos primeiros doze meses de vida (análise de regressão logística). Em A, análise bivariada; em B, análise multivariada. Hosp: hospitalização por.

Nossos dados apontam que lactentes do gênero masculino apresentam uma maior chance de apresentar sibilância. Tal fato tem sido verificado em outros estudos, e sabe-se que os meninos têm as vias aéreas mais estreitas que as meninas, demonstram maior grau de sensibilização a

Tabela 2 – Fatores associados com a recorrência de sibilância no primeiro ano de vida (sibilante ocasional, n = 343; sibilante persistente, n = 232; total, n = 715).

Tipos de análise	Variáveis	OR	IC95%	p
Bivariada	Mais que três resfriados no primeiro ano	5,09	3,69-7,01	< 0,001
	Asma diagnosticada por médico	4,89	2,57-9,29	< 0,001
	Idas a serviço de emergência	3,44	2,49-4,77	< 0,001
	História de uso de corticosteroide inalatório	2,76	1,91-3,98	< 0,001
	Uso atual de corticosteroide oral	2,74	1,35-5,54	0,0029
	Primeiro resfriado antes dos 4 meses	2,72	1,91-3,80	< 0,001
	Hospitalização por pneumonia	2,72	1,64-4,51	< 0,001
	Hospitalização por bronquite	2,62	1,68-4,07	< 0,001
	História de uso de corticosteroide oral	2,47	1,81-3,37	0,001
	Dificuldade em respirar	2,44	1,8-3,31	< 0,001
	Pneumonia	2,36	1,64-3,40	< 0,001
	Creche antes dos 4 meses	2,28	1,53-3,41	< 0,001
	Primeiro resfriado até os 3 meses	2,11	1,56-2,84	< 0,001
	História de uso de broncodilatador	1,86	1,21-2,86	0,0037
	Frequência a creches	1,55	1,14-2,11	0,0044
	Familiar tem asma	1,52	1,09-2,12	0,0119
	Sem aleitamento materno	1,46	1,09-1,96	0,0108
	Mãe tem emprego	1,32	0,95-1,83	0,0933
	Cachorro no domicílio	0,69	0,51-0,94	0,0205
Multivariada	Mais que três resfriados no primeiro ano	3,90	2,76-5,51	< 0,001
	Resfriado	3,59	0,98-13,24	0,0545
	Asma diagnosticada pelo médico	2,49	1,21-5,10	0,013
	Idas a serviço de emergência	2,03	1,38-2,97	0,0003
	História de uso de corticosteroide inalatório	1,67	1,06-2,63	0,0273
	Primeiro resfriado antes dos 4 meses	1,58	1,13-2,22	0,0082
	Dificuldade para respirar	1,53	1,06-2,22	0,0246

aeroalérgenos e têm níveis mais elevados de IgE no início da vida.⁽²⁶⁾ Entretanto, essa maior prevalência de sibilância recorrente em meninos diminui à medida que a criança cresce e atinge a adolescência.^(1,27)

Embora nós não tenhamos avaliado a gravidade dos quadros de sibilância, cada vez mais estudos mostram a importância do aleitamento materno, principalmente na proteção contra episódios de sibilância grave em lactentes. Um estudo, que avaliou 12.474 crianças com bronquiolite, das quais 1.588 necessitaram de internação, demonstrou que lactentes cujas mães não deram início ao aleitamento materno na maternidade apresentavam um maior risco para internação por bronquiolite viral.⁽²⁸⁾

Um grupo de autores estudou crianças internadas com bronquiolite viral aguda e observou que a duração do aleitamento materno foi inversamente relacionada ao tempo de utilização de oxigênio e à duração da internação, evidenciando que, para cada mês de aleitamento materno, havia

uma redução de onze horas no tempo de utilização de oxigênio.⁽²⁹⁾ Assim, estratégias para que as mães aumentem o período de amamentação de seus filhos e evitem creches antes dos 6 primeiros meses de vida devem ser estimuladas.

Outros autores⁽³⁰⁾ verificaram que a não exposição ao tabaco e o aumento da ingestão de óleo de peixe durante a gravidez e na primeira infância podem ser eficazes na redução da incidência de asma aos dois anos de idade. O impacto diferencial em meninos e meninas indica que a fisiopatologia da asma pode depender do gênero dos filhos.

Um dos fatores de risco para SLS e asma em crianças é a presença de antecedentes de atopia e alergia nos pais e familiares. Em nosso estudo, encontramos que lactentes que tinham pais com asma e alergia apresentaram uma maior chance de ter episódios SO e SLS do que aqueles cujos pais não apresentaram história familiar de asma e alergia, evidenciando que fatores genéticos são importantes para a SO e a SLS.

O presente estudo apresentou como limitação a não inclusão de novos questionamentos sobre possíveis fatores de risco que podem ser específicos na população estudada. Em contrapartida, esse fato pode ser motivo de novos estudos, como a análise de frequência em creches e a presença/ausência de irmãos mais velhos.

Em conclusão, a prevalência de sibilância em lactentes na cidade de Blumenau foi de 56,34%, sendo 27,31% e 29,31% de SO e SLS, respectivamente. Tais resultados elevados são multifatoriais e sujeitos a fatores de risco intrínsecos e extrínsecos. Entre os fatores de maior risco para sibilância encontram-se as infecções do trato respiratório, a presença de alergia nos pais, o hábito de frequentar creches e a idade precoce do surgimento de chiado. A elevada prevalência da SLS, com um alto índice de fatores de risco intrínsecos na população estudada, indica a necessidade e a oportunidade para estudos epidemiológicos e genéticos nessa população.

Referências

- Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med*. 1995;332(3):133-8. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199501193320301>
- Chong Neto HJ, Rosário NA, Solé D, Mallol J. Prevalence of recurrent wheezing in infants. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(4):357-62. <http://dx.doi.org/10.1590/S0021-75572007000500012>
- Chong Neto HJ, Rosário NA; Grupo EISL Curitiba (Estudio Internacional de Sibilancias en Lactantes). Risk factors for wheezing in the first year of life. *J Pediatr (Rio J)*. 2008;84(6):495-502. <http://dx.doi.org/10.1590/S0021-75572008000700005>
- Dela Bianca AC, Wandalsen GF, Mallol J, Solé D. Prevalence and severity of wheezing in the first year of life. *J Bras Pneumol*. 2010;36(4):402-9. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132010000400003>
- Dela Bianca A, Wandalsen G, Mallol J, Solé D. Risk factors for wheezing disorders in infants in the first year of life living in São Paulo, Brazil. *J Trop Pediatr*. 2012;58(6):501-4. <http://dx.doi.org/10.1093/tropej/fms016>
- Moraes LS, Takano AO, Mallol J, Solé D. Risk factors associated with wheezing in infants. *J Pediatr (Rio J)*. 2013;89(6):559-66. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.04.004>
- Medeiros D, Silva AR, Rizzo JA, Sarinho E, Mallol J, Solé D. Prevalence of wheezing and associated risk factors among infants in Recife, Pernambuco State, Brazil [Article in Portuguese]. *Cad Saude Publica*. 2011;27(8):1551-9. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2011000800010>
- Rosa AM, Jacobson Lda S, Botelho C, Ignotti E. Prevalence of wheezing and associated factors in children under 5 years of age in Cuiabá, Mato Grosso State, Brazil [Article in Portuguese]. *Cad Saude Publica*. 2013;29(9):1816-28. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2013001300021>
- Mallol J, Andrade R, Auger F, Rodriguez J, Alvarado R, Figueroa L. Wheezing during the first year of life in infants from low-income population: a descriptive study. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2005;33(5):257-63. <http://dx.doi.org/10.1157/13080928>
- Mallol J, García-Marcos L, Solé D, Brand P; the EISL Study Group. International prevalence of recurrent wheezing during the first year of life: variability, treatment patterns and use of health resources. *Thorax*. 2010;65(11):1004-9. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2009.115188>
- Visser CA, García-Marcos L, Eggink J, Brand PL. Prevalence and risk factors of wheeze in Dutch infants in their first year of life. *Pediatr Pulmonol*. 2010; 45(2):149-56. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.21161>
- Venero-Fernández SL, Suárez-Medina R, Mora-Faife EC, García-García G, Valle-Infante I, Gómez-Marrero L, et al. Risk factors for wheezing in infants born in Cuba. *QJM*. 2013;106(11):1023-9. <http://dx.doi.org/10.1093/qjmed/hct143>
- Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Bacharier LB, Boehmer SJ, Krawiec M, et al. Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for the development of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(6):1282-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2004.09.020>
- Mallol J, García-Marcos L, Aguirre V, Martínez-Torres A, Pérez-Fernández V, Gallardo A, et al. The International Study of Wheezing in infants: questionnaire validation. *Int Arch Allergy Immunol*. 2007;144(1):44-50. <http://dx.doi.org/10.1159/000102613>
- Bianca AC, Wandalsen GF, Miyagi K, Camargo L, Cezarin D, Mallol J, et al. International Study of Wheezing in Infants (EISL): validation of written questionnaire for children aged below 3 years. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009;19(1):35-42.
- García-Marcos L, Mallol J, Solé D, Brand PL, Sanchez-Bahillo M, Sanchez-Solis M; et al. Latitude modifies the effect size of factors related to recurrent wheeze in the first year of life. *Respir Med*. 2013;107(5):665-72. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2013.01.015>
- Lima JA, Fischer GB, Sarria EE, Mattiello R, Solé D. Prevalence of and risk factors for wheezing in the first year of life. *J Bras Pneumol*. 2010;36(5):525-31.
- Busse WW, Lemanske RF Jr, Gern JE. Role of viral respiratory infections in asthma and asthma exacerbations. *Lancet*. 2010;376(9743):826-34. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61380-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61380-3)
- Wu P, Dupont WD, Griffin MR, Carroll KN, Mitchel EF, Gebretsadik T, et al. Evidence of a causal role of winter virus infection during infancy in early childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(11):1123-9. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200804-5790C>
- Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Roberg KA, Anderson EL, Pappas TE, et al. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(7):667-72. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200802-3090C>
- Kusel MM, de Klerk NH, Keadze T, Vohma V, Holt PG, Johnston SL, et al. Early-life respiratory viral infections, atopic sensitization, and risk of subsequent development of persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(5):1105-10. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2006.12.669>
- Sun Y, Sundell J. Early daycare attendance increase the risk for respiratory infections and asthma of children.

- J Asthma. 2011;48(8):790-6. <http://dx.doi.org/10.3109/02770903.2011.604884>
23. Caudri D, Wijga A, Scholtens S, Kerkhof M, Gerritsen J, Ruskamp JM, et al. Early daycare is associated with an increase in airway symptoms in early childhood but is no protection against asthma or atopy at 8 years. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(6):491-8. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200903-03270C>
 24. Ball TM, Castro-Rodriguez JA, Griffith KA, Holberg CJ, Martinez FD, Wright AL. Siblings, day-care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood. *N Engl J Med*. 2000;343(8):538-43. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200008243430803>
 25. Gaffin JM, Spergel JM, Boguniewicz M, Eichenfield LF, Paller AS, Fowler JF Jr, et al. Effect of cat and daycare exposures on the risk of asthma in children with atopic dermatitis. *Allergy Asthma Proc*. 2012;33(3):282-8. <http://dx.doi.org/10.2500/aap.2012.33.3572>
 26. Sherrill DL, Stein R, Halonen M, Holberg CJ, Wright A, Martinez FD. Total serum IgE and its association with asthma symptoms and allergic sensitization among children. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104(1):28-36. [http://dx.doi.org/10.1016/S0091-6749\(99\)70110-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0091-6749(99)70110-7)
 27. van Merode T, Maas T, Twellaar M, Kester A, van Schayck CP. Gender-specific differences in the prevention of asthma-like symptoms in high-risk infants. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007;18(3):196-200. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-3038.2006.00513.x>
 28. Koehoorn M, Karr CJ, Demers PA, Lencar C, Tamburic L, Brauer M. Descriptive epidemiological features of bronchiolitis in a population-based cohort. *Pediatrics*. 2008;122(6):1196-203. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2007-2231>
 29. Dornelles CT, Piva JP, Marostica PJ. Nutritional status, breastfeeding, and evolution of Infants with acute viral bronchiolitis. *J Health Popul Nutr*. 2007;25(3):336-43.
 30. Dotterud CK, Storror O, Simpson MR, Johnsen R, Øien T. The impact of pre- and postnatal exposures on allergy related diseases in childhood: a controlled multicentre intervention study in primary health care. *BMC Public Health*. 2013;13:123. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2458-13-123>

Sobre os autores

Hamilton Rosendo Fogaça

Professor. Departamento de Medicina, Fundação Universidade Regional de Blumenau, Blumenau (SC) Brasil.

Fernando Augusto de Lima Marson

Doutorando em Saúde da Criança e do Adolescente. Departamento de Genética Médica e Departamento de Pediatria, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas (SP) Brasil.

Adyléia Aparecida Dalbo Contrera Toro

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

Dirceu Solé

Professor Titular. Departamento de Pediatria, Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

José Dirceu Ribeiro

Professor Titular. Departamento de Pediatria, Centro de Investigação em Pediatria, Laboratório de Fisiologia Pulmonar, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas (SP) Brasil.

Effects of home-based respiratory muscle training in children and adolescents with chronic lung disease^{*,**}

Efeitos do treinamento muscular respiratório domiciliar em crianças e adolescentes com doença pulmonar crônica

Iván Rodríguez, Daniel Zenteno, Carlos Manterola

Abstract

Objective: Respiratory muscle weakness is a functional repercussion of chronic lung disease (CLD). The objective of this study was to assess the effects of home-based respiratory muscle training (RMT) in children and adolescents with CLD or neuromuscular disease (NMD). **Methods:** This was a quasi-experimental study involving children and adolescents with CLD or NMD. Before and after 6 months of home-based RMT, we measured respiratory muscle strength (MIP and MEP), PEF, and peak cough flow (PCF). We made statistical comparisons between the pre-RMT and post-RMT values, as well as evaluating the correlation between the duration and effect of RMT. **Results:** The study included 29 patients, with a mean age of 12 years (range, 5-17 years), of whom 18 (62.1%) were male. The CLD group comprised 11 patients (37.9%), and the NMD group comprised 18 (62.1%). The mean duration of the RMT was 60 weeks (range, 46-90 weeks) in the CLD group and 39 weeks (range, 24-89 weeks) in the NMD group. In comparison with the pre-RMT values, the post-RMT values for MIP and MEP were significantly higher in both groups, whereas those for PEF and PCF were significantly higher only in the NMD group. We found no correlation between the duration and the effect of RMT. **Conclusions:** Home-based RMT appears to be an effective strategy for increasing respiratory muscle strength in children and adolescents with CLD or NMD, although it increased the ability to cough effectively only in those with NMD.

Keywords: Breathing exercises; Cystic fibrosis; Bronchiolitis obliterans; Neuromuscular diseases; Cough.

Resumo

Objetivo: A fraqueza muscular respiratória é uma repercussão funcional da doença pulmonar crônica (DPC). O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos do treinamento muscular respiratório (TMR) domiciliar em crianças e adolescentes com DPC ou doença neuromuscular (DNM). **Métodos:** Estudo quasi-experimental com crianças e adolescentes com DPC ou DNM. Foram medidos a força muscular respiratória (PEmáx e Plmáx) e o pico de fluxo da tosse (PFT) antes e depois de 6 meses de TMR domiciliar. Foram realizadas comparações estatísticas entre valores pré- e pós-TMR e foram avaliadas as correlações entre a duração e o efeito do TMR. **Resultados:** Foram incluídos no estudo 29 pacientes, com média de idade de 12 anos (variação, 5-17 anos), dos quais 18 (62,1%) eram meninos. O grupo DPC consistiu em 11 pacientes (37,9%) e o grupo DNM, em 18 (62,1%). A média da duração do TMR foi de 60 semanas (variação, 46-90 semanas) no grupo DPC e de 39 semanas (variação, 24-89 semanas) no grupo DNM. Em comparação com os valores pré-TMR, os valores pós-TMR para Plmáx e PEmáx foram significativamente maiores nos dois grupos, enquanto aqueles para PFE e PFT foram significativamente maiores apenas no grupo DNM. Não houve correlações entre a duração e o efeito do TMR. **Conclusões:** O TMR domiciliar parece ser uma estratégia eficaz para o aumento da força muscular respiratória em crianças e adolescentes com DPC ou DNM, embora aumente efetivamente a capacidade de tosse somente naqueles com DNM.

Descritores: Exercícios respiratórios; Fibrose cística; Bronquiolite obliterante; Doenças neuromusculares; Tosse.

Introduction

Respiratory muscle weakness is one of the main functional repercussions caused by the deterioration of lung function in children with

chronic lung disease (CLD) or neuromuscular disease (NMD).⁽¹⁻³⁾ Such weakness leads to the development of alveolar hypoventilation, the

*Study carried out in the Department of Pediatrics, Guillermo Grant Benavente Hospital, Concepción, Chile.

Correspondence to: Iván Rodríguez. Escuela de Kinesiología, Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad San Sebastián. Lientur, 1457 Concepción, Chile.

Tel. 56 041 248-7293. E-mail: ivan.rodriguez@uss.cl

Financial support: None.

Submitted: 16 July 2014. Accepted, after review: 24 September 2014.

**A versão completa em português deste artigo está disponível em www.jornaldepneumologia.com.br

formation of microatelectasis, and dysfunction of the cough mechanism, factors that increase the risk of respiratory failure.⁽⁴⁾

It has been shown that respiratory muscle training (RMT) is an effective strategy to mitigate losses in respiratory muscle strength and endurance.⁽⁵⁻⁷⁾ However, there is no evidence-based consensus regarding the protocols and ideal training methods to obtain significant improvements according to the physiopathological characteristics of specific diseases, especially in children and adolescents. In Chile, it is recommended that RMT, of progressive duration and with loads of 20-30% of the MIP, be performed periodically in children and adolescents with CLD.⁽⁸⁾

Patient adherence to rehabilitation is crucial to achieving the objectives, and home-based rehabilitation protocols have produced positive results.⁽⁹⁾ This is because the rehabilitation is undertaken in a familiar setting, without the need to go to a health care clinic, thus facilitating the attainment of the rehabilitation goals.

There have been few reports on the effects of unsupervised RMT on lung function. Therefore, the aim of this study, conducted in Chile, was to evaluate the effects that a home-based RMT program has on lung function in children and adolescents with CLD or NMD.

Methods

Design

This was a quasi-experimental study that included the respiratory function records collected before and after the implementation of a 6-month home-based RMT protocol for patients with CLD or NMD participating in the pediatric respiratory rehabilitation program at Guillermo Grant Benavente Hospital, in the city of Concepción, Chile.

Participants

Through non-probabilistic convenience sampling of prevalent and incident cases, we selected NMD and CLD patients between 6 and 18 years of age who had begun the home-based RMT protocol between May of 2011 and May of 2013. We included only those patients who had participated in the protocol for at least 6 months, although those who had continued the protocol for more than 6 months were also

included. Patients with cognitive deficits were excluded, as were those whose parents or legal guardians did not allow them to participate in the study.

Sample size calculation

The sample size was calculated considering a 5% risk of a type I error, a power of 85%, a minimum expected difference in MIP of 27 cmH₂O, a variance of 436.81, and two study groups (CLD and NMD).⁽⁵⁾ We thus estimated the minimum sample size required to be 10 subjects per group.

Procedures

For each of the patients, we collected data related to medical history, together with baseline data for weight, height, age, gender, spirometry results, MIP, MEP, PEF, and peak cough flow (PCF), as well as the number of weeks participating in the home-based RMT protocol. We also collected post-RMT values for MIP, MEP, PEF, and PCF. All variables were measured by the same evaluator.

Spirometry was performed with a Microlab ML3500 spirometer (Micro Medical Ltd, Rochester, England) according to the guidelines established by the American Thoracic Society. We recorded values for FEV₁, FVC, the FEV₁/FVC ratio, and FEF_{25-75%}, in absolute values and in the percentage of the predicted value, according to Knudson et al.⁽¹⁰⁾

As a surrogate for respiratory muscle strength, we evaluated MIP, measured during a maximum inspiratory effort, from residual volume, maintained for at least one second, and MEP, measured during a maximum expiratory effort, from TLC, maintained for at least one second. We used a vacuum/pressure gauge (NS 120-TRS; Instrumentation Industries Bethel Park, PA, USA), calibrated in centimeters of water (from 0 to -120 cmH₂O and from 0 to +120 cmH₂O). The MIP and MEP values are expressed in absolute values and percentage of the normal value according to the reference values for age and gender, as determined by Szeinberg et al.⁽¹¹⁾

The PEF and PCF were measured with a peak flow meter (Mini-Wright®; Clement Clarke International, Essex, England). The PEF was evaluated with the subject seated, wearing a nose clip, and the indication was given to blow with the greatest possible force from TLC. The

test was performed a maximum of eight times, and we recorded the highest reproducible value in three attempts with a difference no greater than 10% between each value. The PCF was evaluated with the subject seated, and the indication was given to inhale to TLC, then to perform a maximum coughing maneuver through the same instrument. The results are expressed in liters per minute.

RMT protocol

The RMT protocol involved the use of threshold load valves (IMT or PEP; Philips Respironics, Murrysville, PA, USA), once a day for at least 5 days a week and for at least 6 months. Every patient, as well as their parents or caregivers, were trained in the methodological aspects of the RMT protocol and in strategies to maintain adequate adherence in the home setting. The patients were evaluated once every 4-6 weeks, at which times they were reminded of the importance of adhering to the RMT protocol. The daily inspiratory muscle training consisted of 3 series of 3 min of ventilation on demand through the valve, at a load of 30-50% of the MIP, with a 1-min rest period between each series. The daily expiratory muscle training consisted of 3 series of 15 exhalations through the valve, at a load of 30-50% of the MEP, with a 1-min rest period between each series.

Ethical considerations

The parents or legal guardians of all participating patients gave written informed consent. Patients over the age of 12 also signed the informed consent form. The research protocol was approved by the Research Ethics Committee of Guillermo Grant Benavente Hospital.

Statistical analysis

Using the Statistical Package for the Social Sciences, version 11.5 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA), we performed an exploratory analysis of the data, after which we calculated descriptive statistics, including means, ranges, and proportions. Because the variables showed non-normal distribution, we applied analytical statistics, using the Wilcoxon signed rank test for paired comparisons in order to evaluate the difference between the pre-RMT and post-RMT values, whereas we used the Mann-Whitney U test to compare means between the

two groups. In addition, we used Spearman's rho correlation coefficient to determine whether the duration of RMT correlated with increases in the variables MIP, MEP, PEF, and PCF. Values of $p < 0.05$ were considered statistically significant.

Results

The study included 29 patients, with a mean age of 12 years (range, 5-17 years), of whom 18 (62.1%) were male. The CLD group comprised 11 patients (37.9%), diagnoses including post-infectious bronchiolitis obliterans ($n = 3$), cystic fibrosis ($n = 5$), and bronchiectasis ($n = 3$). The NMD group comprised 18 (62.1%), diagnoses including Duchenne muscular dystrophy (DMD, $n = 7$), spinal muscular atrophy (SMA, $n = 3$), myelomeningocele ($n = 2$), facioscapulohumeral muscular dystrophy ($n = 1$), Becker muscular dystrophy ($n = 1$), Bethlem myopathy ($n = 1$), congenital myopathy ($n = 1$), Charcot-Marie-Tooth disease ($n = 1$), and Guillain-Barré syndrome ($n = 1$).

The pulmonary function tests revealed that all of the patients in the CLD group presented an obstructive pattern, the impairment being minimal in two cases, slight in three, moderate in one, and severe in five. In the NMD group, we observed a restrictive pattern in ten cases (slight impairment in six; moderate impairment in two; and severe impairment in two) and an obstructive pattern (with minimal impairment) in one case. The remaining patients showed no spirometric alterations. Table 1 shows the characteristics of the sample at baseline, and Table 2 shows the patient distribution by diagnosis.

In order to maintain adherence to the training protocol, patients were evaluated once every 4-6 weeks by a physiotherapist specializing in respiratory rehabilitation, who refreshed the memory of the patients regarding the methodological aspects of the RMT. All the patients continued the RMT for a period longer than the prescribed 6 months, the mean duration of RMT being 39 weeks (range, 24-89 weeks) in the NMD group and 60 weeks (range, 46-90 weeks) in the CLD group.

In the NMD group, there was a significant post-RMT increase in respiratory muscle strength, as evidenced by the mean improvements (over baseline) in MIP (an increase in the absolute value of 25 cmH₂O [45.4%; $p = 0.004$], as well as an increase in the percentage of the predicted

Table 1 – Baseline characteristics of the patient sample.^a

Characteristic	NMD group	CLD group
	(n = 18)	(n = 11)
Age (years)	12 (5-17)	13 (5-16)
Male/female, n/n	11/6	6/5
Weight (kg)	41 (23-88)	38 (18-71)
Height (m)	1.45 (1.10-1.60)	1.42 (1.03-1.61)
Ambulatory/non-ambulatory, n/n	8/10	11/0
Duration of RMT (weeks)	39 (24-89)	60 (46-90)
Lung function		
FEV ₁ (L)	1.67 (0.49-2.95)	1.35 (0.55-2.67)
FEV ₁ (% of predicted)	79.0 (30-116)	54.0 (30-99)
FVC (L)	1.85 (0.58-3.28)	1.92 (0.65-3.43)
FVC (% of predicted)	78.5 (11-114)	81.0 (49-112)
FEV ₁ /FVC ratio	88.5 (71-100)	64.0 (39-85)
FEF _{25-75%} (L/sec)	1.83 (0.5-5.9)	0.57 (0.26-2.29)
FEF _{25-75%} (% of predicted)	66.0 (30-142)	31.0 (11-72)

NMD: neuromuscular disease; CLD: chronic lung disease; and RMT: respiratory muscle training. ^aResults are expressed as mean (range), except where otherwise indicated.

Table 2 – Patient distribution by diagnosis (N = 29).

Diagnosis	Distribution
Neuromuscular diseases	
Duchenne muscular dystrophy	7
Facioscapulohumeral muscular dystrophy	1
Becker muscular dystrophy	1
Type II spinal muscular atrophy	2
Type III spinal muscular atrophy	1
Bethlem myopathy	1
Myelomeningocele	2
Congenital myopathy	1
Charcot-Marie-Tooth disease	1
Guillain-Barré syndrome	1
Chronic lung diseases	
Post-infectious bronchiolitis obliterans	3
Cystic fibrosis	5
Bronchiectasis	3

value [from 44.5% {range, 22.9-90.0%} to 63.0% {range, 30.7-100%}; p = 0.01; Figure 1A]) and in MEP (an increase in the absolute value of 15 cmH₂O [37.5%; p = 0.007], as well as an increase in the percentage of the predicted value [from 28% {range, 9-48%} to 33% {range, 11-62%}; p = 0.002; Figure 1B]). In the CLD group, there were similar post-RMT improvements in the mean MIP values (an increase in the absolute value of 20 cmH₂O [33.3%; p = 0.01], as well as an increase in the percentage of the predicted value [from 47.5% {range, 19-82%} to 73%

Table 3 – Effects of respiratory muscle training on respiratory muscle strength, peak expiratory flow, and peak cough flow.

Variable	NMD group (n = 18)	CLD group (n = 11)
ΔMIP (cmH ₂ O)	+25 (45.4%)*	+20 (33.3%)**
ΔMEP (cmH ₂ O)	+15 (37.5%)*	+20 (33.3%)**
ΔPEF (L/min)	+85 (56.6%)*	+25 (14.2%)
ΔPCF (L/min)	+55 (31.4%)*	+16 (8.5%)

Δ: Variation between baseline values and those obtained after 6 months of respiratory muscle training; NMD: neuromuscular disease; CLD: chronic lung disease; and PCF: peak cough flow. *p < 0.01 (Wilcoxon signed rank test for paired comparisons). **p < 0.05 (Wilcoxon signed rank test for paired comparisons).

{range, 32-110%}; p = 0.005; Figure 1A]) and in the mean MEP values (an increase in the absolute value of 20 cmH₂O [33.3%; p = 0.02], as well as an increase in the percentage of the predicted value [from 39% {range, 28-74%} to 48% {range, 27-85%}; p = 0.021; Figure 1B]). Table 3 shows the variations between the pre- and post-RMT evaluations, by group. As can be seen there (and in Figure 2), the mean PEF increased by 85 L/min (56.6%) in the NMD group (p = 0.001), compared with only 25 L/min (14.2%) in the CLD group (p = ns), whereas the mean PCF increased by 55 L/min in the NMD group (31.4%; p = 0.001), compared with only 16 L/min (8.5%) in the CLD group (p = ns). We found no correlation between the duration and the effect of the RMT, in either group.

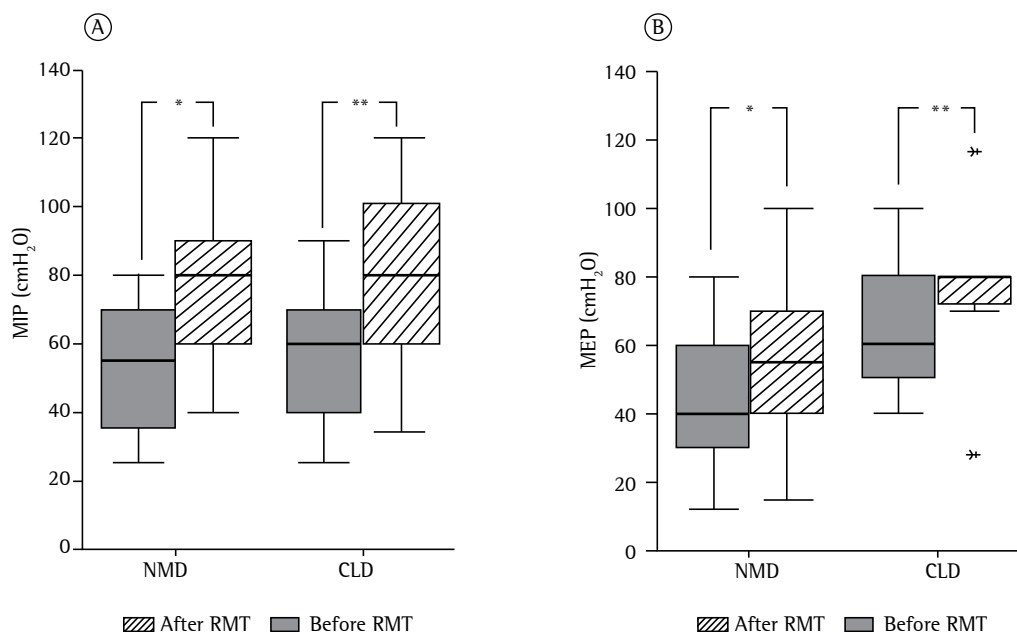


Figure 1 – Effect of respiratory muscle training (RMT) on MIP (A) and MEP (B) in children and adolescents with chronic lung disease (CLD; n = 11) or neuromuscular disease (NMD; n = 18). *p < 0.05 (Wilcoxon test for paired comparisons). **p < 0.01 (Wilcoxon test for paired comparisons).

Discussion

In the present study, we found that, in children and adolescents with NMD or CLD, unsupervised home-based RMT for at least 6 months produced a significant increase in respiratory muscle strength (i.e., in MIP and MEP). In addition, we observed significant post-RMT improvements in PEF and PCF in the patients with NMD. However, no correlation was identified between the duration of the RMT and the magnitude of the improvements in pulmonary function.

Our results are consistent with those reported by Koessler et al.,⁽⁵⁾ who evaluated the effects of a two-year home-based RMT protocol in patients with DMD or SMA.⁽¹²⁻¹⁶⁾ The authors observed that RMT increased inspiratory muscle strength and endurance by 49% and 16%, respectively. Those values were obtained after 10 months of training, the point at which a plateau was reached in terms of the increase in strength.⁽⁵⁾ In the DMD patients evaluated in the present study, we observed post-RMT increases in the mean absolute values for MIP and MEP, which increased by 30 cmH₂O (60%) and 10 cmH₂O (33%), respectively, compared with 25 cmH₂O (47%) and 6.7 cmH₂O (14%), respectively, in our SMA patients. In the remaining NMD group

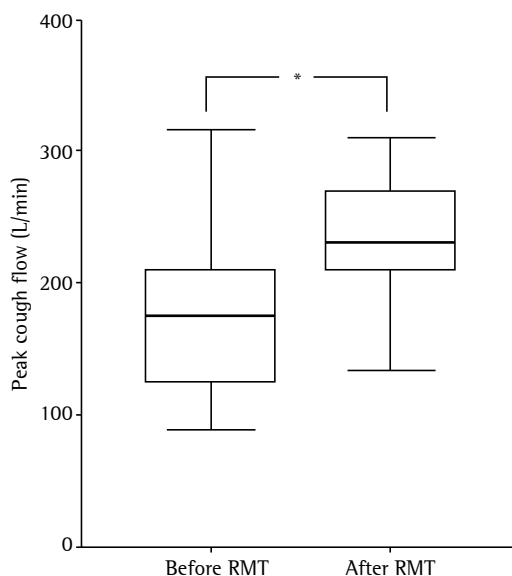


Figure 2 – Effect of respiratory muscle training (RMT) on peak cough flow in children and adolescents with neuromuscular disease. *p < 0.05 (Wilcoxon signed rank test for paired comparisons).

patients, the post-RMT increases in MIP and MEP ranged from 8 cmH₂O to 65 cmH₂O and from 10 cmH₂O to 48 cmH₂O, respectively, the exceptions being the patient with Becker muscular dystrophy, who showed no changes in MIP or

MEP, and the patient with congenital myopathy, who showed no change in MIP.

It is of note that 66% of our patients with NMD ($n = 12$) were reassessed after 35 weeks of training, and the overall magnitude of the increase in the MIP recorded was 45.4%. It is likely that, at this stage, inspiratory muscle strength would have reached the plateau phase, and that subsequent evaluations would show only modest increases in the MIP.

The PEF and PCF are parameters that can objectively quantify cough function, as well as being directly associated with respiratory muscle strength.^(17,20) In this context, it has been shown that PCF levels below 160 L/min translate to ineffective cough and constitute a risk factor for the development of respiratory diseases.^(19,20) There have been few studies evaluating the effect of RMT on cough function in patients with NMD. Expiratory muscle training protocols have been shown to improve cough function in patients with multiple sclerosis.^(21,22) In a recent study, Aslan et al.⁽²³⁾ evaluated the effect of RMT on pulmonary function variables (including PCF) in patients with slowly progressive NMD. The authors observed significant post-RMT increases only in respiratory muscle strength. In all of the patients with NMD evaluated in our study, PEF and PCF both increased significantly after RMT. Among our patients with DMD, we observed significant post-RMT increases in the mean absolute values for PEF and PCF, which increased by 90 L/min (60%) and 50 L/min (26%), respectively, compared with 35 L/min (22%) and 96 L/min (70%), respectively, among our patients with SMA. In the remaining NMD group patients, the post-RMT increases in PEF and PCF ranged from 30 L/min to 235 L/min and from 20 L/min to 150 L/min, respectively. It is noteworthy that, of the 18 NMD group patients, 8 (44.4%) presented a pre-RMT value of PCF below 160 L/min and 6 of those patients managed to increase their PCF to above 160 L/min after the RMT.

Data in the literature are inconsistent regarding the effects of RMT in patients with CLD. In patients with adenovirus sequelae, RMT has been shown to increase respiratory muscle strength.⁽²⁴⁾ Houston et al.⁽⁷⁾ showed that RMT increased the strength and endurance of the respiratory muscles in patients with cystic fibrosis. However, the authors found no such improvement in lung flows and volumes, and they suggested that their results be confirmed

in studies with a higher level of methodological quality.⁽⁷⁾ Santana-Sosa et al.⁽²⁵⁾ observed that RMT combined with general muscle training had beneficial effects for respiratory muscle strength and physical conditioning in children with cystic fibrosis.⁽²⁵⁾ In the CLD group, there was an overall post-RMT increase in respiratory muscle strength (i.e., MIP and MEP) of 33%, the greatest improvement being observed in our cystic fibrosis patients, who showed increases of 30 cmH₂O (42%) and 25 cmH₂O (45%) in MIP and MEP, respectively. In contrast, our patients with post-infectious bronchiolitis obliterans showed an increase in MIP of only 20 cmH₂O (33.3%) and our patients with bronchiectasis showed an increase in MEP of only 25 cmH₂O (50%). None of our CLD patients showed significant post-RMT changes in PEF or PCF. That was to be expected, because all of those patients presented an obstructive pattern in the spirometry tests, with FEF_{25-75%} levels below the predicted value, which presumably negates any possible gains in cough function achieved from the RMT, as has been reported in the literature.^(7,19)

The present study has some limitations. We divided our patient sample into two groups (NMD and CLD) in order to evaluate the effect of RMT according to the origin of the pulmonary impairment, allowing us to obtain a broader view of the potential benefits of this rehabilitation strategy. However, due to heterogeneity of the sample and the small sample size, it was not possible to perform statistical analyses of the subgroups (i.e., by diagnosis), which prevented us from drawing conclusions and making recommendations for the management of specific conditions. In addition, although the duration of RMT was greater among our patients with CLD than among those with NMD, it was not possible to show interdependence between the duration and the effects of RMT, only a weak (non-significant) correlation being observed between the two, in both groups ($\rho < 0.2$; $p \geq 0.05$). The lack of direct follow-up of the RMT protocol is another limitation of our study, because it was not possible to verify the level of patient adherence to the protocol. Nevertheless, in the periodic evaluations, we were able to establish that all of the patients knew how to implement the protocol as they had been taught in the first session. Furthermore, in interviews with the parents and caregivers, we determined that all

of the patients engaged in the training at least 5 days a week, although that data might have been subject to a reporting bias (embarrassment leading parents and caregivers to overestimate the level of adherence). Moreover, considering that all the assessment tests require patient cooperation, there was no control group. Therefore, it was not possible to rule out the possibility of a measurement bias, which could have resulted in the overestimation of the magnitude of the post-RMT increases in the variables evaluated. These potential sources of bias could reduce the validity of the outcomes.

We can conclude that home-based RMT, if continued for at least 6 months, is an effective strategy to improve respiratory muscle strength in patients with NMD or CLD, mainly in those with cystic fibrosis. Specifically in patients with NMD, this rehabilitation strategy also appears to effect significant increases in the determinants of cough function, such as PEF and PCF.

References

- Nève V, Cuisset JM, Edmé JL, Carpentier A, Howsam M, Leclerc O, et al. Sniff nasal inspiratory pressure in the longitudinal assessment of young Duchenne muscular dystrophy children. *Eur Respir J*. 2013;42(3):671-80. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00127712>
- Dassios T, Katelari A, Doudounakis S, Dimitriou G. Chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection and respiratory muscle impairment in cystic fibrosis. *Respir Care*. 2014;59(3):363-70. <http://dx.doi.org/10.4187/respcare.02549>
- Dassios T, Katelari A, Doudounakis S, Mantagos S, Dimitriou G. Respiratory muscle function in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2013;48(9):865-73. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.22709>
- Racca F, Del Sorbo L, Mongini T, Vianello A, Ranieri VM. Respiratory management of acute respiratory failure in neuromuscular disease. *Minerva Anesthesiol*. 2010;76(1):51-62.
- Koessler W, Wanke T, Winkler G, Nader A, Toifl K, Kurz H, et al. 2 Years' experience with inspiratory muscle training in patients with neuromuscular disorders. *Chest*. 2001;120(3):765-9. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.120.3.765>
- Winkler G, Zifko U, Nader A, Frank W, Zwick H, Toifl K, et al. Dose-dependent effect of inspiratory muscle training in neuromuscular disorders. *Muscle Nerve*. 2000;23(8):1257-60. [http://dx.doi.org/10.1002/1097-4598\(200008\)23:8<1257::AID-MUS15>3.0.CO;2-M](http://dx.doi.org/10.1002/1097-4598(200008)23:8<1257::AID-MUS15>3.0.CO;2-M)
- Houston BW, Mills N, Solis-Moya A. Inspiratory muscle training for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;11:CD006112.
- Zenteno D, Puppo H, Vera R, Torres R, Chun-Yang K, Salinas P, et al. Guías de rehabilitación para ni- os con enfermedades respiratorias crónicas. *Neumol Pediatr*. 2008;3(Suppl 1): 25-33.
- Hebestreit H, Kieser S, Junge S, Ballmann M, Hebestreit A, Schindler C, et al. Long-term effects of a partially supervised conditioning programme in cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2010;35(3):578-83. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00062409>
- Knudson RJ, Lebowitz MD, Holberg CJ, Burrows B. Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging. *Am Rev Respir Dis*. 1983;127(6):725-34.
- Szeinberg A, Marcotte JE, Roizin H, Mindorff C, England S, Tabachnik E, et al. Normal values of maximal inspiratory and expiratory pressures with a portable apparatus in children, adolescents, and young adults. *Pediatr Pulmonol*. 1987;3(4):255-8. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.1950030411>
- Khirani S, Ramirez A, Aubertin G, Boulé M, Chemouny C, Forin V, et al. Respiratory muscle decline in duchenne muscular dystrophy. *Pediatr Pulmonol*. 2014;49(5):473-81. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.22847>
- Gayraud J, Ramonatxo M, Rivier F, Humberclaude V, Petrof B, Matecki S. Ventilatory parameters and maximal respiratory pressure changes with age in Duchenne muscular dystrophy patients. *Pediatr Pulmonol*. 2010;45(6):552-9.
- Toussaint M, Steens M, Soudon P. Lung function accurately predicts hypercapnia in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Chest*. 2007;131(2):368-75. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.06-1265>
- Khirani S, Colella M, Caldarelli V, Aubertin G, Boulé M, Forin V, et al. Longitudinal course of lung function and respiratory muscle strength in spinal muscular atrophy type 2 and 3. *Eur J Paediatr Neurol*. 2013;17(6):552-60. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpn.2013.04.004>
- Kaufmann P, McDermott MP, Darras BT, Finkel RS, Sproule DM, Kang PB, et al. Prospective cohort study of spinal muscular atrophy types 2 and 3. *Neurology*. 2012;79(18):1889-97. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e318271f7e4>
- Kang SW, Kang YS, Sohn HS, Park JH, Moon JH. Respiratory muscle strength and cough capacity in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Yonsei Med J*. 2006;47(2):184-90. <http://dx.doi.org/10.3349/ymj.2006.47.2.184>
- Park JH, Kang SW, Lee SC, Choi WA, Kim DH. How respiratory muscle strength correlates with cough capacity in patients with respiratory muscle weakness. *Yonsei Med J*. 2010;51(3):392-7. <http://dx.doi.org/10.3349/ymj.2010.51.3.392>
- McCool FD. Global physiology and pathophysiology of cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006;129(1 Suppl):48S-53S. http://dx.doi.org/10.1378/chest.129.1_suppl.48S
- Lomauro A, Romei M, D'Angelo MG, Aliverti A. Determinants of cough efficiency in Duchenne muscular dystrophy. *Pediatr Pulmonol*. 2014;49(4):357-65. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.22836>
- Gosselink R, Kovacs L, Ketelaer P, Carton H, Decramer M. Respiratory muscle weakness and respiratory muscle training in severely disabled multiple sclerosis patients. *Arch Phys Med Rehabil*. 2000;81(6):747-51. [http://dx.doi.org/10.1016/S0003-9993\(00\)90105-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0003-9993(00)90105-9)
- Chiara T, Martin AD, Davenport PW, Bolser DC. Expiratory muscle strength training in persons with multiple sclerosis having mild to moderate disability: effect on maximal expiratory pressure, pulmonary function, and maximal voluntary cough. *Arch Phys Med Rehabil*. 2006;87(4):468-73. <http://dx.doi.org/10.1016/j.apmr.2005.12.035>
- Aslan GK, Gurses HN, Issever H, Kiyani E. Effects of respiratory muscle training on pulmonary functions in

- patients with slowly progressive neuromuscular disease: a randomized controlled trial. Clin Rehabil. 2013;28(6):573-581. <http://dx.doi.org/10.1177/0269215513512215>
24. Silva J, Puppo H, Vargas D, González R, Pavón D, Girardi G. Entrenamiento muscular inspiratorio en niños secueledos por adenovirus. Rev Chil Enfer Respir. 1999;15:239.
25. Santana-Sosa E, Gonzalez-Saiz L, Groeneveld IF, Villa-Asensi JR, Barrio Gómez de Agüero MI, Fleck SJ, et al. Benefits of combining inspiratory muscle with 'whole muscle' training in children with cystic fibrosis: a randomised controlled trial. Br J Sports Med. 2014;48(20):1513-7. <http://dx.doi.org/10.1136/bjsports-2012-091892>

About the authors

Iván Rodríguez

Physical Therapist. Center of Molecular Medicine, Faculty of Health Science, San Sebastian University. Concepción. Chile.

Daniel Zenteno

Pediatric Pulmonologist. Department of Pediatrics, Guillermo Grant Benavente Hospital, Concepción, Chile.

Carlos Manterola

Surgeon. Center for Biomedical Research, Autonomous University, Temuco, Chile.

Correlates of experimentation with smoking and current cigarette consumption among adolescents^{*,**}

Correlatos de experimentação e consumo
atual de cigarros entre adolescentes

Amanda Gimenes Bonilha, Antonio Ruffino-Netto, Mayara Piani Sicchieri,
Jorge Alberto Achcar, Antonio Luiz Rodrigues-Júnior, José Baddini-Martinez

Abstract

Objective: The aim of this study was to analyze social characteristics and stress as correlates of cigarette smoking in adolescence. The main intent was to identify elements that distinguish adolescents who had experimented with smoking and did not progress to regular smoking from those who became current smokers. **Methods:** Students at 10 high schools in the city of Ribeirão Preto, Brazil, completed a questionnaire based on an instrument employed in a similar large-scale study. The students were classified as never-smokers or experimenters. The experimenters were subcategorized as having become current smokers or nonprogressors. Analyses were performed using adjusted logistic models. **Results:** A total of 2,014 students (mean age, 16.2 ± 1.1 years; females, 53%) completed the questionnaire. We categorized 1,283 students (63.7%) as never-smokers, 244 (12.1%) as current smokers, and 487 (24.2%) as nonprogressors. We found that experimentation with smoking was associated with being held back a grade in school (OR = 1.80), alcohol intake (low/occasional, OR = 8.92; high/regular, OR = 2.64), illicit drug use (OR = 9.32), having a sibling or cousin who smokes (OR = 1.39), having a friend who smokes (OR = 2.08), and high levels of stress (in females only, OR = 1.32). Factors associated with an increased risk of transitioning from experimenter to current smoker were alcohol intake (low/occasional, OR = 3.28; high/regular, OR = 2.16), illicit drug use (OR = 3.61), and having a friend who smokes (OR = 7.20). **Conclusions:** Current smoking was associated with a profile of socioeconomic correlates different from that associated with experimentation only. Our data (showing that current smoking was associated with having a friend who smokes, alcohol intake, and illicit drug use) suggest the need for comprehensive approaches to discourage substance use during adolescence.

Keywords: Smoking; Tobacco use; Adolescent behavior; Stress, psychological.

Resumo

Objetivo: Analisar características sociais e estresse como correlatos de consumo de cigarros na adolescência. O principal objetivo foi identificar elementos que distingam adolescentes que experimentaram cigarros e não progrediram para o tabagismo regular daqueles que se tornaram fumantes correntes. **Métodos:** Estudantes de 10 escolas do ensino médio de Ribeirão Preto responderam um questionário baseado em instrumento empregado em um estudo com escala semelhante. Os estudantes foram classificados em indivíduos que nunca fumaram (NF) e experimentadores de cigarros (E). O grupo E foi subcategorizado em fumantes atuais e indivíduos que não progrediram para tabagismo corrente. As análises foram realizadas usando modelos logísticos ajustados. **Resultados:** Um total de 2.014 estudantes ($16,2 \pm 1,1$ anos; mulheres, 53%) responderam o questionário. Categorizamos 1.283 alunos (63,7%) em nunca fumantes, 244 (12,1%) como fumantes atuais e 487 (24,2%) como não progressores. A experimentação de cigarros foi associada a repetição de anos na escola (OR = 1,80), consumo de álcool (baixo/ocasional, OR = 8,92; intenso/frequente, OR = 2,64), uso de drogas ilícitas (OR = 9,32), fumantes entre irmãos ou primos (OR = 1,39), fumantes entre amigos (OR = 2,08) e níveis elevados de estresse (apenas em mulheres, OR = 1,32). Fatores associados com um risco maior de passar de experimentador de cigarros para fumante atual foram consumo de álcool (baixo/ocasional, OR = 3,28; regular/elevado, OR = 2,16), uso de drogas ilícitas (OR = 3,61) e amigos fumantes (OR = 7,20). **Conclusões:** O tabagismo atual associou-se com um perfil de correlatos socioeconômicos diferentes daqueles associados apenas à experimentação. Nossos achados (tabagismo atual associou-se a amigos fumantes, consumo de álcool e de drogas ilícitas) sugerem a necessidade de abordagens abrangentes para o desencorajamento do uso dessas substâncias na adolescência.

Descritores: Hábito de fumar; Comportamento do adolescente; Estresse psicológico.

*Study carried out at the University of São Paulo at Ribeirão Preto School of Medicine, Ribeirão Preto, Brazil.

Correspondence to: José Baddini-Martinez. Avenida Bandeirantes, 3900, Campus Universitário, CEP 14048-900, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

Tel. 55 16 3602-2531. E-mail: baddini@fmrp.usp.br

Financial support: Amanda Gimenes Bonilha is the recipient of a doctoral grant from the *Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo* (FAPESP, São Paulo Research Foundation; Doctoral Grant no. 09/50562-0).

Submitted: 27 June 2014. Accepted, after review: 8 September 2014.

**A versão completa em português deste artigo está disponível em www.jornaldepneumologia.com.br

Introduction

Despite the known noxious effects of cigarette smoking on health, the number of adolescent smokers has recently increased in several developing countries.⁽¹⁻³⁾ In addition, it is well recognized that the majority of the smokers begin smoking when they are adolescents, and the investigation of factors related to adolescent smoking therefore assumes great importance.

A substantial number of psychological and environmental characteristics are now recognized as being associated with smoking initiation during adolescence, including low socioeconomic status, minimal support for family bonding, smoking among peers, and peer pressure.⁽⁴⁻⁸⁾ However, most of the available studies on the smoking-related features of adolescence involve comparisons between current smokers and nonsmokers or between experimenters and non-experimenters. Little information exists on correlates of current smoking or regular smoking among adolescents, as opposed to previous experimentation only. This is particularly true concerning adolescents in Brazil, among whom there have been no studies evaluating that last aspect.

Among several potential psychological influences, high levels of stress have been associated with smoking in adolescents.^(9,10) Adolescence is a period of life often characterized by adjustment problems, and the modern lifestyle can impose additional psychological burdens on youth. The 10-item Perceived Stress Scale (PSS-10) is a tool that assesses the degree to which individuals feel that situations in their lives are stressful ("unpredictable", "out of control", or "overwhelming").⁽¹¹⁾ The PSS-10 has been employed in previous studies of adolescent smoking. In one study, the highest scores on the PSS-10 were associated with current smoking, whereas the intermediate scores were associated with experimentation only and the lowest scores were associated with being a never-smoker.⁽¹⁰⁾ Within this context, determining whether high levels of perceived stress play a role in experimentation with smoking and regular cigarette consumption in adolescence is highly relevant.

The present study aimed to investigate levels of perceived stress and various social characteristics as correlates of cigarette smoking in high school students in Brazil. We adopted an approach that sought to identify elements that would allow a distinction to be made between adolescents who

had experimented with smoking and those who had never smoked. In addition, we attempted to draw a distinction between adolescents who experimented with smoking but did not progress to regular consumption and those who became current smokers. Our hypothesis was that the profile of correlates would differ between the last two groups.

Methods

This was a cross-sectional observational study involving adolescent students attending high school in Ribeirão Preto, Brazil, a city of approximately 600,000 inhabitants. In calculating the sample size, our objective was to attain a power of 90%, with a sample error of 5% and a confidence interval of 95%, assuming a smoking prevalence of 5.3%, as estimated on the basis of the findings of an initial pilot study. This resulted in a required sample size of 2,000 subjects. The study was approved by the Research Ethics Committee of the University of São Paulo at Ribeirão Preto School of Medicine *Hospital das Clínicas*, by the São Paulo State Board of Education, and by the principal of each of the schools involved.

Among the 56 high schools in the area under study, we randomly selected 10 (9 public schools and 1 private school). Within each of those 10 schools, we randomly selected six classes of students to be interviewed, two for each of the three grades (tenth, eleventh, and twelfth). Students were initially invited to participate in the study, and each was given a consent form to be signed at home by one of their parents or legal guardians. A few days later, participants completed a multiple choice, self-report, anonymous questionnaire, during regular class time. This instrument, developed by the authors, included items from the Fagerström Test for Nicotine Dependence (FTND)⁽⁶⁾ and the PSS-10,^(11,12) as well as items related to family social conditions, but was primarily based on the questionnaire employed in the Global Youth Tobacco Surveillance study organized by the US Centers for Disease Control and Prevention.⁽¹³⁾

A total of 2,044 students were invited to participate in the study. Nine students either did not produce a signed consent form or declined to participate in the survey. Of the 2,035 questionnaires distributed, 21 were returned incomplete and were therefore excluded from

analysis. Consequently, the final sample comprised 2,014 completed questionnaires.

The students were initially categorized, by smoking status, as never-smokers (those who had never smoked cigarettes) or experimenters (those who had tried cigarettes at least once, regardless of their present smoking status). The experimenters were subcategorized as current smokers or nonprogressors (those who had and had not smoked a cigarette within the last month, respectively). The definition of a current smoker was the same as that employed in the Global Youth Tobacco Surveillance study.⁽¹³⁾

Measures

Based on previous reports in the literature,⁽⁴⁻⁸⁾ we selected a set of sociodemographic and socioeconomic characteristics for evaluation as dichotomous or categorical variables:

- Religion—Students were classified as religious (belonging to any organized religion or professing any type of religious conviction) or non-religious.
- Being held back in school—Students were classified as ever having been held back a grade or as never having been held back a grade.
- Personal income—Students were classified as having or not having a personal income (from a regularly paid activity or employment).
- Alcohol intake—Regarding their consumption of alcoholic beverages, students were classified as abstinent; consuming low quantities or on an occasional basis (low/occasional intake); or consuming large quantities (high intake, getting drunk sporadically) or on a regular basis (regular intake, at least once a week).
- Illicit drug use—Students were classified as users or non-users of illicit drugs (cannabis, cocaine, crack, or similar substances), those who reported even sporadic use of such substances being classified as users.
- Smoking by parents/guardians—Students were classified as having or not having at least one parent or guardian who smoked.
- Family conditions—Regarding family structure and the support available, students were classified as having two living, cohabitating parents; having two

living parents who were not cohabitating; or having at least one parent who had died.

- Education of parents/guardians—For each student, the level of education of the head of their household was classified as some college (> 12 years of schooling, having earned a degree or not); some high school (9–12 years of schooling, having graduated or not); or some elementary/middle school ($\leq$ 9 years of schooling, having completing it or not).
- Smoking by siblings/cousins—Students were classified as having or not having at least one sibling or cousin who smoked.
- Smoking by friends—Students were classified as having or not having at least one friend who smoked.
- Socioeconomic class—On the basis of self-reported data related to a number of variables, including the number and type of electrical appliances at home and the level of education of their parents, students were classified as belonging to one of the four socioeconomic classes defined by the Brazilian Association of Survey Firms (A, B, C, and D, A being the highest).
- Smoking rules at home—Students were classified as living in a home where smoking was allowed or living in a home where smoking was not allowed.
- Classes on smoking—Students were classified as having or not having attended classes or lectures dealing with the health effects of smoking.
- Level of perceived stress—On the basis of the median PSS-10 score obtained for the sample as a whole, students were classified as having a high or low level of perceived stress (individual PSS-10 scores of $\geq$ 17 or $<$ 17, respectively).

Data analysis

Associations between characteristics and smoking status were investigated using logistic models adjusted for all features. These models allowed estimation of risk even when the outcome variable was binary. We analyzed the data using the PROC LOGISTIC function of the SAS/STAT software, version 9.0 (SAS Institute Inc., Cary,

NC, USA). The level of significance adopted was $p \leq 0.05$.

Results

The clinical and sociodemographic characteristics of the adolescents are listed in Table 1. Of the 2,014 students who completed the questionnaire, 1,067 (53%) were female and 947 (47%) were male. The mean age of the sample as a whole was 16.2 ± 1.1 years. The median PSS-10 score for the sample as a whole was 17 (range, 0-40). The median of the FTND scores for the current smokers was 0 (range, 0-8). Of the 244 students classified as current smokers, 190 (77.9%) had FTND scores ≤ 2 , which are indicative of very low levels of nicotine addiction.

The odds ratios and 95% confidence intervals for the risk factors associated with experimenting with smoking are listed in Table 2. The risk of experimenting with smoking was significantly higher for the students who had been held back a grade (OR = 1.8); had low/occasional or high/regular alcohol intake (OR = 8.92 and OR = 2.64, respectively); engaged in illicit drug use (OR = 9.32); had a sibling or cousin who smoked (OR = 1.39); had a friend who smoked (OR = 2.08); or had a high level of perceived stress (OR = 1.32).

An analysis by gender showed that, among the male students, having experimented with smoking was significantly associated with being held back a grade (OR = 1.66), low/occasional and high/regular alcohol intake (OR = 10.05 and OR = 3.34, respectively), illicit drug use (OR = 11.31), and having a friend who smoked (OR = 1.96). Similar results were obtained for females, among whom having experimented with smoking was also significantly associated with having experienced the death of a parent (OR = 1.44), having a sibling or cousin who smoked (OR = 1.41), and having a high level of perceived stress (OR = 1.52).

The odds ratios and 95% confidence intervals for the risk of transitioning from an experimenter to a current smoker are listed in Table 4. The results obtained with the adjusted model show that the risk of an experimenter becoming a current smoker was significantly higher in the presence of the factors low/occasional or high/regular alcohol intake (OR = 3.28 and OR = 2.16, respectively), illicit drug use (OR = 3.61), and having a friend who smoked (OR = 7.20).

Table 1 – Sociodemographic and clinical characteristics of 2,014 high school students in the city of Ribeirão Preto, Brazil.

Characteristic	Category	n (%)
Gender	Female	1067 (53)
	Male	947 (47)
Smoking status	Never-smoker	1283 (63.7)
	Current smoker	244 (12.1)
	Nonprogressor	487 (24.2)
	Experimenter	731 (36.3)
Age, years	≤ 14	96 (4.8)
	15	476 (23.6)
	16	683 (33.9)
	17	591 (29.3)
	≥ 18	168 (8.3)
Religious	No	265 (13.2)
	Yes	1749 (86.8)
Held back a grade in school	No	1691 (84)
	Yes	323 (16)
Personal income	No	1544 (77)
	Yes	470 (23)
Alcohol intake	None	687 (34.1)
	Low or occasional	1085 (53.9)
	Heavy or regular	242 (12)
Illicit drug use	Never	1898 (94.2)
	Ever	116 (5.8)
Parent/guardian who smokes	No	1164 (58.5)
	Yes	827 (41.5)
Parental conditions	I	1315 (65.3)
	II	554 (27.5)
	III	145 (7.2)
Parent/guardian years of schooling	≤ 9	619 (35.6)
	9-12	727 (41.8)
	> 12	392 (22.6)
Sibling or cousin who smokes	No	1179 (58.5)
	Yes	835 (41.5)
Friend who smokes	No	715 (35.5)
	Yes	1299 (64.5)
Socioeconomic class	A	257 (15)
	B	1118 (65.2)
	C	333 (19.4)
	D	6 (0.4)
Smoking allowed in the home	No	1374 (68.2)
	Yes	640 (31.8)
Stress level (PSS-10 score)	High (≥ 17)	1080 (53.6)
	Low (< 17)	934 (46.4)

I: both parents were alive and living together; II: both parents were alive but lived apart; III: one or both parents were dead; and PSS-10: 10-item Perceived Stress Scale.

Table 2 – Risks for experimentation with smoking, by variable, among high school students in the city of Ribeirão Preto, Brazil.

Variable	Comparison	OR	95% CI	p
Gender	Male vs. Female	1.08	0.85-1.38	0.52
Age, years	15 vs. ≤ 14	0.97	0.52-1.82	0.92
	16 vs. ≤ 14	0.98	0.53-1.81	0.95
	17 vs. ≤ 14	0.98	0.53-1.81	0.94
	≥ 18 vs. ≤ 14	1.35	0.65-2.79	0.42
Religious	Yes vs. No	1.05	0.74-1.49	0.78
Held back a grade in school	Yes vs. No	1.80	1.28-2.53	< 0.01
Personal income	Yes vs. No	0.81	0.62-1.06	0.13
Alcohol intake	Low/occasional vs. None	8.92	5.83-13.64	< 0.01
	High/regular vs. None	2.64	1.99-3.51	< 0.01
Illicit drug use	Ever vs. Never	9.32	4.48-19.39	< 0.01
Parent/guardian who smokes	Yes vs. No	0.96	0.76-1.22	0.74
Parental conditions	I vs. II	1.20	0.92-1.56	0.18
	I vs. III	0.89	0.57-1.40	0.62
Parent/guardian years of schooling	> 12 vs. ≤ 9	1.10	0.77-1.57	0.59
	≤ 12 vs. ≤ 9	1.02	0.75-1.38	0.91
Sibling or cousin who smokes	Yes vs. No	1.39	1.10-1.75	< 0.01
Friend who smokes	Yes vs. No	2.08	1.60-2.71	< 0.01
Socioeconomic class	A vs. D	0.65	0.10-4.24	0.65
	B vs. D	0.63	0.10-3.99	0.62
	C vs. D	0.68	0.11-4.30	0.68
Smoking allowed in the home	Yes vs. No	1.19	0.93-1.52	0.17
Stress level (PSS-10 score)	High (≥ 17) vs. Low (< 17)	1.32	1.04-1.68	0.02

I: both parents were alive and living together; II: both parents were alive but lived apart; III: one or both parents were dead; and PSS-10: 10-item Perceived Stress Scale.

Discussion

The results of the present study indicate that, among adolescents in Brazil, the risk of experimenting with smoking is significantly higher for those who have been held back a grade in school, those who consume alcoholic beverages, those who use illicit drugs, those who have a sibling or cousin who smokes, those who have a friend who smokes, and those who have a high level of perceived stress. These factors have previously been recognized as being associated with such experimentation.⁽⁴⁻¹⁰⁾ The most relevant findings of our study were the distinctions between the experimenters who evolved to current smoking and those who did not. The risk factors found to be significantly associated with transitioning from experimentation to current smoking were alcohol intake, illicit drug use, and having a friend who smokes. These results suggest that the use of other addictive substances and peer pressure play important roles in the establishment of nicotine addiction.

The very low degree of nicotine addiction exhibited by the current smokers identified in the present study is likely attributable to the short smoking histories of the students evaluated. Nicotine acts on the central nervous system by binding to nicotinic acetylcholine receptors (nAChRs), which are ligand-gated ion channels.⁽¹⁴⁾ Repeated exposure of nAChRs to nicotine leads to neuroadaptation to some of its effects. Simultaneous to the neuroadaptation, there is an increase in the number of nAChRs in the brain, as a response to nicotine-mediated desensitization. These mechanisms appear to play important roles in the development of nicotine tolerance and, as a consequence, in the process of increasing consumption of cigarettes over the following years.⁽¹⁵⁾

The occurrence of stressful events within the framework of the family, friendships, and school has been associated with adolescent smoking in diverse cultural settings.^(9,10) In the present study, we found that the risk of having a high level of perceived stress was greater among the

Table 3 – Risks for experimentation with smoking, by variable and by gender, among high school students in the city of Ribeirão Preto, Brazil.

Variable	Comparison	Male			Female		
		OR	95% CI	p	OR	95% CI	p
Age, years	15 vs. ≤ 14	0.92	0.36-2.38	0.86	0.90	0.38-2.14	0.81
	16 vs. ≤ 14	0.70	0.28-1.76	0.45	1.15	0.50-2.67	0.75
	17 vs. ≤ 14	0.76	0.30-1.93	0.56	1.06	0.45-2.47	0.89
	≥ 18 vs. ≤ 14	1.25	0.43-3.69	0.68	1.28	0.47-3.51	0.63
Religious	Yes vs. No	0.80	0.49-1.31	0.38	1.48	0.87-2.51	0.15
Held back a grade in school	Yes vs. No	1.66	1.03-2.67	0.04	2.11	1.28-3.46	< 0.01
Personal income	Yes vs. No	0.80	0.55-1.18	0.26	0.81	0.55-1.18	0.27
Alcohol intake	Low/occasional vs. None	10.05	5.53-18.25	< 0.01	8.40	4.50-15.70	< 0.01
	High/regular vs. None	3.34	2.19-5.12	< 0.01	2.03	1.37-2.99	< 0.01
Illicit drug use	Ever vs. Never	11.31	4.59-27.89	< 0.01	6.41	1.74-23.69	< 0.01
Parent/guardian who smokes	Yes vs. No	0.76	0.53-1.09	0.13	1.18	0.86-1.63	0.31
Parental conditions	I vs. II	0.92	0.44-1.93	0.82	0.88	0.49-1.57	0.66
	II vs. III	0.98	0.66-1.46	0.93	1.44	1.01-2.06	0.05
Parent/guardian years of schooling	> 12 vs. ≤ 9	1.37	0.78-2.40	0.28	1.05	0.66-1.68	0.84
	≤ 12 vs. ≤ 9	1.32	0.81-2.15	0.27	0.87	0.58-1.31	0.51
Sibling or cousin who smokes	Yes vs. No	1.42	0.99-2.04	0.06	1.41	1.02-1.94	0.04
Friend who smokes	Yes vs. No	1.96	1.32-2.93	< 0.01	2.32	1.62-3.32	< 0.01
Socioeconomic class	A vs. C & D	0.66	0.32-1.35	0.25	1.15	0.61-2.19	0.67
	B vs. C & D	0.66	0.40-1.10	0.11	1.18	0.78-1.76	0.44
Smoking allowed in the home	Yes vs. No	1.15	0.80-1.67	0.45	1.19	0.85-1.67	0.30
Stress level (PSS-10 score)	High (≥ 17) vs. Low (< 17)	1.17	0.82-1.66	0.38	1.52	1.08-2.13	0.02

I: both parents were alive and living together; II: both parents were alive but lived apart; III: one or both parents were dead; and PSS-10: 10-item Perceived Stress Scale.

experimenters than among the never-smokers, a finding that is in agreement with those of previous studies.⁽⁹⁾ It can therefore be assumed that stressors and a high level of perceived stress are major determinants of whether or not an adolescent will experiment with smoking. Our results also indicate that certain stressors are stronger determinants of such experimentation in females than in males. In fact, there are data in the literature indicating that stressful events in life may be more important contributors to smoking initiation in females than in males.^(16,17) In the present study, the proportion of females who had at least one dead parent was higher among the experimenters than among the never-smokers, which might have contributed to our finding that PSS-10 scores were higher among the female experimenters than among their male counterparts. Among adult smokers, it has been shown that women are more likely than are males to report tension reduction as a reason for smoking.⁽¹⁸⁾ The available evidence, therefore, implies that emotional phenomena play a more

important role in experimentation with smoking in females than in males.

In our sample, the PSS-10 scores were higher among the experimenters than among the never-smokers. However, that measure did not allow us to make a clear distinction between the experimenters who became nonprogressors and those who became current smokers. The finding suggests that high levels of perceived stress do not fully explain the progression to nicotine addiction. This is also evidence that continuous smoking itself is not associated with progressive increases of perceived stress in adolescence.

Various studies have demonstrated strong associations between smoking and alcohol abuse in adolescents and adults.^(19,20) This is also true for smoking and illicit drug use.⁽²¹⁾ In fact, the presence of smoking in adolescents is recognized as a predictor of alcoholism and illicit drug use in young adults.⁽²²⁾ Although the true nature of these associations is not yet fully understood, genetic and environmental factors appear to contribute to individual outcomes in a complementary manner.⁽²³⁾

Table 4 – Risks for transitioning from experimentation to current smoking, by variable, among high school students in the city of Ribeirão Preto, Brazil.

Variable	Comparison	OR	95% CI	p
Gender	Male vs. Female	1.28	0.86-1.90	0.22
Age, years	15 vs. ≤ 14	0.89	0.27-2.96	0.85
	16 vs. ≤ 14	0.90	0.28-2.89	0.86
	17 vs. ≤ 14	1.19	0.37-3.76	0.77
	≥ 18 vs. ≤ 14	1.03	0.29-3.73	0.96
Religious	Yes vs. No	1.02	0.61-1.70	0.95
Held back a grade in school	Yes vs. No	1.11	0.69-1.79	0.68
Personal income	Yes vs. No	1.17	0.77-1.78	0.45
Alcohol use	Low/occasional vs. None	3.28	1.57-6.85	< 0.01
	High/regular vs. None	2.16	1.09-4.29	0.03
Illicit drug use	Ever vs. Never	3.61	2.12-6.14	<0.01
Parent/guardian who smokes	Yes vs. No	1.22	0.82-1.81	0.32
Parental conditions	I vs. II	0.92	0.60-1.40	0.70
	I vs. III	1.91	0.95-3.83	0.07
Parent/guardian years of schooling	> 12 vs. ≤ 9	1.32	0.73-2.41	0.36
	≤ 12 vs. ≤ 9	1.35	0.81-2.26	0.25
Sibling or cousin who smokes	Yes vs. No	1.14	0.77-1.68	0.52
Friend who smokes	Yes vs. No	7.20	3.19-16.28	< 0.01
Socioeconomic class	A vs. D	0.23	0.01-4.92	0.35
	B vs. D	0.19	0.01-3.77	0.27
	C vs. D	0.27	0.01-5.42	0.39
Smoking allowed in the home	Yes vs. No	1.09	0.73-1.61	0.69
Stress level (PSS-10 score)	High (≥ 17) vs. Low (< 17)	0.84	0.56-1.25	0.38

I: both parents were alive and living together; II: both parents were alive but lived apart; III: one or both parents were dead; and PSS-10: 10-item Perceived Stress Scale.

In addition, psychoactive drugs might promote their effects through the same neural systems.⁽²³⁾

Some features of adolescent behavior, such as risk taking and sensation seeking, have been traditionally considered vulnerability factors for the development of substance abuse disorders. The human brain could be hard-wired for sensation seeking and risk taking during adolescence.⁽²⁴⁾ As the adolescents become older, they would develop the skills to better regulate their emotions and impulsiveness. Repeated exposure of a still-developing brain to nicotine could certainly lead to structural changes, including the excessive expression of nAChRs and impairment of the ability to regulate impulsiveness. Recent studies have suggested that nAChRs play an important role not only in nicotine addiction but also in dependence on alcohol and other drugs.⁽²⁵⁾ Therefore, we can hypothesize that adolescent smoking constitutes a major contributor to the establishment of other addictions in youth. Regardless of the mechanisms involved, the findings of the present study confirm the need to adopt more comprehensive approaches to designing

prophylactic and therapeutic interventions to prevent the use of all drugs during adolescence.

We found that, in comparison with the never-smokers, the experimenters were more likely to have a friend who smoked, as well as to have a sibling or cousin who smoked. The latter association was strong among the females. However, it is likely to be valid for males as well, despite the fact that, among the males evaluated here, the association between experimenting with smoking and having a sibling or cousin who smoked reached only borderline significance (p = 0.06). Although having a friend who smoked was identified as a risk factor for transitioning from experimenter to current smoker, a history of smoking among close relatives, including parents/guardians and siblings/cousins, was not. This emphasizes the great potential importance of peer pressure, coupled with the need for acceptance into and identification with groups of all kinds, for the maintenance of the addiction. Continuous interaction with friends who smoke not only can serve as a positive stimulus to keep adolescents smoking but also could inhibit impulses and

initiatives for quitting, at their inception. Our findings suggest the need to develop new forms of intervention that target groups of friends, rather than individuals. New forms of media communication through virtual networks, which are so popular among adolescents, could be an appropriate medium for such innovative interventions.

The present study has substantial limitations, including its cross-sectional design and the fact that it relies solely on self-reported data. However, recent studies strongly suggest that young people provide reliable information about their consumption of cigarettes and drugs.⁽²⁶⁾ In addition, some of the students who were classified as current smokers might in fact be nonprogressors in transition. Furthermore, some of the students classified as nonprogressors might have been more accurately classified as former smokers, depending on the quantity of cigarettes previously smoked. Nevertheless, because the mean age of the sample was low, any former smoker erroneously classified as a nonprogressor would have a short smoking history and the misclassification would therefore be unlikely to change the final results in any substantial way. Finally, we did not have access to adolescents who were not regular students in the school system. Despite these limitations, our results contribute to deepening the knowledge of risk factors for smoking among adolescents in Brazil, a topic on which there have been only a few robust studies.⁽²⁷⁻²⁹⁾

In conclusion, although high levels of perceived stress and various social elements are clearly associated with experimentation with smoking, only having friends who smoke, consuming alcoholic beverages, and using illicit drugs appear to be important markers for identifying experimenters who are at a high risk of becoming current smokers. The results of the present study suggest the need to adopt more comprehensive approaches to health interventions dealing with the use of multiple substances during adolescence.

References

1. Oliveira AF, Valente JG, Leite IC. The disease burden attributable to smoking in the state of Rio de Janeiro, Brazil in 2000. *Clinics (Sao Paulo)*. 2008;63(2):215-22. <http://dx.doi.org/10.1590/S1807-59322008000200010>
2. Schroeder SA. New evidence that cigarette smoking remains the most important health hazard. *N Engl J*

- Med*. 2013;368(4):389-90. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMe1213751>
3. US Department of Health and Human Services. Public Health Service. Office of the Surgeon General. Preventing tobacco use among youth and young adults: a report of the Surgeon General, 2012. Atlanta: US Department of Health and Human Services; 2012. 899 p.
4. Carvajal SC, Wiatrek DE, Evans RI, Knee CR, Nash SG. Psychosocial determinants of the onset and escalation of smoking: cross-sectional and prospective findings in multiethnic middle school samples. *J Adolesc Health*. 2000;27(4):255-65. [http://dx.doi.org/10.1016/S1054-139X\(00\)00124-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1054-139X(00)00124-5)
5. Conrad KM, Flay BR, Hill D. Why children start smoking cigarettes: predictors of onset. *Br J Addict*. 1992;87(12):1711-24. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1360-0443.1992.tb02684.x>
6. Harrison EL, Hinson RE, McKee SA. Experimenting and daily smokers: episodic patterns of alcohol and cigarette use. *Addict Behav*. 2009;34(5):484-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.addbeh.2008.12.013>
7. Lacey RE, Cable N, Stafford M, Bartley M, Pikhart H. Childhood socio-economic position and adult smoking: are childhood psychosocial factors important? Evidence from a British birth cohort. *Eur J Public Health*. 2011;21(6):725-31. <http://dx.doi.org/10.1093/eurpub/ckq179>
8. Lewinsohn PM, Brown RA, Seeley JR, Ramsey SE. Psychosocial correlates of cigarette smoking abstinence, experimentation, persistence and frequency during adolescence. *Nicotine Tob Res*. 2000;2(2):121-31. <http://dx.doi.org/10.1080/713688129>
9. Booker CL, Unger JB, Azen SP, Baezconde-Garbanati L, Lickel B, Johnson CA. A longitudinal analysis of stressful life events, smoking behaviors, and gender differences in a multicultural sample of adolescents. *Subst Use Misuse*. 2008;43(11):1521-43. <http://dx.doi.org/10.1080/1082608080238009>
10. Siqueira L, Diab M, Bodian C, Rolnitzky L. Adolescents becoming smokers: the roles of stress and coping methods. *J Adolesc Health*. 2000;27(6):399-408. [http://dx.doi.org/10.1016/S1054-139X\(00\)00167-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1054-139X(00)00167-1)
11. Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R. A global measure of perceived stress. *J Health Soc Behav*. 1983;24(4):385-96. <http://dx.doi.org/10.2307/2136404>
12. Luft CD, Sanches Sde O, Mazo GZ, Andrade A. Brazilian version of the Perceived Stress Scale: translation and validation for the elderly. *Rev Saude Publica*. 2007;41(4):606-15. PMID:17589759
13. Warren CW, Jones NR, Peruga A, Chauvin J, Baptiste JP, Costa de Silva V, et al. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Global youth tobacco surveillance, 2000-2007. *MMWR Surveill Summ*. 2008;57(1):1-28. PMID:18219269
14. Benowitz NL. Neurobiology of nicotine addiction: implications for smoking cessation treatment. *Am J Med*. 2008;121(4 Suppl 1):S3-10. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.01.015>
15. Wang H, Sun X. Desensitized nicotinic receptors in brain. *Brain Res Brain Res Rev*. 2005;48(3):420-37. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainresrev.2004.09.003>
16. Byrne DG, Mazanov J. Sources of adolescent stress, smoking and the use of other drugs. *Stress Med*. 1999;15(4):215-27. [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1700\(199910\)15:4<215::AID-SMI817>3.0.CO;2-1](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1099-1700(199910)15:4<215::AID-SMI817>3.0.CO;2-1)

17. Byrne DG, Mazanov J. Adolescent stress and future smoking behaviour: A prospective investigation. *J Psychosom Res.* 2003;54(4):313-21. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3999\(02\)00411-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3999(02)00411-7)
18. Souza ES, Crippa JA, Pasian SR, Martinez JA. University of São Paulo Reasons for Smoking Scale: a new tool for the evaluation of smoking motivation. *J Bras Pneumol.* 2010;36(6):768-78. PMID:21225181
19. Duhig AM, Cavallo DA, McKee SA, George TP, Krishnan-Sarin S. Daily patterns of alcohol, cigarette, and marijuana use in adolescent smokers and nonsmokers. *Addict Behav.* 2005;30(2):271-83. <http://dx.doi.org/10.1016/j.addbeh.2004.05.016>
20. John U, Meyer C, Rumpf HJ, Hapke U. Probabilities of alcohol high-risk drinking, abuse or dependence estimated on grounds of tobacco smoking and nicotine dependence. *Addiction.* 2003;98(6):805-14. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1360-0443.2003.00381.x>
21. Richter KP, Ahluwalia HK, Mosier MC, Nazir N, Ahluwalia JS. A population-based study of cigarette smoking among illicit drug users in the United States. *Addiction.* 2002;97(7):861-9. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1360-0443.2002.00162.x>
22. Lewinsohn PM, Rohde P, Brown RA. Level of current and past adolescent cigarette smoking as predictors of future substance use disorders in young adulthood. *Addiction.* 1999;94(6):913-21. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1360-0443.1999.94691313.x>
23. Wang JC, Kapoor M, Goate AM. The genetics of substance dependence. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2012;13:241-61. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-genom-090711-163844>
24. Bernheim A, Halfon O, Boutrel B. Controversies about the enhanced vulnerability of the adolescent brain to develop addiction. *Front Pharmacol.* 2013;4:118. <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2013.00118>
25. Rahman S. Nicotinic receptors as therapeutic targets for drug addictive disorders. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2013;12(5):633-40. <http://dx.doi.org/10.2174/1871527311312050011>
26. Nichols SL, Lowe A, Zhang X, Garvie PA, Thornton S, Goldberger BA, et al. Concordance between self-reported substance use and toxicology among HIV-infected and uninfected at risk youth. *Drug Alcohol Depend.* 2014;134:376-82. <http://dx.doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2013.11.010>
27. Barreto SM, de Figueiredo RC, Giatti L. Socioeconomic inequalities in youth smoking in Brazil. *BMJ Open.* 2013;3(12):e003538. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2013-003538>
28. Malcon MC, Menezes AM, Chatkin M. Prevalence and risk factors for smoking among adolescents [Article in Portuguese]. *Rev Saude Publica.* 2003;37(1):1-7. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102003000100003>
29. Pinto Dda S, Ribeiro AS. Variables related to smoking initiation among students in public and private high schools in the city of Belém, Brazil. *J Bras Pneumol.* 2007;33(5):558-64. PMID:18026654

About the authors

Amanda Gimenes Bonilha

Physiotherapist. University of São Paulo at Ribeirão Preto School of Medicine *Hospital das Clínicas*, Ribeirão Preto, Brazil.

Antonio Ruffino-Netto

Full Professor (retired). Department of Social Medicine, University of São Paulo at Ribeirão Preto School of Medicine, Ribeirão Preto, Brazil.

Mayara Piani Sicchieri

Statistician. University of São Paulo at Ribeirão Preto School of Medicine, Ribeirão Preto, Brazil.

Jorge Alberto Achcar

Tenured Collaborating Professor. Department of Social Medicine, University of São Paulo at Ribeirão Preto School of Medicine, Ribeirão Preto, Brazil.

Antonio Luiz Rodrigues-Júnior

Tenured Associate Professor. Department of Social Medicine, University of São Paulo at Ribeirão Preto School of Medicine, Ribeirão Preto, Brazil.

José Baddini-Martinez

Tenured Associate Professor. University of São Paulo at Ribeirão Preto School of Medicine, Ribeirão Preto, Brazil.

Quantitative culture of endotracheal aspirate and BAL fluid samples in the management of patients with ventilator-associated pneumonia: a randomized clinical trial^{*,**}

Cultura quantitativa de amostras de aspirado endotraqueal e lavado broncoalveolar no manejo de pacientes com pneumonia associada à ventilação mecânica: um ensaio clínico randomizado

Ricardo de Amorim Corrêa, Carlos Michel Luna, José Carlos Fernandez Versiani dos Anjos, Eurípedes Alvarenga Barbosa, Cláudia Juliana de Rezende, Adriano Pereira Rezende, Fernando Henrique Pereira, Manoel Otávio da Costa Rocha

Abstract

Objective: To compare 28-day mortality rates and clinical outcomes in ICU patients with ventilator-associated pneumonia according to the diagnostic strategy used. **Methods:** This was a prospective randomized clinical trial. Of the 73 patients included in the study, 36 and 37 were randomized to undergo BAL or endotracheal aspiration (EA), respectively. Antibiotic therapy was based on guidelines and was adjusted according to the results of quantitative cultures. **Results:** The 28-day mortality rate was similar in the BAL and EA groups (25.0% and 37.8%, respectively; $p = 0.353$). There were no differences between the groups regarding the duration of mechanical ventilation, antibiotic therapy, secondary complications, VAP recurrence, or length of ICU and hospital stay. Initial antibiotic therapy was deemed appropriate in 28 (77.8%) and 30 (83.3%) of the patients in the BAL and EA groups, respectively ($p = 0.551$). The 28-day mortality rate was not associated with the appropriateness of initial therapy in the BAL and EA groups (appropriate therapy: 35.7% vs. 43.3%; $p = 0.553$; and inappropriate therapy: 62.5% vs. 50.0%; $p = 1.000$). Previous use of antibiotics did not affect the culture yield in the EA or BAL group ($p = 0.130$ and $p = 0.484$, respectively). **Conclusions:** In the context of this study, the management of VAP patients, based on the results of quantitative endotracheal aspirate cultures, led to similar clinical outcomes to those obtained with the results of quantitative BAL fluid cultures.

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

Keywords: Bronchoalveolar lavage fluid/diagnosis; Respiratory aspiration; Pneumonia, ventilator-associated.

Resumo

Objetivo: Comparar a mortalidade em 28 dias e desfechos clínicos em pacientes com pneumonia associada à ventilação mecânica (PAVM) internados em UTI conforme a estratégia diagnóstica utilizada. **Métodos:** Ensaio clínico randomizado prospectivo. Dos 73 pacientes incluídos no estudo, 36 e 37, respectivamente, foram randomizados para a realização de LBA ou aspiração traqueal (AT). A antibioticoterapia inicial baseou-se em diretrizes e foi ajustada de acordo com os resultados das culturas quantitativas. **Resultados:** A taxa de mortalidade em 28 dias foi semelhante nos grupos LBA e AT (25,0% e 37,8%, respectivamente; $p = 0,353$). Não houve diferenças entre os grupos em relação a duração da ventilação mecânica, antibioticoterapia, complicações secundárias, recidiva de PAVM ou tempo de permanência hospitalar e na UTI. A antibioticoterapia inicial foi considerada adequada em 28 (77,8%) e 30 (83,3%) dos pacientes nos grupos LBA e AT, respectivamente ($p = 0,551$). A mortalidade em 28 dias não se associou com a adequação da antibioticoterapia inicial nos grupos LBA e AT (tratamento apropriado: 35,7% vs. 43,3%; $p = 0,553$; e tratamento inadequado: 62,5% vs. 50,0%; $p = 1,000$). O uso prévio de antibióticos não interferiu no rendimento das culturas nos grupos AT e LBA ($p = 0,130$ e $p = 0,484$, respectivamente). **Conclusões:** No contexto deste estudo, o manejo dos pacientes com PAVM, baseado nos resultados da cultura quantitativa do aspirado traqueal, resultou em desfechos clínicos semelhantes aos obtidos com os resultados da cultura quantitativa do LBA.

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

Descritores: Lavado broncoalveolar/diagnóstico; Aspiração respiratória; Pneumonia associada à ventilação mecânica.

*Study carried out under the auspices of the Postgraduate Program in Health Sciences, Infectology and Tropical Medicine, Federal University of Minas Gerais School of Medicine, Belo Horizonte, Brazil.

Correspondence to: Ricardo de Amorim Corrêa. Department of Pulmonology and Thoracic Surgery, Federal University of Minas Gerais School of Medicine, Avenida Alfredo Balena, 190, Sala 216, Ala Leste, CEP 30130-100, Belo Horizonte, MG, Brasil.

Tel/Fax: 55 31 3409-9255. E-mail: racorreia9@gmail.com

Financial support: Manoel Otávio da Costa Rocha is a recipient of a Research Productivity Scholarship (Level 1B) from the *Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico* (CNPq, National Council for Scientific and Technological Development).

Submitted: 2 December 2013. Accepted, after review: 12 May 2014.

**A versão completa em português deste artigo está disponível em www.jornaldepneumologia.com.br

Introduction

Ventilator-associated pneumonia (VAP) is a common complication of mechanical ventilation (MV), with a significant mortality rate, especially when associated with potentially antibiotic-resistant microorganisms.⁽¹⁻³⁾ Early appropriate antibiotic therapy is associated with better outcomes, including a reduction in mortality.⁽⁴⁻⁶⁾

The microbiological diagnosis of VAP can be reached by invasive methods, such as fiberoptic bronchoscopic protected specimen brush (PSB) and BAL, or by noninvasive methods, such as endotracheal aspiration (EA). The former methods demand expert personnel, have potential complications, and are not promptly available; the latter methods can be readily performed, being also cost-effective and less invasive. Ideally, both specimens can be quantitatively cultured, aiming at reducing inappropriate treatment and the selection of multiresistant organisms.^(7,8) Few randomized trials examining the impact of microbiological information on clinical outcomes related to the diagnostic strategies have shown no substantial differences in mortality and etiologic diagnosis, although differences in the therapeutic protocols prevent direct comparisons among them.⁽⁹⁻¹¹⁾

The objective of the present study was to compare the 28-day mortality rates in patients with microbiologically confirmed VAP. The patients were randomly assigned to two groups: LBA group, in which diagnostic work-up was carried out using BAL; and EA group, in which diagnostic work-up was carried out using EA. All of the samples of both groups were quantitatively cultured. Secondary outcomes included the length of ICU stay, adverse events due to sampling techniques, the appropriateness of antibiotic therapy and its impact on mortality, modifications in the antibiotic therapy, occurrence of secondary sepsis, occurrence of severe sepsis, occurrence of septic shock, VAP recurrence, and the need for additional diagnostic procedures.

Methods

Study population

The study population comprised consecutive adult patients (≥ 18 years of age) with a microbiologically confirmed VAP episode who had been admitted to the ICU of the institution.

The patients under MV for at least 48 h who presented with new or progressive pulmonary infiltrates on chest X-rays plus at least two of the following criteria—fever $\geq 38^{\circ}\text{C}$, purulent tracheal secretions, and leukocytosis $\geq 10,000$ cells/ mm^3 or leukopenia $\leq 4,000$ cells/ mm^3 —were screened for enrollment. These patients were randomized to undergo BAL (BAL group) or EA (EA group). Both BAL fluid (BALF) and endotracheal aspirate samples were cultured. The patients whose cultures were positive—i.e., $\geq 10^4$ CFU/mL in BALF cultures and $\geq 10^5$ CFU/mL in quantitatively endotracheal aspirate cultures (QEACs)—were included in the study.

Patients with previously suspected nosocomial respiratory infection were enrolled only if that infection had been considered clinically and radiographically resolved. The exclusion criteria were a diagnosis of AIDS and inappropriate respiratory samples (> 10 squamous cells in the lower field magnification in endotracheal aspirate smears or $> 1\%$ bronchial cells in BALF smears). The protocol was approved by the research ethics committees of the institutions. Informed written consent was obtained from a close relative or a legal guardian of all subjects. Each patient participated only once in the study.

Study design, setting, and procedures

Between August of 2000 and January of 2003, this randomized clinical trial was conducted in a 20-bed medical and surgical ICU at a 200-bed tertiary hospital (the *Hospital Madre Teresa*, located in the city of Belo Horizonte, Brazil) under the auspices of the Postgraduate Program in Infectious Diseases and Tropical Medicine of the Federal University of Minas Gerais, also located in the city of Belo Horizonte.

The hypothesis was that the mortality rates and the secondary outcomes would be similar between the two study groups, regardless of the sampling method adopted.

The randomization was performed independently by one ICU administrative staff member.

Age, gender, reason for ICU admission, prior use of antibiotics, and clinical laboratory data, as well as a lung injury score, a radiological score, and the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score on the day of inclusion, were also recorded. Two blood samples were drawn for bacterial cultures immediately before the retrieval

of respiratory secretion specimens. The respiratory samples were quantitatively cultured for aerobic microorganisms, and diagnostic thresholds of $\geq 10^4$ CFU/mL and $\geq 10^5$ CFU/mL being adopted for BALF cultures and QEAC, respectively. Respiratory viruses, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia* spp. and *Mycobacterium pneumoniae* were not investigated. Strains of *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* sp., *Acinetobacter* sp., *Stenotrophomonas maltophilia* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) were considered potentially resistant microorganisms. *Candida* sp. were considered to be colonizing microorganisms.

EA and BAL procedures

An ICU respiratory therapist performed the EA procedure. A detachable 40-cm catheter was inserted through the endotracheal tube through a swivel adaptor without suctioning until it had reached at least 30 cm of insertion. The specimen was drawn with a sterile collector (Specimen Trap, St. Louis, MO, USA) and immediately sent to the laboratory for cytological and microbiological analyses.⁽⁸⁾

One of the authors of the present study performed all bronchoscopies and BALF collection procedures. After sedation, curarization, and adjustment of ventilatory settings, BALF was collected using a fiberoptic bronchoscope without the instillation of anesthetics or suctioning of secretions, as described in one study.⁽⁸⁾ The bronchoscope (Olympus BF1T20D; Olympus Optical, Tokyo, Japan) was inserted through the endotracheal tube and wedged in a subsegmental bronchus. Five 20-mL sterile saline aliquots at room temperature were infused and manually aspirated with a 20-mL volume syringe.⁽¹²⁾ The first aliquot was discarded, and the others were pooled and immediately sent to the laboratory. Pulse oximetry, electrocardiogram, and ventilatory parameters were monitored throughout the procedure.

For quantitative cultures, endotracheal aspirate samples were managed using a calibrated loop. Cytometry, cytology, and smear microscopy (May-Grünwald-Giemsa and Gram stainings) were performed, and the proportion of cells containing intracellular organisms (ICOs) was calculated after the counting of 300 cells at $\times 1000$ magnification. Endotracheal aspirate samples were considered valid for culture if < 10 squamous epithelial cells

and > 25 neutrophils were present. The adopted QEAC cut-off point for positivity was 10^5 CFU/mL. BALF samples were considered appropriate for culture when $< 1\%$ of bronchial cells were found. After cytocentrifugation, the proportion of cells containing ICOs was calculated (May-Grünwald-Giemsa stain). BALF cultures that yielded $\geq 10^4$ CFU/mL were considered positive. A therapeutic protocol was employed in all of the cases, in accordance with the American Thoracic Society guidelines (adapted to the local epidemiology and microbial prevalence).⁽¹¹⁾

The duration and adjustments of antibiotic therapy were based on the results of quantitative culture (BALF or endotracheal aspirate depending on the group), the clinical course, and the severity of the disease, at the discretion of the attending physician. Nonresponding patients were re-evaluated using the same initial strategy in order to establish a secondary diagnosis. Inappropriate initial antibiotic therapy was defined as the presence of bacteria resistant to or not covered by the initial antibiotic regimen. Radiological analyses were carried out independently by one of authors of the present study in accordance with a previously described methodology.⁽¹³⁾

Statistical analysis

Continuous data were reported as mean $\pm$ SD or median and interquartile range. Categorical data were compared using the chi-square test or Fisher's exact test. The Student's t-test or the Mann-Whitney test was used for the comparison of continuous variables. Sample size was estimated at 76 patients in order to detect a difference in the 28-day mortality rate of at least 30 percentage points between the groups studied, with a power of 0.80 and a level of significance of $p < 0.05$.

Results

Of the 80 screened patients, 73 were included in the study. The reasons for the exclusion of the 7 patients were as follows: negative cultures, in 2 patients; declining to participate in the study, in 2; and invalid respiratory samples, in 3 (2 endotracheal aspirate samples and 1 BALF sample). Thus, 73 patients were enrolled and randomized into the EA ($n = 37$) and the BAL groups ($n = 36$). Of the 73 patients, 47 (64.8%) were female. In the EA and BAL groups, respectively, the mean ages were 67.12 years and

64.49 years ($p > 0.05$; Table 1). The two groups were also similar regarding demographic data, prognostic scores, clinical data, and laboratory data. Of the 73 patients, 34 (46.6%) were on antibiotic therapy when they were included in the study (Table 1).

The mean volume of BALF collected was 34.33 ± 14.08 mL, and the mean results were $2,859.78 \pm 7,635.50$ cells/mL and $74.14 \pm 31.3\%$ of neutrophils. In 24 (66.7%) of the BALF samples, the mean proportion of cells containing ICOs was $3.00 \pm 3.37\%$ cells. Of the 36 BALF samples, 35 (97.2%) yielded positive quantitative cultures. On the basis of these values, the presence of cells containing ICO had a sensitivity of 0.69, a specificity of 1.0, a positive predictive value (PPV) of 1.0, and a negative predictive value (NPV) of 0.08 in relation to the presence of positive quantitative BALF cultures. The most commonly isolated bacteria in the BALF cultures were *P. aeruginosa*, in 9 samples (25.0%), *K. pneumoniae*, in 8 (22.2%); and MRSA, in 2 (5.6%). *C. albicans* was present in 11 cultures (30.6%).

Cells containing ICOs were found in 21 (56.8%) of the endotracheal aspirate samples, with a mean value of $4.3 \pm 10.3\%$ cells (range, 0-60%). Of the 37 QEACs, 36 (97.3%) were positive. Accordingly, the presence of ICOs showed a sensitivity of 0.59,

a specificity of 0.0, a PPV of 0.98, and an NPV of 0.0 for the presence of VAP (positive QEAC being used as reference). The most commonly isolated bacteria in the endotracheal aspirate cultures were *K. pneumoniae*, in 12 samples (32.4%); *P. aeruginosa*, in 8 (21.6%), MRSA, in 5 (13.5%); *S. pneumoniae*, in 2 (5.4%); and others, in 27 (73.0%). *C. albicans* was identified in 14 samples (37.8%).

Regarding the primary outcome, the mortality rate at 28 days was 25.0% and 37.8% in the BAL and EA groups, respectively ($p = 0.353$; Table 2). The overall mortality and the mortality at 14 days were also similar (Table 2).

Regarding the secondary outcomes, the median duration of antibiotic therapy was 14 days in both groups. In almost 78% of the patients in the BAL group and in 83% of those in the EA group, the initial antibiotic therapy was deemed appropriate ($p = 0.551$), and mortality was similar in this subset of patients (35.7% vs. 43.3%, respectively; $p = 0.553$). When we compared the patients (of both groups) who received appropriate therapy with those who did not, mortality was also similar. The initial antibiotic regimens were modified in 87.5% and 100.0% of the patients with inappropriate antibiotic therapy in the BAL and EA groups ($p = 1.0$),

Table 1 – Comparative analysis of the characteristics of the patients in the groups studied.^a

Variable	BAL (n = 36)	EA (n = 37)	p
Male/female, n/n	15/21	11/26	0.287*
Age, years	67.1 $\pm$ 13.9	64.5 $\pm$ 14.8	0.438***
Duration of MV before VAP, h ^b	155.5 (111.0-270.0)	192.0 (108.0-384.0)	0.429**
Comorbidities, n	7	6	0.719*
Previous use of antibiotics ^c	16 (44.0)	18 (48.6)	0.719*
Duration of previous antibiotic therapy, days ^{b,d}	6.0 (1.0-10.0)	6.0 (1.7-12.3)	0.721**
Body temperature, °C ^b	38.5 (38.0-38.7)	38.4 (38.0-38.5)	0.481**
Mean arterial pressure ^b	80.0 (67.5-90.7)	79.0 (71.0-96.5)	0.440**
Leukocyte count, cells/mm ^{3b}	13,250 (9,525-16,200)	12,700 (9,950-16,300)	0.851**
PaO ₂ /FiO ₂ ^b	197.5 (134.3-267.5)	205.0 (154.0-274.0)	0.651**
APACHE II	17.5 $\pm$ 5.7	15.3 $\pm$ 6.9	0.146***
APACHE II predicted mortality ^b	19.5 (10.1-29.1)	13.4 (7.7-32.2)	0.477**
Blood culture			0.758*
Not performed ^c	2 (5.6)	1 (2.7)	
Negative ^c	22 (61.1)	25 (67.6)	
Positive ^c	12 (33.3)	11 (29.7)	
Negative/positive, n/n	22/12	25/11	0.867*

EA: endotracheal aspiration; MV: mechanical ventilation; VAP: ventilator-associated pneumonia; and APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II. ^aValues expressed as mean $\pm$ SD, except where otherwise indicated. ^bValues expressed as median (interquartile range). ^cValues expressed as n (%). ^dn = 16 and n = 18 in the BAL and EA groups, respectively. *Chi-square test; **Mann-Whitney test; and ***Student's t-test.

respectively, mostly due to the microbiological results; escalation of therapy was necessary in 34.8% and in 38.1% of the patients in the BAL and EA groups, respectively, and was similar ($p = 0.82$). Median duration of antibiotic therapy, length of ICU stay, proportion of patients with appropriate antibiotic therapy, and mortality rates in the appropriate and inappropriate subgroup of patients, as well as the proportion and causes of modifications in the therapy, were also similar (Tables 3 and 4). Adverse events were all transient and expeditiously managed in accordance with specific recommendations. In the BAL group,

no adverse events were found in 27 patients (75.0%); desaturation $< 90\%$ occurred in 2 (5.6%); transient hypotension occurred in 1 (2.8%); and sinus tachycardia > 120 bpm occurred in 7 (19.4%). In the EA group, there were no serious adverse events in 32 patients (86.5%), and all complications were transient and of no clinical significance: there were desaturation $< 90\%$ in 3 patients (8.1%), sinus tachycardia in 1 (2.7%), and bradycardia in 1 (2.7%).

Similarly, the proportions of responsive patients and of the occurrence of sepsis, severe sepsis, septic shock, secondary VAP, and noninfectious complications, as well as the need for other diagnostic procedures (data not shown) were evenly distributed in both groups (Table 5).

Table 2 – Mortality rates in the groups studied.^a

Mortality	BAL (n = 36)	EA (n = 37)	p [*]
At 14 days	8 (22.2)	11 (29.7)	0.643
At 28 days	9 (25.0)	14 (37.8)	0.353
Overall ^b	19 (52.8)	23 (62.2)	0.417

EA: endotracheal aspiration. ^aValues expressed as n (%). ^bIt includes patients that died beyond 28 days after inclusion. ^{*}Chi-square test.

Discussion

The major findings of the present study were as follows: the mortality rates at 28 days after the inclusion of the patients in the study were similar, independently of the diagnostic

Table 3 – Comparison of secondary outcomes in the groups studied.^a

Variable	BAL (n = 36)	EA (n = 37)	p
Antibiotic therapy, days	14.0 (13.3-17.0)	14.0 (10.5-20.0)	0.708**
Length of ICU stay, days ^b			
≤ 14	8 (22.2)	8 (21.6)	0.797*
15-27	12 (33.3)	15 (40.5)	
≥ 28	16 (44.5)	14 (37.9)	
Length of mechanical ventilation, days	16.0 (9.7-32.5)	19.5 (12.0-33.2)	0.597**
Appropriate antibiotic therapy ^b	28 (77.8)	30 (83.3)	0.551*
Mortality ^{b,d}			
Appropriate therapy	10 (35.7)	13 (43.3)	0.553*
Inappropriate therapy	5 (62.5)	3 (50.0)	1.000***
Antibiotic therapy changes after culture ^{b,d}			
Appropriate therapy	16 (57.1)	16 (53.3)	0.771*
Inappropriate therapy	7 (87.5)	6 (100.0)	1.000***
Reasons for antibiotic change (appropriate group) ^{c,e}			
BALF/endotracheal aspirate results	15	13	0.498***
Another site of infection	1	2	
Clinical deterioration	0	2	
Reasons for antibiotic change (inappropriate group) ^{c,f}			
BALF/endotracheal aspirate results	6	4	0.706***
Another site of infection	1	1	
Clinical deterioration	0	1	

EA: endotracheal aspiration; and BALF: bronchoalveolar lavage fluid. ^aValues expressed as median (interquartile range), except where otherwise indicated. ^bValues expressed as n (%). ^cValues expressed as n. ^dIn relation to the appropriateness of the therapy: appropriate treatment: n = 28 and n = 30 in the BAL and EA groups, respectively; and inappropriate treatment: n = 8 and n = 6 in the BAL and EA groups, respectively. ^en = 16 and n = 17 in the BAL and EA groups, respectively. ^fn = 7 and n = 6 in the BAL and EA groups, respectively. *Chi-square test; **Mann-Whitney test; and ***Fisher's exact test.

strategy used; most patients in both groups were prescribed appropriate antibiotic therapy (78% and 83% of the patients in the BAL and EA groups, respectively), and the mortality rates were similar in these subsets of patients; other secondary outcomes were all proportionally similar, such as length of hospital and ICU stay, duration of antibiotic therapy, modification in antibiotic therapy after culture results, and use of additional diagnostic techniques, as well as the occurrence of sepsis, septic shock, secondary VAP, and organ failure.

The low accuracy of the clinical diagnosis of VAP has prompted the use of fiberoptic bronchoscopy and quantitative cultures of respiratory samples in order to discriminate colonization from true infection in mechanically ventilated ICU patients, which has been supported by studies showing acceptable concordance among

BALF, PSB, and postmortem pulmonary biopsy cultures.^(8,14-16)

In one study, EA was considered a useful diagnostic method because of its similarity with BAL in terms of microbial diagnosis and clinical outcomes, especially when endotracheal aspirate samples are quantitatively cultured.⁽¹⁷⁾ However, robust evidence favoring one of these methods in the management of VAP patients is still lacking.^(9-11,18-20) The adoption of invasive or noninvasive strategies has not resulted in clear differences in terms of outcomes when quantitative cultures are performed.^(9-11,21,22) One group of authors reported that patients with suspected VAP who had been managed by means of BAL showed lower 14-day mortality rate, earlier resolution, earlier attenuation of organ failure, and less antibiotic use than did controls managed by means of QEAC; however, those differences could have

Table 4 – Comparison of outcomes in relation to the appropriateness of the antibiotic therapy in the groups studied.^a

Variable	Group					
	BAL			EA		
	AAT	IAT	p	AAT	IAT	p
Duration of antibiotic therapy, days	14 (14.0-17.0)	14 (3.5-16.3)	0.348*	15 (11.7-20.0)	12 (7.0-21.0)	0.622*
Length of ICU stay, days ^b						
≤ 14	7 (25.0)	1 (12.5)	0.775**	6 (20.0)	1 (16.7)	0.851**
15-27	9 (32.1)	3 (37.5)		13 (43.3)	2 (33.3)	
≥ 28	12 (42.9)	4 (50.0)		11 (36.7)	3 (50.0)	
Antibiotic therapy changes after culture ^b	16 (57.1)	7 (53.3)	0.213**	16 (53.3)	6 (100.0)	0.062**

EA: endotracheal aspiration; AAT: appropriate antibiotic therapy; and IAT: inappropriate antibiotic therapy. ^aValues expressed as n (%) or as median (interquartile range). *Mann-Whitney test; and **Fisher's exact test.

Table 5 – Secondary clinical outcomes in the groups studied.^a

Variable	BAL	EA	p
Responders to the modified antibiotic therapy ^b	23 (92.0)	19 (79.2)	0.247**
Secondary complications			
SIRS ^c	3 (75.0)	2 (66.7)	1.000**
Sepsis ^d	20 (95.2)	20 (95.2)	1.000**
Severe sepsis ^e	5 (20.0)	2 (10.5)	0.680**
Septic shock ^f	10 (28.6)	15 (45.5)	0.149*
Secondary VAP ^g	0 (0.0)	2 (5.6)	0.151*
Organ failure ^g	5 (13.9)	9 (25.0)	0.234*
Non-infectious complications ^g	4 (11.1)	4 (11.1)	0.645**
Second EA ^h	0 (0.0)	4 (36.4)	0.085**
Second BAL ^h	0 (0.0)	0 (0.0)	-
Blood culture ^h	2 (25.0)	2 (18.2)	1.000**

EA: endotracheal aspiration; SIRS: systemic inflammatory response syndrome; and VAP: ventilator-associated pneumonia. ^aValues expressed as n (%). ^bn = 25 and n = 24 in the BAL and EA groups, respectively. ^cn = 4 and n = 3 in the BAL and EA groups, respectively. ^dn = 21 in both groups. ^en = 25 and n = 19 in the BAL and EA groups, respectively. ^fn = 35 and n = 33 in the BAL and EA groups, respectively. ^gn = 36 in both groups. ^hn = 8 and n = 11 in the BAL and EA groups, respectively. *Chi-square test; and **Fisher's exact test.

been influenced by the use of qualitative cultures in the endotracheal aspirate arm of the study, which prevented any adjustments to the therapy.^[9] In two studies,^[10,11] similar clinical outcomes were found concerning the use of quantitative BAL, PSB, and EA techniques, except for a higher frequency of therapeutic modifications in the quantitative BAL and PSB groups. No significant differences were found in terms of mortality rates. One group of investigators also found that quantitative BALF cultures and nonquantitative endotracheal aspirate cultures were associated with similar clinical outcomes and use of antibiotics; however, some drawbacks of their research were the exclusion of patients with MRSA or *Pseudomonas* sp., the nonquantitative culture methodology used in the endotracheal aspirate samples, and the use of broad-spectrum antibiotics in both groups, which could have limited the strength of their results.^[23] In addition, a meta-analysis demonstrated no evidence that the use of invasive strategies could result in reduced mortality, shorter length of ICU stay, shorter duration of MV, or higher rates of antibiotic regimen changes when compared with the use of noninvasive strategies.^[24]

In spite of the limitations of the use of mortality rates as the endpoint in studies involving ICU patients,^[2,25,26] the present study reinforces the concept that the mortality rate involves multifactorial variables, and it appears to be independent of diagnostic techniques used for collection of respiratory samples in VAP patients as long as a comprehensive protocol is appropriately followed.^[7,10,17]

One important cofactor is the previous use of antibiotics, a usual context at the time of suspicion of VAP. It has been accepted that this might impair the yield of cultures and is associated with higher VAP mortality and selection of potentially resistant bacteria.^[13,15,27-30] In our series, almost half of our patients were on antibiotic therapy at the time of enrollment (44.0% and 48.6% in the BAL and EA groups, respectively). Similarly, it was associated with the isolation of resistant microorganisms. However, a negative impact of this variable on the yield of cultures was not found, which is in agreement with the available literature. This finding could be explained by the overall median of 6 days of previous antibiotic use, which is longer than the limit of 3 days reported in the literature as the point of no interference with culture yield.^[28,31]

Although adjustments in the antibiotic regimens were similarly carried out in both groups, they had no impact on mortality rates, length of ICU stay, length of hospital stay, duration of antibiotic therapy, duration of MV, or rate of complications, regardless of the procedure adopted.

Our findings refer to a single ICU, which might not reflect other critical health care contexts. Because VAP still lacks a gold standard method of diagnosis, the therapeutic modifications were not exclusively based on the microbiological results. In addition, as it has been reported on in other studies,^[8,15] we might have included false positive and false negative cases. Nevertheless, the microbial identification might locally contribute to the optimal management of VAP patients by recognizing the local flora and further enhancing the rates of appropriate therapy.

In conclusion, we found no differences in the 28-day mortality rates or other clinical outcomes that could be linked to the diagnostic methods used in this study for the confirmation of VAP. Therefore, QEAC can be considered a practicable tool in the microbiological diagnosis of VAP. The prior use of antibiotics, in similar contexts, might not interfere with the yield of respiratory cultures.

References

1. American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(4):388-416. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200405-644ST>
2. Melsen WG, Rovers MM, Bonten MJ. Ventilator-associated pneumonia and mortality: a systematic review of observational studies. *Crit Care Med.* 2009;37(10):2709-18. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181ab8655>
3. Rodrigues PM, Carmo Neto Ed, Santos LR, Knibel MF. Ventilator-associated pneumonia: epidemiology and impact on the clinical evolution of ICU patients. *J Bras Pneumol.* 2009;35(11):1084-91. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132009001100005>
4. Alvarez-Lerma F. Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit. ICU-Acquired Pneumonia Study Group. *Intensive Care Med.* 1996;22(5):387-94. <http://dx.doi.org/10.1007/BF01712153>
5. Luna CM, Vujacich P, Niederman MS, Vay C, Gherardi C, Matera J, et al. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest.* 1997;111(3):678-85. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.111.3.676>
6. Muscedere JG, Shorr AF, Jiang X, Day A, Heyland DK; Canadian Critical Care Trials Group. The adequacy of timely empiric antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia: an important determinant of outcome. *J Crit Care.* 2012;27(3):322.e7-14.

7. el-Ebiary M, Torres A, González J, de la Bellacasa JP, García C, Jiménez de Anta MT, et al. Quantitative cultures of endotracheal aspirates for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Am Rev Respir Dis.* 1993;148(6 Pt 1):1552-7. http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm/148.6_Pt_1.1552
8. Chastre J, Fagon JY, Bornet-Lecso M, Calvat S, Dombret MC, al Khani R, et al. Evaluation of bronchoscopic techniques for the diagnosis of nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152(1):231-40. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.152.1.7599829>
9. Fagon JY, Chastre J, Wolff M, Gervais C, Parer-Aubas S, Stéphan F, et al. Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia. A randomized trial. *Ann Intern Med.* 2000;132:621-630. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-132-8-200004180-00004>
10. Ruiz M, Torres A, Ewig S, Marcos MA, Alcón A, Lledó R, et al. Noninvasive versus invasive microbial investigation in ventilator-associated pneumonia: evaluation of outcome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(1):119-25. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.162.1.9907090>
11. Sanchez-Nieto J, Torres A, García-Cordoba F, El-Ebiary M, Carrillo A, Ruiz J, et al. Impact of invasive and noninvasive quantitative culture sampling on outcome of ventilator-associated pneumonia: a pilot study. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:371-6. Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(3 Pt 1):1005. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.157.2.97-02039>
12. Dohn MN, Baughman RP. Effect of changing instilled volume for bronchoalveolar lavage in patients with interstitial lung disease. *Am Rev Respir Dis.* 1985;132(2):390-2.
13. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, Montravers P, Novara A, Gibert C. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med.* 1993;94(3):281-8. [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343\(93\)90060-3](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(93)90060-3)
14. Torres A, Puig de la Bellacasa J, Xaubet A, Gonzalez J, Rodríguez-Roisin R, Jiménez de Anta MT, et al. Diagnostic value of quantitative cultures of bronchoalveolar lavage and telescoping plugged catheters in mechanically ventilated patients with bacterial pneumonia. *Am Rev Respir Dis.* 1989;140(2):306-10. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm/140.2.306>
15. Torres A, el-Ebiary M, Padró L, Gonzalez J, de la Bellacasa JP, Ramirez J, et al. Validation of different techniques for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. Comparison with immediate postmortem pulmonary biopsy. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149(2 Pt 1):324-31. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.149.2.8306025>
16. Marquette CH, Copin MC, Wallet F, Nevire R, Saulnier F, Mathieu D, et al. Diagnostic tests for pneumonia in ventilated patients : prospective evaluation of diagnostic accuracy using histology as a diagnostic cold standard. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151(6):1878-88. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.151.6.7767535>
17. Carvalho MV, Winkeler GF, Costa FAM, Bandeira TJ, Pereira ED, Holanda MA. Concordance between tracheal aspirate and bronchoalveolar lavage in the diagnosis of ventilator associated pneumonia. *J Bras Pneumol.* 2004;30(1):26-38.
18. Niederman MS, Soulountsi V. De-escalation therapy: is it valuable for the management of ventilator-associated pneumonia? *Clin Chest Med.* 2011;32(3):517-34. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2011.05.009>
19. Rouby JJ, Martin De Lassale E, Poete P, Nicolas MH, Bodin L, Jarlier V, et al. Nosocomial bronchopneumonia in the critically ill. Histologic and bacteriologic aspects. *Am Rev Respir Dis.* 1992;146(4):1059-66. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm/146.4.1059>
20. Mentec H, May-Michelangeli L, Rabbat A, Varon E, Le Turdu F, Bleichner G. Blind and bronchoscopic sampling methods in suspected ventilator-associated pneumonia. A multicentre prospective study. *Intensive Care Med.* 2004;30(7):1319-26. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-004-2284-7>
21. Kollef MH, Ward S. The influence of mini-BAL cultures on patient outcomes: implications for the antibiotic management of ventilator-associated pneumonia. *Chest.* 1998;113(2):412-20. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.113.2.412>
22. Solé Violán J, Fernández JA, Benítez AB, Carde-osa Cendrero JA, Rodríguez de Castro F. Impact of quantitative invasive diagnostic techniques in the management and outcome of mechanically ventilated patients with suspected pneumonia. *Crit Care Med.* 2000;28(8):2737-41. <http://dx.doi.org/10.1097/00003246-200008000-00009>
23. Canadian Critical Care Trials Group. A randomized trial of diagnostic techniques for ventilator-associated pneumonia. *N Engl J Med.* 2006;355(25):2619-30. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa052904>
24. Berton DC, Kalil AC, Teixeira PJ. Quantitative versus qualitative cultures of respiratory secretions for clinical outcomes in patients with ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; 1:CD006482.
25. Muscedere J, Dodek P, Keenan S, Fowler R, Cook D, Heyland D, et al. Comprehensive evidence-based clinical practice guidelines for ventilator-associated pneumonia: prevention. *J Crit Care.* 2008;23(1):126-37. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2007.11.014>
26. Bekaert M, Timsit JF, Vansteelandt S, Depuydt P, Vésin A, Garrouste-Orgeas M, et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a reappraisal using causal analysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(10):1133-9. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201105-0867OC>
27. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest.* 1999;115(2):462-74. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.115.2.462>
28. Timsit JF, Misset B, Renaud B, Goldstein FW, Carlet J. Effect of previous antimicrobial therapy on the accuracy of the main procedures used to diagnose nosocomial pneumonia in patients who are using ventilation. *Chest.* 1995;108(4):1036-40. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.108.4.1036>
29. Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, Joly-Guillou ML, Combaux D, Dombret MC, et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(2):531-9. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.157.2.9705064>
30. Wu CL, Yang Dle, Wang NY, Kuo HT, Chen PZ. Quantitative culture of endotracheal aspirates in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia in patients with treatment failure. *Chest.* 2002;122(2):662-8. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.122.2.662>
31. Souweine B, Veber B, Bedos JP, Gachot B, Dombret MC, Regnier B, et al. Diagnostic accuracy of protected specimen brush and bronchoalveolar lavage in nosocomial pneumonia: impact of previous antimicrobial treatments. *Crit Care Med.* 1998;26(2):236-44. <http://dx.doi.org/10.1097/00003246-199802000-00017>

About the authors

Ricardo de Amorim Corrêa

Professor. Department of Pulmonology and Thoracic Surgery, Federal University of Minas Gerais School of Medicine, Belo Horizonte, Brazil.

Carlos Michel Luna

Tenured Professor in Medicine. Hospital de Clínicas, University of Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

José Carlos Fernandez Versiani dos Anjos

Head Physician. Intensive Care Unit, *Hospital Madre Teresa*, Belo Horizonte, Brazil.

Eurípedes Alvarenga Barbosa

Physician. Laboratory of Microbiology, *Hospital Madre Teresa*, Belo Horizonte, Brazil.

Cláudia Juliana de Rezende

Physician. Department of Radiology, *Hospital Madre Teresa*, Belo Horizonte, Brazil.

Adriano Pereira Rezende

Physician. Department of Pulmonology and Thoracic Surgery, *Hospital Madre Teresa*, Belo Horizonte, Brazil.

Fernando Henrique Pereira

Consultant Statistician. Postgraduate Center, Federal University of Minas Gerais School of Medicine, Belo Horizonte, Brazil.

Manoel Otávio da Costa Rocha

Full Professor. Postgraduate Program in Health Sciences, Infectology and Tropical Medicine, Federal University of Minas Gerais School of Medicine, Belo Horizonte, Brazil.

Facial pressure zones of an oronasal interface for noninvasive ventilation: a computer model analysis^{*,**}

Pontos de tensão de uma interface oronasal para ventilação não invasiva:
uma análise através de um modelo computacional

Luana Souto Barros, Pedro Talaia, Marta Drummond, Renato Natal-Jorge

Abstract

Objective: To study the effects of an oronasal interface (OI) for noninvasive ventilation, using a three-dimensional (3D) computational model with the ability to simulate and evaluate the main pressure zones (PZs) of the OI on the human face. **Methods:** We used a 3D digital model of the human face, based on a pre-established geometric model. The model simulated soft tissues, skull, and nasal cartilage. The geometric model was obtained by 3D laser scanning and post-processed for use in the model created, with the objective of separating the cushion from the frame. A computer simulation was performed to determine the pressure required in order to create the facial PZs. We obtained descriptive graphical images of the PZs and their intensity. **Results:** For the graphical analyses of each face-OI model pair and their respective evaluations, we ran 21 simulations. The computer model identified several high-impact PZs in the nasal bridge and paranasal regions. The variation in soft tissue depth had a direct impact on the amount of pressure applied (438-724 cmH₂O). **Conclusions:** The computer simulation results indicate that, in patients submitted to noninvasive ventilation with an OI, the probability of skin lesion is higher in the nasal bridge and paranasal regions. This methodology could increase the applicability of biomechanical research on noninvasive ventilation interfaces, providing the information needed in order to choose the interface that best minimizes the risk of skin lesion.

Keywords: Noninvasive ventilation; Computer simulation; Respiration, artificial.

Resumo

Objetivo: Estudar os efeitos de uma interface oronasal (IO) durante a ventilação não invasiva usando um modelo computacional tridimensional (3D) com a capacidade de simular e avaliar os principais pontos de pressão (PP) na face humana. **Métodos:** Foi utilizado um modelo digital 3D da face humana, baseado em um geométrico pré-estabelecido. O modelo simulava tecidos moles, crânio e cartilagem nasal. O modelo geométrico foi obtido por varredura a laser 3D e pós-processado para uso no modelo criado. Uma simulação computacional foi realizada para determinar a pressão necessária para criar os PP faciais com o objetivo de separar a almofada da parte rígida da IO. Imagens gráficas descritivas dos PP e de sua intensidade foram obtidas. **Resultados:** Para as análises gráficas de cada par de modelos face-IO e suas respectivas avaliações, foram realizadas 21 simulações. O modelo computacional identificou vários PP com alto impacto sobre a ponte nasal e área paranasal. A variação da profundidade nos tecidos moles teve um impacto direto na quantidade da pressão aplicada (438-724 cmH₂O). **Conclusões:** Os resultados da simulação computacional indicam que, em pacientes submetidos à ventilação não invasiva com uma IO, a probabilidade de ocorrência de lesões cutâneas é maior na ponte nasal e nas áreas paranasais. Esta metodologia pode aumentar a aplicabilidade na investigação biomecânica das interfaces de ventilação não invasiva, fornecendo informações necessárias para a escolha de uma IO que minimize o risco de lesão na pele.

Descritores: Ventilação não invasiva; Simulação por computador; Respiração artificial.

*Study carried out at the *Faculdade de Engenharia da Universidade do Porto* – FEUP, University of Porto Faculty of Engineering – branch of the nonprofit *Instituto de Engenharia Mecânica* – IDMEC, Mechanical Engineering Institute – Porto, Portugal; at the FEUP Faculty of Medicine São João Hospital, Porto, Portugal; and in the University of Aveiro Department of Engineering, Aveiro, Portugal.

Correspondence to: Luana Souto Barros IDMEC-pólo feup, Faculdade de Engenharia da Universidade do Porto, Rua Dr. Roberto Frias, 4200-465 Porto, Portugal.

Tel. 351 93 889-8055. E-mail: luanasouto@yahoo.com.br

Financial support: Luana Souto Barros is the recipient of a study abroad scholarship from the Brazilian *Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior* (CAPES, Office for the Advancement of Higher Education; Grant no. 0691/13-5). Pedro Talaia is the recipient of a postdoctoral fellowship from the *Fundação para a Ciência e a Tecnologia* (FCT, Science and Technology Foundation [of Portugal]; Grant no. SFRH/BI/33924/2009).

Submitted: 8 May 2014. Accepted, after review: 14 October 2014.

**A versão completa em português deste artigo está disponível em www.jornaldepneumologia.com.br

Introduction

Noninvasive ventilation (NIV) plays an important role in the treatment of acute and chronic respiratory failure.^(1,2) Nevertheless, NIV has been shown to fail in 40–60% cases in the acute setting.^(2–4) Interface-related problems are one of the most common adverse effects, accounting for 50–100% of all NIV-associated complications.^(4,5)

The choice of interface is a major determinant of NIV success, mainly because it adversely affects patient comfort.⁽⁶⁾ Oronasal masks are preferred for patients with acute respiratory failure, because such patients generally breathe through the mouth to bypass nasal resistance,^(7,8) whereas nasal masks are reportedly used in 73% of patients with chronic respiratory failure.^(1,4,8) The choice of interface can also play a major role in NIV complications, such as air leak, claustrophobia, facial skin erythema, acne-form rash, skin damage, and eye irritation.^(4,8) The most common sites of friction and skin damage are the bridge of the nose and the upper lip (nasal mask); the nasal mucosa (nasal pillow mask); and the axillae (helmet).⁽¹⁾ The creation of a more objective model to aid in the selection of an NIV interface—depending on the setting, the patient circumstances, or even the materials used—is warranted. Promising software and the evolution of computational models over the last decades have made a significant contribution to the development of medical products, creating a link between mechanical engineering and clinical practice. One of the advances in engineering that shows the greatest potential for biomechanical applications is the finite element method (FEM).⁽⁹⁾ The FEM was developed by engineers in the 1990s as a means of analyzing the mechanical behavior of complex structures.⁽¹⁰⁾ At present, the FEM is applied in the fields of engineering, science, and medicine. It is a computerized numerical technique that can be used in order to establish the stress and displacement fields in a specific structure. In simpler terms, one can say that the FEM solves complex problems by redefining them as the summation of a series of simpler, interrelated problems. In brief, the FEM subdivides an object into a suitable set of small of discrete regions (the finite elements), which are linked by common points (the nodes). Although the structure under study can be complex and irregularly shaped, the individual elements should be simple and easily analyzed. The elements can

be of one-, two-, or three-dimensions and can assume distinct geometries (lines, tetrahedrons, shells, plates, etc.) The behavior of each element is analyzed in terms of the loads and responses at the nodes, and is described by an elemental small matrix, relating a vector nodal displacement to a vector of applied nodal forces. The geometry is so represented in a simplified and discrete way, although still characterizing the object to be modeled.

We hypothesized that the use of a three-dimensional (3D) computational model would increase the likelihood of accurately assessing problematic pressure zones (PZs) in patients submitted to NIV with an oronasal interface (OI), because it would allow the facial anatomy and the corresponding points on the mask to be taken into account. The objective of this study was to evaluate the effects of an OI using a 3D computational model with the ability to simulate and evaluate the main PZs.

Methods

For this study, we used a digital model of a human face, based on a geometric model described previously.^(11,12) The facial geometry was extracted and simplified for our analysis. The 3D model was created with three main parts: soft tissues (part of the scalp, muscle tissue, fat, and skin tissue); skull; and nasal cartilage. The soft tissue part used four-node tetrahedral elements, whereas the skull and nasal cartilage parts used shell elements. We connected the parts using the common nodes in the interfaces. The mandible was free to move relative to the skull, according to the human anatomy (for model performance and discretization of the data, no mouth aperture was modeled). The mechanical properties of the types of formulations used in the model are presented in Table 1. The head was selected along the dorsal plane near the geometrical reference of the head and along the transverse plane below the mandible.

The OI modeled was a simplified version of the Quattro™ FX (ResMed, Bella Vista, Australia). The simplified version was used because it has no internal membrane, which can improve the adjustment of the mask. This geometrical model was obtained by 3D laser scanning and post-processed for subsequent use in the created model (Figure 1). The mask surface obtained was selected with the objective of separating the

cushion from the frame. The cushion was then pre-processed (transformed into computer-aided design models that can be manipulated) to create the finite element model (Figure 2). The cushion model is composed of shell elements based on a large deformation formulation.

After the FEM models of the human face and OI had been constructed, we ran a simulation of the interaction between the two in the RADIOSS® multidisciplinary finite element solver (Altair Engineering, Troy, MI, USA). At the initial stage, the models are assembled in such a way that there is a gap of approximately 22 mm between the OI model and the human face model, in order to prevent penetration. At the next stage, loads and boundary conditions are applied and the OI is moved toward the human face. Interactions between the two occurred primarily in the frontal region (including the nasal bridge), the maxillary region, and the mandible region. At the third stage (the OI stage), the OI is nearly stable on the human face, with an increasing PZ. The pressure distribution over the contact areas was then determined (Figure 1). As described in the literature,⁽¹¹⁾ we subsequently applied a pressure load of 25 cmH₂O to the mask, in order to simulate the tension created by tightening the elastic straps, which is the standard method of attaching OIs during NIV. These elastic strap systems hold the mask to the face while the ventilator pressure is pushing it away from the face, the two operating as opposing forces. From

Table 1 – Mechanical properties of the types of formulations used in the model.

Material	Property	Characterization
Soft tissue	Elastoplastic	Johnson-Cook
Cartilage	Linear elastic	Hooke's Law
Cortical bone	Viscoelastic	Maxwell-Kelvin-Voigt
Mask cushion	Viscoelastic	Maxwell-Kelvin-Voigt

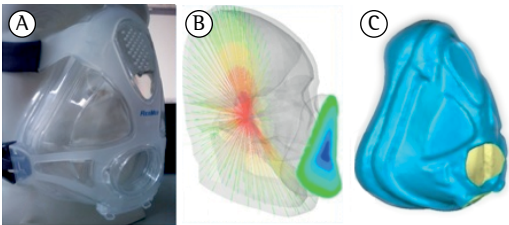


Figure 1 – A: Quattro™ FX mask (no elbow), size L; B: finite element model of A (head and simplified cushion); C: geometric model of A obtained by three-dimensional laser digitalization.

a mechanical point of view, one progressively tightens the strap system until there is no air leakage at peak inspiratory pressures. The pressure was preset at 25 cmH₂O to insure that it was lower than the skin capillary perfusion pressure.⁽¹¹⁾ Descriptive graphical (descriptive analysis) images from the local areas of the PZs and their intensity were obtained. The results presented were recorded for an interval of 40 ms, after the model had stabilized (Video 1; available in the online version of the Brazilian Journal of Pulmonology; http://jornaldepneumologia.com.br/detalhe_video.asp?id=2355/).

Results

For the graphical analyses of each face-OI model pair and their respective evaluations, we ran 21 simulations. That was the number of simulations deemed necessary in order to adjust the pre-positioning of the mask; characterize the contact; determine how fast the load and pressure should be applied; and ensure that the software would yield a sufficient number of results without errors (the software itself evaluates and demonstrates errors regarding the simulation). Descriptive graphical images of PZs were obtained (Figure 3). The OI presented several PZs with major relevance in the nasal bridge, paranasal, and mandibular regions (Figure 3). There was a significant pressure increase at the point of contact between the mask membrane and the nose (Figure 3). In a graphical analysis of the contact pressure, we observed that the pressure distribution is relatively homogeneous across the entire OI contact area, the contact being broken only at the lateral lip commissure and the frontal zone of the maxilla (Figure 3). In the frontal zone of the maxilla, we observed a large section in which the contact pressure was low or absent. In the nasal bridge and paranasal

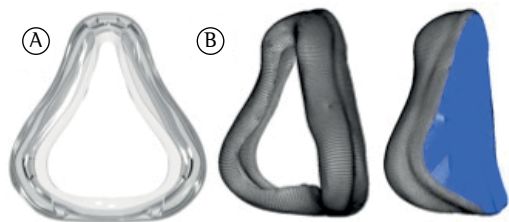


Figure 2 – A: Quattro™ FX mask cushion, size L; B: finite elements model of the cushion (A), simplified.

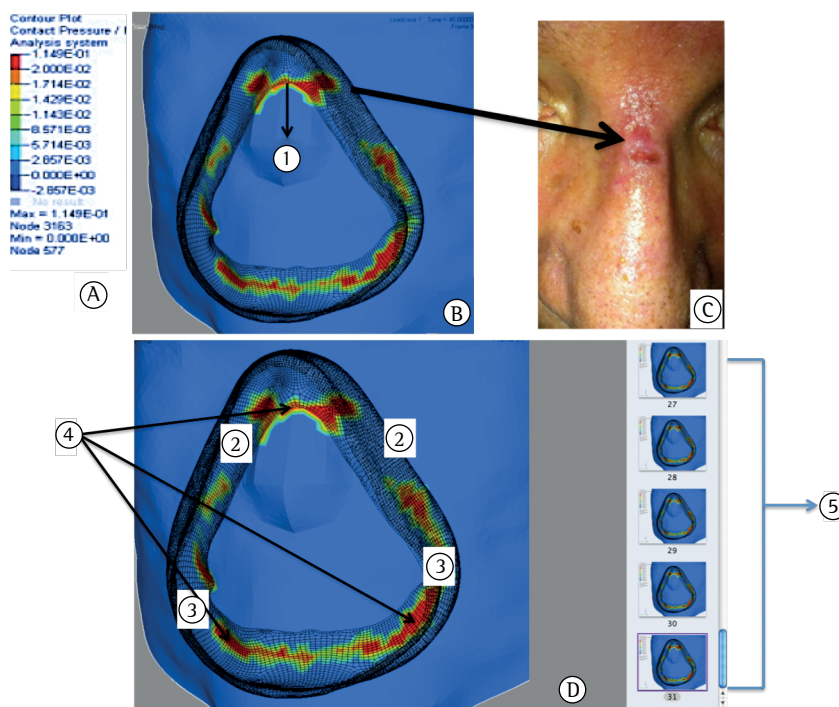


Figure 3 – Graphical images of pressure zones (A), in which blue, green, yellow, and red, respectively, indicate ascending values for pressure and contact pressure; pressure zones (B) of an oronasal interface and a corresponding skin lesion (C) induced by one of the high-pressure zones (B1, point of contact between the mask membrane and the nose) of the same interface; in some areas of the mask cushion (D), the contact pressure was absent/low (D2/D3), whereas it was high in other areas (D4), specifically the nasal bridge, paranasal, and mandibular regions. Stages of the simulation, according to the approach and contact with the mask, are shown in D5.

regions, we observed a PZ associated with an increased density of $> 204 \text{ cmH}_2\text{O}$.

As can be seen in Figure 4, a variation in soft tissue depth translated to a variation in the pressure applied, which ranged from $438 \text{ cmH}_2\text{O}$ to $724 \text{ cmH}_2\text{O}$. In a sagittal view, the pressure effects observed that in the upper-lateral zone of the nose were seen to extend to the bone tissue (nasal bone). A similar phenomenon was observed where the cushion aligns with the mandible and maxilla.

Discussion

The main findings of the present study were as follows: the likelihood of a PZ was highest in the nasal bridge and paranasal regions; there was a significant pressure increase at the point of contact between the mask membrane and the nose; and the variation in soft tissue depth had a direct impact on the amount of pressure applied. Our findings are in accordance with

the literature in terms of the area where skin lesions typically occur (the nasal bridge).^(5,12) Nasal bridge ulceration, as depicted in Figure 3, is a relatively common complication of NIV, occurring in up to 10% of ventilated patients.⁽⁵⁾

Skin lesion at the site of mask contact is the most common complication of NIV,⁽⁴⁾ and skin necrosis is normally due to excessive mask-fit pressure, which prevents adequate tissue perfusion. ⁽¹¹⁾ Schettino et al.⁽¹¹⁾ described a simple method of ensuring appropriate mask attachment during NIV, which is to measure the mask-fit pressure within the pneumatic cushion of the mask. To our knowledge, ours is the first study accessing the behavior of an OI on PZs and contact pressure during NIV using the FEM techniques. The PZ at the point of contact between the mask and nose is often evaluated only as incorrect use of the OI. Our preliminary results indicate PZs in the nasal bridge and paranasal regions, as well as disproportionate contact pressure between the

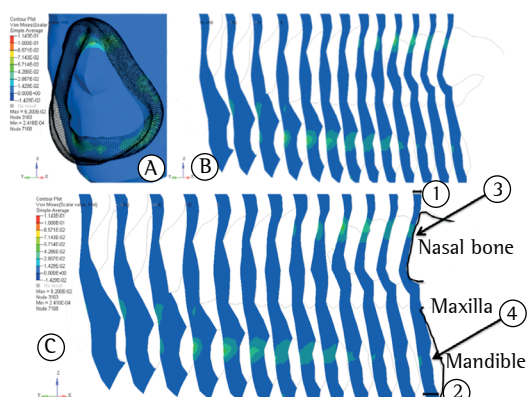


Figure 4 – A: Von Mises equivalent stress distribution (a combination of all stress components) on the skin surface; B: pressure variation according to soft tissue depth.

mask membrane and the nose. However, further studies are needed in order to clarify this issue.

On the basis of these preliminary results, we can suggest that the likelihood of skin lesion is greater in skin regions where the proportion of soft tissue is lower. In the human anatomy, the soft tissue is composed of skin, subcutaneous fat, and muscle tissue. The thickness of the soft tissue would be responsible for a variation in the resistance to pressure applied to the skin. In other words, soft tissue of greater depth did not allow pressure to propagate to the bone tissue (of the mandibular or maxillary bones, in the present study). It is possible that, concerning soft tissue depth, a broader distribution of the pressure reduces the likelihood of injury. Low contact pressure of the OI with the right and left lip commissures, as well as with the frontal zone of the maxilla, might be related to increased air leakage, which would corroborate data found in the literature.⁽⁴⁾

The development of powerful computational tools provides new approaches to the study ventilator adaptation issues. For example, Lei et al.⁽¹³⁾ created digital representations of the complex geometries of a human head and a respirator face-piece, using laser scanners. The authors then manipulated the 3D images and submitted them to a computational analysis of the interface between the respirator and the human face to calculate seal pressure distributions. Some researchers have focused on the sealing pressure distribution between an OI and the human face for an N95 respirator (protective mask) and for a jet pilot oxygen mask.^(13,14) The first author to use

the FEM to calculate the pressure between a jet pilot oxygen mask (MBU-20/P) and the human face was Bitterman.⁽¹⁵⁾ According to Yang et al.,⁽¹⁶⁾ the maximum respirator pressure is 3,344 cmH₂O, higher than that found in our study. Piccione & Moyer⁽¹⁷⁾ developed a mask “fit and discomfort model” to evaluate fit, protection, and discomfort according to contact location, pressure, shear, and friction. Cohen⁽¹⁸⁾ described an experimental method for evaluating mask seals by measuring seal pressure distributions. We believe that this 3D computational simulation method could predict the PZs between the human face and an OI designed for NIV. Further studies are certainly needed in order to validate and expand this methodology, which shows real promise for applications in mask design and testing.

The present study has a number of limitations. The model of the face was not perfectly analogous to the human anatomy, in which the soft tissue is composed of skin, subcutaneous fat, and muscle tissue. In addition, the pressure was applied over a single point, rather than being distributed across the mask, as it would be in a real-life setting, and we did not adjust the model to account for the effects of strap tension. Furthermore, we did not take the time factor into account. Moreover, the OI employed (a simplified model) has only one internal membrane. Theoretically, the mask membrane can change the pressure values and the distribution of that pressure over the face. Therefore, our findings cannot be extrapolated to the commercialized version of the mask.

These preliminary results support the idea that the probability of skin breakdown is highest in the nasal bridge and paranasal regions in patients on NIV with an OI. This methodology could introduce the biomechanical study of NIV interfaces as a strategy to minimize lesion. There is a need for quantitative validation of this model, including the internal membrane of nasal pillow masks.

Acknowledgments

The authors would like to thank the Biomechanical Group of the University of Aveiro, for the opportunity to digitalize a three-dimensional interface. We are grateful to Linde Sógas Homecare and to the *Faculdade de Engenharia da Universidade do Porto* (FEUP, University of Porto Faculty of Engineering) branch of the nonprofit *Instituto de Engenharia Mecânica*

(IDMEC, Mechanical Engineering Institute), for all of the support provided. We would also like to express our appreciation for the special support given by Professor Miguel Gonçalves, António Ramos, Sara Correia, and Nuno Silva.

References

1. Nava S, Navalesi P, Gregoretti C. Interfaces and humidification for noninvasive mechanical ventilation. *Respir Care*. 2009;54(1):71-84.
2. Meduri GU, Turner RE, Abou-Shala N, Wunderink R, Tolley E. Noninvasive positive pressure ventilation via face mask. First-line intervention in patients with acute hypercapnic and hypoxemic respiratory failure. *Chest*. 1996;109(1):179-93. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.109.1.179>
3. Carlucci A, Richard JC, Wysocki M, Lepage E, Brochard L; SRLF Collaborative Group on Mechanical Ventilation. Noninvasive versus conventional mechanical ventilation. An epidemiologic survey. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(4):874-80. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.163.4.2006027>
4. Holanda MA, Reis RC, Winkeler GF, Fortaleza SC, Lima JW, Pereira ED. Influence of total face, facial and nasal masks on short-term adverse effects during noninvasive ventilation. *J Bras Pneumol*. 2009;35(2):164-73. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132009000200010>
5. Mehta S, Hill NS. Noninvasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(2):540-77. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.163.2.9906116>
6. Meduri GU. Noninvasive positive-pressure ventilation in patients with acute respiratory failure. *Clin Chest Med*. 1996;17(3):513-53. [http://dx.doi.org/10.1016/S0272-5231\(05\)70330-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0272-5231(05)70330-0)
7. Soo Hoo GW, Santiago S, Williams AJ. Nasal mechanical ventilation for hypercapnic respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease: determinants of success and failure. *Crit Care Med*. 1994;22(8):1253-61. <http://dx.doi.org/10.1097/00003246-199408000-00009>
8. Schönhofer B, Sortor-Leger S. Equipment needs for noninvasive mechanical ventilation. *Eur Respir J*. 2002;20(4):1029-36. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.02.00404202>
9. Hayasaki CL, Sousa EA. Modelagem de estruturas ósseas e próteses através do método dos elementos finitos [monograph on the Internet]. Bauru: Simpósio em Engenharia de Produção; [cited 2014 May 8]. [Adobe Acrobat document, 12p.]. Available from: http://www.simpep.feb.unesp.br/anais/anais_13/artigos/587.pdf
10. Fung YC, Tong P. Classical and computational solid mechanics. Singapore: World Scientific Publishing; 2001. <http://dx.doi.org/10.1142/4134>
11. Schettino GP, Tucci MR, Sousa R, Valente Barbas CS, Passos Amato MB, Carvalho CR. Mask mechanics and leak dynamics during noninvasive pressure support ventilation: a bench study. *Intensive Care Med*. 2001;27(12):1887-91. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-001-1146-9>
12. Gregoretti C, Confalonieri M, Navalesi P, Squadrone V, Frigerio P, Beltrame F, et al. Evaluation of patient skin breakdown and comfort with a new face mask for non-invasive ventilation: a multi-center study. *Intensive Care Med*. 2002;28(3):278-84. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-002-1208-7>
13. Zhipeng L, Jingzhou Y. Contact pressure study of N95 filtering face-piece respirators using finite element method. *Comp Aided Des Appl*. 2010;7(6):847-61.
14. Butler KM. Using 3D head and respirator shapes to analyze respirator fit. In: Duffy VG, editor. Digital human modeling. Lecture notes on computer science. Vol 5620. Berlin: Springer; 2009. p. 483-91. http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-02809-0_51
15. Bitterman BH. Application of finite element modeling and analysis to the design of positive pressure oxygen masks. Fairborn (OH): Air Force Institute of Technology, Wright-Patterson Air Force Base; 1991.
16. Yang JD, Dai J, Zhuang Z. Simulating the interaction between a respirator and a headform using LS-DYNA. *Comp Aided Des Appl*. 2009;6(4):539-51.
17. Piccione D; Moyer Jr ET. Modeling the Interface between a respirator and the human face. Adelphi (MD): Army Research Laboratory; 1997.
18. Cohen KS. Relationship of protective mask seal pressure to fit factor and head harness strap stretch. Technical report. Adelphi (MD): Army Research Laboratory; 1999.

About the authors

Luana Souto Barros

Doctoral Student. *Faculdade de Engenharia da Universidade do Porto* – FEUP, University of Porto Faculty of Engineering – Porto, Portugal.

Pedro Talaia

Postdoctoral Student. *Faculdade de Engenharia da Universidade do Porto* – FEUP, University of Porto Faculty of Engineering – Porto, Portugal.

Marta Drummond

Pulmonologist. *Faculdade de Medicina da Universidade do Porto* – FEUP, University of Porto Faculty of Medicine – São João Hospital, Porto, Portugal.

Renato Natal-Jorge

Associate Professor. Mechanical Engineering Institute, University of Porto Faculty of Engineering, Porto, Portugal.

O impacto do tipo de máscara na eficácia e na adesão ao tratamento com pressão positiva contínua nas vias aéreas da apneia obstrutiva do sono*

Impact of the type of mask on the effectiveness of and adherence to continuous positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnea

Rafaela Garcia Santos de Andrade, Vivien Schmeling Piccin,
Juliana Araújo Nascimento, Fernanda Madeiro Leite Viana,
Pedro Rodrigues Genta, Geraldo Lorenzi-Filho

Resumo

O tratamento com *continuous positive airway pressure* (CPAP, pressão positiva contínua nas vias aéreas) é o padrão ouro na apneia obstrutiva do sono (AOS). Apesar de a CPAP ter sido originalmente aplicada através de máscara nasal, várias interfaces são atualmente disponíveis. Revisamos conceitos teóricos e questionamos a premissa de que todas as máscaras produzem resultados semelhantes. Compilamos as evidências na literatura sobre o impacto do tipo de máscara na eficácia e na adesão ao tratamento com CPAP em pacientes com AOS. Foram pesquisados artigos escritos em inglês na base de dados PubMed com as palavras-chave “CPAP”, “mask” e “obstructive sleep apnea”. Dos 91 artigos encontrados, somente 12 foram selecionados por descrever o impacto do tipo de máscara sobre a efetividade ($n = 6$) ou a adesão ($n = 6$) ao tratamento. Apesar de alguns resultados conflitantes, não encontramos efeitos significativos da máscara *pillow* nasal e da máscara oral na eficácia ou adesão ao tratamento da AOS. Em contraste, a maior parte dos estudos mostrou que a máscara oronasal é menos efetiva e mais frequentemente associada a menor adesão e maior abandono do tratamento do que a máscara nasal. Concluimos que a máscara oronasal pode comprometer a eficácia e a adesão ao tratamento da AOS com CPAP. Estudos futuros são necessários para a compreensão dos mecanismos exatos envolvidos neste efeito.

Descritores: Apneia do sono tipo obstrutiva; Pressão positiva contínua nas vias aéreas; Máscaras.

Abstract

Continuous positive airway pressure (CPAP) is the gold standard for the treatment of obstructive sleep apnea (OSA). Although CPAP was originally applied with a nasal mask, various interfaces are currently available. This study reviews theoretical concepts and questions the premise that all types of interfaces produce similar results. We revised the evidence in the literature about the impact that the type of CPAP interface has on the effectiveness of and adherence to OSA treatment. We searched the PubMed database using the search terms “CPAP”, “mask”, and “obstructive sleep apnea”. Although we identified 91 studies, only 12 described the impact of the type of CPAP interface on treatment effectiveness ($n = 6$) or adherence ($n = 6$). Despite conflicting results, we found no consistent evidence that nasal pillows and oral masks alter OSA treatment effectiveness or adherence. In contrast, most studies showed that oronasal masks are less effective and are more often associated with lower adherence and higher CPAP abandonment than are nasal masks. We concluded that oronasal masks can compromise CPAP OSA treatment adherence and effectiveness. Further studies are needed in order to understand the exact mechanisms involved in this effect.

Keywords: Sleep apnea, obstructive; Continuous positive airway pressure; Masks.

Introdução

A apneia obstrutiva do sono (AOS) é associada à dessaturação de oxigênio e caracterizada por obstrução repetida parcial fragmentação do sono.^(1,2) O padrão ouro para (hipopneia) ou completa (apneia) da faringe, o diagnóstico da AOS é a polissonografia, e

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

Endereço para correspondência: Geraldo Lorenzi Filho. Laboratório do Sono, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, 7º andar, CEP 05403-000, São Paulo, SP, Brasil. Tel. 55 11 2661- 5486. E-mail: geraldo.lorenzi@incor.usp.br

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 8/5/2014. Aprovado, após revisão, em 27/6/2014.

o principal parâmetro é o índice de apneia e hipopneia (IAH), que indica o número de eventos (apneia + hipopneia) por hora de sono. Um estudo recente que realizou polissonografia em uma amostra representativa da cidade de São Paulo ($n = 1.042$) encontrou que aproximadamente um em cada três adultos (32,8%) preenchia os critérios para a síndrome de AOS, caracterizada por IAH > 5 eventos/h de sono mais sintomas e/ou IAH > 15 eventos/h de sono independentemente de sintomas.⁽³⁾ A AOS pode levar a múltiplas consequências, incluindo sono fragmentado e não reparador, sonolência excessiva diurna, perda da qualidade de vida e aumento de complicações cardiovasculares, como, por exemplo, hipertensão arterial sistêmica, arritmia cardíaca e risco aumentado de mortalidade.⁽⁴⁻⁹⁾

A aplicação de *continuous positive airway pressure* (CPAP, pressão positiva contínua nas vias aéreas) durante o sono é o tratamento padrão ouro para pacientes com AOS de moderada a grave. O tratamento da AOS com CPAP é capaz de reduzir a sonolência excessiva diurna,^(10,11) melhorar a capacidade cognitiva, melhorar a qualidade de vida,⁽¹¹⁾ abaixar a pressão arterial em pacientes hipertensos e diminuir o risco de

morbidade e mortalidade cardiovascular.^(12,13) A eficácia do tratamento depende do uso do CPAP durante o sono todas as noites.⁽¹⁴⁾ No entanto, a adesão à terapia com CPAP é extremamente variável (46-80%).^(15,16) Os fatores preditores de adesão ao CPAP são múltiplos e incluem a gravidade da AOS, o grau de sonolência diurna, o status socioeconômico, o nível de compreensão da terapia pelo paciente e o tipo de máscara utilizada.⁽¹⁷⁻²⁰⁾

O tratamento da AOS com CPAP foi descrito por Sullivan et al. em 1981.⁽²¹⁾ A ideia chave era que a CPAP, quando aplicada através de uma máscara nasal, funcionasse como uma tala pneumática capaz de manter a via aérea superior (VAS) aberta, empurrando o palato mole anteriormente. Diversos tipos de máscaras são continuamente lançados no mercado, mais leves e confortáveis, com o intuito de serem utilizadas por pacientes com obstrução nasal. Os tipos de máscaras atualmente disponíveis podem ser classificados em nasal, *pillow* (almofada) nasal, oronasal e exclusivamente oral (Figura 1). A máscara nasal recobre exclusivamente o nariz e deve circundá-lo de maneira a não comprimir a asa do nariz, ficando imediatamente acima do lábio superior e próximo ao ângulo

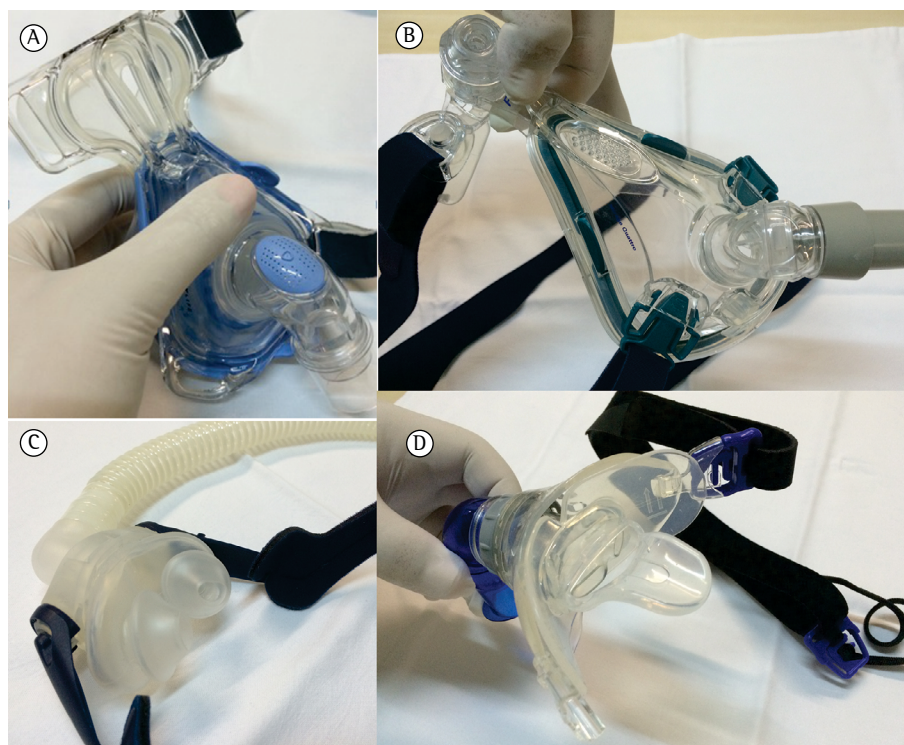


Figura 1 – Imagens dos modelos de máscaras disponíveis no mercado: máscara nasal, em A; máscara oronasal, em B; máscara *pillow* nasal, em C; e máscara oral, em D. Fonte: Laboratório do Sono, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

do olho. A máscara *pillow* nasal consiste em duas almofadas intranasais e surgiu como uma alternativa à máscara nasal por ser menor e ter menor contato com a face. A máscara oronasal recobre o nariz e a boca e permite que o paciente respire tanto pelo nariz como pela boca. As máscaras oronasais foram descritas inicialmente em situações de ventilação não invasiva para pacientes com insuficiência respiratória e alta demanda ventilatória.⁽²²⁾ A máscara oronasal é considerada uma opção para pacientes com AOS que se queixam de obstrução nasal e respiração oral.⁽²³⁻²⁵⁾ A máscara exclusivamente oral é feita de silicone e lembra o formato de uma borboleta que se posiciona entre os lábios e os dentes. Essa máscara tem um componente posicionador da língua, que mantém a língua estabilizada e evita obstruções ao fluxo da CPAP. Na prática clínica, a máscara exclusivamente oral é pouco utilizada. Os materiais que compõem essas máscaras são silicone, gel e até tecidos, com a finalidade de maximizar a adesão. O site de buscas Google® revela aproximadamente 1.600.000 resultados quando se utilizam as palavras “máscara nasal”, “máscara oronasal” e “*pillow* nasal”; isso ilustra a diversidade de opções e de materiais encontrados no mercado. Apesar dessa diversidade, o nível de evidência científica da eficácia dos novos modelos e o impacto na adesão ao tratamento têm sido questionados. Duas questões se impõem, sendo o tema central da presente revisão. O tipo de máscara acoplada ao equipamento de CPAP para tratamento da AOS pode comprometer a eficácia do CPAP? Isso pode influenciar a adesão ao uso de CPAP?

O impacto da interface na efetividade do tratamento da AOS com CPAP

Os mecanismos de obstrução da via aérea em pacientes com AOS e os efeitos da CPAP podem ser entendidos através do modelo de resistor de Starling. O resistor de Starling consiste em dois tubos rígidos intermediados por um tubo colapsável. Os dois tubos rígidos representam, no caso, o nariz e a traqueia, que são estruturas ósseas e cartilaginosas interpostas pela faringe, que é um tubo muscular e colapsável. Nesse modelo, a pressão crítica de fechamento é a pressão em que ocorre o fechamento total da faringe.⁽²⁶⁾ A tendência ao colapso da faringe depende tanto das pressões no nariz e na traqueia como também das pressões em torno da faringe.

O conceito fundamental é que a CPAP, quando aplicada pelo nariz, transmite uma pressão até o lúmen interno da faringe que é maior que a pressão de fechamento, garantindo, portanto, a patência da faringe (Figura 2). É importante observar que o modelo de resistor de Starling envolve variações de pressão no nariz. Esse modelo pressupõe, claramente, que a máscara é nasal e não oronasal. Em linha com esse conceito, a CPAP proposta inicialmente por Sullivan et al. utilizava uma máscara nasal.⁽²¹⁾ Apesar de intuitivamente funcionar, a aplicação de pressão através da máscara oronasal para o tratamento específico da AOS viola todos os princípios descritos tanto no modelo de resistor de Starling (Figura 2) como no modelo descrito inicialmente por Sullivan et al. (Figura 3). Do ponto de vista conceitual, a mesma pressão que abre a faringe quando aplicada por via nasal pode contribuir para o fechamento da faringe ao ser aplicada por via oral.

As considerações teóricas que questionam a eficácia da interface oronasal são também respaldadas por observações experimentais. A resistência da VAS durante o sono e a probabilidade de apneias obstrutivas são significativamente maiores durante a respiração oral do que durante a respiração nasal.⁽²⁷⁾ Em um estudo com 6 pacientes com AOS grave,⁽²⁸⁾ foi demonstrado que a pressão para abrir a VAS obtida com uma máscara nasal foi insuficiente para abrir a VAS quando uma máscara oronasal era utilizada. Outro estudo com 11 pacientes com AOS mostrou que a resistência na região da orofaringe é maior quando o paciente está com a máscara oronasal em comparação com a máscara nasal ou a máscara nasal associada a um dispositivo de avanço mandibular.⁽²⁹⁾ O efeito deletério da máscara oronasal era revertido com o uso concomitante de placa de avanço mandibular. Os autores, portanto, sugeriram que o aumento da resistência observado com a máscara oronasal era ocasionado pelo deslocamento posterior da língua. Essa hipótese foi também confirmada em outro estudo,⁽³⁰⁾ que mostrou, em 2 pacientes com síndrome de Down, que a administração de CPAP por máscara oronasal resultou no deslocamento posterior da língua e na redução da patência da VAS. Recentemente, descrevemos o caso de um paciente do sexo masculino de 69 anos com AOS grave que permanecia sonolento apesar do uso adequado de CPAP com máscara oronasal.⁽³¹⁾ Ao realizarmos um exame de titulação de CPAP com máscara oronasal, constatamos um IAH residual

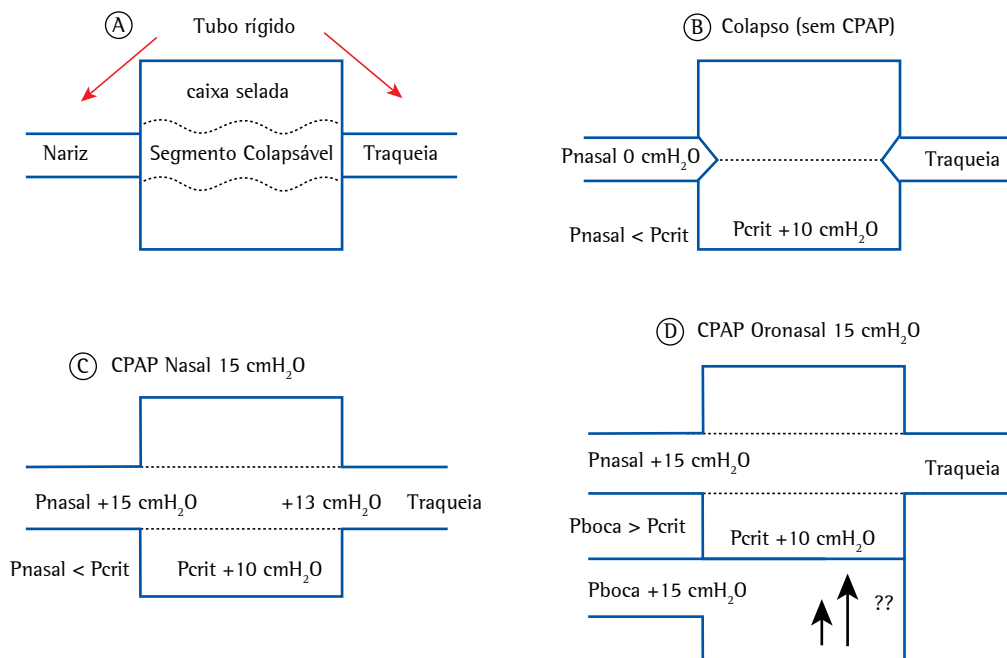


Figura 2 – Desenho esquemático do resistor de Starling. Em A, o nariz e a traqueia podem ser compreendidos como tubos rígidos intermediados por um segmento colapsável (faringe). Em B, o colapso da faringe acontece quando a pressão crítica de fechamento da faringe (P_{crit}) é maior que a pressão na via aérea superior (P_{nasal}). Em C, representação da via área superior pressurizada por *continuous positive airway pressure* (CPAP, pressão positiva contínua nas vias aéreas) nasal, que é capaz de mantê-la pérvia, superando a P_{crit} . Em D, representação da CPAP oronasal, com a hipótese de que quando a boca é pressurizada acima da P_{crit} ocorre o colapso da via aérea superior. Fonte: Laboratório do Sono, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

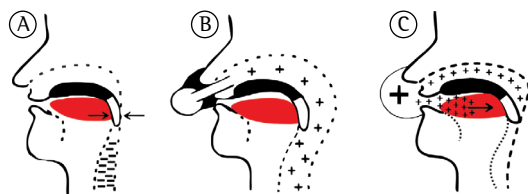


Figura 3 – Em A, esquema da via aérea superior normal (figura à esquerda), de paciente com apneia obstrutiva do sono, mostrando obstrução da região retropalatal durante a geração de pressão negativa durante a inspiração (ao centro) e com pressão positiva contínua nas vias aéreas (à direita). Em B, desenho esquemático de paciente com máscara oronasal e, em C, paciente com proporção importante de respiração oral. A língua (vermelho) é empurrada posteriormente e oclui via aérea superior. Adaptado de Sullivan et al.⁽²¹⁾ Fonte: Schorr et al.⁽³¹⁾

de 32 eventos/h de sono apesar de a pressão de CPAP ter atingido 16 cmH_2O . A hipótese de que a interface estava influenciando a efetividade da CPAP foi comprovada em um novo exame, quando constatamos que a pressão de 7 cmH_2O com máscara nasal foi suficiente para eliminar a

AOS na primeira metade da noite. Em contraste, a máscara oronasal aplicada na segunda metade da noite foi novamente ineficaz para eliminar a AOS. Para esclarecer os mecanismos envolvidos nesse aparente paradoxo, submetemos o paciente a um exame de titulação de CPAP e sono induzido com midazolam,⁽³¹⁾ no qual a máscara foi customizada para permitir a passagem do endoscópio e a visualização direta da região da orofaringe. Como esperado, comprovamos a patência da orofaringe com CPAP na pressão de 7 cmH_2O durante o sono e uso da máscara nasal. Em contraposição, a orofaringe estava parcialmente obstruída em função da posteriorização da base da língua durante o uso da máscara oronasal com pressão de 16 cmH_2O (Figura 4).⁽³²⁾ Comprovamos, portanto, que, naquele paciente, a aplicação de CPAP pela via oral promovia uma projeção posterior da língua que impedia o perfeito funcionamento da CPAP aplicada pela via nasal. Esse relato de caso não parece ser um fenômeno isolado, pois está respaldado em considerações teóricas sólidas

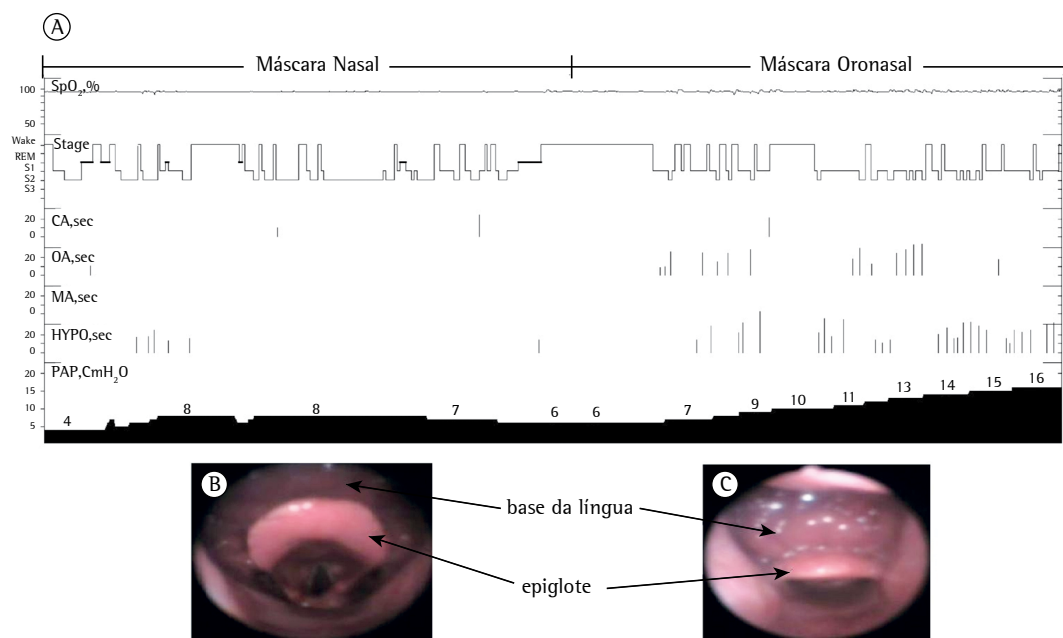


Figura 4 – Em A, resumo da polissonografia, em sono natural, durante a titulação da *continuous positive airway pressure* (CPAP, pressão positiva contínua nas vias aéreas) na parte de cima. Em B e C, imagens da sonoendoscopia com a utilização de máscara nasal e oronasal, respectivamente. Durante a primeira parte do exame de titulação, CPAP nasal de 7 cmH₂O controlando adequadamente os eventos obstructivos. Durante a segunda parte do exame foi usada a máscara oronasal. Observe a persistência dos eventos obstructivos mesmo com a elevação da pressão até 16 cmH₂O. A imagem de endoscopia capturada enquanto era usada CPAP nasal de 7 cmH₂O mostra uma orofaringe aberta. Em contraste, a imagem tirada com a máscara oronasal, com pressão de 16 cmH₂O, mostra a base da língua disposta posteriormente, empurrando a epiglote e estreitando significativamente a luz da via aérea. Os eventos respiratórios são mostrados em segundos (sec). SpO₂ medida por oxímetro de pulso. CA: apneia central; OA: apneia obstructiva; MA: apneia mista; Hypo: hipopneia; PAP: pressão arterial pulmonar; e REM: *rapid eye movement*.

e em vários trabalhos experimentais, motivando a presente revisão da literatura.

Métodos

A pesquisa dos artigos foi feita na base de dados PubMed utilizando-se as palavras-chave “CPAP”, “mask” e “obstructive sleep apnea”, sendo dividida em três etapas. Na primeira etapa, os títulos de interesse foram selecionados. Na segunda etapa, os resumos dos artigos selecionados foram analisados para garantir que os mesmos tratavam do assunto de interesse: o impacto do tipo de máscara na adesão e/ou na eficácia da CPAP no tratamento da AOS. Foram encontrados 91 artigos; no entanto, somente 12 estudos preenchiam os critérios de inclusão da presente revisão. Um estudo que comparou a máscara nasal e oronasal em apenas 5 pacientes que já usavam CPAP foi inconclusivo e, portanto, não foi incluído na análise final.⁽³³⁾ Os estudos incluídos foram separados por variáveis de desfecho, sendo

que 6 abordavam a efetividade dos diversos tipos de máscaras no tratamento da AOS com CPAP. Dois desses estudos abordavam também a adesão e foram analisados em conjunto com os outros 6 artigos que descreviam dados sobre a adesão. Os artigos incluídos foram divididos em estudos observacionais ou estudos randomizados.

Impacto do tipo de máscara na efetividade do tratamento da AOS com CPAP

Encontramos na literatura 6 estudos que avaliaram a efetividade das máscaras no uso de CPAP no tratamento da AOS. Uma avaliação resumida desses artigos encontra-se na Tabela 1. Dos 6 estudos, 3 eram observacionais⁽³⁴⁻³⁶⁾ e 3 eram randomizados. Desses 3, 2 eram cruzados,^(37,38) e 1 era aberto.⁽³⁹⁾ As comparações realizadas nos estudos foram entre máscara nasal e máscara oronasal, em 3⁽³⁶⁻³⁸⁾; entre máscara nasal, máscara oronasal e máscara *pillow* nasal, em 2^(35,39); e

Tabela 1 – Estudos sobre a eficácia dos tipos de máscaras no tratamento da apneia obstrutiva do sono.

Artigos	Desenho experimental	Pacientes, n	Tipos de máscara	IAH basal, eventos/h	IAH residual, eventos/h	CPAP, mmH ₂ O	Desempenho ^a
Beecroft et al. ⁽³⁴⁾	Observacional	98	N, ON e O	40,6 ± 25,8	N: 6,7 ± 13,3; ON: 9,8 ± 12,8; O: 10,9 ± 20,1 (ns)	N: 7,7 ± 2,1; ON: 9,7 ± 3,2; O: 8,8 ± 2,0 (ns)	N≈ON≈O
Borel et al. ⁽³⁵⁾	Observacional	2.311	N, ON e PN	41,0 ± 21,0	ND	N: ≈ 8,8; ON: ≈ 9,6; NP: ≈ 8,3 (p < 0,05 para todos)	PN>N>ON
Bettinzoli et al. ⁽³⁶⁾	Observacional	109	N e O	41,1 ± 20,5	N: 2,6 ± 2,5; ON: 4,5 ± 4,4 (p < 0,05)	N: 10,0 ± 2,0; ON: 11,2 ± 2,1 (p < 0,05)	N>ON
Teo et al. ⁽³⁷⁾	Randomizado cruzado	24	N e O	47,0 ± 15,2	N: 5,3 ± 3,4; ON: 11,0 ± 10,4 (p = 0,01)	N: 11,4 ± 1,9; ON: 11,8 ± 2,4 (ns)	N>ON
Bakker et al. ⁽³⁸⁾	Randomizado cruzado	12	N, ON e ONQ	59,8 ± 28,6	N: 0,61 (II: 1,1); ON: 2,4 (II: 3,7); ONQ: 1,7 (II: 4,0) (p = 0,03 para todos)	N: 11,0; ON: 11,1; ONQ: 11,1 (ns)	N>ON ≈ ONQ
Ebben et al. ⁽³⁹⁾	Randomizado aberto	55	N, ON e PN	ND	ΔCPAP (ON e N): AOS moderada: +2,8 ± 2,1; AOS grave: +6,0 ± 3,2 (p < 0,001)	ND	N≈PN>ON

IAH: índice de apneia/hipopneia; CPAP: *continuous positive airway pressure* (pressão positiva contínua nas vias aéreas); N: máscara nasal; ON: máscara oronasal; O: máscara oral; PN: *pillow* nasal; ONQ: máscara oronasal + queixeira; ND: não disponível; ns: não significativo; II: intervalo interquartilico; e AOS: apneia obstrutiva do sono. ^aDesempenho: síntese/conclusão do artigo.

entre máscara nasal, máscara oronasal e máscara oral, em 1.⁽³⁴⁾

Nos 3 estudos observacionais, os pacientes incluídos tinham AOS de moderada a grave. Beecroft et al.⁽³⁴⁾ estudaram 98 pacientes que tiveram a opção de escolher entre as máscaras nasal, oronasal ou oral para o tratamento com CPAP. A maior parte dos pacientes (66%) escolheu a máscara nasal, seguida pela máscara oral (27%) e pela oronasal (7%). Apesar de os grupos serem semelhantes quanto às medidas antropométricas e à gravidade da AOS, naqueles pacientes que fizeram uso de máscara oronasal, a pressão terapêutica de CPAP determinada por polissonografia com titulação de CPAP foi, em média, 2 cmH₂O maior e o IAH residual foi, em média, 3 eventos/h de sono maior

do que naqueles que utilizaram a máscara nasal. Apesar de não atingir significância estatística, todos os parâmetros foram piores nos pacientes com uso de máscara oronasal. Adicionalmente, um terço dos pacientes que escolheu inicialmente a máscara oronasal optou por trocar a máscara durante o seguimento.⁽³⁴⁾ A máscara oral também mostrou uma tendência a um pior desempenho, com IAH residual maior que o da máscara nasal. Borel et al.,⁽³⁵⁾ em um estudo observacional com uma coorte de 2.311 pacientes para os quais o tratamento com CPAP foi prescrito, verificaram que a proporção de uso de máscaras nasal, oronasal e *pillow* nasal foi de, respectivamente, 62%, 26% e 11%. A CPAP foi estatisticamente diferente nos três grupos, sendo, em ordem decrescente, maior no grupo oronasal,

Tabela 2 – Estudos sobre o impacto dos tipos de máscara na adesão ao tratamento com pressão positiva contínua nas vias aéreas.

Artigos	Desenho experimental	Pacientes, n	Tipos de máscara	IAH basal, eventos/h	Adesão	Desempenho ^a
Beecroft et al. ⁽³⁴⁾	Observacional	98	N, ON e O	40,6 ± 25,8	Noites/semana do período de aclimatização: N: 5,8 ± 1,7; ON: 3,8 ± 3,0; O: 6,6 ± 0,8 (p < 0,01 para todos)	N≈O>ON
Borel et al. ⁽³⁵⁾	Observacional	2.311	N, ON e PN	41,0 ± 21,0	N: 5,7 ± 2,2 h/noite; ON: 5,1 ± 2,3 h/noite (p < 0,0001).	N≈PN>ON
Bachour et al. ⁽⁴⁰⁾	Observacional	703	N, ON e PN	ND	N: 5,8 ± 2,8 h/noite; ON: 4,7 ± 2,8 h/noite; PN: 4,7 ± 3,2 h/noite (p < 0,001 para todos)	N>PN≈ON
Mortimore et al. ⁽²⁰⁾	Randomizado cruzado	20	N e ON	34,0 ± 5,2	N: 5,3 ± 0,4 h/noite; ON: 4,3 ± 0,5 h/noite (p = 0,01)	N>ON
Massie et al. ⁽⁴²⁾	Randomizado cruzado	39	N e PN	47,1 ± 35,4	% dias utilizados: N: 85,7 ± 23,5%; PN: 94,1 ± 8,3% (p = 0,02)	PN>N
Ryan et al. ⁽⁴³⁾	Randomizado cruzado	21	N e PN	52,4 ± 21,6	N: 5,1 ± 1,9 h/noite; PN: 5,0 ± 1,7 (ns)	PN≈N
Anderson et al. ⁽⁴¹⁾	Randomizado cruzado	25	N e O	85,0 ± 36,0	N: 3,8 h/noite; O: 3,5 h/noite (ns)	N≈O
Khanna et al. ⁽⁴⁴⁾	Randomizado aberto	38	N e O	N: 63,0 ± 39,0; O: 58,5 ± 34,8	1º mês: N: 4,3 ± 2,6 h/noite; O: 4,6 ± 2,1 h/noite (ns) 2º mês: N: 4,6 ± 2,5 h/noite; O: 5,5 ± 2,6 h/noite (ns)	N≈O

IAH: índice de apneia/hipopneia; N: máscara nasal; ON: máscara oronasal; O: máscara oral; PN: *pillow* nasal; ND: não disponível; e ns: não significante. ^aDesempenho: síntese/conclusão do artigo. Fonte: Laboratório do Sono, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

nasal e *pillow* nasal. Na análise multivariada, a máscara oronasal também foi associada à pressão subterapêutica e à baixa adesão ao tratamento com CPAP (Tabela 2).⁽³⁵⁾ Bettinzoli et al.⁽³⁶⁾ avaliaram 109 pacientes que tiveram a opção de escolher entre as máscaras nasal (67%) e oronasal (42%) para uma titulação com CPAP automática de 3–4 noites em casa. A pressão de CPAP e o IAH residual foram significativamente maiores (+1,2 cmH₂O e +1,9 eventos/h, respectivamente) com o uso da máscara oronasal. Na análise multivariada, a máscara oronasal esteve associada a maiores níveis de pressão.⁽³⁶⁾ Os estudos observacionais apontam para um pior desempenho da máscara oronasal. Esses estudos devem ser interpretados com cuidado e parecem sugerir uma potencial falta de efetividade da máscara oronasal.

Em um estudo randomizado e cruzado, Teo et al.⁽³⁷⁾ avaliaram 24 pacientes com AOS de moderada a grave, sem história de cirurgias oronasais e sem

sinais de obstrução nasal importante. O nível terapêutico de CPAP determinado durante titulação foi semelhante com o uso de máscara nasal e máscara oronasal. No entanto, o IAH residual com a máscara oronasal foi em média 5,7 eventos/h maior do que com a máscara nasal (p = 0,01). Notamos também que o desvio-padrão do IAH residual foi, em média, 3 vezes maior com a máscara oronasal (3,4 vs. 10,4 eventos/h), indicando uma maior variabilidade do IAH residual com o uso da máscara oronasal. A máscara oronasal também se associou a um maior índice de despertares e maior vazamento do que a máscara nasal.⁽³⁷⁾ Corroborando esses dados, Bakker et al.⁽³⁸⁾ avaliaram 12 pacientes com AOS grave e mostraram que a mudança da máscara nasal para a máscara oronasal aumentou significativamente o vazamento e o IAH residual; entretanto, não houve diferença no nível de CPAP. Ebben et al.⁽³⁹⁾ avaliaram 55 pacientes com AOS leve, moderada ou grave. Os pacientes

foram randomizados para a titulação de CPAP com máscara nasal, oronasal ou *pillow* nasal. As máscaras nasal e *pillow* nasal tiveram níveis de CPAP semelhantes. Apesar de o IAH residual ter sido semelhante, os pacientes randomizados para a titulação com máscara oronasal necessitaram de pressões maiores que aqueles utilizando a máscara nasal. Essa diferença era proporcionalmente maior quanto mais grave era a doença de base, sendo de $+2,8 \pm 2,1$ cmH₂O e $+6,0 \pm 3,2$ cmH₂O nos pacientes com AOS moderada e AOS grave, respectivamente.⁽³⁹⁾ Portanto, todos os estudos randomizados são consistentes e mostram um pior desempenho da máscara oronasal em relação à máscara nasal. Os estudos também apontam para um desempenho similar entre as máscaras *pillow* nasal e nasal.

Impacto do tipo de máscara na adesão ao tratamento da AOS com CPAP

Encontramos na literatura 8 estudos que avaliaram o impacto do tipo de máscara na adesão ao tratamento com CPAP (Tabela 2). Conforme relatado anteriormente, 2 estudos^(34,35) também foram descritos na Tabela 1, pois descreveram dados relevantes quanto à efetividade do CPAP. Dos 8 estudos incluídos, 3 eram observacionais^(34,35,40) e 5 eram randomizados, sendo 4 cruzados^(20,41-43) e 1 aberto.⁽⁴⁴⁾ Foram feitas comparações entre máscaras nasal e oronasal, em 1 estudo⁽²⁰⁾; nasal e *pillow* nasal, em 2 estudos^(42,43); nasal e oral, em 2^(41,44); nasal, *pillow* nasal e oronasal, em 2^(35,40); e nasal, oronasal e oral, em 1.⁽³⁴⁾

Os 3 estudos observacionais somaram um total de 3.112 pacientes com AOS de moderada a grave e revelam uma menor adesão como uso da máscara oronasal em comparação com a nasal.^(34,35,40) Beecroft et al. mostraram que pacientes tratados com máscara oronasal desistem mais comumente do tratamento com CPAP a longo prazo do que pacientes tratados com a máscara nasal.⁽³⁴⁾ A máscara *pillow* nasal, quando comparada com a máscara nasal, apresentou maior adesão em um estudo⁽³⁵⁾ mas menor adesão em outro.⁽⁴⁰⁾

Mortimore et al.,⁽²⁰⁾ em um estudo randomizado e cruzado com 20 pacientes com AOS de moderada a grave, fizeram a titulação inicial com máscara nasal e depois randomizaram os pacientes para o uso tanto de máscara nasal quanto de máscara oronasal durante dois períodos de 4 semanas. A adesão ao uso de máscara oronasal foi cerca de 1 hora menor que a adesão à máscara nasal,

e 19 dos 20 pacientes preferiram a máscara nasal.⁽²⁰⁾ O uso da máscara oronasal também foi associado a uma pior qualidade do sono, menos sono de ondas lentas, mais vazamentos, menor satisfação e menor conforto quando comparado ao de máscara nasal.^(37,38,42)

Dois estudos randomizados e cruzados compararam a adesão do uso de máscaras nasal e *pillow* nasal. Massie et al. avaliaram 39 pacientes com AOS utilizando por 3 semanas cada tipo de máscara e mostraram uma adesão significativamente maior com o uso da máscara *pillow* nasal em comparação com a nasal.⁽⁴²⁾ Ryan et al. estudaram 21 pacientes com AOS grave por 4 semanas com cada tipo de máscara.⁽⁴³⁾ Os autores não encontraram diferenças na adesão do uso das máscaras. No entanto, ao usarem a máscara *pillow* nasal, os pacientes referiram congestão nasal, ressecamento nasal, sangramento nasal e dores de cabeça mais frequentemente.⁽⁴³⁾ Dois estudos observaram adesão semelhante no uso de máscara oral e nasal.^(41,44) No entanto, na prática clínica, a máscara oral tem pouca aceitação e é pouco utilizada.

Considerações finais

Concluimos que o tipo de máscara pode influenciar a efetividade e a adesão ao tratamento com CPAP em pacientes com AOS. A máscara *pillow* nasal é uma alternativa à máscara nasal e parece ser efetiva no tratamento da AOS. Na prática clínica, sabemos que a máscara *pillow* nasal é mais leve e pode ter uma aceitação inicial maior pelo paciente. No entanto, pode causar maiores problemas nasais, em especial com CPAP maior do que 12 cmH₂O. Um estudo recente mostrou que esse tipo de máscara pode ser utilizado mesmo com pressões ≥ 12 cmH₂O.⁽⁴⁵⁾ A máscara oral parece ser efetiva no tratamento da AOS por manter a língua estabilizada através de um suporte; entretanto, é pouco utilizada na prática clínica por ser uma máscara com baixo nível de aceitação. Vários estudos teóricos e experimentais demonstraram que a máscara oronasal pode comprometer a efetividade e a adesão do tratamento da AOS com CPAP.^(20,26,31,36,37) Em comparação com a máscara nasal, a máscara oronasal frequentemente requer níveis maiores de CPAP e está associada a um maior IAH residual e uma menor adesão ao tratamento. Como tratar a AOS em pacientes que sejam respiradores orais, quer por hábito, quer em função de obstrução

nasal? Acreditamos que a primeira medida seja o tratamento da obstrução nasal, clinicamente ou cirurgicamente. Outro ponto importante é que a respiração oral não significa necessariamente que a máscara nasal seja contraindicada. Por exemplo, existem evidências de que o uso de CPAP nasal leva a uma mudança de hábito, menor abertura da boca e diminuição do número de respirações orais.^(40,46,47) Por outro lado, na prática clínica, muitos pacientes estão bem adaptados à máscara oronasal e demonstram perfeito controle da AOS. Nossa revisão sugere dois pontos: primeiro, a interface nasal, quer por máscara nasal, quer por *pillow* nasal, deve ser sempre a primeira escolha; segundo, pacientes em uso da interface oronasal devem ser seguidos, pois existe um maior risco de o tratamento ser apenas parcialmente efetivo, além de um maior risco de menor adesão ao tratamento com CPAP e seu consequente abandono. Estudos futuros são necessários para que os mecanismos exatos da interface oronasal no comprometimento da efetividade do tratamento da AOS com CPAP possam ser compreendidos.

Referências

1. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep*. 1999;22(5):667-89.
2. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(9):1217-39. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.2109080>
3. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LR. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med*. 2010. 11(5): p. 441-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2009.10.005>
4. Baranchuk A. Sleep apnea, cardiac arrhythmias and conduction disorders. *J Electrocardiol*. 2012;45(5):508-12. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2012.03.003>
5. Drager LF, Ladeira RT, Brandão-Neto RA, Lorenzi-Filho G, Bense-or IM. Síndrome da apnéia obstrutiva do sono e sua relação com a hipertensão arterial sistêmica: evidências atuais. *Arq Bras Cardiol*. 2002;78(5):531-53. <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2002000500013>
6. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet*. 2005;365(9464):1046-53. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)71141-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)71141-7)
7. Lorenzi-Filho G, Genta PR, Pedrosa RP, Drager LF, Martinez D. Cardiovascular consequences of obstructive sleep apnea syndrome [Article in Portuguese]. *J Bras Pneumol*. 2010;36 Suppl 2:38-42.
8. Bruin PF, Bagnato Mda C. Cognitive impairment in obstructive sleep apnea syndrome [Article in Portuguese]. *J Bras Pneumol*. 2010;36 Suppl 2:32-7. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132010001400010>
9. Engleman HM, Martin SE, Kingshott RN, Mackay TW, Deary IJ, Douglas NJ. Randomized placebo controlled trial of daytime function after continuous positive airway pressure (CPAP) therapy for the sleep apnoea/hypopnea syndrome. *Thorax*. 1998;53(5):341-5. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.53.5.341>
10. Jenkinson C, Davies RJ, Mullins R, Stradling JR. Comparison of therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomized prospective parallel trial. *Lancet*. 1999;353(9170):2100-5. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)10532-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(98)10532-9)
11. Giles TL, Lasserson TJ, Smith BH, White J, Wright J, Cates CJ. Continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(3):CD001106.
12. Sharma SK, Agrawal S, Damodaran D, Sreenivas V, Kadiravan T, Lakshmy R, et al. CPAP for the metabolic syndrome in patients with obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2011;365(24):2277-86. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1103944>
13. Chai CL, Pathinathan A, Smith BJ. Continuous positive airway pressure delivery interfaces for obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(4):CD005308.
14. Weaver TE, Grunstein RR. Adherence to continuous positive airway pressure therapy: the challenge to effective treatment. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(2):173-8. <http://dx.doi.org/10.1513/pats.200708-119MG>
15. Kribbs NB, Pack AI, Kline LR, Smith PL, Schwartz AR, Schubert NM, et al. Objective measurement of patterns of nasal CPAP use by patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis*. 1993;147(4):887-95. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm/147.4.887>
16. Pépin JL, Krieger J, Rodenstein D, Cornette A, Sforza E, Delguste P, et al. Effective compliance during the first 3 months of continuous positive airway pressure. A European prospective study of 121 patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(4):1124-9. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.160.4.9802027>
17. Weaver TE. Adherence to positive airway pressure therapy. *Curr Opin Pulm Med*. 2006;12(6):409-13. <http://dx.doi.org/10.1097/01.mcp.0000245715.97256.32>
18. Billings ME, Auckley D, Benca R, Foldvary-Schaefer N, Iber C, Redline S, et al. Race and residential socioeconomic status as predictors of CPAP adherence. *Sleep*. 2011;34(12):1653-8.
19. Kohler M, Smith D, Tippet V, Stradling JR. Predictors of long-term compliance with continuous positive airway pressure. *Thorax*. 2010;65(9):829-32. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2010.135848>
20. Mortimore IL, Whittle AT, Douglas NJ. Comparison of nose and face mask CPAP therapy for sleep apnoea. *Thorax*. 1998;53(4):290-2. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.53.4.290>
21. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet*. 1981;1(8225):862-5. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(81\)92140-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(81)92140-1)
22. Barach AL, Martin J, Eckman M, Martin J. Positive pressure respiration and its application to the treatment of acute pulmonary edema. *Ann Intern Med*. 1938;12(6):754-

95. doi:10.7326/0003-4819-12-6-754 <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-12-6-754>
23. Olsen KD, Kern EB, Westbrook PR. Sleep and breathing disturbances secondary to nasal obstruction. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1981;89(5):804-10.
24. Lavie P. Rediscovering the importance of nasal breathing in sleep or, shut your mouth and save your sleep. *J Laryngol Otol*. 1987;101(6):558-63. <http://dx.doi.org/10.1017/S0022215100102245>
25. Figueiredo AC, Lorenzi MC, Prezzoti S, Cabral MM, Sennes LU, Lorenzi-Filho G. Efeitos da pressão positiva contínua em vias aéreas sobre os sintomas nasofaríngeos em pacientes com a síndrome da apnéia obstrutiva do sono. *J Bras Pneumol*. 2004;30(6):535-9. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132004000600008>
26. Gold AR, Schwartz AR. The pharyngeal critical pressure. The whys and hows of using nasal continuous positive airway pressure diagnostically. *Chest*. 1996;110(4):1077-88. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.110.4.1077>
27. Fitzpatrick MF, McLean H, Urton AM, Tan A, O'Donnell D, Driver HS. Effect of nasal or oral breathing route on upper airway resistance during sleep. *Eur Respir J*. 2003;22(5):827-32. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.03.00047903>
28. Smith PL, Wise RA, Gold AR, Schwartz AR, Permutt S. Upper airway pressure-flow relationships in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol*. 1998;64(2):789-95.
29. Borel J C, Gakwaya J F, Masse J F. Impact of CPAP interface and mandibular advancement device on upper airway mechanical properties assessed with phrenic nerve stimulation in sleep apnea patients *Respir Physiol Neurobiol*. 2012;183(2):170-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.resp.2012.06.018>
30. Flecker RJ Jr, Mahmoud M, McConnell K, Shott SR, Gutmark E, Amin RS. An adverse effect of positive airway pressure on the upper airway documented with magnetic resonance imaging. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;139(6):636-8. <http://dx.doi.org/10.1001/jamaoto.2013.3279>
31. Schorr F, Genta PR, Gregório MG, Danzi-Soares NJ, Lorenzi-Filho G. Continuous positive airway pressure delivered by oronasal mask may not be effective for obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2012;40(2):503-5. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00145111>
32. Genta PR, Eckert DJ, Gregorio MG, Danzi NJ, Moriya HT, Malhotra A, et al. Critical closing pressure during midazolam-induced sleep. *J Appl Physiol* (1985). 2011;111(5):1315-22. <http://dx.doi.org/10.1152/japplphysiol.00508.2011>
33. Prosser GL, Berry RB. Oral-nasal continuous positive airway pressure as a treatment for obstructive sleep apnea. *Chest*. 1994;106(1):180-6. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.106.1.180>
34. Beecroft J, Zanon S, Lukic D, Hanly P. Oral continuous positive airway pressure for sleep apnea: effectiveness, patient preference and adherence. *Chest*. 2003;124(6):2200-8. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.124.6.2200>
35. Borel JC, Tamisier R, Dias-Domingos S, Sapene M, Martin F, Stach B, et al. Type of mask may impact on continuous positive airway pressure adherence in apneic patients. *PLoS One*. 2013;8(5):e64382. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0064382>
36. Benttizioli M, Taranto-Montemurro L, Messineo L, Corda L, Redolfi S, Ferliga M, et al. Oronasal masks require higher levels of positive airway pressure than nasal masks to treat obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2014 Feb 15. [Epub ahead of print]
37. Teo M, Amis T, Lee S, Falland K, Lambert S, Wheatley J. Equivalence of nasal and oronasal masks during initial CPAP titration for obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*. 2011;34(7):951-5.
38. Bakker JP, Neil AM, Campbell AJ. Nasal versus oronasal continuous positive airway pressure masks for obstructive sleep apnea: a pilot investigation of pressure requirement, residual disease, and leak. *Sleep Breath*. 2012;16(3):709-16. <http://dx.doi.org/10.1007/s11325-011-0564-3>
39. Ebben MR, Oyegbile T, Pollak CP. The efficacy of three different mask styles on PAP titration night. *Sleep Med*. 2012;13(6):645-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2012.02.004>
40. Bachour A, Vitikainen P, Virkkula P and Maasilta P. CPAP interface: satisfaction and side effects. *Sleep Breath*. 2013;17(2):667-72. <http://dx.doi.org/10.1007/s11325-012-0740-0>
41. Anderson FE, Kingshott RN, Taylor DR, Jones DR, Kline LR, Whyte KF. A randomized crossover efficacy trial of oral CPAP (Oracle) compared with nasal CPAP in the management of obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2003;26(6):721-6.
42. Massie CA, Hart RW. Clinical outcomes related to interface type in patients with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome who are using continuous positive airway pressure. *Chest*. 2003;123(4):1112-8. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.123.4.1112>
43. Ryan S, Garvey JF, Swan V, Behan R, McNicholas WT. Nasal pillows as an alternative interface in patients with obstructive sleep apnoea syndrome initiating continuous positive airway pressure therapy. *J Sleep Res*. 2011;20(2):367-73. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2869.2010.00873.x>
44. Khanna R, Kline LR. A prospective 8 week trial of nasal interfaces vs. a novel oral interface (Oracle) for treatment of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Sleep Med*. 2003;4(4):333-8. [http://dx.doi.org/10.1016/S1389-9457\(03\)00063-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1389-9457(03)00063-7)
45. Zhu X, Wimms AJ, Benjafield AV. Assessment of the performance of nasal pillows at high CPAP pressures. *J Clin Sleep Med*. 2013;9(9):873-7.
46. Heinz K, Nilius G. Mouth breathing in obstructive sleep apnea prior to and during nasal continuous positive airway pressure. *Respiration*. 2008;76(1):40-5. <http://dx.doi.org/10.1159/000111806>
47. Senny F, Maury G, Cambron L, Leroux A, Destin   J, Poirrier R. Mandible behavior in obstructive sleep apnea patients under CPAP treatment. *Open Sleep J*. 2012;5:1-5. <http://hdl.handle.net/2268/129588>

Sobre os autores

Rafaela Garcia Santos de Andrade

Doutoranda. Laboratório do Sono, Departamento de Pneumologia, Instituto do Cora  o, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Vivien Schmeling Piccin

Fisioterapeuta Pesquisadora. Laboratório do Sono, Departamento de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Juliana Araújo Nascimento

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

Fernanda Madeiro Leite Viana

Otorrinolaringologista/Médica do Sono. Laboratório do Sono, Departamento de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Pedro Rodrigues Genta

Médico Assistente. Laboratório do Sono, Departamento de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil; e Pós-Doutorando. Divisão de Medicina do Sono, Brigham and Women's Hospital/Harvard University, Boston (MA) EUA.

Geraldo Lorenzi-Filho

Diretor. Laboratório do Sono, Departamento de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Infected tracheal diverticulum: a rare association with alpha-1 antitrypsin deficiency^{*,**}

Divertículo da traqueia infectado: um caso de associação rara com deficiência de alfa-1-antitripsina

Beatriz Amaral, Sónia Silva, Salvato Feijó

Abstract

Tracheal diverticulum, defined as a benign outpouching of the tracheal wall, is rarely diagnosed in clinical practice. It can be congenital or acquired in origin, and most cases are asymptomatic, typically being diagnosed postmortem. We report a case of a 69-year-old woman who was hospitalized after presenting with fever, fatigue, pleuritic chest pain, and a right neck mass complicated by dysphagia. Her medical history was significant: pulmonary emphysema (alpha-1 antitrypsin deficiency); bronchiectasis; and thyroidectomy. On physical examination, she presented diminished breath sounds and muffled heart sounds, with a systolic murmur. Laboratory tests revealed elevated inflammatory markers, a CT scan showed an air-filled, multilocular mass in the right tracheal wall, and magnetic resonance imaging confirmed the CT findings. Fiberoptic bronchoscopy failed to reveal any abnormalities. Nevertheless, the patient was diagnosed with tracheal diverticulum. The treatment approach was conservative, consisting mainly of antibiotics. After showing clinical improvement, the patient was discharged.

Keywords: Tracheal diseases; Pulmonary emphysema; Diverticulum; alpha 1-antitrypsin deficiency.

Resumo

Divertículos da traqueia são evaginações benignas da parede traqueal e raramente diagnosticados na prática clínica. Podem ser congênitos ou adquiridos, e na maioria dos casos são assintomáticos, sendo tipicamente diagnosticados em estudos post-mortem. Relatamos o caso de uma mulher de 69 anos que foi hospitalizada após apresentar febre, fadiga, dor torácica pleurítica e uma massa cervical à direita complicada por disfagia. Tinha antecedentes pessoais de enfisema pulmonar (deficiência de alfa-1 antitripsina), bronquiectasias e tireoidectomia. Ao exame físico apresentava murmúrio vesicular diminuído, hipofonese cardíaca e um sopro sistólico. Laboratorialmente apresentava marcadores inflamatórios elevados, e uma TC mostrou uma massa aérea, multiloculada na parede direita da traqueia, achados confirmados por ressonância magnética nuclear. Realizou ainda uma fibrobroncoscopia que se revelou normal. Assumiu-se o diagnóstico de divertículo da traqueia. O tratamento proposto foi conservador, consistindo principalmente de antibioticoterapia. Após melhora clínica, a paciente recebeu alta.

Descritores: Doenças da traqueia; Enfisema pulmonar; Divertículo; Deficiência de alfa 1-antitripsina.

Introduction

A tracheal diverticulum is a benign outpouching of the tracheal wall that is rarely diagnosed in routine clinical practice, and there are few reports of cases in the literature. Tracheal diverticula can be single or multiple⁽¹⁻⁹⁾ and can present either as ovoid pedunculated cysts or sessile formations, their longest axis measuring up to 3 cm, communicating with the trachea by channels.⁽⁹⁾ Concerning etiology, tracheal diverticula can represent congenital anomalies of the tracheobronchial tree or acquired

outpouchings from a weakened tracheal wall,^(1,2,4,5,8-10) the two conditions differing mainly in relation to the site of implantation and the histological features of the wall.^(3,6,11) Congenital tracheal diverticula are usually smaller and feature a narrower communication with the trachea than do those that are acquired.^(1-3,5,8,9,11-13) The former are frequently right-sided, occurring 4-5 cm below the vocal cords or a few centimeters above the carina,^(3,4,13-15) and are histologically similar to the

*Study carried out in the Department of Internal Medicine, Northern Lisbon Hospital Center, *Hospital de Santa Maria*, Lisbon, Portugal.

Correspondence to: Beatriz Amaral. Rua Carlos de Oliveira, 8, apartamento 12, Edifício Mozart, CEP 1600-028, Lisboa, Portugal. Tel. 351 914073731. E-mail: beatrizamaral@gmail.com

Financial support: None.

Submitted: 9 April 2014. Accepted, after review: 16 May 2014.

**A versão completa em português deste artigo está disponível em www.jornaldepneumologia.com.br

tracheal wall, comprising respiratory epithelia, smooth muscle, and cartilage, whereas acquired tracheal diverticula are composed exclusively of respiratory epithelia.^(3,11) The lack of cartilage in the acquired form is thought to be due to its origin, because it is caused by increased intraluminal pressure or by the weakening of the structures after surgical procedures,^(10,13) resulting in evagination of the mucous membrane through vulnerable points in the trachea.^(2,3,9,11,12) Therefore, acquired tracheal diverticula can appear at any level, although they typically occur along the right posterolateral wall^(6,16,17) near the thoracic inlet.^(1,2,8)

Tracheal diverticula are usually asymptomatic, and their frequency can therefore be underestimated.^(5,7,18) In most cases, the diagnosis is made on the basis of features observed on X-rays, on CT scans,^(7,16,17) during bronchoscopy,^(13,16) or in autopsies.^(1-3,5-8,11,12,19) Consequently, the reported incidence varies depending on the diagnostic tool used. For example, in a postmortem study, the incidence was estimated to be approximately 1%,^(1,4,6-9,11,13,14) compared with 0.3% in children diagnosed through bronchoscopy.^(7,8,14) However, in a study employing cervical CT, Buterbaugh & Erly estimated that paratracheal air cyst (i.e., tracheal diverticulum) occurs in approximately 3.7% of the population.⁽²⁰⁾

Although infrequent and nonspecific, symptoms can develop in individuals with tracheal diverticulum.⁽³⁾ Because the diverticula usually act as reservoirs for respiratory secretions, they are sometimes associated with chronic cough and can become infected.^(2-5,8,9,11,14) Although less common, dyspnea, dysphagia, dysphonia, recurrent nerve paralysis, cervical neck swelling, hematemesis, and hemoptysis have been described in patients with tracheal diverticula.^(2,8,12) Tracheal diverticulum can also be associated with abnormal pulmonary function and obstructive lung disease,⁽⁷⁻⁹⁾ mainly emphysema,^(4,20) although no relationship between tracheal diverticulum and alpha-1-antitrypsin deficiency has been described to date.

In establishing a diagnosis of tracheal diverticulum, CT plays a fundamental role, providing information concerning the location, origin, and size of the lesion, thus helping distinguish between the congenital and acquired forms. Fiberoptic bronchoscopy, although useful, can yield false-negative results, because it often

misses the communication point with the trachea.^(3,4,6,10,11,14,17)

Various approaches to the treatment of tracheal diverticulum have been described, including surgical resection, endoscopic cauterization, and conservative measures. Most tracheal diverticula are managed conservatively. Surgery is generally reserved for larger diverticula or truly symptomatic presentations with recurrent infections.^(1,3,13) Conservative management with antibiotics, mucolytics, and physiotherapy can be appropriate for asymptomatic, elderly, or debilitated patients.^(2,3,11,14) Here, we describe the case of a patient presenting with symptoms attributed to a tracheal diverticulum.

Case report

A 69-year-old woman presented to the emergency room with a one-week history of fever, fatigue, and pleuritic chest pain. After clinical examination, she was discharged on a one-week course of amoxicillin-clavulanate and azithromycin. Despite the antibiotic therapy, she showed no clinical improvement over the following days, and, rather than getting better, she noticed a painless right neck mass complicated by dysphagia. In addition, detailed history-taking revealed a two-month history of hoarseness with no other associated complaint. Consequently, she was admitted to the hospital.

Her medical history was significant: pulmonary emphysema secondary to alpha-1 antitrypsin deficiency (PiZZ phenotype); bronchiectasis; recurrent pneumonia (at least two episodes per year); a thyroid neoplasm treated surgically (by thyroidectomy) in 2001; hypertension; and a herpes zoster infection. She reported no alcohol abuse or history of smoking. Her usual medications included levothyroxine, valsartan, hydrochlorothiazide, and bisoprolol.

On physical examination, she was afebrile with apparently normal skin. Chest auscultation revealed muffled heart sounds with an apical systolic murmur and diminished breath sounds. The remainder of the examination was unremarkable.

Laboratory tests revealed elevated inflammatory markers (leukocytes at 18,300/μL, with neutrophilia, and C-reactive protein at 31.01 mg/dL) and mild hyponatremia (132 mmol/L). A chest X-ray (at admission) showed a hypertransparent area in the upper mediastinum (Figure 1), and a CT scan of the chest (performed 10 days after admission)

showed an air-filled multilocular mass measuring 3.5×2.5 cm, with no evidence of infection, in the right wall of the trachea, near the apex of the lung (Figure 2). The CT scan also confirmed the pulmonary insufflation, panacinar emphysematous lesions, and bronchiectasis described in previous examinations. Other than hyperemia, fiberoptic bronchoscopy revealed no abnormalities, showing no unequivocal communication with the tracheal lumen. Nevertheless, a diagnosis of tracheal diverticulum was proposed. A cervical magnetic resonance imaging (MRI) scan confirmed the cystic image and the resolution of the infection (Figure 3).

After a 14-day course of meropenem and vancomycin, the patient showed clinical improvement. Her inflammatory markers returned to normal values, and she was discharged from the hospital.

Discussion

The scarcity of reports on tracheal diverticulum is due partly to its rarity and partly to the nonspecific nature of its symptoms, which tends to hinder the diagnosis.^(2-5,8,9,11,14) Tracheal diverticula are usually reported after the development of complications or in postmortem examinations.^(1,4,6-9,11,13,14) The largest case series, reported by Goo et al.,⁽¹⁰⁾ consisted of 64 confirmed cases.

Here, we have reported a case of a tracheal diverticulum associated with respiratory tract infection, a right cervical mass, dysphagia and a two-month history of hoarseness. The patient had a history of recurrent respiratory infections and chronic pulmonary disease, specifically emphysema, which is known to be associated with tracheal diverticulum. However, to our knowledge, this is the first report of alpha-1 antitrypsin deficiency in a patient with tracheal diverticulum. It seems obvious that this was a case of acquired tracheal diverticulum, given the presence of emphysema and the history of thyroidectomy, which could have created weak points in the cervical anatomy, increasing the propensity to develop diverticula. In addition, although we did not perform a histological examination to confirm this hypothesis, the location of the tracheal diverticulum was that most often reported for the acquired form.^(1,2,8)

The treatment approach to tracheal diverticulum varies according to the age of the patient, the clinical presentation, and the presence of comorbidities. Surgical resection is



Figure 1 – Chest X-ray at admission, showing a hypertransparent area in the upper mediastinum.

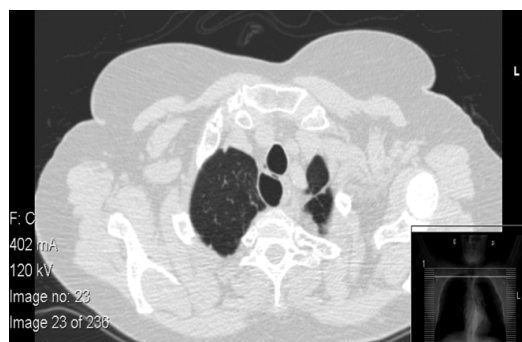


Figure 2 – A CT scan of the chest at 10 days after admission, showing an air-filled multilocular mass (3.5×2.5 cm), with no evidence of infection, in the right wall of the trachea, near the apex of the lung.

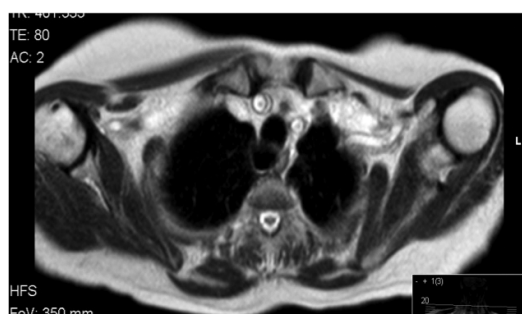


Figure 3 – Cervical magnetic resonance imaging at 10 days after admission, showing the cystic image and the resolution of the infection.

typically reserved for younger, highly symptomatic patients, whereas older patients, especially those with comorbidities, are treated conservatively.⁽¹²⁾ In the case presented here, the patient received conservative treatment. Her history of recurrent infection (and consequent antibiotic courses) was probably responsible for the lack of response

to the initial treatment and the subsequent requirement to switch to broad-spectrum antibiotics. Although the definitive diagnosis was infected tracheal diverticulum, the CT and MRI, while still showing the air cyst, indicated resolution of the infection, because they were both performed after at least 10 days of treatment with antibiotics. The fiberoptic bronchoscopy missed the point of communication with the trachea and was not very helpful in the diagnosis, as has been previously reported.^(3,4,6,10,11,14,17)

In conclusion, tracheal diverticula are mostly asymptomatic and frequently go undiagnosed. When symptomatic, the approach to treatment should be tailored to the patient. In many cases, as in the one reported here, conservative treatment is indicated, although a surgical approach can be considered in patients who do not respond to clinical treatment.

References

- Monroe MM, McLean M, Gross ND. Infected tracheal diverticulum presenting as a cervical abscess Laryngoscope. 2013;123(7):1583-7. <http://dx.doi.org/10.1002/lary.23978>
- Smelley CL, Bowen R, Nathan CO. Intermittently symptomatic tracheal diverticulum: a case of a rare clinical phenomenon. Ear Nose Throat J. 2011;90(9):E10-2.
- Soto-Hurtado EJ, Pe-uela-Ruiz L, Rivera-Sánchez I, Torres-Jiménez J. Tracheal diverticulum: a review of the literature. Lung. 2006;184(6):303-7. <http://dx.doi.org/10.1007/s00408-006-0010-7>
- Waite S, Sharma A, Machnicki S. Right paratracheal air cyst/tracheal diverticulum. Appl Radiol. 2003;32(8):
- Shah M, Joshi JM. Tracheal Diverticulum. Indian J Chest Dis Allied Sci. 2012;54(1):39-40.
- Han S, Dikmen E, Aydin S, Yapakci O. Tracheal diverticulum: a rare case of dysphagia. Eur J Cardiothorac Surg. 2008;34(4):916-7 <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejcts.2008.06.022>
- Haghi Z, Towhidi M, Fattahi H, Lari SM. Right paratracheal air cyst (tracheal diverticulum). Respir Care. 2009;54(10):1409-11.
- Sharma BG. Tracheal diverticulum: a report of 4 cases. Ear Nose Throat J. 2009;88(1):E11.
- Ortega HA, Vega NA, Comparini J, Carmo LV, Pereira, LP. Doença cística traqueobrônquica. J Pneumol. 2001;27(6):349-54. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-35862001000600010>
- Charest M, Sirois C, Carter Y, Rousseau J. Infected tracheal diverticulum mimicking an aggressive mediastinal lesion on FDG PET/CT: an interesting case with review of the literature. Br J Radiol. 2012;85(1009):e17-21. <http://dx.doi.org/10.1259/bjr/32814390>
- Kokkonouzis I, Haramis D, Kornezos I, Moschouris H, Katsenos S, Bouchara S. Tracheal diverticulum in an asymptomatic male: a case report. Cases J. 2008;1(1):181. <http://dx.doi.org/10.1186/1757-1626-1-181>
- Danielson GP, Jedlovsky V, Landigran GP. Tracheal diverticulum: a rare finding in a patient with worsening chronic cough. Ear Nose Throat J. 2008;87(8):474-5.
- Agustí EB, Vecina VM, Figuerola CR, Gaspá MM. Tracheal diverticulum: a case report. Acta Otorrinolaringol Esp. 2007;58(6):278-9. [http://dx.doi.org/10.1016/S2173-5735\(07\)70349-6](http://dx.doi.org/10.1016/S2173-5735(07)70349-6)
- Pinot D, Breen D, Peloni JM, Gaubert JY, Dutau H, Vervloet D. An incidental finding in a 34-year-old male under investigation for haemoptysis. Diagnosis: The radiological and endoscopic images demonstrate a complex defect along the posterior tracheal wall consistent with acquired tracheal diverticulum. Eur Respir J. 2009;33(5):1227-9. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00131908>
- Elicora A, Liman ST, Topcu S, Akgul AG. Congenital tracheal diverticulum seen in adult age. Eur J Cardiothorac Surg. 2012;41(6):1399. <http://dx.doi.org/10.1093/ejcts/ezr264>
- Rahalkar MD, Lakhkar DL, Joshi SW, Gundawar S. Tracheal diverticula-report of 2 cases. Indian J Radiol Imaging. 2004;14(2):197-8.
- Soto PC, Congregado M, Loscertales J. Divertículo traqueal adquirido como causa de intubación orotraqueal complicada. Arch Bronconeumol. 2012;48(2):64-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2011.09.006>
- Djamouri F, Le Pimpec Barthes F, Pheulpin G, Grignet JP, Carnot F, Riquet M Air-filled cysts of tracheal origin: nosological problems and actual frequency [Article in French]. Rev Mal Respir. 2002;19(4):523-6.
- Teh BM, Hall C, Kleid S. Infected tracheocoele (acquired tracheal diverticulum): case report and literature review. J Laryngol Otol. 2011;125(5):540-5. <http://dx.doi.org/10.1017/S0022215110003026>
- Buterbaugh JE, Erly WK. Paratracheal air cysts: a common finding on routine CT Examinations of the cervical spine and neck that may mimic pneumomediastinum in patients with traumatic injuries. AJNR Am J Neuroradiol. 2008;29(6):1218-21. <http://dx.doi.org/10.3174/ajnr.A1058>

About the authors

Beatriz Amaral

Physician. Department of Internal Medicine, Northern Lisbon Hospital Center, *Hospital de Santa Maria*, Lisbon, Portugal.

Sónia Silva

Pulmonologist. Santarém Hospital, Santarém, Portugal.

Salvato Feijó

Pulmonologist. Northern Lisbon Hospital Center, *Hospital de Santa Maria*, Lisboa, Portugal.

Letter to the Editor

A six-minute step test protocol for the investigation of dyspnea

Um protocolo de teste do degrau de seis minutos para a investigação de dispneia

Aline Aparecida Simsic, Ada Clarice Gastaldi, José Baddini-Martinez

To the Editor:

Dyspnea is a common symptom and a major contributor to poor quality of life in respiratory disease.^(1,2) Although the ideal approach to alleviate dyspnea is the treatment of its primary etiology, there are situations in which this symptom persists regardless of the best available therapies.

Since no highly effective pharmacological agents against dyspnea per se are currently available, the search for new drugs should be a priority.⁽¹⁾ Studies aimed at investigating the physiological aspects of dyspnea usually demand complex methodology, including central nervous system imaging and cardiopulmonary exercise tests. Although these methods will always be necessary to characterize mechanisms of action and physiological effects of new anti-dyspnea drugs, the selection of promising agents might be made faster and less expensive with the use of simpler methodologies.

Step tests have been used with healthy subjects, and many protocols have been adapted for those with cardiopulmonary disease.⁽³⁻⁵⁾ These tests require little space and are suitable to obtaining continuous cardiac and symptom monitoring in a simple way.

We have developed a six-minute step test (6MST) protocol aiming at obtaining consistent and reproducible dyspnea responses in patients with COPD. The institutional review board approved the study. We included 16 patients (14 men; mean age = 64.3 ± 8.1 years; $FEV_1 = 37.6 \pm 14.5\%$; $FEV_1/FVC = 42.4 \pm 10.3\%$; oxyhemoglobin saturation = $94.9 \pm 2.2\%$), who made three visits to the laboratory. The mean time intervals between visits 1 and 2 and between visits 2 and 3 were, respectively, 4.8 ± 3.1 days and 5.5 ± 2.1 days. The subjects stepped up on and down from a 20-cm-high wooden bench in a self-paced rhythm for 6 min. Monitoring included pulse oximetry and dyspnea scores (employing

a numeric scale ranging from 0 to 10) every 2 min. The volunteers performed two tests in the initial visit, 30 min apart. The highest number of steps climbed in that visit was employed for calculating the speed to be applied in additional evaluations. A computer-based, sound emitting electronic metronome paced the rhythm of the other tests. The patients randomly received either inhaled placebo or an inhaled dose of albuterol (200 mg) 20 min prior to the 6MSTs in visits 2 and 3. Because the scores of dyspnea at rest exhibited some variation, corrections were made by subtracting the scores at 2, 4, 6 and 8 min from the baseline value.

Dyspnea scores were similar in visit 1 and after the use of inhaled placebo (Figure 1). Albuterol significantly decreased the dyspnea scores during exercise. There were no significant differences in the comparisons between HRs measured after the use of placebo and albuterol. However, HRs in visit 1 6MST were higher than were those observed after the use of placebo at 4 min and after the use of albuterol at 6 min. The last findings may be explained by the self-paced trait of the initial test. The use of a metronome during visits 2 and 3 most probably led to a more homogeneous distribution of the efforts throughout the test.

The 6MST protocol for the investigation of dyspnea was easily performed and well tolerated by the patients. The procedures are simple, are inexpensive, and induce dyspnea in a reproducible fashion. In addition, this method allows the introduction of additional monitoring, such as ventilatory parameters and oxygen consumption measurements, if necessary. The present protocol has the potential to become a useful tool for investigating anti-dyspnea interventions in clinical practice.

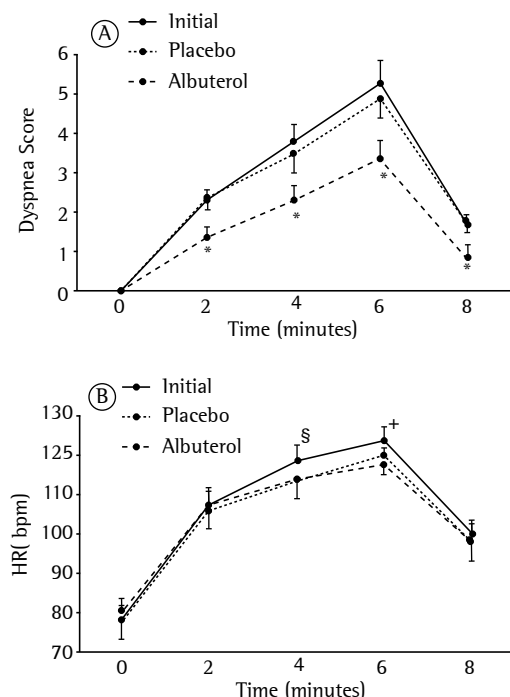


Figure 1 – Results of the 6MST protocol for the investigation of dyspnea obtained from 16 stable COPD patients. In A, dyspnea scores In B, HR in bpm. *^s $p < 0.05$ initial test vs. use of placebo. * $p < 0.05$ initial test vs. use of albuterol. ANOVA and Tukey's post hoc test.

Aline Aparecida Simsic
Master's Student, University of São Paulo at Ribeirão Preto School of Medicine, Ribeirão Preto, Brazil

Ada Clarice Gastaldi
Professor, Graduate Program in Clinical Medicine, University of São Paulo at Ribeirão Preto School of Medicine, Physical Therapy Course, Ribeirão Preto, Brazil

José Antônio Baddini-Martinez
Associate Professor, University of São Paulo at Ribeirão Preto School of Medicine, Ribeirão Preto, Brazil

References

1. Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, Banzett RB, Manning HL, Bourbeau J, et al. An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(4):435-52. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201111-2042ST>
2. Martinez TY, Pereira CA, dos Santos ML, Ciconelli RM, Guimarães SM, Martinez JA. Evaluation of the short-form 36-item questionnaire to measure health-related quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2000;117(6):1627-32. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.117.6.1627>
3. Andrade CH, Cianci RG, Malaguti C, Corso SD. The use of step tests for the assessment of exercise capacity in healthy subjects and in patients with chronic lung disease. *J Bras Pneumol*. 2012;38(1):116-24. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132012000100016>
4. Dal Corso S, Duarte SR, Neder JA, Malaguti C, de Fuccio MB, de Castro Pereira CA, et al. A step test to assess exercise-related oxygen desaturation in interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2007;29(2):330-6. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00094006>
5. Dal Corso S, de Camargo AA, Izbicki M, Malaguti C, Nery LE. A symptom-limited incremental step test determines maximum physiological responses in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 107(12):1993-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2013.06.013>

O objetivo da preservação dos nervos intercostais na toracotomia

Preserving the intercostal nerves as a goal in thoracotomy

Roberto de Menezes Lyra

Ao Editor,

Avaliar e quantificar clinicamente a dor no pós-operatório imediato não é uma tarefa fácil *per se*; por isso, li com bastante entusiasmo o manuscrito de Marchetti-Filho et al.,⁽¹⁾ que descreve o papel da preservação do nervo intercostal no controle da dor aguda pós-toracotomia. Portanto, faremos alguns comentários a respeito dessa técnica.

Certamente, o cirurgião torácico tem que saber lidar tanto com a dor aguda quanto com a dor crônica após a toracotomia. No passado, a dor neuropática ocorria em aproximadamente 50% dos pacientes, sendo geralmente leve ou moderada. No entanto, estima-se que a dor persista em 5% dos casos, levando à incapacitação. Nesses casos, a TC de tórax com reconstrução tridimensional do arcabouço costal tem sido usada na conduta terapêutica para uma possível indicação de neurectomia intercostal.⁽²⁾

Atualmente, com o objetivo de diminuir a incidência de dor aguda e crônica após a toracotomia, devemos empregar e validar as técnicas cirúrgicas que propõem preservar e poupar os nervos intercostais de lesões.⁽³⁾

Nos cuidados iniciais com o arcabouço ósseo, após a toracotomia ampla, a abertura do espaço intercostal com o afastador de Finochietto deve ser lenta e gradual de modo a evitar fratura(s) costal(is). Entretanto, subitamente, a abertura pode superar a resistência da(s) costela(s), provocando sua fratura em um ou mais pontos. Quando ocorre fratura da(s) costela(s), é possível que também ocorra a secção do feixe vasculonervoso tanto da costela superior quanto da costela inferior. Essas lesões podem ocasionar parestesia e nevralgia crônica no pós-operatório.

Igualmente, a abertura com o afastador de Finochietto é por si traumática, pois esmaga, por um longo período de tempo, o feixe vasculonervoso da costela superior. Para evitar essa compressão do nervo intercostal, foi proposta a dissecação “em

tenda” de retalho intercostal antes da colocação do afastador.⁽⁴⁾

No passado, a sutura circuncostal para a aproximação das costelas foi muito utilizada no fechamento das toracotomias. Entretanto, frequentemente ocasionava dor neuropática devido à lesão por compressão do fio de sutura que laça o feixe vasculonervoso da costela inferior.

Na atual estratégia de preservar o nervo intercostal, alguns cuidados devem ser observados no fechamento da toracotomia. Para isso, tem-se empregado suturas de aproximação das costelas com:

- Suturas transósseas ou transcostais
- Suturas transperiosteas⁽⁵⁾
- Suturas pericostais, ou seja, no espaço virtual existente entre o periosteio e o feixe vasculonervoso⁽⁶⁾

Usualmente, empregam-se três pontos separados para a síntese de uma toracotomia ampla. Entretanto, quando houver fraturas costais, é necessário um ou mais pontos cirúrgicos de modo a estabilizar e alinhar os fragmentos costais. O fio empregado deve ser preferencialmente do tipo absorvível de poliglactina. Em geral, recomenda-se um fio grosso número 1 em dupla passada em alça, formando um “U”; dessa forma, o fio torna-se mais resistente, ou seja, um fio número 1 duplo.

Descreveremos, a seguir, a técnica de sutura que usa o espaço virtual existente entre o periosteio e o feixe vasculonervoso na costela inferior.

A agulha do fio absorvível de sutura número 1 é transpassada para o interior da cavidade torácica acima do bordo superior da costela cranial à toracotomia. Recolhe-se a agulha no interior da cavidade com o porta-agulha e puxa-se o fio até atingir a metade do seu comprimento.

Retorna-se então a agulha para o interior da cavidade, e, fazendo o caminho inverso, transpassa-se a agulha para o exterior da parede torácica por um ponto muito próximo ao da

entrada da agulha. Com isso se obtém um ponto em formato de “U”, ou seja, um fio número 1 duplo e mais resistente. Retira-se a agulha, e as pontas do fio são reparadas com uma pinça Kelly reta.

A alça do fio que está no interior da cavidade torácica é tracionada ao exterior da cavidade e lançada na pinça Kelly reta de modo que o fio duplo seja dividido na sua metade.

Esse procedimento é repetido, em separado, com todos os outros dois ou três fios necessários ao fechamento da toracotomia, finalizando esse tempo cirúrgico.

No bordo inferior da costela caudal à toracotomia, procede-se uma dissecação romba com uma pinça Halstead curva de modo a transpassar a sua ponta para o interior da cavidade torácica (Figura 1). A dissecação romba é realizada no diminuto espaço virtual entre o periósteo (extraperiostal e pericostal) e o feixe vasculonervoso. Isso evitará a lesão do feixe vasculonervoso, que ficará posicionado externamente ao ponto do fio de sutura.

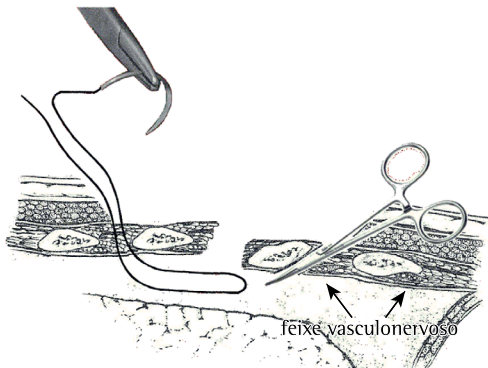


Figura 1 – Manobra preparatória de síntese da toracotomia, usando-se a dissecação romba do espaço virtual entre a costela inferior e o feixe vasculonervoso de modo que o fio de sutura transpasse a parede torácica sem laçar o nervo intercostal, quando do fechamento da toracotomia.

Pequenos sangramentos da dissecação romba são revisados e a hemostasia é atingida ainda nessa fase.

Com uma pinça de dissecação, a alça do fio é apresentada às pontas da pinça Halstead curva, sendo pinçada e puxada do interior para o exterior da cavidade torácica. Essa manobra é repetida com todos os fios transpassados.

A seguir, cada um dos fios duplos são firmemente apertados e atados com nó de cirurgião. A tração aplicada não deve causar o encostamento ou o acavalamento das costelas amarradas. Após serem cortadas as sobras dos fios, inicia-se o fechamento dos planos musculares e o fechamento completo da toracotomia.

Roberto de Menezes Lyra

Médico Cirurgião Torácico. Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo, São Paulo, (SP) Brasil

Referências

1. Marchetti-Filho MA, Leão LE, Costa-Junior Ada S. The role of intercostal nerve preservation in acute pain control after thoracotomy. *J Bras Pneumol*. 2014;40(2):164-70. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132014000200010>
2. Strebel BM, Ross S. Chronic post-thoracotomy pain syndrome. *CMAJ*. 2007;177(9):1027. <http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.061196>
3. García-Tirado J, Rieger-Reyes C. Suture techniques of the intercostal space in thoracotomy and their relationship with post-thoracotomy pain: a systematic review. *Arch Bronconeumol*. 2012;48(1):22-8.
4. Cerfolio RJ, Bryant AS, Maniscalco LM. A nondivided intercostal muscle flap further reduces pain of thoracotomy: a prospective randomized trial. *Ann Thorac Surg*. 2008;85(6):1901-6; discussion 1906-7.
5. Teixeira JP. Ressecções Pulmonares. In: Grey JM, Rodrigues A, Machado AV, editors. *Princípios de Cirurgia*, vol 2. Rio de Janeiro: FENAME; 1982. p. 156-97.
6. Lyra RM. Toracotomia: princípios cirúrgicos na síntese do intercosto [monograph on the Internet]. São Paulo: Sociedade Brasileira de Cirurgia Torácica; 2009 [cited 2014 May 17]. [Adobe Acrobat document, 3p.]. Available from: http://www.sbct.org.br/pdf/e_jbct/2_edicao/04.pdf

Índice Remissivo

Índice remissivo de assuntos do volume 40 (1-6), 2014

A

Abandono do hábito de fumar.....	286
Adesão à medicação	487
Administração por inalação	599
Algoritmos.....	21
Alveolite alérgica extrínseca	183
Analgesia	164
Análise espacial	543
Anemia	403
Anticorpos monoclonais humanizados/efeitos adversos.....	77
Antidepressivos de segunda geração/toxicidade.....	313
Antirreumáticos.....	77
Apneia do sono tipo central.....	574
Apneia do sono tipo obstrutiva.....	658
Articulações.....	175
Artrite reumatoide	77
Asma.....	513, 552, 599, 617
Asma/classificação	171
Asma/diagnóstico	591
Asma/mortalidade.....	364
Asma/prevenção e controle	171, 487, 591
Asma/terapia	13, 364, 487
Aspiração respiratória	643
Atividades cotidianas.....	504

B

Bem-estar da criança.....	259
Biópsia guiada por imagem.....	380
Broncodilatadores.....	111, 599
Bronquiolite obliterante	626
Bronquite	82, 552

C

Camundongos	411
Capacidade inspiratória	111
Capacidade vital.....	128
Cardiomiopatia dilatada	313
Cardiopatias congênitas	82
Cateterismo cardíaco	609
Células endoteliais	373
Cirurgia torácica.....	389, 535
Citocinas.....	425
Complicações pós-operatórias.....	21
Comportamento do adolescente	634
Conhecimentos, atitudes e prática em saúde.....	102

Controle de doenças transmissíveis.....	543
Corantes azur.....	250

D

Deficiência de alfa 1-antitripsina.....	669
Derrame pleural	425
Desinfecção	119, 403
Diagnóstico tardio	279
Disfunção ventricular esquerda.....	609
Distrofia muscular de Duchenne.....	128
Divertículo.....	669
Doença aguda	495
Doença pulmonar obstrutiva crônica 38, 111, 222, 373, 504, 513	
Doença pulmonar obstrutiva crônica/diagnóstico	30
Doença pulmonar obstrutiva crônica/epidemiologia	30, 495
Doença pulmonar obstrutiva crônica/prevenção & controle	229
Doença pulmonar obstrutiva crônica/terapia	229
Doenças da traqueia.....	669
Doenças neuromusculares	528, 626
Doenças profissionais	429
Doenças pulmonares intersticiais.77, 304, 313	
Dor aguda	389
Dor pós-operatória	164

E

Educação de graduação em medicina.....	102
Efeitos psicossociais da doença	61
Elementos de resposta antioxidante	238
Embolia pulmonar	38
Empiema pleural.....	69
Enfisema.....	46, 304
Enfisema pulmonar.....	669
Eosinofilia pulmonar	552
Equipamentos e provisões.....	46
Escarro\análise	250
Escarro\citologia	250
Esclerose amiotrófica lateral	443
Espirometria	30
Estado nutricional.....	269
Esteroides	599
Estresse oxidativo	411
Estresse psicológico	634
Exercícios respiratórios	626

Expectativa de vida.....61

F

Falha de equipamento..... 294
Fator de von Willebrand..... 373
Fatores de risco..... 38, 73, 364, 617
Ferro 403
Fibrose cística 119, 521, 626
Fibrose pulmonar..... 304
Força muscular..... 521

G

Genes supressores de tumor..... 429
Glucocorticoides 183, 238
Gravidez de gêmeos..... 244
Gravidez 244

H

Hábito de Fumar.....564, 634
Hábito de fumar/prevenção & controle..... 102
Hipertensão pulmonar 304, 421, 609
Hipoventilação 443
HIV 148, 155
Hospitalização.....279, 495

I

Imunidade 269
Inaladores de pó seco..... 13, 513
Inaladores dosimetrados..... 13, 513
Infecções pneumocócicas69
Inflamação 411
Insuficiência respiratória327, 443, 458
Interações ervas-drogas.....313
Interferon gama 188
Interleucina-1 421

L

Lavado broncoalveolar/diagnóstico 643
Lavagem broncoalveolar..... 183

M

Malformação de Arnold-Chiari..... 574
Máscaras.....294, 658
Mecânica respiratória..... 244
Medicina baseada em evidências 552
Medicina de emergência..... 279
Mesotelioma..... 429
Metanálise 552
Metilprednisolona 238
Modalidades de fisioterapia55
Modelos animais de doenças.....46

Monitorização transcutânea dos gases sanguíneos 222
Monocrotalina..... 421
Músculos 175

N

Nebulizadores e vaporizadores..... 119
Neoplasias de cabeça e pescoço..... 286
Neoplasias pulmonares.....21
Nicotina..... 564
Nódulo pulmonar solitário 380

O

Obesidade/complicações..... 134
Oncogenes..... 429
Osso e Ossos..... 175

P

Peroxidação de lipídeos..... 238
Pneumonia associada à ventilação mecânica 643
Pneumonia pneumocócica69
Pneumopatias/etiologia..... 134
Pneumotórax.....6
Poluição do ar em ambientes fechados..... 259
Poluição por fumaça de tabaco46, 411
Prednisona..... 552
Pressão positiva contínua nas vias aéreas . 658
Prevalência617
Procedimentos cirúrgicos torácicos.....6
Produtos do tabaco 102, 564
Protocolos clínicos..... 229
Pulmão 238

Q

Qualidade de vida 213, 591
Questionários 171, 213

R

Reação a corpo estranho 535
Readmissão do paciente Inflamação..... 495
Readmissão do paciente73
Recomendações..... 327, 458
Rejeição de enxerto 425
Resistência a medicamentos..... 155
Respiração artificial 55, 652
Respiração com pressão positiva..... 294

S

Sarcoidose 175
Segurança de equipamentos 294
Selênio..... 269

Simulação por computador	652
Sinais e sintomas respiratórios	259
Sistema respiratório	411
Solução salina hipertônica	82
Sono	443

T

Técnicas de diagnóstico molecular	148
Técnicas de exercício e de movimento	521
Técnicas de sonda molecular	148
Técnicas de sutura	389
Tempo para o tratamento	279
Terapia respiratória	55, 128, 528
Terapias complementares	128
Teste de esforço	111, 222
Testes de função	
respiratória	134, 244, 521, 528
Testes de função respiratória/diagnóstico	397
Testes de função respiratória/estatística e	
dados numéricos	397
Tolerância ao exercício	111, 504
Tomografia	380
Tomografia computadorizada espiral	535
Toracotomia	164
Tosse	213, 528, 626
Toxicidade de drogas	313
Traduções	213

Transdução de sinal	429
Transplante de pulmão	425
Transtorno por uso de tabaco	286
Tuberculose	142, 148, 269, 279
Tuberculose extensivamente	
resistente a drogas	142
Tuberculose pulmonar	403
Tuberculose pulmonar/mortalidade	543
Tuberculose resistente a	
múltiplos medicamentos	142, 188
Tuberculose/diagnóstico	155
Tuberculose/epidemiologia	61

U

Ultrassonografia	6
Unidades de terapia intensiva	55, 73

V

Vacina BCG	188
Valores de referência	397
Ventilação com pressão	
positiva intermitente	443
Ventilação Mecânica	327, 458
Ventilação não invasiva	294, 574, 652
Ventiladores mecânicos	294
Volume expiratório forçado	128

Índice Remissivo

Índice remissivo de autores do volume 40 (1-6), 2014

A

Acencio MMP	421
Achcar JA	634
Acquadro C.....	211
Afonso Júnior JE	425
Agosti MR.....	69
Algranti E	89
Almeida AA.....	286
Almeida FM.....	421
Almeida MB.....	521
Almeida PC.....	269
Alves EM	46
Alves Jr JL.....	609
Amado VM	327
Amaral B.....	669
Amato MBP.....	327
Amorim CA.....	582
Amorim FF	327
Amorim PB.....	504
Andrade RGS.....	658
Anjos JCFV	643
Antilla M	599
Antonangelo L	425
Anwar Hasan Siddiqui	244
Aquil Ahmad	244
Araújo AJ.....	286
Araujo Neto CA.....	535
Arcêncio RA.....	543
Assis L.....	586
Assis LVM	429
Assunção MSC.....	327
Assunção SNF	134
Athanazio RA	77
Ayala SG.....	69

B

Baddini-Martinez J.....	634, 673
Baldi BG	77, 304
Bandeira CM	286
Barbas CSV	327
Barbosa EA.....	643
Barbosa-de-Oliveira VA	46
Barlascini C	6
Barreto LBPF.....	148
Barros LS	652
Bártholo TP.....	373
Bastos ML.....	134
Bayles A.....	211

Bei He.....	495
Belló-Klein A.....	238
Benedetto IG.....	564
Benguigui Y.....	69
Berezin EN	69
Bertoldi AD.....	513
Berton DC.....	111
Beyza Doganay	38
Boeno FP.....	222
Bomfim KD.....	69
Bonilha AG	634
Borges INK	73
Braga JU.....	155
Brandileone MCC.....	69
Bravim BA	327
Brown JE.....	443
Bussacos MA	102
Buzo HV	46

C

Camargo J	450
Camargo PCLB	425
Camargo SM.....	450
Camargos PAM.....	69
Campos RC.....	269
Cardoso A.....	69
Cardoso J	183
Cardoso LV	380
Cardoso M.....	259
Cardoso MN	171
Cardoso MRA	69
Cardoso PFG	238
Carlos SP	411
Caruso P	325
Carvalho CRF.....	128, 504
Carvalho CRR	1, 677
Carvalho I.....	183
Carvalho LMR.....	92
Carvalho-Pinto RM	504
Casagrande ST	69
Caser EB	327
Castro F.....	599
Cavalcanti AB.....	327
Cavazzana Júnior M.....	46
Chate RC.....	196
Chiappa AMG	411
Chiappa GRS	411
Chong-Neto HJ.....	171

Chun Chang	495
Coelho MC.....	69
Coelho RCP	364
Coradín H.....	69
Cordeiro CR.....	589
Cordoni PK.....	111
Corine Taniguchi.....	327
Corrêa RA	643
Cosiglio R	69
Costa AFCB	193
Costa AN	77, 304
Costa CH	373
Costa EL	327
Costa ELV.....	294
Costa Jr AS.....	579
Costa S	313
Costa-Junior AS.....	164
Cruz AA	207, 599
Cukier A.....	504

D

Dalcin PTR.....	13, 279
Daltro CHC	134
Damasceno MCP.....	327
Damasceno MPCD.....	327
David CMN.....	327
Delogo KN.....	269
Derya Hosgün.....	38
Desanka Dragosavac	327
Dias AS	55, 411
Dias BA.....	609
Dias N.....	313
Dias OM.....	77, 304
Diaz-Abad M.....	443
Diniz LMO	188
Drummond M.....	652
Duarte AAO	397
Duarte ACM.....	327
Duarte PAD	327

E

Eid RC.....	327
Emmerich JC.....	327
Escuissato DL	193, 535
Esquivel RM.....	364
Evrin Eylem Akpınar	38
Ewa Cichocka-Jarosz	82

F

Faresin SM.....	21
Faria CA.....	46
Farias AMC.....	327

Feijó S	669
Felicetti JC	450
Felisbino MB	213
Feris-Iglesias J.....	69
Fernandes AGO	364
Fernandes C	609
Fernandes FLA	102, 504
Ferrari-Bravo M.....	6
Ferreira AJ.....	313
Ferreira AJCG	92
Ferreira AMC	259
Ferreira JC.....	327
Ferreira MBC	238
Ferreira PG	313
Ferreira PGS	92
Ferreira SC.....	250
Ferrer GCN.....	61
Ferrer KT	61
Ferrero F.....	69
Figueiredo FAF.....	582
Fish J	591
Fish J	487
Fiss E	111
Fogaça HR.....	617
Folador J	579
Folgosa E.....	142
Forgiarini Junior LA.....	55, 411
Franceschini J	196
Franco CB.....	521
Franco F	313
Franco PA.....	364
Frei F	46
Freitas-Souza L	69

G

Galas FRBG.....	327
Gama AMC	327
Garcia DO	119
Garcia MCC	543
Gastaldi AC.....	673
Gatto P.....	6
Gavilanes F.....	609
Gazzotti MR	30, 487, 564, 591
Genta PR.....	658
Gerson Cipriano Jr	411
Giacomelli IL	229
Gil FSM.....	319
Gimenez A.....	397
Glowacka E.....	82
Gökçe Kaan Ataç.....	38
Gonçalves AJ	286
Gonçalves J	250

Gonçalves-Tavares M.....	213
Gonzalez N.....	69
González-García M.....	97
Graciano T.....	411
Grenon S.....	69
Grutcki DM.....	13
Grzegorz Lis.....	82
Guardia RC.....	46
Guimarães MD.....	448
Guimarães T.....	188
Gülhan M.....	38

H

Hajjar LA.....	327
Hochegger B.....	448
Hoette S.....	609
Hoffmeister MC.....	564
Holanda MA.....	327
Hong Zhu.....	495
Huf G.....	148

I

Irion K.....	450
Ísola AM.....	327
Isoldi MC.....	429
Issa JS.....	99

J

Jacomelli M.....	327
Jardim CVP.....	325, 609
Jardim JR.....	30, 487, 591
Jentzsch NS.....	322
Jesus RF.....	327
Juliani RCTP.....	119
Juniper E.....	211
Just E.....	69

K

Kairalla RA.....	77, 327
Kawano-Dourado L.....	86
Kawassaki AM.....	86
Kay FU.....	196
Kazantzis T.....	579
Knorst MM.....	564
Kozma RH.....	46
Kritski AL.....	155, 269

L

Laporte PP.....	13
Laste G.....	238
Leandro JD.....	389

Leão LEV.....	164, 579
Lemos ACM.....	134
Leocádio Filho G.....	69
Lima KF.....	200
Lima LC.....	200, 319
Lima Netto JC.....	200
Lima PB.....	13
Lombardi EMS.....	102
Lopes FDTQS.....	46
Lopes GM.....	99
Lorenzi-Filho G.....	128, 658
Lourenço MCS.....	148
Luís AS.....	92
Luna CM.....	643
Lyra RM.....	675

M

Macedo SEC.....	513
Macedo-Neto AV.....	203
Machado DM.....	535
Maggi R.....	69
Mahfouz K.....	193
Malbouisson LMS.....	327
Manterola C.....	626
Manzano BM.....	30
March MFBP.....	69
Marchetti-Filho MA.....	164
Marchiori E.....	448
Marchioro J.....	487
Marie SKN.....	128
Marques C.....	69, 574
Marques TBC.....	528
Marson FAL.....	617
Martarena C.....	69
Martins LC.....	327
Martins SR.....	102
Matos GFJ.....	327
Mauad T.....	89
Maurici R.....	552
Mazza BF.....	327
Mazza DDS.....	327
Medeiros GA.....	222
Meirelles GSP.....	535
Menegotto SM.....	13
Menezes AMB.....	30, 513
Mesquita EDD.....	269
Messeder O.....	327
Meyer IV.....	229
Micheletti VCD.....	155
Miranda PDC.....	269
Miranda SP.....	188
Montealegre F.....	487, 591

Moraes ML	269
Morais A	589
Morcillo AM	521
Moreira FF.....	229
Moreira GL	30
Moreira JS.....	155
Moreira MAF	222
Moreschi AH.....	203
Morinaga LTK	609
Müller AF.....	222

N

Nakamura MAM.....	294
Nascimento JA	658
Nascimento OA	30, 487, 591
Nascimento-Carvalho CMC.....	69
Natal-Jorge R.....	652
Naue WS.....	55
Nazah Cherif Mohamad Youssef	327
Nazia Tauheed	244
Ndlovu Nquobile.....	142
Neder JA.....	111
Nemer SN	327
Nesi RT	411
Nessrine A	175
Neves JC.....	528
Nicolini A	6
Ning Shen.....	495
Nobre LF.....	535
Noronha L	193
Nureisha Cadir.....	142

O

Oakes DF	73
Oliveira A.....	21
Oliveira F	69
Oliveira FNG	196
Oliveira HMMG.....	269
Oliveira MG	403
Oliveira MGR	188
Oliveira MM.....	269
Oliveira PD	513
Otsuka M.....	69

P

Pace J	69
Paceli RB	102
Paisani DM	21
Park M.....	327
Pascua CF.....	69
Patricio PD	411
Pazetti R.....	421

Perazzo A	6
Pereira CAC	397
Pereira DAS	77
Pereira e Silva JL.....	535
Pereira FH.....	643
Pereira IG	574
Pereira JR	196
Pereira KAB	421
Pereira RP.....	13
Perez-Padilla R.....	30, 207
Perfeito JAJ.....	21
Perin FA.....	450
Piccin VS	658
Pincelli MP	229
Pinheiro BV	327
Pinto JA.....	188
Pires GM.....	142
Pizzichini E	213
Pizzichini MMM.....	213
Polonio IB	421
Popolin MP	543
Portes LA.....	528
Prada LFL	609
Prado GF	102
Prina E.....	1
Prodomo LPV.....	327

Q

Queiroz CF	134
------------------	-----

R

Rabelo LM.....	171
Rachel Ann Hauser-Davis	269
Ramalho DMP	269
Reed UC.....	528
Regueira M.....	69
Reis MAS	327
Rezende AP	643
Rezende CJ.....	643
Rial MJ	69
Ribeiro AF.....	521
Ribeiro JD.....	617
Ribeiro Júnior HC	134
Ribeiro MO	155
Ribeiro-Paes JT	46
Ribeiro-Paes MJO	46
Rieder MM.....	73
Riedi CA.....	171
Rocha CC.....	250
Rocha MOC	643
Rodrigues MR.....	128
Rodrigues OR	389

Rodrigues RG	327
Rodrigues RS.....	582
Rodrigues-Júnior AL.....	634
Rodríguez I.....	626
Rolla VC.....	148
Romero SB	327
Rosane	203
Rosário N.....	599
Rosário NA	171
Rozov T	521
Rubin A	599
Ruffino-Netto A.....	269, 634
Rufino R.....	373
Ruvinsky R.....	69
Rymkiewicz E	579

S

Saad Junior R.....	196
Saddy F.....	327
Sakae TM.....	552
Salge JM.....	528
Salluh JIF	453
Samano MN	425
Sanches PRS.....	222
Sánchez J	69
Sanchez-Serrano A.....	574
Sandra Justino	327
Sant'Anna CC	69
Santaella DF.....	128
Santos RS	196
Santos UP.....	102
Santos-Neto M.....	543
Saueressig MG.....	203
Schettino G	455
Schmidt Júnior AF.....	389
Schwarz P.....	203
Scuarcialupi MEA.....	111
Seelig SC.....	200
Serdar Akpınar	38
Serpa Neto A.....	327, 458
Shailendra Kapoor.....	96
Sheba Gitta	142
Sicchieri MP	634
Silva BS.....	421
Silva DR	279
Silva E.....	327, 574
Silva Filho LVRF.....	119
Silva GS	327
Silva Júnior DP	222
Silva LP.....	279
Silva RM	61
Silva S.....	669

Silveira TRS	543
Simsic AA.....	673
Slaets AFF.....	389
Soares MR	397
Solé D.....	617
Sorte NCB.....	134
Soto-Quiroz M	207
Souza CT	411
Souza Júnior AS.....	380
Souza R	325, 609
Souza RC	21, 229
Souza-Machado A.....	364
Souza-Machado C.....	364
Squassoni SD.....	111
Stanzani F	21
Steidle LJM	213
Stelmach R	207, 599
Succi JE.....	196, 579

T

Tagliaferri P	69
Talaia P	652
Taoufik H	175
Tavares M.....	327
Tavares MA.....	319
Teixeira BCA.....	193
Teixeira PJZ.....	327
Teixeira RHOB	425
Teles JMM.....	327
Terra-Filho M.....	102
Toledo DO	327
Toro AADC	617
Torres A.....	1
Torres AS.....	574
Torres F	69
Torres ILS	238
Torres RL.....	238
Toufen Júnior C.....	327
Traebert J	61
Trajano ALC	196
Trevisol DJ.....	552
Tucci MR	294
Tura MT	69

U

Urszula Jedynak-Wasowicz	82
--------------------------------	----

V

Vale JM	574
Valença S.....	411
Valiatti JLS	327
Vargas MAO	327

Veloso VG.....	148
Viana FML.....	658
Vianna AOA.....	327
Victorino JA	327
Vieira SRR.....	55

W

Wehrmeister FC.....	513
Wender OCB.....	203
Westphal FL	200

X

Xiang Han	495
-----------------	-----

Y

Yaekashi ML.....	389
------------------	-----

Yahong Chen.....	495
Yamamura M.....	543
Yamashita C	46

Z

Zahra AF.....	175
Zambon MP	521
Zanetti G	448
Zanoteli E.....	528
Zehra Mohsin	244
Zenteno D	626
Zillmer LR.....	591
Zimmermann CT	250
Zuana AD	119

Relação de Revisores - 2014

Ada Clarice Gastaldi – Universidade de São Paulo – Ribeirão Preto – SP
Adalberto Rezende Santos – Fundação Oswaldo Cruz – Rio de Janeiro – RJ
Adalberto Sperb Rubin – Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – Porto Alegre – RS
Adriana Claudia Lunardi – Universidade de São Paulo – São Paulo – SP
Alberto Cukier – Universidade de São Paulo – São Paulo – SP
Alberto José de Araújo – Universidade Federal do Rio de Janeiro – Rio de Janeiro – RJ
Alcindo Cerci Neto – Universidade Estadual de Londrina – Londrina – PR
Alexandre Melo Kawassaki – Universidade de São Paulo – São Paulo – SP
Alfeu Tavares França – Universidade Federal do Rio de Janeiro – Rio de Janeiro – RJ
Alfredo Nicodemos Cruz Santana – HRAN da Faculdade de Medicina da ESCS – Brasília – DF
Ana Luisa Godoy Fernandes – Universidade Federal de São Paulo – São Paulo – SP
Andre Luis Pereira de Albuquerque – Universidade de São Paulo – São Paulo – SP
André Nathan Costa – Universidade de São Paulo – São Paulo – SP
Antônio Carlos Moreira Lemos – Universidade Federal da Bahia – Salvador – BA
Antonio Paulo Nassar Junior – A.C. Camargo Cancer Center – São Paulo – SP
Antonio Ruffino Netto – Universidade de São Paulo – Ribeirão Preto – SP
Bernardo Henrique Ferraz Maranhão – Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – Rio de Janeiro – RJ
Bruno Hochhegger – Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – Porto Alegre – RS
Bruno Zilberstein – Universidade de São Paulo – São Paulo – SP
Carlos Alberto de Assis Viegas – Universidade de Brasília – Brasília – DF
Carlos Antônio Riedi – Universidade Federal do Paraná – Curitiba – PR
Carolina Arana Stanis Schmalztz – Fundação Oswaldo Cruz – Rio de Janeiro – RJ
Cássio da Cunha Ibiapina – Universidade Federal de Minas Gerais – Belo Horizonte – MG
Clarice Guimarães de Freitas – Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde – Brasília – DF
Claudio José Caldas Bresciani – Universidade de São Paulo – São Paulo – SP
Clemax Couto Sant'Anna – Universidade Federal do Rio de Janeiro – Rio de Janeiro – RJ
Clóvis Galvão – Universidade de São Paulo – São Paulo – SP
Cristiano Feijó Andrade – Hospital de Clínicas de Porto Alegre – Porto Alegre – RS
Cristina Salles – Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública – Salvador – BA
Daniele Cristina Cataneo – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – Botucatu – SP
Danilo Cortozi Berton – Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Porto Alegre – RS
Dany Jasnowodolinski – Universidade de São Paulo – São Paulo – SP
Denis Martinez – Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Porto Alegre – RS
Denise de Moraes Paisani – Universidade de São Paulo – São Paulo – SP
Dircceu Solé – Universidade Federal de São Paulo – São Paulo – SP
Eanes Delgado Barros Pereira – Universidade Federal do Ceará – Fortaleza – CE
Edgar E. Sarria – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – Porto Alegre – RS
Edson Marchiori – Universidade Federal do Rio de Janeiro – Rio de Janeiro – RJ
Eduardo Haruo Saito – Universidade do Estado do Rio de Janeiro – Rio de Janeiro – RJ
Eduardo Pamplona Bethlem – Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – Rio de Janeiro – RJ
Elena Prina – University of Milan, Milano, Italy
Elie Fiss – Faculdade de Medicina do ABC – Santo André – SP
Elizabeth Prudente Corrêa – Universidade Federal de São Paulo – São Paulo – SP
Eloara Vieira Machado Ferreira – Universidade Federal de São Paulo – São Paulo – SP
Emanuel Sarinho – Universidade Federal de Pernambuco – Recife – PE
Ericson Bagatin – Universidade Estadual de Campinas – Campinas – SP
Fernando Uliana Kay – Universidade de São Paulo – São Paulo – SP
Fernando Luiz Westphal – Universidade Federal do Amazonas – Manaus – AM
Francisco Garcia Soriano – Universidade de São Paulo – São Paulo – SP
Francisco Hora de Oliveira Fontes – Universidade Federal da Bahia – Salvador – BA
Francisco José Caldeira Reis – Universidade Federal de Minas Gerais – Belo Horizonte – MG
Geraldo Lorenzi-Filho – Universidade de São Paulo – São Paulo – SP
Gilberto Friedman – Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Porto Alegre – RS
Gladys Villas Boas do Prado – Universidade de São Paulo – São Paulo – SP
Gustavo Faibischew Prado – Universidade de São Paulo – São Paulo – SP
Harki Tanaka – Universidade Federal do ABC – Santo André – SP
Hélio Minamoto – Universidade de São Paulo – São Paulo – SP
Henrique Takachi Moriya – Universidade de São Paulo – São Paulo – SP

Iara Nely Fiks – Universidade de São Paulo – São Paulo – SP
Igor Bastos Polonio – Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo – São Paulo – SP
Ilda de Godoy – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – Botucatu – SP
Ilka Lopes Santoro – Universidade Federal de São Paulo – São Paulo – SP
Ilma Aparecida Paschoal – Universidade Estadual de Campinas – Campinas – SP
Irma de Godoy – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – Botucatu – SP
Jaqueline Sonoe Ota Arakaki – Universidade Federal de São Paulo – São Paulo – SP
Jaqueline Scholz Issa – Universidade de São Paulo – São Paulo – SP
Jefferson Luiz Gross – Fundação Antônio Prudente – São Paulo – SP
João Marcos Salge – Universidade de São Paulo – São Paulo – SP
José Antônio Baddini Martinez – Universidade de São Paulo – Ribeirão Preto – SP
José Dirceu Ribeiro – Universidade Estadual de Campinas – Campinas – SP
José Eduardo Delfini Cançado – Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo – São Paulo – SP
José Roberto Lapa e Silva – Universidade Federal do Rio de Janeiro – Rio de Janeiro – RJ
Leandro Utino Taniguchi – Universidade de São Paulo – São Paulo – SP
Leila Souza Fonseca – Universidade Federal do Rio de Janeiro – Rio de Janeiro – RJ
Leonardo Araújo Pinto – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – Porto Alegre – RS
Leonardo Fuks – Universidade de Tel Aviv – Israel
Lia Rita Azeredo Bittencourt – Universidade Federal de São Paulo – São Paulo – SP
Luciana Chiavegato – Universidade Cidade de São Paulo – São Paulo – SP
Luciano Drager – Universidade de São Paulo – São Paulo – SP
Luiz Alberto A Pereira – Universidade Católica Unisantos – Santos – SP
Luiz Fernando Ferreira Pereira – Hospital Biocor – Belo Horizonte – BH
Mara Rúbia Fernandes de Figueiredo – Hospital de Messejana – Fortaleza – CE
Marcelo Alcântara Holanda – Universidade Federal do Ceará – Fortaleza – CE
Marcelo Bicalho de Fuccio – Hospital Júlia Kubitschek – (FHEMIG), Belo Horizonte-MG.
Marcelo Jorge Jacó Rocha – Hospital de Messejana, Fortaleza-CE
Márcia Pizzichini – Universidade Federal de Santa Catarina – Florianópolis – SC
Marcos Carvalho Borges – Universidade de São Paulo – Ribeirão Preto – SP
Marcos Naoyuki Samano – Universidade de São Paulo – São Paulo – SP
Maria Cecília Nieves Teixeira Maiorano – Universidade de São Paulo – São Paulo – SP
Maria José Carvalho Carmona – Universidade de São Paulo – São Paulo – SP
Maria Lucia Rossetti – Fundação Estadual de Produção e Pesquisa em Saúde – Porto Alegre – RS
Mariana Silva Lima – Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo – São Paulo – SP
Mariangela Ribeiro Resende – Universidade Estadual de Campinas – Campinas – SP
Marina Andrade Lima – Hospital Pró-Cardíaco, Rio de Janeiro (RJ) Brasil
Mário Terra Filho – Universidade de São Paulo – São Paulo – SP
Marli Maria Knorst – Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Porto Alegre – RS
Mauro Musa Zamboni – Instituto Nacional do Câncer – Rio de Janeiro – RS
Miguel Abidon Aidê – Universidade Federal Fluminense – Niterói – RJ
Moema Nudilemon Chatkin – Universidade Católica de Pelotas
Olavo Ribeiro Rodrigues – Universidade de Mogi das Cruzes – Mogi das Cruzes – SP
Otávio Tavares Ranzani – Universidade de São Paulo – São Paulo – SP
Paulo Francisco Guerreiro Cardoso – Universidade de São Paulo – São Paulo – SP
Paulo José Cauduro Marostica – Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Porto Alegre – RS
Paulo José Zimmermann Teixeira – Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre – Porto Alegre – RS
Pedro Caruso – Universidade de São Paulo – São Paulo – SP
Pedro Rodrigues Genta – Universidade de São Paulo – São Paulo – SP
Rafael Stelmach – Universidade de São Paulo – São Paulo – SP
Ramon Costa – A.C. Camargo Cancer Center – São Paulo – SP
Ricardo de Amorim Corrêa – Universidade Federal de Minas Gerais – Belo Horizonte – MG
Ricardo Mingarini Terra – Universidade de São Paulo – São Paulo – SP
Rita Mattiello – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – Porto Alegre – RS
Roberto Rodrigues Júnior – Faculdade de Medicina do ABC – São Paulo – SP
Roberto Saad Júnior – Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo – São Paulo – SP
Roberto Stirbulov – Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo – São Paulo – SP
Rodrigo Abensur Athanzio – Universidade de São Paulo – São Paulo – SP
Rodrigo Caruso Chate – Universidade de São Paulo – São Paulo – SP

Rodrigo Pedrosa – Universidade de São Paulo – São Paulo – SP
Rogério de Souza – Universidade de São Paulo – São Paulo – SP
Rogério Rufino – Universidade do Estado do Rio de Janeiro – Rio de Janeiro – RJ
Rui Haddad – Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro – Rio de Janeiro – RJ
Ruy de Camargo Pires Neto – - Universidade de São Paulo – São Paulo – SP
Samia Zahi Rached – Universidade de São Paulo – São Paulo – SP
Saulo Maia Davila Melo – Hospital Governador Joao Alves Filho – Aracaju – SE
Sergio Cravo – Universidade Federal de São Paulo – São Paulo – SP
Sidney Bombarda – Universidade de São Paulo – São Paulo – SP
Silvana Spíndola de Miranda – Universidade Federal de Minas Gerais – Belo Horizonte – MG
Silvia Carla Sousa Rodrigues – Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo – São Paulo – SP
Silvia de Magalhães Simões – Universidade Federal de Sergipe – Aracaju – SE
Silvia Maria de Toledo Piza Soares – Pontifícia Universidade Católica de Campinas – Campinas – SP
Simone Dal Corso – Universidade Nove de Julho – São Paulo – SP
Sônia Maria G. P. Togeiro Moura – Universidade Federal de São Paulo – São Paulo – SP
Stella Regina Martins – Universidade de São Paulo – São Paulo – SP
Teresa Yae Takagaki – Universidade de São Paulo – São Paulo – SP
Thais Mauad – Universidade de São Paulo – São Paulo – SP
Thiago Santos Moreira – Universidade de São Paulo – São Paulo – SP
Ubiratan de Paula Santos – Universidade de São Paulo – São Paulo – SP
Vera Luiza Capelozzi – Universidade de São Paulo – São Paulo – SP
Veronica Moreira Amado – Universidade de Brasília – Brasília – DF
Victor Zuniga Dourado – Universidade Federal de São Paulo – Santos – SP
Vinicius Carlos Iamonti – Universidade de São Paulo – São Paulo – SP
Viviane Rossi Figueiredo – Universidade de São Paulo – São Paulo – SP

Instruções aos Autores

O Jornal Brasileiro de Pneumologia (J Bras Pneumol) ISSN-1806-3713, publicado bimestralmente, é órgão oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia destinado à publicação de trabalhos científicos referentes à Pneumologia e áreas correlatas.

Todos os manuscritos, após análise inicial pelo Conselho Editorial, serão avaliados por revisores qualificados, sendo o anonimato garantido em todo o processo de julgamento. Os artigos podem ser submetidos em português, espanhol ou inglês. Na versão eletrônica do Jornal (www.jornaldepneumologia.com.br, ISSN-1806-3756) todos os artigos serão disponibilizados tanto em língua latina como em inglês. A impressão de figuras coloridas é opcional e os custos relativos a esse processo serão transferidos aos autores. Favor entrar em contato com a secretaria do Jornal para esclarecimentos adicionais.

O Jornal Brasileiro de Pneumologia apóia as políticas para registro de ensaios clínicos da Organização Mundial da Saúde (OMS) e do *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE), reconhecendo a importância dessas iniciativas para o registro e divulgação internacional de informações sobre estudos clínicos em acesso aberto. Sendo assim, somente serão aceitos para publicação ensaios clínicos que tenham recebido um número de identificação em um dos Registros de Ensaios Clínicos validados pelos critérios estabelecidos pela OMS e ICMJE. O número de identificação deverá ser registrado ao final do resumo.

Apresentação e submissão dos manuscritos

Os manuscritos deverão ser obrigatoriamente encaminhados via eletrônica a partir da própria *home-page* do Jornal. As instruções estão disponíveis no endereço www.jornaldepneumologia.com.br/sgp. Pede-se aos autores que sigam rigorosamente as normas editoriais da revista, particularmente no tocante ao número máximo de palavras, tabelas e figuras permitidas, bem como às regras para confecção das referências bibliográficas. Com exceção de trabalhos de excepcional complexidade, a revista considera 6 o número máximo aceitável de autores. No caso de maior número de autores, enviar carta a Secretaria do Jornal descrevendo a participação de cada um no trabalho. Com exceção das unidades de medidas, siglas e abreviaturas devem ser evitadas ao máximo, devendo ser utilizadas apenas para termos consagrados. Estes termos estão definidos na Lista de Abreviaturas e Acrônimos aceitos sem definição, disponível no site da revista. Quanto a outras abreviaturas, sempre defini-las na primeira vez em que forem citadas, por exemplo: proteína C reativa (PCR). Com exceção das abreviaturas aceitas sem definição, elas não devem ser utilizadas nos títulos e evitadas no resumo dos manuscritos. Ao longo do texto evitar a menção ao nome de autores, dando-se sempre preferência às citações numéricas apenas. Quando os autores mencionarem qualquer substância ou equipamento incomum, deverão incluir o modelo/número do catálogo, o nome do fabricante, a cidade e o país, por exemplo: "... esteira ergométrica (modelo ESD-01; FUNBEC, São Paulo, Brasil) ...". No caso de produtos provenientes dos EUA e Canadá,

o nome do estado ou província também deverá ser citado; por exemplo: "... tTG de fígado de porco da Guiné (T5398; Sigma, St. Louis, MO, EUA) ...". A não observância das instruções redatoriais implicará na devolução do manuscrito pela Secretaria da revista para que os autores façam as correções pertinentes antes de submetê-lo aos revisores. Os conceitos contidos nos manuscritos são de responsabilidade exclusiva dos autores. Instruções especiais se aplicam para confecção de Suplementos Especiais e Diretrizes, e devem ser consultadas pelos autores antes da confecção desses documentos na *homepage* do jornal. A revista reserva o direito de efetuar nos artigos aceitos adaptações de estilo, gramaticais e outras.

A página de identificação do manuscrito deve conter o título do trabalho, em português e inglês, nome completo e titulação dos autores, instituições a que pertencem, endereço completo, inclusive telefone, fax e e-mail do autor principal, e nome do órgão financiador da pesquisa, se houver.

Resumo: Deve conter informações facilmente compreendidas, sem necessidade de recorrer-se ao texto, não excedendo 250 palavras. Deve ser feito na forma estruturada com: Objetivo, Métodos, Resultados e Conclusões. Quando tratar-se de artigos de Revisão e Relatos de Casos o Resumo não deve ser estruturado. Para Comunicações Breves não deve ser estruturado nem exceder 100 palavras.

Abstract: Uma versão em língua inglesa, correspondente ao conteúdo do Resumo deve ser fornecida.

Descritores e Keywords: Devem ser fornecidos de três a seis termos em português e inglês, que definam o assunto do trabalho. Devem ser baseados nos DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), publicados pela Bireme e disponíveis no endereço eletrônico: <http://decs.bvs.br>, enquanto os *keywords* em inglês devem ser baseados nos MeSH (*Medical Subject Headings*) da *National Library of Medicine*, disponíveis no endereço eletrônico <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>.

Artigos originais: O texto deve ter entre 2000 e 3000 palavras, excluindo referências e tabelas. Deve conter no máximo 5 tabelas e/ou figuras. O número de referências bibliográficas não deve exceder 30. A sua estrutura deve conter as seguintes partes: Introdução, Métodos, Resultados, Discussão, Agradecimentos e Referências. A seção Métodos deverá conter menção a aprovação do estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, ou pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Animais, ligados a Instituição onde o projeto foi desenvolvido. Ainda que a inclusão de subtítulos no manuscrito seja aceitável, o seu uso não deve ser excessivo e deve ficar limitado às sessões Métodos e Resultados somente.

Revisões e Atualizações: Serão realizadas a convite do Conselho Editorial que, excepcionalmente, também poderá aceitar trabalhos que considerar de interesse. O texto não deve ultrapassar 5000 palavras, excluindo referências e tabelas. O número total de ilustrações e tabelas não deve ser superior a 8. O número de referências bibliográficas deve se limitar a 60.

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 arábicos, correspondendo a suas citações no texto. Além disso, todas as abreviaturas e siglas empregadas nas figuras e tabelas devem ser definidas por extenso abaixo das mesmas.

Referências: Devem ser indicadas apenas as referências utilizadas no texto, numeradas com algarismos arábicos e na ordem de entrada. A apresentação deve seguir o formato "*Vancouver Style*", atualizado em outubro de 2004, conforme os exemplos abaixo. Os títulos dos periódicos devem ser abreviados de acordo com a *List of Journal Indexed in Index Medicus*, da *National Library of Medicine* disponibilizada no endereço: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/journals/loftext.noprov.html> Para todas as referências, cite todos os autores até seis. Acima desse número, cite os seis primeiros autores seguidos da expressão et al.

Exemplos:

Artigos regulares

1. Neder JA, Nery LE, Castelo A, Andreoni S, Lerario MC, Sachs AC et al. Prediction of metabolic and cardio-pulmonary responses to maximum cycle ergometry: a randomized study. *Eur Respir J*. 1999;14(6):304-13.
2. Capelozzi VL, Parras ER, Ab'Saber AM. Apresentação anatomopatológica das vasculites pulmonares. *J Bras Pneumol*. 2005;31 Supl 1:S9-15.

Resumos

3. Rubin AS, Hertz JL, Souza FJFB, Moreira JS. Eficácia imediata do formoterol em DPOC com pobre reversibilidade [resumo]. *J Bras Pneumol*. 2006;32 Supl 5:S219.

Capítulos de livros

4. Queluz T, Andres G. Goodpasture's syndrome. In: Roitt IM, Delves PJ, editors. *Encyclopedia of immunology*. London: Academic Press; 1992. p. 621-3.

Teses

5. Martinez TY. Impacto da dispnéia e parâmetros funcionais respiratórios em medidas de qualidade de vida relacionada a saúde de pacientes com fibrose pulmonar idiopática [tese]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 1998.

Artigos publicados na internet

6. Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs* [serial on the Internet]. 2002 [cited 2002 Aug 12];102(6):[about 3 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>

Homepages/endereços eletrônicos

7. Cancer-Pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc., c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>

Outras situações

Situações não contempladas pelas Instruções aos Autores deverão seguir as recomendações contidas em *International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. Updated February 2006*. Disponível em <http://www.icmje.org/>.

Toda correspondência deve ser enviada para:

Prof. Dr. Carlos Roberto Ribeiro Carvalho
Editor-Chefe do Jornal Brasileiro de Pneumologia
SCS - Quadra 01 - Bloco K - salas 203/204 -
Ed. Denasa. Asa Sul - Brasília/DF - 70398-900.
Telefones/Fax: 0xx61-3245-1030,
0xx61-3245-6218, 0800 61 62 18

Email do Jornal Brasileiro de Pneumologia:

jpneumo@jornaldepneumologia.com.br
(Assistente Editorial - Luana Campos)

Eventos 2015

NACIONAIS

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

XX 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

Pneumo in Rio XV Congresso de Pneumologia e Tisiologia do Estado do Rio de Janeiro

Data: 18 a 20 de junho de 2015 | Local: PENEDO -RJ

Informações: 21 2548-5141 Método Eventos

www.metodoeventosrio.com.br/pneumo2015

pneumo2015@metodorio.com.br

XVIII Congresso Mineiro de Pneumologia e Cirurgia de Tórax

Data: 25 a 27 de junho de 2015

Local: Belo Horizonte -MG

Informações: Sociedade Mineira de Pneumologia e Cirurgia Torácica

smpct@smpct.org.br | www.smpct.org.br

8º Congresso do Centro-Oeste de Pneumologia e Tisiologia

Data: 26 e 27 de junho 2015

Local: Associação Médica de Brasília

Informações: sbdt@ambr.org.br | Telefone: 61-32458001

VII Congresso Gaúcho de Pneumologia e Tisiologia e XVIII Encontro dos Pneumologistas, Cirurgiões Torácicos e Pneumopediatras do RS

Data: 02 a 04 de julho de 2015

Local: Hotel Plaza e Centro de Eventos São Rafael - Porto Alegre -RS

Informações: www.sptrs.org.br | sptrs@sptrs.org.br | (51)3384-2889

XVI Congresso Norte-Nordeste de Pneumologia e Tisiologia IX Fórum Norte-Nordeste

Data: 09 a 11 de julho de 2015 | Local: Salvador-BA

Informações: www.pneumobahia.com.br | sbpa@terra.com.br

INTERNACIONAIS

ATS 2015

Data: 15-20 de Maio de 2015 | Local: Denver/CO-USA

Informações: www.thoracic.org

ERS 2015

Data: 26-30 de Setembro de 2015 | Local: Amsterdã, Holanda

Informações: www.ersnet.org

CHEST 2015

Data: 24 a 29 de outubro de 2015 | Local: Montreal/Canadá

Informações: www.chestnet.org



TESTES DE FUNÇÃO PULMONAR? **Easy**

EasyOne



EasyOne PRO



- **ESPIRÔMETRO DIGITAL**
- **ULTRASSÔNICO**
- **CALIBRAÇÃO ANUAL GRATUITA**
- **NÃO PRECISA DE SERINGA DE CALIBRAÇÃO**

Portátil, pesa 300 gramas, cabe no bolso, uso independente 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.

- **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).



FLEXIMED
COMÉRCIO E SERVIÇOS DE PRODUTOS MÉDICOS HOSPITALARES LTDA

Rua Padre Chico, 85 - Cj84 - Perdizes - São Paulo/SP
Tel.: (11) 3864-6923 / 3864-2666 - Fax: (11)3864-4875
www.fleximed.com.br - e-mail: vendas@fleximed.com.br

SWISS
MADE

Estaduais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia

ASSOCIAÇÃO ALAGOANA DE DOENÇAS DO TÓRAX

Presidente: Anatercia Passos Cavalcanti
Secretária: Seli Almeida
Endereço: Rua Walfrido Rocha 225 - Jatiuca
CEP: 57.036-800 - Maceió – AL
Telefone: (82)33266618 Fax: (82)3235-3647
Email: sociedadealagoana.dt@gmail.com

ASSOCIAÇÃO CATARINENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Alberto Chterpensque
Secretário: Camilo Fernandes
Endereço: Rodovia SC, 401 Km 4 – 3854 - Saco Grande
CEP: 88.032 - 005 - Florianópolis – SC
Telefone: (48)32310314
E-mail: acapti@acapti.org.br | site: www.acapti.org.br

ASSOCIAÇÃO DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA DO ESTADO DO RIO GRANDE DO NORTE

Presidente: Sérvulo Azevedo Dias Junior
Secretário: Felipe Costa de Andrade Marinho
Endereço: Rua Coronel Auris Coelho, 235 - 2º ANDAR
Hospital do Coração
CEP: 59.020-090 - Natal – RN
Telefone: (84)4009-2030 - (84) 9196-4800
E-mail: sopern.sbpt@gmail.com

ASSOCIAÇÃO MARANHENSE DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA

Presidente: Maria do Rosário da Silva Ramos Costa
Secretária: Denise Maria Costa Haidar
Endereço: Travessa do Pimenta, 46 - Olho D'Água
CEP: 65.065-340 - São Luís – MA
Telefone: (98) 3226-4074 | Fax: (98) 3231-1161
E-mail: rrcosta2904@gmail.com

ASSOCIAÇÃO PARAENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Carlos Augusto Abreu Albério
Secretária: Márcia Cristina Corrêa Vasconcelos
Endereço: Faculdade de Medicina - Praça Camilo Salgado - 1 - Umarizal
CEP: 66050-060 - Belém – PA
Tel: (91) 8115-5048
E-mail: ca.alberio@uol.com.br

SOCIEDADE AMAZONENSE DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA

Presidente: Evandro de Azevedo Martins
Secretária: Cléo da Rocha Monteiro Heidrich
Endereço: Av. Joaquim Nabuco, 1359 Centro
Hospital Beneficente Portuguesa - Setor Cirurgia Torácica
CEP: 69020030- Manaus – AM
Telefone: (92) 3234-6334
E-mail: aapctmanaus@gmail.com

SOCIEDADE BRASILENSE DE DOENÇAS TORÁCICAS

Presidente: Eduardo Felipe Barbosa Silva
Secretário: Benedito Francisco Cabral Jr
Endereço: Setor de Clubes Sul, Trecho 3, Conj. 6
CEP: 70.200-003 - Brasília – DF
Tel/fax: (61) 3245-8001
E-mail: sbdt@ambr.org.br

SOCIEDADE CEARENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Filadélfia Passos Rodrigues Martins
Secretária: Micheline Aquino de Paiva
Endereço: Av. Dom Luis, 300, sala 1122, Aldeota
CEP: 60160-230 - Fortaleza – CE
Telefone: (85) 3087-6261 - 3092-0401
E-mail: assessoria@scpt.org.br – site: www.scpt.org.br

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA DA BAHIA

Presidente: Margarida Célia Lima Costa Neves
Secretária: Nélia Claudia Araújo
Endereço: Av. Oceânica, 551 - Ed. Barra Center - sala 112 - Barra
CEP: 40.160-010 - Salvador – BA
Tel/fax: (71) 3264-2427
E-mail: spba@terra.com.br site: www.pneumobahia.com.br

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA DO ESPÍRITO SANTO

Presidente: Cílea Aparecida Victória Martins
Secretária: Karina Tavares Oliveira
Endereço: Rua Eurico de Aguiar, 130, Sala 514 –Ed. Blue Chip
Praia do Campo
CEP: 29.055-280 - Vitória – ES
Telefone: (27) 3345-0564 Fax: (27) 3345-1948
E-mail: cilea38@hotmail.com

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA DO MATO GROSSO

Presidente: Aydes Benedita Duarte dos Anjos Pivetta
Secretário: Paulo Cesar da Silva Neves
Endereço: AVENIDA Érico Preza, 1275 Res. Alphaville
Rua das Mangabas 1440 - Jardim Itália
CEP: 78060-758 - Cuiabá – MT
Telefone: (65)99779367
E-mail: dpivetta@terra.com.br

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA DO MATO GROSSO DO SUL

Presidente: Angela Maria Dias de Queiroz
Secretária: Lilian Andries
Endereço: Rua Dr. Arthur Jorge nº 2117 - 902, Bairro São Francisco
CEP: 79010-210 - Campo Grande - MS
Telefone: (67) 33252955 / (67)99853782
E-mail: diasqueiroz@hotmail.com

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA DO RIO DE JANEIRO

Presidente: Domenico Capone
Secretário: Thiago Thomaz Mafort
Endereço: Rua da Lapa, 120 - 3º andar - salas 301/302 - Lapa
CEP: 20.021-180 - Rio de Janeiro – RJ
Tel/fax: (21) 3852-3677
E-mail: sopterj@sopterj.com.br site: www.sopterj.com.br

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA DO RIO GRANDE DO SUL

Presidente: Marcelo Tadday Rodrigues
Vice: Paulo Roberto Goldenfun
Endereço: Av. Ipiranga, 5.311, sala 403
CEP: 90.610-001 - Porto Alegre – RS
Telefone: (51) 3384-2889 Fax: (51) 3339-2998
E-mail: sptrs@sptrs.org.br site: www.sptrs.org.br

SOCIEDADE GOIANA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Maria Rosedália de Moraes
Secretária: Roseliane de Souza Araújo
Endereço: Galeria Pátio 22 - Rua 22 nº 69, Sala 17 Setor Oeste
CEP: 74.120-130 - Goiânia – GO
Telefone: (62)3251-1202 / (62) 3214-1010
E-mail: sgpt2007@gmail.com

SOCIEDADE MINEIRA DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA

Presidente: Flávio Mendonça Andrade da Silva
Secretária: Munira Martins de Oliveira
Endereço: Av. João Pinheiro, 161 - sala 203 - Centro
CEP: 30.130-180 - Belo Horizonte – MG
Tel/fax: (31) 3213-3197
E-mail: smcpt@smcpt.org.br

SOCIEDADE PARAIBANA DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA

Presidente: Geraldo Antônio de Medeiros
Secretário: Paulo Roberto de Farias Braga
Endereço: Dr. Severino Cruz, 277-Centro
CEP: 58400258 - Campina Grande-PB
Telefone: (83)33214498 e 99715554
E-mail: gadmedeiros@hotmail.com

SOCIEDADE PARANAENSE DE TISIOLOGIA E DOENÇAS TORÁCICAS

Presidente: Leda Maria Rabelo
Secretária Geral: Daniella Porfírio Nunes
Endereço: Av. Sete de Setembro, 5402 - Conj. 105, 10º andar Batel
CEP: 80240-000 - Curitiba – PR
Tel/fax: (41) 3342-8889
E-mail: contato@pneumopr.org.br site: www.pneumopr.org.br

SOCIEDADE PAULISTA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Oliver Augusto Nascimento
Secretário: Bruno Guedes Baldi
Endereço: Rua Machado Bittencourt, 205, 8º andar, conj. 83 - Vila Clementino
CEP: 04.044-000 São Paulo – SP
Telefone: 0800 17 1618
E-mail: sppt@sppt.org.br | site: www.sppt.org.br

SOCIEDADE PERNAMBUCANA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Adriana Vellozo Gonçalves
Secretária: Ana Lúcia Pereira Lima Alves Dias
Endereço: Rua João Eugênio de Lima , 235 - Boa Viagem
CEP: 51030-360 - Recife – PE
Tel/fax: (81) 3326-7098
E-mail: pneumopernambuco@gmail.com

SOCIEDADE PIAUIENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Cromwell Barbosa de Carvalho Melo
Secretária: Tatiana Santos Malheiros Nunes
Endereço: Avenida Jose dos Santos e Silva, 1903 Nucleo de Cirurgia Torácica
CEP: 64001-300- Teresina – PI
Telefone: (86)32215068
E-mail: cromwellmelo.cirurgiatoracica@gmail.com

SOCIEDADE SERGIPANA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: José Barreto Neto
Secretário: Almiro Oliva Sobrinho
Endereço: Av. Gonçalves Prado Rollemberg, 211, Sala 206
Bairro São José
CEP: 49010-410 - Aracaju - SE
Telefone: (79) 3213-7352
E-mail: j.barreto@uol.com.br

FOSTAIR®

beclometasona+formoterol **DPI**

Benefícios adicionais desde o início^{1,3,5-14}

*Única combinação extrafina
e benefícios adicionais desde o início¹⁻¹⁴*

Apenas **3 passos**
para liberar uma dose^{4,14}

Triplo feedback^{4,14}

Fórmula Extrafina⁴

Tecnologia BAM* liberação
da completa dose após
inspiração¹⁴

Dispositivo preferido pelos
pacientes vs Turbuhaler® e
Diskus®¹³

Fostair® reduz significativamente
os sintomas diurnos e uso de
medicação de resgate
vs BUD/F e FP/S⁹

Fostair® proporciona
melhor qualidade de vida
vs BUD/F e FP/S^{5,6,9}

Fostair® promove
maior controle da ASMA
vs BUD/F e FP/S^{5,6}



FOSTAIR® DPI. dipropionato de beclometasona + fumarato de formoterol. **USO ADULTO. COMPOSIÇÃO, FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO:** Pó para inalação. Embalagem contendo um dispositivo NEXT® DPI, com 120 doses. Cada dose contém 100 mcg de dipropionato de beclometasona e 6 mcg de fumarato de formoterol. **INDICAÇÕES:** Tratamento regular da asma, no qual o uso de uma combinação fixa (broncodilatador de longa ação e corticosteroide inalado) é considerado adequado: - pacientes não controlados adequadamente através de inalação de corticosteroides e agonistas beta-2 de ação rápida, quando necessário, ou - pacientes controlados adequadamente com inalação de corticosteroides e agonista beta-2 de ação prolongada. **FOSTAIR® DPI** não é indicado para o tratamento inicial da asma. Não há dados clínicos relevantes para o uso **FOSTAIR® DPI** no tratamento de ataques agudos de asma. **CONTRAINDICAÇÕES:** Hipersensibilidade conhecida ao dipropionato de beclometasona, fumarato de formoterol e/ou quaisquer dos excipientes. Pacientes com raros problemas hereditários de intolerância à galactose, deficiência de Lapp lactase ou a má absorção de glicose-galactose, não devem usar **FOSTAIR® DPI**. **Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. CUIDADOS E ADVERTÊNCIAS:** **FOSTAIR® DPI** deve ser usado com precaução e somente sob condições estritas de indicação em pacientes com arritmias cardíacas, especialmente bloqueio atrioventricular de terceiro grau e taquiarritmias, estenose subvalvular aórtica idiopática, cardiomiopatia hipertrofica obstrutiva, cardiomiopatia severa, especialmente infarto agudo do miocárdio, cardiopatia coronária, isquemia cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva, doenças vasculares oclusivas, especialmente arteriosclerose, hipertensão arterial e aneurisma, hipertireoidismo, especialmente tireotoxicose, diabetes mellitus refratária, feocromocitoma e hipocalcemia não tratável. Como os corticosteroides podem apresentar propriedades imunossupressoras, é importante verificar com o paciente se ele recebeu vacina recentemente. **Risco de morte relacionado à Asma:** pacientes com asma devem ser informados que formoterol pode aumentar o risco de morte relacionado à asma. **FOSTAIR® DPI** deve ser administrado com cuidado em pacientes com tuberculose pulmonar ativa ou quiescente, infecções fúngicas e virais das vias aéreas. **Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas:** É improvável que **FOSTAIR®** cause efeito sobre a capacidade de conduzir e operar máquinas. **Uso na gravidez:** **Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco:** **Uso em crianças:** **FOSTAIR® DPI** não é recomendado para crianças. **Uso em idosos:** Não é necessário ajuste de dose para pacientes idosos. **Gravidez e lactação:** Não há dados clínicos sobre mulheres usando o **FOSTAIR® DPI** durante a gravidez ou amamentação. **FOSTAIR®** só deve ser usado durante a gravidez ou a lactação se os benefícios esperados superarem os riscos potenciais. **Nota:** **FOSTAIR® não é apropriado para o tratamento de ataques asmáticos agudos. Este medicamento pode causar doping.** **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** Betabloqueadores (incluindo colírios) devem ser evitados por pacientes asmáticos. Caso sejam administrados por motivos maiores, o efeito do formoterol será reduzido ou extinto. Por outro lado, o uso concomitante de outros medicamentos β -adrenérgicos pode ter efeitos potencialmente aditivos, portanto é necessário ter cuidado quando teofilina ou outro β -adrenérgico for prescrito concomitantemente com formoterol. O tratamento concomitante com quinidina, disopirâmida, procainamida, fenotiazinas, alguns anti-histamínicos (como a terfenadina), inibidores da monoaminooxidase e antidepressivos tricíclicos pode prolongar o intervalo de QTc e elevar o risco de arritmias ventriculares. Além disso, L-Dopa, L-tiroxina, oxitocina e álcool podem comprometer a tolerância cardíaca à β_2 simpatomiméticos. O tratamento concomitante com inibidores da monoaminooxidase, incluindo agentes com propriedades semelhantes, como furazolidona e procarbazona, podem precipitar reações hipertensivas. Há um risco elevado de arritmia em pacientes recebendo anestesia concomitante com hidrocarbonos halogenados. Tratamento concomitante com derivados da xantina, esteroides ou diuréticos podem potencializar um possível efeito de hipocalcemia do β_2 -agonista. A hipocalcemia pode elevar a disposição à arritmia em pacientes tratados com glicosídeos digitálicos. **Reações Adversas/Efeitos Colaterais:** Tremor, nasofaringite, candidíase oral, hipertrigliceridemia, cefaleia, taquicardia, bradicardia sinusal, angina pectoris, isquemia do miocárdio, irritação na garganta, crise asmática, dispnéia, dor orofaríngea, disfonía, tosse, náusea, fadiga, irritabilidade, eletrocardiograma com prolongamento do intervalo QT, diminuição de cortisol livre na urina, diminuição da concentração sanguínea de cortisol, aumento do potássio sanguíneo, aumento da glicose sanguínea, progressão lenta da onda R no eletrocardiograma, hiperatividade psicomotora, distúrbios do sono, ansiedade, depressão, agressividade, mudanças comportamentais (predominantemente em crianças). **POSOLOGIA:** Recomenda-se utilizar 1 a 2 inalações, a cada 12 horas. A dose máxima diária é de 4 inalações. Não é necessário ajuste de dose para pacientes idosos. Não há dados disponíveis sobre o uso de **FOSTAIR® DPI** em pacientes com comprometimento hepático ou renal. Não é recomendado o uso em crianças. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.** SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO. Reg. M.S.: 1.0058.0114. SAC: 0800-114525 www.chiesi.com.br.

CONTRAINDICAÇÃO: Hipersensibilidade conhecida aos componentes da fórmula.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: tratamento concomitante com derivados da xantina, esteroides ou diuréticos podem potencializar um possível efeito de hipocalcemia do β_2 -agonista.

Referências Bibliográficas: 1. Huchon, G. et al. Lung function and asthma control with beclomethasone and formoterol in a single inhaler. *Respiratory Medicine* 2009; 103(1):41-49. 2. Nicolini, G. et al. Beclomethasone/formoterol fixed combination for the management of asthma: patient considerations. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2008; 4(5):855-64. 3. Scichilone, N.; Battaglia, S.; Sorino, C.; Paglino, G.; Martino, L.; Paterno, A.; Santagata, R. Spatafora, M.; Nicolini, G.; Bellia, V. Effects of extra-fine inhaled beclomethasone/formoterol on both large and small airways in asthma. *Allergy*. 2010; Jul; 65(7):897-902. 4. Bula do Produto FOSTAIR®. 5. Allegra, L. et al. Real-life prospective study on asthma control in Italy: Cross-sectional phase results. *Respir Med*. 2012; 106(2):205-14. 6. Terzano et al, 1-year prospective real life monitoring of asthma control and quality of life in Italy. *Respir Res* 2012; 13:112.12. 7. Barnes PJ et al. Do inhaled corticosteroid/long-acting beta2-agonist fixed combinations provide superior clinical benefits compared with separate inhalers? A literature reappraisal. *Allergy Asthma Proc*. 2012; 33(2):140-144. 8. Papi, A. et al. Beclomethasone/formoterol vs fluticasone/salmeterol inhaled combination in moderate to severe asthma. *Allergy*. 2007; 62(10): 1182-1188. 9. Müller V et al. Asthma control in patients receiving inhaled corticosteroid and long-acting beta 2-agonist fixed combinations. A real-life study comparing dry powder inhalers and a pressurized metered dose inhaler extra-fine formulation. *BMC Pulmonary Medicine*. 2011;11:40. 10. Corda L et al. Effects on small airway obstruction of long-term treatments with beclomethasone/formoterol hydrofluoroalkane (metered-dose inhaler) versus fluticasone/salmeterol (dry-powder inhaler) in asthma: A preliminary study. *Allergy Asthma Proc*. 2011;32 (6):29-34. 11. Scichilone N et al. Lung penetration and patient adherence considerations in the management of asthma: role of extra-fine formulations. *J asthma Allergy*. 2013;6:11-21. 12. Pasquali I et al. Effect of Flow Rate on Dose Delivery of Three Dry Powder Inhalers: on Nexthaler®, Turbuhaler® and Diskus® - *Respiratory Drug Delivery Europe* 2013; 1-6. 13. Voshhaar T et al. Comparing Usability of NEXThaler with Other Inhaled Corticosteroid/Long-Acting b2-Agonist Fixed Combination Dry Powder Inhalers in Asthma Patients. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2013; DOI: 10. 10.1089/jamp.2013.1086. 14. Corradi M et al. NEXThaler, an innovative dry powder inhaler delivering an extrafine fixed combination of beclomethasone and formoterol to treat large and small airways in asthma. *Expert Opin Drug Deliv* 2014; doi:10.1517/17425247.2014.928282.

Diskus® – marca registrada de GLAXO GROUP LIMITED / Turbuhaler® – marca registrada de ASTRAZENECA AB.

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 corticosteroides. 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 corticosteroides 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 corticosteroides 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: Extrassístoles. 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 corticosteroides 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 beta2-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 ou com o representante do grupo de empresas GSK.

RELVAR[®] ELLIPTA[®]

(furoato de fluticasona / trifenatato de vilanterol)

24h de eficácia em 1 click.¹

Chegou!

- **24h de eficácia sustentada^{1,2,3}**
- **Dose única diária¹**
- **Fácil de usar^{1,4,5}**
- **Nova combinação ICS/LABA para o tratamento da Asma e DPOC¹**

24h
de eficácia¹

1 click
1X ao dia¹



100/25mcg¹



200/25mcg¹

Reações adversas comuns: cefaleia, pneumonia, candidíase oral e de garganta.¹

Reação adversa incomum: extrassístoles.¹

Precauções: recomenda-se cautela ao administrar Relvar[®] em pacientes com doença cardiovascular grave, tuberculose pulmonar ou com infecções crônicas ou não tratadas.¹

Referências Bibliográficas: 1. RELVAR[®] ELLIPTA[®] (furoato de fluticasona/trifenatato de vilanterol). Bula do produto. 2. BLEECKER, 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. BOSCIA, 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 umecidinium/vilanterol in the treatment of COPD. In: ERS, 23, 2013, Barcelona. Abs. P4145. Disponível em: <https://www.ersnetsecure.org/public/prg_congres/abstract?www_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.