



ONDR

OBSERVATÓRIO NACIONAL DAS
DOENÇAS RESPIRATÓRIAS

13º RELATÓRIO

2018

13º RELATÓRIO DO

OBSERVATÓRIO NACIONAL DAS DOENÇAS RESPIRATÓRIAS

2016/2017

PANORAMA DAS DOENÇAS RESPIRATÓRIAS EM PORTUGAL

Retrato da saúde 2018

O estado da Saúde em Portugal

RELATOR: António Carvalheira Santos

Contributos:

António Carvalheira Santos
Celeste Barreto
Fernando Barata
Filipe Froes
Isabel Carvalho
Isabel Pité
Leonardo Ferreira
Luísa Semedo
Mário Morais de Almeida
Maria Sucena
Paula Pinto
Rita Pinto Basto
Administração Central dos Serviços de Saúde

Consulta de bases de dados e documentos de:

Administração Central dos Serviços de Saúde
Direção Geral da Saúde
Programa Nacional para as Doenças Respiratórias
Infarmed
Instituto Nacional de Estatística
Instituto Ricardo Jorge
Eurostat
OCDE
Organização Mundial da Saúde

ÍNDICE

Sumário Executivo

I Capítulo – Dados sobre a Saúde Respiratória na Europa e em Portugal

- A – A Saúde em Portugal e no Mundo: impacto nas Doenças Respiratórias.
- B – Saúde Respiratória no presente: potenciais constrangimentos
- C – Mortalidade por doenças respiratórias em Portugal 2016
- D – Internamentos Hospitalares por doenças respiratórias em 2016
- D – Resposta às Doenças Respiratórias no ambulatório em 2012

II Capítulo – Determinantes da saúde respiratória

- A – Ambiente e Saúde Respiratória
- B - Tabaco e Saúde Respiratória

III Capítulo – Doenças respiratórias não transmissíveis

- A – Asma. Situação em Portugal
- B – Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica. Situação em Portugal
- C – Deficiência de Alfa 1 Antitripsina. Detecção numa População Portuguesa
- D – Fibrose Quística
- E – Fibroses Pulmonares
- F – Cancro do Pulmão. Situação em Portugal
- G – Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono

IV Capítulo – Infecções Respiratórias

- A – Tuberculose
- B – Pneumonias
- C - Gripe

V capítulo – Transplante Pulmonar

SUMÁRIO EXECUTIVO

O 13º Relatório do Observatório Nacional das Doenças Respiratórias vem, em continuidade com os anteriores, apresentar os dados sobre as doenças respiratórias, o seu impacto social e provável evolução.

Para isso baseamo-nos nos indicadores nacionais e internacionais, mas também, no apoio de peritos reconhecidos, que quiseram dar-nos a sua visão do presente e perspetivas de futuro.

I Capítulo – Dados sobre a Saúde Respiratória na Europa e em Portugal

A – A Saúde em Portugal e no Mundo: impacto das Doenças Respiratórias

Os indicadores mostram que Portugal segue a tendência dos países desenvolvidos, com aumento da esperança média de vida, em relação com acesso a uma medicina evoluída e a medidas terapêuticas inovadoras e eficazes.

A esperança de vida dos portugueses ultrapassa os 80 anos, 81,3 anos, segundo a OCDE, e, segundo a Direção Geral de Saúde (DGS), o número de portugueses com mais de 75 anos é superior a 1 milhão.

De 2000 a 2015 a esperança média de vida aumentou mais de 4 anos, superior à média da OCDE. No entanto ao avaliar o número de anos de vida saudável aos 65 anos, os portugueses têm um número de anos inferior à média da OCDE, 5 nos homens e 7 nas mulheres. Na Suécia estes valores são cerca de 16 anos nos homens e 17 nas mulheres. No conjunto dos 25 países estamos em 20º, só acima da Hungria, Estónia, Letónia e Eslováquia.

Este aumento na longevidade tem como consequência um aumento de doentes com doenças crónicas. Adicionalmente, algumas doenças até há pouco tempo consideradas terminais, como as neoplasias, as fibroses pulmonares idiopáticas, transformaram-se em doenças crónicas, com todas as implicações inerentes, como o acesso a terapêuticas e recursos tecnológicos avançados, com o consequente acréscimo de custos associados à saúde.

Hoje há mais informação disponível, o que obriga, à existência desses meios, de forma a dar resposta cabal às necessidades. Em setembro passado, o Ministério da Saúde pôs à disposição da população portuguesa informação atualizada de importantes revistas científicas médicas nacionais e internacionais, o que pode aumentar a literacia, tão importante nesta área, onde persistem muitos mitos.

A informação está muito relacionada com a literacia e nas populações mais idosas, nesse milhão de pessoas com mais de 75 anos a percentagem que não atingiu a instrução básica ultrapassa os 30%. Torna-se, por isso mais sujeita a desigualdades em confronto com uma pequena percentagem inferior a 10% com estudos secundários completo ou superior.

A OCDE indica que em 2015 a média de gastos do PIB com a saúde nos diferentes países, que a integram, era de 9.0%, semelhante à de Espanha e Portugal (8.9%).

Segundo a OCDE, em Portugal os custos suportados pela população (pagamentos diretos) aumentaram de 2005 para 2015, passando de 23.3% para 27.7%, o que representa um peso muito grande para os agregados familiares no nosso país, os pagamentos diretos da população atingiram em 2017 cerca de 700 milhões de Euro. Na União Europeia estes custos passaram de 14.6% para 15.3%.

B – Saúde Respiratória no presente: potenciais constrangimentos

As doenças respiratórias são desde 2015 a 3ª causa de morte, logo após o cancro, mais frequente nos homens e das doenças cardiovasculares, mais frequentes nas mulheres, e, no que se refere às doenças respiratórias, destacam-se as Pneumonias.

A Fundação Portuguesa do Pulmão, desde 2012 tem alertado para a manutenção deste problema, hoje reconhecido, a alta prevalência de internamentos por Pneumonia, como diagnóstico principal, representando cerca de 7% dos internamentos médicos e de cerca de 5% de todos os episódios de internamento médicos e cirúrgicos.

De 2010 a 2017 o número de consultas hospitalares cresceu em 1454 (1.3%), das quais 396 são de primeiras consultas.

A manutenção de hábitos tabágicos elevados e a reduzida atividade física influenciam negativamente a evolução das doenças respiratórias crónicas.

O Eurobarómetro sobre desporto e atividade física mostra diferenças importantes entre a União Europeia a 28 e Portugal. Na União Europeia, 7% faz desporto ou atividade física regularmente, 33% algumas vezes, 14% ocasionalmente e 48% nunca, enquanto em Portugal estes números são: 5% regularmente, 21% algumas vezes, 6% ocasionalmente e 68% nunca.

Considerando todas as atividades físicas só cerca de 25% atinge as recomendações internacionais para a saúde. Segundo o Eurobarómetro Portugal é o segundo país da Europa que menos caminha. 29% não caminham mais de 10 minutos por dia e 33% refere não ter interesse ou motivação para atividade física ou desporto. Em contrapartida, Portugal é o país da Europa onde as pessoas reportam passar diariamente menos tempo sentadas.

Estima-se que em Portugal 14% das mortes estão associadas a inatividade física, enquanto na Europa este número é de 10%.

De acordo com o Inquérito Nacional de 2014 a percentagem de fumadores era de 20% e ex-fumadores de 22%. Os, sendo de 28,3% homens e 16,4% nas mulheres.

É nas mulheres que tem havido maior aumento de consumo de tabaco, particularmente no grupo etário dos 15 aos 24 anos.

Dados do INSA de 2017 indicam que, no grupo etário dos 25 aos 34 anos, 45,6% dos homens e 35,8% das mulheres tinham hábitos tabágicos ativos.

Segundo dados da OCDE, em 2014, em Portugal 17% dos adultos fumava regularmente, número inferior ao da média da EU.

Em Portugal há indicadores de sucesso, a Tuberculose, que na última década caiu 40%, passando a incidência para 16 por 100.000 habitantes, registaram-se em 2017 apenas 12 casos de Tuberculose multirresistente.

Um outro indicador de sucesso é o número de transplantes de pulmão, que em 2017 atingiu 34 casos, mais do dobro de 2015 (15).

Os registos de utentes no Serviço Nacional de Saúde com patologias respiratórias, apesar da melhoria

progressiva, estão ainda muito distantes do que são as previsões baseadas nas prevalências estimadas. Se considerarmos a Asma e a DPOC os registos de utentes com estas patologias passaram de 112.066 em 2011 na Asma e 54.660 na DPOC para 281.690 na Asma e 136.958 na DPOC em 2017.

As doenças do aparelho respiratório têm uma elevada prevalência, em Portugal são responsáveis por cerca de 19% dos óbitos e a principal causa de internamento hospitalar. Estima-se que, em 2020 no mundo, as doenças respiratórias sejam responsáveis por cerca de 12 milhões de mortes.

A mortalidade por cancros da traqueia, brônquios e pulmão é a maior causa de mortalidade por cancro, cresceu 10% de 2011 para 2016, passando o número de óbitos de 3705 para 4074. Este aumento é maior no sexo feminino do que no masculino. No sexo masculino aumentou 4,8%, cresceu de 2894 para 3035 óbitos, enquanto no sexo feminino aumentou 20,8%, de 811 para 980 óbitos.

Segundo o INE os anos de vida perdidos por cancros da traqueia, brônquios e pulmão em 2016 foram 19028, 14360 nos homens e 4668 nas mulheres.

Em 2016 os anos perdidos por doenças respiratórias, não incluindo as neoplasias, foram 14963.

Segundo o relatório "Portugal - Doenças Respiratórias em Números 2015" da Direção Geral de Saúde, os custos associados aos internamentos por doenças respiratórias atingiram 213 milhões de euros em 2013. O custo médio de um internamento por doença respiratória em 2013 foi 1.892 Euros.

C – Mortalidade por doenças respiratórias em Portugal 2016

Segundo a OCDE, a taxa de mortalidade padronizada por doença respiratória diminuiu de 137 por 100000 habitantes em 2000 para 117 por 100000 habitantes em 2014.

A mortalidade em Portugal por doenças transmissíveis é de 40 por 100.000 habitantes, melhor do que os 45 por 100000 habitantes do conjunto da UE, mas pior do que a dos países da Europa Ocidental.

Em termos de doenças respiratórias a mortalidade em Portugal Continental e nas Regiões Autónomas é das maiores da Europa, ultrapassando os 115 por 100.000 habitantes. A Madeira é mesmo a Região da Europa com maior taxa de mortalidade por doenças respiratórias.

Dados do INE indicam que em 2016 morreram por doenças respiratórias 13474 residentes em Portugal, 12,1% de todas as mortes, atingiram mais homens (12,6% da totalidade de óbitos do sexo masculino), do que mulheres (11,7% do total de mulheres). Por dia, morreram 37 pessoas por doença respiratória.

A idade média foi de 82,5 anos, mais elevada nas mulheres 84,4 anos, do que nos homens 80,8 anos.

Se a este número acrescentarmos os óbitos por cancros da traqueia, brônquios e pulmão, 4074, poderemos dizer que por dia morreram 48 pessoas por doenças respiratórias.

Dos 13474 óbitos por doenças respiratórias, em 6006 a causa de morte foi Pneumonia (44,6%). Este número é particularmente relevante, visto ser uma patologia potencialmente curável.

Dos óbitos por Pneumonia, 94,3% tinham 65 ou mais anos e 87% tinham 75 ou mais anos.

Relevante é também a mortalidade por DPOC, que em 2016 foi referida como responsável por 2791 óbitos, 20,7% do total dos óbitos registados por doenças respiratórias. 1762 (63%) são do sexo masculino e 1029

(37%) são do sexo feminino. 6,7% dos óbitos tinham menos de 65 anos.

Apesar da relevância da morbilidade, a Asma é responsável por 1% do total das causas de morte por doença respiratória.

A Gripe registou 123 mortes em 2016, 0,1% do total da mortalidade. Destes 123 doentes, 39 tinham menos de 65 anos e 56 tinham 75 ou mais anos.

D – Internamentos Hospitalares por doenças respiratórias em 2016

Internamentos Respiratórios

António Carvalheira Santos

Chefe de Serviço de Pneumologia

1. Resumo

Avaliámos os internamentos hospitalares do SNS, bem como a sua representação por Regiões de Saúde, por sexo e escalões etários, na década compreendida entre os anos 2007 a 2016 das seguintes patologias respiratórias: Asma, DPOC, Pneumonia, Fibrose pulmonar, Neoplasia pleuropulmonar, Bronquiectasias e Fibrose Quística, Patologia Pleural, Gripe, Tuberculose e Insuficiência respiratória.

A Pneumonia e a Insuficiência respiratória são as patologias respiratórias de maior impacto nos internamentos ao longo dos anos.

2. Introdução

Baseámo-nos a pesquisa nos códigos da ICD-9 e considerámos estes diagnósticos como diagnóstico principal.

Excluimos outras patologias com repercussão na função respiratória, como sejam as Doenças da parede torácica, nomeadamente a Obesidade mórbida, as Doenças metabólicas congénitas, o Tromboembolismo pulmonar (TEP), a Hipertensão pulmonar e a Patologia do sono. Decidimos não as incluir porque a sua fisiopatologia não é exclusivamente respiratória.

Para efeitos de avaliação global associamos as Bronquiectasias com Fibrose quística, Patologia pleural incluindo Pneumotórax, Derrame pleural e Empiema, Pneumonias virais com bacterianas e Neoplasias pleuropulmonares primárias e secundárias.

Para os escalões etários escolhemos: doentes com idade inferior a 18 anos, entre 18 e 39 anos, entre 40 e 64 anos, entre 65 e 79 anos e com idade igual ou superior a 80 anos.

Poderíamos juntar os doentes com idades entre os 18 e 64 anos, mas decidimos manter a separação entre 18 e 39 anos e 40 e 64 anos, porque as patologias inalatórias terão cargas diferentes nestes 2 grupos etários.

Outros parâmetros estudados: mortalidade e relação feminino/masculino.

Avaliámos o impacto de cada uma destas patologias no conjunto dos internamentos hospitalares e a sua evolução ao longo dos anos de 2007 a 2016.

3. Resultados

3.1. Internamentos por Regiões

3.1.1. Região do Algarve

- Global

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Asma	210	198	175	197	156	158	130	102	135	139
DPOC	198	189	248	217	232	244	224	249	215	228
Pneumonias	1629	1683	2239	1986	1828	1818	1782	1788	1799	1752
Fibroses	77	94	112	101	132	132	121	141	123	147
Neoplasias	242	226	222	253	234	224	206	199	177	206
Bronquiect.	25	23	24	28	28	30	20	24	32	26
Pleura	72	108	102	89	105	83	89	103	79	97
Tuberculose	76	78	57	61	54	41	33	41	48	26
Gripe	1		88	28	38	2	7	4	3	2
Insuf. Resp.	682	682	731	727	821	951	1358	1309	1355	1482
Total	3212	3281	3998	3687	3628	3683	3970	3960	3967	4105

Fig. 1 – Internamentos na Região do Algarve

- Doentes submetidos a ventilação mecânica

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Asma	9	8	7	9	9	10	15	15	13	14
DPOC	20	11	30	30	48	69	76	75	60	64
Pneumonias	46	71	70	87	99	116	111	110	119	114
Fibroses	8	10	6	14	12	8	8	8	7	9
Neoplasias	1		2	3	6	2	1	8	8	10
Bronquiect.		1	3	2	1	4			3	4
Pleura	1		1	2	1	1	4	2		1
Tuberculose	4	1	1	1	2	3	3	4		1
Gripe				8	10		5	2	1	
Insuf. Resp.	154	187	223	299	327	453	597	533	536	502
Total	243	289	343	455	515	666	820	748	747	719

Fig. 2 – Internamentos com ventilação mecânica na Região do Algarve

Na Região do Algarve verificamos, que de 2007 a 2016 há um aumento no número total de internamentos.

Verifica-se um aumento na prescrição da ventilação mecânica, nomeadamente na DPOC, Pneumonias e Insuficiência Respiratória.

3.1.2. Região do Alentejo

- **Global**

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Asma	88	93	65	60	63	71	93	88	86	63
DPOC	310	396	384	330	274	281	264	256	290	305
Pneumonias	1444	1900	1931	1840	1871	2045	2081	2090	2191	1671
Fibroses	76	93	79	85	92	91	87	84	114	104
Neoplasias	194	189	199	224	222	214	191	217	187	127
Bronquiectas.	15	10	5	3	4	6	13	4	6	6
Pleura	79	66	80	74	88	77	107	91	87	77
Tuberculose	24	52	39	49	37	39	27	36	37	31
Gripe	9	5	45	13	18	1	6	11	14	38
Insuf. Resp.	409	781	874	927	860	795	1058	946	1066	996
Total	2648	3585	3781	3605	3529	3620	3927	3833	4078	3418

Fig. 3 – Internamentos na Região do Alentejo

- **Doentes submetidos a ventilação mecânica**

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Asma	3	2	2	1	3	3	4	6	7	3
DPOC	25	32	40	43	23	43	40	43	53	74
Pneumonias	42	64	53	78	78	122	133	129	125	117
Fibroses	3	8	6	8	4	9	12	16	7	8
Neoplasias	2	1	1	1	4	2	2	6	4	1
Bronquiectas.	2	2								
Pleura	1		1	1	3	1		3	2	3
Tuberculose	1	2	1	5				2	2	1
Gripe			1	1	5			4	3	1
Insuf. Resp.	122	251	246	303	283	337	440	478	499	486
Total	201	362	351	441	403	517	631	687	702	694

Fig.4 – Internamentos com ventilação mecânica na Região do Alentejo

Na Região do Alentejo verificamos, que os internamentos respiratórios têm variado ao longo dos anos, principalmente de acordo com o número de internamentos por Pneumonia e Insuficiência Respiratória.

Os doentes internados e submetidos a ventilação mecânica mais que triplicam.

3.1.3. Região de Lisboa e Vale do Tejo

- **Global**

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Asma	1029	1083	1078	1153	981	1020	967	768	967	824
DPOC	2930	3367	2855	2974	3308	2760	2339	2235	2306	2260
Pneumonias	11975	13212	14022	14887	15258	15421	14644	15250	15292	14442
Fibroses	652	751	787	808	1055	1086	1142	1234	1175	1249
Neoplasias	2419	2449	2515	2525	2886	2638	2490	2407	2265	2137
Bronquiectas.	260	261	212	227	262	328	290	282	336	283
Pleura	1137	1088	1121	1223	1145	1180	1210	1182	1247	1183
Tuberculose	646	627	573	573	564	556	456	432	394	369
Gripe	38	48	1264	130	271	68	183	244	199	728
Insuf. Resp.	11169	12375	11417	12000	14276	14440	13407	14231	17178	17482
Total	32255	35261	35844	36500	40006	39499	37128	38265	41359	40957

Fig. 5 – Internamentos na Região de Lisboa e Vale do Tejo

- **Doentes submetidos a ventilação mecânica**

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Asma	47	39	38	49	60	73	40	60	62	60
DPOC	513	595	414	516	746	887	602	669	689	684
Pneumonias	739	800	826	953	1202	1436	1282	1545	1715	1694
Fibroses	91	90	92	109	146	157	146	174	144	162
Neoplasias	69	79	93	97	102	102	111	100	118	129
Bronquiectas.	23	28	35	40	50	62	46	55	66	47
Pleura	15	24	15	21	15	36	27	25	26	22
Tuberculose	6	16	15	15	22	73	24	19	19	15
Gripe			36	22	42	5	35	42	32	104
Insuf. Resp.	3245	3730	3418	3872	4874	6165	5534	5176	6725	6621
Total	4748	5401	4982	5694	7259	8996	7847	7865	9596	9538

Fig. 6 – Internamentos com ventilação mecânica na Região de Lisboa e Vale do Tejo

Na Região de Lisboa e Vale do Tejo verificamos, que, entre 2007 e 2016, há um aumento de 27% de internamentos e, quando consideramos os doentes ventilados os episódios também duplicam, salientando-se os associados a Pneumonias, DPOC, Fibroses Pulmonares, Neoplasias e naturalmente na Insuficiência Respiratória como diagnóstico principal.

O recurso à ventilação mecânica é particularmente relevante na DPOC, Pneumonia e Insuficiência Respiratória, respetivamente 30,3%, 11,7% e 37,9% dos doentes internados com aquelas patologias.

3.1.4. Região do Centro

- **Global**

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Asma	807	648	686	683	688	727	718	876	782	701
DPOC	2680	2274	2296	2042	2009	2003	1826	1592	1536	1351
Pneumonias	11056	9859	10940	10437	10826	10808	10442	10275	10704	10629
Fibroses	633	544	588	643	624	602	689	778	815	723
Neoplasias	1350	1257	1278	1268	1395	1277	1326	1297	1255	1251
Bronquiectas.	161	147	150	172	201	191	223	189	174	150
Pleura	787	672	662	657	684	689	669	785	696	722
Tuberculose	207	165	188	174	141	147	166	132	133	94
Gripe	91	41	522	97	158	105	137	171	194	431
Insuf. Resp.	7898	7605	8105	7927	8857	9964	9923	11733	11860	11539
Total	25670	23212	25415	24100	25581	27514	26119	27828	28149	27591

Fig. 7 – Internamentos na Região Centro

- **Doentes submetidos a ventilação mecânica**

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Asma	21	18	19	28	35	47	47	60	53	64
DPOC	194	183	195	187	181	244	286	275	316	289
Pneumonias	384	333	366	447	550	469	513	524	628	732
Fibroses	23	19	27	33	46	30	45	59	59	24
Neoplasias	10	13	26	32	21	32	35	18	35	34
Bronquiectas.	10	10	9	14	18	24	33	41	30	27
Pleura	4	1	4	2	5	8	8	5	8	9
Tuberculose		3		6	1	2	2	3	5	5
Gripe			26	31	33	10	19	32	30	79
Insuf. Resp.	1274	1258	1397	1512	1557	1777	2091	2330	2622	2350
Total	1910	1838	2069	2292	2417	2343	3079	3347	3786	3613

Fig. 8 – Internamentos com ventilação mecânica na Região do Centro

Na Região do Centro verificamos, que o número de internamentos com as patologias em estudo apresenta um aumento mais relevante desde 2012.

Tal como noutras Regiões, os episódios de doentes internados submetidos a ventilação mecânica aumentaram significativamente na DPOC, Pneumonias e Insuficiência Respiratória.

3.1.5. Região Norte

- **Global**

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Asma	723	789	756	801	742	861	772	816	799	856
DPOC	3827	3882	4161	4398	4166	3679	3586	3786	3843	3720
Pneumonias	12437	12211	14413	13430	13698	13183	12797	13055	13213	11851
Fibroses	711	819	817	1190	1260	1395	1576	1565	1658	1774
Neoplasias	1754	1849	1853	1902	1952	1979	2237	2158	2060	1820
Bronquiectas.	235	279	301	371	428	567	565	534	588	503
Pleura	1109	1188	1157	1175	1141	1213	1188	1287	1315	1297
Tuberculose	518	462	471	362	387	353	358	272	249	252
Gripe	112	111	916	139	187	119	171	254	168	268
Insuf. Resp.	8842	9779	10825	10586	10573	11998	11952	11769	14383	13843
Total	30268	31369	35670	34354	34347	35347	35202	35496	38271	36184

Fig. 9 – Internamentos na Região Norte

- **Doentes submetidos a ventilação mecânica**

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Asma	15	27	28	43	44	56	36	46	64	53
DPOC	412	393	516	689	801	897	793	925	951	852
Pneumonias	429	406	513	599	748	786	814	877	929	821
Fibroses	42	34	54	75	52	72	84	92	94	99
Neoplasias	36	30	50	42	44	39	43	66	56	42
Bronquiectas.	31	28	44	53	68	98	102	81	93	75
Pleura	9	13	14	17	13	20	19	29	27	18
Tuberculose	11	8	10	10	18	7	14	8	9	7
Gripe	1	1	37	23	36	6	35	45	20	32
Insuf. Resp.	1287	1553	1878	2636	3589	4422	4825	5192	5841	5058
Total	2273	2493	3144	4187	5403	6403	6765	7361	8079	7057

Fig. 10 – Internamentos com ventilação mecânica na Região Norte

Na Região Norte constatamos, que, entre 2007 e 2016, houve aumento de internamentos nas patologias em estudo.

Os doentes sob Ventilação Mecânica mais que triplicaram entre 2007 e 2016.

3.2. Evolução global dos internamentos

- **Global**

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Asma	2804	2712	2664	2720	2475	2781	2680	2650	2769	2583
DPOC	9169	8771	8646	8366	8089	8967	8239	8118	8190	7864
Pneumonias	37372	36967	41524	40127	40503	43275	41796	42458	43199	40345
Fibroses	1927	1984	2071	2523	2717	3306	3615	3802	3885	3997
Neoplasias	4876	4817	4788	4796	6212	6332	6365	6278	5944	5541
Bronquiectas.	584	611	566	637	728	1122	1111	1033	1136	968
Pleura	1909	1823	1840	1874	1786	3242	3263	3448	3424	3376
Tuberculose	1366	1266	1215	1082	1067	1136	1040	913	861	772
Gripe	250	210	2731	317	545	295	504	684	578	1467
Insuf. Resp.	29000	31222	31952	32163	35387	38148	37698	39988	45842	45342
Total	89257	90383	97997	94885	98909	108604	106311	109372	115828	112255

Fig. 11 – Internamentos globais

- **Doentes submetidos a ventilação mecânica**

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Asma	95	94	94	130	151	189	142	179	199	194
DPOC	1164	1214	1195	1465	1799	2140	1797	1987	2069	1963
Pneumonias	1640	1674	1828	2164	2677	2929	2853	3185	3516	3478
Fibroses	167	161	185	239	260	276	295	349	311	302
Neoplasias	118	123	172	175	177	177	192	200	221	216
Bronquiectas.	66	69	91	109	137	188	181	177	192	153
Pleura	30	38	35	43	37	66	58	64	63	53
Tuberculose	2	30	27	37	43	28	43	36	35	29
Gripe	1	1	100	85	126	21	94	125	86	216
Insuf. Resp.	6082	6979	7162	8618	10630	13174	13487	14666	16223	15017
Total	9365	10383	10889	13064	16037	21187	19142	20968	22915	21621

Fig. 12 – Internamentos globais de doentes com ventilação mecânica

Na avaliação ao longo dos anos verificamos, que o número total de internamentos por doenças respiratórias aumenta 26% e os episódios de doentes submetidos a ventilação mecânica cresceu 131%.

Quando avaliamos por patologias constatamos que contribuem para este aumento os internamentos por Pneumonias, Fibroses pulmonares, Patologia Pleural e Insuficiência Respiratória.

Em 2016, os internamentos por Tuberculose são 57% dos efetuados em 2007.

A Gripe aparece com um pico em 2009 e apesar de menor, novo pico em 2016.

3.3. Evolução dos internamentos por Patologias

Na avaliação por Patologias decidimos incluir os internamentos com Asma Brônquica, DPOC, Neoplasia, Pneumonia e Insuficiência respiratória em relação aos seguintes parâmetros: sexo, relação feminino/masculino, mortalidade geral, taxa de mortalidade e escalões etários identificados.

3.3.1. Asma Brônquica

- Global

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Masculino	1213	1149	1165	1145	1033	1183	1118	1204	1109	1023
Feminino	1591	1563	1499	1575	1442	1598	1562	1692	1660	1560
Total	2804	2712	2664	2720	2475	2781	2680	2896	2769	2583
Falecidos	13	16	14	16	17	22	16	19	37	23
Fem/Masc	1.3	1.4	1.3	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4	1.5	1.5
Taxa mort.	0.5%	0.6%	0.5%	0.6%	0.7%	0.8%	0,6%	0.7%	1.4%	0.9%
< 18 anos	1268	1247	1266	1291	1169	1325	1159	1285	1190	1108
18-39 anos	362	296	334	312	260	295	308	325	271	213
40-64 anos	577	545	544	599	537	575	593	606	591	529
65-79 anos	439	449	375	358	332	418	419	418	438	446
>79 anos	158	175	145	160	177	168	201	262	279	287

Fig. 13 – Internamentos por Asma Brônquica

- Doentes submetidos a ventilação mecânica

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Masculino	121	122	131	159	180	63	47	51	50	69
Feminino	187	206	244	274	370	126	95	128	149	125
Falecidos	59	50	75	80	94	10	9	9	9	12
Fem/Masc	1.55	1.69	1.86	1.72	2.06	2.0	2.0	2.5	3.0	1.81
Taxa mort.	19.2%	15.3%	20.0%	18.5%	17.1%	5.3%	6.3%	5.0%	4.5%	6.2%
< 18 anos	9	11	16	24	13	6	3	6	6	15
18-39 anos	34	41	39	41	50	20	12	23	29	19
40-64 anos	115	105	101	129	136	63	53	55	57	55
65-79 anos	109	113	137	123	153	70	56	58	62	69
>79 anos	47	47	38	68	69	30	18	37	45	36
Total	314	317	321	385	421	189	142	179	199	194

Fig. 14 – Internamentos por Asma Brônquica e com ventilação mecânica

Verificamos que os internamentos por Asma Brônquica como diagnóstico principal têm mantido valores sem diminuição relevante.

Contrariamente ao que é comum nos internamentos por patologias respiratórias, o internamento por Asma é preponderante no sexo feminino.

Os doentes submetidos a ventilação mecânica têm uma redução nos grupos etários dos 18 aos 39 anos, dos 40 aos 64 anos e dos 65 aos 79 anos.

A Taxa de mortalidade por Asma Brônquica tem-se mantido muito baixa, o que representa uma boa resposta aos cuidados prestados e nos doentes submetidos a ventilação mecânica esta apresenta uma diminuição muito marcada a partir de 2012.

3.3.2. DPOC

- **Global**

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Masculino	6109	5762	5685	5529	5417	5813	5411	5206	5284	5185
Feminino	3060	3009	2957	2837	2672	3154	2838	2912	2906	2679
Total	9169	8771	8642	8366	8089	8967	8249	8118	8190	7864
Falecidos	686	661	709	633	600	714	617	618	647	630
Fem/Masc	0.5	0.52	0.52	0.51	0.49	0.54	0.52	0.56	0.55	0.52
Taxa mort.	7.5%	7.5%	8.2%	7.6%	7.4%	8.0%	9.9%	7.6%	7.4%	8.0%
< 18 anos	29	32	37	32	14	4	28	19	25	23
18-39 anos	56	58	62	44	37	15	58	50	34	34
40-64 anos	1671	1623	1565	1503	1608	1299	1534	1578	1583	1540
65-79 anos	4598	4160	3994	3858	3568	3836	3440	3384	3332	3185
>79 anos	2815	2898	2984	2929	2862	3450	3189	3087	3216	3082

Fig. 15 – Internamentos por DPOC

- **Doentes submetidos a ventilação mecânica**

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Masculino	841	857	831	1036	1291	1510	1272	1332	1377	1305
Feminino	323	357	364	429	508	630	525	655	692	658
Falecidos	151	160	171	177	208	257	199	248	238	271
Fem/Masc	0.38	0.42	0.44	0.41	0.39	0.42	0.41	0.49	0.50	0.50
Taxa/Mort.	12.9%	13.2%	14.3%	12.1%	11.6%	12.0%	11.1%	12.5%	11.5%	13.8%
< 18 anos	2	2	9	6	3	4	10	2	2	2
18-39 anos	9	5	8	4	9	9	4	4	3	3
40-64 anos	201	273	253	313	455	459	422	450	464	420
65-79 anos	677	659	632	734	851	1006	816	909	929	908
>79 anos	209	275	293	408	481	662	545	622	671	630
Total	1098	1214	1195	1465	1799	2140	1791	1987	2069	1963
Vent/Total	12,0%	13,8%	13,8%	17,5%	22,2%	23,9%	21,7%	24,5%	25,3%	25,0%

Fig. 16 – Internamentos por DPOC com ventilação mecânica

Os internamentos por DPOC são maioritariamente do sexo masculino.

Parece haver uma diminuição nos internamentos por DPOC como diagnóstico principal.

A taxa de mortalidade varia entre 9.9% em 2013 e 7.4% em 2011 e 2015.

Nos doentes submetidos a ventilação mecânica há um aumento ao longo dos anos em ambos os sexos nos grupos etários superiores a 40 anos.

A prescrição de ventilação mecânica passou de 12.0% dos internamentos em 2007 para 25.03% em 2016.

3.3.3. Neoplasias Pleuropulmonares

- Global

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Masculino	3540	3484	3572	3487	3504	4552	4641	4553	4191	3938
Feminino	1336	1333	1216	1309	1408	1741	1809	1727	1753	1603
Total	4876	4817	4788	4796	4912	6293	6450	6280	5944	5541
Falecidos	1830	1795	1722	1832	1844	1821	1968	1887	1765	1736
Fem/Masc	0.38	0.38	0.34	0.38	0.40	0.38	0.42	0.38	0.42	0.41
Taxa mort.	37.5%	37.3%	36.0%	38.2%	37.5%	28.9%	30.5%	30.0%	29.7%	31.3%
< 18 anos	1	2	9	10	2	7	11	9	8	9
18-39 anos	86	82	106	85	52	111	82	102	90	84
40-64 anos	2056	1937	2044	1932	2081	2670	2706	2502	2409	2221
65-79 anos	2090	2168	2041	2128	2050	2719	2815	2815	2613	2487
>79 anos	643	628	588	641	727	825	836	822	824	740

Fig. 17 – Internamentos por Neoplasias pleuropulmonares

- Doentes submetidos a ventilação mecânica

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Masculino	89	89	129	133	135	142	144	161	160	161
Feminino	29	34	43	42	42	35	48	39	61	55
Total	118	123	172	175	177	177	192	200	220	216
Falecidos	82	69	91	92	98	98	122	113	92	139
Fem/Masc	0.33	0.38	0.33	0.32	0.31	0.25	0.33	0.24	0.38	0.35
Taxa Mort.	69.5%	56.1%	52.9%	52.6%	55.4%	55.3%	63.5%	70.2%	41.6%	64.4%
< 18 anos		4	8	2		4				
18-39 anos	4	4	4		3	3		4	6	
40-64 anos	41	43	72	54	68	51	62	73	65	82
65-79 anos	59	55	77	97	93	96	101	85	110	110
>79 anos	14	17	10	22	13	23	29	8	40	24
Vent/Total	2,4%	2,6%	3,6%	3,6%	3,6%	2,8%	3,0%	3,2%	3,7%	3,9%

Fig. 18 – Internamentos por Neoplasias pleuropulmonares submetidos a ventilação mecânica

Há uma variação irregular nos internamentos por Neoplasias Pleuropulmonares, ao longo dos anos em estudo, mas com uma tendência para aumento principalmente no sexo feminino. Como esperado, a percentagem de doentes submetidos a ventilação mecânica é reduzida.

As taxas de mortalidade são particularmente altas, o que reflete as indicações e necessidades de internamento.

3.3.4. Insuficiência Respiratória

- **Global**

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Masculino	16025	17176	17305	17367	18806	20094	19788	20577	23120	22844
Feminino	12975	14046	15177	14796	18592	18074	17910	19368	22722	22498
Total	29000	31222	32482	32163	37398	38168	37698	39945	45842	45342
Falecidos	7296	8130	8134	8389	9226	9740	9752	9861	11623	11483
Fem/Masc	0.81	0.82	0.88	0.85	0.99	0.90	0.91	0.94	0.98	0.98
Taxa mort.	25.2%	26.0%	25.0%	26.1%	24.7%	25.5%	25.9%	24.7%	25.4%	25.3%
< 18 anos	1008	1091	1176	1049	1161	1358	958	825	1074	1153
18-39 anos	1477	1353	1506	1409	1453	1176	1113	1195	1139	1036
40-64 anos	5816	6127	6526	6168	7346	7112	7017	7345	7762	7568
65-79 anos	11026	11625	11341	11557	12163	13131	12944	13439	14876	14316
>79 anos	9673	11026	11298	11980	13272	15391	15666	17141	20991	21269

Fig. 19 – Internamentos por Insuficiência respiratória

- **Doentes submetidos a ventilação mecânica**

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Masculino	3601	4117	4150	5071	6106	7452	7463	8072	8675	8010
Feminino	2481	2862	3012	3547	4524	5722	6024	6594	7548	7007
Total	6082	6979	7162	8618	10630	13174	13467	14666	16223	15017
Falecidos	2211	2480	2722	3040	3452	4136	4410	4589	5085	4804
Fem/Masc	41/59	41/59	42/58	41/59	43/57	43/57	45/55	45/55	47/53	47/53
Taxa mortalidade	36,4%	35,5%	38,0%	35,3%	32,5%	31,4%	32,7%	31,3%	31,3%	32,0%
< 18 anos	208	234	290	319	370	422	410	435	487	492
Mortalidade	29	36	41	35	36	44	47	39	38	42
Taxa	13,9%	15,4%	14,1%	11,0%	9,3%	10,4%	11,5%	9,0%	7,8%	8,5%
18-39 anos	458	456	501	552	562	549	494	532	536	460
Mortalidade	141	129	138	161	166	140	120	125	127	104
Taxa	30,8%	28,3%	27,5%	29,2%	29,5%	25,5%	24,3%	23,5%	23,7%	22,6%
40-64 anos	1744	1990	2056	2311	2913	3230	3341	3486	3558	3319
Mortalidade	561	621	716	714	844	889	956	967	980	920
Taxa	32,2%	31,2%	34,8%	30,9%	29,0%	27,5%	28,6%	27,7%	27,5%	27,7%
65-79 anos	2583	2864	2840	3385	4111	5175	5226	5552	6037	5434
Mortalidade	934	1054	1149	1255	1389	1615	1765	1790	1914	1755
Taxa	36,2%	36,8%	40,5%	37,1%	33,8%	31,2%	33,8%	32,2%	31,7%	32,3%
>79 anos	1089	1435	1475	2051	2674	3798	4016	4661	5605	5312
Mortalidade	546	640	678	875	1017	1448	1522	1668	2026	1983
Taxa	50,1%	44,6%	46,0%	42,7%	38,0%	38,1%	37,9%	35,8%	36,1%	37,3%

Fig. 20 – Internamentos por Insuficiência respiratória submetidos a ventilação mecânica

Os episódios de internamento com Insuficiência respiratória tem aumentado, quer em doentes do sexo masculino, quer do sexo feminino. O aumento de 2007 para 2016 é de 56%.

O aumento é particularmente relevante na faixa etária acima de 79 anos, que atinge os 120%.

A mortalidade é elevada, cerca de 25%.

Nos doentes submetidos a ventilação mecânica regista-se um aumento significativo nos episódios de internamento nas idades superiores a 65 anos com taxas de mortalidade particularmente elevadas, embora com uma nítida diminuição, a partir de 2011.

3.3.5. Pneumonia

- **Global**

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Masculino	22175	22307	24653	24022	24227	23140	22748	22932	22925	21568
Feminino	17956	17525	20004	19271	19790	20135	18998	19526	20274	18777
Falecidos	7910	8384	8934	9172	9264	9755	9338	9538	8695	8176
Fem/Masc	0.81	0.79	0.81	0.80	0.82	0.87	0.84	0.85	0.88	0.87
Total	40131	39832	44657	43293	44017	43275	41746	42458	43199	40345
Taxa mort.	19.7%	21.0%	20.0%	21.2%	21.0%	22.5%	22.4%	22.5%	20.1%	20.3%
< 18 anos	4975	4167	4599	3826	3736	3005	2772	3237	2925	2330
Mortalidade	21	25	25	19	10	19	24	13	5	15
Taxa	0.4%	0.6%	0.5%	0.5%	0.3%	0.6%	0.9%	0.4%	0.2%	0.6%
18-39 anos	1915	1745	2087	1841	1909	1161	1019	1286	1088	1033
Mortalidade	154	146	167	171	181	130	84	132	115	24
Taxa	8.0%	8.4%	8.0%	9.3%	9.5%	11.2%	8.2%	10.3%	10.6%	1.4%
40-64 anos	5857	5757	7261	6247	6621	5412	5399	5946	5373	5528
Mortalidade	966	1023	1136	1110	1291	1073	1112	1032	539	529
Taxa	16.5%	17.8%	15.6%	17.8%	19.5%	19.8%	20.6%	17.4%	10.0%	9.6%
65-79 anos	12128	11881	13064	12735	12609	12261	11394	11320	11467	10660
Mortalidade	2207	2257	2365	2394	2307	2317	2108	2730	1930	1841
Taxa	18.2%	19.0%	18.1%	18.8%	18.3%	18.9%	18.5%	24.0%	16.8%	17.3%
>79 anos	15256	16282	17646	18634	19142	21436	21162	20669	22342	20794
Mortalidade	4562	4933	5241	5478	5475	6216	6010	5631	6106	5767
Taxa	29.9%	30.3%	29.7%	29.4%	28.6%	29.0%	28.4%	27.2%	27.3%	27.7%

Fig. 21 – Internamentos por Pneumonia

- **Doentes submetidos a ventilação mecânica**

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Masculino	1033	1060	1119	1320	1606	1697	1645	1851	1951	1892
Feminino	607	614	709	844	1071	1232	1208	1334	1565	1586
Falecidos	616	626	712	779	973	1045	990	1048	1155	1142
Fem/Masc	0.59	0.58	0.63	0.64	0.67	0.73	0.73	0.72	0.80	0.84
Total	1640	1674	1828	2164	2677	2929	2853	3185	3516	3478
Taxa mortalidade	37.6%	37.4%	38.9%	36.0%	36.3%	35.7%	34.7%	32.9%	32.8%	32.8%
< 18 anos	65	76	96	104	88	141	115	106	114	107
Mortalidade	6	4	6	4	3	5	8	4	3	3
Taxa	9.2%	5.3%	6.2%	3.8%	3.4%	3.5%	7.0%	3.8%	2.6%	2.8%
18-39 anos	102	95	123	90	103	79	55	90	86	81
Mortalidade	26	19	27	21	30	14	9	13	15	10
Taxa	25.5%	20.0%	22.0%	23.3%	29.1%	17.7%	14.5%	14.4%	17.4%	12.3%
40-64 anos	427	424	497	485	616	537	572	645	601	677
Mortalidade	127	130	170	136	189	148	140	156	139	161
Taxa	29.7%	30.7%	34.2%	28.0%	30.7%	27.6%	24.5%	24.2%	23.1%	23.8%

65-79 anos	690	630	687	833	965	1060	1029	1118	1213	1147
Mortalidade	267	257	286	299	350	383	360	362	385	370
Taxa	38.7%	38.7%	41.6%	35.9%	36.3%	36.1%	35.0%	32.4%	31.7%	32.3%
>79 anos	356	449	425	652	905	1112	1082	1226	1502	1466
Mortalidade	190	216	223	319	401	495	473	513	613	598
Taxa	53.4%	48.1%	52.5%	48.9%	44.3%	44.5%	38.2%	41.8%	40.8%	40.8%

Fig. 22 – Internamentos por Pneumonia como diagnóstico principal submetidos a ventilação mecânica

- **Doentes submetidos a ventilação mecânica com Pneumonia como comorbilidade ou complicação**

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Masculino	1841	1840	2026	2068	2296	2533	2563	2702	2827	2589
Feminino	918	1025	1107	1088	1218	1339	1393	1406	1591	1450
Falecidos	1075	1195	1361	1315	1369	1540	1543	1604	1757	1657
Fem/Masc	0.50	0.56	0.55	0.53	0.53	0.53	0.6	0.52	0.56	0.56
Total	2759	2865	3133	3156	3514	3872	3956	4108	4418	4039
Taxa mort.	39.0%	41.7%	43.4%	41.7%	39.0%	39.8%	39.0%	39.0%	39.8%	41.0%
< 18 anos	111	138	143	121	173	169	170	189	175	162
Mortalidade	20	23	19	11	18	21	14	17	19	24
Taxa	18.0%	16.7%	13.3%	9.1%	10.4%	12.4%	8.2%	9.0%	10.9%	14.8%
18-39 anos	284	320	298	320	274	260	232	244	217	167
Mortalidade	68	79	68	88	65	50	48	50	44	41
Taxa	23.9%	24.7%	22.8%	27.5%	23.7%	19.2%	20.7%	20.5%	20.3%	24.6%
40-64 anos	870	866	993	973	1144	1093	1183	1142	1206	1093
Mortalidade	292	312	368	329	374	347	377	337	389	359
Taxa	33.6%	36.0%	37.1%	33.8%	32.7%	31.7%	31.9%	29.5%	32.2%	32.8%
65-79 anos	1067	1080	1174	1181	1283	1450	1404	1493	1653	1459
Mortalidade	474	519	611	566	586	648	608	679	704	641
Taxa	44.4%	48.0%	52.0%	47.9%	45.7%	44.7%	43.3%	45.5%	42.6%	43.9%
>79 anos	525	561	640	900	967	899	967	1040	1167	1158
Mortalidade	221	262	295	321	326	474	496	521	601	592
Taxa	47.9%	56.7%	56.2%	57.2%	50.9%	52.7%	51.3%	50.1%	51.5%	51.1%

Fig. 23 – Internamentos com Pneumonias como comorbilidade ou complicação submetidos a ventilação mecânica

Verificamos que os internamentos por Pneumonias como diagnóstico principal apresentam valores consistentemente elevados.

Os internamentos com Pneumonias como diagnóstico principal apresentam uma predominância de doentes do sexo masculino.

Quando avaliamos por faixas etárias verificamos que nos doentes com 80 ou mais anos têm um aumento ao longo dos anos em avaliação.

A mortalidade nos internamentos por Pneumonia é elevada, ronda os 20% e nas situações com necessidade de prescrição de ventilação mecânica este valor é superior a 32%.

Quando avaliamos os doentes com Pneumonia como comorbilidade ou complicação submetidos a ventilação a taxa de mortalidade é cerca de 40% e nos doentes com mais de 79 anos esta taxa é superior a 50%.

3.4. Evolução global dos internamentos

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Cirúrgicos	349383	354883	343459	337503	332394	328435	323454	305112	301778	308886
Médicos	589406	593670	586652	587245	573481	569357	562996	567247	569194	588301
Med-cir	63/37	63/37	63/37	63/37	63/37	63/37	64/36	65/35	65/35	66/34
Total	938789	948553	930111	924748	905875	897792	886450	872359	870972	897187
Mortal . total	45324	46928	47216	47019	46638	48358	48372	47721	49329	51840
Taxa mortal	4,8%	4,9%	5,1%	5,1%	5,1%	5,4%	5,5%	5,5%	5,7%	5,8%
Patologias	89257	90383	97997	94885	98909	108604	106311	109372	115828	112255
Taxa Pat./Total	9,5%	9,5%	10,5%	10,3%	10,9%	12,1%	12,0%	12,5%	13,3%	12,5%
Taxa Pat./Méd	15.1%	15.2%	16.7%	16.2%	17.2%	19.1%	18.7%	19.3%	20.3%	19.1%
Mortal.Patolo g	18150	19413	19923	20743	21693	22648	19896	21866	24089	23528
Tax Mort Pat	20,3%	21,5%	20,3%	21,9%	21,9%	20,9%	18,7%	20,0%	20,8%	21,0%
Tax Mort Pat / Mort global	40,0%	41,4%	42,2%	44,1%	46,5%	48,6%	41,1%	45,8%	48,8%	45,4%

Fig. 22 – Internamentos médicos, cirúrgicos e das patologias respiratórias

Os Internamentos Cirúrgicos reduziram 13% e os médicos têm mantido sensivelmente os mesmos números.

Os internamentos das patologias respiratórias estudadas têm aumentado e, em valores percentuais atingem em 2015, 13,3% do total dos internamentos.

Quando avaliamos o impacto do internamento por patologias respiratórias no internamento médico fica realçada a importância das doenças respiratórias no total do internamento médico, cerca de 20%.

4. Conclusões finais:

1. Os Internamentos Cirúrgicos reduziram 13%, enquanto os médicos têm mantido valores semelhantes e os internamentos das patologias respiratórias estudadas tiveram aumentos.
2. Os internamentos de doentes que apresentavam como diagnóstico principal as doenças estudadas, sofreram um aumento em todas as Regiões de Saúde.
3. Os internamentos com Asma Brônquica apresentam uma relação preponderante de doentes do sexo feminino.
4. Os internamentos com DPOC têm diminuído ao longo dos anos, mas, quando consideramos a percentagem de doentes submetidos a ventilação mecânica, verificamos, que há um aumento progressivo na quantidade e na percentagem global, traduzindo alterações de indicação de prescrição.
5. Os internamentos por neoplasia respiratória têm taxas elevadas de mortalidade, independentemente da utilização da ventilação mecânica, o que traduz o desvio para o ambulatório desta patologia.
6. Os internamentos por Pneumonias apresentam ao longo dos anos um aumento, nomeadamente em doentes com idade de 80 ou superior.

- 7. A Pneumonia é um fator importante de letalidade, sendo a mortalidade cerca de 20%.**
- 8. Nos doentes internados e submetidos a ventilação mecânica, a mortalidade por Pneumonias é superior a 32%, com valores superiores a 40% na faixa etária dos doentes com mais de 79 anos, seja como diagnóstico principal, seja como comorbilidade ou complicação.**
- 9. Os internamentos por Tuberculose, em 2016, são 57% do valor de 2007.**
- 10. Os internamentos com o diagnóstico de Insuficiência respiratória aumentaram 56%.**
- 11. As Bronquiectasias são causa de internamento em número progressivamente maior ao longo dos anos avaliados.**
- 12. Os internamentos por Fibrose pulmonar duplicaram de 2007 a 2016.**
- 13. Os internamentos das patologias respiratórias estudadas representam 13% do total de internamentos e 20% do total dos internamentos médicos (não cirúrgicos).**

Em relação aos internamentos por doença respiratória tem havido um aumento marcado de 2007 a 2016 (26.8%), correspondendo em 2016 a 12.5% do total de internamentos e se considerarmos só os internamentos médicos esse valor atinge em 2016 a percentagem de 19.1%.

Aliás ao analisar as curvas de internamento e de mortalidade por doenças respiratórias verifica-se uma constância da mortalidade por doença respiratória, elevada, cerca de 20% e, quando a confrontamos com a mortalidade global do internamento chega em 2015 a ser superior a 48% e em 2016 é de 45.4%.

A gravidade das doenças respiratórias que necessitam internamento é bem expressa pelas taxas de mortalidade, superiores à da média dos outros doentes internados por razões médicas. A DPOC tem uma taxa de mortalidade de 8%, os cancros de 31%, as pneumonias de 20% e a insuficiência respiratória de 25%. Estas taxas de mortalidade não têm diminuído. Das patologias com maior incidência no internamento só a asma tem taxa de mortalidade reduzida, inferior a 1%.

As três principais causas de internamento, por doenças respiratórias foram em 2016 as pneumonias (40.345), a DPOC (7.864) e os cancros (5.541), mantendo a tendência e o posicionamento que se tem vindo a verificar.

A Insuficiência Respiratória passou de 32% em 2007 (29.000) para 40% do total destes internamentos em 2016 (45.342).

D – Resposta às Doenças Respiratórias no ambulatório

Em 2012, Portugal tem 20,1 médicos (+ 8,7 internos em formação) por 100 000 habitantes, inferior à média da UE, 33,1 médicos por 100.000 habitantes.

Também o número de enfermeiros (39,9/ 100.000) é muito inferior à média europeia de 80,5.

O mesmo acontece com o número de camas hospitalares, que é inferior ao da UE.

Quanto aos gastos com saúde em 2011 Portugal gastou 10,3% do PIB, superior à média europeia que foi de 9,0%. Em termos de despesa per capita Portugal gastou 2302 dólares, ligeiramente inferior à média europeia de 2.370 dólares, mas muito inferior à média dos países da Europa Ocidental.

Note-se que os portugueses gastam do seu bolso 35% dos custos da saúde, enquanto a média europeia é de 25,8%.

Potenciais Constrangimentos:

O envelhecimento da população;
Aliteracia na saúde;
Rede nacional de espirometria insuficiente;
Deficiente acompanhamento domiciliário dos doentes respiratórios crónicos;
A reabilitação respiratória é virtual, apenas 2% que precisam têm acesso; Dificuldade na acessibilidade aos cuidados primários;
Em 2016 ainda havia 769.353 utentes sem médico de família;
Preço dos medicamentos (parte paga pelos utentes);
Os doentes respiratórios crónicos não têm estatuto de doença;
Deficiente distribuição de médicos no país.

II Capítulo – Determinantes da saúde respiratória

A – Ambiente e Saúde Respiratória

Qualidade do Ar

A qualidade do ar influencia fortemente a saúde respiratória sendo o ozono e as partículas respiráveis os principais poluentes com efeitos nocivos nas vias respiratórias e no pulmão.

Em Portugal a qualidade do ar é em geral boa, mas persiste ainda um número significativo de dias em que a qualidade do ar é média ou mesmo fraca.

Há acentuadas variações regionais. Mesmo nas localidades as diferenças podem ser grandes. Lisboa é disso exemplo, pois há áreas muito mais poluídas do que outras, são por exemplo contrastantes a Baixa lisboeta e a zona de Benfica.

As populações tendem a centrar a sua vida em zonas limitadas e, portanto, alguns poderão estar expostos muitas horas, todos os dias a ar de qualidade deficiente. Podem tomar-se medidas que promovam a qualidade do ar que os portugueses respiram. Isto é tanto mais importante quanto se somam as evidências de que mesmo a exposição a pequenas concentrações de poluentes é perigosa.

Adicionalmente, as alterações climáticas são outra preocupação para a saúde respiratória. A onda de calor de julho de 2013 que provocou um pico de mortalidade. Entre final de dezembro de 2014 e fevereiro de 2015, as temperaturas, excepcionalmente baixas provocaram um excesso de mortalidade de 4.625 óbitos.

Para 2013, a Agência Europeia do Ambiente estimou que "cerca de 6070 mortes prematuras eram imputáveis às concentrações de partículas, 420 à concentração de ozono e 150 às concentrações de dióxido de azoto, o que se deve também a excedentes acima das normas de qualidade do ar da União Europeia" e em 2014, registaram-se excedentes de dióxido de azoto

Nas zonas do Porto, Braga e Lisboa a concentração de (NO₂) está acima da recomendada pelas normas da UE, recordou a Comissão Europeia (CE).

Reduzir as emissões de óxidos de azoto para cumprir os valores limite nacionais de emissão, atualmente em vigor e as concentrações de ozono, nomeadamente com alterações na política de transportes urbanos, é outro conselho listado.

Qualidade do Ar Interior

A qualidade do ambiente no interior depende da poluição exterior, das atividades desenvolvidas no interior, da existência de poeiras, esporos e pólenes, de compostos orgânicos voláteis, outros irritantes libertados pelos materiais, da humidade, temperatura, etc.

Passamos a maior parte da nossa vida no interior dos edifícios, seja em ambiente laboral, seja nas nossas casas, a qualidade do ar que neles respiramos é fundamental para a nossa saúde.

Igualmente importante é prestar atenção à poluição exterior nos locais onde habitamos ou trabalhamos, já que o ar presente no interior dos edifícios é originário do exterior.

Infelizmente, existem poucos dados sobre a qualidade do ar interior nos edifícios portugueses e, muito menos, sobre a eventual evolução positiva ou negativa. Recomenda-se, pois, que se faça um esforço de investigação grande uma vez que, das conclusões, poderão surgir formas de melhorar a nossa saúde.

Há relação entre frio e aumento dos óbitos. Vimos, também, os milhares de óbitos em excesso num curto período deste inverno com temperaturas mais baixas. Referimos, também em 2013, um estudo que apontava como sendo de 30% a percentagem desses óbitos que resultavam de casas mal aquecidas. A situação certamente que não melhorou e, em período de crise, seguramente tenderá a agravar-se.

A humidade nas habitações favorece o aparecimento de fungos e tende a fazer aumentar a concentração de poluentes. Estudos apontam para uma taxa de 20% das casas portuguesas com problemas de humidade.

A grande concentração de pessoas em espaços confinados piora a qualidade do ar, aumentando a concentração de poluentes e facilitando a transmissão de doenças infecciosas. O relatório *Burden of Disease Associated with Inadequate Housing* aponta para o facto de 20,6% dos lares portugueses estarem sobrelotados. Certamente que esta situação não terá melhorado, o que tem um enorme peso na saúde respiratória, já que é facilitador da transmissão.

Diversos estudos apontam para que deficiente ventilação em infantários aumente a percentagem de crianças com pieira ou asma.

O fumo de tabaco no interior das habitações é um importante fator de poluição, devendo ser abolido o hábito de se fumar em ambientes fechados.

O uso de combustíveis fósseis ou de matéria orgânica para o aquecimento e para cozinhar é gerador de poluição. O seu impacto não está devidamente avaliado em Portugal.

B - Tabaco e Saúde Respiratória

Hábitos Tabágicos:

A taxa de fumadores em Portugal é relativamente pequena, sendo maior nos homens do que nas mulheres, mas mostrando tendência crescente nestas últimas.

A percentagem de fumadores em Portugal é de 23% e a de ex-fumadores de 15%. Na Europa os valores médios são de 28% de fumadores e de 21% de ex-fumadores.

Há variações regionais, encontrando-se as maiores prevalências de fumadores nos Açores e no Alentejo.

Nos grupos etários entre os 15 e os 64 anos, as taxas de fumadores variam entre 20 e 40% conforme as Regiões. Comparando as variações das taxas de fumadores entre 2001 e 2012, verifica-se que só diminuíram na Região Norte. Inversamente subiram no Alentejo e nos Açores.

A prevalência de fumadores é superior nas pessoas desempregadas, comparativamente às pessoas empregadas, respetivamente 43% versus 31% nos homens e 27% versus 20% nas mulheres.

É preocupante o consumo de tabaco nos alunos dos ensinos básico e secundário. Muitas crianças iniciam-se no consumo por volta dos 11 anos. Aos 15 anos fumam 11% dos rapazes e 10% das raparigas.

No ensino secundário fumam 40% dos alunos. As taxas de fumadores são semelhantes nos dois sexos, com ligeiro predomínio no sexo masculino. Contudo no Alentejo não há diferenças entre os dois sexos e nos Açores há mesmo predominância no sexo feminino.

Recomenda-se que a educação para a saúde e o combate ao tabagismo façam parte dos currículos escolares do 1º ao 12º ano de escolaridade.

Apesar de em 2016 ter havido 31800 consultas de Cessação tabágica no SNS, a acessibilidade às mesmas é muitas vezes prejudicada por largos tempos de lista de espera.

Segundo um inquérito do Eurobarómetro, em 2017, cerca de 1/3 dos fumadores referiram ter intenção de parar de fumar em algum momento. Dos fumadores que tentaram parar de fumar, 4 em cada 5 foi sem qualquer assistência.

Mais de 26% dos portugueses estão expostos ao fumo de tabaco em casa. No grupo etário abaixo dos 18 anos, incluindo as crianças, essa percentagem é de 37%. Este é um fator relevante no que concerne às doenças respiratórias.

Segundo o *Institute of Healths Metrics and Evaluation*, em 2016, morreram em Portugal 11800 pessoas por doenças relacionadas com o tabaco, o que corresponde à morte de uma pessoa a cada 50 minutos. Destas 9263 eram homens, a que corresponde 16,3% do total dos óbitos e 2581 eram mulheres, a que corresponde 4,7% do total dos óbitos.

O tabaco foi responsável por 46,4% das mortes por DPOC, 19,5% das mortes por Cancro, 12% das mortes por Infecção respiratória inferior, 5,7% das mortes por Doença cérebro-cardiovascular e 2,4% das mortes por Diabetes.

Para reforçar o impacto na mortalidade, há que referir que o tabaco mata prematuramente. Nos homens a maior percentagem de óbitos atribuído ao tabaco, 30% das mortes, está no grupo etário dos 50 aos 59 anos, enquanto nas mulheres o grupo etário com maior impacto foi dos 45 aos 49 anos com 14.5% do total de óbitos.

III Capítulo – Doenças respiratórias não transmissíveis

A – Asma. Situação em Portugal

Asma

Mário Morais de Almeida

Coordenador do Centro de Alergia CUF, Lisboa
Presidente da Associação Portuguesa de Asmáticos
Membro eleito da direção da *World Allergy Organization* (2018-2021)

Helena Pité

Centro de Alergia, Hospitais CUF Descobertas e CUF Infante Santo, Lisboa
Centro de Estudos de Doenças Crónicas (CEDOC), NOVA Medical School / Faculdade de Ciências
Médicas, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa

Introdução

A asma afeta cronicamente 10% dos habitantes em Portugal, constituindo um importante problema de Saúde Pública. Tem um grande impacto na qualidade de vida, sendo responsável por absentismo escolar e laboral frequentes, bem como diminuição do rendimento escolar e de produtividade.

Dados nacionais que visam avaliar os custos das doenças alérgicas - asma, rinoconjuntivite e rinosinusite (*Burden of Rhinitis and its comorbidities in Portugal* – Morais-Almeida M e Colaboradores, 2017) - estimam que os mesmos possam corresponder a cerca de 3% dos gastos nacionais em saúde.

Investigação da Faculdade de Medicina do Porto / CINTESIS demonstrou que no nosso país metade dos jovens asmáticos não tem a doença controlada, gastando-se em urgências e atendimentos não programados até 700 euros anuais por cada asmático, sendo **o custo individual da asma não controlada o triplo quando comparado com casos controlados**. Os custos totais da asma pediátrica são elevados, podendo representar até 0.9% da despesa nacional em saúde, representando os custos diretos $\frac{3}{4}$ dos custos estimados.

A asma em adultos terá um custo ainda mais significativo (2% da despesa global em 2010), sendo que este impacto poderá ser reduzido se mais asmáticos se encontrarem controlados.

A maioria dos asmáticos apresenta doença ligeira a moderada que pode ser facilmente controlada, estimando-se que menos de 10% tenham formas graves, mas constituem um grupo extremamente importante já que consomem até cerca de metade dos recursos disponíveis.

Controlo da asma

No **Inquérito Nacional sobre o Controlo da Asma (INCA)**, os asmáticos entrevistados tinham a doença controlada em **57% dos casos**, embora fosse muito frequente neste estudo uma perceção errada ou conhecimento deficiente do estado de controlo da doença pois até **88% dos asmáticos não controlados consideravam que tinham a sua doença controlada**.

Estes resultados, que identificam ainda um deficiente controlo dos asmáticos em Portugal, são ainda mais preocupantes quando correlacionados com dados internacionais que evidenciam a mesma situação e uma **clara manutenção das dificuldades referidas pelos asmáticos com formas mais graves da doença**.

No estudo internacional ***Still Fighting for Breath: a patient survey of the challenges and impact of severe asthma***, que contou com a participação de doentes portugueses e que incluiu 1333 asmáticos graves, adultos e crianças/cuidadores no ano de 2016, identificou-se igualmente uma clara discrepância entre a população dos que se consideravam controlados (42%) contra os apenas 6%, que efetivamente o estavam de acordo com as recomendações internacionais. Foi considerável a percentagem de doentes que referiam um significativo impacto da asma no seu bem-estar psicológico e nas atividades quotidianas (tabela 1).

Os resultados deste estudo são surpreendentemente similares com os que foram obtidos num rastreio semelhante efetuado em 2005 (***Fighting for Breath***) (tabela 2), apesar dos avanços significativos que aconteceram no conhecimento e na abordagem da asma nesta mesma década.

	Adult	Adolescent*	Paediatric*	Total
<i>Associated psychological condition, %</i>				
<i>Anxiety^a</i>	42	39	18	40
<i>Depression^a</i>	30	13	10	28
<i>Overall psychological impact, %</i>				
<i>Feel limited because of asthma</i>	47	42	25	45
<i>Feel dependent on the medication</i>	41	25	23	39
<i>Feel scared because of potential attack</i>	34	33	27	33
<i>Able to deal with asthma</i>	30	36	34	31

**Data for adolescent and paediatric patients were captured through their caregivers. ^aThe global prevalence in general population as per WHO report [anxiety, 3.6% ; depression, 4.4%]*

Impact on patients' lives, %				
<i>Disruption of activities of daily living</i>	89	84	67	88
<i>Disruption of physical activities</i>	84	90	89	84
<i>Disruption of sleep</i>				97
<i>Negative impact on self-esteem</i>	53	45	32	51
<i>Negative impact on professional life</i>	58	Caregivers		55
		36		

Tabela 1. Impacto da asma no bem-estar psicológico e atividades quotidianas em doentes com asma grave persistente

Parameter	Fighting for Breath survey	Still Fighting for Breath survey
<i>Year of study</i>	2005	2016
<i>Total population</i>	1300	1333
<i>Disturbed sleep</i>	42% (<i>about once a week</i>)	97%
	24% (<i>more than once week</i>)	
<i>Wheezing</i>	42% (<i>about once a week</i>)	57%
	24% (<i>more than once week</i>)	
<i>Missed going out with friends</i>	38%	52%
<i>Missed out job opportunities</i>	21%	24%

		<i>(I worry that I will lose my job)</i>
<i>Missed holidays</i>	28%	39%
<i>Physical activities</i>	84%	69%
<i>Missed joining in at school or at college</i>	14%	20%
<i>Having pets</i>	49%	40%

Tabela 2. Comparação dos resultados dos dois estudos: *Fighting for Breath* e *Still Fighting for Breath*.

É indiscutível que temos de melhorar a abordagem dos doentes com asma, nomeadamente com formas graves persistentes, garantindo uma coordenação de esforços que permita obter melhores resultados do que os que foram alcançados até ao momento.

Podemos exemplificar com a problemática do acesso a terapêuticas inovadoras que deverá ser enquadrada numa criteriosa avaliação de custos versus ganhos em saúde.

Internamento e mortalidade intra-hospitalar por asma

A análise dos internamentos ocorridos nos hospitais públicos de Portugal Continental (tabela 3 e figuras 1 e 2) permite verificar que **ao longo da última década, o número de internamentos se mantém estável, o que continua a não parecer justificável depois da significativa redução conseguida na década anterior**. Se compararmos o número de internamentos anuais, **verificamos, no entanto, que em 2016 se verificou um significativo decréscimo de 7% em comparação com o ano anterior**.

Em termos globais, a **taxa de internamento por asma mantém-se significativamente mais elevadas no sexo feminino**, com uma relação variável de 1,3 a 1,6.

Mantém-se a tendência para a elevada ocorrência de internamentos em idade pediátrica (43% em 2016).

A mortalidade global intra-hospitalar variou entre 0,5% em 2007 e 2009 e 1,3% em 2015, ano em que atingiu o seu valor máximo desde o ano 2000 (figura 3).

Ano	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Internamentos											
N.º global (n)	2415	2804	2712	2664	2720	2475	2781	2680	2650	2769	2583
Distribuição género											
Masculino	940	1213	1149	1165	1145	1033	1183	1118	1204	1109	1023

Feminino	1475	1591	1563	1499	1575	1442	1598	1562	1692	1660	1560
Distribuição etária											
< 18 anos	719	1268	1247	1266	1291	1169	1325	1159	1285	1190	1108
18-39 anos	383	362	296	334	312	260	295	308	325	271	213
40-64 anos	630	577	545	544	599	537	575	593	606	591	529
65-79 anos	513	439	449	375	358	332	418	419	418	438	446
>79 anos	169	158	175	145	160	177	168	201	262	279	287
Mortalidade intra-hospitalar											
Falecidos (n)	14	13	16	14	16	17	22	16	19	37	23
Taxa mortalidade	0,6%	0,5%	0,6%	0,5%	0,6%	0,7%	0,8%	0,6%	0,7%	1,3	0,9

Tabela 3. Internamentos (total, distribuição por género e por grupo etário) e mortalidade intra-hospitalar por asma brônquica de 2006 a 2016

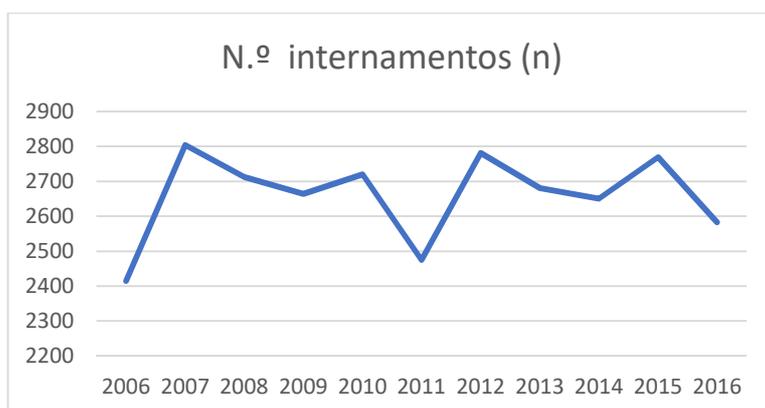


Figura 1. Evolução do número internamentos por asma de 2006 a 2016.

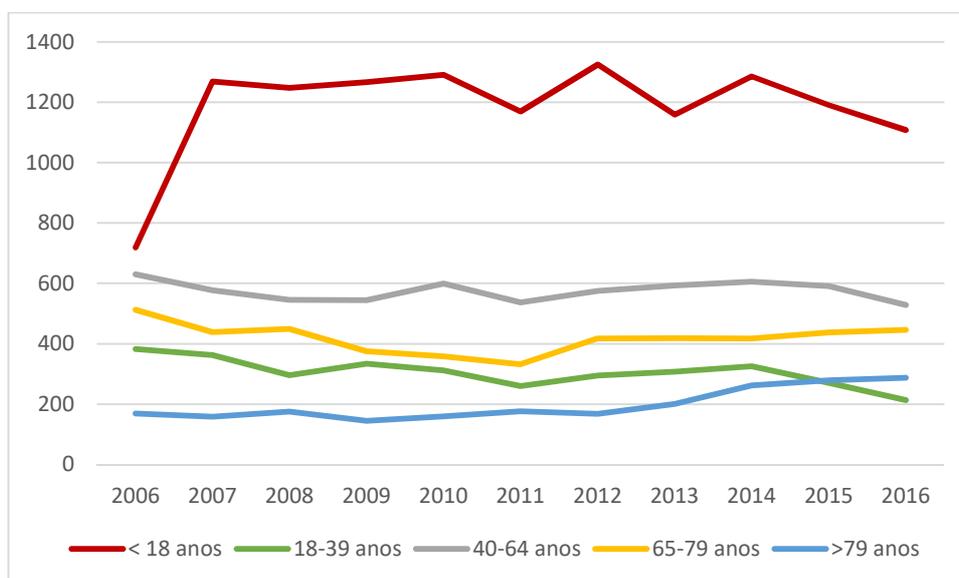


Figura 2. Evolução do número de internamentos (asma) por grupos etários de 2006 a 2016.

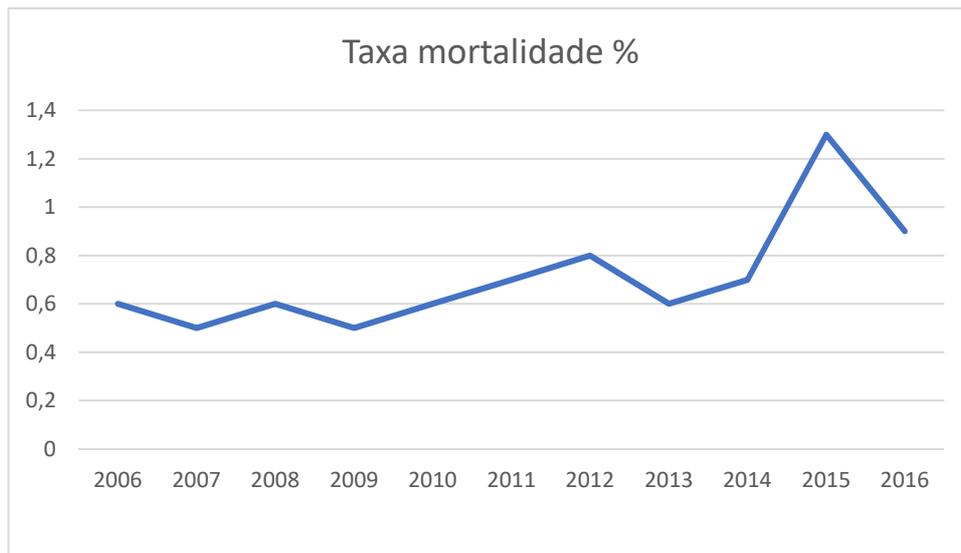


Figura 3. Evolução da taxa de mortalidade intra-hospitalar por asma de 2006 a 2016.

	2012	2013	2014	2015	2016
Global (n)	189	142	179	199	194
Masculino	63	47	51	50	69
Feminino	126	95	128	149	125
< 18 anos	6	3	6	6	15
18-39 anos	20	12	23	29	19
40-64 anos	63	53	55	57	55
65-79 anos	70	56	58	62	69
>79 anos	30	18	37	45	36
Falecidos (n)	10	9	9	9	12
Taxa mortalidade	5,3%	6,3%	5,0%	4,5%	6,2%

Tabela 4. Internamentos por asma com recurso a ventilação mecânica de 2012 a 2016

A frequência de doentes asmáticos com necessidade de ventilação mecânica manteve-se estável, assim como a taxa de mortalidade destes doentes, que é de cerca de 5% (tabela 4). Existe igualmente um predomínio do género feminino com uma relação máxima de 3,0 em 2015.

De uma forma geral, constata-se que **as mortes por asma acontecem predominantemente em meio extra-hospitalar**. Os dados relativos à **mortalidade por asma em Portugal desde 1980 identificam que a taxa de mortalidade diminuiu ao longo dos anos para cerca de 1/6**. Esta redução estará associada a alterações significativas em termos do tratamento, com maior recurso ao uso de fármacos anti-inflamatórios na terapêutica de controlo.

Salienta-se que em Portugal o número de óbitos por asma é baixo, sendo a taxa de mortalidade semelhante à dos países com os melhores indicadores de saúde. No nosso país, em 1994, a asma era a causa de morte em 1 de cada 354 óbitos; em 2003, correspondia a 1 em cada 922 óbitos, atingindo a taxa bruta mais reduzida em 2006 (0,79/100.000 habitantes); em 2013 a asma foi responsável por 1 em cada 873 óbitos. **A maioria das mortes é prevenível, podendo denotar uma falência em termos de reconhecimento da gravidade da situação e da possibilidade do seu controlo.**

Relativamente à distribuição das taxas de mortalidade consoante os vários grupos etários, **constata-se que a mortalidade por asma no grupo etário pediátrico se mantém como um evento excepcional, ocorrendo a maioria dos casos na população com mais de 65 anos** (83% dos casos fatais em 2013 correspondiam a indivíduos de idade igual ou superior a 65 anos).

Conclusão

É bem evidente que a **taxa de internamento por asma se mantém elevada**, nomeadamente em idade pediátrica, apesar de se manter como uma das mais baixas da Europa. Fatores como a falta de diagnóstico, de avaliação complementar e de tratamento de controlo ou a baixa adesão ao mesmo podem justificar estes dados casuísticos, correlacionando-se com a **ausência de controlo num significativo número de asmáticos**, problema identificado internacionalmente.

Bibliografia

Katsaounou P, Odemyr M, Spranger O, Hyland ME, Kroegel C, Garcia Conde L, Gore R, Menzella F, Domingo Ribas C, Morais-Almeida M, Gasser M, Kasujee I. *Still Fighting for Breath: a patient survey of the challenges and impact of severe asthma*. ERJ Open Res 2018 (in press).

Global Initiative for Asthma (GINA) – Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2018 (www.ginasthma.org – acedido em 14/09/2018).

Ferreira de Magalhães M, Amaral R, Pereira AM, Sá-Sousa A, Azevedo I, Azevedo LF, Fonseca JA. Cost of asthma in children: A nationwide, population-based, cost-of-illness study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;28:683-691.

Barbosa JP, Ferreira-Magalhães M, Sá-Sousa A, Azevedo LF, Fonseca JA. Cost of asthma in Portuguese adults: A population-based, cost-of-illness study. *Rev Port Pneumol* (2006). 2017;23(6):323-330.

Nunes C, Pereira AM, Morais-Almeida M. Asthma costs and social impact.

Asthma Res Pract. 2017 Jan 6;3:1.

Santos N, Bugalho-Almeida, Covas A, Morais-Almeida M. Trends of asthma hospitalization and hospital mortality in mainland Portugal. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2016;48(6):237-41.

B – Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica. Situação em Portugal

A prevalência estimada da DPOC em Portugal é de 14,2% para os portugueses com mais de 40 anos (cerca de 800.000). Aguardam-se novos estudos que confirmem estes dados.

Portugal é um país com baixo número de internamentos por DPOC. Mesmo assim diminuíram 14,7% em 10 anos e foram internados em 2016 com esta patologia 7864 portugueses. Estes números sugerem um razoável controlo da doença em ambulatório.

A doença predomina no sexo masculino. Em 2016, dos doentes internados por DPOC 66% eram do sexo masculino.

A maior taxa de internamentos registou-se na Região Norte (0,98/100.000 habitantes) e a menor no Alentejo (0,34/100.000).

A taxa de mortalidade reduziu-se nos grupos etários de 65 ou mais anos reduziu-se 8.8% em 2012 (100/1000.000 habitantes relativamente a 2009. Nos grupos etários inferiores a 65 anos a mortalidade é baixa (1.3/100.000 habitantes) e tem-se mantido desde 2009.

Parece confirmar-se um subdiagnóstico da DPOC: em 2016 apenas estavam referenciados como tendo DPOC 131.632 utentes dos Centros de Saúde. No entanto nota-se um crescimento, embora lento, na referenciação.

Desses utentes referenciados como tendo DPOC, apenas 42.517 (32.3%) tinham o diagnóstico confirmado por Espirometria, dado que reforça a necessidade da expansão da Rede Nacional de Espirometria.

Entre 1990 e 2010 o número de DALYs por DPOC diminuiu 14,6%. Todavia em 2010 ainda eram 792,1/100.000, ou seja mais de 70.000 anos para a população portuguesa, espelhando bem a carga de doença que a DPOC representa.

C – Deteção de deficiência Alfa-1 Antitripsina numa População Portuguesa

Maria Sucena

Assistente Hospitalar de Pneumologia do CHSJ

Introdução

A deficiência de alpha-1 antitripsina (DAAT) é uma doença autossómica codominante caracterizada pelos baixos níveis circulantes desta molécula no soro (1). Alpha-1 antitripsina (AAT) é uma glicoproteína 52 kDa, que pertence à superfamília dos inibidores da protease sérica (SERPIN), que é principalmente sintetizada no fígado, para além de pequenos contributos dos leucócitos, pulmões e intestino. Entre as várias funções, tais como proteína de fase aguda com propriedades anti-inflamatórias e imunomoduladoras, a AAT é um importante inibidor da elastase neutrofílica no aparelho respiratório, protegendo o parênquima pulmonar

de destruição excessiva, que resulta finalmente em enfisema. Níveis diminuídas desta proteína no soro e, nalguns casos, a acumulação de proteína alterada nos hepatócitos e noutros tecidos, aumenta o risco do desenvolvimento do início prematuro de doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC), cirrose hepática em crianças e adultos e, menos frequentemente paniculite recidivante, vasculite sistémica e outras doenças inflamatórias, autoimunes e neoplásicas. Os níveis séricos de AAT são primariamente definidos por mutações no gene SERPINA1 localizado no cromossoma 14q32.1. Os principais alelos normais são designados como de tipo M (e.g. M1, M2 e M3) e a deficiência mais frequente dos alelos, como as Z (p.Glu342Lys) e S (p.Glu264Lys). No entanto, até à data há mais de cem variantes descritas, incluindo alelos normais, deficientes e nulos. A homozigotia para o alelo Z pode resultar em concentrações séricas muito baixas de AAT

(10–15%), e genótipos SZ e MZ resultam em concentrações séricas de AAT baixas a intermédias (35 e 70%, respetivamente). A maioria dos doentes reconhecidos com DAAT têm genótipo ZZ (96%), e os restantes SZ, nulo e cerca de outras 30 combinações genéticas raras de alelos deficientes e nulos. Caracterizada há mais de 50 anos, a DAAT é considerada uma das doenças hereditárias mais comuns, mas a sua epidemiologia mantém-se desconhecida em muitos países, principalmente devido ao seu estado de subdiagnóstico e há falta de registo dos doentes já identificados. Nos últimos anos, alguns países estão a tentar cobrir esta falha criando *guidelines* de diagnóstico e tratamento e registos nacionais de doentes. No entanto, alguns autores têm tratado de extrapolar, baseados nos estudos disponíveis, distribuições mundiais, Z e S.

Ambos alelos têm dispersão desigual com prevalência estimada variando entre diferentes países num continente e mesmo entre regiões diferentes em determinado país. Na Europa, a frequência máxima do alelo Z (>2%) foi encontrada no sul da Escandinávia, Dinamarca e Repúblicas Bálticas, e uma significativamente alta frequência também foi descrita na Península Ibérica. O alelo S também foi encontrado significativamente aumentado na Península Ibérica com a sua frequência atingindo >15%. Em Portugal, é estimado que 1:5249 indivíduos (2.000 indivíduos) têm um genótipo ZZ, e que 1:281 indivíduos (37.400 indivíduos) têm um genótipo SZ. Têm sido identificados em Portugal múltiplos alelos raros, mas as suas frequências em população randomizada são ainda desconhecidas. No entanto, a carga real da doença continua não reconhecida por não haver registo nacional. O número de pessoas em risco de desenvolver a doença ultrapassa em muito o número de pessoas diagnosticadas, por isso é mandatório construir *guidelines* e expandir o nosso conhecimento sobre a epidemiologia da doença. No presente estudo, temos como objetivo avaliar e caracterizar uma amostra de indivíduos Portugueses testados para DAAT, entre os anos 2006 e 2015 (10 anos), baseados numa análise retrospectiva de uma base de dados de um laboratório que presta serviço de diagnóstico genético de DAAT (Instituto de Patologia Molecular e Imunologia da Universidade do Porto, IPATIMUP, Porto, Portugal).

Métodos

Conduzimos um estudo retrospectivo com todas as amostras enviadas para o IPATIMUP entre 2006 e 2015 com o propósito do diagnóstico de DAAT. O IPATIMUP é uma associação privada de utilidade pública sem fins lucrativos, vocacionada para as ciências da saúde, tem como objetivo de transferir achados de pesquisa em patologia molecular e genética integrando-os em serviços de diagnóstico de alta qualidade. Especificamente, os testes genéticos para o diagnóstico de DAAT, não têm uma fórmula *standard* ou qualquer pré-requisito para incluir a informação clínica para o pedido dos níveis séricos de AAT na avaliação do genótipo da DAAT. Assim, os dados acessíveis para o presente estudo compreendem só os resultados de genótipos e fenótipos AAT, a idade do doente e as entidades de saúde que requisitaram o diagnóstico genético de DAAT. Na maioria dos casos, foram enviadas amostras de sangue total e, menos frequentemente, plasma e/ou DNA genómico para a fenotipagem e/ou genotipagem, respetivamente. A

análise de todos os dados foi conduzida de forma anónima usando SPSS (Versão 21): estatísticas descritivas simples de desvio médio e *standard* para dados contínuos e frequências e percentagens para dados categóricos. Antes de 2008, o diagnóstico genético DAAT incluiu principalmente a fenotipagem proteica por *focusing* isoeletrica (IEF) e sequenciando SERPINA1 para identificar variantes proteicas raras ou casos familiares complexos suspeitos de transportar alelos nulos. A partir de 2008 e até 2012, para além de IEF, foi levado a cabo em fenótipos homocigóticos um *screening* de mutações comuns (p.Arg101His, p.Ala213Val, p.Glu264Val e p.Glu342Lys) por reação em cadeia de polimerase *multiplex* para descartar a presença de deficiência rara e alelos nulos. Após 2012, foi aplicado a todos os casos por rotina IEF e mutações comuns de genotipagem. Desde 2008, a sequenciação SERPINA1 é efetuada para confirmar casos transportando alelos raros. O estudo tem sido conduzido de acordo com os padrões éticos das instituições envolvidas e a Declaração de Helsínquia. Tratando-se de um estudo retrospectivo, nenhum doente foi identificado (tratado como amostras anonimizadas) e só algumas poucas variáveis foram consideradas na análise (ver a descrição abaixo). O diagnóstico DAAT foi assumido com o consentimento do doente.

Resultados

No total, 1684 indivíduos englobando quase todas as regiões de Portugal (exceto as regiões de Açores e Alentejo) foram testadas para DAAT. A maioria de diagnósticos de DAAT são provenientes da região Norte (n = 1096), seguido pela região Centro (n = 272), Lisboa e Vale do Tejo (n = 160), Algarve (n = 111) e ilha da Madeira (n = 9). Um doente foi excluído devido a falta de dados. O pedido para diagnóstico genético de DAAT proveio de médicos de diferentes especialidades. A Pneumologia representou o maior número de solicitações médicas (n = 598, 35.5%), imediatamente seguida pela Pediatria (n = 559, 33.2%), e numa menor extensão pela Gastroenterologia (n = 113, 6.7%), Medicina Geral e Familiar (n = 93, 5.5%) e Medicina Interna (n = 91, 5.4%). Uma grande variedade de serviços de saúde requisitaram testes de DAAT mas foram principalmente públicos (95.7%). Entre todos os doentes testados, 17.9% (n = 301) puderam ser reportados como identificados numa avaliação familiar, em que 34.9% (n = 105) foram solicitados por Pediatras, 29.2% (n = 88) por Pneumologistas e os restantes 35.9% não foram especificados ou requisitados por outras especialidades médicas. A idade média na altura do diagnóstico era 31.5 anos (± 23.8); 58.9% (n = 992) eram do sexo masculino e 40.3% (n = 678) eram do sexo feminino; em 13 casos o sexo dos doentes não estava identificado. A maioria dos doentes, 59.4%, tinham pelo menos 18 anos, com uma média de idades de 46.6 (± 23.8 ; variação: 18–84), dos quais mais de metade eram do sexo masculino (n = 573; 57.2%). Olhando para os doentes pediátricos (<18 anos, n=573), 62.2% eram do sexo masculino e a idade média era 5.2 anos (± 5.1). Em 110 doentes (6.5%), não foi possível determinar a idade devido à falta de dados. O número médio de pedidos por ano foi 187.1, sendo os anos de 2008 e 2015 os com maior e menor número de pedidos (227 e 123, respetivamente). Na maioria dos casos, as solicitações para diagnóstico de DAAT transportavam pelo menos um alelo deficiente (n = 1289; 76.6%). Uma grande percentagem destes indivíduos tinham genótipo MZ (25.4%, n = 427) ou MS (15.5%, n = 261), enquanto genótipos menos frequentes foram SZ (11.2%, n = 188), ZZ (9.4%, n = 158) e SS (5.6%, n = 95) (Figura 2). De realçar, que uma fração considerável de casos pode ser incluída na categoria (23.4%, n = 394) e portanto não foram associados a DAAT. A maioria eram adultos seguidos em consultas de Pneumologia (n = 124) ou eram crianças < 18 anos (n = 128, 22 eram recém-nascidos). 86 casos foram efetuados numa base de *screening* familiar e a maioria foi requisitada por médicos Pneumologistas ou Pediatras /Neonatalogistas (n = 34 e n = 23, respetivamente). De realçar que, 9.5% dos casos estavam ligados a deficiência rara e a alelos nulos em hétero ou homocigóticos (Quadro 1). Estes incluíram MMalton ou MPalermo (n = 64), QOOurém (n = 28), I (n = 20), PLowell (n = 17), MHeerlen (n = 7), MWürzburg (n = 6), T (n = 4), ZAugsburg (n = 4), QOFaro (n = 2), e QOLisboa e QOGaia, (um caso cada). Três novas mutações foram identificadas durante o período de tempo deste estudo e já tinham sido descritos na literatura: PGaia (identificado em 2009), QOoliveira do Douro

(identificado em 2012) e Q0Vila Real (identificado em 2013) (13). Outra variante rara, SGaia, foi identificada mais recentemente (2015) e caracterizada como resultado de uma mutação de p.Leu118Phe tendo por base um alelo S. O p.Leu118 Phe foi previsto por conhecimentos de bioinformática (18) como provável lesão (score 0.965) e de acordo, a banda proteica correspondente em IEF e parece ligeiramente reduzida quando comparada com alelos S regulares (não mostrado). Há alelos raros não associados a DAAT que foram identificados num número pequeno de indivíduos: um alelo S-like (p.Ser47Arg) foi detetado (n = 761). duas vezes, e os alelos leuskadi (p.Arg281del) e V (p.Gly148Arg) foram identificados em cada vez (13). No total, este estudo compreende 417 indivíduos (24.7%) com grave a muito grave DAAT. Foi encontrado um grande número de portadores (n = 761) (indivíduos com amostra de alelo M com um alelo deficiente). Em 22.7% desses, o motivo para o teste foi o *screening* familiar.

Discussão

O presente estudo descreve os mais recentes e completos dados para a DAAT em Portugal. Num período de 10 anos, de 2006 a 2015, 417 indivíduos (quase 25% dos casos testados) foi confirmado por IPATIMUP por terem DAAT grave ou muito grave. Estes incluem 158 casos ZZ, 188 SZ e diferentes combinações de alelos raros e nulos (n = 71). Embora estes casos não cubram todos os casos de DAAT identificados em Portugal e é provável que sejam mais representativos das regiões Norte e Centro, os números estão longe da prevalência ZZ e SZ projetada para Portugal (aproximadamente 2,000 e 37,000 pessoas, respetivamente) evidenciando que esta doença genética é, como em muitos outros países da Europa, uma doença subdiagnosticada. Contudo, o nosso número de pessoas identificadas em Portugal de ZZ (n = 158; 9.4%) parece exceder as percentagens referidas em muitos outros países do mundo. Surpreendentemente, uma fração dos nossos casos (9.5%) pode estar associado à presença de deficiência rara e variantes nulas referidas para distinguir as populações Portuguesas de outros países Europeus com frequências muito baixas (abaixo de 0.1%). Uma explicação plausível é o IPATIMUP ser considerado uma referência laboratorial em DAAT em Portugal, enquanto são enviados dados incongruentes (clínicos versus genéticos). Outro argumento razoável diz respeito a que a combinação das técnicas de fenotipagem e genotipagem que permite o diagnóstico de DAAT permite a deteção da maioria das variantes que desempenham um papel nesta doença.

Além disso, em Portugal é comum a prática de muitos médicos nos hospitais centrais ter acesso aos níveis séricos de AAT antes da genotipagem, o que torna a amostra em estudo naturalmente enriquecida em casos com concentrações reduzidas de AAT. Na verdade, este estudo mostrou similitudes para os testes de DAAT referenciados por Pneumologistas ou Pediatras. Contudo, é importante notar que o teste de DAAT por Pneumologistas é provável estar subestimado porque, desde 2009, o segundo maior hospital terciário em Portugal iniciou concentrar o tratamento de DAAT requisitados para o seu departamento genético. Isto compreende 10.2% dos casos para os quais não foi possível alocar uma especialidade médica aos pedidos de genotipagem DAAT. Esta limitação é também observada no que concerne aos dados de avaliação familiar, que são requisitados em maior número pelos Pediatras. Inversamente, o nosso estudo também sugere uma falta de estar atento para o despiste de DAAT quer pela medicina geral e familiar, quer pela medicina interna, dado que estes médicos só referenciam um pequeno número de indivíduos, embora tratem um grande número de doentes com DPOC. É possível que, para além dos seus conhecimentos insuficientes da doença, isso possa também ser atribuído a uma baixa familiaridade nos propósitos para o diagnóstico de DAAT (quantificação sérica e de *screening* genético de AAT), contribuindo para o número reduzido de pessoas identificadas como DAAT, tal como descrito em outros estudos. Apesar desta limitação em reconhecer a importância no *screening* em Portugal de DAAT, o nosso estudo mostra que a idade média do diagnóstico, após excluir um grande número de indivíduos abaixo de 18 anos, não difere de outros países

como Polónia, Itália, Alemanha, Espanha e USA (45 - 49 anos). No final, nestes *cohorts* de doentes, 761 transportam um alelo deficiente com baixo ou sem risco reconhecido para o desenvolvimento de doenças relacionadas com DAAT (MZ ou MS, respetivamente) e 394 não transportaram qualquer alelo deficiente (MM). Embora não esquecermos a necessidade de motivar os médicos para testar estes doentes, este grande número de doentes sem risco de doença pode representar um conjunto de recomendações para diferentes organizações, tais como a OMS e ERS para os testes de doentes e indivíduos com doença hepática inexplicável com DAAT na DPOC. Dado que não existe qualquer algoritmo em Portugal, alguns médicos podem pedir fenotipagem e/ou genotipagem sem avaliações prévias de determinações séricas de AAT, o que explica o grande número de portadores e indivíduos MM. Entre os indivíduos com DAAT grave ou muito grave (AAT abaixo de 40%), detetámos uma quantidade relativamente grande de genótipos raros (71/417, 17%) que é superior à prevalência de 11% referida por Ferratori et al. Na nossa amostra, a grande maioria dos doentes com alelos raros apresentou a mutação p.Phe52del (MMalton e MPalermo), encontrado só em homozigotia. A maioria destes casos foram referenciados por Pneumologia (n = 21) e Pediatria (n = 13) e 12 derivaram dos *screenings* familiares. O que torna interessante esta situação é que esta mutação encontrada segregam em frequências muito baixas em europeus (> 0,01%) (30) e, consequentemente, foram identificadas em diferentes regiões de Portugal (regiões do Norte, Centro e vale do Tejo). Por outro lado, o alelo Q0Ourem caracterizado por uma mutação p.Leu353Phefs em 24 num fundo M3 foi a segunda variante rara mais prevalente (n = 28), aparecendo 5 vezes na homozigotia e foram identificados 13 casos durante exames familiares. Ao contrário da mutação p.Phe52del, o alelo Q0Ourem não foi detetado em nenhum grande projeto de sequenciamento de europeus, confirmando uma provável origem em Portugal associada a um efeito fundador. Este fenómeno poderia explicar o agrupamento no centro de Portugal de várias famílias não relacionadas com DAAT muito grave, como descrito anteriormente. Outros alelos raros prevalentes detetados na nossa coorte, ou seja, I, Plowell, MWürzburg e MHeerlen, foram encontrados para segregar dentro dos europeus em frequências muito baixas (> 0,01%). Portanto, a sua descoberta na nossa amostra é mais provavelmente explicada por uma associação desses alelos com manifestações clínicas de DAAT. O mesmo se aplica às novas mutações identificadas exclusivamente em Portugal, em famílias monótonas, que são extremamente raras em populações saudáveis. Embora o IPATIMUP ofereça um serviço de diagnóstico DAAT há mais de uma década, ele permanece como um laboratório de referência informal, não tendo nenhum requisito especial para sua execução. Dado que não existe um formulário padrão para solicitar a genotipagem de DAAT e cada centro de saúde em Portugal ter as suas próprias regras de solicitação, na maioria dos casos, apenas foram disponibilizados ao IPATIMUP dados sociodemográficos básicos, como idade e sexo. De facto, isso representa a principal limitação do presente estudo que impede uma análise profunda das correlações existentes entre os genótipos de AAT e as manifestações clínicas da doença. Além disso, em Portugal, não existe um programa de rastreio DAAT em curso e disponível para a população em geral, que juntamente com a grande variabilidade das manifestações da DAAT, conduz a um diagnóstico tardio geralmente quando os doentes já apresentam sintomas. De acordo com as diretrizes internacionais, todos os doentes com DPOC, enfisema ou asma sem obstrução totalmente reversível ao fluxo aéreo são recomendados para o teste de DAAT. No entanto, esta avaliação não está a ser realizada nos estágios iniciais da doença e, assim, as taxas de deteção em todo o mundo são consideravelmente menores do que o esperado a priori, baseado em frequências conhecidas de alelos de deficiência. A fim de promover medidas preventivas e mudanças no estilo de vida, exames familiares, aconselhamento genético e tratamentos específicos, os profissionais de saúde devem estar cientes, primeiro dessa condição, e depois diagnosticá-la prontamente. Só então a diferença no prognóstico do doente pode ser alcançada, apesar de não haver cura atualmente disponível. Assim, registos nacionais de doentes com doenças raras, como a deficiência de AAT, são essenciais para conhecer a sua epidemiologia, distribuição genética e história natural, bem como os fenótipos clínicos associados. Além disso, a identificação de laboratórios de referência nacionais especializados em triagem

DAAT também é de extrema importância para melhorar as taxas de deteção desta condição genética. Em 2015, foi criado em Portugal um grupo de estudo de deficiência de AAT, que está trabalhando para a criação de um registro nacional, bem como *guidelines*.

D - Fibrose Quística

Celeste Barreto

Coordenadora do Centro de Referência Fibrose Quística do HSM – CHLN

A Fibrose Quística (FQ) deixou de ser definida como a doença letal, com transmissão autossómica recessiva, mais comum na raça caucasiana e de ser considerada uma doença da idade pediátrica. De acordo com relatório de 2016 do registo da *Cystic Fibrosis Foundation (CFF)*, 52,7% dos 29497 doentes registados tinham idade superior a 18 anos, diferente dos 44% em 2006. Na Europa e apesar da discrepância entre países, de acordo com os dados de 2016 do *European Cystic Fibrosis Society Patient Registry (ECFSPR)* dos 44719 doentes registados, 52,4 % tinham idade superior a 18 anos. Dos dados dos 339 doentes portugueses registados 43,92%, tinham idade superior a 18 anos. Este valor coloca-nos na 22ª posição entre os 31 países Europeus que contribuem para este registo e distantes do Reino Unido com 56,22 % de doentes com idade superior a 18 anos. Relativamente à idade média de diagnóstico, em Portugal, foi de 6,15 anos, superior a outros países, como o Reino Unido, com idade média de diagnóstico de 3,98 anos. Porque o diagnóstico precoce é um fator indiscutível de menor morbilidade e maior sobrevivência a implementação universal de programas de rastreio neonatal tem sido defendida e suportada por estudos que demonstram as suas vantagens. O rastreio neonatal de Fibrose Quística (FQ) permite, através do diagnóstico da doença nas primeiras semanas de vida, uma intervenção precoce por equipa multidisciplinar, que sem dúvida está associada a melhores *outcomes* clínicos, incluindo melhor estado nutricional, melhor função pulmonar, diminuição do número de internamentos e aumento das taxas de sobrevivência.

Em Portugal o rastreio neonatal foi implementado em Novembro de 2013, com um projeto-piloto proposto pela Associação Nacional da Tuberculose e Doenças Respiratórias (ANTDR) e financiado pela Direção Geral de Saúde. A componente laboratorial do projeto, foi desenvolvida na Unidade de Rastreio Neonatal do Departamento de Genética Humana do Instituto Nacional de Saúde Dr Ricardo Jorge e os casos positivos do rastreio são encaminhados para Centros de Referência para avaliação.

Os resultados até ao momento demonstram a importância de se manter rastreio neonatal da FQ integrado no painel de rastreio nacional. Só assim, Portugal consegue cumprir com as recomendações internacionais, nomeadamente da União Europeia na vigilância desta doença. Além do diagnóstico precoce, com os resultados de 3 anos do projeto foi igualmente possível calcular a incidência de 1:7500 recém-nascidos da doença em Portugal. Realçar que haverá casos, nomeadamente doentes com função pancreática normal,

que podem não ser identificados através do rastreio, pelo que, sempre que haja suspeita clínica de FQ e apesar de rastreio negativo o diagnóstico deve ser sempre excluído através da prova de suor e se indicado através de outros exames diagnósticos (*Int. J. Neonatal Screen.* **2018**, 4, 22; doi:10.3390/ijns4030022)

Paralelamente ao aumento da sobrevivência que se calcula ser de 47,7 anos para os doentes nascidos em 2016 (relatório de 2016 da CFF), verifica-se uma melhor evolução clínica e qualidade de vida muito diferentes das observadas nas décadas de 60 e 70. Com efeito, os doentes atingem a idade adulta com menor deterioração pulmonar, melhor estado nutricional e com vida ativa. De acordo com os dados do mesmo relatório, o FEV1 médio aos 18 anos era de 83% do valor preditivo, 50,3 % dos doentes tinham uma profissão e 18,8% eram estudantes.

Esta melhoria franca do prognóstico da doença, observada nas últimas décadas, deve-se a vários fatores nomeadamente ao diagnóstico precoce, seguimento dos doentes em centros especializados de acordo com *guidelines* de consenso e acesso às novas terapêuticas.

Em Portugal, após o processo de candidatura ao reconhecimento de Centros de Referência pelo Ministério da Saúde em Agosto de 2017 pelo **Despacho n.º 6669/2017** foram reconhecidos como Centros de Referência: o Centro Hospitalar do Porto, E. P. E., o Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, E. P. E., o Centro Hospitalar Lisboa Central, E. P. E., o Centro Hospitalar Lisboa Norte, E. P. E. e o Centro Hospitalar de São João, E. P. E.

Nos Centros de Referência o seguimento por equipa multidisciplinar tem que estar de acordo com os protocolos de atuação padronizados. Em 2015 foram publicadas pela Direção-Geral de Saúde as Normas de Orientação Clínica para o “Diagnóstico da Fibrose Quística em Idade Pediátrica e no Adulto” e as do “Tratamento de Seguimento”.

Desde 1987/1989 altura em que foi localizado e isolado o gene responsável pela doença, que codifica a síntese da proteína reguladora da condutância transmembranar, (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator-CFTR*) com função de canal de iões cloreto (Cl⁻) foram identificadas mais de 2000 mutações. De acordo com os dados, de 31 agosto 2018, do projeto *Clinical Funcional Translation of CFTR 2 (CFTR2)*, das 2018 mutações identificadas só 336 mutações estão confirmadas como causadoras de FQ. A correlação entre genótipo e fenótipo clínico tem sido um dos objetivos deste projeto. Os resultados podem ser consultados por profissionais da saúde e público em geral (<https://www.cftr2.org/>). Com base no defeito produzido a nível da proteína CFTR na célula, foram propostas classificações das mutações CFTR em VI classes. As de classe I, II e III estão associadas a insuficiência pancreática e a fenótipos clínicos mais graves e as de classe IV,V e VI a função pancreática normal e a fenótipos ditos mais “suaves”. O conhecimento das classes de mutações vai ter implicações na indicação dos novos tratamentos. Até agora a intervenção terapêutica tem sido no sentido de controlar as manifestações pulmonares e a insuficiência pancreática secundárias à disfunção da CFTR. Com os moduladores, a terapêutica será dirigida ao defeito molecular e o objetivo é não só controlar as manifestações clínicas, mas evitar o seu aparecimento.

O envolvimento pulmonar é o principal fator responsável pela morbilidade e mortalidade, pelo que, evitar ou diminuir a lesão pulmonar irreversível é a principal condicionante do prognóstico. Dois dos grandes marcos que contribuíram para o aumento da sobrevivência foram o aparecimento dos agentes modificadores do muco espesso, como a dornase alfa recombinante e os antibióticos formulados para administração por

via inalatória. Com estas terapêuticas conseguiu-se sem dúvida controlar as exacerbações pulmonares e erradicar os agentes patogénicos por longos períodos e minimizar os efeitos da colonização crónica bacteriana. Na idade pediátrica tem-se observado uma redução significativa da infeção crónica a *Pseudomonas Aeruginosa* com a consequente menor deterioração pulmonar.

De acordo com *European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines* (Journal of Cystic Fibrosis 13 (2014) S23 - S42) as “10 regras de ouro” no tratamento dos doentes com FQ são: 1) controlo nutricional; 2) cinesioterapia diária/ reabilitação respiratória; 3) drenagem das secreções facilitada pela inalação da dornase alfa recombinante humana e do soro hipertónico; 4) terapêutica antibiótica precoce para erradicação das *Pseudomonas aeruginosa*; 5) terapêutica com antibióticos inalados para controlo da infeção crónica a *Pseudomonas aeruginosa*; 6) tratamento precoce e agressivo das exacerbações pulmonares; 7) terapêutica anti-inflamatória; 8) identificação e tratamento precoce das complicações; 9) seguimento em centros especializados com avaliações frequentes; 10) adesão às terapêuticas.

Outro marco importante foi o aparecimento recente da terapêutica dirigida ao defeito molecular e que visa corrigir o defeito molecular. Com o enorme investimento financeiro, suporte científico e parceria com a indústria farmacêutica conseguiu-se atingir o patamar para uma “medicina personalizada”. A estratégia na última década tem sido o desenvolvimento de compostos potenciadores e corretores do defeito básico. Em 2012 foi aprovado o primeiro fármaco do grupo dos moduladores da proteína CFTR o ivacaftor (Kalydeco®) que visa a correção do funcionamento da proteína defeituosa, nos doentes com a mutação G551D e outro grupo de mutações, presentes. Em 2015 foi aprovado um segundo fármaco do mesmo grupo lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®) agora com indicação para os doentes com a mutação mais comum a F508del em homocigotia e em 2018 foi aprovado o tezacaftor/ivacaftor (Symdeko™) com indicação para doentes com a mutação F508del em homocigotia ou em heterocigotia e igualmente para mutações com função residual.

Continua a estratégia do desenvolvimento de novos compostos moduladores da CFTR (corretores e potenciadores) e igualmente de moduladores dos canais de sódio.

A decisão terapêutica é dificultada por estarmos perante uma doença não monogénica mas multifactorial. As inúmeras mutações do gene CFTR provocam diferentes níveis de disfunção da proteína e consequentemente diferente expressividade da doença e resposta terapêutica. A este fator de variabilidade fenotípica associam-se os efeitos dos genes modificadores, dos fatores ambientais, dos fatores aleatórios e da interação entre eles.

Teremos que ter novas metodologias de avaliação da eficácia dos novos fármacos, nomeadamente através de estudos *ex vivo* em tecidos e células do doente, que estudem a eficácia dos compostos moduladores da CFTR e que suportem a decisão terapêutica.

Sabemos que a introdução destas novas terapias vai levantar questões complexas. Por um lado, o seu custo elevado vai levantar a questão da sustentabilidade dos sistemas de saúde. Por outro, para a adequada indicação da terapêutica personalizada e avaliação da sua eficácia são necessários novos biomarcadores. Apoiado pela Comunidade Europeia o projeto “*Research Protocol Part 1 HIT-CF Project: Stratifying Cystic Fibrosis Patients Based on Intestinal Organoid Response To Different CFTR-modulators*” pode ser um outro marco. Este projeto tem como objetivo desenvolver e avaliar eficácia dos moduladores *in vivo* nos

organoides (mini intestinos) desenvolvidos no laboratório a partir de células epiteliais retais colhidas por biópsia retal. Com este novo *outcome* estandardizado podemos chegar aos verdadeiros “tratamentos personalizados.

Incluídas nas 6 estratégias definidas pela CFF e concomitantemente com o desenvolvimento das novas terapias e sua avaliação estão outras de extrema pertinência e fundamentais: 1) a criação de intervenções motivacionais e metodologias que aumentem a adesão à terapêutica para 80% em 75% dos doentes; 2) a acessibilidade aos cuidados assistenciais especializados com a acreditação de centros; 3) a diferenciação no acompanhamento dos doentes adultos que, na sequência da maior sobrevida, têm particularidades específicas e complicações frequentes como a diabetes, a multiresistência antibiótica, as hemoptises e a depressão. A problemática da depressão e da ansiedade levou já à criação de um comité internacional de Saúde Mental na FQ da CFF e ECFS, para elaboração de consenso de rastreio e tratamento da depressão e ansiedade.

No âmbito da cooperação internacional das redes de ensaios clínicos, *Trial Diagnostic Network* (TDN) da CFF e *Clinical Trial Network* (CTN) da ECFS são fundamentais para a simplificação e celeridade da investigação clínica multicêntrica. Os registos de doentes da CFF, da ECFS e de outros países como do Reino Unido, da Alemanha, do Canadá e da Austrália, são uma ferramenta essencial, designadamente para o conhecimento sobre a doença através da sua monitorização, para implementação de programas de benchmarking e para suporte a decisão de ensaios clínicos.

E – Fibrose Pulmonar

Pneumonias intersticiais Idiopáticas – o que mudou em 40 anos

Rita Pinto Basto, Leonardo Ferreira

As Pneumonias Intersticiais Idiopáticas englobam um conjunto de patologias muito diferentes, algumas raras ou designadas órfãs, que têm obtido uma atenção cada vez maior da comunidade médica e científica.

Apesar do número de casos limitados o conhecimento e o número de publicações tem aumentado consideravelmente nas últimas décadas designadamente na área da marcha diagnóstica e terapêutica.

Destacam-se alguns marcos científicos que contribuíram para o estado da arte atual das Doenças Difusas do Interstício Pulmonar.

Liebow em 1975 tentou sistematizar os conhecimentos sobre as pneumonias intersticiais, contribuindo para relançar o interesse pelas patologias e abrindo caminho para uma discussão mais ampla do que até então existia ⁽¹⁾. O autor tentou englobar as patologias quer pelas características histológicas, quer pelo comportamento clínico, dando por vezes uma perspetiva evolutiva e por vezes sequencial, que atualmente se reconhece não ser real.

Mais tarde em 1998 Anna Louise Katzenstein, entre outros, tornou possível a caracterização de elementos histopatológicos de algumas das pneumonias intersticiais idiopáticas, permitindo distinguir as características da Pneumonia Intersticial de tipo usual (Usual Interstitial Pneumonia-UIP) ao definir e caracterizar a heterogeneidade temporal das lesões fibróticas e a presença do ‘foco fibroblástico’ como elemento determinante na UIP, constituindo esta expressão, na ausência de fatores desencadeantes ou relacionáveis, o fundamento da confirmação histológica da UIP-Fibrose Pulmonar Idiopática ⁽²⁾.

Apesar destes progressos anátomo-patológicos que permitiram a melhor caracterização histológica de cada uma das pneumonias intersticiais, com particular relevo à Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI), a prática clínica, contudo, baseava-se na convicção da responsabilidade do carácter inflamatório de todas estas doenças. Como corolário a terapêutica antiinflamatória, baseada essencialmente na corticoterapia, era amplamente utilizada como terapêutica de primeira linha com doses moderadas iniciais (1-2 mg/kg/dia) e desmame gradual, mas sem se considerar a sua suspensão, dada a cronicidade e progressão da doença.

Embora várias das Pneumonias intersticiais respondam bem à corticoterapia, a Fibrose Pulmonar Idiopática que constitui aproximadamente 55% dos casos de Pneumonias intersticiais idiopáticas, e tem uma sobrevida mediana de 2,5-3,5 anos após o diagnóstico ⁽³⁾, era também objeto desta abordagem.

Sendo um tema complexo, a comunidade científica sentiu a necessidade de o clarificar e em 2000 surgiram as primeiras normas internacionais de consensos sobre a abordagem e tratamento da FPI ⁽⁴⁾. Nela sistematizaram-se conceitos epidemiológicos, bases para o diagnóstico clínico, histológico e radiológico, tendo sido incluídas propostas de esquemas terapêuticos imunossupressores, em que os corticoides continuavam a ser a primeira linha, mas foi patente a preocupação da iatrogenia dos mesmos e a proposta de esquemas imunossupressores em associação: prednisolona (PDN) + azatioprina ou PDN+ Ciclofosfamida.

Em 2002 foi publicada a primeira grande sistematização e classificação das Doenças Difusas do Parênquima Pulmonar ⁽⁵⁾, permitindo pela primeira vez um olhar consistente sobre as patologias e seu agrupamento quando partilhavam algumas características comuns.

Em 2005 foi proposta uma terapêutica complementar ao esquema de imunossupressão dupla com associação de um terceiro fármaco, baseando-se num pequeno ensaio que sugeria a utilidade dum esquema triplo: Prednisolona+Azatioprina+ N-acetilcisteína para o tratamento da FPI ⁽⁶⁾. Este esquema foi amplamente aceite e difundido, constituindo a melhor terapêutica *standard* no tratamento dos doentes com FPI durante quase uma década.

Em 2008 a *British Thoracic Society, Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society*, elaboraram as suas recomendações sobre as doenças intersticiais pulmonares, onde reconheceram a necessidade de abordar e tratar estas doenças de modo dedicado e com metodologia semelhante à utilizada no tratamento das doenças oncológicas ⁽⁷⁾.

Estas considerações e propostas têm tido repercussão muito para além dos países onde foram elaboradas, havendo atualmente um movimento organizacional em muitos países, para a constituição na Pneumologia de equipas dedicadas à Patologia do Interstício e com profunda ligação à abordagem e discussão multidisciplinar dos doentes.

Em Portugal, os Pneumologistas que lidam com estes doentes, têm feito eco das suas pretensões para a organização destas unidades, mas enfrentam sobretudo dificuldades por atraso na concretização dos dispositivos legais necessários à sua constituição e implementação, bem como dificuldades junto às direções clínicas e administrações hospitalares da necessidade de profundas mudanças para um melhor tratamento destes doentes.

Em 2011 surgiram as segundas recomendações elaboradas pelas sociedades ATS/ERS/JRS/ALAT sobre o diagnóstico e tratamento da Fibrose Pulmonar Idiopática, transparecendo a ideia de que as terapêuticas imunossupressoras de uso corrente, não teriam impacto favorável sobre a doença e que o seu uso deveria ter em conta a vontade expressa do doente⁽⁸⁾. Foi reforçado também o papel nos tratamentos de suporte e de melhoria da qualidade de vida, com a reabilitação respiratória merecendo destaque, por permitir aos doentes treino e manutenção da sua autonomia. Por último foi salientada a necessidade de acesso ao transplante pulmonar e a possibilidade de inclusão em ensaios clínicos que testassem novas terapêuticas.

Em 2012 a conclusão do estudo PANTHER, sobre o uso da terapêutica tripla na FPI com prednisolona/azatioprina/N-acetilcisteína^(9,10) veio alterar o paradigma terapêutico da FPI. A comparação dos doentes recebendo placebo com os doentes sob a terapêutica tripla demonstrou aumento da mortalidade nos doentes tratados (11% versus 1%), maior incidência de hospitalizações (29% versus 8%) e maior prevalência de efeitos adversos graves (31% versus 9%)⁽¹⁰⁾, o que forçou à interrupção precoce do braço dos doentes tratados com a terapêutica tripla. O estudo também avaliou o efeito terapêutico em monoterapia da N-acetilcisteína versus placebo, concluindo-se igualmente pela sua pouca eficácia e maior incidência de efeitos adversos⁽⁹⁾.

As más notícias não se ficaram pela demonstração da falência da terapêutica tripla, mas também pela ausência de terapêuticas viáveis para a FPI em múltiplos ensaios que testaram vários fármacos sem sucesso (e.g. IFN γ , etanercept, sildenafil, imatinib, bosentan, warfarin, n-acetilcisteína inalada, etc.).

No entanto, a terapêutica imunossupressora, apesar de ter demonstrado a sua ineficácia na FPI, continua a ser válida e essencial em muitas outras patologias difusas do interstício pulmonar.

Em 2013 foi efetuada uma atualização na Classificação das Pneumonia Intersticiais idiopáticas pela ATS/ERS, na busca duma maior coerência no agrupar das diferentes patologias e apresentando uma melhor caracterização de pneumonias intersticiais idiopáticas raras, como a Pneumonia intersticial linfóide, a fibroelastose pleuroparenquimatosa pulmonar e surgindo ainda o conceito de pneumonia intersticiais idiopáticas não classificáveis⁽¹¹⁾.

A indefinição da terapêutica da FPI veio a ser clarificada, quando, em Maio de 2014 foram publicados no NEJM os resultados de dois ensaios terapêuticos randomizados e duplamente cegos, em que pela primeira vez se confirma o benefício terapêutico sobre a fibrose pulmonar Idiopática: o Nintedanib⁽¹²⁾ e a Pirfenidona⁽¹³⁾. São dois fármacos distintos, o Nintedanib é um inibidor intracelular de múltiplas tirosinas quinases, com papel relevante na promoção da fibrose pulmonar e a Pirfenidona é um fármaco anti-fibrótico que inibe a síntese do factor de crescimento TGF- β com papel importante na diferenciação e proliferação celular.

O resultado terapêutico demonstrado pelos dois fármacos, permitiu pela primeira vez, o recurso a fármacos que influenciam de modo favorável e significativo o curso da doença, ao diminuírem o ritmo do declínio anual da FVC verificado nos doentes não tratados em cerca de 50%^(12,13), influenciarem a mortalidade⁽¹³⁾ e diminuírem o risco das exacerbações agudas⁽¹²⁾.

A atualização das recomendações internacionais sobre o tratamento da FPI em 2015 e as de 2018 sobre o diagnóstico, já beneficiaram da experiência e conhecimentos radiológicos e terapêuticos atuais e vão no sentido de conferirem maior consistência e abrangência no diagnóstico da FPI e a uma utilização mais precisa da terapêutica^(14,15,16).

Realidade em Portugal

Estima-se que na Europa, a prevalência da fibrose pulmonar idiopática seja de 27/100.000 habitantes e que a da sarcoidose seja de 15/100.000 habitantes. Em Portugal, os internamentos por fibrose pulmonar apresentam um aumento consistente desde 2009. Segundo os dados do Programa Nacional para as Doenças Respiratórias, desde 2011 observou-se um incremento de 75% no número de internamentos por fibrose pulmonar ⁽¹⁷⁾.

Por sua vez, a taxa de mortalidade padronizada a partir dos 65 anos por fibrose pulmonar, apresentou o valor de 34,7/100 000 habitantes em 2015 o que correspondeu a um aumento de 34% desde 2007 ⁽¹⁷⁾.

Perante uma doença rara e com aspetos diagnósticos e terapêuticos específicos, é reconhecida a necessidade de desenvolver trabalho em equipa multidisciplinar nos diversos centros nacionais especializados. A criação de uma rede de referenciação nas doenças intersticiais que permita organizar e otimizar os cuidados prestados a estes doentes foi já preconizada ⁽¹⁸⁾ e aguarda-se a sua implementação na realidade nacional.

Os objetivos destes centros especializados para além de providenciarem um diagnóstico correto e o acesso equitativo aos tratamentos disponíveis passam por uma adequada e ágil articulação com os centros de cuidados paliativos respiratórios por um lado, e por outro, com os centros de transplantação pulmonar. Na atualidade ainda não estão reunidas as condições que permitam concretizar todos estes objetivos.

A introdução dos antifibróticos na prática clínica é uma mais-valia de relevo na Pneumologia moderna. A sua prescrição tem, no entanto, colocado várias questões do ponto de vista económico, pois são terapêuticas dispendiosas em que existe, em Portugal, uma intervenção direta do Infarmed restringindo a sua utilização. A Pirfenidona foi aprovada em 2015 e o Nintedanib em 2016, mas a única indicação aprovada foi limitada à Fibrose Pulmonar Idiopática, apresentando a Pirfenidona outra limitação adicional: a restrição da prescrição à FPI ligeira ou moderada (FVC entre os 50 e os 80%).

As diferenças de prescrição dos dois fármacos são difíceis de entender pelos clínicos, uma vez que numa análise detalhada dos ensaios não se encontram diferenças substanciais quer nos critérios de seleção, quer de resultados que justifiquem critérios de aprovação diferentes. Nos Estados Unidos da América não há diferenças para o uso dos dois fármacos e são poucos os países europeus que impõem esta limitação.

Os *real life studies* publicados, confirmam um uso cada vez mais abrangente nos doentes com FPI e há evidência de que o benefício é tanto maior, quanto mais precoce é o início da terapêutica, por preservar a função pulmonar mais tempo, permitindo a conservação da qualidade de vida e diminuindo as exacerbações agudas de desfecho fatal.

Os antifibróticos atualmente disponíveis têm mecanismos de Ação completamente distintos e poderão ter vantagens se usados em associação. Tem sido testado o perfil de segurança da associação com resultados promissores e aguardam-se novidades neste campo nos próximos anos.

Permanecem outras questões terapêuticas em aberto. Os antifibróticos têm o seu uso restrito à Fibrose Pulmonar Idiopática. Dada a dificuldade em distinguir a FPI de outras patologias que cursam com fibrose grave é discutível a restrição da prescrição dos anti-fibróticos exclusivamente à FPI.

Usámos durante décadas a imunossupressão que se provou ser nociva na FPI, mas agora que há terapêuticas que demonstram ser potencialmente útil aos doentes com FPI, estamos limitados 'por ausência de indicação formal' do seu uso noutras patologias mesmo com expressão de Pneumonia Intersticial de tipo Usual-UIP que é a expressão clínico-radiológica e histológica da FPI.

Atualmente, investiga-se a evidência científica da terapêutica anti fibrótica nos doentes com fibrose não FPI o que abre novas perspetiva terapêuticas de melhoria da qualidade de vida e sobrevida também nestes doentes.

Bibliografia:

- 1- Definition and classification of interstitial pneumonias in human pathology. Liebow AA. Prog Respir Res. 8:1–31, 1975
- 2- Idiopathic Pulmonary Fibrosis, Clinical Relevance of Pathologic Classification, AL Katzenstein and Jeffrey L. Myers, Am J Respir Crit Care Med Vol 157. pp 1301–1315, 1998
- 3- Idiopathic pulmonary fibrosis, Talmadge E King Jr, Annie Pardo, Moisés Selman, Lancet, Vol 378 December 3, 2011
- 4- Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Diagnosis and Treatment, International Consensus Statement, Am J Respir Crit Care Med Vol 161. pp 646–664, 2000
- 5- International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias, American Thoracic Society/European Respiratory Society, Am J Respir Crit Care Med Vol 165. pp 277–304, 2002
- 6- High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis, Demedts M et al; IFIGENIA Study Group, N Engl J Med. 353(21):2229-42, Nov 24, 2005
- 7- Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society, A U Wells,¹ N Hirani,² on behalf of the British Thoracic Society Interstitial Lung Disease Guideline Group, a subgroup of the British Thoracic Society Standards of Care Committee, in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society, Thorax;63 (Suppl V):v1–v5, 2008
- 9- An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management, Am J Respir Crit Care Med Vol 183. pp 788–824, 2011
- 10- Prednisone, Azathioprine, and N-Acetylcysteine for Pulmonary Fibrosis, Ganesh Raghu, M.D., Kevin J. Anstrom, Ph.D., Talmadge E. King, Jr., M.D., Joseph A. Lasky, M.D., Fernando J. Martinez, M.D., Ann Arbor, N Engl J Med; 366:1968-77,2012
- 11- Triple therapy in idiopathic pulmonary fibrosis: an alarming press release, A.U. Wells, J. Behr, U. Costabel, V. Cottin and V. Poletti, Eur Respir J; 39: 805–806, 2012
- 12- An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update of the International Multidisciplinary Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias, Am J Respir Crit Care Med Vol 188, Iss. 6, pp 733–748, Sep 15, 2013
- 13- Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis, Luca Richeldi, M.D., Ph.D., Roland M. du Bois, M.D., Ganesh Raghu, et al. *N. Engl. J. Med.* 370: 2071–2082, 2014
- 14- A Phase 3 Trial of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis, King TE, Jr., Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 370:2083-92, 2014
- 15- An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis, An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline, Am J Respir Crit Care Med Vol 192, Iss 2, pp e3–e19, Jul 15, 2015
- 16- Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis:a Fleischner Society White Paper, Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD, Brown KK, Colby TV, Galvin JR, et al. Lancet Respir Med [online ahead of print] Nov 15, 2017
- 17- Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis, An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline, Ganesh Raghu, et al, Am J Respir Crit Care Med Vol 198, Iss 5, pp e44–e68, Sep 1, 2018

18-Programa Nacional para as Doenças Respiratórias, Direcção Geral de Saúde, 2017

19- Rede Nacional de Especialidade Hospitalar e de Referência – Pneumologia, Direcção Geral de Saúde, 2015

F – Cancro do Pulmão

CANCRO DO PULMÃO: NÚMEROS, RASTREIO E INOVAÇÃO

Fernando José Barata

Presidente do Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão
Presidente do Colégio de Pneumologia da Ordem dos Médicos
Vice-Presidente da Sociedade Portuguesa de Pneumologia
Diretor de Serviço - Pneumologia B do Centro Hospitalar e Universitário Coimbra

EPIDEMIOLOGIA

Dados de 2018 da Agência Internacional para a Pesquisa do Cancro referem que um em cada cinco homens e uma em cada seis mulheres terão cancro durante as suas vidas. Também um em cada oito homens e uma em cada onze mulheres morrerão desta doença.

Quer o aumento da população a nível planetário quer da esperança de vida terão um impacto direto nesta estimativa a que se junta o aumento diário da exposição a fatores de risco ligados ao desenvolvimento global social e económico. Novos estilos de vida mais prevalentes no mundo industrializado em muito contribuirão para a escalada da incidência e mortalidade por cancro.

A esta conjuntura nos fatores de risco juntar-se-ão ainda nas próximas décadas o limitado acesso, os elevados tempos para diagnóstico e as fortes condicionantes terapêuticas prevalentes nos países menos desenvolvidos e mesmo em muitos dos países em vias de desenvolvimento. Continentes como a Ásia ou África terão uma elevada mortalidade em relação à incidência versus a Europa ou a América do Norte.

Na incidência a nível mundial, o cancro do pulmão é responsável por 11,6 % de todos os casos de cancro. O cancro da mama apresenta igual percentagem, logo seguido do cancro coloretal com 10,2%, do cancro da próstata com 7,1% e do cancro do estômago com 5,7%. Os países com elevado índice de desenvolvimento humano terão 2 a 3 vezes maior incidência de cancro diagnosticado que os países de baixo índice de desenvolvimento humano. Dentro de 5 anos estima-se que 43,8 milhões de pessoas a nível mundial vivam com a sua doença oncológica controlada.

A nível mundial e segundo dados de 2018 da Agência Internacional para a Pesquisa do Cancro (dados de 185 países e 36 tipos de cancro), a mortalidade por cancro do pulmão ocupa o primeiro lugar destacado com 18,4%, seguido do cancro coloretal com 9,2%, cancro do estômago com 8,2%, fígado com 8,2% e cancro da mama com 6,6%.

Teoricamente todos os Governos anunciam anualmente medidas, muitas vezes reformuladas de medidas de anos anteriores, no sentido da aposta na prevenção, deteção precoce, diagnóstico, tratamento e apoio paliativo. Muito poucos, ano após ano, implementam e executam medidas com impacto na diminuição dos fatores de risco para a doença oncológica.

Na doença oncológica torácica o tabaco continua a ser o principal fator inequivocamente provado em relação com cancro do pulmão. Fumar é a primeira causa evitável de doença, incapacidade e morte prematura nos países mais desenvolvidos, contribuindo para seis das oito primeiras causas de morte a nível mundial. Estima-se que 1,3 bilhões de pessoas no mundo fumam atualmente, com a ampla maioria dessas pessoas fumando cigarros de marca.

Todas as formas de tabaco são cancerígenas. O tabagismo causa 16 tipos de cancro e responde por cerca de um quinto das mortes por cancro no mundo. Para além do pulmão está fortemente associado ao cancro do esófago, cavidade oral, faringe, laringe ou bexiga. Fumar provoca mortalidade prematura. Uma em cada cinco mortes observadas em pessoas, de ambos os sexos, entre os 45 e os 64 anos, são atribuíveis ao consumo de tabaco.

O fumador tem 15 a 30 vezes maior probabilidade de desenvolver cancro do pulmão que os não fumadores. Se a tendência atual for mantida, o tabaco matará 8 milhões de pessoas em 2030 e aproximadamente mil milhões de pessoas morrerá durante o século XXI por causa do uso do tabaco.

Embora o consumo de cigarros esteja a diminuir nos países em desenvolvimento, ele está em crescimento nos países em vias de desenvolvimento. Entre 1990 e 2009, por exemplo, o tabagismo diminuiu em 26% na Europa Ocidental, mas aumentou em 57% no Médio Oriente e em África. Também se na Europa Ocidental temos já uma percentagem importante de ex-fumadores o que se traduzirá em menor incidência de cancro, nos países subdesenvolvidos o número de fumadores aumenta diariamente.

Na Europa Ocidental encontramos nas últimas décadas uma elevada prevalência do tabagismo no sexo feminino. Tal refletiu-se na mortalidade por cancro do pulmão ultrapassando esta, em 28 países, a mortalidade por cancro da mama.

Recentemente produtos de tabaco como pastilhas, tabaco de mascar, tabaco eletrónico ou tabaco aquecido são promovidos como alternativas e auxiliares no abandono do hábito, mas tais novas alternativas estão longe de ser seguras e ainda com efeitos pouco conhecidos. Análises laboratoriais a cigarros eletrónicos encontraram carcinogénicos e outros produtos químicos tóxicos.

Os não fumadores expostos a ambientes com fumo de tabaco têm já comprovado um risco maior de cancro de pulmão e, possivelmente, de outros cancros. Estima-se que o fumo passivo cause 21.400 mortes por cancro de pulmão por ano em todo o mundo.

Globalmente todos devemos trabalhar para prevenir o início de hábitos tabágicos em especial entre os jovens e encorajar com convicção e provas consistentes os fumadores a abandonar o hábito. Praticamente 40% das reduções na mortalidade por cancro do pulmão nos homens, nos Estados Unidos entre 1991 e 2003 são considerados atribuíveis ao declínio dos hábitos tabágicos nos últimos cinquenta anos.

Em Portugal, para 2018 são estimados 58.199 novos casos com 28.960 mortes por doença oncológica. Cerca de 155.645 pessoas viverão com a sua doença oncológica. Também para Portugal o risco de desenvolver

cancro antes dos 75 anos é de 31% para os homens e 21% para as mulheres e o risco de morrer de cancro, também antes dos 75 anos, é de 15% nos homens e 7% nas mulheres.

O número de novos casos de cancro do pulmão, em Portugal, segundo estimativas da Agência Internacional de Observação da Doença Oncológica (Globocan 2018) serão de cerca de 5200 sendo de 4000 nos homens e 1200 nas mulheres. Ainda, para Portugal, o cancro do pulmão será o 4º em incidência, após coloretal, mama e próstata, mas o primeiro em mortalidade. Quando analisamos os últimos 15 anos constatamos um discreto, mas persistente aumento de incidência com idêntico reflexo na mortalidade.

RASTREIO

Em 2011, o *National Lung Screening Trial* (NLST), o maior estudo de rastreio até hoje realizado concluiu por uma redução de 20% na mortalidade por cancro do pulmão entre indivíduos rastreados por tomografia axial de baixa dose (TC) anual versus participantes rastreados por radiografia de tórax anual. Este ensaio recrutou 54.454 indivíduos em risco. Após a publicação deste primeiro resultado positivo, implementaram-se nomeadamente a nível americano, recomendações de rastreio em populações de alto risco.

Periodicidade das avaliações, grupos de risco, custos e disponibilidade técnica são alguns dos problemas remanescentes deste estudo. Um importante problema foi a elevada taxa de resultados falso-positivos. Em cerca de metade dos participantes rastreados foram detetados nódulos pulmonares, sendo a maioria esmagadora de etiologia benigna.

Uma questão fundamental no rastreio do cancro do pulmão é diferenciar os nódulos benignos e malignos em estágio inicial. Várias características radiológicas como tamanho, taxa de crescimento, morfologia e localização estão associadas a uma maior probabilidade de cancro do pulmão e podem ajudar os Imagiologistas a identificar adequadamente um nódulo de alto risco.

Este ano foram divulgados resultados do estudo *Dutch-Belgian Randomized Lung Cancer Screening Trial* (sigla NELSON) realizado na Bélgica e Holanda comparando o impacto na mortalidade do rastreio com TC volumétrica de baixa dose versus vigilância em indivíduos saudáveis de risco elevado.

O estudo NELSON randomizou 15.792 pessoas, 84% homens e 16% mulheres com idade entre 50 e 74 anos, que eram fumadores ou ex-fumadores, com história de consumo de tabaco superior a 10 cigarros / dia por mais de 30 anos ou mais de 15 cigarros / dia por mais de 25 anos. Indivíduos com comorbilidades significativas ou com peso ≥ 140 kg ou com diagnóstico de doença oncológica atual ou passada foram excluídos do estudo. Os indivíduos no braço rastreio realizaram tomografia computadorizada (TC) no início, ao fim de um ano, três e cinco anos e meio após a randomização, enquanto aqueles no braço controle não realizaram qualquer avaliação. O período de acompanhamento foi no mínimo de 10 anos. Os registos dos participantes estavam vinculados a registos nacionais com garantia de cobertura de 100% em relação ao diagnóstico de cancro, morte e causa de morte.

Houve uma excelente adesão com realização de todas as avaliações programadas em mais de 85,6% dos casos. Nódulos pulmonares indeterminados foram identificados em 9,3% dos participantes e levaram a tomografias adicionais para avaliar o tempo de duplicação do nódulo. A taxa de referência para investigação adicional devido a nódulos suspeitos foi de 2,3%, e a taxa de deteção de cancro foi de 0,9%. Entre os participantes que desenvolveram cancro do pulmão durante o estudo, 69% foram detetados no estágio IA ou IB. O tratamento cirúrgico foi significativamente mais comum entre os que desenvolveram cancro do pulmão no braço TC volumétrico, em comparação com aqueles no braço de controlo (67,7% vs 24,5%, $P < 0,001$).

Os homens em risco de cancro de pulmão que realizaram TC tiveram uma redução de 26% nas mortes por cancro de pulmão em 10 anos em comparação com os homens do braço controlo (taxa de mortalidade por cancro do pulmão de 0,74; $P = 0,003$). Entre o pequeno grupo de mulheres incluídas neste estudo, a redução na mortalidade por cancro do pulmão foi ainda maior, variando de 39% aos 8 anos ($p = 0,0037$) a 61% aos 10 anos ($p = 0,0543$). Aguardamos por mais resultados e orientações para a sua aplicabilidade na prática clínica.

DIAGNÓSTICO

A obtenção de amostras biológicas para o diagnóstico de cancro do pulmão assenta basicamente em técnicas broncoscópicas e técnicas percutâneas. A broncofibroscopia é o exame mais utilizado permitindo com o recurso a técnicas subsidiárias (biópsia brônquica, escovado, lavado, biópsia aspirativa ou pulmonar transbrônquica e mais recentemente criobiópsia) o diagnóstico definitivo da maioria das suspeitas clínico imagiológicas de cancro do pulmão.

Nas lesões centrais a sensibilidade global da técnica e suas opções subsidiárias ultrapassa os 80%. Enquanto o lavado e o escovado apresentam rentabilidades da ordem dos 48% e 59%, a biópsia brônquica atinge os 88%. Estudo recente com a criobiópsia especialmente vocacionada para lesões submucosas permite recolher fragmentos de significativa dimensão. Num ensaio recente randomizado, multicêntrico, o diagnóstico definitivo foi estabelecido em 85,1% dos doentes submetidos a biópsia com fórceps convencionais e em 95% dos doentes que fizeram criobiópsia.

Lesões centrais com envolvimento ganglionar mediastínico a eco endoscopia brônquica com recurso a biópsia transbrônquica permite o diagnóstico e também o estadiamento.

No diagnóstico de lesões periféricas a rentabilidade global da broncofibroscopia e suas técnicas acessórias varia entre 35% e 85%. O tamanho das lesões, uso de técnicas de apoio imagiológico, experiência do operador e moderna tecnologia de apoio (eco endoscopia radial com mini sondas e navegação eletromagnética) existente no centro explicam estas percentagens tão díspares.

A eco endoscopia radial com minissonda permite a localização ultrassonográfica da lesão, seguindo-se a realização de biópsia, escovado ou biópsia transbrônquica nessa localização. Numa meta-análise recente, foram incluídas 7872 lesões nodulares periféricas para estudo. A rentabilidade diagnóstica global foi de 70,6% (95% CI: 68-73,1%), significativamente superior para lesões com mais de 2 cm, malignas e associadas a “sinal do brônquio” na TC. A taxa de complicações global foi de 2,8%.

A navegação eletromagnética funciona através do sistema de posicionamento global (GPS). Permite ao broncologista navegar até à lesão endoscopicamente não visível. Tem uma acuidade diagnóstica de 73,8%, mesmo para lesões inferiores a 20 mm. De custo elevado só disponível em centros de referência.

A biópsia transtorácica é uma das principais opções nas lesões periféricas, em especial na impossibilidade de otimização da broncofibroscopia com métodos de imagem. É uma técnica com elevada rentabilidade, 90%, variando de 62% a 99%. Tem como principal limitação a taxa de complicações: pneumotórax de qualquer dimensão (15%), pneumotórax necessitando de drenagem torácica (7%) e hemorragia (1%). A biópsia transtorácica deve ser eco guiada ou guiada por TC e sempre que possível deve ser realizada com agulha de corte de modo a obter amostras histológicas significativas para global estudo patológico e molecular complementar.

Na presença de derrame pleural, recomenda-se a realização de toracocentese.

A citologia do líquido pleural tem uma sensibilidade de cerca 72% sendo otimizada quando são realizadas duas toracocenteses consecutivas. A utilização de ecografia transtorácica para orientar a toracocentese deve ser considerada pois aumenta a rentabilidade e diminui a iatrogenia.

Simultaneamente à toracocentese pode ser realizada biopsia pleural “cega” que tem uma rentabilidade diagnóstica para malignidade de 57%. Após estudo inicial negativo (toracocentese + biopsia pleural cega), deverá ser efetuada biopsia pleural guiada por métodos de imagem, biopsia por toracosopia médica ou, eventualmente, toracosopia cirúrgica. A toracosopia médica apresenta uma sensibilidade de 97% e especificidade de 95%.

ESTADIAMENTO

A 8ª classificação TNM, implementada a partir de Janeiro de 2018 resulta da avaliação de mais de 100.000 casos de 46 centros em 19 países. Vejamos algumas das modificações.

Novos grupos de estadios são propostos na oitava edição da classificação TNM para cancro do pulmão. A categoria T1 é agora dividida em T1a, T1b e T1c com base no tamanho de ≤ 1 cm entre 1cm e 2 cm e entre 2cm e 3 cm. Tal reflete o prognóstico estatisticamente diferente de tais casos.

Um novo grupo foi criado no âmbito da doença localmente avançada. Uma doença T3 (tumor entre 5 cm e 7 cm ou com qualquer dimensão mas associado a nódulo satélite no mesmo lobo ou tumor invadindo parede torácica, nervo frénico ou pericárdio parietal) ou T4 (tumor maior que 7 cm ou associado a nódulo(s) no mesmo pulmão ou tumor invadindo diafragma, coração, grandes vasos, traqueia, nervo recorrente, esófago, corpos vertebrais ou carina) associado a N3 (metástases ganglionares contra laterais ou supraclaviculares) ainda sem metastização à distancia é classificado como IIIC. O prognóstico é semelhante ao IV A, mas a separação é justificada pelas diferentes abordagens de tratamento utilizadas nestes casos.

Finalmente, algumas mudanças no estágio IV ou doença avançada. Casos com doença metastática intratorácica ao pulmão contra lateral ou com disseminação pleural / pericárdica permanecerão classificados como doença M1a. A categoria M1b será agora atribuída aos casos com um único depósito metastático (em um órgão), e os casos M1a e M1b serão movidos para um novo agrupamento, o estágio IVA. A doença M1b habitualmente identificada como doença oligometastática merece hoje receber uma terapia local mais agressiva associada a tratamento sistêmico. Quando há envolvimento com múltiplos depósitos metastáticos, geralmente em mais de um órgão, será agora classificada como M1c e como IVB.

TRATAMENTO

Cirurgia, radioterapia, quimioterapia, imunoterapia e novas terapêuticas biológicas, qualquer destas isoladas ou associadas entre si e sempre aliadas à melhor terapêutica de suporte, constituem as principais armas no tratamento do cancro do pulmão.

Hoje, cada vez mais, a evolução faz-se no sentido por um lado da terapêutica personalizada – não há doentes iguais, para quê terapêuticas iguais – e por outro lado pela decisão interdisciplinar integrada, incluindo na equipa as diversas especialidades que diagnosticam e tratam CP – anatomia patológica, biologia molecular, pneumologia, cirurgia torácica, oncologia, radio oncologia, imagiologia – entre outras.

A multidisciplinaridade significa complementaridade e trabalho de equipa, não devendo em qualquer circunstância ser encarada como sobreposição de competências ou atos médicos. A multidisciplinaridade pressupõe discussão conjunta com respeito mútuo e não exclusões e interdições abusivas de um grupo

sobre outro. Nenhum interveniente no processo de diagnóstico ou tratamento deve tomar decisões em áreas para as quais não possui competência adequada.

Deixo-vos agora uma abordagem sumária com as novidades dos principais estadios. Doença precoce, localmente avançada e avançada.

DOENÇA PRECOCE - ESTADIO I & II - A Cirurgia ressecional - lobectomia - é a opção terapêutica standard para doentes com CPNPC em estádios I e II. Deve ser preferida sobre resseções menos abrangentes como a segmentectomia ou a resseção em cunha. A resseção sub-lobar pode ser ponderada em lesões precoces com aspeto 'vidro despolido', adenocarcinomas *in situ* ou minimamente invasivo. A cirurgia torácica vídeo-assistida (VATS) é hoje a abordagem standard em detrimento da toracotomia. Da maioria dos estudos a VATS está associada a uma menor taxa de complicações (pneumonia, arritmias, necessidade de ventilação no pós-operatório) melhor qualidade de vida com idênticos resultados a longo prazo. Imprescindível e recomendada a disseção dos nódulos linfáticos hilares e mediastínicos.

Uma quimioterapia adjuvante com uma combinação incluindo cisplatínio deve ser administrada no estágio II e IIIA pós cirurgia. Devem ser administrados 3 a 4 ciclos sendo cisplatínio com vinorelbina a combinação mais utilizada na Europa Ocidental. Comorbilidades prévias, avaliação patológica, doença multifocal lobar, tempo desde a cirurgia e recuperação pós-operatória devem ser ponderados em sede multidisciplinar. Terapêuticas como alvo, anti angiogénicos ou imunoterapia não estão recomendadas nestes doentes. Resseção com margens cirúrgicas positivas microscópicas ou macroscópicas devem cumprir RT adjuvante.

Uma RT estereotáctica com intuito curativo está recomendada para doentes com CPNPC inoperável, com elevado risco cirúrgico, ou que não desejem ser submetidos a cirurgia. Devem privilegiar-se esquemas de tratamento com uma dose biologicamente equivalente a > 100Gy pois associam melhor controlo local e elevada sobrevivência.

DOENÇA LOCALMENTE AVANÇADA - ESTADIO III: O estágio III representa o grupo mais heterogéneo dentro da 8ª edição da classificação TNM para o cancro do pulmão de não pequenas células. Grandes tumores centrais sem envolvimento ganglionar tem um melhor prognostico que pequenos tumores periféricos com forte envolvimento ganglionar mediastínico.

Novas tecnologias diagnósticas (tomografia por emissão de positrões, ressonância magnética, eco endoscopia brônquica entre outras) associadas a avanços na cirurgia (resseções *slieve*, pericárdio e parte da aurícula direita) e radioterapia (adaptado ao ciclo respiratório, guiada permanentemente por imagem) modificaram as recomendações terapêuticas e o conseqüente prognóstico. À heterogeneidade no estadiamento, diagnóstico e terapêutica junta-se a natural heterogeneidade fisiológica (estado geral, comorbilidades), subtipo histológico, molecular e imunológica.

O atual estágio IIIA, pode sob o ponto de vista terapêutico ser dividido em vários grupos. Tumores com envolvimento da parede torácica ressecável ou envolvimento mediastínico são passíveis de tratamento com cirurgia. Nos casos em que há confirmação pré-cirúrgica de doença ganglionar em apenas uma estação, o doente pode ser tratado com: resseção cirúrgica seguida de QT adjuvante; QT de indução seguida de resseção cirúrgica; quimio com radioterapia (QT-RT) de indução seguida de resseção cirúrgica. Na presença de doença com atingimento de várias estações ganglionares mediastínicos, os doentes devem ser preferencialmente tratados com QT-RT concomitante.

Na presença de doença IIIB quer por envolvimento ganglionar maciço ou elevada carga tumoral torácica os doentes devem preferencialmente ser tratados com QT-RT concomitante. A RT deve ser administrada na dose de 60-66 Gy em 30-33 frações ao longo de 6-7 semanas. Em doentes sem condições para receber QT-

RT concomitante, poderá ser efetuado tratamento sequencial. Também a QT-RT sequencial é opção aceitável para doentes idosos, com comorbilidades importantes e/ou estado funcional mais degradado.

Terapêutica de consolidação com durvalumab (10mg/kg ev cada 2 semanas, por 12 meses) deve ser administrado aos doentes em estágio III, sem progressão da doença após quimioterapia e radioterapia concomitante. Alguns doentes IIIB com doença muito extensa loco regional (ex: envolvimento ganglionar bilateral infra e supra clavicular), sem condições fisiológicas ou contraindicados para radioterapia deverão ser abordados como o estágio IV.

DOENÇA AVANÇADA - ESTADIO IV: O tratamento deve ser ponderado baseado na histologia, *performance status* (PS), estado mutacional, expressão de PD-L1, idade, comorbilidades e preferência do doente. Neste estadio uma terapêutica sistêmica deve ser proposta a todos os doentes com PS 0-2. Doentes com PS 3-4 são candidatos a melhor terapêutica de suporte exceto nos casos de mutações alvo identificadas.

Na histologia não escamosa, em 1ª linha, com marcadores moleculares negativos (mutação EGFR ou BRAF ou rearranjo ALK ou ROS1) a expressão de PD-L1 por imunohistoquímica (IHQ) deve ser determinada. Se expressão de PD-L1 \geq 50% é recomendado pembrolizumab que deverá ser realizado até progressão clínica e imagiológica. Se expressão inferior a 50%, negativa ou desconhecida a opção passa por quimioterapia (QT) presumivelmente associada a Imunoterapia. Pemetrexedo/platino tem maior eficácia e menor toxicidade sendo considerado o esquema preferencial. Pemetrexedo em manutenção de continuação é recomendado em doentes que efetuaram 4 ciclos de duplete sem progressão. As combinações baseadas em cisplatino têm maior eficácia que as combinações com carboplatino. QT com cisplatino está associada a maior toxicidade gastro intestinal, renal e neurológica, enquanto que a mielossupressão é mais frequente com carboplatino.

Nestes doentes, após progressão, as opções passam por QT com duplete se previamente realizado pembrolizumab. Se previamente realizada exclusivamente QT as opções passam por imunoterapia (nivolumab, pembrolizumab ou atezolizumab) ou nova QT. Múltiplos estudos robustos mostraram em segunda linha com recurso à imunoterapia um significativo aumento da sobrevivência com um excelente perfil de segurança e qualidade de vida versus docetaxel. Docetaxel com nintedanib (anti angiogénicos) constitui opção de tratamento em especial para doentes com progressão rápida, aquela que ocorre nos 9 meses imediatos ao início da 1ª linha.

A presença de mutação de sensibilidade ao EGFR (exões 18-21) está presente em 10% a 15% dos adenocarcinomas. Quando presente está recomendado um inibidor tirosina cinase(TKI): afatinib ou erlotinib ou gefitinib, em 1ª linha. Os três fármacos são administrados por via oral. Após progressão devemos realizar rebiópsias líquidas ou tecidulares. Se detetado mutação de resistência T790m a opção passa por osimertinib. Se T790m negativo QT é a melhor terapêutica. Recente estudo com osimertinib em 1ª linha mostra resultados positivos quer na sobrevivência livre de progressão quer na sobrevivência global.

A pesquisa da translocação ALK deve ser efetuado em simultâneo com a pesquisa da mutação EGFR na histologia não escamosa. Crizotinib ou alectinib é o tratamento recomendado em 1ª linha em doentes ALK positivos. Em face de oligoprogressão deverá ser equacionado o recurso a cirurgia ou radioterapia local com manutenção da terapêutica sistêmica previamente instituída. Face a progressão sistêmica, as opções passam pelos inibidores ALK de segunda geração (ceritinib, alectinib ou brigatinib) todos com maior atividade no sistema nervoso central. Se previamente utilizamos alectinib, uma nova terapêutica deverá ser guiada pela pesquisa de mutações em nova biópsia tecidular. Loratinib surge como opção face à progressão com TKI de 2ª geração.

A presença de rearranjo ROS1 está associado a resposta aos TKI's crizotinib ou ceritinib. A presença de mutações BRAF especificamente na posição 600 (V600E) está associado a respostas à combinação drabafenib com trametinib. Alterações moleculares raras como rearranjo RET parece responder a cabozantinib ou vandetanib e a mutação HER2 pode responder a transtuzumab.

Para o cancro do pulmão epidermoide ou escamoso, avançado é importante a determinação do PD-L1. Se expressão de PD-L1 \geq 50% é recomendado pembrolizumab que deverá ser realizado até à progressão. Se expressão inferior a 50%, negativa ou desconhecida a opção passa por quimioterapia (QT). Os dupletos baseados em platino são recomendados. Após progressão, as opções passam por imunoterapia (nivolumab, pembrolizumab ou atezolizumab) ou nova QT com docetaxel. Múltiplos estudos mostraram em segunda linha com a imunoterapia significativo aumento da sobrevivência com um excelente perfil de segurança e qualidade de vida versus docetaxel.

Para o doente idoso (> 70 anos) com PS 0-1 a opção de 1ª linha passa por um duplete com carboplatínio. Se idoso com PS 2, sem significativas comorbilidades as opções contempladas dividem-se entre duplete com carboplatínio ou uma monoterapia com vinorelbina, gemcitabina ou docetaxel. Para doentes inapropriados para platínio, com múltiplas comorbilidades ou com previsível elevada toxicidade relacionada com a terapêutica habitual a monoterapia é a opção recomendada. A terapêutica metronómica devido ao seu perfil de toxicidade favorável com eficácia é outra alternativa terapêutica. No futuro imunoterapia, quer em 1ª ou 2ª linha, poderá ser uma abordagem para o doente idoso, PS 2, com comorbilidades.

Face à metastização cerebral isolada, com PS 0-1, a ressecção ou a radiocirurgia estereotáctica (SBRT) está recomendada. Também SBRT está recomendada se 2-5 metástases. Face a mais de 5 metástases a opção passa por radioterapia holocraneana. Para doentes com metastização cerebral assintomática, com marcadores alvo positivos a RT pode ser protelada face ao elevado controlo da doença cerebral com os novos TKI's (afatinib e osimertinib para EGFR ou alectinib e brigatinib para ALK). Para doentes com metástases cerebrais sintomáticas com edema, dexametasona é recomendada.

As metástases ósseas são detetadas em 30%-40% destes doentes. Quando diagnosticadas o ácido zoledrónico reduz a incidência de eventos esqueléticos relacionados como fraturas patológicas ou compressões medulares. Também a radioterapia paliativa localizada mostra alívio da dor em 75% das situações, uma a cinco semanas após o início e podendo manter-se até 6 meses.

A doença oligometastática define-se pela presença de um número limitado de metástases (3 a 5) num número limitado de órgãos. O conceito traduzirá uma biologia tumoral mais indolente associado a uma maior sobrevivência livre de doença se efetuarmos um tratamento local dessas metástases. Sabemos agora ser diferente a sobrevivência global de doentes com uma única metástase extrapulmonar num único órgão – M1b (OS de 11.5 meses) versus doentes com várias metástases num único órgão ou em vários órgãos – M1c (OS de 7 e 5.2 meses respetivamente). A abordagem depende PS do doente e da altura em que as oligometastases são documentadas (concomitantemente ao diagnóstico [metástases síncronas] ou após o diagnóstico inicial, habitualmente após conclusão do tratamento inicial do tumor primário [metástases metácronas]). As opções terapêuticas preferenciais são a cirurgia e radioterapia podendo ou não ser combinadas com terapêutica sistémica.

Termino com uma breve referência ao carcinoma de pequenas células (CPPC) onde não se registam avanços terapêuticos significativos nos últimos 20 anos. Responsável por 13% dos carcinomas pulmonares caracterizam-se por um rápido crescimento, elevada resposta à QT ou RT e uma taxa de recidiva muito elevada. Praticamente todos têm uma história pesada de hábitos tabágicos.

Várias metas análises concluíram por platínio com etoposido como o esquema terapêutico recomendado. Na doença localmente avançada a opção vai por adicionar a este esquema radioterapia concomitante. Face a controlo da doença torácica há benefício em realizar radioterapia cerebral profilática. Pós progressão precoce a opção habitual recai sobre topotecano enquanto na progressão tardia poderemos voltar a utilizar um duplete com platínio.

UMA NOTA FINAL:

Há doentes e há cancros. Mesmo no pulmão os cancros são diferentes. Explicar a doença entendendo o doente é imprescindível. Individualizar é a palavra de ordem.

Novos fármacos estão a revolucionar e entusiasmar doentes, família e profissionais para passo a passo darmos ao nosso doente mais vida com qualidade.

G- Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono

Síndrome de apneia do sono – qual a realidade em Portugal?

Paula Pinto

Coordenadora da Unidade de Sono e Ventilação não Invasiva do Serviço de Pneumologia do
CHULN

Professora da Faculdade de Medicina de Lisboa

A síndrome de apneia obstrutiva do sono (SAOS) é um distúrbio respiratório com elevada prevalência na população e com enormes consequências a nível socioeconómico, sendo considerada atualmente um problema de Saúde Pública, na medida em que as suas repercussões neuropsicológicas propiciam a ocorrência de acidentes laborais e de viação. Por outro lado, a associação da SAOS a complicações cardiovasculares, nomeadamente hipertensão arterial, doença coronária e doença cerebrovascular tem sido apontada como responsável pelo aumento da morbidade e mortalidade observada nos doentes com SAOS.

Nos últimos anos tem-se verificado um aumento da prevalência da SAOS, com o estudo Hypnolaus apontando para prevalências de SAOS moderada a grave na ordem dos 23,4% nas mulheres e 49,7% nos homens.

Em Portugal, a prevalência da SAOS não é conhecida, embora se admita ser elevada, dada a prevalência estimada em Espanha e a elevada prevalência de obesidade na população portuguesa. Desconhece-se também o perfil do doente diagnosticado com SAOS, nomeadamente no que se refere à gravidade,

tratamento, comorbilidades e utilização dos serviços de saúde.

Não tendo ainda sido possível o desenvolvimento em Portugal de um estudo de prevalência da SAOS de base populacional, em 2013 foi efetuado um estudo cujo objetivo foi estimar a prevalência de SAOS com diagnóstico conhecido na população sob observação da Rede de Médicos Sentinela dos Cuidados de Saúde Primários (CSP) em Portugal. Os seus resultados estimaram uma prevalência de SAOS de 0,89% (IC 95: 0,80-1,00%), na população com 25 ou mais anos, sendo superior no género masculino 1,47% (IC 95: 1,30-1,67%) e no grupo etário entre os 65 e os 74 anos (2,35%). A maioria dos casos diagnosticados correspondeu a SAOS moderada a grave (82,4%). A obesidade (84,6 %), hipertensão arterial (74,8 %) e diabetes mellitus (38,7 %) foram as comorbilidades mais frequentes nestes doentes.

A proporção de doentes em tratamento com CPAP foi de 89,6%, estando em conformidade com a elevada prevalência de SAOS grave observada. Com base nos dados deste estudo e nos do *Census* de 2011, estes dados permitem-nos estimar a existência de cerca de 69,798 doentes com SAOS diagnosticada e registada nos CSP, de entre a população de utentes com idade igual ou superior a 25 anos. Este número é sem dúvida claramente inferior ao valor estimado de cerca de 172,535 doentes com SAOS, se assumirmos uma prevalência de 2,2%, obtida especulando que em Portugal a proporção de casos graves possa ser próxima de 20% conforme ocorre em Espanha.

O facto de se ter observado, no estudo em análise, uma prevalência menor de SAOS do que a estimada noutros países, pode decorrer não só da metodologia de definição de caso, mas também revelar um subdiagnóstico desta condição clínica, em Portugal. Também a existência de uma maior proporção de casos graves (48,4%), quando comparada com a encontrada noutros países, leva-nos a colocar a hipótese de que os doentes com diagnóstico de SAOS conhecidos em Portugal ao nível dos CSP, sejam os que apresentam um espectro clínico mais grave.

Um dado importante do estudo supracitado foi o facto do diagnóstico de SAOS se ter baseado na realização de um estudo do sono em 97,7% dos doentes. A elevada proporção de diagnósticos baseados em estudos do sono aponta para um cumprimento das boas práticas a nível nacional. Outro dado relevante relacionou-se com o facto da maioria dos doentes (87%) ter efetuado o estudo do sono em instituição pública.

Estes dados, apesar de refletirem que a maior capacidade diagnóstica da SAOS reside no sistema público, apontam ainda assim, para a sua incompleta capacidade para fazer face às solicitações, o que é consubstanciado pela média do tempo de espera para a realização do estudo do sono, que em instituições públicas foi de 6,8 meses e em instituições privadas de um mês.

No que diz respeito à evolução da capacidade diagnóstica a nível hospitalar, a análise dos Grupos de Diagnósticos Homogéneos (GDH) ambulatoriais relativos à produção hospitalar em Portugal continental, evidencia que ocorreu um aumento notório do número de GDH ambulatoriais relacionados com a SAOS, de 2009 para 2013, verificando-se uma estabilização dos mesmos até 2016, refletindo uma incapacidade de aumento da capacidade diagnóstica desta condição clínica, a nível do SNS, face às necessidades antecipadas, com base nas estimativas nacionais de prevalência da SAOS.

A fim de evitar o subdiagnóstico da SAOS e de outras perturbações do sono, deverá ser a nível dos CSP que se colocará, no maior número de casos a suspeita diagnóstica. Assim, a referência para os centros de diagnóstico e tratamento em patologia do sono tenderá a originar-se maioritariamente dos CSP, devendo basear-se em estratégias eficazes de referência, nomeadamente com a utilização de instrumentos de rastreio e de estratificação de gravidade que se têm revelado úteis na priorização de doentes de alto risco, como o questionário STOP BANG.

De acordo com a Rede Nacional de Especialidade Hospitalar e de Referência em Pneumologia, os centros

de diagnóstico e tratamento de patologia do sono deverão estruturar-se em três níveis, de acordo com graus progressivos de complexidade, diferenciação e de necessidades em equipamentos e em recursos humanos.

O CPAP é a terapêutica de maior eficácia comprovada na SAOS, revertendo as alterações neuropsicológicas, nomeadamente a hipersonolência diurna, reduzindo o risco de acidentes de viação e laborais e diminuindo grandemente o risco de eventos cardiovasculares fatais, assim como o número de eventos não fatais.

O tratamento da SAOS também tem constituído um desafio para os clínicos, uma vez que atendendo ao grande número de doentes tratados, é fundamental assegurar a eficácia e adesão à terapêutica a longo prazo. Esta situação, aliada à necessidade de aumentar a disponibilidade das Unidades de Sono Hospitalares para avaliação de novos casos e para seguimento de casos difíceis, levou a um interesse crescente na criação de modelos de seguimento da SAOS nos Cuidados de Saúde Primários. Esta abordagem já é recomendada desde 2015 pela Direção Geral e os estudos têm mostrado que o seguimento de doentes com SAOS clinicamente estáveis ao nível dos cuidados de saúde primários tem resultado numa adesão e eficácia ao tratamento com CPAP similar ao seguimento em unidades de sono hospitalares. Foram encontrados resultados semelhantes num estudo levado a cabo pela Unidade de Sono e Ventilação não Invasiva do CHULN.

Em conclusão, atendendo à prevalência crescente da SAOS e à eficácia comprovada do seu tratamento com CPAP, o futuro desenvolver-se-á numa estratégia eficaz de referenciação dos doentes ao nível dos CSP, na inovação diagnóstica com a descoberta e validação de novos métodos de diagnóstico simples, acessíveis e de baixo custo e na inovação terapêutica na melhoria dos modelos de seguimento dos doentes tratados com CPAP.

Bibliografia

1. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *The Lancet Respir Med* 2015; 3, 310–318.
2. A.P. Rodrigues, P. Pinto, B. Nunes, C. Bárbara. Obstructive Sleep Apnea: Epidemiology and Portuguese patients profile. *Rev Port Pneumol* 2017; 23: 57-61.
3. Margarida Dias, Inês Gonçalves, Bruno Amann, Pedro Marques, Cristina Martinho, Catarina Leitão, Rita Pinto Basto, João Sousa, Paula Pinto, Cristina Bárbara. Utility of new generation pacemakers in sleep apnea screening. *Sleep Med* 2017; 37: 27-31.
4. Bárbara C, et al. Portugal — Relatório do Programa Nacional de Doenças Respiratórias da DGS, 2017.
5. Bárbara C, et al. Portugal — Rede Nacional de Especialidade Hospitalar e de Referenciação, 2015.
6. Elsa Soares Jara, Cecília Vaz Pinto, Carlos Silva Vaz, António de Sousa Uva, Cândido Matos Campos, Celeste Barreto, Cristina Bárbara, Isabel Castelão, Joaquim Moita, Paula Pinto, Paula Simão, Sofia Mariz. ^[SEP]NOC 022/2011 de 28/09/2011 atualizada a 11/09/2015 “Cuidados Respiratórios Domiciliários: Prescrição de Ventiloterapia e outros Equipamentos”.
7. M Sánchez-de-la-Torre, N Nadal, A Cortijo, JF Masa, J Duran-Cantolla, J Valls, S Serra, A Sánchez-de-la-Torre, M Gracia, F Ferrer, I Lorente, ^[SEP]M C Urgeles, T Alonso, A Fuentes, F Armengol, M Lumbierres, ^[SEP]F J Vázquez-Polo, F Barbé, for the Respiratory Medicine Research Group. Role of primary care in the follow-up of patients with obstructive sleep apnoea undergoing CPAP treatment: a randomised controlled trial. *Thorax* 2015;70; 346-352.
8. M Ángeles Sánchez-Quiroga, Jaime Corral, Francisco J Gómez-de- Terreros, Carmen Carmona-Bernal, M Isabel Asensio-Cruz, Marta Cabello, M Ángeles Martínez-Martínez, Carlos J Egea, Estrella Ordax, Ferran Barbe, Javier Barca, Juan F Masa; Collaborating group (Spanish Sleep Network) and Collaborating Primary Care group. Primary care physicians can comprehensively manage sleep apnea patients: a non-inferiority randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care* 2018; <https://doi.org/10.1164/rccm.201803-0555ED>

IV Capítulo – Infeções Respiratórias

A – Tuberculose

Isabel Carvalho

Assistente Graduada de Pediatria

Programa Nacional para a Tuberculose

Centro de Diagnóstico Pneumológico de Gaia

Unidade de Imunoalergologia e Pneumologia Pediátrica do CHVNG/E

Em Portugal, a taxa de notificação da tuberculose continua a diminuir a um ritmo que no último quinquénio atingiu 6,4% ao ano. Em 2017, a taxa de notificação foi de 17,8 casos por 100 mil habitantes. Tem-se mantido uma concentração dos casos nos distritos do Porto e Lisboa.

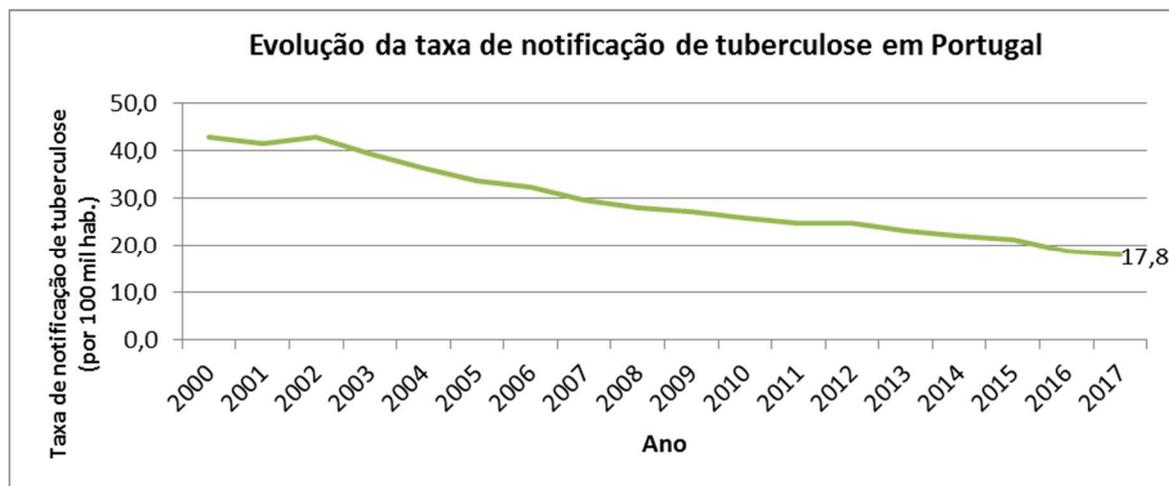


Gráfico 1. Evolução da taxa de notificação da tuberculose em Portugal

Aproximadamente dois terços dos casos ocorreram no sexo masculino (1181 de 1836 casos). A idade mediana tem aumentado progressivamente, atingindo em 2017 o valor de sendo a idade mediana de 50 anos (43 em 2008).

Foram notificados 41 casos de tuberculose em crianças com menos de 15 anos de idade (2.2% do total de casos), correspondendo a uma taxa de notificação neste escalão etário de 2.89/100 mil. Nas crianças com idade inferior a 6 anos foram notificados 32 casos de tuberculose, correspondendo a uma taxa de notificação neste grupo etário de 6,2 casos/100 mil crianças dos 0 aos 5 anos.

Em 2017, 19.2% dos casos de tuberculose ocorreram em doentes nascidos fora do país. Embora a maior parte dos casos de tuberculose em Portugal ocorra em população nativa, a proporção de casos em imigrantes continua a aumentar, uma vez que a redução da incidência neste grupo tem sido muito mais lenta do que na população Portuguesa. Têm vindo a ser desenvolvidas estratégias dirigidas a estas populações para a identificação precoce de sintomas e procura dos cuidados de saúde.

Os dados de 2017 apontam para que se conheça o estado VIH em 83.1% dos casos, sendo 9.0% VIH-positivos. A proporção de coinfectados tem vindo a diminuir sustentadamente na última década (16.3% em 2008). A redução da taxa de coinfeção tuberculose/VIH é um dos principais objetivos do Programa Nacional para a Tuberculose, promovendo o rastreio de tuberculose neste grupo de doentes, identificando os que necessitam de tratamento preventivo e evitando o aparecimento de futuros novos casos.

A diabetes (7.5%), a doença hepática (3.9%), a neoplasia de qualquer órgão (6.1%) e a doença pulmonar obstrutiva crónica (5,0%) foram outras comorbilidades frequentes nos doentes diagnosticados com tuberculose durante o ano 2017. Os fatores de risco sociais mais prevalentes como o consumo de álcool (9.5%) e o consumo de drogas ilícitas endovenosas e/ou inaladas (6.9%) revelam a necessidade de articulação com as várias estruturas sociais e comunitárias na tentativa de identificação precoce de casos de doença, instituição de tratamento e redução da morbilidade e mortalidade.

Em 2017 a demora mediana entre o início de sintomas e o diagnóstico foi de 74 dias. Este valor tem vindo a aumentar na última década, tanto na sua componente atribuível ao utente (tempo decorrido entre o início de sintomas e data da primeira consulta) como na componente atribuível aos serviços de saúde (tempo decorrido entre a data da primeira consulta e a data do diagnóstico). À medida que a incidência de tuberculose diminui, reduz-se a suspeita de doença por parte da população e dos profissionais de saúde, conduzindo ao atraso no diagnóstico e na interrupção da transmissibilidade da doença na comunidade.

A redução do número de casos de tuberculose multirresistente (TBMR) corresponde a outros dos objetivos principais de atuação do PNT. Em 2017, ocorreram em Portugal 10 casos de TBMR. Em Portugal, o acesso a testes moleculares para o diagnóstico de tuberculose, a disponibilidade de sequenciação genómica do *Mycobacterium tuberculosis* e a existência dos centros de referência regionais de TBMR, permitem uma abordagem uniformizada no tratamento da doença, aumentando a sobrevida e o sucesso terapêutico.

A tuberculose tem vindo a diminuir no país, tendo ultrapassado o limite definido como de baixa incidência. A sua concentração nos grandes centros urbanos, a sua associação a dificuldades sociais e a diferentes comorbilidades torna-a mais difícil de abordar, necessitando de uma ação conjunta a nível social e médico.

As estratégias que visam melhorar a atividade antituberculosa para o ano de 2019 assentam em cinco eixos:

1. Melhorar a literacia da população e aumentar o alerta dos profissionais de saúde em relação à tuberculose;

2. Garantir o envolvimento dos Cuidados de Saúde Primários (USF/UCSP) no acompanhamento dos seus utentes com tuberculose, garantindo a Toma Observada Diretamente;
3. Identificar estratégias que permitam selecionar adequadamente as crianças com indicação para vacinação BCG;
4. Continuar a promover a cooperação intersectorial, garantindo a sua sustentabilidade;
5. Garantir o financiamento e operacionalidade dos serviços dedicados à tuberculose, bem como a sustentabilidade da estratégia de desenvolvimento de recursos humanos na área da tuberculose.

O desenvolvimento das estratégias referidas irá garantir benefícios individuais para o doente com tuberculose, garantindo um diagnóstico célere, tratamento adequado e redução da mortalidade e morbilidade e benefícios para a comunidade quebrando a cadeia de transmissão e identificando casos de indivíduos expostos e infetados, garantindo o seu tratamento e prevenindo o aparecimento de futuros novos casos.

B – Pneumonias

António Carvalheira Santos

Chefe de Serviço de Pneumologia

A Fundação Portuguesa do Pulmão, desde 2012 tem alertado para a manutenção de uma problemática, hoje reconhecida, a alta prevalência de internamentos por Pneumonia, como diagnóstico principal, com valores de cerca de 7% dos internamentos médicos e de cerca de 4.5% de todos os episódios internamento.

Das principais patologias avaliadas pelo ONDR ao longo dos anos, Asma Brônquica, DPOC, Bronquiectasias, Fibrose Quística, Neoplasias Respiratórias, Fibroses Pulmonares, Tuberculose Pulmonar, Gripe, Insuficiência Respiratória e Pneumonias constatamos que as Pneumonias representam cerca de 36% dos episódios de internamento referente a estas mesmas patologias e 35% do total dos óbitos.

No Relatório do ONDR de 2014 referíamos, que em 20 anos os internamentos por Pneumonia tinham aumentado 171,1% e a mortalidade um aumento de 52,7% em 16 anos, ora atualmente constatamos que o número de internamentos se tem mantido nos últimos 10 anos em cerca de 40000 com uma taxa de mortalidade de cerca de 20%.

O quadro abaixo representa os internamentos por Pneumonia nos anos de 2007 a 2016.

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Masculino	22175	22307	24653	24022	24227	23140	22748	22932	22925	21568
Feminino	17956	17525	20004	19271	19790	20135	18998	19526	20274	18777
Falecidos	7910	8384	8934	9172	9264	9755	9338	9538	8695	8176
Fem/Masc	0.81	0.79	0.81	0.80	0.82	0.87	0.84	0.85	0.88	0.87

Total	40131	39832	44657	43293	44017	43275	41746	42458	43199	40345
Taxa mortalid.	19.7%	21.0%	20.0%	21.2%	21.0%	22.5%	22.4%	22.5%	20.1%	20.3%
< 18 anos	4975	4167	4599	3826	3736	3005	2772	3237	2925	2330
Mortalidade	21	25	25	19	10	19	24	13	5	15
Taxa	0.4%	0.6%	0.5%	0.5%	0.3%	0.6%	0.9%	0.4%	0.2%	0.6%
18-39 anos	1915	1745	2087	1841	1909	1161	1019	1286	1088	1033
Mortalidade	154	146	167	171	181	130	84	132	115	24
Taxa	8.0%	8.4%	8.0%	9.3%	9.5%	11.2%	8.2%	10.3%	10.6%	1.4%
40-64 anos	5857	5757	7261	6247	6621	5412	5399	5946	5373	5528
Mortalidade	966	1023	1136	1110	1291	1073	1112	1032	539	529
Taxa	16.5%	17.8%	15.6%	17.8%	19.5%	19.8%	20.6%	17.4%	10.0%	9.6%
65-79 anos	12128	11881	13064	12735	12609	12261	11394	11320	11467	10660
Mortalidade	2207	2257	2365	2394	2307	2317	2108	2730	1930	1841
Taxa	18.2%	19.0%	18.1%	18.8%	18.3%	18.9%	18.5%	24.0%	16.8%	17.3%
>79 anos	15256	16282	17646	18634	19142	21436	21162	20669	22342	20794
Mortalidade	4562	4933	5241	5478	5475	6216	6010	5631	6106	5767
Taxa	29.9%	30.3%	29.7%	29.4%	28.6%	29.0%	28.4%	27.2%	27.3%	27.7%

Quadro 1 – Internamentos por Pneumonia

Como podemos avaliar há uma transferência nos internamentos dos grupos etários mais baixos, inferiores a 80 anos para este grupo etário. De notar, que o grupo etário dos 40 aos 64 anos, o número de internamentos tem mantido números elevados com pouca variação, correspondendo este grupo etário a um período particularmente cativo e com implicações diretas na catividade produtiva nacional.

De salientar, no entanto, que 78% dos internamentos correspondem a doentes com 65 ou mais anos e a mortalidade destes doentes corresponde a 93% do total de óbitos internados por Pneumonia.

O peso da mortalidade por Pneumonia na mortalidade global nos episódios de internamento é particularmente relevante, 16%.

Apesar da taxa de mortalidade global não ter variado muito, quando avaliamos os internamentos nos grupos etários com maior número total de internamentos, ou seja os grupos etários superiores a 39 anos mostram uma diminuição na mortalidade, de realçar no grupo etário dos 40 aos 64 anos.

A mortalidade mantém-se em valores muito elevados, cerca de 20%, sendo superior a 27% no grupo etário de 80 ou mais anos.

O Quadro 2 representa a variação do internamento por Pneumonia por Região de Saúde.

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Algarve	1629	1683	2239	1986	1828	1818	1782	1788	1799	1752
Alentejo	1444	1900	1931	1840	1871	2045	2081	2090	2191	1671
Lisboa e VT	11975	13212	14022	14887	15258	15421	14644	15250	15292	14442
Centro	11056	9859	10940	10437	10826	10808	10442	10275	10704	10629
Norte	12437	12211	14413	13430	13698	13183	12797	13055	13213	11851
Total	40131	39832	44657	43293	44017	43275	41746	42458	43199	40345

Quadro 2 – Internamentos por Pneumonia por Região

Como podemos verificar, apesar da variabilidade de internamento por Regiões ao longo destes 10 anos, mantém-se números de internamento por Pneumonia elevados.

A Fundação Portuguesa do Pulmão iniciou em 2014 uma parceria com a Universidade do Minho, com a Prof. Maribela Yasmina Santos para identificar fatores relevantes para estes resultados, já que Portugal não

tem condições climáticas particularmente agrestes, nem tem percentagens de tabagismo, que justificam estes dados de incidência e mortalidade.

Assim ao olharmos para a base de dados de uma década, de 2002 a 2011, podemos dizer que dos doentes com Pneumonia há predomínio do sexo masculino, no entanto, quando se avalia a mortalidade por género, verifica-se que é maior no sexo feminino.

Embora já estudado por diferentes autores, sabemos que a incidência de Pneumonia depende de entre muitos outros factores, das características da população, de que se destaca o envelhecimento e a existência de comorbilidades significativas, nomeadamente doenças crónicas ou falências orgânicas, mas são ainda de ter em conta, entre outras, as condições climatéricas e as socioeconómicas.

Na avaliação dos factores passíveis de condicionar os resultados verificados nos internamentos por Pneumonia, destacamos a distância aos hospitais, onde foram internados, o número de dias de internamento, que pode estar relacionado com a acessibilidade, bem como a existência de patologias associadas, que sejam co-responsáveis pelo resultado final.

As maiores incidências de internamentos por Pneumonia são em distritos do interior, nomeadamente Bragança, seguida por Castelo Branco, Vila Real e Portalegre.

Em relação à mortalidade são os distritos de Beja com 25% de óbitos, seguidos por Setúbal com 24%, Portalegre 22% e Santarém e Faro com 21%.

Setúbal e Faro são os distritos com maior número de readmissões.

Um fator que se mostra relevante é o tempo gasto desde o início da doença até ao internamento e a acessibilidade relacionada. Sabemos em termos gerais, que quanto mais tarde é feito o diagnóstico, menos possibilidades existem de, em tempo útil, tratarmos a doença.

Ao avaliarmos as mortes precoces, caracterizadas por número de dias de internamento baixos, poderemos intuir na acessibilidade tardia aos cuidados diferenciados. Esta situação é independente das causas, que podem estar relacionadas com decisão tardia do doente a aceder aos cuidados, ou a estes não serem disponibilizados em tempo útil.

No que respeita a estes parâmetros constatamos que, os doentes com internamentos até 3 dias e com óbito estavam mais afastados do hospital, onde foram internados.

Na análise das comorbilidades verificamos haver diferenças entre os géneros, assim no sexo feminino é mais prevalente a doença cardíaca crónica, enquanto no sexo masculino é a doença respiratória crónica.

No sexo masculino a incidência de mortalidade é influenciada pela doença respiratória crónica, seguida pela doença cardíaca crónica e depois pela associação de doença respiratória crónica, doença cardíaca crónica e diabetes mellitus; enquanto no sexo feminino é influenciada pela doença cardíaca crónica, doença respiratória crónica e depois pela associação de doença cardíaca crónica, doença respiratória crónica e diabetes mellitus.

Embora seja no Outono e Inverno, que há um maior número de internamentos por Pneumonia, é nos meses de verão, que a taxa de mortalidade é maior.

Pode haver e deve haver ainda outros fatores, não avaliados, responsáveis pela mortalidade, como sejam o aumento de resistência aos antibióticos, tratamento inadequado ou alteração do espectro bacteriano.

Nos Estados Unidos da América a Pneumonia está entre as 10 principais causas de morte. Na avaliação dos fatores passíveis de influenciar o resultado, nomeadamente a mortalidade, sobressaem a idade, doentes com mais de 65 anos e as comorbilidades por nós também identificadas, doença respiratória crónica, doença cardíaca crónica e diabetes mellitus.

Apesar de não ser um problema exclusivo de Portugal, a Fundação Portuguesa do Pulmão tem alertado e feito propostas:

- O diagnóstico precoce, nomeadamente nos doentes idosos e com as comorbilidades: doença respiratória crónica, doença cardíaca crónica e diabetes mellitus. Estes doentes muitas vezes apresentam sintomas pouco específicos.
- Informar a população de risco para vigilância de sintomas, que implicam observação clínica
- Melhorar a acessibilidade aos cuidados de saúde.
- Vigiar os grupos de risco precocemente, quando sintomáticos, nomeadamente nos distritos com maior taxa de mortalidade.
- Seguir os protocolos para o tratamento das Pneumonias
- Vacinar os doentes com mais de 65 anos, os doentes com doenças crónicas como a doença respiratória crónica, doença cardíaca crónica, diabetes mellitus e doenças com deficit imunitário.

C - Gripe - Época 2017/2018

Filipe Froes, MD

Assistente Hospitalar Graduado de Pneumologia e Medicina Intensiva
Coordenador da Unidade de Cuidados Intensivos Médico-Cirúrgicos do Hospital Pulido Valente - Centro
Hospitalar Lisboa Norte

Consultor da Direção Geral da Saúde, Coordenador da área das Infecções Respiratórias do Plano Nacional
para as Doenças Respiratórias
Perito da Comissão Técnica Nacional de Vacinação

A gripe não faltou em 2017/2018, como seria de esperar. A época gripal de 2017/2018 foi uma das menos intensas após a pandemia de 2009 e o registo de atividade gripal estendeu-se entre Outubro de 2017 a Abril de 2018. O pico de atividade ocorreu na última semana de 2017, verificando-se um novo aumento de atividade na 3ª semana de Janeiro. O pico de atividade traduziu-se numa taxa de incidência semanal máxima de 69,6 casos por 100.000 habitantes, um valor incluído no intervalo de “atividade baixa”. O segundo pico de atividade na 3ª semana de janeiro foi de 58,4/100.000.

Dos 451 casos positivos para o vírus da gripe analisados no Centro de Referência Nacional do Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, os resultados foram: 301 (66,7%) do tipo B, 88 (19,5%) do subtipo A(H1)pdm09 e 62 (13,7%) do subtipo A(H3). Os vírus da gripe do tipo B foram na sua maioria da linhagem Yamagata (86%). Todas as vacinas trivalentes contra a gripe, as únicas disponíveis em Portugal, incluíram as estirpes A(H1) e A(H3), que circularam na comunidade, e uma estirpe B da linhagem Victoria, ou seja, de linhagem diferente à que circulou na comunidade. Verificou-se, assim, uma discordância antigénica entre a linhagem B vacinal e a linhagem B predominante na comunidade. Esta discordância entre estirpes e linhagens B tem ocorrido com relativa frequência e foi um fator decisivo para o desenvolvimento das novas vacinas tetravalentes, que incluem os subtipos A(H1) e A(H3) e as duas linhagens B: Victoria e Yamagata.

As vacinas tetravalentes já estão disponíveis nos principais países europeus e prevê-se a sua comercialização em Portugal nas farmácias de comunidade já na próxima época 2018/2019. A nível europeu, a efetividade da vacina contra a gripe em 2017/2018 foi estimada em valores que variaram entre 25% e 52%.

Ainda a nível europeu, a sensibilidade aos inibidores da neuraminidase foi avaliada em 2.192 vírus influenza, com valores inferiores a 1% de redução da eficácia dos dois fármacos específicos para o tratamento da gripe, o oseltamivir e do zanamivir.

Em Portugal, em relação aos casos graves com necessidade de internamento em Unidade de Cuidados Intensivos (UCI) foram registados 220 casos nas UCI incluídas na Rede de Vigilância da Gripe em Cuidados Intensivos. O valor máximo das admissões ocorreu na semana 1 de 2018, com 7,6% do total dos doentes admitidos por todas as causas. A maioria eram homens (58%), 56% com idade ≥ 65 anos e 78% com doença crónica subjacente. Dos 98 casos em que o estado vacinal foi determinado, apenas 15 (15%) tinham sido

vacinados. Em 53% dos casos foi isolado o tipo A e em 47% o tipo B. A Reserva Estratégica Nacional de Zanamivir Endovenoso foi ativada para 6 doentes.

Em todos os países europeus, e à semelhança dos anos anteriores, verificou-se um aumento da mortalidade por todas as causas em relação aos valores esperados, durante o período de atividade gripal.

Em conclusão e atendendo ao nível de atividade gripal de baixa intensidade e ao impacto verificado nas instituições do Serviço Nacional de Saúde (SNS), pensamos que esta desproporção pode ser um sinal de um SNS a trabalhar no limite, exaurido e sem reserva.

V Capítulo – Transplante Pulmonar

TRANSPLANTE PULMONAR – Breve análise dos últimos dez anos

Luísa Semedo

Assistente Graduada Sénior de Pneumologia do Centro Hospitalar Lisboa Central (Hospital S. Marta)
Assistente Convidada da Universidade Nova de Lisboa
Pneumologista Responsável do Centro de Referência de Transplante Pulmonar

O Centro Hospitalar Lisboa Central (CHLC) é o único onde são efetuados os transplantes pulmonares no nosso país.

O primeiro transplante cardiopulmonar foi realizado em 1991 pelo Dr. Rui Bento no Hospital de S. Marta. Em 2001 foi efetuado o primeiro transplante unipulmonar pelo Dr. Vaz Velho sob a direção do Professor Doutor Roquette, sendo nessa altura o Pneumologista responsável o Dr. Miguel Araújo sob a direção da Dra. Maria João Valente. Posteriormente, em 2007, o Professor Doutor José Fragata assume a liderança da Equipa, continuando até hoje como o Diretor do Serviço e do Centro de Referência de Transplante Pulmonar. Como Cirurgiões Torácicos responsáveis desde então estiveram o Dr. Fernando Martelo, o Dr. Ivan Bravio e nos dois últimos anos o Dr. Paulo Calvino. Desde 2008 a Dra. Luísa Semedo é a Pneumologista responsável, tendo como Diretor do Serviço de Pneumologia o Dr. João Cardoso.

O transplante pulmonar está indicado em doentes com doença pulmonar crónica terminal sob terapêutica médica otimizada e que não apresentem contraindicações. Devem ser considerados os doentes que tenham uma elevada morbidade por doença pulmonar mas também com grande probabilidade de sobrevida após o transplante.

As principais patologias para este procedimento são: a doença pulmonar obstrutiva crónica, fibrose quística e outras causas de bronquiectasias, fibrose pulmonar idiopática e outras doenças do interstício pulmonar, hipertensão pulmonar arterial, sarcoidose, linfangioleiomiomatose e histiocitose X.

Para cada uma destas patologias existem critérios clínicos, funcionais e imagiológicos para referenciação para transplante pulmonar assim como para elegibilidade para lista de espera (1).

As principais contraindicações para esta opção terapêutica são: doença neoplásica ativa, disfunção grave de outro órgão ou sistema, infeção extrapulmonar crónica, nomeadamente hepatite B, hepatite C e VIH, incapacidade de cumprir a terapêutica, ausência de apoio familiar e social, dependência ativa de substâncias (álcool, tabaco e drogas), idade superior a 65 anos, obesidade e caquexia (1).

O percurso do doente até ao transplante pulmonar faz-se por etapas. Estas iniciam-se quando é feita a referenciação pelo Pneumologista ao Centro de Transplante Pulmonar e que incluem a avaliação em consulta, discussão pela Equipa, entrada em lista de espera após discussão em Equipa e monitorização do estado clínico até ao transplante. Após o transplante o doente continua a ser observado periodicamente na consulta, com realização de exames complementares de diagnóstico de modo a monitorizar as possíveis complicações, nomeadamente a rejeição.

A referenciação dos doentes deve ser o mais precoce possível, de modo a que os candidatos sejam elegíveis nas melhores condições ou sejam otimizados para o procedimento e assim obter melhores resultados (2).

Após a realização dos primeiros transplantes, o Programa de Transplante Pulmonar tem crescido de forma consistente nos últimos dez anos. Num total de 208 transplantes pulmonares, 192 foram realizados desde 2008. Tem-se verificado um aumento gradual de transplantes e em 2017 foram efetuados 34 (3,4/milhão de habitantes) colocando o nosso Centro ao nível daqueles que mais transplantam a nível internacional. Globalmente, nos últimos anos tem-se verificado um aumento dos resultados globais tanto a curto como a longo prazo.

Já durante o ano de 2018 foi realizado o primeiro retransplante num doente com disfunção crónica do enxerto que tinha efetuado o primeiro transplante dois anos antes.

Concomitantemente tem vindo a aumentar o número de transplantes em doentes com insuficiência respiratória muito grave, em que foi necessário a utilização de oxigenação extracorporeal por membrana: ECMO, como ponte para transplante. Esta técnica permite que os doentes estejam acordados e a realizar reabilitação respiratória até que surja um órgão compatível. Devido á sua complexidade e pelas complicações inerentes, este tipo de suporte foi usado em doentes devidamente selecionados (3). São doentes em que o transplante e o período pós-operatório são complexos e que requer uma Equipa altamente especializada. Os resultados com este tipo de suporte como ponte para transplante têm vindo a aumentar sobretudo no último ano. O ECMO tem também permitido o tratamento da disfunção primária do enxerto, no pós-operatório imediato do transplante e por isso contribuído para melhoria dos resultados. Nos transplantes pulmonares realizados nos últimos dez anos observou-se um discreto predomínio dos transplantes nos doentes do sexo masculino (homens-61,5%). A idade média dos doentes foi 46,6 anos, com uma idade máxima de 67 anos e mínima de 13 anos. Foi na faixa etária dos 50 aos 60 anos que incidiu o maior número de doentes transplantados.

De salientar que neste período foram efetuados oito transplantes pulmonares em doentes com idade inferior a 18 anos, todos com o diagnóstico de fibrose quística.

O transplante pulmonar foi realizado em doentes com várias patologias observando-se, no entanto, um predomínio nas doenças do interstício pulmonar: 92 (47,9%). Dentro deste grupo de doenças o maior número foi realizado em doentes com fibrose pulmonar idiopática e pneumonite de hipersensibilidade. A doença pulmonar obstrutiva crónica foi responsável por 47 transplantes (24,5%). A fibrose quística

contribuiu para 27 transplantes (14%) e as bronquiectasias para 21 doentes (10,9%). Foi também realizado transplante pulmonar em 4 doentes com défice de alfa1 antitripsina (2%).

Os nossos resultados, no que diz respeito à distribuição por patologias, são diferentes dos publicados pela ISHLT, nos quais a doença pulmonar obstrutiva crónica é a principal causa de transplante.

As complicações mais frequentes nos pós transplante foram a disfunção primária do enxerto e as infeções, contribuindo para a morbilidade e mortalidade no primeiro ano pós transplante.

A sobrevida dos doentes transplantados no nosso Centro é comparável ou ligeiramente superior aos resultados dos registos internacionais (2) tendo sido aos três meses, um ano e cinco anos 98%, 81% e 59% respetivamente.

Quanto aos resultados por patologias observou-se uma maior sobrevida nos doentes com fibrose quística e menor na DPOC.

As causas de morte nos nossos doentes foram várias e conforme com a fase de pós transplante. As principais foram: disfunção primária do enxerto, infeções e disfunção crónica do enxerto.

Para tornar possíveis estes resultados tem também contribuído o Gabinete Coordenador de Colheita e Transplantação do CHLC, com a sensibilização junto das Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) para a referenciação de potenciais dadores e manutenção dos órgãos até à hora da colheita. Sendo o pulmão o órgão com menor percentagem de colheita no dador multiorgânico torna-se imprescindível boa articulação entre UCI, Gabinete Coordenador e o Centro de Transplante.

No sentido de aumentar o número de transplantes é fundamental aumentar o número de dadores. Os critérios de doação de pulmão já foram alargados (4), mas em comparação com os números internacionais consideramos que poderá existir alguns dadores que poderão ser referenciados. Sendo o pulmão um órgão com menor taxa de aproveitamento em todos os dadores, tem que haver uma grande sensibilização da parte de todos os profissionais na referenciação e na manutenção dos dadores até à chegada da Equipa de Cirurgia Torácica para validação e colheita dos pulmões.

Outra forma de aumentar os números de dadores é a utilização da técnica de preservação ex-vivo que permite a otimização de pulmões que não cumpram todos os critérios para a colheita e que atualmente está a ser implementada neste Centro.

A colheita em dadores de coração parado é também no futuro próximo uma forma de podermos aumentar o número de dadores (5).

Com tudo isto pensamos ser possível posicionar o nosso Centro de forma a diminuirmos a lista de espera, com um tempo de espera para transplante inferior a 365 dias, podendo assim dar resposta a todos os doentes que necessitem de um transplante pulmonar.

O Centro de Transplante Pulmonar conta com o trabalho, dedicação e resiliência de um grupo de profissionais de várias áreas, que trabalham ou que já trabalharam ao longo destes anos no Hospital de S. Marta e que tem contribuído para os atuais resultados.

Tem sido um trabalho contínuo, muitas vezes árduo, mas que nos coloca ao nível dos melhores Centros Europeus.

Referências:

- 1- A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014—An update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2015; 34: 1–15
- 2-The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fourth Adult Heart Transplantation Report—2017, *J Heart Lung Transplant* 2017;36(10) 1047-1059
- 3- Loo G , Simpson L, Parulekar A. Bridging to lung transplantation with extracorporeal circulatory support: when or when not? *J Thorac Dis* 2017;9:3352-3361
- 4- Van Raemdonck, Neyrinck, Verleden, et al.: Lung Donor Selection and Management *Proc Am Thorac Soc* 2009;6 28-38
- 5- Gamez P, Cordoba M, Ussetti P, Carreno MC, Alfageme F, Madrigal L, Nunez JR, Calatayud J, Ramos M, Salas C, Varela A. Lung transplantation from out-of-hospital non-heart-beating lung donors.one-year experience and results. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24:1098-1102