

PULMÃO RJ

*Orgão Oficial da Sociedade de Pneumologia e Tisiologia
do Estado do Rio de Janeiro*

**Influência do Congelamento Prévio da Solução
de Tuberculina na Reatividade ao Teste
Tuberculínico**

**Sugestões para a Utilização da Mediastinoscopia
no Estadiamento do Câncer de Pulmão**

**Do Acidente de Lubeck ao Advento do BCG
Recombinante com maior Poder Protetor e
Polivalente**

Bronquiectasia

Tumor Carcinóide

A QUALIDADE DE VIDA DO PACIENTE ASMÁTICO COMEÇA AOS

250

clenil forte
A solução de eficácia
para prevenir e tratar
a asma.



clenil forte

DIPROPIONATO DE BECLOMETASONA
250 mcg

spray

Bibliografia à disposição da Classe Médica - Depto. Médico - Tel.: (011) 422.4466

Farmalab  **chiesi**

PULMÃO RJ

Pulmão-RJ

Órgão Oficial da Sociedade de
Pneumologia e Tisiologia do
Estado do Rio de Janeiro

Editor

Alexandre Pinto Cardoso

Editores adjuntos

José Roberto Lapa e Silva
Hisbello da Silva Campos

Conselho Editorial

Alexandre Pinto Cardoso - Paulo Cesar de Oliveira
Ricardo Marques Dias - Mauro Muza Zambari
Cyro Teixeira da Silva Junior - Leila Ferreira Costa
Judson Vieira de Melo - Decio Horta Junior

Jornalista Responsável

Sonia Maria P. Ferreira - MT 617.624

Conselho Redacional

Newton Manhães Bethlem - Antonio Monteiro da Silva
Chibante - Antonio Ribeiro Neto - Angela Ferreira - Anete
Nolasco de Amorim - Alcebiades Rangel - Arnaldo José de Noronha Filho -
Bodo Wanke - Carlos Alberto Guimarães - Denis Muniz Ferraz - Eduardo
Pamplona Bethlem - Emmanuel de Andrade - Germano Gerhardt - Gilvan
Renato Muzy de Souza - Guilherme Alberto Milward - Guilherme de Campos
Martins - Hélio de Siqueira - João Carlos Correa - João de Lucena Gonçalves
- José Carlos Cachapuz - José Roberto Zimmerman - Luis Felipe Judice -
Maria Aparecida de Souza Paiva - Miguel Ayub Hijay - Nicolau Pedro Monteiro
- Nelio Artides - Pedro Fagundes - Ruy Alberto Kux - Rui Haddad -
Sergio Luiz Magarão - Silvana Elena Romano - Terezinha Martire Miceli -
Henrique Mem Eisenberg

Chefia de Redação

Sonia Maria P. Ferreira

Secretária de Redação

Maria Luiza Varella

Matéria p/publicação

R. Delmiro Gouveia, nº 71
Jacarepaguá - Rio de Janeiro - CEP 21770-150

Assinaturas e Administração

Sociedade de Pneumologia e Tisiologia
do Estado do Rio de Janeiro
Av. Mem de Sá, 197 - Centro - CEP 20280
Rio de Janeiro - RJ

Diretoria da SOPTERJ

Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Estado do Rio de Janeiro

Presidente

Paulo Cesar de Oliveira

Vice-Presidente

Margareth Pretti Dalcolmo

Vice-Presidente da Capital e

Baixada Fluminense

Mauro Muza Zamboni

Vice-Presidente de Niterói,

São Gonçalo e R. dos Lagos:

Cyro Teixeira da Silva Junior

Vice-Presidente da Região

Serrana:

Leila Ferreira da Costa

Vice-Presidente da

Região Norte:

Judson Vieira de Melo

Vice-Presidente da

Região Sul:

Decio Horta Junior

Secretário Geral:

Arnaldo José Noronha Filho

Segundo Secretário:

José Manoel Jansen

Tesoureiro:

Carlos Pereira Nunes

Secretário para Assuntos

Científicos:

Ricardo Marques Dias

Secretário de Divulgação:

Alexandre Pinto Cardoso

Presidente do Conselho

Deliberativo:

Luiz Felipe Judice

Membros do Conselho Fiscal:

Luiz Paulo Verbicário

Luiz Carlos Sell

Thiers Marques Monteiro Filho

A Revista Pulmão-RJ é uma publicação trimestral Oficial da Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Estado do Rio de Janeiro (SOPTERJ) direcionada a seus associados, Pneumologistas, Cirurgiões de Tórax e Intensivistas, e a clínicos com interesse na Especialidade bem como a anunciantes, Hospitais e entidades afins, através do cadastro da SOPTERJ. Tiragem: 5.000 exemplares

Diagramação e Editoração eletrônica: PRÉLO Comunicação - Rua Marques de Pombal, 172/909 - Tel: 252-9092 - Centro - Rio de Janeiro
Projeto e Produção Gráfica: Aldeia Editora Gráfica Ltda - Rua Cardoso de Moraes, 399, Sobrado - Bunsucesso - Tel. (FAX) (021) 280-2639
CEP 21032-000 - Rio de Janeiro - RJ

Departamentos e Comissões Científicas Permanentes

Departamento de Cirurgia Torácica
Coordenador — Walter Roriz de Carvalho

Departamento de Pneumologia Infantil
Coordenador — Clemax Couto Sant' Anna

Departamento de Endoscopia Respiratória
Coordenador — Alexandre Pinto Cardoso

Comissões Científicas Permanentes

1 — Doenças Ocupacionais e Poluição Ambiental
Secretário-Executivo — Antonio Monteiro Chibante

2 — Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
Secretário-Executivo — Gerson Pomp

3 — Asma Brônquica *João Carlos*
Secretário-Executivo — *Roni Marques* *Carreira*

4 — Tuberculose *Sergio*
Secretário-Executivo — Sergio Luiz Magarão

5 — Câncer de Pulmão *Walter Pinto*
Secretário-Executivo — Rui Haddad

6 — Micoses Pulmonares
Secretário-Executivo — Miguel Abidon Aide

7 — Ensino Médico
Secretário-Executivo — Amaldo José Noronha Filho

8 — Fisiopatologia Pulmonar
Secretário-Executivo — Ricardo Marques Dias

9 — Insuficiência Respiratória Aguda e Ventilação Mecânica
Secretário-Executivo — Denis Muniz Ferraz

10 — Área Básica em Aparelho Respiratório
Secretário-Executivo — Walter Araújo Zin

Carta ao Editor

Sr. Editor da revista PULMÃO - RJ
Alexandre Pinto Cardoso

Venho solicitar a inclusão no próximo número deste periódico, nota de agradecimento ao Prof. José Manoel Jansen, referente a inestimável orientação prestada na elaboração do trabalho de minha autoria "Novo Método para Quantificação de Pneumotórax", publicado nesta revista, Vol. III, nº 1, 1993.

Antecipadamente agradeço

Nova Iguaçu, 18 de julho de 1993.

JOSÉ SAPIENZA

EDITORIAL

Este é o primeiro número sob a responsabilidade da nova Diretoria da SOPTERJ e pretende se tornar em mais um instrumento de integração científica dos nossos associados além de divulgar a produção de pesquisa na nossa área de conhecimento vem com modificações que têm o desiderato de melhor atender o perfil de sua clientela. Teremos sempre 2 a 3 artigos originais, 1 tema de atualização, outro de revisão, seção de casos, uma seção de opinião intitulada "Última Página", a agenda de Eventos sendo mantidas as seções de cartas ao editor e o notícias.

Com esta estrutura estaremos abrindo formatos diferentes de conteúdos técnicos científicos e de informação.

Até o próximo número,

Alexandre Pinto Cardoso

Editor

A Palavra do Presidente

Este número da Pulmão-RJ, o primeiro da gestão desta Diretoria, representa o cumprimento de um dos compromissos assumidos quando da nossa posse, qual seja o de evitar que nosso Órgão Informativo fosse descontinuado.

Para nosso orgulho ele é enriquecido com um notável artigo de revisão de autoria do emitente Prof. José Rosemberg.

Afora isso estamos trabalhando também no sentido de que outras metas sejam alcançadas.

Nossas reuniões científicas estão acontecendo com regularidade.

As iniciativas das Vice-Presidências regionais têm sido incentivadas. Está prevista a realização de Jornadas em Petrópolis, Valença, Campos, Nova Friburgo, Rio de Janeiro, entre outras.

A atuação dos Departamentos será dinamizada. O mesmo se pretende em relação às Comissões Científicas. Nesta edição do Pulmão-RJ já vem a publicação de matéria acerca do "Projeto Paracoco", fruto inicial do trabalho da Comissão de Micoses.

Vamos dedicar especial atenção ao problema da tuberculose no nosso estado. Recentemente participamos do Encontro de Avaliação dos Programas de Controle da Tuberculose da Macro-região Sul-Sudeste e, em seguida, de uma Mesa Redonda promovida pela Secretaria Estadual de Saúde - onde apresentamos propostas concretas para implementar medidas que visem a resolver os problemas da tuberculose no Rio de Janeiro. Pretendemos realizar vários Encontros Regionais para discutir com profundidade o assunto e conhecer a realidade do problema em cada região do estado.

A Comissão de Honorários Médicos já está, também, atuando - participando de reuniões onde o tema é colocado em debate.

Em Assembléia Geral foi homologada a indicação da Dra. Margareth Dalcolmo - Vice-Presidente da SOPTERJ - para presidir nosso próximo Congresso Estadual. Nesta mesma Assembléia ficou estabelecido o valor da unidade social que será de 70 URV, com descontos para pagamentos antecipados (50 URV até 30 de junho e 60 URV até 15 de julho).

É nossa intenção que, cada vez mais, os associados participem das atividades, das decisões, da vida enfim de nossa Sociedade. Nossa lema é "a Sociedade para os sócios".

Nosso objetivo maior - o do crescimento da SOPTERJ - somente será conseguido com a participação efetiva de todos.

Colabore conosco. Participe.

Saudações cordiais e até breve.

Paulo Cesar de Oliveira - Presidente da SOPTERJ.

W C I D N

- 2 - Carta ao Editor**
José Sapienza
- 4 - A Palavra do Presidente**
Paulo Cesar de Oliveira
- 6 - Notícias**
- 7 - Homenagem ao prof. Aloysio de Paula**
Affonso Berardinelli Tarantino
- 9 - Prestando Contas**
Carlos Alberto de Barros Franco
- 15 - Influência do Congelamento Prévio da Solução de Tuberculina na Reatividade ao Teste Tuberculínico**
Hisbello da Silva Campos
- 22 - Sugestões para a Utilização da Mediastinoscopia no Estadiamento do Câncer de Pulmão**
Luiz Felipe Judice
- 29 - Do Acidente de Lubeck ao Advento do BCG Recombinante com maior Poder Protetor e Polivalente**
José Rosemberg
- 47 - Bronquiectasia**
José Roberto Lapa e Silva
- 55 - Tumor Carcinóide**
Alexandre Pinto Cardoso
Wilza Claudia dos Anjos
- 59 - Agenda de Eventos**
- 60 - Última página**

- 1) Em Assembléia Geral convocada pelo Sindicato dos Médicos do Rio de Janeiro, CREMERJ e pela Sociedade Medicina e Cirurgia e Sociedade Médica do Rio de Janeiro e realizada dia 28/04, os médicos do Estado do Rio de Janeiro decidiram iniciar movimento grevista para implantação da Tabela AMB 92, e principiando por interromper o atendimento aos clientes segurados pela Golden Cross, só o fazendo mediante o pagamento em espécie, de acordo com a referida Tabela. A comissão de honorários da SOPTERJ se fez presente.
- 2) A Universidade Federal Fluminense conta com dois novos Titulares: Professor José Manoel Jansen em Pneumologia e Professor Luiz Felipe Júdice em Cirurgia Torácica.
- 3) Vem aí o XXVII Congresso Brasileiro de Pneumologia e Tisiologia, dias 9 a 13/08/94 em Natal/RN. Vamos preparar nossos temas livres.
- 4) A comissão de micoses da SOPTERJ inicia levantamento da incidência, prevalência e características clínico-radiológicas da paracoccidiodomicose no RJ. Veja roteiro e modelos das fichas nas páginas desta edição.
- 5) A Revista Pulmão-RJ editada com 5.000 exemplares, é distribuída nacionalmente a médicos Pneumologistas, Centros de Referência, Hospitais, Bibliotecas, Faculdades e a seu quadro de assinantes.

Homenagem ao Professor Aloysio de Paula

Falar na mesma cerimônia que D. Marcos Barbosa, duplamente imortal, uma por ser Beneditino, outra por pertencer à Academia Brasileira de Letras, me faz sentir duplamente incapaz. Falar antes dele, nem pensar, caso fizesse, estaria invertendo a hierarquia do saber, das virtudes, e porque não, também de um lugar no céu? Falar depois seria, de minha parte, um ato de coragem, e da parte dele, uma falta de caridade não condizente com um Monge, por deixar falando para um auditório vazio. *"Roma locuta causa finita"*. Uma solução seria que ambos ou todos os presentes rezássemos juntos, em voz alta, a oração das orações, o Padre Nosso, pedindo a Deus para que a alma de Aloysio que está a Seu lado nos protegesse aqui na terra.

Se me atrevo a dizer algo sobre Aloysio de Paula é por me considerar um de seus mais velhos discípulos, provisória e parcialmente ainda vivo. Tal condição me confere certo direito, jamais por mérito pessoal, mas sim pela idade. Sou velho mesmo (embora o pareça...). Aloysio de Paula por ter começado tão cedo, paradoxalmente criou alunos tão velhos.

Na verdade, a pessoa mais indicada para recordar Aloysio seria ele mesmo, uma vez que atingiu o ápice da sabedoria humana, isto é, o auto-conhecimento. *"Nosce te ipsum"*. Seu "O Médico e o Tempo", bem retrata o que ele foi para aqueles que não gozaram de seu convívio e o que ele é e será para aqueles que

como eu, o conheceram tão de perto e por isso tanto o amaram. O sumário já define o autor. Ali estão as grandes figuras médicas que ele tanto admirou. Seu livro é ainda o retrato do que ele sempre foi. Muito do que escreveu sobre os mestres da época lhe cairia como uma epígrafe. Descreveu com graça e leveza traços e virtudes de seus biografados, sem se dar conta que eram imagens suas, projetadas. Para "disfarçar", escolheu uma frase de Miguel Couto sobre Miguel Pereira: "Apostolava a medicina não como apóstolo, mas como vários apóstolos sobre cujas cabeças tivessem descido as sete línguas de fogo de que fala o Evangelho". Eis sua auto-definição.

Sua lembrança é "vital", nada tem de mortal e ele não foi apenas mais um "Imortal" da Academia Nacional de Medicina. É para lembrá-los vivo, como se aqui estivesse, que aqui estamos. Aloysio era para se falar com ele, e não dele. Graças a Deus tive essa glória. Exímio "coseur", ouvinte perfeito. Aos presentes nunca pediria um momento de silêncio para rememorar-lo, a ele sim pediria conselhos para melhor vivermos como cidadãos e sobrevivermos como médicos. A história natural da Pneumologia no Brasil ele não a escreveu, cunhou com a presença dos maiores vultos da especialidade, cujo palco foi o 9º andar da Policlínica Geral do Rio de Janeiro. Foi um importador de estrêlas: AUERBACH, CHEVALIER-JACKSON, LYNE REID, BROCK CRAWFORD, ETIENNE BERNARD, CANETTI, BRAUER, BROWNING,

WETERMACK, SAYAGO e VICENZO MONALDI, que chegou a Ministro da Saúde no após-guerra. Apaixonou-se pelo Brasil a tal ponto que dizia de cor, com um sotaque que ninguém ouvirá de novo: "Minha terra tem palmeiras...".

Quando Aloysio nos deixou, nosso amigo comum Antonio Blasi, também, como eu, discípulo de Monaldi, fez publicar na mais importante revista italiana sobre Pneumologia "La Lotta" um longo e emocionante editorial, do qual me permito citar um trecho: "Aloysio de Paula si e improvvisamente spento in Rio de Janeiro, all'eta di 82 anni. professore emerito nella Università; membro autorevole della prestigiosa "Academia Nacional de Medicina" del Brasile; medaglia d'Oro C. Forlanini per meriti scientifici. Scompare, con lui, una eminente figura di Uomo, di Studioso, di Maestro tra le piu significative e suggestive dei nostri tempi, tale da costituire vanto e lustro per il duo Paese, alle cui trazidione fisiologiche egli ha dato l'apporto di una luminosa operasita scientifica e di magistero che si sono esplicati - in maniera mirabile - fino agli ultimi suoi giorni di vita".

Existem livros que se tornaram famosos, pela encadernação, pelas gravuras, outros até pelo prefácio. Houve um, por sinal fraquíssimo, que fez carreira só pelo nome: "A Vida Começa aos 40". O nosso "Doenças Pulmonares", que tem sua colaboração, gostaria que fosse lembrado pela nossa dedicatória: "A Aloysio de Paula, Mestre perene,

símbolo do ensino da Pneumologia no País".

Aloysio de Paula eu vos saúdo como guardião perene, zeloso da Pneumologia pura. Sua privilegiada cabeça, fulgurante de entusiasmo (certa vez lhe disse que parecia a mim estar ele sempre em véspera de vestibular...) Estais hoje provisoriamente separado de nós apenas por um grande bloco de nuvens que venceremos fácil com o pensamento pleno de gratidão, admiração e um respeito cada vez maior.

Esta não será um cerimônia triste, Aloysio não teve que enfrentar a velhice porque não envelheceu - aquela idade em que paradoxalmente os dias são longos e os anos cada vez mais curtos. Não teve problemas com o tempo, absorveu-o com dignidade, sabedoria e ócio proveitoso. Não lhes falei sobre sua morte - não sei o dia, não sei o mês, esquecerei o ano - será sempre ontem. Seu desapare-

cimento aconteceu na véspera. Aconteceu ontem o que deveria ser adiado para uma amanhã que nunca chegasse. Sua vida foi preenchida com sua própria vida. Nasceu médico, filho de médico militante e se fez professor, ou melhor, fizeram-no professor. Conseguiu juntar técnica e saber numa mesma cabeça cheia de arte. Semeou como apóstolo a pneumologia por todo o país. Citarei como seu apóstolo maior Fernando Carneiro, que centrifugado para o Sul, criou e fez frutificar o maior Centro Pneumológico do país. O saber de Aloysio de Paula ultrapassou fronteiras. Recebeu láureas neste e no continente europeu. Foi o único brasileiro agraciado com a medalha Carlo Forlanini na Itália. Em nosso continente, particularmente na Argentina, recebeu homenagens como nenhum ou brasileiro.

Professor Aloysio de Paula, à sua aparente ausência responderei com minha vingança que será a

lembrança de evocá-lo sempre que as flores florirem, principalmente as extremosas do Aterro do Flamengo, como agora, as mesmas que arborizam Florença e as ruas de Aveiro em Portugal. **Extremosa** - pequena árvore ornamental, originária da China, de flores belíssimas, cálice campanulado, pétalas frisadas, rosas ou brancas. Isso também aprendi com ele e por isso simbolicamente as devolvo umedecidas, não de lágrimas, mas do orvalho das manhãs que é eterno. A vida, quanto mais vivida mais curta se toma (grande descoberta!). É como uma aléia de entes queridos que nos contemplam da qual um dia também faremos parte. A vida nem sempre confere tempo para que curtamos suficientemente nossos amigos. Só à morte realiza a integração de uma amizade que já era ou que foi! **É preciso morrer para viver.**

Palavras do Dr. Affonso Berardinelli Tarantino na cerimônia de comemoração do 87º aniversário de nascimento do Professor Aloysio de Paula e do lançamento póstumo de seu livro "O Médico e o Tempo", realizada no dia 13 de Janeiro de 1994 na Fundação Aloysio de Paula, em Niterói.

Precisamos incentivar as campanhas contra o Tabagismo.

O aconselhamento médico e principalmente o exemplo, são fundamentais para que o hábito de fumar seja combatido.

Não fume e aconselhe a não fumar!

Pulmão-RJ

PRESTANDO CONTAS

AOS SÓCIOS DA SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO - SOPTERJ"

Prezado colega sócio da SOPTERJ.

Embora humildes diante do muito que falta realizar em prol da SOPTERJ, não podemos nos furtar à satisfação do dever cumprido. No período 1991/1993 a atual diretoria reuniu-se em 21 ocasiões para deliberar sobre assuntos de interesse da SOPTERJ, reservando tempo e espaço em detrimento de seus assuntos pessoais. Nossa gestão se caracterizou por uma tarefa maior, um objetivo a ser alcançado, qual seja a perfeita integração entre as antigas Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Rio de Janeiro e Sociedade Fluminense de Tisiologia e Pneumologia, que se extinguíram e deram origem a atual SOPTERJ, em 1991. Nossa responsabilidade maior foi, portanto, implementar e dar vida a essa fusão, fazendo com que a nova sociedade se tornasse mais forte e representativa que a soma das anteriores. Temos a firme convicção de que isso foi conseguido, e todos nós, sócios, devemos nos congratular.

A seguir prestamos contas de nossa atuação no biênio 1991/1993.

- **Sócios** - A SOPTERJ possui atualmente 399 associados, entre pneumologistas, cirurgiões torácicos, pediatras, patologistas, clínicos gerais, etc. Desses, 80 foram admitidos em nossa gestão. São 252 sócios na capital, 141 no interior e 6 em outros estados. Representam 19 municípios de nosso estado do Rio de Janeiro.

- **Reuniões Científicas** - Em nossa gestão foram realizadas 46 reuniões científicas, assim distribuídas: reuniões regulares na capital-15, reuniões regulares fora da capital-16, reuniões dos departamentos da SOPTERJ-6, eventos promovidos (Jornadas, Encontros, etc.) -9. Cabe aqui ressaltar que muitos dos eventos foram realizados no interior do estado, e que, nesses eventos, tivemos no total a participação de 6 convidados do exterior, não incluindo aí aqueles que participaram ou participarão de nosso evento maior, o Congresso Estadual de Pneumologia e Tisiologia. Também salientamos que, conforme desejo que muitos associados, demos início às reuniões científicas regulares no período da noite, permitindo desse modo o comparecimento daqueles sócios que não dispunham de tempo para participarem das reuniões matinais.

- **Departamentos** - Foram criados e estão atuando o Departamento de Endoscopia Respiratória, de Cirurgia Torácica e de Pneumologia Infantil. Varias reuniões específicas já se realizaram e os regimentos internos foram elaborados e aprovados pela diretoria, sendo atualmente divulgados. Estimulamos a filiação de nossos sócios a um dos departamentos.

- **Comissões Científicas** - Foram criadas pela atual diretoria 10 comissões científicas, nas áreas de: Doenças ocupacionais e poluição ambiental, doença pulmonar obstrutiva crônica, asma brônquica, tuberculose, câncer de pulmão, micoses pulmonares, ensino médico, fisioterapia pulmonar, insuficiência respiratória aguda e ventilação

mecânica e a comissão de área básica em aparelho respiratório. Tais comissões foram compostas por expressivos nomes nas áreas, objetivando contribuir para o aumento e difusão dos conhecimentos e sugerir normas e condutas que facilitassem a atuação dos demais especialistas.

● **Revista Pulmão-RJ** - Apesar das grandes dificuldades de comercialização em função dos problemas econômicos de nosso país, a nossa revista segue sendo editada. No mês de outubro o sétimo número foi distribuído a cerca de 2.500 colegas e 50 bibliotecas médicas em todo o Brasil. Lembramos, todavia, que sua viabilidade é diretamente proporcional à quantidade de artigos para publicação que venha a receber. Nosso estado é seguramente um dos mais fortes do país nas áreas de pneumologia e cirurgia torácica, merecendo uma publicação regular como veículo de sua produção científica. Contribua para nossa revista através de artigos originais ou relatos de caso.

● **Congresso Estadual** - O IV Congresso de Pneumologia e Tisiologia do Estado do Rio de Janeiro terá início em 29 de novembro do corrente ano. Trata-se do evento científico maior promovido pela SOPTERJ a cada dois anos, sempre coroado de sucesso. Em 1993 nosso congresso ocorrerá em conjunto com o I Congresso Brasileiro de Endoscopia Respiratória da SBPT e a II Jornada Internacional de Endoscopia Respiratória, todos no Hotel Glória. São esperados, para os três eventos, 6 convidados do exterior. Os preparativos estão adiantados, os temas científicos são de alto nível e diretamente relacionados ao interesse de nossos sócios e de nossa realidade. Nós, membros da Diretoria, esperamos um congresso absolutamente bem sucedido, quem tanto contribua para o aprimoramento científico e divulgação de conhecimentos quanto para uma maior integração entre os membros da SOPTERJ.

● **Situação Financeira** - Deixamos a SOPTERJ em situação financeira confortável. Em 8 de outubro de 1993 dispunhamos de CR\$ 1.259.304,76 aplicados de modo a serem atualizados monetariamente. Essa quantia corresponde em grande parte ao pagamento das anuidades, e vem permitindo à SOPTERJ o pagamento em dia de suas obrigações, inclusive, e principalmente, a correspondência com os sócios.

● **Diplomas e Cadastro dos Sócios** - Estamos enviando pelo correio os Diplomas de Sócios daqueles membros admitidos ao longo de 1993. Também estamos enviando novas fichas de inscrição para os sócios cujos cadastros estão incompletos, os quais devem ser preenchidos e enviados para o endereço abaixo;

"Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Estado do Rio de Janeiro - SOPTERJ
Avenida Mem de Sá - Nº 197, Centro.
20230-150 - Rio de Janeiro - RJ

Aos novos membros da Diretoria para o biênio 1993/1995 hipotecamos nossa mais irrestrita colaboração, desejando sinceramente uma gestão plena de realizações e sucessos, como bem merece nosso estado.

**Pela Diretoria da SOPTERJ
BIÊNIO 1991/1993**

**Carlos Alberto de Barros Franco
Presidente**

PARACOCCIDIOIDOMICOSE NO ESTADO DO RIO DE JANEIRO

ROTEIRO PARA O PREENCHIMENTO DA FICHA DO LEVANTAMENTO DE CASOS

Procure preencher o máximo de informações. Lembre-se todavia que interessa sobretudo saber a freqüência dos casos e suas características clínico-epidemiológicas.

Escreva em letra de forma, com caneta esferográfica, o mais compreensível que conseguir. Procure não rasurar, pois dificulta o entendimento.

FICHA nº : Preencha com numeração seqüencial crescente do serviço que realizou o atendimento. A comissão de MICOSE DA SOPTEJ atribuirá também um número a cada ficha formando assim um número composto.

1. INFORMAÇÕES GERAIS:

1.1. DATA DO PREENCHIMENTO - Data em que foi realizado o preenchimento dos dados.

1.2. RESPONSÁVEL PELO PREENCHIMENTO - O indivíduo responsável pela coleta dos dados.

1.3. TIPO DE ESTUDO:

1. RETROSPECTIVO - As informações são colhidas do prontuário. Deve-se tirar o máximo de informações. Mesmo escassas, envie-as. O levantamento cobrirá o período de 01/01/84 à 31/12/93.

2. PROSPECTIVO - Casos novos, virgens de tratamento, a partir de janeiro de 1994.

1.4. UNIDADE - Nome do serviço responsável pelo atendimento do paciente (Hospital, Posto, Pam, etc)

1.5. Nº DA UNIDADE: número da unidade atribuído pela comissão de MICOSES DA SOPTEJ. Deixar em branco.

1.6. MUNICÍPIO - Município onde foi realizado o atendimento do paciente.

1.7. MACRO-REGIÃO: subdivisões político-administrativa do estado em grandes regiões conforme a SOPTEJ. Deixar em branco.

2 IDENTIFICAÇÃO:

2.1. PRONTUÁRIO - Número do registro do paciente no local do seu atendimento.

2.2. NOME - Nome do paciente sem abreviaturas.

2.3. NOME DA MÃE - Nome da mãe do paciente. Também sem abreviaturas. Faz parte do descarte de homônimo.

2.4. DATA DE NASCIMENTO - Escrever a data de nascimento do paciente.

2.5. IDADE - Somente quando não constar a data de nascimento. Idade do paciente em anos na data do primeiro atendimento.

Nos casos de menores de um ano de idade realizar a anotação em meses, explicitando esta última palavra.

2.6. SEXO - Colocar um X na casela correspondente.

2.7. COR - Colocar um X na casela correspondente.

3. INFORMAÇÕES SÓCIO-DEMOGRÁFICAS

3.1. OCUPAÇÃO ATUAL - Escrever a atividade ocupacional do paciente. Buscar precisar sua ocupação, não utilizando termos genéricos tais como: operário, funcionário-público, aposentado (neste último caso buscar citar sua profissão no item correspondente a ocupação anterior), etc. Em seguida, indicar mes/ano do início aproximado do exercício da ocupação.

3.2. e 3.3. ATIVIDADES OCUPACIONAIS ANTERIORES: Indicar as ocupações anteriores procurando também não usar generalizações e preencher as datas aproximadas do seu início e término.

3.4. NATURALIDADE - Indicar o bairro ou distrito (utilizado para comunidades rurais), cidade e Estado de nascimento do paciente.

3.5. RESIDÊNCIA ATUAL - Novamente bairro/distrito, cidade e Estado onde o paciente reside/residiu na época do primeiro atendimento.

3.6. e 3.7. RESIDÊNCIAS ANTERIORES - Preencher com os dados (bairro/distrito, cidade, Estado) onde o paciente residiu anteriormente. Utilizar seqüência cronológica. Indicar datas aproximadas, em meses/anos de início e final. Buscar-se-á cruzar estes dados com aqueles da ocupação do paciente.

4. INFORMAÇÕES EPIDEMIOLÓGICAS E NOSOLÓGICAS

4.1. e 4.2. ETILISTA OU TABAGISTA - Optou-se por não estabelecer conceito rígido. Preencher afirmativamente naqueles casos onde o paciente tenha feito ou faça uso diário por tempo prolongado de tabaco ou bebidas alcoólicas.

4.3. DATA DE INÍCIO DOS SINTOMAS - Preencher com o dado disponível, isto é, mes/ano ou ano do início dos sintomas.

4.4. DATA DO PRIMEIRO ATENDIMENTO - Preencher com dia/mês/ano do atendimento na unidade onde esta ocorrendo o atendimento.

4.5. SINAIS E SINTOMAS - Marcar com um X as caselas cujos sinais ou sintomas foram apresentados pelo paciente, não só no início como no decorrer da doença.

OUTROS SINTOMAS/SINAIS/LESÕES - Indicar sintomas, sinais ou lesões não arroladas acima. Solicita -se atenção especial para seqüelas que incapacitem para o trabalho ou deformem o paciente.

DOENÇAS ASSOCIADAS - Indicar outras doenças concomitante ao desenvolvimento da Paracoccidioidomicose e do seu processo terapêutico.

4.6. RAIOS X DE TORAX - marcar com X a casela respectiva a natureza da lesão de acordo com a sua distribuição topográfica na árvore brônquica (S = superior, M = médio, I = inferior e Dif = difuso). Representar também esquematicamente no desenho do formulário segundo as codificações indicada neste instrutivo. Abaixo discriminamos as representações gráficas:



infiltrado reticular



infiltrado nodular



infiltrado algodoso



cavidades



enfisema (anotar o local através de seta)



Adenomegalia paratraqueal



Adenomegalia hilar

Obs.: Outros tipos (representar de acordo com padronização do responsável pelo preenchimento apontando-a no formulário)

5. DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

- Assinalar com um X os exames com resultado positivo.
- Para a finalidade desta pesquisa o exame anatomopatológico abrange as citologias, cell block e os anatomopatológico propriamente dito.
- Os resultados laboratoriais de diversos materiais (escarro, raspado, fragmento de biópsia, hemocultura, etc) serão considerados positivos no exame direto, cultura ou ex. anatomopatológico quando houver visualização do fungo.

ABREVIATURAS UTILIZADAS:

LBA - Lavado brônquico alveolar

ID - Imunodifusão Dupla.

RFC - Reação de Fixação do Complemento.

PARACOCCIDIÓIDINA - Indicar a milimetragem aferida caso tenha sido realizado o teste cutâneo com Paracoccidioidina.

OUTROS - discriminar outros exames específicos que contribuíram para o diagnóstico se necessário.

6. TRATAMENTO

6.1. DROGAS - Assinalar com um X os medicamentos utilizados para o tratamento do paciente, indicando o período de sua utilização.

6.2. DATA DA ÚLTIMA CONSULTA - colocar a data da última consulta.

7. SITUAÇÃO

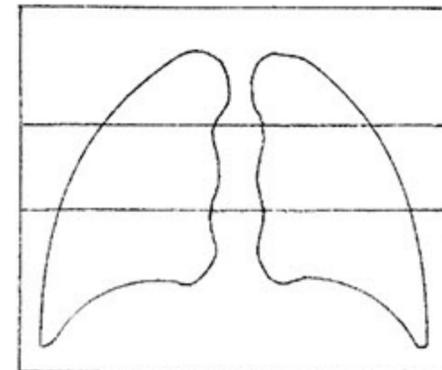
- Marcar com X a casela correspondente a situação do paciente.

4.6. RAIOS X: 0. NÃO REALIZADO 1. REALIZADO 9. S/I

4.6.1. ASPECTO: 0. NORMAL 1. ALTERADO

4.6.2. NATUREZA E LOCALIZAÇÃO DA LESÃO:

NATUREZA	LOCALIZAÇÃO						
	ESQUERDA			DIREITA			
	S	M	I	S	M	I	DIF.
INFILTRADO RETICULAR							
INFILTRADO NODULAR							
INFILTRADO ALGODONOSO							
CAVIDADES							
ENFISEMA							
OUTRO _____							



ADENOMEGALIA PARATRAQUEAL ESQUERDA DIREITA
 ADENOMEGALIA HILAR ESQUERDA DIREITA

5. DIAGNÓSTICO LABORATORIAL:

MATERIAL	EXAME		
	DIRETO	CULTURA	ANÁT.-PATOL.
ESCARRO	_____	_____	_____
RASPAGEM DE LESÃO	_____	_____	_____
BIÓPSIA	_____	_____	_____
LAVADO BRÔNQUICO	_____	_____	_____
LBA	_____	_____	_____
ESCOVADO	_____	_____	_____
SANGUE	_____	_____	_____
SORO: _____ ID _____ RFC			
PARACOCCIDIOIDINA: _____ mm			
OUTROS: _____			

6. TRATAMENTO:

6.1. DROGAS:	INÍCIO DO USO	TÉRMINO DO USO
<input type="checkbox"/> 1. SULFA	____/____/____	____/____/____
<input type="checkbox"/> 2. CETOCONAZOL	____/____/____	____/____/____
<input type="checkbox"/> 3. SULFA/TRIMETOPRIM	____/____/____	____/____/____
<input type="checkbox"/> 4. ANFOTERICINA B	____/____/____	____/____/____
<input type="checkbox"/> 5. _____	____/____/____	____/____/____
<input type="checkbox"/> 6. _____	____/____/____	____/____/____

6.2. DATA DA ÚLTIMA CONSULTA: ____/____/____

7. SITUAÇÃO:

- 1. EM TRATAMENTO PELA PRIMEIRA VEZ
- 2. EM TRATAMENTO IRREGULAR
- 3. ABANDONO DO TRATAMENTO
- 4. TRANSFERIDO PARA OUTRA UNIDADE DE SAÚDE
- 5. ALTA MEDICAMENTOSA COM CONTROLE CLÍNICO PERIÓDICO
- 6. ALTA DEFINITIVA
- 7. ÓBITO EM ____/____/____
- 8. OUTRO

Influência do Congelamento Prévio da Solução de Tuberculina na Reatividade ao Teste Tuberculínico

Hisbello da Silva Campos

Médico do Centro de Referência
Prof. Hélio Fraga - FNS - MS.

Pulmão-RJ. Vol. 4 - nº 1; 15 a 21, 1994

Resumo

Este estudo teve como objetivo definir se o congelamento prévio da solução de tuberculina (PPD) interfere na resposta à prova tuberculínica. Utilizando-se tuberculinas previamente congeladas, uma ou mais vezes, e tuberculinas conservadas adequadamente, foram realizadas 340 provas tuberculínicas em 107 indivíduos. A análise de variância dos dados obtidos permitiu concluir que o congelamento prévio não interfere com o resultado da prova tuberculínica.

Palavras-chave: teste tuberculínico; congelamento da solução de tuberculina.

Summary

The objective of this study was to define whether previous freezing of the tuberculin solution (PPD) interfered with tuberculin testing. Using one or more times previously frozen and properly conserved tuberculin solutions, 340 tuberculin tests were made on 108 person. The variance analysis of the data allowed the conclusion that the previous PPD freezing doesn't interfere with the results of tuberculin testing.

Key-words: tuberculin skin test; freezing of tuberculin solution.

Introdução

Robert Koch, descobridor do bacilo da tuberculose (*Mycobacterium tuberculosis* ou bacilo de Koch), tentando desenvolver um medicamento contra essa doença, produziu uma solução que denominou de **tuberculina** (1,2). Ela consistia num caldo de cultura do bacilo da tuberculose (BK), que Koch acreditava ser capaz de provocar reação do tecido doente. Entretanto, com a sua experimentação, observou que ela não tinha capacidade de curar a doença, porém podia identificar as pessoas infectadas pelo BK. Sua inoculação em pessoas que tiveram contato prévio com o bacilo provocava reação cutânea, chamada "**reação tuberculínica**". Atualmente, a prova tuberculínica é realizada, mais comumente, com a tuberculina PPD Rt23, derivado proteico purificado do bacilo tuberculoso.

A prova tuberculínica tem utilidade em inquéritos epidemiológicos, dimensionando a magnitude da infecção tuberculosa em populações e na investigação diagnóstica de casos individuais, sendo que diversas tuberculinas já foram utilizadas nesta prova. As técnicas de aplicação de tuberculina foram sofrendo diversas alterações com o objetivo de provocar apenas a reação no local da inoculação. Até chegar à técnica de injeção intradérmica proposta por Mantoux, a tuberculina foi aplicada pelo método percutâneo de Moro,

conjuntival de Calmette e intradérmica de Hamburger entre outras (3). No Brasil, sua aplicação é padronizada e supervisionada pela Coordenação de Pneumologia Sanitária, órgão do Ministério da Saúde responsável pela coordenação de todas as ações de controle da doença (4,5).

Às vezes, por problemas operacionais, a solução de tuberculina congela e surge a dúvida sobre sua validade. A resposta a esta questão é controversa. Enquanto alguns técnicos crêem que ela possa ser utilizada, baseados no fato de PPD Rt23 ser um derivado proteico e as proteínas não sofrerem desnaturação com o frio, outros, baseados na orientação da CNCT, desprezam os frascos congelados.

O presente estudo tem como finalidade tentar responder à esta questão.

Prova Tuberculínica

Atualmente, sabe-se que a reação tuberculínea é uma resposta imune, mediada por células, que não envolve anticorpos. A reação tuberculínica é um exemplo de reação de hipersensibilidade tardia, do tipo IV da classificação de Gell e Coombs. É importante lembrar que as respostas imune e de hipersensibilidade são dissociadas; apesar de ambas envolverem respostas imune mediadas por linfócitos T, são fenômenos distintos, desencadeados por diferentes antígenos do BK e mediados por linhagens diferentes de linfócitos (6,7).

A prova tuberculínica pode ser feita de diversas maneiras - por escarificação, percutânea, oftalmo-reação, intradermo-reação, "patch-test", multipunctura (Tine, Heaf, Monovac), quadripunctura, técnica de Craig, técnica de Trambusti. Diversas tuberculinas já foram utilizadas nesta prova: tuberculina OT (ou AT); Tuberculina TAF ("Tuberculin Albumose Frei"); Tuberculina PPD-S ("Purified Protein Derivative Standard")⁽⁸⁾ e a Tuberculina PPD ("Purified Protein Derivative"). Atualmente, esta última é a mais empregada.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) padronizou a prova tuberculínica em 1952 e o Brasil, em 1961⁽⁴⁾. Em nosso país, padronizou-se a tuberculina da partida Rt23, produzida pela *Statens Serum Institut* de Copenhagen, Dinamarca. A sigla Rt significa "*Renset tuberculin*" (tuberculina purificada). Como a tuberculina adere-se às paredes da vidraria que a envasa⁽⁹⁾, adiciona-se um detergente não-iônico (*Tween 80*) à solução para evitar perda de potência na reação. A tuberculina PPD Rt23-Tween 80 utilizada no Brasil é envasada em frascos pequenos (não maiores que 20 ml de capacidade), de cor âmbar (por ser sensível aos efeitos da luz solar e da radiação ultravioleta, que diminuem sua potência)^(10, 11), mantida em temperatura baixa (temperaturas acima de 20°C também reduzem sua potência) e utilizada num prazo não superior a 6 meses após diluída/envasada. É aplicada pela técnica intradérmica, proposta por Mantoux, em 1908. A prova tuberculínica consiste na injeção intradérmica de 0,1 ml da solução, que contém 2 UT (unidade tuberculínica), preferencialmente no terço médico de face anterior do an-

tebraço. A leitura do teste é feita 72 a 96 horas após a injeção, utilizando-se régua milimetrada e transparente. Por palpação, delimitam-se os bordos da região endurecida (desprezando-se a área de eritema) e mede-se o maior diâmetro transversal^(12, 13).

Baseado no tamanho da medida, os indivíduos testados são classificados em⁽¹⁴⁻¹⁶⁾:

a) **não-reator (0 - 4mm)** - pode ocorrer nos não infectados, anérgicos, nos infectados pelo BK ou vacinados com BCGid há longa data e que perderam a memória linfocitária, ou ainda nos infectados por outras micobactérias.

b) **reator fraco (5 - 9mm)** - pode ocorrer nos infectados pelo BK há longo espaço de tempo, nos vacinados com BCGid e nos infectados por outras micobactérias.

c) **reator forte (10mm ou mais)** - indica infecção pelo BK, podendo ainda ocorrer nos vacinados com BCGid.

Pela classificação acima, fica evidente que a prova tuberculínica oferece algumas restrições no diagnóstico individual de tuberculose. A reação forte à prova não significa, necessariamente, doença; exprime apenas contato com o BK^(6, 14-16). Por outro lado, alguns fatores podem provocar resultados falso-negativos. Primeiramente, a hipersensibilidade cutânea manifesta-se apenas cerca de 2 a 10 semanas após a infecção tuberculosa. Isto posto, quanto realizada neste período, pode ser negativa e o indivíduo testado estar em processo de adoecimento. Técnicas defeituosas de aplicação da tuberculina; erros de leitura da prova;

formas graves da doenças⁽¹⁷⁾; concomitância de doenças graves, toxêmicas, ou neoplásicas; sarcoidose algumas doenças virais e bacterianas (varicela, mononucleose infecciosa, escarlina, rubéola, p. ex); vacinação paralela com vírus mortos ou atenuados (pólio, sarampo, febre amarela) e emprego de medicação imunodepressora são exemplos de fatores que podem causar resultados falso-negativos na prova tuberculínica⁽¹⁸⁻²⁰⁾. Em investigações diagnósticas individuais, é de maior valor quando negativa, indicando a baixa probabilidade de a pessoa em questão ser um tuberculoso. Já em inquérito epidemiológico, objetivando dimensionar o **risco de infecção tuberculosa**- principal indicador epidemiológico da doença - pela sua simplicidade e baixo custo, torna-se um instrumento importante.

Estudos populacionais sobre a sensibilidade tuberculínica demonstraram que a frequência das reações têm distribuições distintas quando comparadas populações de doentes tuberculosos com populações gerais, não vacinadas com BCG. Entre os tuberculosos, a curva tem distribuição normal, enquanto no segundo caso, a distribuição é bimodal. Porém, a curva bimodal deixa de existir quanto a população estudada reside em áreas onde prevalência de outras micobactérias é elevada⁽³⁾.

* A padronização na produção, conservação e aplicação da tuberculina é fundamental, portanto, para a confiabilidade nos resultados da prova tuberculínica. Por isso, a OMS recomenda que haja produção e distribuição centralizadas da tuberculina em cada país e que existam enfermeiros de referência regionais na técnica de aplicação e leitura

da prova (3, 5, 10-12). Estes profissionais, aferidos periodicamente, servem como referência e atuam na formação de outros técnicos.

No Brasil, as normas de diagnóstico, tratamento, conservação e distribuição dos insumos, sistema de informação, na área do controle da tuberculose, orientam os técnicos das Unidades de Saúde (US) a conservarem adequadamente os frascos de PPD--Rt23 em refrigerador, a uma temperatura de $5 \pm 3^\circ\text{C}$ (que deve ser aferida periodicamente) (5, 12). Entretanto, por problemas operacionais diversos, o controle da temperatura no interior dos refrigeradores não é feito regularmente e, por vezes, descobre-se que a solução de tuberculina congelou. Nestas condições, surge a dúvida: "Pode-se usá-la assim mesmo?"

Casuística e Métodos

Este estudo foi realizado em 3 etapas, tendo iniciado em dezembro de 1989 e terminado em junho de 1990. No total, foram testados 107 pessoas e aplicadas 340 provas tuberculínicas.

Todas as aplicações e leituras das provas foram feitas pela mesma enfermeira de referência, em regime cego, isto é: no momento da aplicação, ela não sabia qual a tuberculina previamente congelada (PPD-C) e qual a conservada adequadamente (PPD-CA); no momento da leitura (72 horas após), ela também não sabia em qual local havia sido injetado o PPD-CA ou o PPD-C. As tuberculinas PPD-Rt23 usadas na primeira etapa haviam sido recém-diluídas e testadas no Instituto de Tisiologia e Pneumologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (ITP/UFRJ) que, até 1989, era o local

responsável pela diluição e distribuição do PPD em todo o país. A tuberculina usada nas demais etapas foram diluídas no Centro de Referência Prof. Hélio Fraga da Fundação Nacional de Saúde que, a partir de 1990, substituiu o ITP na atribuição de centro nacional de diluição e distribuição do PPD.

As tuberculinas empregadas - PPD-CA e PPD-C - em cada uma das etapas pertenciam sempre ao mesmo lote. Metade delas era adequadamente conservada em refrigerador (a temperatura era referida diariamente), e a outra metade era colocada no congelador. Na manhã de cada dia de teste, as soluções eram descongeladas em temperatura ambiente por uma das enfermeiras executoras do estudo. Esta enfermeira era a única que sabia quais frascos era de PPD-CA e quais era de PPD-C. Era ela também quem designava os locais de aplicação das provas tuberculínicas nos braços dos indivíduos testados, mediante sorteio prévio. Desta forma, tornou-se impossível que a enfermeira de referência, responsável pela injeção e leitura da prova, sofresse qualquer influência no momento da mensuração da área endurecida. Entre os indivíduos testados, havia pessoas saudáveis, doentes tuberculosos e portadores de outras patologias.

O objetivo inicial deste estudo foi o de verificar se o congelamento prévio da solução de tuberculina altera o tamanho da reação do PPD. Considerando a grande variabilidade individual das reações observadas, foi escolhido um esquema experimental, no qual cada indivíduo foi testado com as 2 tuberculinas (PPD-CA e PPD-C), o que permitiu remover aquela fonte de variação. Entre-

tanto, considerando ainda que as reações ao teste podem variar substancialmente de local para local de aplicação, decidiu-se parear as pessoas por local de aplicação (antebraço direito x antebraço esquerdo), optando-se por um esquema experimental clássico: blocos completos casualizados com 2 determinações por célula e o seguinte modelo linear para a análise de variância dos resultados:

$$X_{ijk} = \mu + \tau_j + \pi_i + \rho_{ij} + \varepsilon_{ijk}$$

no qual

X_{ijk} = reação do paciente i ao tratamento j ($j = 1 \rightarrow$ PPD-CA; $j = 2 \rightarrow$ PPD-C) no local K ($k = 1 \rightarrow$ braço direito; $k = 2 \rightarrow$ braço esquerdo).

μ = reação média geral.

τ_j = efeito do tratamento.

π_i = efeito atribuído ao paciente i .

ρ_{ij} = interação paciente i x tratamento j .

ε_{ijk} = erro associado à observação ijk .

O presente estudo desenvolveu-se em 3 etapas. Em cada uma delas, procurou-se investigar possíveis fontes de variância nos resultados. Na primeira, foram realizados 76 provas tuberculínicas em 38 pessoas; na segunda, 228 testes em 57 indivíduos e, na terceira, 36 provas em 12 pessoas.

A análise dos dados foi feita usando o método de análise de variância.

Resultados

Na primeira etapa de observações, foram testados 38 indivíduos 18 doentes tuberculosos e 20 recrutas do Exército com cicatriz vacinal pelo BCG. Cada um dos componen-

tes deste grupo foi submetido a 2 testes tuberculínicos simultâneos (PPD-CA e PPD-C), um em cada braço. As médias das provas tuberculínicas realizadas podem ser vistas na tabela 1. Para possibilitar a análise dos resultados, excluíram-se 8 casos que não apresentaram área de endurecimento em nenhum dos locais de injeção da tuberculina, não permitindo, portanto, estudar as diferenças entre elas.

Tabela 1
- Médias e desvios padrões dos testes tuberculínicos realizados empregando PPD-CA e PPD-C
1ª etapa - doentes tuberculosos e recrutas do Exército.

Tuberculina	Área endurecida (mm)	
	Média	Desvio padrão
CA	10,8	0,97
C	4,3	0,89

CA = Tuberculina conservada adequadamente; C = tuberculina congelada.

A simples inspeção da tabela 1 revela a diferença marcante entre as reações ao PPD-CA e ao PPD-C. A diferença entre os tamanhos médios das áreas de endurecimento - PPD-CA = 10,8 mm e PPD-C = 4,3 mm - é muito significativa.

A análise de variância dos resultados obtidos nesta primeira etapa confirma a diferença altamente significativa ($F = 76,00$) entre as reações obtidas com o PPD-CA e com o PPD-C, sugerindo que o congelamento prévio da solução de tuberculina interferiria com o resultado da prova tuberculínica.

Com o objetivo de confirmar estes resultados, a investigação continuou por mais 2 etapas. Na segunda, foram testadas 57 pessoas assim distribuídas: 30 doentes internados no Hospital Raphael de Paula e Souza (HRPS), 9 funcionários do Centro de Referência Prof. Hélio Fraga (CRPHF) e 18 recrutas do Exército. No primeiro grupo, havia portadores de tuberculose e de outras patologias. Novamente, para possibilitar a análise dos resultados, excluíram-se 11 indivíduos por apresentarem todas as medidas iguais a 0 (zero) mm. Cada pessoa do primeiro grupo foi submetida a 4 testes simultâneos: em cada braço foi aplicado em PPD-CA e um PPD-C. Com isto, objetivou-se anular a possível influência de um teste sobre o outro, o que poderia motivar as diferenças de leitura observadas na etapa anterior.

No segundo grupo (funcionários dos CRPHF), para anular a possível interferência da aplicação simultânea das diferentes soluções de tuberculina (PPD-CA e PPD-C), procedeu-se da seguinte maneira:

1) Em 2 indivíduos, aplicou-se o PPD-CA em primeiro lugar (1 injeção em cada braço, simultaneamente); 72 horas depois, após a leitura da prova, aplicou-se o PPD-C (1 injeção em cada braço, simultaneamente), sendo o teste lido após 72 horas.

2) Em outras 2 pessoas, foi feito o inverso: primeiro aplicou-se o PPD-C e, após a leitura da prova, injetou-se o PPD-CA.

3) Num terceiro grupo (5 pessoas), foram feitas 4 provas tuberculínicas simultâneas (2 com PPD-CA e 2 com PPD-C).

No último grupo (18 recrutas do Exército), todos receberam 4 aplicações simultâneas de tuberculina (2 com PPD-CA e 2 com PPD-C).

Para a análise estatística dos dados obtidos na segunda etapa da investigação, foram utilizados os resultados dos testes em 40 indivíduos, cujas médias e respectivos desvios padrões estão apresentados na tabela 2. Os demais (17) não foram utilizados pelas razões já citadas na análise da primeira etapa. Nesta série, foram feitas 2 observações por célula, já que, em cada uma das 40 pessoas, foram aplicados 4 testes tuberculínicos.

Tabela 2
Médias e desvios padrões das provas tuberculínicas realizadas na 2ª etapa da investigação (N= 40)

Tuberculina / braço testado	Área de endurecimento (mm)	
	Média	Desvio padrão
CA - BD	9,98	4,29
- BE	10,6	5,25
C - BD	11,43	5,67
- BE	11,10	5,40

CA = Tuberculina conservada adequadamente; C = tuberculina congelada;

BD = braço direito; BE = braço esquerdo.

Diferentemente da tabela 1, à simples inspeção da tabela 2 é possível ver que as reações a ambos os PPD (PPD-CA e PPD-C) parecem equiparadas. A análise de variância confirma esta afirmativa: as diferenças entre as médias das reações ao PPD-CA e ao PPD-C são inexpressivas ($F = 2,22$)*.

* - Vale notar que o erro (que se confunde com a interação paciente x tratamento) é estatisticamente significativo ($F = 3,88$, sendo $F_{.05(39;80)} = 1,53$), o que confirma algo conhecido e relativamente trivial: que a reação ao PPD depende também do indivíduo no qual é aplicado.

Realizou-se, então, a terceira e última etapa da investigação, acrescentando-se uma nova interrogação ao estudo: **será que a repetição do processo de congelamento e descongelamento da solução de tuberculina pode interferir na reatividade ao teste? O que poderia explicar o ocorrido na primeira etapa e que não foi considerado na segunda?**

Nesta etapa, foi utilizado um terceiro frasco de tuberculina que havia sido congelado e descongelado por 3 vezes, em dias subsequentes, antes de ser usado (PPD-3C). Foram testados 12 indivíduos (recrutas do Exército), sendo que cada um submetido a 3 injeções simultâneas de tuberculina (PPD-CA, PPD-3C). As

diferenças entre as medidas estão apresentadas na tabela 3.

À simples observação, é fácil constatar que a maioria das diferenças observadas entre os resultados (PPD-CA x PPD-C X PPD-3C) ora são positivas (PPD-CA > PPD-C), ora negativas (PPD-CA < PPD-C), indicando que congelar uma ou mais vezes a solução de tuberculina não tende a reduzir ou aumentar o tamanho das reações, pelo menos de maneira visível.

Um teste de sinais confirma esta conclusão. Com efeito:

- para PPD-CA - PPD-C \Rightarrow n° de resultados positivos (X_1) = 7;
- para PPD-CA - PPD-3C \Rightarrow n° de resultados positivos (X_3) = 6;
- para PPD-C - PPD-3C \Rightarrow n° de resultados positivos (X_{13}) = 7;

Consultando as tabelas da distribuição binomial, temos, para $n = 12$:

$$P(X_1 \geq 7) 0,387$$

$$P(X_3 \geq 6) 0,613$$

$$P(X_{13} \geq 7) 0,387$$

Portanto, nestes 3 casos, como previsto, as probabilidades (0,387 e 0,613) de que as referidas amostras provêm de um universo em que o número de resultados positivos e negativos são idênticos indicam que esta hipótese não pode ser descartada, pelo menos a nível de 5%.

Discussão

Os resultados da prova tuberculínica derivam de fatores individuais (infecção pelo BK, por outras micobactérias, grau de hipersensibilidade, p. ex), da aplicação/leitura e da purificação/preparação da solução de tuberculina. Os fatores individuais já foram comentados anteriormente neste texto. As técnicas de purificação/preparação da solução, a partir da cepa mãe cultivada em Copenhagen, Dinamarca, são coordenadas e supervisionadas pelo Centro Panamericano de Zoonoses da OMS (CEPANZO), com rígido controle de qualidade (22). O controle da atividade biológica da tuberculina também é feito através de protocolo do CEPANZO, que realiza estudos periódicos sobre o controle da qualidade da tuberculina PPD diluída nos laboratórios regionais da América latina (Argentina, Brasil, Colômbia, Equador, República Dominicana, Paraguai e Uruguai). Pesquisas sobre a influência das técnicas de estocagem e de aplicação da solução na reação à prova tuberculínica definiram o prazo máximo de conservação (6 meses), a faixa de temperatura ideal para conservá-la ($5 \pm 3^\circ\text{C}$) e as normas de aplicação e de leitura da prova (10,11, 14, 22).

Durante décadas, o Brasil adotou a recomendação verbal para que os frascos de tuberculina que sofressem congelamento fossem desprezados. Entretanto, a extensa revisão bibliográfica realizada não revelou qualquer fundamento técnico para

Tabela 3 - Leitura da prova tuberculínica realizada em 12 indivíduos, utilizando-se o PPD-CA, PPD-C e PPD-3C. Diferenças entre as medidas.

N	PPD-CA (mm)	PPD-C (mm)	PPD-3C (mm)	CA-C (mm)	CA-3C (mm)	C-3C (mm)
1	11	9	13	2	-2	-4
2	11	12	9	-1	2	3
3	12	11	16	1	-4	-5
4	3	0	2	3	1	-2
5	5	4	6	1	-1	-2
6	0	0	0	0	0	0
7	16	17	14	-1	2	3
8	3	10	11	-7	-8	-1
9	14	15	15	-1	-1	0
10	14	16	15	-2	-1	1
11	15	14	10	1	5	4
12	11	10	8	1	3	2

tal orientação, e a análise dos resultados obtidos no presente estudo não demonstrou qualquer restrição ao uso da solução de tuberculina previamente congelada. Dr. H. G. ten Dam, na Unidade de Tuberculose da OMS, informado sobre os resultados obtidos neste estudo, e consultado sobre as bases técnicas de tal recomendação, respondeu, em comunicação pessoal, desconhecendo a orientação referida, dizendo que a orientação da OMS sobre a conservação da solução de tuberculina dizia apenas que "... deveria ser mantida em refrigerador, na temperatura de $5 \pm 3^{\circ}\text{C}$, e que isso não necessariamente implicava que o congelamento deveria ser evitado. "Já a dra Kantor, responsável pela preparação e controle de qualidade da tuberculina empregada nas Américas, a quem foi feita a mesma consulta, apesar de não citar referência bibliográfica que suportassem a susposta recomendação, também em comunicação pessoal, disse ser de opinião que as soluções de tuberculina previamente congeladas deveriam ser desprezadas, já que este fato poderia ocasionar rápida queda da atividade biológica da solução, interferindo na reatividade à prova tuberculínica.

O fato observado na primeira etapa deste estudo - menor reatividade com a tuberculina congelada - não se repetiu nas posteriores. Os frascos de tuberculina previamente congelados empregados naquela etapa pertenciam ao mesmo lote dos frascos controles, porém estavam armazenados em locais diferentes. Os do grupo controle estavam estocados no refrigerador no Laboratório de Bacteriologia do Centro de Referência Prof. Hélio Fraga, onde a temperatura é periódica e regularmente controlada. Os frascos previamente

congelados, por sua vez, estavam guardados na geladeira do Hospital Raphael de Paula Souza, onde o controle da temperatura não era rigoroso. Como estes frascos iriam ser utilizados num inquérito tuberculínico entre recrutas do Exército, e a interrogação sobre a validade dos testes tuberculínicos realizados com soluções previamente congeladas era tema de discussão há algum tempo, aproveitou-se a oportunidade para dar início à investigação para solucionar a questão.

Conforme apresentado nos resultados, houve diferença significativa entre as reações observadas com os dois grupos de tuberculina (CA e C) na primeira etapa. As etapas subsequentes do estudo objetivaram, inicialmente, confirmar as observações anteriores e, posteriormente, avaliar possíveis explicações para a discrepância entre os resultados das duas primeiras etapas. Os resultados nelas obtidos, entretanto, não repetiram o observado na primeira etapa. Infelizmente, não há como investigar as possíveis hipóteses que justificariam o ocorrido na primeira fase já que aqueles frascos de tuberculina guardados no Hospital Raphael de Paula Souza não mais existem.

O presente estudo utilizou tuberculinas diluídas no laboratório responsável pela diluição/distribuição do PPD no Brasil e foi desenhado de maneira adequada à solução das dúvidas em questão (2ª e 3ª etapas). Nelas, ficou evidente que o congelamento da solução de tuberculina, mesmo que repetido, não parece influenciar, de forma significativa, na reatividade da prova tuberculínica. Os resultados obtidos neste estudo e a não localização de trabalhos equi-

valentes que indiquem conclusões opostas, não permitem discussão mais extensa sobre o tema.

Conclusão

O presente estudo demonstrou que o congelamento prévio da solução de tuberculina, mesmo que repetido, não interfere de maneira significativa na reatividade da prova tuberculínica. A análise retrospectiva da observação feita na primeira etapa do estudo, na qual os resultados destoam dos subsequentes, não permitiu explicar a razão da divergência dos resultados. Entretanto, deve-se ressaltar que a conclusão acima fundamenta-se na correta metodologia empregada na investigação e na análise dos resultados.

Assim, se os frascos de tuberculina armazenados nas US forem acidentalmente congelados, não precisam ser desprezados, e os resultados das provas tuberculínicas com eles realizadas são válidos.

Agradecimentos

Agradeço às enfermeiras de referência Edna Akerman Macedo e Maria Dalva Dantas, do Centro de Referência Prof. Hélio Fraga (FNS/MS), que participaram deste estudo realizando todas as provas tuberculínicas; ao dr Jacques Noel Manceau, ex--chefe da Unidade de Estatística Metodológica da Organização Mundial da Saúde, responsável pelo cálculo estatístico empregado neste estudo, que possibilitou suas conclusões; aos funcionários do Centro de Referência Prof. Hélio Fraga, aos pacientes do Hospital Raphael de Paula Souza e aos recrutas do Exército que se dispuseram a ser testados com as tuberculinas, possibilitando a realização deste estudo; à dra Isabel N de Kantor, do CEPANZO,

pela valiosa colaboração, fornecendo artigos sobre o assunto discutido e expressando sua opinião; ao dr H G ten Dam, por seu auxílio, respondendo às minhas questões; à minha esposa, Maria Beatriz, pela revisão gramatical deste texto.

Referências Bibliográficas

- 1) Koch R. Uber bacteriologisch: forschung. Dtsch Med Wochenschr 1890; 16:756 (translated in Lancet 1980; 2:673).
- 2) Koch R. Fortsetzung der mitteilungen uber ein heilmittel gegen tuberculose, Dtsch Med Wochenshr 1891; 17: 101 (translated in Lancet 1891; 1:168).
- 3) Ruffino-Neto A. Prova tuberculínica. Res. ASS Med Bras 1979; 25 (7): 257-259.
- 4) Comissão Técnica da Campanha Nacional Contra a Tuberculose. Prova tuberculínica em Saúde Pública (2ª recomendação). Rev. Serv. Nac Tuberc 1968; 12:219-230.
- 5) Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria Nacional de Programas Especiais de Saúde, Divisão Nacional de Pneumologia Sanitária, Programa Nacional de Controle de Tuberculose. Manual de Normas para o Controle de Tuberculose. 2 ed. rev., Brasília, Centro de Documentação do Ministério da Saúde, 24 p., 1984.
- 6) Patterson RJ, Youmans GP. Demonstration in tissue culture of lymphocyte mediated immunity to tuberculosis. Infect Immun 1970; 1:600-603.
- 7) Heise ER, Weiser RS. Tuberculin sensitivity: the effect of antilymphocyte and antimacrophages serum on cutaneous, systemic and in vitro reactions. J. Immunol 1970; 104:704-709.
- 8) Sibert FB, Glenn JT. Tuberculin purified protein derivative: preparation and analysis of a large quantity for standard. Am Rev Respir Dis 1941; 44:9-25.
- 9) Waaler H, Guld J, Magnus K, Magnusson M. Adsorption of tuberculin to glass. WHO 1958; 19: 783-798.
- 10) Wijsmuller G, Terminis J. The tuberculin test. Effects of storage and method of delivery com reaction size. Am Rev Respir 1973; 107: 267-273.
- 11) World Health Organization. Tuberculosis Reseach Office. University of Copenhagen. Biophysics Laboratory. Effect of exposure of tuberculin to light. Bull WHO 1955; 12: 179-188.
- 12) Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria Nacional de Programas Especiais de Saúde, Divisão Nacional de Pneumologia Sanitária, Programa de Controle de Tuberculose. Manual de Procedimentos para Unidades de Saúde. 2 ed. rev., Brasília, Centro de Documentação do Ministério da Saúde, 1984.
- 13) Ruffino-Neto A, Lima-Filho EC, Almeida MCP. Estudo da relação eritema/induração na prova tuberculínica. I. Rev Med Carl - HC Fac Med Rib Preto, USP, 1973; 6:11.
- 14) Carneiro JF. Contribuição ao estudo da alergia tuberculínica. Rev Serv Nac Tuberc 1964; 8:31.
- 15) Narain R. Interpretation of the repeat tuberculin test. Tubercle 1968; 49:92-103.
- 16) Palmer CE, Bates LE. Tuberculin sensitivity of tuberculous patient. Bull WHO 1952; 7:171-181.
- 17) Woodruff CE. Tuberculin allergy inpatients critically ill with tuberculosis. am Rev Respir Dis 1946; 53:583-588.
- 18) Narain R, Nair SS, Ramanatha RG, Chandrasekkabar P, Pyareal. Enhacing of tuberculin allergy by previous tuberculin testing. Bull Wld Hlth Org 1966; 34:623-626.
- 19) Edwards PQ. Tuberculin negative? N Engl J Med 1972; 286:373-374.
- 20) Brody JA, Hammes L. Depression of the tuberculin reaction by viral vaccines. N Engl J Med 1964; 271: 1294-1296.
- 21) Collins FM, Mackaness GB. The relationship of delayed hypersensitivity to acquired antituberculous immunity. I - Tuberculin sensitivity and resistance of reinfection in BCG-vaccinated mice. Cell Immunol 1970; 1:253-265.
- 22) Kantor IN, Spizzamiglio G, Costa A, Garria V. The quality control of tuberculin PPD products from seven Latin American laboratories. Journal of Biological Standardization 1989; 17:233-239.

Sugestões para a Utilização da Mediastinoscopia no Estadiamento do Câncer de Pulmão

Luiz Felipe Judice

Pulmão-RJ. Vol. 4 - nº 1; 22 a 27, 1994

A mediastinoscopia é um método de exploração e biópsia do mediastino anterior, que emprega um laringoscópio modificado, denominado mediastinoscópio. A mediastinoscopia difere da endoscopia convencional porque inspeciona um espaço criado artificialmente.

Este método foi criado e divulgado por Carlens, em 1959 (2). A publicação da técnica despertou o interesse de muitos e, logo, o exame difundiu-se pela Europa, só começando a ser usado em alguns serviços da América do Norte dez anos depois (12). No Brasil existe relato da utilização do método em 1968 por Barreto e Carvalho (1, 3).

No Hospital Universitário Antonio Pedro da Universidade Federal Fluminense, iniciamos o uso da mediastinoscopia no estadiamento do câncer do pulmão e diagnóstico de doenças mediastinais em 1980 (8).

O fato de se associar o termo mediastinoscopia à instrumentação cega junto aos grandes vasos do tórax contribuiu para que esse excelente procedimento propedêutico ficasse à margem do arsenal cirúrgico, essencialmente por ser considerado

perigoso e imprudente.

A análise das experiências publicadas permite afirmar que a mediastinoscopia é um método simples, de fácil execução e contribui decididamente para o diagnóstico de doenças mediastinais, principalmente as linfonomegalias (14). Além disso constitui um importante meio de estadiamento câncer do pulmão, que recomendamos seja usado rotin-

tação da cabeça. Observam-se os cuidados de assepsia e antisepsia da região cervical tal como na cirurgia da tireóide. Faz-se uma incisão transversa, cerca de 1 cm acima da fúrcula esternal, diseca-se o plano muscular pela parte mediana e chega-se à fascia pre-traqueal que deve ser aberta.

A seguir, introduz-se o dedo indicador entre a face anterior da

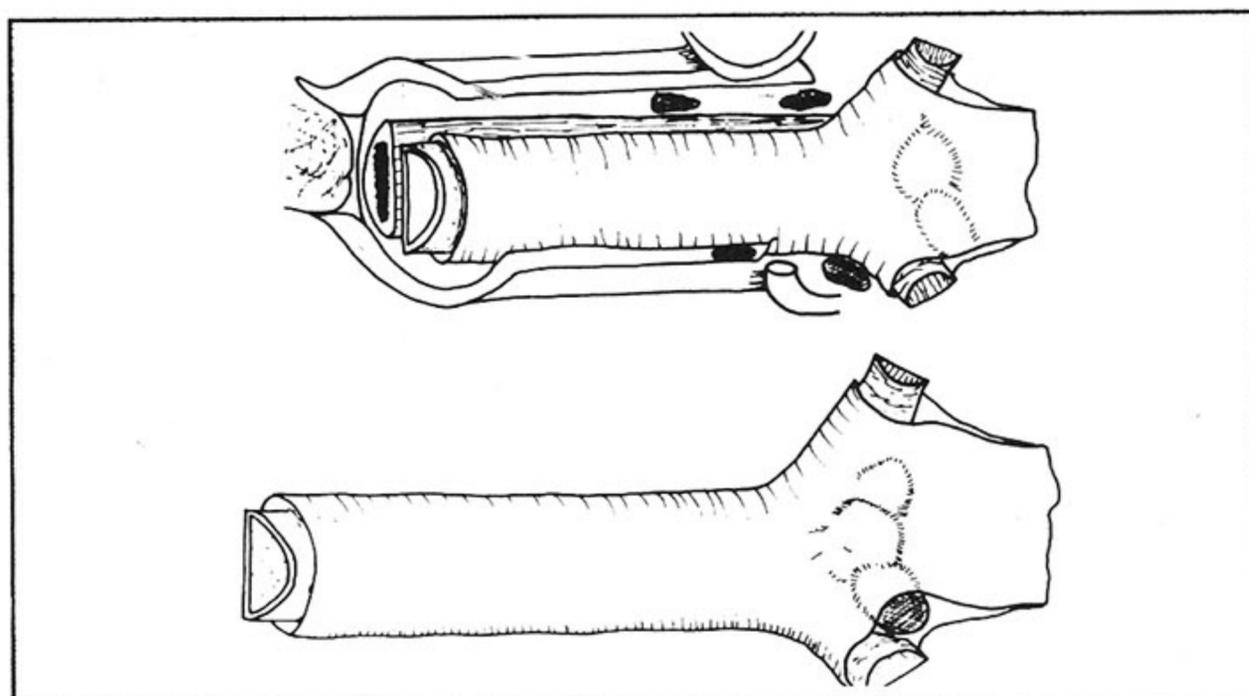


Figura 1 - Fâscias mediastinais

neiramente na maioria dos pacientes portadores dessa enfermidade candidatos a tratamento cirúrgico.

O exame deve ser feito com anestesia geral e intubação orotraqueal. O paciente é colocado em decúbito dorsal, com um coxim sob as espáduas e a cabeça pousada sobre uma pequena rodilha almofadada para evitar a movimen-

traquéia e a fascia pre-traqueal, dissecando-se este plano até próximo à bifurcação traqueal. A introdução do indicador, além de permitir essa dissecação, é extremamente útil tanto na palpação das estruturas anatómicas da região quanto das massas linfonodais ou tumores. A dissecação é feita na frente da traquéia, por trás dos grandes vasos, de tal modo que

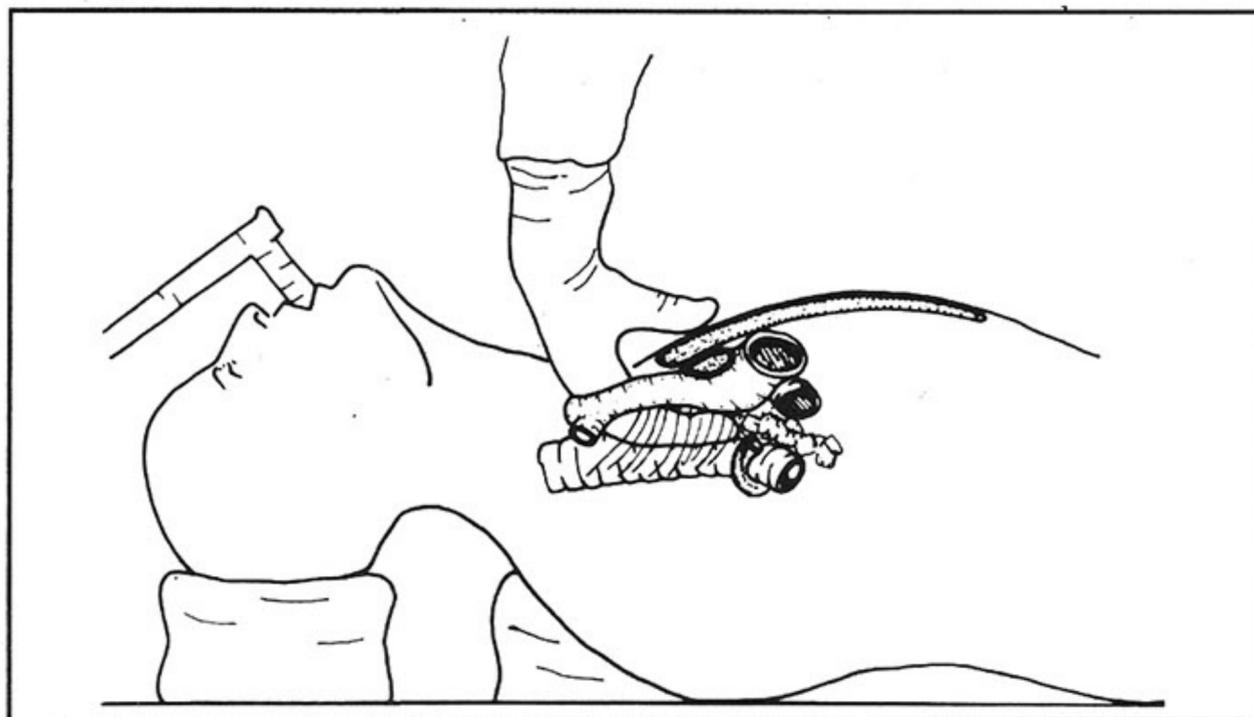


Figura 2 - Dissecção digital pré-traqueal

sentir à palpação o tronco arterial braquecefálico e mais distalmente a aorta.

Em seguida introduz-se o mediastinoscópio de CARLENS, que é um instrumento semelhante a um laringoscópio, com iluminação distal fornecida por uma fonte de luz externa, conduzida até o aparelho por um cabo de fibra ótica...

Utiliza-se para dissecção, trabalhando por dentro do aparelho, um aspirador, que é protegido (exceto na ponta) por material isolante, podendo ser ligado a um bisturi elétrico. Este instrumento permite a dissecção romba e a aspiração simultânea, além de possibilitar a eletrocoagulação de pequenos vasos sanguíneos.

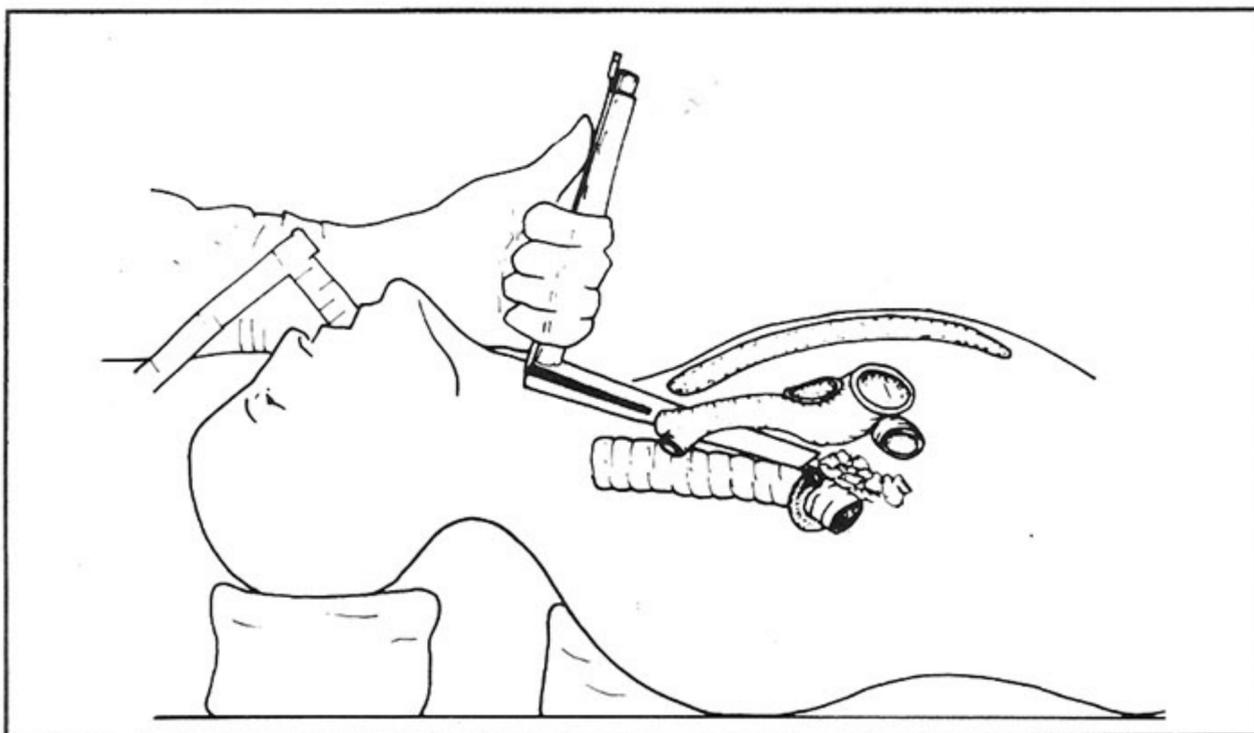


Figura 3 - Dissecção Digital pré-traqueal

Em face da possibilidade de serem confundidos com veias, os linfonodos, uma vez dissecados, podem ser puncionados antes da biópsia.

A principal indicação de mediastinoscopia é o estadiamento do câncer do pulmão. O procedimento permite o exame das áreas mais frequentes de metástases linfonodais, quais sejam as paratraqueais ou as intertraqueobrônquicas.

Alguns grupos de linfonodos podem passar despercebidos como: os linfonodos mediastinais anteriores (por diante dos grandes vasos e na janela aorto-pulmonar), os linfonodos subcarenales posteriores e os linfonodos mediastinais posteriores.

A inspeção dos linfonodos da janela aortopulmonar pode ser feita com técnicas especiais: seja por via cervical - mediastinoscopia estendida (6) seja por via anterior - mediastinoscopia anterior de Pearson (13) ou hilioscopia como preferem os autores europeus (11).

A mediastinoscopia anterior consiste na introdução do mediastinoscópio no segundo espaço intercostal esquerdo, junto ao esterno para exame e biópsia dos linfonodos da janela aortopulmonar.

É de grande utilidade a palpação bidigital do mediastino, feita com o indicador direito, introduzido na incisão cervical e o indicador esquerdo, na incisão destinada à mediastinoscopia anterior.

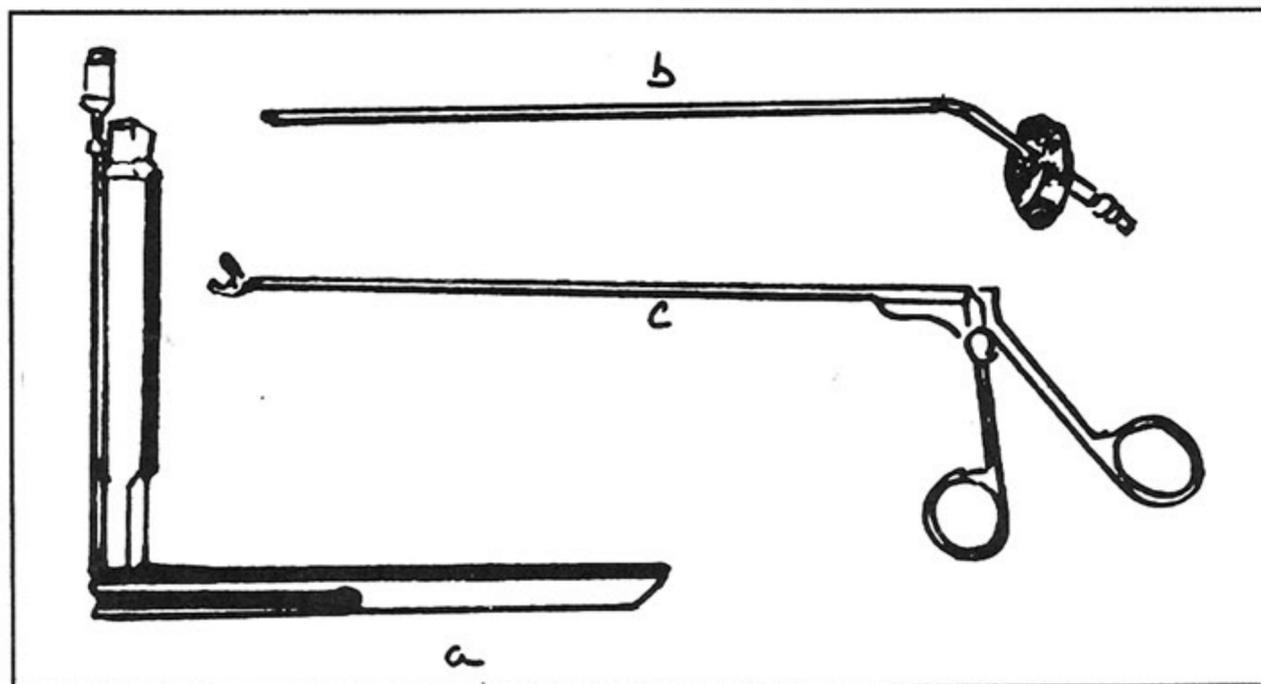


Figura 4 - Material essencial para mediastinoscopia. Mediastinoscópio, aspirador e pinça de biópsia.

Esta técnica é impropriamente chamada de mediastinoscopia, pois utiliza o mediastinoscópio introduzido na cavidade pleural e não no mediastino. Representa, no entanto, um excelente método de exame dos linfonodos da janela aortopulmonar e do mediastino anterior, que utiliza-

mos de rotina no estadiamento dos tumores malignos do lobo superior esquerdo.

Esta mesma técnica pode também ser usada nos tumores do lobo superior direito, através de uma incisão paraesternal direita.

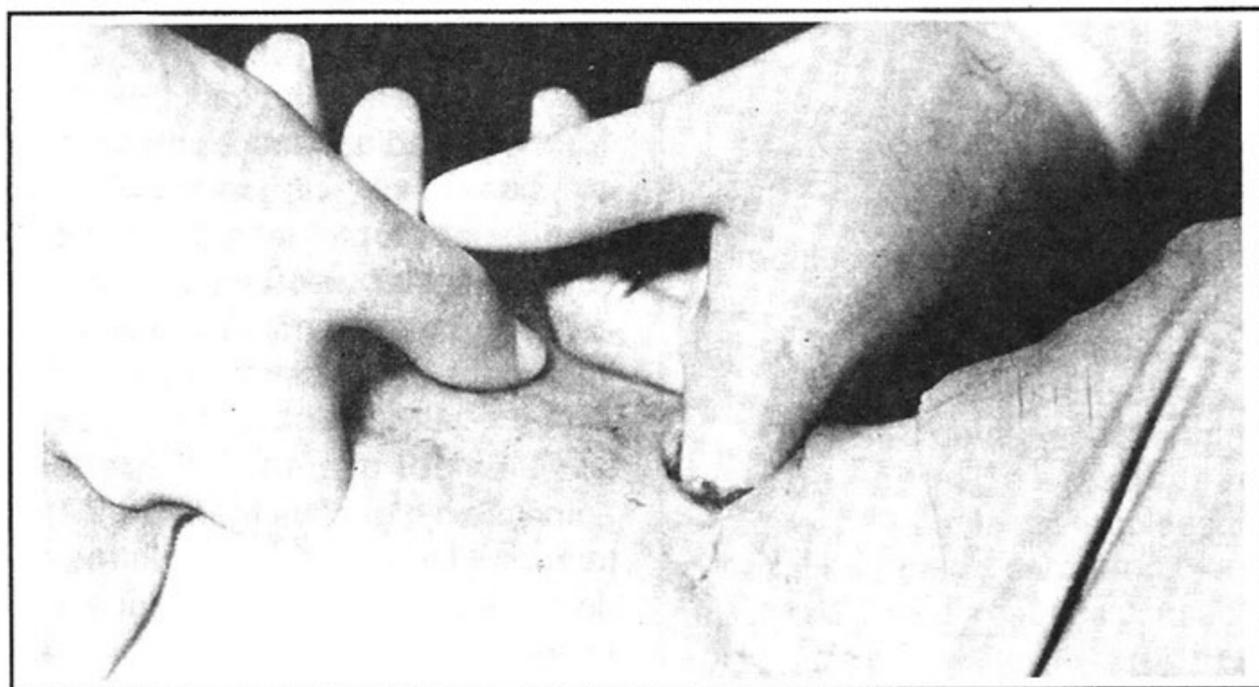


Figura 5 - Palpação bidigital

Os autores europeus utilizam a incisão paraesternal tanto à direita quanto à esquerda denominando-a hilioscopia que me parece mais apropriado (11).

O grupo de Toronto tem utilizado a via transcervical ou transvascular para acesso à janela aortopulmonar (6). Assim é possível através de uma mesma incisão inspecionar tanto as cadeias de linfonodos paratraqueais e subcarenais quanto os linfonodos da janela aortopulmonar.

A mediastinoscopia está indicada ainda como método de obtenção de tecido para exame histológico ou de aspiração de material para exame microbiológico. Também tem sido usada para diagnóstico de sarcoidose, histoplasmose, linfomas e tumores do pulmão que invadem o mediastino (17).

Há ainda relatos da utilização da mediastinoscopia para diagnóstico de massas mediastinais anteriores (13), no estadiamento do câncer do esôfago, no auxílio à esofagectomia sem toracotomia, na timectomia por via cervical (9) e até mesmo para a realização de vagotomia direita para alívio da dor articular paraneoplásica no carcinoma de pulmão (14).

Sem dúvida, entre as diversas indicações da mediastinoscopia, a determinação da operabilidade do câncer do pulmão é a mais importante (12, 13).

A ressecção pulmonar é ainda o melhor método de tratamento do câncer do pulmão. O cirurgião deve, pois, selecionar aqueles pacientes

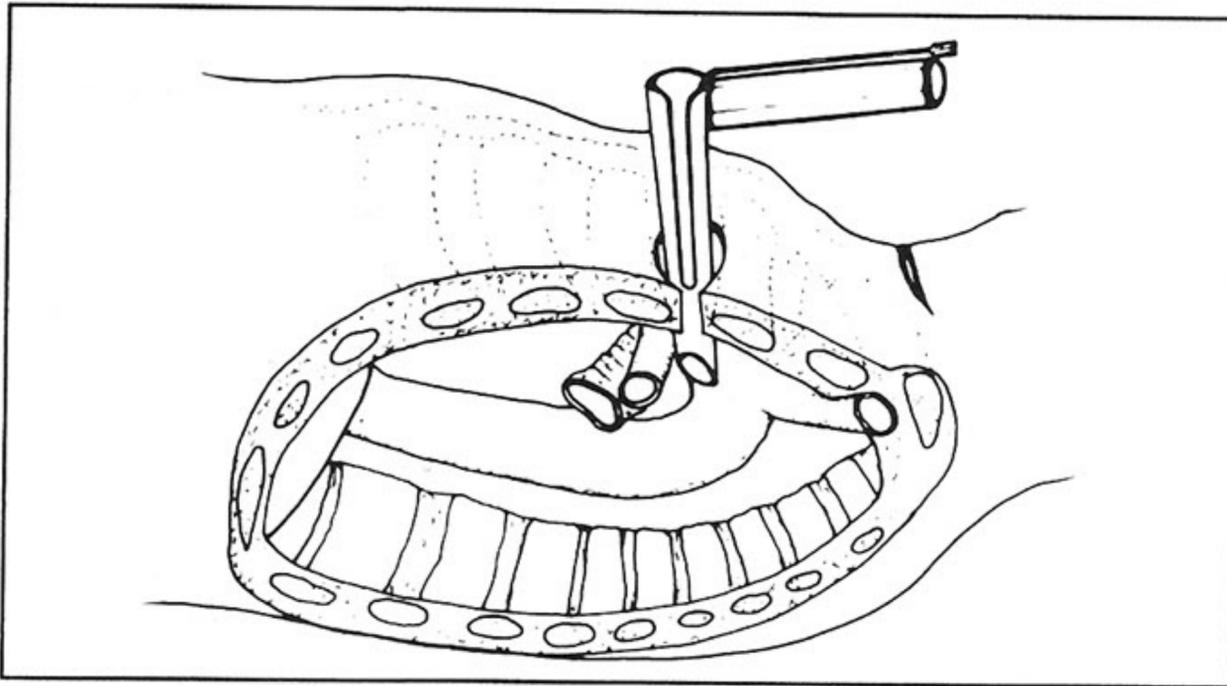


Figura 6 - Mediastinoscópio em posição paraesternal esquerda (hilioscopia esquerda)

nos quais uma ressecção completa seja tecnicamente possível (19). A presença de metástases em linfonodos do mediastino é sinônima de mau prognóstico (18, 19). É importante ressaltar que a mediastinoscopia identifica envolvimento mediastinal, em aproximadamente um terço dos pacientes julgados operáveis por outro método de estadiamento (15). Sem dúvida, existem métodos incruentos capazes de mostrar tumores e aumento de linfonodos do mediastino. A tomografia computadorizada (TC) constitui um deles. É muito sensível para a identificação de linfonodomegalia mediastinal, mas não é específica (7). Isto é, a TC não é capaz de determinar se o crescimento do linfonodo deve-se a um envolvimento tumoral ou apenas a um processo inflamatório. No entanto, o método útil na determinação de planos de clivagem de massas situadas na intimidade do mediastino. Trata-se sem dúvida, de procedimento caro conseqüentemente de uso limitado em nosso meio. Alguns usam a TC como meio de selecionar os pacientes que

devem ser submetidos a mediastinoscopia (10).

Um futuro promissor parece estar reservado à radiografia por ressonância magnética, mas seu lugar ainda não está determinado na propedêutica do mediastino (16).

A cintilografia com gálio - 67 e a cintilografia com 75-selenometionina também têm sido usadas em alguns centros, mas seu valor no estadiamento do câncer do pulmão ainda não está estabelecido (10).

Critérios de Seleção

A mediastinoscopia vem sendo realizada na determinação da operabilidade do câncer do pulmão, como último exame antes da toracotomia. Para alguns representa uma rotina, para outros é usada apenas em pacientes com suspeita de envolvimento mediastinal (10), uma vez que a tomografia computadorizada de alta resolução tem permitido uma análise mais apurada do mediastino.

Quanto indicada, é recomendável a utilização rotineira da via cervical de Carlens. Nos tumores do lobo superior esquerdo, deve-se também inspecionar a janela aortopulmonar, seja através da mediastinoscopia anterior ou hilioscopia, ou através da mediastinoscopia cervical alargada ou transvascular proposta pelo grupo de Toronto (6).

Nos pacientes portadores de tumores menores que 3 cm, clinicamente T₁ N₀, pode-se conseguir um índice de ressecabilidade de 95%. Portanto a mediastinoscopia nestes pacientes não é necessária, pois não interfere no planejamento cirúrgico (10).

Nos pacientes portadores de tumores maiores que 3 cm, porém situados à direita, nos quais a tomografia computadorizada do tórax demonstra um mediastino livre, a mediastinoscopia pode ser dispensada já que a presença de linfonodos comprometidos não impedirá a ressecção do tumor - a cirurgia deverá ser complementada com esvaziamento ganglionar mediastinal.

Em todos os pacientes estadiados clinicamente como N₁, N₂ e T₃ a mediastinoscopia deve ser realizada antes da indicação de toracotomia.

Critérios de Operabilidade

Parece lícito considerar candidato a tratamento cirúrgico todo paciente no qual, tecnicamente é possível a ressecção do tumor primitivo em bloco com sua área de extensão. Esta não é uma opinião partilhada por todos os que lidam com a doença, mas é seguramente defendida pela maioria.

Consideramos a indicação cirúrgica na presença de comprometimento linfonodal mediastinal sempre que tal comprometimento se limite ao mesmo lado da lesão e esteja abaixo do tronco arterial braquicefálico, não tendo ultrapassado os limites da cápsula do linfonodo. Devem ser considerados com as devidas reservas aqueles pacientes portadores de comprometimento subcarenal, por terem pior prognóstico, especialmente se o tumor invadir a parede torácica - T₃ (10).

Contra-Indicações

A síndrome da veia cava superior, a radioterapia do mediastino e a mediastinoscopia prévia não constituem contra-indicações à mediastinoscopia embora tornem o exame mais trabalhoso.

É importante observar no entanto que a mediastinoscopia com finalidade diagnóstica não deve ser realizada nas massas mediastinais suspeitas de aneurisma ou angioma, sem que antes se faça uma arteriografia para descartar aquelas possibilidades.

Complicações

As complicações mais frequentes da mediastinoscopia são a paralisia do nervo laringeo-recorrente esquerdo (comumente transitória) e a hemorragia por lesão das artérias brônquicas (4). É importante lembrar que em 10% dos casos a artéria brônquica pode passar por diante da bifurcação brônquica, o que favorece sua lesão. A lesão da veia ázigos também está relatada na literatura (4).

O pneumotórax também pode ocorrer, por lesão da pleura me-

diastinal direita. Se a lesão for reconhecida durante o exame, não há necessidade de drenagem, sendo suficiente o anestesista fazer hiperpressão endobrônquica durante o fechamento do plano muscular(5).

A infecção da ferida e o implante de células tumorais no trajeto cirúrgico também estão referidas na literatura. A lesão do tronco arterial braquicefálico, da veia cava e da artéria pulmonar também constituem possibilidades.

Compilações realizadas por alguns autores demonstram uma incidência de complicações menor que 10% e uma mortalidade inferior a 1% (4).

O próprio CARLENS confere muita importância à profilaxia das complicações e cita alguns pontos importantes que considera fundamentais (2):

- conhecimento adequado da anatomia do mediastino a partir de estudos na sala de autópsia;

- palpação digital, antes da introdução do mediastinoscópio;

- execução de angiografia, precedendo a mediastinoscopia, diante da suspeita de aneurisma ou angioma;

- disseção cuidadosa e reconhecimento preciso dos linfonodos antes da execução da biópsia.

- execução de punção em etapa anterior à biópsia, diante da possibilidade de confusão da veia ázigos com linfonodo.

Referências Bibliográficas

1. Barreto, P.M. Desenvolvimento e indicações da mediastinoscopia. *Clínica Geral*, 3:17, 1969.
2. Carlens, E. Mediastinoscopy: A method for inspection and tissue biopsy in the superior mediastinum. *Dis. Chest*, 36: 343-52, 1959.
3. Carvalho Filho, R.S. Valor da mediastinoscopia no diagnóstico das doenças torácicas. *Clínica e Terapêutica*, 9 (4): 216-20, 1980.
4. Foster, E.D. et alii. Mediastinoscopy. *Ann. Thorac. Surg.*, 13 (3): 273-86, 1972.
5. Furgand, F.A. Saidman, J. Bilateral tension pneumothorax associated with mediastinoscopy. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 63 (2): 329-33, 1972.
6. Ginsberg, R.J. et alii. Extended cervical mediastinoscopy - The best procedure for staging left upper lobe tumours. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 94: 673, 1987.
7. Goldstraw, P. et alii. Preoperative staging of lung cancer: accuracy of computed tomography versus mediastinoscopy. *Thorax*, 38: 10-5, 1983.
8. Judice, L. F. et alii. O valor da mediastinoscopia no pré-operatório do câncer do pulmão. *Rev. Bras. Cir.*, 73 (4): 203-6, 1983.
9. Klingen, G. et alii. Transcervical thymectomy with the aid of mediastinoscopy for miathenia gravis: eight years experience. *Ann. Thorac. Surg.* 23 (4): 342-7, 1977.

10. Martini, N. et alii. Prospective study of 445 lung carcinoma, as with mediastinal lymphnode metastases. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 80 (3): 390-9, 1980.

11. Paris, F. et alii The staging issue-problems: Hilioscopy as a staging procedure. In Delarue & Eschapasse (org.) International Trends in General Thoracic Surgery, Philadelphia, Saunders, 1985 p. 54-58, V. 1.

12. Pearson, F.G. et alii. The role of mediastinoscopy in the management of presumable operable bronchial carcinoma. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 55:617, 1968.

13. Pearson F.G. et alii. The role of mediastinoscopy in the selection of treatment for bronchial carcinoma with involvement of superior mediastinal lymphnodes. J. Thorac Cardiovasc. Surg., 64: 382-90, 1972.

14. Pearson, F.G. Mediastinoscopy, Toronto, Toronto University Press, 1979.

15. Pearson, F.G. Use of mediastinoscopy in selection patient for lung cancer operations. Asnn. Thorac. Surg. 30 (3): 205-7, 1980.

16. Pearson, F.G. Evaluation of tomography and mediastinoscopy in the detection of mediastinal lymphnode metastases. Ann Thorac. Surg. 37 (6): 441-2, 1984.

17. Sarrazin, R.G Voog. Justification anatomique de 1^{er} mediastinoscopie. Lyon Chir., 61: 352-8, 1965.

18. Shields, T. et alii. Factors influencing survival after resection for bronchial carcinoma. J. Thorac, Cardiovasc. Surg., 64(3): 391-9, 1972.

19. Van Raemdonck, D.E.: Schneider, A.Ginsberg. R.J. Surgical Treatment of higher stage non-small cell lung cancer. Ann Thorac. Suurg., 54: 999-1013, 1992.

Caro Doutor,

**A Revista Pulmão-RJ está aberta
à sua contribuição.**

**Encaminhe seu trabalho
científico para publicação e
aproveite esta facilidade.**

Pulmão - RJ

**A Revista de Pneumologia do
Estado do Rio de Janeiro**

Normas para publicação

- 1.** Os trabalhos enviados à publicação na Revista PULMÃO-RJ, editoriais, conferências, artigos originais, relatos de casos, atualizações, ensaios terapêuticos e notas prévias — devem ser relacionados à pneumologia, inéditos ou originais e redigidos em português. Artigos em outros idiomas somente serão aceitos quando os autores forem estrangeiros ou, se brasileiros, estiverem radicados no exterior.
- 2.** A redação em português deve obedecer à grafia oficial, com a alteração ortográfica determinada pela lei número 5.765, de 18 de dezembro de 1971. As palavras peculiares à linguagem biomédica, não registradas no Pequeno Vocabulário Ortográfico da Língua Portuguesa ou no Novo Dicionário Aurélio, devem seguir a orientação dos dicionários especializados. Os vocábulos da linguagem biomédica ainda não dicionarizados devem ser escritos segundo a grafia de uso mais generalizado, evitando-se, sempre que possível, os neologismos e estrangeirismos desnecessários, ainda não absorvidos pelo nosso idioma, assim como as palavras ou expressões mal formadas. A redação deve ser clara e concisa.
- 3.** Os trabalhos devem ser datilografados em espaço duplo, papel encorpado, e enviados em duas vias (exceto ilustrações).
- 4.** Os artigos originais devem conter, sucessivamente, a) título, com tradução em inglês; b) nome(s) completo(s) do(s) autor(es); c) resumo em português, palavras chave, resumo em inglês, key words; incluindo obrigatoriamente os dados principais da metodologia, resultados e conclusões, sem ultrapassar o limite de 250 palavras; essa norma aplica-se também aos relatos de casos, ensaios terapêuticos e notas prévias; d) introdução, incluindo o objetivo do trabalho; e) material ou casuística e métodos, incluindo a estatística empregada, ou descrição do(s) caso(s); f) resultados; g) discussão ou comentários; h) resumo em inglês (summary); os trabalhos em outro idioma, que não o português ou inglês, devem conter, também, resumo no idioma original; i) agradecimentos, quando pertinentes; j) bibliografia; k) legendas, figuras e quadros
- 5.** É indispensável a citação, no rodapé, do Serviço no qual foi realizado o trabalho, bem como endereço para correspondência.
- 6.** As ilustrações — figuras e gráficos — devem ser apresentadas sob a forma de desenho a nanquim, ou fotografias, que permitam boa reprodução gráfica, e referidas em números arábicos. As respectivas legendas, numeradas, devem constar de folhas separadas, uma para cada ilustração. É indispensável que as ilustrações sejam mencionadas no texto, para melhor escolha do local onde devam ser intercaladas.
- 7.** Tabelas e quadros devem ser referidos em números romanos, seguidos dos respectivos títulos explicativos, e datilografados em folhas separadas do texto, no qual devem ter assinalado o local de entrada. As unidades utilizadas para exprimir as variáveis descritas devem figurar na parte superior de cada coluna e a identificação das abreviaturas no rodapé da tabela ou quadro. Em geral, tabelas e quadros têm finalidade de tornar o artigo mais conciso e, portanto, dispensam sua descrição no texto.
- 8.** Caberá ao Conselho Editorial julgar o excesso de ilustrações, tabelas e quadros, adequando-os às disponibilidades de espaço e devolvendo o trabalho para reformulação, quando necessário.
- 9.** As referências bibliográficas devem ser numeradas por ordem alfabética. Todas as citações mencionadas no texto devem ter sua correspondente referência bibliográfica e vice-versa.
 - a) As citações de artigos em revistas médicas consistirão de: sobrenome do(s) autor(es) (somente a inicial em maiúscula), seguido de inicial(is) do(s) prenome(s) em maiúscula, utilizando-se vírgula apenas para separar os nomes completos dos autores; título do artigo; nome da revista (abreviado segundo regras do World Medical Periodicals); número do volume, seguido de dois pontos; número da página inicial, seguido de vírgula; ano de publicação. Quando existirem duas ou mais revistas com o mesmo nome, indica-se, entre parênteses, o local de sua publicação. A citação do suplemento de determinada revista far-se-á com a abreviação (supl.), após o número do volume.
 - b) A citação de livro deve incluir: autor ou editor(es), este seguido da abreviatura(ed), título do livro, número da edição (quando houver mais de um) e página inicial.
 - c) O capítulo de um livro deverá ser assim citado: autor(es), título do capítulo, ponto. Preposição In, seguida de dois pontos e da citação completa do livro de acordo com o item b).
- 10.** As cartas aos editores devem constituir num comentário ou crítica à metodologia, resultados, conclusões ou bibliografia, porém, não devem representar uma publicação em paralelo. A extensão da carta não deve ultrapassar três páginas datilografadas em espaço duplo e as citações bibliográficas, quando couber, limitadas a 10. A resposta do autor, ao qual a carta será submetida, deve obedecer às mesmas normas.
- 11.** Todos os artigos serão submetidos à apreciação do Editor, Conselho Editorial e um ou mais Revisores Científicos. Somente serão aceitos para publicação os que obedecem às presentes normas quer na apresentação, quer no conteúdo.
- 12.** O envio de matéria para publicação, desde que aceita, implica na transferência do copyright dos autores para a Revista PULMÃO-RJ recebendo o(s) autor(es) 2 (dois) exemplares da revista da PULMÃO-RJ no qual estiver publicado o seu artigo.
- 13.** Os originais somente serão devolvidos mediante solicitação do autor principal.

Do Acidente de Lubeck ao Advento do BCG Recombinante com maior poder protetor e polivalente

José Rosemberg¹

À memória de Arlindo de Assis pioneiro da vacinação BCG à qual consagrou sua vida com suas pesquisas e incentivando sua aplicação
1 - Professor titular de Tisiologia e Pneumologia de Fac. de Clínicas Médicas de Sorocaba da P.U.C. - São Paulo

Pulmão-RJ. Vol. 4 - nº 1; 29 a 46, 1994

Nenhuma vacina teve trajetória tão tortuosa e controvertida como o BCG (bacilo de Calmette e Guerin) continuando até nos dias de hoje questionado quanto ao seu papel na profilaxia da tuberculose.

Decorridos mais de 70 anos da primeira criança vacinada, abrem-se perspectivas de reforço de sua capacidade imunizante graças às técnicas da biologia molecular e de transformá-lo em veículo de vacinas contra infecções bacterianas e viróticas, tornando-se a primeira vacina polivalente universal.

Nascimento da Vacinação BCG

Calmette e Guerin visando obter suspensões não grumosas do bacilo de Koch que se prestassem para reações imunológicas de aglutinação, cultivaram o *Mycobacterium bovis* em meio de batata glicerinada a 5%, adicionada de bile de boi devido à propriedade desta de dispersar os germes obtendo-se suspensões homogêneas. Com 230 passagens quinzenais durante 13 anos, esse germe inicialmente virulento perdeu o poder patogênico tornando-se inócuo para os novilhos, cobaias e demais animais de experimentação. Sofreu um mutacionismo, porém

manteve as qualidades antigenicas conferindo proteção contra o *Micobacterium tuberculosis* (11). A fixidez da avirulência foi definitivamente proclamada em 1913 (12). Em 1921 foi vacinada a primeira criança por Weil Hallê, na França (76). Em 1928, a Comissão de Peritos da então Liga das Nações confirmou a inocuidade do BCG para os animais e para o homem (59). No início da década dos anos 30 o BCG já estava difundido em muitos países, sendo todas as cepas fornecidas pelo Instituto Pasteur (9, 10).

Em 1925 uma cepa BCG fornecida por Calmette, foi trazida para o Brasil por um médico uruguaio, a qual recebeu o nome deste - "amostra BCG Moreaus". Foi cultivada e estudada por Arlindo de Assis na Fundação Ataúpho de Paiva. Aplicada pela via oral até 1973 e depois intradérmica, essa cepa passou a se denominar "BCG Rio de Janeiro" - com ela se processando até hoje a vacinação antituberculosa no país.

Acidente de Lubeck

Eis que em 1930 explode a dramática notícia provinda do centro de vacinação de Lubeck, tomando de perplexidade e de pânico todo o mundo. De 251 crianças vacinadas por via oral, nos primeiros dias de vida, 77 faleceram de tuberculose, das quais 600 autopsiadas mostrando lesões graves extensas, disseminadas. Das crianças que sobreviveram muitas desenvolveram processos crônicos; em 127 a radiologia identificou

extensos complexos primários abdominais, e em diversas com localizações traquibrônquicas. Estas últimas surgiram nas crianças cuja enfermeira para forçar a deglutição da vacina, tapou suas narinas havendo aspiração de emulsão de germes. Esse episódio passou para a história como "O Acidente de Lubeck".

Fato que logo chamou a atenção, foi a comprovação de que o Instituto Pasteur no mesmo dia que remeteu BCG para Lubeck, expediu cultura irmã para Riga onde apreciável contingente de crianças foi vacinado sem qualquer problema adverso. Contudo a vacinação BCG foi suspensa em todos os países com algumas poucas exceções como por exemplo, a França e o Brasil. Aqui, Arlindo de Assis teve a firme convicção da inocuidade da amostra de BCG, porque sua avirulência vinha sendo controlada desde o início por inoculações mensais em animais de laboratório.

Para apurar as causas do sucedido em Lubeck, o Ministério da Saúde Pública da Alemanha, designou comissão de técnicos de renome mundial em tuberculose: Schumann patologista; Kleischmidt, pediatra; Bruno Lange e Ludiwig Lange, bacteriologistas. Depois de anos de investigação ficou comprovado que no laboratório central de Lubeck cometeu-se terrível engano. No final de 1929 havia sido, a este remetida uma cultura de "bacilos tuberculose variedade hominis" rotulada H29, isolada

de criança doente, de Kiel. Cultivada na mesma estufa onde havia culturas de BCG, houve troca de rótulos. As emulsões vacínicas, então preparadas continham uma mistura de aproximadamente dois terços de BCG e um terço de bacilos tuberculosos H29. Os germes recuperados das lesões dos mais diversos órgãos de todas as crianças autopsiadas foram exaustivamente estudados nos seus caracteres culturais, bioquímicos, provas sorológicas, patogenicidade nos animais, além de outros testes. Todos os resultados convergiram sem discrepâncias como sendo bacilos de Koch variedade humana (o BCG provém de bacilo tuberculoso bovino). Dois detalhes a destacar: a patogenicidade em animais foi típica do bacilo humano, isto é, alta virulência para cobaias e dificilmente lesivo para coelhos a cepa de bacilos tuberculosos H29 de Kiel possuía uma característica rara de produzir fosforescência verde no meio de Sauton, a qual permaneceu em todas as culturas dos germes isolados das lesões das autopsias. Ao cabo de 5 anos todos os protocolos, a discussão e conclusões desta longa e trabalhosa investigação foram reunidos em alentado volume⁽⁶⁵⁾. Deycke chefe do laboratório de Lubeck foi processado e condenado por negligência. A partir desse acidente, regulamentos internacionais determinam que os laboratórios que preparam a vacina BCG, em absoluto não podem se ocupar com qualquer outra micobactéria.

Não obstante o completo esclarecimento do acidente de Lubeck, dúvidas restaram por anos, inclusive quanto à possibilidade do BCG se transformar em bacilo humano, virulento, quanto albergado em "anima

nobile". Para apurar a possibilidade de revirulentar o BCG empregaram-se os mais diversos procedimentos, todos com resultados negativos comprovando a fixidez de sua avirulência^(9, 10). Afinal o I Congresso Mundial de BCG realizado em 1948, Paris, com 300 cientistas de 35 nações⁽⁵⁷⁾ face à vastíssima documentação existente, conclui pela absoluta inocuidade do BCG para a espécie humana e que a cepa originária do Instituto Pasteur é estável com poder protetor antituberculose.

Como se infere, foi longa a caminhada para provar e convencer a todos da inocuidade do BCG, sobretudo porque os meios de pesquisa então existentes eram de realização demorada fornecendo muitas vezes respostas ambíguas. Cabe aqui indagar de quanto tempo se gastaria hoje para apurar a verdade sobre o Acidente de Lubeck. Com o advento da biologia molecular, uma resposta clara e decisiva seria obtida em poucas horas. Bastaria submeter os germes das culturas e os isolados das lesões das crianças, à técnica FINGERPRINT.

Fingerprint (RFLP), Identificador Rápido de Cepas e Subcepas de Micobactérias

O fingerprint faculta identificar rapidamente o padrão genético de cepas e subcepas bacterianas.

Até recentemente a tipagem genética de bactérias era demorada e incompleta. Os métodos sorológicos não diferenciam as micobactérias e menos ainda as do complexo *Mycobacterium tuberculosis*. A tipagem por meio de micobacteriófagos é de alcance limitado e de restrito valor epidemiológico, por-

que poucos fagos são reconhecidos^(18, 26). Além do mais são procedimentos para os quais poucos laboratórios estão aparelhados.

Havia portanto enorme necessidade de criar um método rápido e simples para reconhecer as cepas e subtipos do *M. tuberculosis* e isso foi facultado graças à biologia molecular que proporcionou técnica segura, o RFLP, que detecta variabilidade genéticas⁽³²⁾. Diversas investigações têm identificado elementos do DNA do *M. tuberculosis* que estão presentes em múltiplas cópias por genoma, os quais mostram padrões de fragmentos polimórficos. Para identificá-los a técnica RFLP (restriction fragment length polymorphism)⁽⁷⁵⁾ revela-se útil e de fácil execução. A técnica baseia-se na existência do "sítios de restrição" do DNA que são pontos específicos onde este pode ser fragmentado por meio de enzimas chamadas "endonucleases de restrição" as quais reconhecem os referidos pontos, para cortá-los. Pode-se detectar a variabilidade genética identificando os fragmentos que são de tamanhos diversos no genoma da micobactéria, mas contém seqüências de nucleotídeos que lhes são específicas⁽³²⁾. Esses elementos são móveis variando de localização no genoma mas mantém constante a inserção sequencial de nucleotídeos. A técnica Fingerprint é usada para identificar esses elementos que podem estar presentes em diversas cópias por genoma, as quais mostram um padrão de associação ou agrupamento de extremo polimorfismo, mas geneticamente específico para determinada cepa de micobactéria^(24, 91). A técnica portanto faz a tipagem genética, pois as mencionadas inserções sequenciais

O seu produto
precisa de um
especialista?

Nós temos vários a seu alcance.

A ALDEIA edita para Pneumologistas, Mastologistas/
Ginecologistas/ Oncologistas, DST/ urologistas as
seguintes publicações:

Pulmão-RJ

Revista Brasileira de Mastologia

Jornal Brasileiro de DST

Nós não temos dúvida; com as nossas revistas de
circulação nacional, seu produto irá até o especialista.
Informe-se mais.

ALDEIA Editora e Gráfica Ltda
Tel.: (021) 280.2639.

A S M A :

N



**ÃO SE TEM UMA
IDÉIA PRECISA DE
SUA ORIGEM.
MAS, PELO MENOS,
TEMOS DUAS
MANEIRAS DE
TRATÁ-LA.**

Farmalab

chiesi

ASMEN



- ✓ Previne a inflamação e a hiperreatividade brônquica.
- ✓ Aumenta o limiar da reação alérgica.
- ✓ Possibilita a associação com a Beclometasona por via tópica.
- ✓ Isento de efeitos colaterais sobre o SNC e cardio-vascular.
- ✓ Comodidade posológica: apenas duas doses diárias.
- ✓ Primeira escolha em tratamento pediátrico.
- ✓ Não apresenta toxicidade inerente à substância ativa.

Dipropionato de Beclometasona - 250 mcg

CLENIL



- ✓ Único produto com apresentação de 250 mcg de Beclometasona por erogação.
- ✓ Maior comodidade posológica: apenas duas administrações ao dia.
- ✓ Menor custo/tratamento em relação aos similares de baixa dosagem.
- ✓ Ação antiinflamatória e antialérgica tópica amplamente reconhecida a nível mundial.
- ✓ Inibição progressiva do broncoespasmo.
- ✓ Redução do edema e da hipersecreção (início de ação entre 3 a 7 dias).
- ✓ Virtual ausência de efeitos colaterais sistêmicos.

FORTE

Cipro[®]

Ciprofloxacina

Tratamento das infecções das vias respiratórias.

LEVES



Cipro 250 mg
1 comprimido a cada 12 horas



Cipro 500 mg
1 comprimido a cada 12 horas



Terapia sequencial:
Cipro 200 mg
1 frasco a cada 12 horas
ou
Cipro 500 mg
1 comprimido a cada 12 horas

SEVERAS



Composição: Cipro 250 e 500 mg = 1 comprimido revestido contém 291,5 e 583 mg de cloridrato de ciprofloxacina (H₂O), equivalente a 250 e 500 mg de ciprofloxacina. Cipro solução para infusão: 100 ml de solução contém 200 mg de ciprofloxacina.

Indicações: Infecções do trato respiratório, ouvido médio, sinusite, otítmicas, rins e trato urinário, órgãos genitais (incluindo gonorréia), abdômen (por ex.: infecções bacterianas do trato gastrointestinal, trato biliar, peritonite) pele e tecidos moles, ossos e articulações; além de septicemia, infecções em pacientes com imunodeficiência, descontaminação seletiva.

Contra-Indicações: não deve ser administrado a pessoas com hipersensibilidade a ciprofloxacina ou a derivados quinolônicos. Não há dados disponíveis sobre seu uso no período de gestação e lactação.

Cipro não deve ser utilizado em crianças e adolescentes em fase de crescimento.

Precauções: Cipro deve ser utilizado com cautela em pacientes com idade avançada, epilépticos e em pacientes com lesões prévias do sistema nervoso central.

Reações adversas: reações do trato gastrointestinal, do sistema nervoso central, de hipersensibilidade, musculoesqueléticas, alterações dos elementos do sangue e dos parâmetros laboratoriais. Muito raramente: colite pseudo-membranosa, convulsões, reações psicóticas e outras, reações alérgicas incluindo choque, Síndrome de Stevens-Johnson, nefrite intersticial, alterações hepáticas inclusive necrose hepatocelular, fotossensibilidade, alterações da função renal inclusive insuficiência renal transitória e diminuição transitória da acuidade auditiva. A capacidade para dirigir ou operar máquinas pode ser comprometida. Local: flebite.

Interação medicamentosa - Oral: a administração concomitante de anti-ácidos reduz a absorção de Cipro. Portanto, Cipro deve ser administrado 1 a 2 horas antes do antiácido ou pelo menos 4 horas depois.

Oral/IV: a administração simultânea de Cipro e teofilina pode aumentar a concentração sérica de teofilina. Aumento transitório da creatinina sérica foi observada na administração associada a ciclosporina.

Cipro associado a alguns anti-inflamatórios não esteróides pode causar convulsões.

Posologia: dependendo da indicação e seriedade da infecção 250 e 500 mg duas vezes ao dia. No caso de clearance de creatinina inferior a 20 ml/min, deve-se administrar metade da dose diária recomendada em uma única tomada ou reparti-la em duas tomadas. Os casos de gonorréia aguda podem ser tratados com dose única de 250 mg.

Apresentações: na forma de comprimidos nas dosagens de 250 e 500 mg de ciprofloxacina em caixas com frascos de 6 e 14 comprimidos e em solução para infusão - na dosagem de 0,2% de ciprofloxacina, em frascos com 100 ml.

Para maiores informações, consulte a bula ou a Bayer do Brasil S.A. - Produtos Farmacêuticos - Rua Domingos Jorge, 1000 - São Paulo - SP

Produtos Farmacêuticos

Bayer



sequencial IS 6110 ou IS 986, marcada com P32 ou digoxigenina; havendo homologia da sonda com os fragmentos, processa-se a hibridização; e) os fragmentos são detectados por autoradiografia no caso da sonda marcada com P32 ou com filme radiológico comum, se a sonda foi marcada com digoxigenina; f) conforme a técnica do RFLP e para detecção de bacilos em material clínico, emprega-se a PCR (reação em cadeia da polimerase. Há no comércio sondas sintetizadas oligonucleotídeas, polimerase, kits e aparelhagem tornando os procedimentos praticamente automáticos. No quadro 2 há vários exemplos de fingerprint.

A análise do RFLP mostra padrões diferentes no número e disposição dos elementos sequenciais conforme a micobactéria e as cepas e subcepas de uma mesma micobactéria. A localização dos elementos no cromossomo difere de cepa a cepa (91). Isso foi confirmado analisando dezenas de cepas do *M. tuberculosis* (40). O extremo poliformismo desses elementos sequenciais IS 6110 e IS 986 reforça a suposição de que são elementos de inserção funcional do DNA que pode ser inserir em novos sítios do genoma. Parece paradoxal o uso de elementos instáveis movendo-se frequentemente dentro do genoma, para tipificar geneticamente a bactéria. É que o elemento IS é

estável quanto ao arranjo da sequência de bases nucleotídeas (31). Em síntese, a disposição dos elementos no DNA é variável, porém, a sequência de suas bases nucleotídeas é imutável e é esta que fornece o padrão RFLP, ou seja, a identidade de cada cepa.

A estabilidade do elemento IS foi testada por diversas maneiras (40, 52, 66, 70, 71): passagens em série de germes por longo tempo em diferentes meios de cultura; adição de drogas antituberculosas tornando os germes resistentes (quadro 2); manutenção de germes dentro de macrófagos cultivados *in vitro*. mesma estabilidade dos fragmentos de

QUADRO 2
ESTABILIDADE DO FINGERPRINT DO DNA
DE CEPAS DO MYCOBACTERIUM
TUBERCULOSIS E DO BCG



- Fingerprint copiados do artigo referência 66.

A seis cepas do *M. Tuberculosis*: colunas (1,2) (3,4) (5,6) (7,8) (9,10) (11,12).

Duas cepas de BCG: colunas (13,14) (15,16). Em cada par de colunas os dois fingerprints são respectivamente antes e depois de passagens em série em meio de cultura durante 6 meses.

B. M. Tuberculosis: coluna 1 cepa sensível às drogas, colunas 2, 3, 4 e 5 semana cepa resistente respectivamente à rifampicina, isoniazida, etambutol e estreptomina - BCG: colunas 6 e 7 mesma cepa respectivamente sensível e resistente às drogas - Bacilos isolados de um paciente: colunas 8 e 9, respectivamente, antes da quimioterapia e na recaída após o tratamento.

- O padrão do fingerprint de uma cepa permanece estável, imutável em qualquer circunstância.
- No *M. tuberculosis* há diversas cópias de elemento IS do DNA. No BCG há somente uma cópia do elemento IS.
- Os números à esquerda do fingerprints, referem-se ao tamanho dos fragmentos do DNA, em kolobases.

DNA, sem qualquer rearranjo, se verifica nos germes albergados por vários anos no organismo humano. Bacilos isolados de recaídas de tuberculose em pacientes sem e com tratamento, mesmo que tenham adquirido resistência às drogas, inclusive poliresistência, mantém o mesmo padrão fingerprint. (quadro 2).

Portanto a técnica RFLP pode demonstrar nos casos de recidiva tuberculosa de pacientes sem e com tratamento, se houve reativação endógena ou reinfecção exógena (novo contágio), porque no primeiro caso o padrão do fingerprint é idêntico aos dos bacilos isolados anteriormente e no segundo, aquele é diferente. Compreende-se como a técnica é útil nos estudos epidemiológicos⁽³⁴⁾ de importância acrescida no estabelecimento da origem dos bacilos nos indivíduos HIV positivos assintomáticos ou em fase de SIDA, e na identificação da fonte causadora de microepidemias tuberculosas em países que estão em fases de eliminação da doença. Para os estudos epidemiológicos é necessário formar um banco de padrões de fingerprint, o que facilita a rápida identificação da cepa analisada.

Considerando que a inserção sequencial IS 6110 é somente encontrada nas micobactérias do *Complexo Mycobacterium tuberculosis*, esse elemento é de grande valia para o diagnóstico bacteriológico rápido nos espécimes clínicos, como escarro, lavado gástrico, puz, derrames pleurais, liquor, urina, sangue etc.^(25, 40, 70). O procedimento é o da hibridação *in situ*, ampliação do segmento hibridado pela PCR e identificação pelo Southern blot.

Continuam os estudos para isolar elemento IS de outras micobactérias. Já se identificaram os elementos, IS 900 específico do *M. paratuberculosis*,⁽³⁷⁾ e IS 610 do *M. fortuitum*⁽³⁹⁾. Estão adiantadas as investigações no *M. avium*⁽⁴⁰⁾ e *M. smegmatis*⁽³⁹⁾. O conhecimento dos elementos específicos das micobactérias atípicas proporcionará notável avanço no diagnóstico rápido das micobacterioses atípicas.

Fingerprint do BCG

Em contraste com as cepas das demais bactérias do *Complexo Mycobacterium tuberculosis* nas quais há múltiplas cópias em número variável dos elementos IS, altamente polimórficos quanto à integração no genoma, o BCG distingue-se por possuir apenas um só elemento inserido sempre no mesmo sítio do cromossomo. Esse elemento recentemente sequenciado é o IS 987 com 386 pares de bases, virtualmente idêntico aos elementos IS 6110 e IS 986 do *M. tuberculosis* diferindo apenas por dois aminoácidos⁽³⁹⁾. Esse elemento único, está sempre no fragmento Pvull de 1.7 kb, no mesmo sítio do genoma^(14, 39, 40) quadro 2. As cepas do *M. bovis* BCG cultivadas por anos nos diversos laboratórios adquiriram alguns caracteres fenotípicos que as diferenciam umas das outras: têm porém duas características em comum: avirulência e uma só cópia do elemento IS 987 implantado sempre na mesma região do cromossomo⁽³⁹⁾. Essa singularidade e estabilidade topográfica no genoma não se altera com passagens em série do BCG nos diferentes meios de cultura, com a resistência às drogas antituberculosas, adquiridas *in vitro* pela incorporação destas às culturas, assim como persiste nos

germes recuperados dos tecidos dos indivíduos vacinados^(39, 66).

A estabilidade do elemento de inserção IS 987 na topografia do cromossomo, sugere que este pode ter anulado a expressão do gene responsável ou co-responsável pela virulência do *M. bovis* localizado no mesmo sítio. Especula-se se o mutacionismo ocorrido neste bacilo, gerando o BCG avirulento, pode ser explicado por essa condição. Investigações em curso talvez possam dar uma resposta a essa suposição⁽⁴⁷⁾.

Em síntese se ressalta que nas cepas do *Complexo Mycobacterium tuberculosis* os elementos de inserção IS tem cópias múltiplas e são extremamente móveis dentro do genoma e no BCG ao contrário o elemento é único, sem cópias e está fixo sempre no mesmo sítio. Isso proporciona a este último um fingerprint de padrão genético característico muito distinto das outras micobactérias. Quadro 2.

Pelo exposto no item anterior e neste, depreende-se que se nos anos 30 já existisse o avanço da biologia molecular, a técnica do fingerprint teria demonstrado instantânea e cabalmente que nas emulsões vacínicas do laboratório de Lubeck, além do BCG havia germes com padrão genético diferente. Ainda mais teria demonstrado que o padrão RFLP de bacilos das emulsões e dos bacilos isolados das lesões das crianças vitimadas, era idêntico não só à do *M. tuberculosis*, mas também idêntico à cepa de *M. Tuberculosis* H29 remetido de Kiel ao laboratório. Para apurar o ocorrido no chamado acidente de Lubeck, em lugar das investigações morosas e muitas vezes controvertidas, que

consumiram anos para provar que recém-nascidos ingeriam bacilos tuberculosos virulentos, misturados ao BCG, o esclarecimento do erro cometido teria sido instantâneo, em 24 a 48 horas, mudando o curso da história da vacinação.

Sobre a Proteção Antituberculosa do BCG

Ao contrário dos receios iniciais da possibilidade de revirulentação do BCG, as cepas cultivadas nos diversos países, submetidas à subculturas em série, passaram a sofrer mutações inevitáveis. Ocorreram mudanças de alguns atributos, como caracteres morfológicos, pigmentação, velocidade de proliferação, decréscimo da capacidade sensibilizante à tuberculina, e da proteção contra a tuberculose experimental em animais, e inclusive evidência de diferença na proteção no homem.

Para prevenir esses inconvenientes abandonou-se a prática tradicional da manutenção do BCG por meio de subculturas em série, adotando-se o sistema denominado "seed lot" (80) que consiste na liofilização e sua estocagem em ampolas seladas das quais periodicamente retira-se quantidade adequada de acordo com a necessidade; o BCG é então reconstituído para o preparo da vacina a ser utilizada. Não obstante essas precauções não há duas cepas de procedência de laboratórios diferentes que sejam qualitativamente idênticas. Nesse particular a cepa Rio de Janeiro adquiriu algumas características especiais depois que passou a ser cultivada em meio Sauton com fécula de batata substituindo a asparagina que não podia ser importada durante a

guerra mundial (3). Posteriormente um estudo comparativo de várias cepas de BCG Rio de Janeiro, Paris, Gothemburgo, Copenhagem, Moscou, Tóquio, Londres e Praga - indicou que a primeira tem maior "virulência residual", sendo a mais ativa e é a que produz mais baixo índice de reações adversas (77). Todavia além da qualidade das cepas do BCG outros fatores intervenientes podem alterar o seu poder protetor. O programa de vacinação abarcando o continente europeu implementado pela Joint Interprise (68), evidenciou que uma mesma vacina fornece vírus diversos de proteção antituberculose, variando nos países incluídos no programa (69).

Proteção conferida pelo BCG nos ensaios controlados

Os estudos prospectivos sobre o poder protetor do BCG contra a tuberculose forneceram fundas dis-

crepâncias como resalta dos clássicos ensaios controlados. De 1935 a 1955 foram publicados 8 destes, totalizando aproximadamente 150.000 pessoas (23, 26A, 78). Quadro 3.

De acordo com os resultados podem ser divididos em três grupos: a) Estados Unidos, Índios até 20 anos de idade; Chicago, crianças até 3 meses de idade; Inglaterra, escolares de 14 a 15 e meio anos respectivamente 80%, 75% e 78% de proteção. b) Porto Rico, população de 1 a 18 anos; Alabama, Georgia, 5 e mais anos de idade; Índia, Mandanapalle, população, todas as idades, proteção respectivamente de 31%, 14% e 31%. c) Georgia escolares; Illinois escolares excepcionais, resultados totalmente nulos em ambos. Pelo menos dois fatores estão implicados nos resultados discrepantes dos 5 ensaios reunidos nos grupos b e c. Nas áreas geográficas desses inquéritos há elevada prevalência da in-

RESULTADOS DA VACINAÇÃO BCG - ENSAIOS CONTROLADAS				
COORTES VACINADAS AUTORES	PERÍODO DE APLICAÇÃO DO BCG IDADE DOS VACINADOS	DURAÇÃO EM ANOS, SEGUIMENTO	PROTEÇÃO %	
Índios norte-americanos 8 tribus Stein e Aronson 1953	1935-1938 0 a 20 anos	9-11	80	
Chicago, crianças de áreas de alto risco Rosenthal et al. 1961	1937-1948 menores de 3 meses	12-23	75	
Georgia escolares Comstock e Webster, 1969	1947-8 6 a 17 anos	20	nenhuma	
Illinois, escolares retardados mentais Bettag et al. 1964	1947-1949 adolescentes e jovens adultos	12	nenhuma	
Porto Rico, população geral Palmer et al 1958	1949-1951 1 a 18 anos	5 e meio - 7 e meio média 6,3	31	
Georgia, Alabama, população geral Comstock e Palmer 1966	1950 maiores de cinco anos	14	14	
Grã-Bretania, escolares British Medical Research Council 1972	1950 a 1952 14 a 15 e meio anos	15	78	
Índia, Mandanapalle, população rural. Fridmodt-Moller et al. 1968	1950-1955 todas as idades	9-14 média 12,3	31	
Índia, Sul. Chingleput população geral. Conselho Indu de Pesquisas Médicas e OMS.	1968-1971 todas as idades mais de 14 anos menos de 14 anos	7 e meio 15 15	nenhuma nenhuma 17%	

O quadro está adaptado da referência 78. Os 8 primeiros estudos constam da referência 26-A. O estudo de Chingleput é das referências 73, 74

fecção por micobactérias atípicas. Estas produzem imunidade cruzada para a tuberculose, embora inferior à do BCG (23). Demonstrou-se que a imunidade conferida por esse último em animais infectadas experimentalmente com micobactérias atípicas, não sobrepassa o nível conferido quando é administrado sozinho (53). Disso decorre diminuição da margem de proteção da vacina (16, 23, 53). O outro fator é a baixa potência da cepa vacinal preparada por um mesmo laboratório nos estudos dos Estados Unidos e de Porto Rico; essa fraca vacina ainda foi mais inferiorizada pela técnica de vacinação empregada, a multipuntura, menos eficiente que a intradérmica (23).

No final dos anos 60, a Organização Mundial de Saúde e o Conselho Indu de Pesquisas Médicas iniciaram um estudo controlado sobre o BCG na área de Chingleput, por ser onde se registram as mais altas prevalências de infecção e morbidade tuberculosa da Índia e porque não existia ali nenhum programa de vacinação. Aproximadamente 260.000 habitantes (100.000 a mais que os oito estudos clássicos reunidos) foram incluídos no ensaio controlado, somando os que receberam o BCG ou placebo. Quadro 3. O primeiro relatório com 7 e meio anos de acompanhamento, para grande decepção, revelou resultados nulos (28, 74, 79, 82, 83). A última avaliação com 15 anos de acompanhamento (73) mostrou peculiaridades inesperadas: acima dos 15 anos de idade continuou sem qualquer indício de proteção tuberculosa todavia abaixo dos 15 anos de idade as causas se passaram diferentes; extranhamente depois de um período de 5 anos com resultados nulos, houve 45% de pro-

teção nos 5 anos seguintes, caindo para 16% no último período de 5 anos. Média de proteção 17%, o que é um Índice baixo. Da análise das peculiaridades encontradas em Chingleput destacam-se: as características epidemiológicas da tuberculose fogem dos padrões gerais e podem ter concorrido para a anulação do efeito da vacina; o *M. tuberculosis* graçando na área é de muito baixa virulência para a cobaia, e por isso e outros atributos está sendo classificado como *M. tuberculosis* variedade Sul-Índia (56, 82); poderá esse germe elevar a imunidade dos infectados que não desenvolvem tuberculose-doença? Em geral decorre um período de tempo inusitado entre a viragem tuberculínica e as manifestações clínicas. A maioria dos casos de tuberculose, acima dos 30 anos, são por reativação endógena, sobre os quais o BCG não exerce efeito. O estudo não foi planejado para apurar a proteção do BCG nas crianças de baixa idade, mormente em relação à incidência de meningite e de formas hematogênicas como a miliar, contra as quais o BCG oferece maior índice de proteção, na área de estudo há prevalência elevada de infecção de micobactérias atípicas e a maioria da população é positiva à sensitina do Complexo *M. avium* intracellulare que como foi discutido para outros estudos controlados, contribuem para diminuir a margem de proteção do BCG; os fatores étnicos e de desnutrição não influíram nos resultados (28, 73); as vacinas dinamarquesas e do Instituto Pasteur de Paris, usadas no estudo, eram potentes e desenvolveram o mesmo nível de proteção em animais infectados experimentalmente com o *M. tuberculosis* como pelo *M. tuberculosis* variedade Sul-Índia (28,

38, 79). É importante informar que com essas mesmas cepas de BCG, nessa mesma região de Chingleput, consignou-se proteção antileprótica de 24% a 30% (8, 28, 73).

Da análise dos ensaios controlados há forte evidência de que a falta ou diminuição do efeito protetor do BCG mesmo que a vacina empregada seja potente, deve ser debitada a intervenção dos fatores epidemiológicos e ambientais.

Deve-se, pois, buscar identificar essas causas que obstaculizam a atividade da vacina para saná-las quando existirem. Pesquisas nessa direção, inclusive na área de Chingleput, são recomendadas pela O.M.S. e estão em curso (82, 83).

Proteção do BCG nas crianças de Baixa Idade. Política de Vacinação

É preciso deixar claro que o poder protetor do BCG nas crianças de baixa idade, até 4 anos, não foi invalidado por qualquer dos estudos prospectivos. Ao contrário, o de Chicago que concentrou a pesquisa em lactentes até 3 meses de idade, consignou 75% de proteção antibuberculose, apesar de ter usado a técnica de multipunturas, inferior à intradérmica.

É ponto pacífico, inclusive para os estudos retrospectivos, que o BCG exerce forte poder protetor contra as manifestações graves de primo-infecção como as disseminações hematogênicas, meningoencefalite e granulia, mas que não impede as reativações endógenas e reinfecções exógenas nas já infectadas pelo *M. tuberculosis*. Por isso, enquanto não se conseguir estender a faixa de proteção do BCG para outros estágios fisiogênicos, precisa-se conver-

gir as pesquisas na ação do BCG contra a primo-infecção. Em lugar dos estudos prospectivos controlados custosos e demorados, convém usar metodologias simples de avaliação rápida para medir mais aprofundadamente a proteção antituberculosa do BCG nas crianças. Procedimentos deste tipo estão sendo financiados pela Organização Mundial de Saúde. Entre estes difundem-se os métodos "caso-contato" e "caso-controle" pelos quais se estabelece dos casos de crianças comunicantes ou não de tuberculosas, portadoras de meningite ou outros processos específicos, com a presença de cicatriz vacinal, confrontando-os com testemunhas; a informação pode ser complementada com outros dados que sejam seguros. Já existem dezenas desses estudos retrospectivos dos quais alguns entre nós (13, 88, 89), muitos comentados em publicações recentes (22, 67). Avaliação global desses estudos surgidos até 1991, consigna, no grupo de 0 a 4 anos de idade, 52% a 100% de proteção contra a meningoencefalite e de 43% a 83% contra diversas formas adenopáticas (50).

Paralelamente há registros epidemiológicos demonstrativos, inclusive no Brasil, onde o número de menores de 1 ano vacinados entre 1983 e 1990 atingiu aproximadamente 33 milhões. A cobertura nacional de crianças até 4 anos de idade foi de 70%. De 1981 a 1990 a meningite tuberculosa decresceu 4.6%. O Estado de São Paulo onde a cobertura com o BCG sempre foi acima de 80% teve taxa de incidência de meningite de 1.05/100.000. De 1983 a 1990, o Estado do Rio Grande do Sul, o único a não seguir as recomendações do

Programa Nacional de Controle da Tuberculose, acusou taxa de meningite de 3,2 /100.000 que não se alterou significativamente por todo o período considerado (41, 58).

Por isso a política de vacinar com BCG as crianças de baixa idade o mais precocemente possível, de preferência os recém-nascidos é recomendada aos países em desenvolvimento, estando integrada no Programa Ampliado de Imunização (PAI) (27, 83). A União Internacional contra a Tuberculose e Doenças Respiratórias recentemente também fez a mesma recomendação, enfatizando que a vacinação BCG deve ser aplicada na faixa até 14 anos de idade, mesmo trabalhando com margem de 40% a 70% (90). A O.M.S. recentemente recomendou a inclusão do BCG no programa de controle da tuberculose integrado nas ações de saúde da atenção primária (85).

Nos países em desenvolvimento surge na atualidade ponderável motivo para intensificar ainda mais a vacinação BCG devido à epidemia do HIV, pelo risco multiplicado das crianças contraírem tuberculose. O Programa Global de AIDS da O.M.S., do PAI e a UNICEF, recomendam vacinar com BCG o mais rapidamente as crianças HIV soropositivas assintomáticas (33, 84) e os filhos de mães infectadas com HIV, independente da resposta sorológica (33, 43, 44). Os países desenvolvidos que atingiram o limiar da eliminação da tuberculose praticamente suspenderam a vacinação BCG. Essa política começa a ser repensada. Na Suécia a prevalência tuberculosa nas crianças subiu 6 vezes ao cabo de 15 anos após a sus-

pensão do programa de vacinação BCG (61). Nesses países onde o risco de infecção tuberculosa está aumentando estuda-se incrementar o BCG nos grupos de risco, como comunicantes de doentes com SIDA, nos imigrantes provindos de países com prevalência elevada de infecção tuberculosa, nas comadas economicamente mais desprovidas e devido às micropidemias de tuberculose que estão se tornando mais frequentes. Em todas essas situações são as crianças as primeiras e principais vítimas seguidas dos adolescentes, que são mais receptivas ao *M. tuberculosis*, demandando proteção imunológica.

Revacinação

Os programas de vacinação BCG prevêm a revacinação como reforço da primo-infecção ou para restabelecer a imunidade quando se extinguiu. Não há dados concretos quanto ao tempo de duração da proteção conferida pelo BCG. Em cobaias vacinadas a imunidade pode sofrer enfraquecimento relativo porém persiste até a morte natural dos animais. Os estudos controlados indicam que no homem esse debilitamento seria mais lento, ao cabo de anos (23, 73). Em geral níveis válidos de proteção persistem por 10 a 15 anos.

Não há procedimentos práticos e simples para medir a imunidade. O modelo "in vitro" criado com a biologia molecular (será comentado no item seguinte) não se presta para operações rotineiras. A resposta positiva à PPD só traduz a existência de um estado de sensibilidade. Quando a sensibilidade a tuberculina se esvanece, pode persistir um estado latente no organismo, que pode ser

exaltado e detectado com o corpo bacilar integral, procedimento em que se baseia o BCG-Teste. Todavia a resposta positiva ou negativa dos organismos vacinados com BCG não informa sobre a resistência contra o *M. tuberculosis*. É substancial a demonstração experimental e clínica de que sensibilidade tuberculina e imunidade são fenômenos independentes e dissociáveis podendo não caminhar paralelamente. Assim a extinção da alergia tuberculínica num vacinado com BCG não significa necessariamente que a imunidade desapareceu. É farta a literatura, inclusive nacional, sobre o assunto, mas sua abordagem escapa dos objetivos deste artigo.

Face ao exposto, o critério para revacinação tem-se fundamentado mais em função dos dados epidemiológicos. O Nono Informe Técnico da O.M.S. (81) baseado em que a resposta imunitária dos lactentes é fraca e que não há certeza quanto à duração da proteção do BCG, recomendou a revacinação na idade escolar, argumentado ainda que essa política tem o mérito de prolongar e ou reforçar a imunidade antituberculosa até a idade da adolescência e dos jovens adultos, faixas etárias essas mais vulneráveis a desenvolver tuberculose ativa quando se infectam com *M. tuberculosis*. Logo depois a O.M.S. aduziu que nos países de alto risco de infecção tuberculosa, além da vacinação da população infantil, uma segunda vacinação deve ser administrada, sem prova tuberculínica prévia, antes da idade em que a prevalência da infecção atinja níveis ainda mais elevados (78). Assim, a época ideal para a revacinação é a idade escolar, dos 10 aos 12 anos, porque a proteção se

prolonga até adolescência, o que é muito conveniente pelos motivos expostos, sobretudo na América Latina. A revacinação na idade escolar oferece ainda a vantagem da facilidade operacional. A Organização Panamericana de Saúde advoga esse critério mas devido a grande evasão escolar nas idades acima citadas, aconselha revacinar logo na entrada, isto é, dos 6 aos 9 anos (51). No Brasil advoga-se a revacinação também aos 6 anos de idade no ingresso na escola primária, independente de prova tuberculínica prévia e da presença de cicatriz vacinal, tendo o procedimento ainda a vantagem de agir como vacinação primária para os que eventualmente não foram vacinados ao nascer (55). Com muita razão a Coordenação de Pneumologia Sanitária vem recomendando com empenho a inclusão sistemática da revacinação no programa da vacinação BCG, pelos motivos acima referidos, face à epidemiologia da tuberculose em nosso país, agora agravada com a entrada em cena do HIV. Grande número de países dos 5 continentes adotam a revacinação. Há meio século que Arlindo de Assis advogou a política de vacinação, como abordada no item anterior e neste, com ênfase na administração do BCG as crianças recém-nascidas primordialmente, e nos adolescentes (4). Seu apelo constante era "vacinar e revacinar eis a conduta que nos deve congregiar no futuro próximo; cabe a nós médicos divulgar a vacinação BCG" (5).

Em Busca de um BCG mais Potente

Com advento da biologia molecular as manipulações mais usadas pela engenharia genética consis-

tem no transporte por meio de vetores, como os plamídeos ou bacteriófagos temperados que não lisam as bactérias, de genes, epitopos e outros fragmentos do DNA de microrganismos, para inseri-los mais comumente no *E. coli*, onde são armazenados. Constitui-se desse modo os bancos ou bibliotecas de genomas. Esse material genético fica para ser estudado, codificado e clonado. Já estão praticamente codificados os genomas do *M. tuberculosis*, *M. bovis* BCG e *M. leprae* (14, 42, 72, 90). Os epitopos tem propriedades antigênicas produzindo anticorpos monoclonais altamente específicos e portanto muito importante para engenharia genética do BCG. Três são os principais objetivos na transformação genética do BCG; aumentar seu poder imunizante, estender seu poder protetor contra as reativações endógenas e reinfeções exógenas e torná-lo veículo de outras vacinas conferindo-lhe qualidade polivalente.

As tentativas de obtenção de vacina antituberculosa empregando apenas extratos antígenicos do BCG ou seus epitopos, resultaram infrutíferas. O próprio corpo integral do BCG morto, tem baixo poder imunológico (19, 35). Há evidência de que os epitopos imunizantes necessitam da conjugação de um adjuvante sendo este essencial para o procedimento da imunidade. O adjuvante é elaborado pela célula bacteriana. Parece ser essencial para o processo de proteção antituberculosa que esses epitopos sejam sintetizados ativamente com a participação conjugada do coadjuvante elaborado como parte integrante do processo (19, 28, 62). Esse mecanismo pode explicar porque o BCG

morto é menos efetivo para elaboração da imunidade antituberculosa (19). Há grande evidência que o coadjuvante seja uma proteína dimérica de 46 KDa, que algumas cepas de BCG secretam em maiores quantidades que outras, influenciando assim na potência protetora (1).

Se o adjuvante é proteínico, os epitopos imunizantes são da natureza polissacarídea. Há muita evidência que antígenos carboidratos participam no desencadeamento das respostas imunitárias mediadas por células (19,28,35). Um deles de grande poder ativador de macrófagos em animais e no homem, é constituído por arabinose, manose e galactose parecendo estar ligado a um peptide (21) e também possivelmente a lipídes (19,86). Esse polissacarídeo está em vias de ser sintetizado (19). Os antígenos proteínicos estão mais relacionados com as reações de hipersensibilidade dérmica. O PPD é apenas uma proteína purificada extraída da tuberculina. Esta ainda contém um glúcido que provoca reações de precipitação com soro de organismos infectados pelo *M. tuberculosis*.

Para aumentar o poder protetor do BCG, busca-se identificar o gene codificador da proteína dimérica 46KDa e inseri-lo no DNA do próprio BCG com o objetivo de criar uma cepa que a elabore em maior quantidade, aumentando sua capacidade protetora antituberculosa. Outro caminho em pauta é ele-

var o poder imunizante do BCG empregando anticorpos monoclonais específicos de seus próprios epitopos e do *M. tuberculosis* cepa H37 Rv. Essa cepa recombinante foi designada BCG-a. Um antígeno polipeptídico foi preparado baseado em seqüência de aminoácidos do BCG-a, sendo a nova cepa chamada BCG-a-P. Cobaias imunizadas com BCG-a-P desenvolvem reações imunológicas intensas de respostas celulares de proteção (49). Há perspectivas de desencadear estas últimas em organismos já infectados pelo *M. tuberculosis*, em que pese uma investigação experimental com essa cepa, não ter produzido resposta favorável (87). Construir um BCG recombinante de muito maior poder protetor, é factível com a inserção de genes codificadores de epitopos do *Mycobacterium microti*. Este também conhecido como bacilo de Wells ou volebacillus, é mais imunizante que o BCG, o que foi constatado no ensaio da Inglaterra, no qual ele foi administrado paralelamente a coorte de adolescentes. No cômputo final, o BCG conferiu 78% de proteção antituberculosa, e o *M. microti* mais de 80%. Contudo este último não é recomendado como vacina, devido as lesões locais que provoca e pelo desconhecimento de sua patogenicidade para o homem. O *M. microti* produz lesões num roedor selvagem "microtis agrestis", ocupa posição fenotípica entre *M. tuberculosis* e *M. bovis*, seu DNA

tem grande homologia com esses dois germes e seus extratos imunológicos têm padrão comum a eles; há tendência de integrá-lo no Complexo *M. tuberculosis* (6).

As investigações em curso para se construir um BCG recombinante com genes codificadores de epitopos imunizantes do *M. microti*, *M. tuberculosis* e provavelmente de mais outras microbactérias, abrem perspectivas promissoras da obtenção de cepa BCG muito mais potente do que atualmente se emprega e com capacidade de proteger não só contra a primo-infecção como contra os demais estágios da tuberculose.

Para avaliar os vários tipos de BCG geneticamente transformados não há necessidade dos estudos prospectivos epidemiológicos que levam anos para fornecer conclusões. A aferição do seu poder protetor e inclusive de epitopos imunizantes, pode ser feita por meio de células e linfócitos, clonadas, envolvidas no processo da imunidade antituberculosa. (21,30). Macrófagos e linfócitos T com linfocina inibidora do crescimento do *M. tuberculosis*, cultivados *in vitro* e postas em contato sob condições adequadas com o antígeno a ser avaliado, fornecem resposta rápida quanto à capacidade de impedir a multiplicação do *M. tuberculosis* e mesmo destruí-lo. (20,21). O método é valioso. Os testes podem ser medi-

dos e monitorados. Todavia é preciso cautela, pois nem sempre os resultados podem ser transferidos integralmente para expressar a proteção no organismo humano.

Como se disse no início desse item, a transferência de material genético de uma bactéria para outra, se opera por meio dos plasmídeos ou bacteriófagos, sendo estocados dentro do *E. coli* porque este oferece maiores facilidades de manipulação. Não obstante, só um germe, entre 1000 a 10000 unidades aceita o vetor. Nas micobactérias o problema é mais difícil devido à carapaça ceto-lipídica que constitui grande obstáculo à penetração de um vetor. Por isso a transformação genética do BCG exige técnica sofisticada e especial, que é abordada no item seguinte.

7 - Construção de um BCG Polivalente

Outro grande avanço com repercussão na estratégia geral das vacinações, é a construção de um BCG servindo de veículo para diversas vacinas. Desde logo surgiu a idéia de reforçar sua capacidade protetora, já existente contra hanseníase. Há largo espectro de homologia antigênica entre o *M. tuberculosis* e *M. leprae*. Na década dos anos 40 iniciaram-se pesquisas, inclusive entre nós, demonstrativas da capacidade do BCG, tornar os

indivíduos positivos à lepromina (reação de Mitsuda), mesmo os recém-nascidos (64). A resposta positiva à lepromina exprime forma de resistência à lepra lepromatosa.

Estudos efetuados ulteriormente, consignaram níveis diversos de proteção do BCG contra o *M. leprae*: em Uganda 80%, Malavii 45% a 60%, Nova Guiné 44%, Sul da Índia 24% a 30%, Burma 20% (8,28,29). Também aqui, fatores estranhos ao BCG devem ter influído na discrepância dos resultados, como sucedido nos estudos prospectivos relativos à proteção antituberculosa.

A proteção do BCG contra a hanseníase tem todas as chances de ser melhorada, não obstante não serem ainda conhecidos todos os antígenos envolvidos no processo imunológico, das micobactérias. Tratando-se de imunidade mediada por células, pesquisas sugerem que epitopos produzidos pelos linfócitos T e linfocinas tem larga participação no processo. Estando já clonado o genoma do *M. leprae*, o caminho para a identificação de todos os genes codificadores dos antígenos imunizantes, está aberto.

No estado atual dos conhecimentos há todo o interesse na construção de um BCG bivalente de alto poder protetor contra o *M. tuberculosis* e *M. leprae*. Na

Venezuela empregou-se uma mistura de BCG e *M. leprae* morto, com resultados animadores contra a lepra lepromatosa (17). Nos *M. tuberculosis* e *M. leprae* existem epitopos imunizantes produzindo proteção cruzada, e explora-se a possibilidade de identificar antígenos específicos ainda mais potentes, assim como a sintetização de hidrocarbonetos e peptídeos também específicos, para inserí-los no DNA e BCG, reforçando neste o poder protetor antileprótico (54); estes últimos estão sendo clonados para investigar sua estimulação às respostas das células T e macrófagos. Os que se revelam com maior poder imunogênico nas provas in vitro estão sendo inseridos no DNA e BCG (30). O banco do genoma do *M. leprae*, já constituído está servindo para alimentar essas pesquisas de construção de um BCG bivalente conferindo proteção contra as duas micobactérias responsáveis pelas duas doenças de maior significação epidemiológica: tuberculose e lepra.

O BCG presta-se muito bem com veículo para diversas vacinas. Há 30 anos que se demonstrou não haver qualquer inconveniente na administração simultânea de BCG com outras vacinas. O Programa Ampliado de Imunização recomenda a aplicação simultânea do BCG com a vacina oral antipoliomielite, e vacinas contra difteria, coqueluche, sa-

rampo e tétano (23,51,78,83).

Com a engenharia genética insere-se no DNA do BCG, elementos imunizantes do genoma de bactérias e vírus, agentes causais de várias doenças. Constrói-se assim um BCG polivalente.

A escolha do BCG como veículo multivacinal, alicerça-se nos seguintes dados fundamentais:

- Nos últimos 40 anos administraram-se 3 bilhões de doses de BCG; mais de 70% das crianças no mundo receberam essa vacina (8,28).

- É a vacina que tem a mais baixa incidência de efeitos indesejáveis sérios; extensa revisão da literatura consigna o baixo índice de 0,0004%. (45). Não produz complicações nas crianças HIV positivas, assintomáticas e é recomendada nos filhos de mães infectadas com esse vírus (44,60,84).

- É a única vacina, ao lado da vacina oral antipólio, recomendada à recém-nascidos.

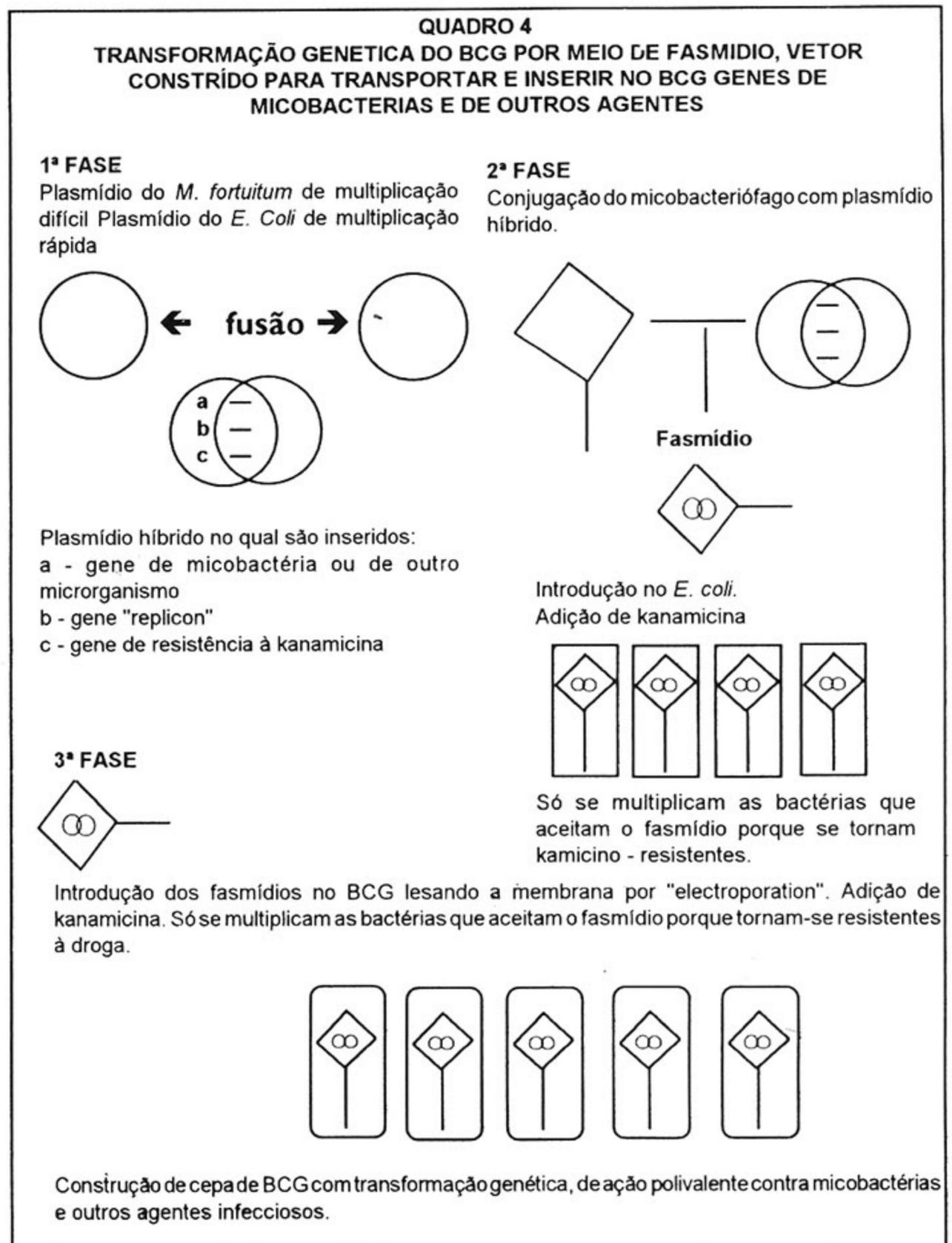
- Com uma só dose produz imunidade que se mantém por 10 a 15 anos.

- É o maior indutor de imunidade mediada por células.

Contudo não é fácil fabricar

um BCG transformado geneticamente. Isso porque como foi registrado no item anterior, a membrana Cero-lipídica da microbateria é extremamente refratária, obstaculizando a passagem de material estranho com plasmídios ou bacteriófagos veiculando material genético.

Para contornar essa dificuldade, no Departamento de Micro-biologia e Imunologia do Albert Einstein College of Medicine, N. York (7,8,46,90), engendrou-se procedimento engenhoso baseado fundamentalmente na construção do "fasmídio" que é a fusão do bacteriófago com o



plasmídio. O termo fasmídio é composto com o início da palavra fago e o final de plasmídio. Assim foi possível pela primeira vez introduzir genes estranhos numa micobactéria, no caso o BCG.

O único vetor capaz de introduzir DNA estranho nas micobactérias é o micobacteriófago. Conhecem-se relativamente poucos micobacteriófagos; têm a vantagem de permanecerem imutáveis mesmo que a micobactéria se torne resistente às drogas antimicobacterianas. Para inserir genes estranhos na micobactéria, mesmo transportado pelo micobacteriófago é preciso grande quantidade deles para aumentar as chances de êxito nessa operação de transferência. Faz-se portanto a fusão daquele com o plasmídio, seguindo-se a inserção no *E. coli*, que duplicando-se a cada 20 minutos, em poucas horas produz milhões de cópias, para se fazer então sua introdução no BCG. Dessa forma o material genético replica-se como plasmídio no *E. coli* e como fago no BCG. Em síntese é essa a operação com o fasmídio, que está sintetizada no quadro 4 e vai a seguir resumida em três fases: **Primeira fase** - usou-se o plasmídio de sigla pAL 5000 do *M. fortuitum*, bactéria esta de crescimento rápido; não obstante a multiplicação desse plasmídio não é fácil, razão porque foi feita sua hibridação com o plasmídio de sigla p/J666 de

E. coli, que é de replicação rápida. Nesse plasmídio híbrido inseriu-se o gene estranho a ser transportado, um gene "replicon" para ativar a replicação e o gene codificador da resistência à kanamicina para servir de marcador. **Segunda fase** - conjugação do plasmídio híbrido com o micobacteriófago; forma o fasmídio. Este é introduzido no *E. coli*. As unidades que aceitam o fasmídio tornam-se resistentes à Kanamicina (47). Esta droga é adicionada à cultura na qual só se multiplicam os genes contendo o fasmídio com o gene codificador da resistência à kanamicina. **Terceira fase** - transferência dos fasmídios para cultura de BCG. Para vencer a resistência da membrana cero-lipídica da micobactéria, emprega-se a técnica, em língua inglesa denominada "electroporation", pela qual o DNA é carregado eletricamente e a célula micobacteriana é submetida a potencial elétrico muito elevado, por rápidos períodos. A carapaça cero-lipídica sofre uma espécie de abrasão, facilitando a passagem de fasmídios que operarão a transformação genética do BCG. Aqui também se adiciona kanamicina ao meio de cultura, multiplicando-se somente as micobactérias que aceitam o fasmídio porque se tornaram resistentes à droga.

Compreende-se o alto significado da construção de cepas de BCG

de ação polivalente graças à engenharia genética.

Para construir um BCG multivalente, levará ainda longo tempo, porque será necessário primeiramente identificar quais os epitopos ou genes com maior propriedade imunogênica, de pelo menos cerca de uma dezena de bactérias e vírus, que serão escolhidos para serem inseridos no BCG e neste se expressarem. É um trabalho complexo e lento. Para obviar essa dificuldade no mesmo Departamento de Microbiologia da Escola Médica Albert Einstein, engendrou-se um modelo revolucionário que poderá em pouco tempo fornecer um BCG polivalente (7,8). Em última análise a operação consiste no seguinte:

- preparação de vetores plasmídios contendo em conjunto todos os genes dos agentes patogênicos escolhidos para se expressar no BCG

- inserção dos plasmídios, transformados em fasmídios, no BCG, pela técnica "eletroporation". Cada unidade da cultura expressará alguns ou um só gene ou epitopo do agente patogênico considerado. Todos os genes BCG em conjunto contém o total do genoma do referido agente.

- introdução de unidades de BCG no rato. Estes ulteriormente são

inoculados com doses letais do agente.

- sobrevivem somente os animais que desenvolveram imunidades efetiva contra o agente inoculado.

- das unidades de BCG cujos animais sobreviveram, os fasmídios serão recuperados, porque albergam o gene codificador do antígeno protetor, cuja estrutura será então facilmente identificada. Os autores consideram essa estratégia elegante e revolucionárias porque faz a clonagem dos genes codificadores dos antígenos imunizantes antes mesmo que sua estrutura seja identificada, representando enorme economia de trabalho e de tempo.

Pelo exposto até aqui, infere-se haver promissoras perspectivas da construção de cepas de BCG com maior potencial protetor contra a tuberculose e com espectro de imunização mais extenso protegendo os organismos já infectados com o *M. tuberculosis*, das reativações endógenas e reinfecções exógenas. Há também larga evidência do aumento da proteção do *M. leprae* e com largas possibilidades de extendê-las à outra micobactérias, especialmente as do *Complexo avium-intracelulares*.

Por fim há a auspiciosa perspectiva da obtenção de um BCG

como vacina universal. Indubitavelmente há ainda muito trabalho para concretização de uma vacina polivalente eficiente contra várias doenças que são problemas de saúde pública. A possibilidade de expressar no DNA do BCG genes codificadores de antígenos imunizantes de diversos agentes patogênicos abre os caminhos para uma vacina polivalente universal o que representará excepcional progresso no campo da epidemiologia.

Referências Bibliográficas:

- 1 - Aboud-Zeid C, Smith I, Grange JM et al. Subdivision of daughter strains of Bacille Calmette-Guerin (BCG) according to secreted protein patterns. J. Gen. Microbiol. 1986; 132:3047.
- 2 - Andrade Lec - Princípios de biologia molecular e suas aplicações em medicina. Rev. Ass. Med. Brasil. 1983; 39:175.
- 3 - Assis A. - Meio líquido para cultivo abundante do b. tuberculoso. O Hospital. 1944; 25:1.
- 4 - Assis A. - Ensinaamentos de dezessete anos (1927-1944) de vacinações BCG no Brasil. O Hospital. 1948;27:528.
- 5 - Assis A. - Reflexões sobre o combate à tuberculose no Brasil. O Hos-

pital. 1945;27:1045.

- 6 - Bergeys Manual Of Systematic Bacteriology. Vol. 2. Ed. Williams e Wilkins. Section 16. The Mycobacteria., 1986.
- 7 - Bloom BR - Guide de la biologie moléculaire des mycobactéries à l'intention du commun des mortels. Bull. Union Int. Tuberculose Mal. Respir. 1989;64:51 e An ordinary mortal's to the molecular biology of mycobacteria. Int. J. Leprosy and Mycobact. Dis. 1990;58:365.
- 8 - Bloom BR, JACOBS WR - New strategies for leprosy and tuberculosis and for development of bacillus Calmette-Guerin into a multivaccine vehicle. An. N. York Acad. Sci. 1990,155.
- 9 - Calmette A - La vaccination preventive contre la tuberculose par le BCG. Ed. Masson. Paris, 1927.
- 10 - Calmette A - L'infection bacillaire et la Tuberculose chez l'homme et chez animaux. Étude biologique et expérimentale; vaccination preventive. Ed. Masson. Paris, 1936.
- 11 - CALMETT A, GUERIN C - Surquelques propriétés du bacille Tuberculeux d'origine bovine, cultivé sur la bile de boeuf glycerinee. Compt. Rend. Acad. Sci. 1909;

149:716.

12 - Calmette A, Guerin C - Nouvelles recherches experimentales sur la vaccination des bovidés contre la Tuberculose et sur la sort des baccilles Tuberculeux dans l'organisme des vaccines. An. Inst. Pasteur 1913;24:36.

13 - Camargos PAM, Guimarães MDC, Antunes CMF Risk assessment for acquiring meningites Tuberculosis among children not vaccinated with BCG: a casecontrol study. Inn J. Epidemiol. 1988; 17:193.

14 - Cave MOK, Eisenach PF, McDermott JH et al. IS6110 conservation of sequences in the Mycobacterium tuberculosis complex and its utilization in DNA fingerprint. Mol. Cell. Probles, 1991;5:73.

15 - Clark-Curtis I E, Jacobs WR, Docherty MA et al. - Molecular analysis of DNA and construction of genomic libraries of Mycobacterium leprae/J. Bacterial, 1985;161:1093.

16 - Comstock GW, Livesay VT, Woolper SF - Evaluation of BCG vaccination among Puerto Rico children. Am. J. Public Health 1974;64:283.

17 - Convit J, Ulrich M, Aranzazun

et al. - The development of a vaccination model using two microorganism and its application in leprosy and leishmaniosis. Leprosy Rev. 1986;57 (sppl.2):263.

18 - Crawford J, Bates JH - Phage Typing of mycobacteria. In Kubica G. P., Wayne L G. The mycobacteria a sourcebook. Part A: Marcel Dekker, Inc. N. York, 1934.

19 - Crowle AJ - Immunization against tuberculosis: what kind of vaccine? Inf. Immunity 1988; 56:2769.

20 - Crowle AJ, Douvas GS, May MH. Natureza celular y molecular de la inmunidade contra la tuberculosis en el hombre Bol. Union Int. Tuberculosis 1983;58(1):75.

21 - Crowle AJ, May M.- Preliminary demonstration of human Tuberculoimmunity in vitro. Inf. Immunity 1981;31:453.

22 - Dam GH Ten - Études sur Sugets contacts pour tester l'efficacité de la vaccination par le BCG chez l'enfant. Bull Union Tuberculose Mal. Respir. 1987;62(3):68.

23 - Dam HG ten, Toman K, Hitze KL e al. - Estado actual de los conocimientos tecnicos sobre la inmunizacion contra la tuberculosis Unidad de Tuberculosis, Division de

Enfermedades Transmisibles. Documento Tecnico who/tb/76.104.

24 - Eisenach KDJ T, Bates JH - Repetitive DNA sequence as probe for Mycobacterium tuberculosis, J. Clin. Microbiol - 1988; 26:2240.

25 - Eisenach KD., Cave MD, Bates JH et al - Polymerase chain reaction amplification of a repetitive DNA sequence specific for Mycobacterium tuberculosis. Nucliec Acids Res. 1990;18:168.

26 - Engel HWB - Mycobacteriumage and phage typing. Ann. Microbiol, 1978;129a:75.

27 - ENSAIOS CONTROLADOS CLÁSSICOS DE BCG. - Bettag OL et al. Dis. chest 1964;45:503 - British Medical Research Council. Brit. Med. J. 1971;4:79, Bull Wld Health Org. 1972;64:381 - Comstock GW, Palmer CE, Amer. Rev. Respir. Dis. 1969;100:839. Fridmodt Moller J et al. Indian J. Tuberc. 1968;15:50 - Palmer CE et al. Amer. Rev. Tuberc. 1959;77:877 - Rosenthal SR et al. Pediatrics 1961;28:622 - Stein SC, Aronson JD. Amer. Rev. Tuberc. 1953;63:695.

28 - Expanded Programme on Immunization. Global Status Report. WHO Weekly Epidemiol. Rev. 1987;62:241.

- 29 - Fine PEM, BCG vaccination against tuberculosis and leprosy. *Brit. Med. J.* 1988;44:691..
- 30 - Fine PEM, PONNIGHAUS JM - Leprosy in Malawi. *Trans. Royal Soc. Tropical Med. Hyg.* 1988;82:810.
- 31 - Fine PEM, Rodrigues L.C. - Modern vaccines. *Mycobacterial diseases Lancet*, 1990;335:"1016.
- 32 - Galas D.J., Chandler M - Bacterial insertion sequences. In Berg D.E, Howe M M, Ed *Mobile DNA. Amer. Soc. Microbiol Washington* 1989.
- 33 - Gill PAJ, Jefreys DJ - Forensic application of DNA fingerprint. *Nature*, 1985;318:577.
- 34 - Global Programme on AIDS and Expander Programme on Immunization Joint Who/UNICEF. Statement on early immunization for HIV - infected children. *Wkly. Epidemiol.* 1989;64:48.
- 35 - Godfrey-Faussett P, Mortimer PR, Jenkins PA et al. Evidence of transmission of tuberculosis by DNA fingerprint *Brit. Med. J.* 1992;305:221.
- 36 - Grange JM - Molecular Biology: New hopes and challenges. *Tubercle* 1988,69:1.
- 37 - Grange JM - Recents développements en matière de biologie moléculaire des mycobactéries. *Bull Union Int. Tuberculose Mal. Respir.* 1990;65:20.
- 38 - Green EPMs, Tizardmt, Moss J et al. - Sequence and characteristics of IS 900, an insertion element identified in a Crnh's disease isolate of *M paratuberculosis*. *Nucleic Acids Res.* 1989;17:9063.
- 39 - Hank JA, Chan JL, Edwards ML et al. - Influence of the virulence of *Mycobacterium tuberculosis* on protection induced by bacille Calmette-Guerin in guinea pig 5. *Infect. Dis.* 1981;143:734.
- 40 - Hermans PWM, Soolinge D, Bik EM et al. - Insertion element IS 987 from *Mycobacterium bovis* BCG is located in a hot-spot integration region for insertion elements in *Mycobacterium tuberculosis* complex strains infirmunityy - 1991;59;2695.
- 41 - Hermans PWM, Soolingen D. Dale JW et al. Insertion element IS 986 from *Mycobacterium tuberculosis*. A useful tool for diagnosis and epidemiology of tuberculosis. *J. Clin. Microbiol.* 1990;28:2051.
- 42 - Hijjar MA - Epidemiologia da Tuberculose no Brasil. *Informe Epidemiológico do SUS.* 1992, Ano 1 (6):53.
- 43 - Jacobs WR, Tuckman M, Bloom. BR - Introduction of foreign DNA into mycobacteria using a stable fasmd. *Nature* 1987;327:532.
- 44 - Lallemands, Lallemand M, Cheynier D et al *Bacillus Calmette-Guerin* immunization in infants born to HIV-1 seropositive mothers. *AIDS*, 1991, 5:195.
- 45 - Lallemand Le Coeur S, Lallemand, Cheynier D et al. - *Bacillus Calmette-Guerin* immunization in infants to HIV-1 seropositive mother. *AIDS* 1992;5:195.
- 46 - Lotte A, Wasz-Hockert O, Poisson N et al *Seconde e'tude de LÚCTMR* sur les complications dues a la vaccination intradermique par le BCG, *Bull. U. Int. Tuberculose Mal. Respir.* 1988;63(2):50.
- 47 - Lugosi L, Jacobs WR, Boomer - Genetic Transformation of BCG *Tuberb*, 1989;70:159.
- 48 - Martini CJ, Timm J, Rauzier J et al *Transposition of an antibiotic resistance element in mycobacteria* *Nature* 1990;345:739.
- 49 - Mazurek GH, Cave MD, Eisenach KD et al. - Chromosomal DNA fingerprint patterns produced with IS 6110 as stain specific markers for epidemiologic study of Tuberculosis. *J. ClinMicrobiol.* 1991;29:2030.

- 50 - Minden P, Houghten RA, Sperar UR et al. A chemical synthesized peptide which ilicits humoral and cellular immune responce to mycobacterial antigens. *In* *Immunity*. 1986;53:560.
- 51 - Murray CJL, Styblo K, Rouizlon N. La tuberculose dans les pays en developpment: Importance, strategies de lutte et cout. *Bull. Union Inf. Tuberculose Mal. Respir.* 1990;65(1):6.
- 52 - Organização Panamericana de Saúde - Control de la Tuberculosis en América Latina - Washington, EUA - 1979.
- 53 - Otal I, Martin C, Levy Frebault W, et al. Restriction fragment lenght polymorphim analysis using IS 6110 as an epidemiological marker in tuberculosis. *J. Clin. Microbiol.* 1991;29:1252.
- 54 - Palmer CE, Long MW. - Effects of infection whith atypical mycobacteria on BCG vaccination and tuberculosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1966;94:553.
- 55 - Patarroyo ME, Parra CA, Pinella C et al. Immonogenic synthetic peptides against mycobacteria of potencial immuno-diagnostic and immunoprophylactie value. *Leprosy. Rev.* 1986;54. Suppi, 2:163.
- 56 - PERITOS EM BCG DO PROGRAMA DE PNEUMOLOGIA SANITÁRIA DO MINISTÉRIO DA SAÚDE - Informe Técnico sobre BCG - 4 set. 1992. Rio de Janeiro. Mineo.
- 57 - Prabhakar R, Venkatraman P, Vallishayee RS et al. - Virulence forguinea pigs of tuberole bacilli isolatec from the sputum of participant in the BCG trial, Cingleput District, South India. *Tubercle*, 1984;68:3.
- 58 - Premier Congres International DU BCE. Instituto Pasteur 12;23-VI,1948 Paris.
- 59 - PROGRAMA NACIONAL DE CONTROLE DA TUBERCULOSE - Reunião de Avaliação Operacional e Epidemiológica do PNCT na década de 80. Gerência Técnica de Pneumologia Sanitária. Centro de Referência Professor Hélio Fraga. Ministério da Saúde. Brasília 1992.
- 60 - REPORT OF THE TECHINICAL CONFERENCE FOR THE STUDY OF VACCINATION AGAINST TUBERCULOSIS BY MEANS OF BCG. Publications of the League of Nations (Health) 1958;3:1.
- 61 - Reyn CF, Clemens CJ, Mann JM - Human Immunodeficiency virus infection and routine childhood immunization. *Lancet*, 1987;set19:669.
- 62 - Romanus V - Tuberculosis in bacilus Calmette-Guerin immunized and inimmunized children Sweden: a ten-year evalvation following the cessation of general bacillus Calmette-Guerin Immunization of the newborn in 1945. *Pediatr. Inf. dis.T.* 1987;6:272.
- 63 - Rook G. Progress in the immunology of the mycobacterioses. *Clin. Exp. Immunol.* 1986;132:3047.
- 64 - Rosemberg J - Repercussões da biologia molecular na tuberculose. *J. Pneumologia*, 1993;19:25.
- 65 - Rosemberg J, Souza Campos N, AUN JN - Da relação imunobiologica entre tuberculose e lepra: 1 - ação positivante do BCG sobre o lepromino - reação. *Rev. Bras. Leprologia*, 1950;18:3. - Estado atual do conhecimento da inversão da reação de Mitsuda por efetito do BCG oral. *O Hospital* 1953;44:33 - Comparative study of the results of the lepromin test in subjects submitted to serial injection of Mitsuda's antigen and to oral BCG vaccination *Internat.J. Leprosy*, 1960;28:271.
- 66 - Schurmann P Kleischmidt Sauglinstuberkolose in Lubeck Patologia und Klinik der Lubercker Sauglinstuberkulose Erkrankungen. Ed. Verlag J. Springer, Berlin, 1935.
- 67 - Soolinger D, Hermans PWM, Petra EW et al. Ocurrence and stability of insertion sequences in Mycobacterium tuberculosis complex strains: evalvation of an insertion sequence - dependent DNA polimmor-physm as a tool int he epidemioloty of tuberculosis. *J. Clin. Microbiol.* 1991;29:2578.
- 68 - Smith PGS - Les études de castemoins concernant lèfficacite du BCG chez lènfant. *Bull. Union Inst. Tuberculose Mal. Respir.* 1987;62(3):62
- 69 - The Conference on European BCG Programmes. 8-12 setembro 1949. Copenhagen
- 70 - The International Tuberculosis Campaign - Second Annual Report junho 1949-junho 1950. Genebra.
- 71 - Thierry D, Brisson-Noel A, Ley-

- Frebaul TW et al.- Characterization of a Mycobacterium tuberculosis insertion sequence, IS 6110, and its application in diagnosis. J. Clin. Microbiol. 1990;28:2668.
- 72 - Thierry D, Cave KD, Eisenach JT. et al IS 6110 an IS-like element of Mycobacterium tuberculosis complex. Nucleic Acid Res. 1990;18:188.
- 73 - Thole Jer, Dauwerse HG, Das PK et al. - Cloning of Mycobacterium bovis BCG-DNA and expression of antigens in Escherichia coli. Inf. Immunity. 1985;50:800.
- 74 - Thipathy SP - L'essai sur la prevention par le BCG en Inde: quinze années de suivi. Bull. Union Int. Tuberculose Mal. Respir. 1987;62(3):59.
- 75 - Tuberculosis Prevention Trial - Trial of BCG vaccines in South India for tuberculosis prevention: first report - Bull World Health Orga. 1979;59:819.
- 76 - Watkins PC - Restriction fragment length polymorphism (RFLP) Application in human chromosome mapping and disease research. Biotechniques, 1988;6:310.
- 77 - Weil - Hallé B, Turpin R - Premier essais de vaccination antituberculeuse de l'enfant par le bacille Calmette-Guerin (BCG). Bull et Mem. Soc. Méd. Hôp. Paris; 1925;49:1589.
- 78 - WHO-Expert Committee on Biological Standardization - Selection of strain for a proposed replacement of the international reference preparation of BCG Vaccine. WHO/BS/69.956.-1969.
- 79 - WHO - Present knowledge of immunization against tuberculosis. WHO/TB/76.104 e WHO/TB/73/98.
- 80 - WHO-Division of Communicable Diseases - Present Knowledge of immunization against tuberculosis WHO/TB/76.104.
- 81 - WHO-Expert Committee on Biological Standardization. Eighteenth Report Geneva 1966, (WHO Technical Report Series nº 329).
- 82 - WHO - 9 Informe do Comitê de Expertos de la OMS en Tuberculosis série de informes técnicos 552 - Genebra - 1974.
- 83 - WHO - Vacunacion contra tuberculosis. Informe de um Grupo Científico ICMR/OMS. Série Informes Técnicos 651, 1980.
- 84 - WHO - Políticas de Vacunacion, com BCG. Informe de um Grupo de Estudo de la OMS. Série Informe Técnico 352.1980.
- 85 - WHO - Special Programme on AIDS and Expanded Programme on Immunization: Consultation on human immunodeficiency virus (HIV) and routine childhood immunization. WKLY, Epidemiol Res. 1987;62:297.
- 86 - WHO - Tuberculosis Control as an integral part of primary health case. Genebra 1988.
- 87 - WHO - EPI - Update. agosto 1989.
- 88 - Wiegeshaus EH, Smith DW - Evolution of the protective potency of new tuberculosis vaccines. Rev. Inf. Dis. 1989;11(supp. 2) S-484.
- 89 - Wunsch V - Os estudos de casos-controle na avaliação da eficácia de vacinas. A eficácia da vacina BCG. Dissertação de Mestrado, Fac. Medicina da USP, 1985.
- 90 - WUNSCH V, CASTILHO EA, RODRIGUES LC et al. Eficácia da vacinação BCG contra meningite tuberculosa: um estudo caso-controle em São Paulo, Brasil, Bull. WHO. 1990;68:69.
- 91 - Young RA, Bloom BR, Grosskinsk CM et al. - Dissection of Mycobacterium tuberculosis antigens using recombinant DNA. Proc. Acad. Sci. USA. 1955;82:2583.
- 92 - Zainuden ZF, Dale JW, Werret DJ - Polymorphic repetitive DNA sequences in Mycobacterium Tuberculosis detected with a gene probe from a Mycobacterium fortuitum plasmid. J. Gen., Microbiol. 1989;135:2347.

PULMÃO-RJ

A Revista de
Pneumologia do
Rio de Janeiro

Publique aqui a
sua experiência

Bronquiectasia

José Roberto Lapa e Silva

Pulmão-RJ. Vol. 4 - nº 1; 47 a 54, 1994

Introdução

Bronquiectasia é a resultante final de várias doenças caracterizadas por inflamação crônica persistente que levam à dilatação irreversível de um ou mais brônquios, geralmente associada à produção crônica de escarro purulento. Apesar desse fato, a maioria de casos de bronquiectasia não apresenta uma causa conhecida. Embora a prevalência das formas mais floridas associadas à bronquiectasia sacular tenha diminuído radicalmente nas últimas décadas, após a introdução da antibioticoterapia e da vacinação infantil contra doenças exantemáticas, ainda há uma morbidade significativa associada a uma forma de bronquiectasia mais difusa, do tipo cilíndrico, que afeta não-fumantes relativamente jovens e que pode progredir para cor pulmonale e morte.

A primeira descrição clínico-patológica da doença foi feita por René Laennec, o famoso médico francês, em seu tratado "De l'Auscultation Mediate ou Traité du Diagnostic des Malades des Poumons et du Coeur", publicado em 1819, que hoje é considerado o ponto de partida da Pneumologia como especialidade. Neste seu trabalho, além de descrever sua recente invenção de um instrumento tubular de madeira (o precursor do moderno estetoscópio), a ser usado como auxiliar na ausculta de ruídos cardíacos e respiratórios, ele

descreveu uma nova lesão orgânica caracterizada pela dilatação brônquica, até então desconhecida dos médicos. Na segunda edição de seu livro, saída em 1826, no ano de sua prematura morte por tuberculose, ele fez descrição mais detalhada acompanhada de correlações clínico-patológicas.

O termo "bronquiectasia" só foi introduzido em 1846 na tradução inglesa do livro de Hasse sobre doenças dos órgãos da circulação e respiração. Em 1896, Killian publicou o primeiro uso bem sucedido da broncoscopia e em 1907 os instrumentos e técnicas aperfeiçoados por Chevalier Jackson permitiram a retirada de corpos estranhos alojados nas vias aéreas e implicados no desenvolvimento da bronquiectasia também era usado então como suplemento da drenagem postural, auxiliando a aspiração de secreções respiratórias. Em 1901, Heidenhain na Alemanha relatou a primeira lobectomia parcial bem sucedida para tratamento de bronquiectasia, abrindo o campo do tratamento cirúrgico da doença. No entanto, o maior avanço no diagnóstico e tratamento da bronquiectasia veio em 1922 com a introdução da broncografia, a radiografia contrastada da árvore brônquica com óleo vegetal iodado (Lipiodol) por Sicard e Forestier. O método permitiu pela primeira vez o exame in vivo de lobos afetados e ajudou o planejamento cirúrgico, assim como o tratamento conservador.

As três décadas que se se-

guiram à introdução da broncografia podem ser consideradas como a Idade de Ouro do estudo da bronquiectasia, com a publicação de uma série de trabalhos clássicos cobrindo todos os aspectos principais da doença. Entretanto, o fim da Segunda Guerra Mundial trouxe um grande aumento no padrão de vida da população do Primeiro Mundo. A introdução da vacinação disseminada contra muitas doenças virais e bacterianas implicadas no desenvolvimento da bronquiectasia, o advento da quimioterapia contra a tuberculose e infecções bacterianas inespecíficas, e outros avanços levaram a um declínio tanto na incidência da doença quanto no interesse de médicos e cientistas pelo seu estudo. Desde o trabalho clássico de Whitwell em 1952, nenhum grande avanço na compreensão da patogênese da doença ocorreu até o início dos anos de 1980, quando houve um renovado interesse pela doença. A identificação de uma forma progressiva de bronquiectasia (Cole, 1984) que, apesar do acompanhamento mais cuidadoso era por vezes fatal, uma associação recentemente reconhecida entre bronquiectasia e bronquiolite obliterante em pacientes submetidos e transplante coração-pulmão ajudou a focalizar mais atenção sobre esta condição.

A prevalência mundial e local da doença em 1993 é desconhecida. A impressão geral é que desde os anos 1950 a doença decresceu dramaticamente no Primeiro Mundo. Isto propiciou um baixo índice de suspeição clínica e certamente um

baixo grau de diagnóstico (Cole, 1989). No entanto, a doença nunca deixou de ser um importante problema clínico no Terceiro Mundo.

Patologia da Bronquiectasia

Desde os dias de Laennec, bronquiectasia tem sido definida em bases morfológicas e o achado patológico de dilatação irreversível de um brônquio determina o diagnóstico final da condição. Em termos práticos, no entanto, a correlação clara entre as alterações patológicas e os achados radiológicos da bronquiectasia, descrita detalhadamente por Lynne Reid (1950), e mais recentemente o uso de tomografia computadorizada de alta resolução, tem permitido o manuseio da bronquiectasia sem a necessidade de se recorrer a estudos patológicos.

Desde os tempos de Laennec, a classificação da bronquiectasia obedeceu principalmente a critérios da forma da dilatação, com alguns autores propondo até cinco tipos. Em 1950, Lynne Reid simplificou estas classificações para três tipos básicos, ao correlacionar as alterações patológicas com os achados bronco-gráficos: cilíndrico, sacular ou cístico, e varicoso ou moriforme. Esta classificação, embora muito útil em termos práticos, não correlaciona a morfologia com possíveis etiologias ou alterações histopatológicas.

O estudo definitivo sobre a patologia da bronquiectasia foi publicado em 1952 por Whitwell. O autor concentrou-se na macropatologia e histopatologia e sua possível correlação com a etiopatogenia da condição. A grande série estudada, com 200 peças de ressecção consecutivas, das quais 180 foram

cuidadosamente investigadas patologicamente e 20 foram preparadas como moldes de neoprene, permitiram-lhe quantificar as principais alterações e agrupá-las de acordo com suas características principais. Uma das suas principais observações foi que bronquiectasia não é uma patológica única, mas um grupo de condições diferentes tendo em comum a dilatação brônquica irreversível. Ele considerava bronquiectasia como um processo inflamatório destrutivo, e também nisso ele estava adiante de seu tempo. A maioria dos casos em sua série foram classificados em três tipos de bronquiectasia: folicular, sacular, e atelectásica. Sua principal contribuição para a compreensão da patogenia da bronquiectasia foi a proposição de um novo subgrupo - a bronquiectasia folicular. Alguns autores tinham mencionado previamente a presença de folículos linfóides brônquicos em bronquiectasia, mas seu significado não tinha sido explorado. Ele também notou que o tecido linfóide era apenas parte de uma extensa inflamação mural. O quadro histopatológico básico da bronquiectasia folicular é de uma vascularização excessiva dos tecidos subepiteliais, que são mais espessos que o normal devido ao edema, a dilatação dos vasos, e agregação de células linfóides. O epitélio é geralmente colunar ciliado, com vários graus de ulceração e metaplasia escamosa. A infiltração inflamatória crônica é composta principalmente de plasmócitos e linfócitos, e os agregados linfóides têm o aspecto de folículos de gânglios linfáticos. Tecidos de suporte brônquico, como o tecido elástico, músculo liso e cartilagem estão afetados, as vezes extensamente, principalmente

próximo aos folículos. O tecido elástico é o primeiro a sofrer.

O segundo tipo descrito por Whitwell, bronquiectasia sacular, é bem reconhecido porque sua aparência anatômica e bronco-gráficas são muito similares. Uma de suas importantes observações sobre este tipo de bronquiectasia foi a presença de severas alterações inflamatórias no brônquio pré-sacular que, embora não bronquiectásico, exibe marcadas alterações histopatológicas. As paredes saculares mostram inflamação menos proeminente e são compostas por denso tecido fibroso que não contém fibras elásticas, músculo ou cartilagem.

O terceiro tipo foi denominado bronquiectasia atelectásica. Os achados patológicos eram variados, de inflamação moderada sem destruição de tecidos de sustentação a severas alterações inflamatórias e ulceração epitelial.

Evolução das Idéias sobre Etiopatogenia da Bronquiectasia

De todos os aspectos da bronquiectasia, sua patogênese é a que apresenta mais confusão e discórdia entre os estudiosos. Desde os dias de Laennec aos tempos modernos, idéias conflitantes de como a bronquiectasia se forma foram propostas por muitos autores. Laennec devotou apenas algumas linhas a este tema em seu tratado clássico. Ele aparentemente concebeu a chamada teoria da dilatação, pela qual a retenção de secreções levaria o brônquio a se dilatar. Ele aparentemente fazia alguma idéia sobre a chamada teoria da tração, a qual presume que a organização e resultante contração de exsudatos

parenquimatosos, que ocorrem em certos tipo de pneumonites, exerceriam uma tração permanente que levaria à dilatação de brônquios contíguos. Ainda no século XIX vários autores procuram desacreditar estas idéias.

Uma grande contribuição foi trazida por Whitwell em 1952. Ele não pode encontrar uma base patológica para a teoria da tração. Ele também afastou a possibilidade de que obstrução brônquica periférica e colapso alveolar por absorção pudessem provocar bronquiectasia, porque obstrução de brônquios periféricos sempre estava presente em casos de bronquiectasia folicular e sacular, mas o colapso estava ausente em 90% das amostras por ele examinadas. Whitwell relacionou o advento da bronquiectasia folicular à ocorrência de infecções virais ou bacterianas na infância, à seqüela de coqueluche, sarampo ou broncopneumonia. No caso da bronquiectasia sacular, ele combinou as alterações da "tração" e da "dilatação" para explicar o advento dos sacos. Inflamação persistente levaria à reposição das estruturas brônquicas originais por fibrose, com destruição dos tecidos de sustentação. Os sacos então se distenderiam por ação do pus retido, e sua pressão interna se elevaria pela oclusão parcial dos brônquios pré-saculares, resultando daí em dano permanente. Na patogênese da bronquiectasia atelectásica ele propôs um papel para fatores mecânicos, como a obstrução brônquica. Outra importante contribuição sugerindo o papel da obstrução e conseqüente infecção foi dada por Pinner e Tannenbergh, que induziram obstrução brônquica em coelhos e verificaram que só se desenvolvia bronquiectasia naqueles animais em

que a obstrução se acompanhava de infecção.

Idéias Modernas sobre a Patogênese da Bronquiectasia

Entre 1980 e 1984 uma nova hipótese para a patogênese da bronquiectasia foi proposta por Cole. Durante um período de cinco anos, ele observou mais de 300 pacientes que apresentavam produção diária de escarro infectado e cunhou o termo sépsis brônquica crônica para esta condição. Comprovou-se o diagnóstico de bronquiectasia em muitos destes pacientes e os dados clínicos oriundos deste grupo de casos era bastante intrigante: os pacientes eram relativamente jovens, com uma ligeira predominância de mulheres, a grande maioria era de não ou ex-fumantes, e freqüentemente tinham sinusite com descarga nasal posterior purulenta. Exame bacteriológico do escarro mostrava a presença de microorganismos relativamente avirulentos, como *Haemophilus influenzae* não-encapsulado. A maioria destes pacientes respondia à presença destes micróbios nas vias aéreas com uma exuberante resposta imune local e sistêmica, sendo que mais de 75% deles apresentavam níveis séricos elevados de pelo menos uma classe de imunoglobulinas. Ele conclui que estes pacientes, longe de apresentarem uma síndrome de deficiência imunitária clássica, estavam montando uma resposta imune apropriada a microorganismos normalmente ausentes no brônquio, ou mesmo uma resposta exagerada, se julgar pelo aparecimento de auto-anticorpos em alguns ou mesmo a associação com doenças auto-imunes. Um número considerável de pacientes apresentava uma forma progressiva da doença que levava à fibrose e retração pulmonar, e a cor

pulmonale e morte (Cole, 1980; 1984).

Baseado nestas observações, Cole discordou do dogma de que os microorganismos presentes nos brônquios afetados infectavam os pacientes de uma forma invasiva, como na pneumonia. Ele interrogou se os microorganismos nesta condição estavam de fato diretamente lesando o pulmão ou se dano era mediado indiretamente pela resposta inflamatória do hospedeiro contra os micróbios que colonizavam a árvore brônquica (Cole, 1984). Ele então propôs "hipótese do círculo vicioso", pela qual as lesões vistas na bronquiectasia seriam o resultado de uma seqüência de eventos biológicos mediados pelo hospedeiro o estimulados pelos micróbios colonizadores avirulentos que, embora pretendendo proteger a integridade dos pulmões contra insultos, de fato lesa o pulmão e embota seus mecanismos de defesa. Assim, a colonização crescente por microorganismos por seu turno provoca mais inflamação mediada pelo hospedeiro - e daí um "círculo vicioso" que tem como resultante o dano progressivo dos pulmões.

Esta hipótese pressupõe que um evento inicial compromete a primeira linha de defesa sino-brônquica, o "clearance" mucociliar, resultando em que o muco e microorganismos permaneçam no trato respiratório por um período mais longo que o normal (Cole, 1990). Este insulto inicial pode ser ambiental, aí incluídas as infecções, ou uma condição genética primária, ou mesmo um agente ambiental desencadeador sobre um pano de fundo genético.

Por muito tempo suspeitou-se que um episódio inicial de infecção estava associado com bronquiectasia. Grande número de pacientes relaciona o início de seus sintomas com um episódio severo de infecção viral ou bacteriana, freqüentemente nos primeiros anos de vida. Tais episódios poderiam lesar diretamente estruturas de suporte brônquico, como é bem exemplificado nos casos de bronquiectasia pós-tuberculose ou poderiam desencadear processos inflamatórios em pacientes suscetíveis, resultando em doença progressiva. Whitwell correlacionou o início da forma folicular de bronquiectasia a episódio prévio de sarampo, coqueluche ou pneumonia primária (Whitwell, 1952), e ressaltou sua semelhança histopatológica com algumas formas de infecções por adenovírus em animais. Becroft (1971) estudou a relação de uma epidemia de adenovírus com a emergência de bronquiectasia em um grupo de crianças na Nova Zelândia. Recentes estudos empregando hibridização *in situ* falharam em encontrar adenovírus em amostras de bronquiectasia (Hogg, Irving, Porter et al, 1989).

Cole (1990) descreveu pelo menos cinco maneiras pelas quais os microorganismos podem lesar diretamente o mecanismo de 'clearance' mucociliar. Elas podem contribuir tanto para o insulto inicial quanto para o agravamento de lesões prévias, com progresso das lesões: 1) Inibição da função ciliar por componentes bacterianos como os pigmentos fenazínicos da *Pseudomonas aeruginosa* ou pneumolisina do *Streptococcus pneumoniae*; 2) Efeitos tóxicos diretos por alguns componentes bacterianos levando à destruição do epitélio ciliado; 3)

Inibição do transporte de muco; 4) Inibição do transporte iônico no epitélio ciliado; 5) Estímulo à secreção de muco. Todas elas inviabilizam a primeira linha de defesa da árvore brônquica, o "clearance" mucociliar, induzindo uma espécie de obstrução funcional.

Em algumas condições genéticas o "clearance" mucociliar da árvore brônquica é prejudicado por um defeito de um componente particular deste mecanismo de defesa. As condições melhores estudadas são a discinesia ciliar primária e a fibrose cística.

Discinesia Ciliar Primária é uma desordem hereditária caracterizada por um defeito na estrutura na estrutura axonemal do cílio, levando à disfunção ciliar por todo o corpo. Em aproximadamente metade dos pacientes, o defeito ciliar está associado à bronquiectasia, sinusite, dextrocardia ou *situs inversus totalis*, que é conhecida como síndrome de kartagener. Os pacientes masculinos podem sofrer de infertilidade uma vez que a cauda do espermatozóide tem estrutura similar ao do cílio.

Fibrose Cística é anormalidade genética bem estudada, cujo gen responsável foi recentemente clonado (Rommens, Ianuzzi, Kerem et al, 1989). O quadro clínico é quase certamente causado por regulação anormal do transporte iônico na célula epitelial, que causa secreções muito viscosas nos tratos respiratório e gastrointestinal. O muco anormalmente viscoso impede o transporte mucociliar, e parece facilitar a colonização microbiana da árvore brônquica, particularmente por *Pseudomonas aeruginosa*, levando à bronquiectasia severa. No nasci-

mento os pacientes com a doença têm estruturas broncopulmonares praticamente normais, mas com a passagem do tempo uma grande proporção desenvolve bronquiectasia.

Outras condições capazes de gerar bronquiectasia: aspiração de corpo estranho seguido de sua impactação na árvore brônquica e outras obstruções mecânicas provadas por tumores endobrônquicos, como lipomas, teratomas e carcinomas. Todos os autores ressaltam, entretanto, que infecções superimpostas são essenciais para o subsequente desenvolvimento da anormalidade brônquica.

Parece claro que a associação de obstrução, gerada por defeito do mecanismo de "clearance" mucociliar, com infecção tem enorme importância para o desenvolvimento da bronquiectasia. Desde o trabalho experimental pioneiro de Tannenber e Pinner (1942) sabe-se que é possível se induzir bronquiectasia em animais de laboratório, através da combinação destes dois fatores, obstrução e infecção. Recentemente, Guerreiro, Lapa e Silva, Cole e outros desenvolveram um novo modelo experimental de bronquiectasia em ratos, através da ligação parcial do brônquio seguida de injeção de *Pseudomonas aeruginosa* (Lapa e Silva et al, 1989; 1993).

A "hipótese do círculo vicioso" sugere que a falha em se eliminar as bactérias alojadas na árvore brônquica pelos mecanismos descritos anteriormente facilita a colonização dos brônquios pelos microorganismos. Esta carga bacteriana estimula uma resposta inflamatória do hospedeiro, que no entanto é incapaz de eliminar os micróbios e assim

se torna crônica, levando a mais lesão, que tende a se tornar permanente, não apenas no brônquio como nos tecidos pulmonares que rodeiam os brônquios afetados. Assim, Cole (1984) propôs que as reações inflamatórias promovidas pelo hospedeiro são uma parte integral da cadeia de eventos que levam ao aparecimento da bronquiectasia. O componente inespecífico da inflamação foi bastante estudado na última década. A base para a compreensão deste componente é o fato de que substâncias de origem microbiana mas também originárias da resposta inflamatória do hospedeiro, como o C5a, têm a capacidade de atrair neutrófilos polimorfonucleares para os locais de inflamação. Bronquiectasia é freqüentemente associada com a produção pelo paciente de grandes quantidades de esputo, geralmente purulento, que representa os restos de neutrófilos atraídos para o lúmen brônquico. Este intenso tráfico de neutrófilos para os locais de bronquiectasia severa foi demonstrado através da marcação radioativa com índio-111 de células colhidas do paciente. Reinjetando-se as células no paciente e seguindo-se o seu fluxo através de cintilografia, verificou-se que nas primeiras 24 horas mais de 50% dos neutrófilos marcados circulam pelas áreas de bronquiectasia e são eliminados pelo escarro (Currie, Peters, George et al, 1988). Para realizarem seu papel de fagócitos profissionais, os neutrófilos possuem um número de potentes enzimas proteolíticas e geram uma variedade de radicais de oxigênio. Presumivelmente apenas uma pequena quantidade destes agentes liberados por cada célula seria necessária para produzir dano severo no tecido do hospedeiro, tendo em vista o grande tráfico celular en-

volvido.

Uma destas enzimas proteolíticas melhor estudadas é a elastase neutrofílica. Ela é capaz de produzir hiperplasia de glândulas mucosas em animais, lesão do epitélio, redução da freqüência de batimento ciliar.

Estes efeitos podem ser abolidos pela adição de um inibidor específico da enzima. O fato de que atividade da elastase neutrofílica pode ser encontrada no escarro de pacientes com bronquiectasia levou autores a sugerir que esta enzima é o mais importante fator patogênico na bronquiectasia. O achado aumentado de produtos de degradação de elastina no escarro de pacientes com fibrose cística também foi considerada evidência do papel destacado desta enzima.

O estudo dos componentes imunológicos envolvidos na gênese da bronquiectasia mereceu menos atenção dos pesquisadores. A associação de sinobronquiectasia em pacientes com diferentes formas de imunodeficiências fez com que estas deficiências fossem consideradas importante fator etiológico. No entanto, na longa série de Cole, apenas uma pequena proporção de pacientes apresentava a associação. Pelo contrário, diversos pesquisadores ressaltam a associação de bronquiectasia com níveis séricos elevados de imunoglobulinas de diversas classes. Também a nível da mucosa brônquica, foi constatado um número elevado de células produtoras de IgA e outras classes. Estudos recentes publicados por este autor mostraram que, a nível de mucosa brônquica de áreas afetadas por bronquiectasia, há intensa infiltração de linfócitos-T e

macrófagos, com evidências de ativação celular, sugerindo que uma intensa reação imunitária se desenvolve nas áreas afetadas, ao lado da reação inespecífica descrita acima (Lapa e Silva, 1991). Tal reação foi também comprovada em um modelo experimental de bronquiectasia, em que pôde-se mostrar o envolvimento do componente celular de resposta imune no desenvolvimento das lesões de bronquiectasia experimental (Lapa e Silva et al, 1989; 1993). Tais fatos reforçaram a hipótese do "círculo vicioso", ao mostrarem que a intensa reação imunitária presente nos brônquios afetados também pode contribuir para o desenvolvimento da doença.

Etiologia

A despeito dos avanços recentes no estudo da bronquiectasia, a grande maioria dos pacientes, cerca de 70% em algumas séries, não apresentam uma causa clara para o desenvolvimento da doença, sendo daí classificados como idiopáticos. Nos restantes, algumas causas podem ser determinadas. Uma pequena percentagem de casos é congênita, por deficiência de elementos da parede brônquica, como é o caso da síndrome de Williams-Campbell, devido à deficiência da cartilagem brônquica. Alguns casos são associados a outros defeitos congênitos, incluindo cardiopatias, cifoescolioses, etc. O equivalente adulto da deficiência de cartilagem brônquica é a síndrome de Mounier-Kuhn ou traqueobroncomegalia.

As principais causas de bronquiectasia adquiridas são: obstrução brônquica mecânica intrínseca (corpo estranho, muco inspissado, estenose pós-tuberculosa, tumores) ou extrínseca (gânglios linfáticos, tu-

mores); pneumonite inflamatória por aspiração (gástrica, cáustica) ou inalação (gases quentes ou cáusticos, drogas); doenças granulomatosas ou fibrogênicas (tuberculose, sarcoidose, alveolite fibrosante); hiper-resposta imunológica (aspergilose broncopulmonar alérgica, transplante de pulmão), deficiência imunológica primária (pan-hipogamaglobulinemia ou deficiências seletivas de imunoglobulinas) ou secundária (doenças malignas); defeitos genéticos do "clearance" mucociliar (discinésia ciliar primária, fibrose cística) ou adquirida (síndrome de Young, discinésias ciliares secundárias à asma, tóxicos, etc); lesão pós-infecciosa.

Diagnóstico

Deve-se suspeitar de bronquiectasia sempre que o paciente se queixar de produção exagerada e persistente de escarro mucopurulento ou francamente purulento durante a maior parte do ano, principalmente se se tratar de um não-fumante. Muitos pacientes contam uma história de início dos sintomas a partir de uma infecção respiratória do tipo viral. Muitos deles se queixam de dispnéia e sibilância associados a sintomas das vias aéreas superiores como rinorréia, freqüentemente purulenta, caracterizando um quadro de sinusite crônica. Grande parte dos pacientes queixam-se de que, no início de seus males, apresentavam expectoração mucóide, que se tornava purulenta após episódios de infecção respiratória alta ("a gripe desce para o peito"). Outra queixa freqüente é astenia, às vezes muito intensa. Episódios de escarro sangüinolento ou de franca hemoptise são também comuns. Dor plurífica, febre recorrente devem levantar a suspeição da doença, principalmente se associa-

das a condensações pneumônicas num sítio fixo. As formas mais grosseiras de bronquiectasia vistas no passado, caracterizadas por halitose, produção de enormes quantidades de escarro fétido, baqueteamento digital são cada vez mais raros. O exame clínico da maioria dos pacientes atuais é relativamente pobre, com estertores crepitantes e alguns sibilos.

Diagnóstico por imagem - a telerradiografia de tórax postero-anterior e lateral pode dar algumas indicações do diagnóstico de bronquiectasia. As formas mais avançadas de bronquiectasia sacular podem mostrar imagens císticas com paredes espessas e nível hidroaéreo. Já a forma cilíndrica é mais difícil de caracterizar. Pode-se suspeitar da presença desta forma quando há perda de volume com empilhamento dos vasos pulmonares em uma determinada área.

Até alguns anos atrás, o meio diagnóstico mais preciso de bronquiectasia consistia no exame contrastado da árvore brônquica usando-se um contraste aquoso, a broncofráfia. Seja através de introdução de catéter pela faringe ou pelo canal de aspiração do broncofibroscópio, este método permite um diagnóstico de precisão quanto à forma e distribuição das lesões, mas é desagradável para o paciente. Nos últimos anos, o aperfeiçoamento da tomografia computadorizada de alta resolução, com o uso de cortes finos, permitiu o diagnóstico de bronquiectasia por um método não-invasivo. Os dois métodos, no entanto, devem ser considerados complementares, visto que, se associados, permitem um diagnóstico mais preciso em praticamente todos os casos.

Exame bacteriológico do escarro - a presença de microorganismos colonizando as vias aéreas é um importante elemento para o diagnóstico. Deve-se pesquisar a presença de *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa*, presentes em grande parte dos casos. Não se deve excluir o diagnóstico de tuberculose, e a pesquisa de bacilos álcool-ácido resistentes deve ser sempre efetuada.

Provas de função pulmonar - a grande maioria dos pacientes apresenta obstrução expiratória e alçaponamento aéreo. Mais raramente um quadro restritivo pode ser visto. Uma boa parte dos pacientes apresenta um grau significativo de reversibilidade da obstrução após teste farmacodinâmico e também hiper-reatividade brônquica aos testes de provocação com histamina ou metacolina.

Uma vez estabelecida a presença de bronquiectasia, todo esforço deve se concentrar no esclarecimento da causa da doença. Isto posto, deve-se levar em conta que cerca de 70% dos casos de bronquiectasia são idiopáticos, mesmo após profunda investigação. Um estudo mínimo deve incluir, além dos exames já realizados para o estabelecimento do diagnóstico (que também podem dar pista quanto à causa), dosagem de imunoglobulinas séricas, para investigar hipogamaglobulinemias, testes cutâneos e pesquisa de precipitinas para *Aspergillus*, para investigar aspergilose broncopulmonar alérgica, iontoforese do suor, para investigar fibrose cística, e "clearance" mucociliar nasal pelo teste de sacarina, para investigar defei-

tos do "clearance" como na discinésia ciliar primária. Deve-se também investigar se há indícios de progressão da doença. Isto pode ser feito através de estudo comparativo entre radiografias de tórax e provas de função pulmonar de épocas distintas.

Tratamento

O tratamento na maioria dos casos será médico, visto que a indicação cirúrgica estará restrita a um número pequeno de casos. O controle, portanto, dos sintomas, a melhora da qualidade de vida dos pacientes e a prevenção da progressão da doença devem ser os objetivos do tratamento médico. Os pacientes devem ser vistos regularmente e o plano terapêutico reavaliado para se adequar aos objetivos acima.

O tratamento clínico deve incluir a resolução de possíveis causas envolvidas na gênese da doença, como a retirada de corpo estranho intrabrônquico ou de tampões mucosos, tratamento de aspiração gástrica crônica, aspergilose broncopulmonar alérgica, hipogamaglobulinemia, etc.

O alívio dos sintomas deve ser feito por uma combinação de terapias. Uma das mais importantes é a cinesioterapia respiratória, em que a drenagem postural se destaca como a mais importante. O paciente deve ser treinado por especialista para realizar drenagens posturais pelo menos duas vezes por dia, associados à tosse profunda e manobras exalatórias forçadas. Em casos avançados ou de exacerbação, a cinesioterapia deve ser assistida por especialista e associada a outras manobras, como a tapotagem, inaloterapia, etc.

O uso de broncodilatadores deve ser introduzido naqueles pacientes com evidências funcionais de obstrução reversível, mas mesmo os pacientes sem evidência de obstrução podem se beneficiar, através de efeitos destas drogas sobre o "clearance" mucociliar.

Corticosteróides podem trazer grandes benefícios sintomáticos, especialmente nos casos mais avançados ou com exacerbações frequentes. Tanto por seus efeitos broncodilatadores como por seus efeitos anti-inflamatórios, estes fármacos podem ser introduzidos precocemente nos esquemas terapêuticos. A administração de corticóides inaláveis representa um meio eficaz e seguro de uso destas drogas.

O mucolíticos, principalmente os de última geração, como os anti-DNAase, podem ter um importante papel, por favorecerem o "clearance" mucociliar.

A antibioticoterapia é um das mais potentes armas no tratamento da bronquiectasia. Como a imensa maioria dos pacientes apresenta colonização brônquica por germes, o uso de antibióticos se destaca principalmente no tratamento das exacerbações. Alguns pacientes, no entanto, podem necessitar de uso constante de antibióticos, através de um regime rotatório. O objetivo seria de reduzir a carga bacteriana intrabrônquica e com isto reduzir a resposta inflamatória do hospedeiro, responsável pela progressão das lesões. Ao se planejar um esquema antibiótico, deve-se ter em mente que, por diversas razões poderá haver um acesso dificultado de drogas às áreas afetadas. A árvore brônquica na

doença encontra-se fibrosada, as secreções são espessas, tudo podendo levar a um impedimento de acesso do antibiótico à área de colonização bacteriana. A dose, portanto, deve ser alta, de modo a assegurar uma concentração bactericida a nível das lesões.

Deve-se sempre se tomar em conta o tipo de bactéria, presentes no sítio das lesões. No caso do *Haemophilus*, a amoxicilina é uma boa opção, e em alguns casos se preconiza uso de doses como 3 g BID. No caso do *Pseudomonas*, o uso de ciprofloxacina pode ser eficaz para o tratamento, principalmente das exacerbações.

O uso da droga por aerossol pode representar uma importante opção quando o uso oral ou parenteral não obtém os efeitos desejados. A frequência da antibioticoterapia depende da rapidez do retorno do escarro purulento. Em alguns pacientes, isso somente ocorre após infecções virais, mas em outros, poderá retornar apenas alguns dias após a interrupção do antibiótico.

Conduta Cirúrgica

A ressecção cirúrgica da área pulmonar afetada por bronquiectasia representa o único recurso curativo para a enfermidade. A experiência acumulada em quase um século da ressecção de bronquiectasia mostra que entre 50 e 75% dos pacientes apresentam uma grande melhora após a ressecção. A indicação de cirurgia deve-se restringir aos casos com formas bem localizadas. Um exame rigoroso da árvore brônquica deve ser realizado com a finalidade de se excluir outras áreas afetadas. Também devem-se excluir causas

subjacentes que poderiam determinar o aparecimento de bronquiectasia após a ressecção. Os melhores resultados são obtidos em pacientes com formas localizadas, moderadamente severas, em pacientes abaixo de 40 anos, com boa função pulmonar.

Nos países mais avançados, propõe-se hoje o transplante pulmonar para casos de doenças difusas, sem uma causa subjacente que pudesse afetar o órgão transplantado e em condições gerais que permitissem este tratamento heróico.

Referências Bibliográficas

1. Becroft DMD. Bronchiolitis obliterans, bronchiectasis, and other sequelae of adenovirus type 21 in young children. *J. Clin. Pathol.* 1971; 24:72-82.
2. Cole PJ. Recurrent bronchial infections and bronchiectasis, In: Bellingham AJ. *Advanced Medicine* 16. Royal College of Physicians of London. London, Pitman Medical, 1980, pp 289-296.
3. Cole PJ. A new look at the pathogenesis and management of persistent bronchial sepsis: a "vicious circle" hypothesis and its logical therapeutic connotations. In: Davies RJ, ed. *Strategies for the Management of Chronic Bronchial Sepsis*. Oxford, The Medicine Publishing Foundation, 1984, pp 1-20.
4. Cole PJ. Host - Microbial interactions in chronic respiratory disease. In: Reeves D, Geddes A, eds. *Recent Advances in Infection* 3. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1989, pp 141-151.
5. Cole PJ. Bronchiectasis. In: Brewis RAL, Gibson GJ, Geddes DM, eds. *Respiratory Medicine*. London,

Bailliere Tynhall, 1990, pp 726-759.

6. Currie DC, Peters AM, George P, Lavender JP, Saverymattu SH, Needham SG, Dhillon DP, Cole PJ. Indium-111-labelled granulocyte accumulation in respiratory tract of patients with bronchiectasis. *Lancet* 1987; i: 1335-1339.
7. Hogg JC, Irving WL, Porter H, Evans, Dunnill MS, Fleming K. *In situ* hybridization studies of adenoviral infections of the lung and their relationship to follicular bronchiectasis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 139:1531-1535.
8. Lapa a Silva JR. Acquired immune responses in the lung: their relevance to bronchiectasis. London, Ph.D. Thesis, University of London, 1991, pp. 1-278.
9. Lapa e Silva JR, Guerreiro D, Noble B, Poulter LW, Cole PJ. Immunopathology of experimental bronchiectasis. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1989; 1:297-304.
10. Lapa e Silva JR; Jones JAM, Cole PJ, Poulter LW. The immunological component of the cellular inflammatory infiltrate in bronchiectasis. *Thorax* 1989; 44:668-73.
11. Lapa e Silva JR, Gueirreiro D, Munro NC, Poulter LW, Cole PJ. Immunopathology of chronic bronchial inflammation: contribution of animal models. In: Tarayre JP, Vargafting B, Carilla E, eds. *New Concepts in Asthma*. London, MacMillan Press, 1993, pp. 266-279.
12. Reid LM. Reduction of bronchial subdivisions in bronchiectasis. *Thorax* 1950; 5:233-247. Rommens JM, Ianuzzi MC, Kerem BS, Drumm ML, Melmer G, Dean M, Rozmahel R, Cole JL, Kennedy D, Hidara N, Zsiga

M, Buchwald M, Riordam JR, Tsui LC, Collins FS. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science* 1989; 245:1045-1065.

13. Tannanberg J. Pinner M. Atelectasis and bronchiectasis. An experimental study concerning their relationship. *J. Thor. Surg.* 1942; 11:571-616.

14. Whitwell F. A study of the pathology and pathogenesis os bronchiectasis. *Thorax* 1952; 7:213-299.

Cigarro?

**Apague
esta
Idéia!**

Obrigado

Pulmão-RJ

Tumor Carcinóide

Alexandre Pinto Cardoso 1
Wilza Claudia dos Anjos 2

1. Professor Adjunto da F. Medicina da UFRJ
- Chefe Serviço Pneumologia da HUCFF-
UFRJ

2. Residente R3 do HUCFF/UFRJ

Pulmão-RJ. Vol. 4 - nº 1; 55 a 57, 1994

Resumo:

Os tumores carcinóides atual denominação dos adenomas brônquicos, correspondem a 1-5% de todas as neoplasias pulmonares primárias, sendo seu comportamento maligno associado a invasão local, metastases. Relatamos um caso, em que a apresentação clínica relacionava-se ao crescimento infra-luminal de um tumor periférico com imagem endoscópica bastante sugestiva do diagnóstico histológico de um tumor carcinóide.

Palavra-chave: tumor carcinóide. Adenoma brônquico. Broncofibroscopia.

Introdução

Os tumores carcinóides correspondem aproximadamente 1-5% de todas as neoplasias pulmonares primárias; não tendo associação com o tabagismo ou exposição a outros carcinógenos. O presente relato de caso tem o objetivo de discutir as principais características patológicas, clínicas e radiológicas; ressaltando o papel da broncofibroscopia no diagnóstico deste tipo de neoplasia.

Relato de Caso

Homem, branco, 60 anos, viúvo, pedreiro, natural de Pernambuco, evoluindo há 3 meses com febre não aferida associada a emagrecimento (7kg em 1 semana). Após uso de penicilina procaína por doze dias, notou melhora significativa exceto por persistência de tosse seca e da imagem radiológica de hipotransparência não homogênea no lobo inferior esquerdo do (Figura 1). Antecedentes de três pneumonias nos últimos dois anos sem documentação radiológica,

tabagismo 80 maços/ano e estilismo.

O exame físico demonstrava diminuição universal do murmúrio vesicular. Realizadas baciloscopia e pesquisa de células neoplásicas no escarro que foram negativas. Submetido a broncofibroscopia que evidenciou lesão vegetante de superfície lisa e mucosa intacta, vermelho-vinhosa, no segmento basal posterior do lobo inferior esquerdo (Figura 2). As biópsias feitas sem sangramento significativo, tiveram sua análise

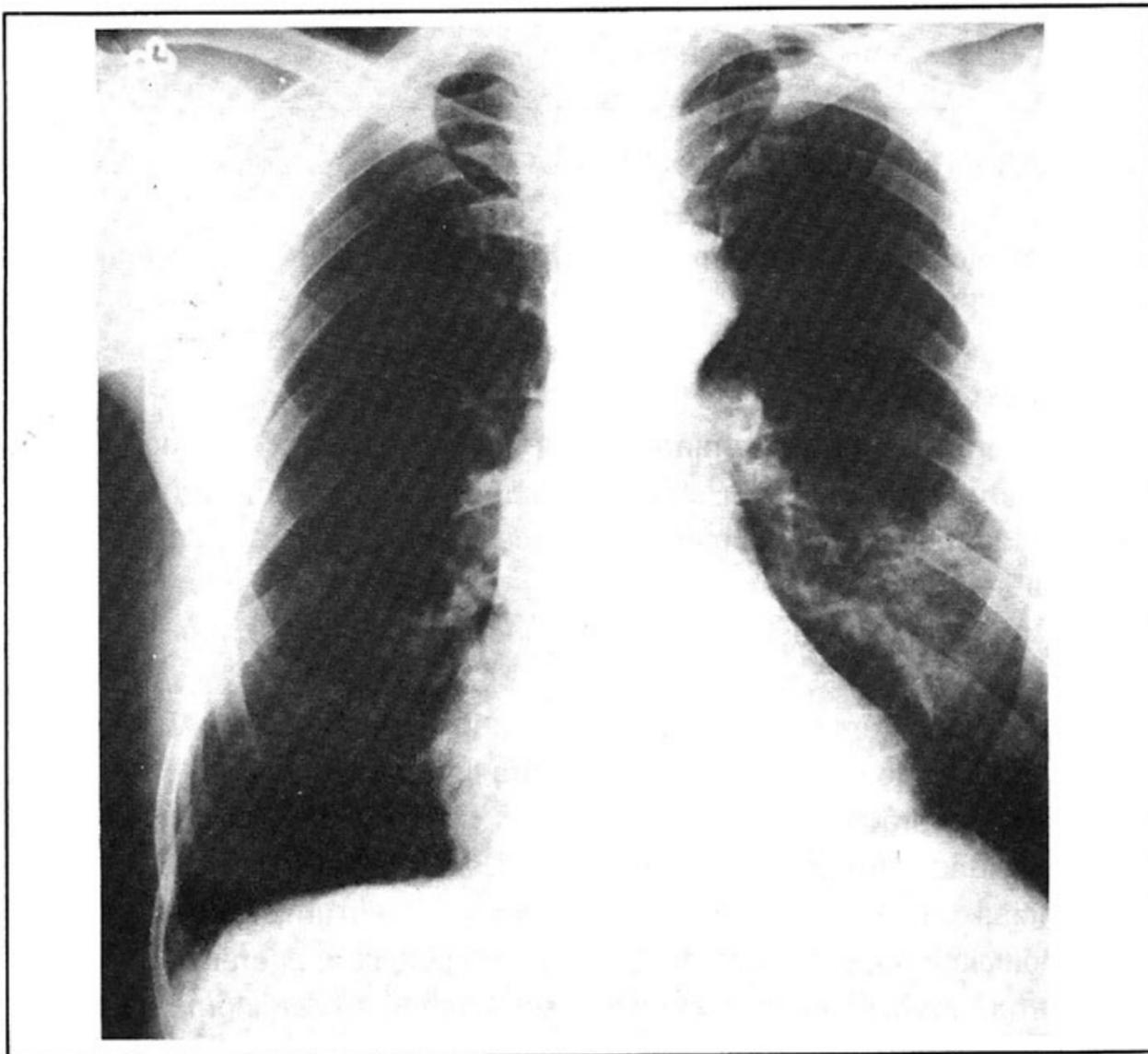


Figura 1 A - Telerradiografia de tórax PA



Figura 1 B - Telerradiografia de Tórax - Perfil

histopatológica compatível com tumor carcinóide (Figura 3).

Discussão:

Anteriormente denominados adenomas brônquicos por serem considerados benignos; os carcinóides devido a seu potencial para invasão local e metástase a distância para linfonodos, fígado, osso e adrenais, são tidos como tumores malignos. São neoplasias de crescimento lento do tipo neuroendócrina tanto em vista sua capacidade de sintetizar várias substâncias químicas (amilase, bombesina, calcitonina, etc.) encontradas no sistema nervoso central e células epiteliais de diversos órgãos.

Os tumores carcinóides, em sua

maioria, localizam-se em brônquio de grande calibre (10% em brônquio fonte e 90% em brônquio lobar), sendo que, em 15% dos casos, os brônquios segmentares são acometidos. Comumente são massas únicas bem delimitadas que ocluem parcial ou totalmente a luz brônquica. Preservando a mucosa subjacente. Dez por cento dos pacientes têm extensão extra-brônquica, sendo que 15% destes são para linfonodos.

A apresentação anatomo-patológica tem um espectro que varia de um polo bem diferenciado a outro semelhante ao carcinoma de pequenas células. O primeiro abrange 90% de todos os carcinóides que são chamados de típicos e compostos por

células poligonais pequenas bem organizadas com citoplasma claro, eosinofílico abundante e núcleo oval com cromatina finamente granular. Neste tipo, as metástases ocorrem em apenas 5%. O outro polo corresponde a um tumor com células com citoplasma raro e pleomórfico, núcleo hiper cromático, com várias figuras mitóticas e áreas de necrose; sendo comuns as metástases.

Observa-se predomínio da incidência destes tumores na faixa etária entre os 30 e 40 anos sem disparidade entre sexos. Os primeiros sintomas estão relacionados ao crescimento local endobrônquico, entre eles: tosse persistente, hemoptise, infecção e atelectasia; entretanto, pode-se encontrar um paciente assintomático com achado de um nódulo pulmonar periférico. A síndrome carcinóide (rash cutâneo, sibilância torácica, diarreia crônica e em fases avançadas, doença valvular) ou outras síndromes paraneoplásicas são raras a menos que exista extensa metástase à distância.

Radiologicamente, a incidência pósterio-anterior (PA) demonstra alterações em 75% das vezes; sendo 15% caracterizadas como nódulo pulmonar solitário e 60% massa central, pneumonia obstrutiva e perda de volume. A broncofibroscopia não só estabelece a presença de tumor como permite a suspeita diagnóstica de seu tipo histológico. A partir do aspecto endoscópico. A lesão endobrônquica pode ser central ou periférica, arredondada com coloração

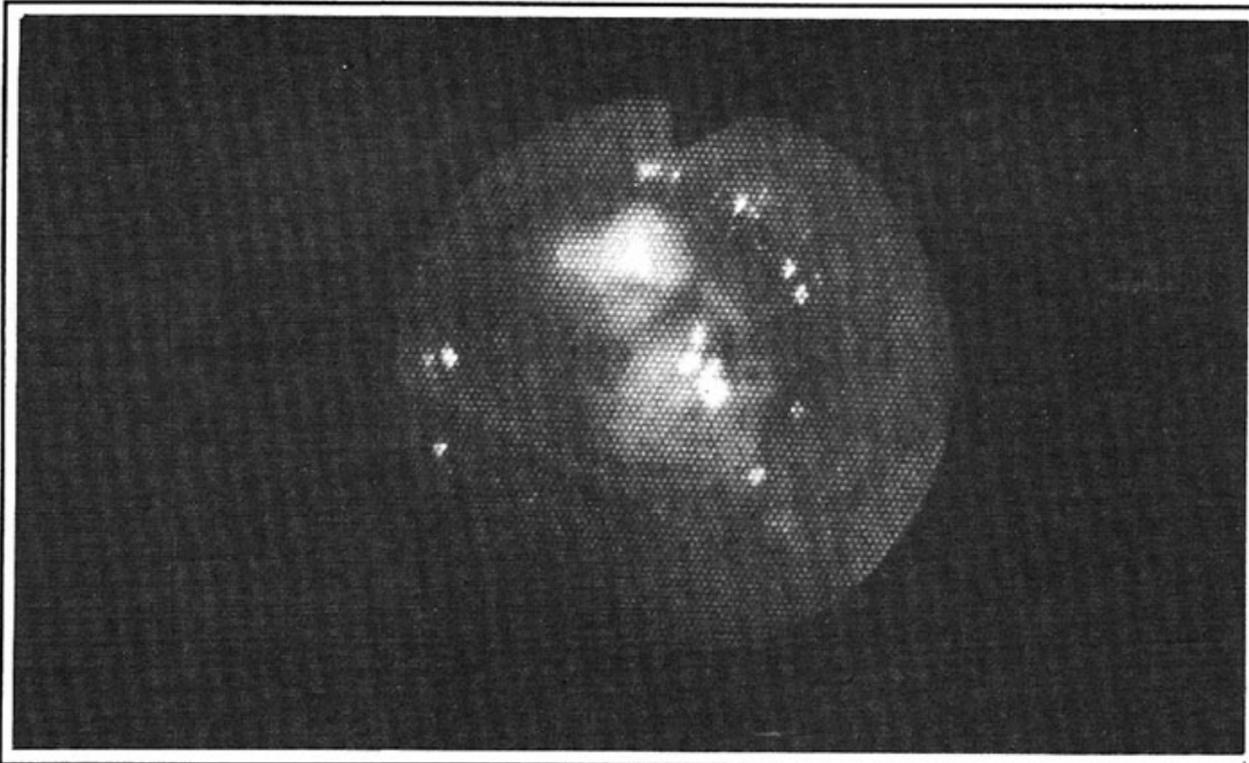


Figura 2 - Corte Histológico de Biópsia de Lesão Vegetante - HE 450X.

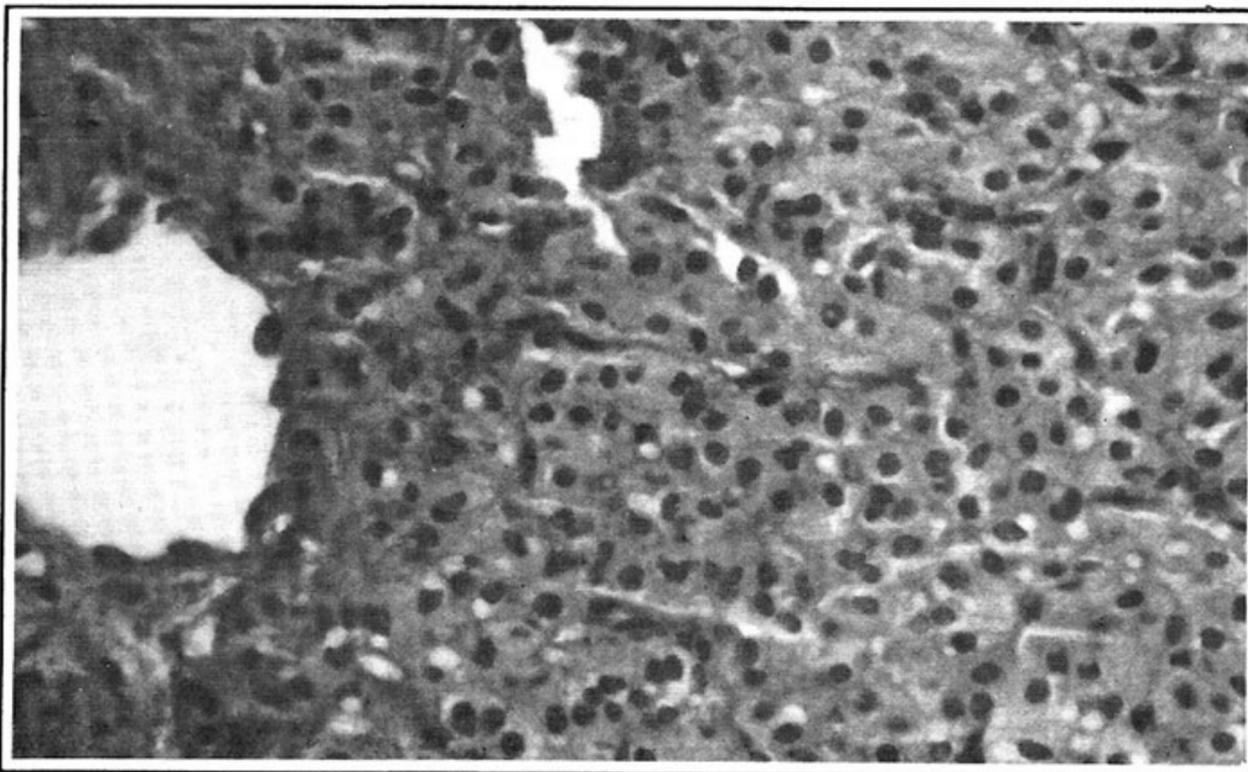


Figura 3 - Corte Histológico de Biópsia de Lesão Vegetante - HE 450X.

vermelho-vinhosa, vermelho-cereja ou rósea, recoberta por mucosa intacta. Este último fato justifica a negatividade da pesquisa de células neoplásicas no escarro. A biópsia da lesão é diagnóstica em 85% dos casos, podendo ser realizada tendo em mente o risco de sangramento devido a

grande vascularização tumoral. Como a mortalidade secundária a esta complicação é em torno de 2,6%, a biópsia pode ser proscrita quando há história de hemoptóicos ou hemoptise. Sendo este um assunto controverso pois existem centros de endoscopia respiratória que o praticam sempre e

outros que não o fazem nunca.

Referências Bibliográficas:

1. Alp M, Ucanok K, Dogan R, Kaia S, Cetin G, Unlu M. Surgical Treatment of Bronchial Adenomas: Results of 29 Cases and Review of Literature. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1987;35:290-294.
2. Andrade M. R. Tumor Carcinóide Brônquico. Rev. Imagem - SP;1982 4(2), 91-97.
3. Arrigoni M. G, Wodner L. B, Bernatz P. E. Atypical Carcinoid Tumors of the Lung. I. Thorac. Cardiovasc. Surg.; 1972;64º, 413-421
4. Donahue J. K, Weichert R. F, Ochsner J. L. Bronchial Adenoma. Ann. surg. 1968;167:873-884.
5. Fishman A. P. Pulmonary Diseases and Disorders. 1992;130 (3) 2081-2085.
6. Hurt R, Bates M. Carcinoid Tumors of the Bronchus: a 33 Years Experience. Thorax 1984;39:617-623.
7. Okike N, Bernatz P. E., Wodner L. B. Carcinoid Tumors of the Lung. Ann. Thorac. Surg., 1976;22:270-275.
8. Payne W. W, Fontana R. S, Wodner L. B. Bronchial Tumors originating from mucous glands - Current Classification and Unusual Manifestations Med. Clin. North Am. 1964;68:495-960.
9. Souza G. R. M, Sant'Anna C. C, Silva J. R. L, Bethlen N. Carcinóide Brônquico: Relato de dois Casos em Crianças. J. Pneumologia, 1984; 10(2) 81-84.

O seu produto
precisa de um
especialista?

Nós temos vários a seu alcance.

A ALDEIA edita para Pneumologistas, Mastologistas/
Ginecologistas/ Oncologistas, DST/ urologistas as
seguintes publicações:

Pulmão-RJ

Revista Brasileira de Mastologia

Jornal Brasileiro de DST

Nós não temos dúvida; com as nossas revistas de
circulação nacional, seu produto irá até o especialista.
Informe-se mais.

ALDEIA Editora e Gráfica Ltda

Tel.: (021) 280.2639.

Agenda de Eventos:

- Congresso Brasileiro de Pneumologia
Dia 9-13/10/94 - Natal - RN
- Forum sobre Tuberculose da Região Sul-Fluminense
Dia 19/05/94 - Valença - RJ
- VII Jornada de Integração Semana em Pneumologia
Dia 10/06/94 - Petrópolis - RJ
- Sessão Oficina Diagnóstica da SOPTERJ
Dia 26/05/94 - H.U. Clementino Fraga Filho - RJ

Última página

Espaço reservado para os colegas expressarem suas opiniões

A partir deste número da Pulmão-RJ, os colegas têm à sua disposição este espaço para suas opiniões e sugestões.

Este espaço, estende-se também àqueles que pretendam apresentar temas de interesse geral que contribuam para melhor visualização dos problemas de saúde, em Pneumologia, no nosso Estado.

Estes artigos deverão ser enviados à nossa editora, em laudas datilografadas em espaço duplo, com até 40 linhas.

Não se esqueça, esta é a sua revista.

Contribua.

O Editor

Revista Pulmão - RJ

Subscription

ANNUAL

- US 50.00
 Renewal
 New subscription

Included check payable to
Aldeia Editora e Gráfica Ltda.
Rua Cardoso de Moraes, 399 - Sobrado - CEP 21032-000 - Rio de Janeiro - RJ
Please use only US dollars.

Name

Address

City, State, Zip, Country

Date

Signature

Revista Pulmão - RJ

Assinatura

ANUAL

- US 50.00
 Renovação
 Nova subscrição

Anexar cheque no valor do câmbio da data da postagem
(Dólar Comercial) a Aldeia Editora e Gráfica Ltda.
Rua Cardoso de Moraes, 399 - Sobrado - CEP 21032-000 - Rio de Janeiro - RJ
Assinatura válida somente para o território brasileiro

Nome

Endereço

CEP, Cidade, Estado

Data

Assinatura

Revista Pulmão - RJ

Mudança de endereço

ANUAL

- US 50.00
 Renovação
 Nova subscrição

Anexar cheque no valor do câmbio da data da postagem
(Dólar Comercial) a Aldeia Editora e Gráfica Ltda.
Rua Cardoso de Moraes, 399 - Sobrado - CEP 21032-000 - Rio de Janeiro - RJ
Assinatura válida somente para o território brasileiro

Nome endereço

CEP, Cidade e Estado

Endereço anterior

Rua e nº

CEP, Cidade e Estado

Assinaturas

Revista Pulmão - RJ

Recebem esta Revista
automaticamente todos
os associados da
SOPTERJ

Se não for este
o seu caso, garanta o
recebimento da Revista
fazendo uma assinatura.

Utilize uma das fichas
de assinatura ao lado.
Preencha-a

Remeta juntamente com o
cheque nominal a Aldeia
Editora e Gráfica Ltda.
Rua Cardoso de Moraes, 399
- Sobrado - CEP 21032-000
- Tel.: (Fax) 280-2639 -
Rio de Janeiro - RJ

Serevent

TRATAMENTO DE BASE DA ASMA

INAUGURANDO UMA NOVA ERA NO TRATAMENTO

CONTROLE DOS SINTOMAS
NAS 24 HORAS



Serevent®
Rotadisks



Serevent®
Spray

INFORMAÇÕES PARA PRESCRIÇÃO

Serevent (Xinafoato de salmeterol) Indicações: Tratamento regular de longa duração da obstrução reversível das vias aéreas, na asma (incluindo pacientes com asma noturna e asma induzida por exercícios), bronquite crônica e enfisema. **Posologia e Modo de Usar:** **Adultos: Serevent Spray:** Duas inalações (2 x 25mcg de salmeterol) duas vezes ao dia. Em pacientes com obstrução das vias aéreas mais severa recomenda-se quatro inalações (4 x 25mcg de salmeterol) duas vezes ao dia. **Serevent Rotadisks:** Um receptáculo (bolha), corresponde a 50mcg de salmeterol, duas vezes ao dia. Em pacientes com obstrução mais severa das vias aéreas até 2 receptáculos (2 bolhas) correspondentes a 2 x 50mcg de salmeterol, duas vezes ao dia. Até o presente existem dados insuficientes para recomendar o uso de salmeterol em crianças. **Contra-Indicações:** Hipersensibilidade aos componentes da fórmula. **Precauções:** O salmeterol deve ser prescrito com cautela em pacientes sofrendo de tireotoxicose. Em pacientes que necessitarem de utilizar doses maiores de agonistas β_2 inalatórios (exemplo salbutamol) em adição ao salmeterol, para alívio dos sintomas devem procurar urgente orientação médica. **Efeitos Adversos:** Tremores foram raramente relatados. Isto tende a ser transitório, relacionado a dose e diminui com a continuidade da terapia. Em estudos clínicos, cefaléia e palpitação subjetivas foram também raramente relatados mas a incidência não foi significativamente diferente do placebo. Como ocorre com outras terapias por inalação, deve-se ter em mente o potencial para broncoespasmo paradoxical. Se isto ocorrer, a terapia com salmeterol deve ser descontinuada imediatamente e instituída uma terapia alternativa. **Apresentações: Serevent Spray:** é apresentado em cartucho contendo 1 lata com 60 doses + aplicador (acionador). **Serevent Rotadisks:** é apresentado em cartucho contendo 7 rotadiscos + aplicador (Diskhaler).

Glaxo

Glaxo do Brasil S.A.
Pesquisa • Qualidade • Tradição

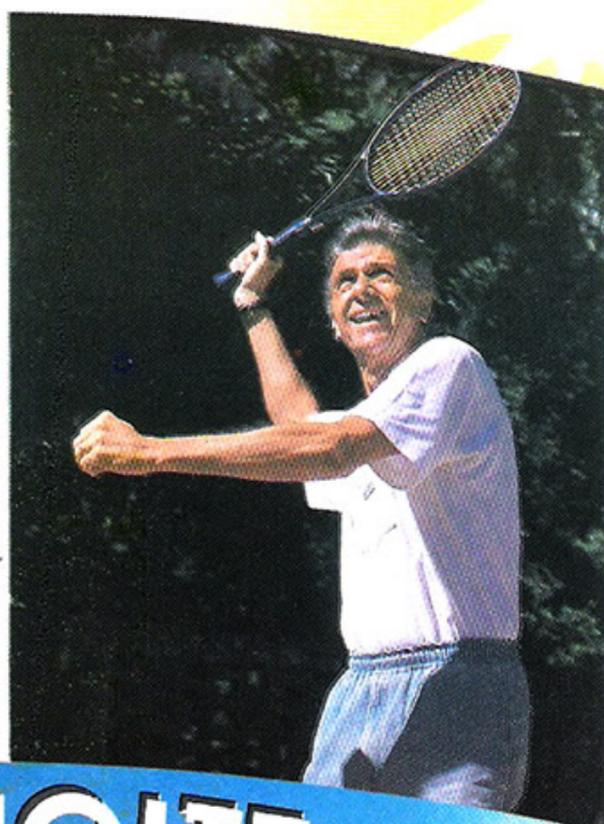
Salmeterol
ent®

**O PRIMEIRO BRONCODILATADOR
QUE PROPORCIONA AÇÃO
EFICAZ E PROLONGADA DURANTE
TODO O DIA,
COM UMA SÓ ADMINISTRAÇÃO**

CADA 12 HORAS

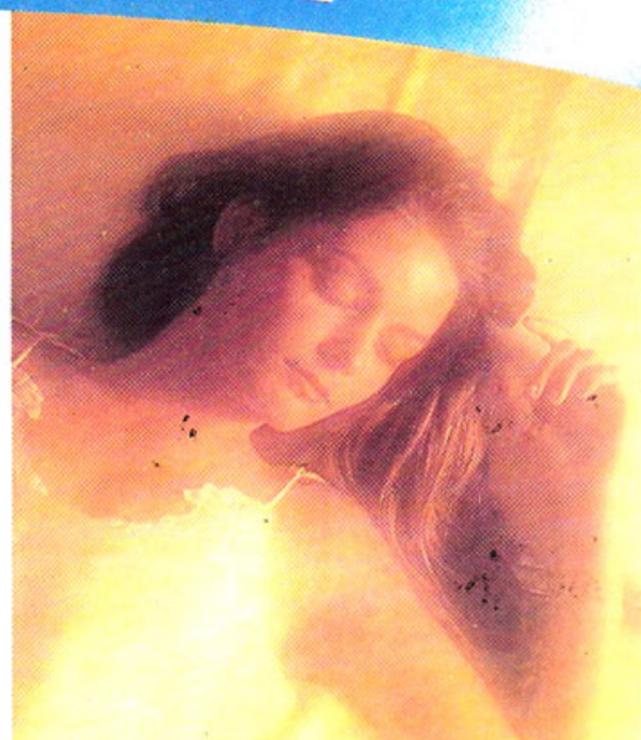
O DA ASMA

DURANTE O DIA



Elimina os sintomas diurnos na maioria dos pacientes (1)

DURANTE A NOITE



Na maioria dos pacientes desapareceram os sintomas noturnos (1)

Zinnat[®]

axetil cefuroxima

O antibiótico desenvolvido para os dias de hoje

- **Maior espectro de ação bactericida**
- **Excelente estabilidade às beta-lactamases**
- **Conveniência posológica (2 vezes ao dia)**
- **Certeza de tratamento**

Apresentação com 16 comprimidos permite o tratamento completo na maioria das infecções.

ZINNAT JÁ É COMERCIALIZADO NOS ESTADOS UNIDOS, INGLATERRA, FRANÇA, ALEMANHA, ESPANHA, HOLANDA, DINAMARCA, SUÍÇA, MÉXICO, VENEZUELA, E OUTROS 20 PAÍSES DE TODO O MUNDO.



POSOLOGIA

Dose usual recomendada*	manhã	noite
	250 	250 
Infecções urinárias não complicadas	125 	125 

* Para infecções mais severas ou causadas por germes menos sensíveis, a dose recomendada é de 500mg duas vezes ao dia.

A administração após as refeições aumenta a absorção do produto.

Informações para Prescrição : ZINNAT é o éster l-acetoxietil da cefuroxima, também conhecido como axetil cefuroxima.

INDICAÇÃO : ZINNAT está indicado para tratamento de infecções do trato respiratório inferior, otorrinolaringológicas, urinárias, da pele e tecidos moles, produzidas por bactérias sensíveis à cefuroxima.

CONTRA-INDICAÇÕES : Hipersensibilidade a cefalosporinas.

PRECAUÇÕES : ZINNAT pode, em geral, ser administrado com segurança a pacientes hipersensíveis a penicilinas, embora tenham sido relatadas reações cruzadas com algumas cefalosporinas. Por esta razão recomenda-se especial cuidado a pacientes que tenham sofrido qualquer reação anafilática a penicilinas. A cefuroxima deve ser administrada com precaução durante os primeiros meses de gravidez.

EFEITOS COLATERAIS : Podem ocorrer distúrbios gastrointestinais, como diarreia, náuseas e vômitos, geralmente transitórios e de intensidade leve. Como ocorre com todos os antibióticos de amplo espectro, há possibilidade de desenvolvimento da colite pseudomembranosa. As reações de hipersensibilidade são raras. Têm-se observado eosinofilia e aumentos transitórios dos níveis de enzimas hepáticas.

APRESENTAÇÃO: Comprimidos contendo 125mg e 250mg de cefuroxima, sob a forma de axetil cefuroxima, ambas as concentrações apresentadas em caixas com 16 comprimidos.



Informações adicionais à disposição em nossa Divisão Científica.

Glaxo

GLAXO DO BRASIL S.A.
Pesquisa - Qualidade - Tradição

ZNT 04/91

CEFUROXIMA SÓDICA
ZINACEF[™]

A cefuroxima também é apresentada sob a forma injetável (cefuroxima sódica) com a marca Zinacef 750mg (IM/IV).