

Volume V - Número 1 - 1995

PULMÃO RJ

SUPLEMENTO DO V CONGRESSO DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA DO RIO DE JANEIRO

A Palavra do Presidente

Editorial

A Infecção Bacteriana como Causa de Agudização da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica.

Síndrome da Angústia Respiratória

Aguda - *Tratamento Farmacológico e de Suporte.*

Por debaixo do brônquio.

OPINIÃO

Quando nada mais dá certo na Asma

- geralmente é o doutor quem está errado.

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 César de Oliveira
Ricardo Marques Dias - Mauro Muza Zamboni
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 Bethem - Antonio Monteiro da Silva
Chibante - Antonio Ribeiro Neto - Angela Ferreira - Anete
Nolasco de Amorim - Alcibiades 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 - Luiz Felipe Judice - Maria Aparecida de Souza
Paiva - Miguel Ayub Hijay - Nicolau Pedro Monteiro - Nélio
Artides - Pedro Fagundes - Ruy Alberto Kux - Rui Haddad -
Sérgio Luiz Magarão - Silvana Helena 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, n° 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 20280-000
Rio de Janeiro

Diretoria da SOPTERJ

Sociedade de Pneumologia e Tisiologia
do Estado do Rio de Janeiro

Presidente	Paulo César 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 Perreira 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 M. Filho

**Departamentos e Comissões
Científicas Permanentes**

Departamento de Cirurgia Torácica
Coordenador : **Carlos Alberto Guimarães**

Departamento de Pneumologia Infantil
Coordenador : **Terezinha Miceli**

Departamento de Endoscopia Respiratória
Coordenador : **Silvana Elena Romana**

Comissões Científicas Permanentes

**1 - Doenças Ocupacionais
e Poluição Ambiental**

Secr.Executivo : **Hermano Albuquerque de Castro**

2 - Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
Secretário-Executivo: **Roberto Bravo de Souza**

3 - Asma Brônquica
Secretário-Executivo: **João Carlos Correia**

4 - Tuberculose
Secretário-Executivo: **Gilvan Renato M. de Souza**

5 - Câncer de Pulmão
Secretário- Executivo: **Walter Roriz Carvalho**

6 - Micoses Pulmonares
Secretário-Executivo: **Miguel Abdon Aide**

7 - Fisiopatologia Pulmonar
Secretário-Executivo: **Pierre de Almeida T. Filho**

**8 - Insuficiência Respiratória Aguda
e Ventilação Mecânica**
Secretário-Executivo: **Cid Marcos David**

9 - Área Básica em Aparelho Respiratório
Secretário-Executivo: **Heitor Caramuru de Paiva**

10 - Pneumopatias Intersticiais
Secretário Executivo: **José Luis Cordeiro Tavares**

As matérias assinadas e publicadas na Revista **Pulmão-RJ**, são de exclusiva responsabilidade de seus respectivos autores, não refletindo, necessariamente a opinião dos editores.

A Palavra do Presidente

A Tuberculose no Estado do Rio de Janeiro.

Volto ao tema, nesta oportunidade, com um forte sentimento de esperança no que se afigura como "novos tempos", em relação ao enfrentamento do problema.

A razão do otimismo se prende aos resultados iniciais obtidos com a realização do "II Fórum Estadual de Luta Contra a Tuberculose", que aconteceu em 4 de setembro último, no Auditório da ALERJ, numa promoção integrada entre CREMERJ, Secretaria de Estado de Saúde, Secretaria Municipal de Saúde, SOPTERJ, SOPERJ, Comissão de Saúde da Assembléia Legislativa, entre outras entidades. Embora a história pregressa acerca das várias reuniões que se realizaram no nosso Estado, visando a discussão do problema, aponte para resultados frustrantes e desalentadores, desta feita alguns aspectos, que reputo como relevantes, podem modificar a expectativa quanto aos rumos futuros do Programa de Controle da Tuberculose entre nós.

Primeiramente vale assinalar a atuação do CREMERJ, na organização e apoio logístico ao evento. Por outro lado louvamos a participação das Secretarias de Saúde - Estadual e Municipal - inclusive com as presenças dos Secretários - Dr. Antonio Luiz de Medina e Dr. Ronaldo Gazolla. Em adição contamos ainda com o empenho e a contribuição do Coordenador do Programa Nacional de Pneumologia Sanitária - Dr. Miguel Hijjar - representando o Ministro da Saúde. Foi, sem dúvida, oportunidade inusitada e ímpar esta, na qual se pode alinhar representações dos três níveis com um objetivo comum e concordante. Há que se registrar também a contribuição da Deputada Lucia Souto que, além de ter possibilitado a realização do evento nas magníficas dependências da ALERJ, participou dos debates com intervenções enriquecedoras.

Ter participado da Comissão Organizadora foi, para mim, gratificante e motivo de muito orgulho, não apenas pelo êxito alcançado, mas principalmente por poder trabalhar e conviver com pessoas sérias, competentes, dedicadas e incansáveis na busca dos objetivos finais. Congratulações e louvores ao Dr. Vitor Grabois, ao Dr. Francisco Eduardo Ferreira, ao Dr. Vitor Berbara, a Dra. Guida Vasconcellos, a Profa. Moema Wotzasek, a atenciosa e eficiente funcionária do CREMERJ - Adriane Araujo da Silva.

O encontro contou com numerosa participação de profissionais da área de saúde envolvidos com o tema, Secretários Municipais de Saúde e/ou delegados destes, representantes comunitários - destaque o sr. Cosme de Jesus Brito pela lúcida e efetiva atuação, representantes de ONGs - como o Grupo pela VIDDA, e docentes das diversas Universidades. Em clima de grande interesse coletivo e de maneira bastante organizada, foi possível discutir de forma madura e responsável um plano de ações e medidas, com definição de atribuições e responsabilidades de cada segmento gestor da saúde em nosso estado.

O fato mais expressivo dentro do evento - a meu juízo - foi a criação do Conselho Estadual de Luta Contra a Tuberculose (CELC-TB), órgão proposto para assessoramento permanente da Secretaria de Estado de Saúde, com atribuições da maior importância e com a previsão de participação ampla e diversificada entre Instituições e Entidades do nosso estado.

Ao encerramento do Fórum, foi firmado um importante e histórico documento, com o registro do compromisso das autoridades em legitimar as decisões tomadas no evento. Isto pode significar - queria Deus - um passo definitivo no movimento de reorganização dos programas de controle da tuberculose no Rio de Janeiro, com vistas a, finalmente, tirar o nosso Estado da degradante situação de "líder" das tabelas e gráficos que compõem a cruel realidade estatística do momento epidemiológico da Tuberculose como problema de saúde pública no contexto nacional.

Dr. Paulo Cesar de Oliveira
Presidente da SOPTERJ

3 - A Palavra do Presidente

5 - Editorial

A Infecção Bacteriana como Causa de Agudização da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica.

Alexandre Pinto Cardoso

6 - Síndrome da Angústia Respiratória

Aguda - Tratamento Farmacológico e de Suporte.

Airton S. Crespo, Adriane Ferreira de Carvalho

18 - Por debaixo do brônquio.

Hisbello S. Campos

33 - OPINIÃO

**Quando nada mais dá certo na Asma
- geralmente é o doutor quem está errado.**

Alfred Lemle

A Infecção Bacteriana como Causa de Agudização da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

A literatura responsabiliza o *S. Pneumoniae*, *H. Influenza*, *M. Cattarrhalis* e *Mycoplasma Pneumoniae* como os principais agentes na agudização por infecção da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC). No nosso meio se utiliza comumente ampicilina cotrimetaxacol como terapêutica inicial. Começam a aumentar o número de publicações que dão conta da mudança da sensibilidade "in vitro" das diversas cepas dos microorganismos dos citados antibióticos e quimioterápicos. Todos sabemos que a sensibilidade "in vitro" pode não corresponder a ação "in vivo", bem como, por outro lado que a ampicilina pode não erradicar o *H. Influenza* do escarro mesmo quando ele é sensível, e ainda assim, pode-se apreciar melhora clínica (diminuição da purulência do escarro e de sua quantidade e melhora da dispnéia).

Existem dados na literatura brasileira que mostram mudanças de sensibilidade pelo menos do *S. Pneumoniae* e *H. Influenza*.

Seria extremamente interessante que as diversas regiões do país perseguissem o isolamento destes microorganismos e testassem a sua sensibilidade. Porque hoje em dia o que se dispõe no CEME são exatamente os dois citados medicamentos e, necessitamos de informações cientificamente sólidas tanto para prescrevê-los como para abandoná-los.

Alexandre Pinto Cardoso.
Editor

Síndrome da Angústia Respiratória Aguda **- Tratamento Farmacológico e de Suporte**

Acute Respiratory Distress Syndrome

- Pharmacologic and Supportive Treatments

Airton S. Crespo¹ e Adriana Ferreira de Carvalho²

1-Responsável pelo Departamento de Assistência Respiratória.

2-Rotina do Dpto de Assistência Respiratória.

Endereço p/ correspondência: Hospital Pró-Cardíaco

Rua D. Mariana 219, Botafogo- Rio de Janeiro - RJ

CEP: 22280-020

Palavras Chave: Síndrome da Angústia Respiratória do Adulto, Ventilação Mecânica, PPET (Pressão Positiva Expiratória Terminal), Desmame, Hipercarbia Permissiva, Controle Pressórico.

Key words: Adult Respiratory Distress Syndrome, Mechanical Ventilation, PEEP (Positive End Expiratory Pressure), Weaning, Permissive Hipercarbia, Pressure Control.

Resumo

Proseguindo a segunda parte da revisão sobre S.A.R.A., aborda-se neste capítulo a moderna filosofia de manuseio do paciente crítico acometido por esta síndrome. Os pontos básicos de sustentação desta filosofia são revistos, sendo tanto a correção e controle dos fatores desencadeantes como as formas de prevenção da Disfunção Orgânica Múltipla considerados paralelamente.

Desde que todas as estratégias e opções farmacológicas não alcançaram, até hoje, o objetivo de melhorar o prognóstico da síndrome, principalmente pela sua não especificidade terapêutica confirmada, resta como único recurso disponível o suporte ventilatório mecânico, cujos objetivos básicos são a manutenção de valores aceitáveis da troca gasosa com um mínimo de complicações associadas.

Nesta área são discutidas as formas convencionais de suporte, bem como novas formas de ventilação que estão sendo incorporadas ao armamentário do suporte de vida, numa tentativa de alterar a mortalidade. Hipercarbia Permissiva e PPET, associados a aplicação de "baixos" volumes correntes

com controle pressórico são hoje a forma mais aceita no manuseio da ventilação mecânica, sendo o fornecimento adequado de oxigênio aos tecidos o objetivo maior da terapêutica. Outras técnicas, como por exemplo a utilização de circulação extra-corpórea para retirada do gás carbônico através de "by-pass" Venovenoso ainda permanecem como recurso de exceção tanto pelos resultados obtidos como pelo alto custo e risco de complicações.

As justificativas para as condutas ventilatórias são analisadas de forma crítica, junto com manobras e cuidados necessários para otimização deste suporte artificial de vida, permitindo condições de regressão desta reação inflamatória e recuperação deste paciente.

Abstract

Giving sequence to the first part of this review about ARDS, in this second chapter we discuss the approach of the critically ill patient with this syndrome. The basic points of endorsement to this philosophy are reviewed, including the correction and control of the precipitating factors and the prevention of Multiple Organ Dysfunction Syndrome.

Since all pharmacological treatment options have failed to improve outcome until now, basically because of the lack of specificity, the only resource available is the mechanical ventilatory support which basic goals are maintain acceptable gas exchange with minimal complications.

In this area conventional forms of ventilatory support are discussed and new modes of ventilation are being incorporated to the life maintaining techniques, trying to change the perspectives. Permissive Hipercarbia and PEEP associated with low tidal volumes and pressure control ventilation are now the state of the art in the management of this syndrome together with the optimization of oxygen delivery to the tissues. Other techniques, like for example the use of extracorporeal circulation for CO₂ removal with

veno-venous "by-pass" is still a last resource not only because the results in mortality and morbidity but because is very expensive and followed by a important rate of complications.

The rational for the ventilatory support are analyzed judiciously as well as the care aiming the success of the medical care, allowing condition of reversion of this inflammatory reaction and the final recovery of the patient.

Introdução

Como já posicionado na primeira parte desta revisão, a S.A.R.A. é uma entidade clínica altamente complexa, ainda com pontos importantes a esclarecer.

A seqüência de acontecimentos fisiopatológicos que leva ao seu desenvolvimento inicia-se com o comprometimento da membrana alvéolo-capilar e subsequente invasão de líquido ao interstício e espaço alveolar. Alterações a nível das pequenas vias aéreas resultam em aumento da resistência que se soma à queda da complacência, alterando todos os valores da mecânica pulmonar e comprometendo de forma importante a troca gasosa. O pulmão tem nesta fase sua capacidade residual diminuída, e uma tendência ao colapso alveolar, com perda de suas unidades de troca, levando à hipoxemia grave.

A hipertensão pulmonar se desenvolve, não só resultante da agressão direta à circulação pulmonar mas também pela compressão destes vasos pela hiperinsuflação alveolar, provocada pela pressão positiva dos respiradores mecânicos.

A etiologia deste processo pode estar ligada a fatores pulmonares (diretos) tais como broncoaspiração, inalação de substâncias tóxicas e contusão pulmonar, assim como a fatores extrapulmonares (indiretos) cujo principal exemplo é a sepse.

Apesar de pela primeira vez descrita em 1967⁷, esta síndrome continua até os dias atuais apresentando altos índices de mortalidade apesar da evolução ocorrida dentro da área médica. Para isto concorre a não existência, até o momento atual, de um tratamento específico, de um agente ou droga que comprovadamente atue na prevenção ou reversão do processo de capilarite não só a nível pulmonar como sistêmico.

Conclui-se portanto que o não esclarecimento definitivo de sua fisiopatologia, bem como a diferença conceitual observada em diferentes grupos de pesquisa, junto com condições a ela associadas, tem dificultado

o encontro deste tratamento farmacológico, entretanto, as conclusões até agora obtidas focalizam três pontos principais que fornecem sustentação para a abordagem geral deste tipo de paciente. São eles:

1- Correção e/ou controle do fator desencadeante. A drenagem cirúrgica de um foco infeccioso e o tratamento da hipotensão arterial prolongada são exemplos a destacar.

2- Fornecimento adequado de oxigênio aos tecidos (DO₂), evitando as complicações associadas à hipóxia tissular.

3- Prevenção e manuseio das disfunções orgânicas associadas. Aqui a ênfase para os cuidados do acompanhamento clínico, a observação cuidadosa dos sinais do comprometimento multiorgânico e os meios de suporte utilizados além do respirador mecânico, como métodos dialíticos, drogas vasoativas, terapia cinética, suporte nutricional precoce, e outros.

Portantò, assim que for corrigida / tratada a condição predisponente (choque, trauma, infecção, etc), deve o grupo médico atuante ficar atento aos orientadores que alertam o desenvolver da SARA, que muitas vezes se limitam a uma leve dispnéia e alcalose respiratória moderada junto a um fator etiológico provável¹⁶. Apesar de, na maioria das vezes isto acontecer nas primeiras 12- 24 horas da agressão, estes fatores de alerta podem ter uma apresentação mais tardia e insidiosa. Esta atitude objetiva o início precoce (não confundir com profilático) da terapêutica, o que terá um papel, se não decisivo, muito importante na evolução do processo. Esta terapêutica pode ser dividida, para sua melhor compreensão, em duas partes:

1- Tratamento Farmacológico

Vários agentes farmacológicos tem sido tentados no decorrer destes anos, com resultados ainda desalentadores⁴². Dentre eles destacariamos:

a) Corticosteróides: por sua ação anti-inflamatória e bloqueadora da cascata do ácido araquidônico foram uma das grandes esperanças do meio médico. Porém estudos multicêntricos, randomizados mostraram ou ausência de efeitos, ou mais prejuízos que benefícios decorrentes de seu uso (10,31), levando à sua contra-indicação nas fases iniciais da síndrome. Mais recentemente porém, apareceram indícios reanimadores de seu uso na fase fibrótica da SARA. O número de casos publicados na

literatura ainda é pequeno, porém os resultados obtidos são um estímulo para novos ensaios (15, 33, 45).

Recentemente novos ensaios surgiram na literatura, onde os corticosteróides foram utilizados em pacientes na fase fibroproliferativa que não apresentavam melhora apesar do controle do fator desencadeante. Estes investigadores observaram padrões de resposta diferentes relativos ao mesmo protocolo realizado, porém os resultados apresentados foram extremamente positivos⁴⁴.

b) Anticorpos monoclonais anti-toxina: revelaram-se úteis apenas em grupos especiais de pacientes, e junto disto, o fato do início da terapia ter que aguardar a confirmação para bactérias gram-negativas limitou sua utilização de forma mais ampla¹².

c) Nitroprussiato de sódio e outros vasodilatadores: têm sido utilizados no esforço de diminuir a pós-carga, aumentando o débito cardíaco e, ao mesmo tempo, reduzindo as pressões do intravascular pulmonar. No entanto, estes vasodilatadores têm um efeito não seletivo pulmonar, sendo a hipotensão arterial sistêmica o fator mais limitante de seu uso.

d) Prostaglandina E1 (PGE1): também um vasodilatador com propriedades antinflamatórias discretas, sendo metabolizado pelo pulmão quase completamente em uma simples passagem pelo seu parênquima. Embora os trabalhos iniciais sugerissem uma melhora da sobrevida³², um ensaio mais recente, multicêntrico, não mostrou efeitos positivos em termos de prognóstico¹⁴.

e) Anticoagulantes e antifibrinolíticos: agindo no controle da ativação da cascata da coagulação, têm sido tentados no tratamento da SARA, porém seu papel ainda não está definido, apesar da demonstração angiográfica de trombose intravascular nos pacientes acometidos pela síndrome⁶³.

f) Antinflamatórios não esteróides: têm sido estudados e aplicados no tratamento da SARA, porém seus efeitos a nível vascular pulmonar ainda não foram comprovados. Postula-se que atuem inibindo a via da cicloxigenase da cascata do ácido araquidônico, portanto diminuindo a síntese de tromboxane A2. Além disso, teriam papel na diminuição da agregação plaquetária e de neutrófilos, reduzindo também a liberação de radicais livres de oxigênio.²⁸

g) Pentoxifilina : derivado metil-xantínico utilizado em doença vascular periférica, é utilizada na SARA, com efeitos na redução da aderência dos

neutrófilos, bloqueando a resposta destas células ao fator de necrose tumoral (FNT). A melhora observada nos pacientes parece também ser resultante da melhora do fluxo sanguíneo e do fornecimento de oxigênio. Apesar de resultados positivos, principalmente observados em modelos experimentais, ainda não se oficializou a sua utilização em escala maior, sendo que efeitos mais amplos de sua ação ainda estão sendo investigados²⁶⁻²⁷⁻⁴¹.

h) "Varredores" de radicais livres: postula-se que radicais livres possuem um papel fundamental na lesão celular associada à inflamação. A fonte principal de geração destas moléculas altamente reativas está ligada à ativação de granulócitos e macrófagos que liberam o anion superóxido, o peróxido de hidrogênio e radicais hidroxila, entre outros. Outras fontes potenciais de liberação destes radicais incluem drogas e seus metabólitos e altas concentrações de oxigênio na mistura inalada.

A N-acetilcisteína, exemplo maior dos chamados "varredores de radicais livres", é o único agente comercialmente disponível, considerado eficaz no tratamento da lesão provocada por estas moléculas. Normalmente utilizada para diminuir a viscosidade da secreção traqueal ou no tratamento da intoxicação por acetaminofen, também tem sido aplicada para diminuir os efeitos da agressão pulmonar através da recomposição dos estoques de Glutathione (depletados na SARA), a partir da Cisteína. Apesar de relatos encorajadores e estudos prospectivos e randomizados, maiores investigações são necessárias, tanto para um esclarecimento definitivo desta opção terapêutica como para elucidar melhor a relação desta droga com os mecanismos da coagulação³⁵. Ainda assim está sendo demonstrado que esta droga (NAC) atuaria prevenindo o aparecimento de novas disfunções orgânicas tão comuns na evolução da SARA, diminuindo o tempo de internação, de suporte respiratório e a mortalidades¹.

i) Óxido Nítrico: Com seus efeitos vasodilatadores descobertos em 1987³⁴ e posteriormente aplicado por inalação, este potente vasodilatador endógeno (produzido pelas células endoteliais) tem sua ação mais proeminentemente observada nas unidades alveolares melhor ventiladas, com melhora acentuada da PaO₂, permitindo reduções significativas da FIO₂. Acredita-se que isto se deva a uma melhor redistribuição do fluxo sanguíneo pulmonar por sua ação vasodilatadora seletiva a nível do pulmão

graças à sua rápida inativação, de modo que regiões apenas bem ventiladas passam também a ser melhor perfundidas, melhorando o efeito de "shuntagem" pulmonar⁶⁶. Considerada ainda uma droga experimental, apresenta uma série de problemas ligados tanto à forma de aplicação como da sua retirada, necessitando ainda de estudos mais amplos para uma comprovação definitiva de seu benefício nesta população de pacientes.

j) Surfactante: O surfactante pulmonar é uma substância constituída por fosfolípidios e proteínas, produzida pelas células alveolares do tipo II. Tem como função reduzir a tensão superficial na interface líquido-gasosa do alvéolo, evitando o colapso destas unidades durante a ventilação, a hipoxemia, atelectasia e o "shunt". Sua aplicação em recém-natos com doença da membrana hialina já tem um papel comprovado³⁶. No caso da SARA, observa-se o comprometimento direto das células alveolares, incluindo as de tipo II, provocando uma queda na produção desta substância. Soma-se a isto a inativação do surfactante já existente pelo influxo de proteínas aos alvéolos resultante do edema pulmonar³⁹. Demonstrou-se também que o surfactante teria uma ação de redução da liberação de citocinas pelos macrófagos ativados pela sepse diminuindo a resposta inflamatória quando presente no pulmão.

A aplicação de surfactante artificial objetiva portanto a regressão da atelectasia, a melhora da arquitetura alveolar e troca gasosa, bem como da complacência estática pulmonar. Em pacientes pediátricos observou-se excelentes resultados⁴⁶ porém em adultos a aplicação desta substância tem apresentado vários óbices que incluem dificuldades na sua aplicação, por sua viscosidade, como no controle das complicações devidas ao preenchimento da árvore alveolar pelo volume aplicado⁴⁷. Embora a alteração de surfactante não seja o evento desencadeante, sabe-se que existem alterações importantes tanto na sua composição quanto no seu metabolismo.

Recentemente, um ensaio multicêntrico que avaliava a eficácia de surfactante artificial por nebulização em pacientes com SARA desencadeada por sepse foi interrompido devido aos resultados idênticos obtidos tanto no grupo controle quanto no grupo tratado

2- Tratamento de Suporte

Como já citado, o trabalho de pesquisa nos últimos 15 anos aumentou significativamente nossos

horizontes de compreensão desta síndrome, tanto nos detalhes de sua evolução, como de patogênese e manuseio. Aceita-se hoje que o paciente geralmente não morre de insuficiência respiratória, mas sim das complicações da doença básica ou da sepse e disfunção orgânica múltipla que se seguem. Portanto, uma grande atenção deve ser dada às manifestações da síndrome, dando ênfase aos meios de suporte artificiais de vida.

O primeiro a ser considerado, o suporte respiratório, foi historicamente o de maior sucesso no tratamento da SARA, e por que não dizer, o mais inicial. Antes porém de progredir no tema, lembramos duas considerações ligadas a indicação do Suporte Mecânico (respirador):

i- A SARA geralmente se associa a um processo de hipermetabolismo, sendo assim, estes pacientes apresentam um elevado consumo de oxigênio (VO₂) associado a um deficiente aporte deste elemento, levando este organismo a sofrer duplamente.

2- A taquipnéia e o esforço aumentado do ato de ventilar, devido ao hipermetabolismo, como também a diminuição da complacência pulmonar, fazem com que esta musculatura respiratória receba uma porção muito maior do débito cardíaco, prejudicando com isto, a perfusão de órgãos vitais para a economia, como rim, cérebro, etc. A utilização adequada da ventilação mecânica irá liberar o fluxo sanguíneo aos territórios vasculares críticos, melhorando a oxigenação sistêmica⁴⁸. O trabalho respiratório normalmente consome em média 2% do débito cardíaco; nestes casos, esta percentagem chega a quase 30%. Assim, a ventilação mecânica, além de contribuir para uma melhor troca gasosa, tem, ao substituir a musculatura respiratória, o papel de diminuir o consumo de oxigênio, reequilibrando a balança da oferta / demanda deste elemento⁸.

3- A maior alteração fisiológica observada na SARA é a hipoxemia, devida principalmente ao aumento do "shunt", ou seja, alvéolos perfundidos mas não ventilados adequadamente.

Recentemente, novos conceitos foram aplicados ao paciente com SARA e que modificaram em muito a filosofia de abordagem, no que se refere aos ajustes e acompanhamento da ventilação mecânica.

A- Devemos considerar que estamos tratando não um pulmão duro mas um pulmão que se tornou pequeno (Baby-Lung) pela diminuição de seu volume

aéreo interno. Deve-se aqui recordar que a curva da complacência de um pulmão adulto com SARA é semelhante à curva apresentada por uma criança normal⁵³.

B- Quanto à agressão pulmonar, sabe-se que ela é difusa, porém o comprometimento por ela provocado não é homogêneo e sim heterogêneo^{25, 43}. Observa-se, portanto, nestes pacientes, um diferente grau de alteração morfológica a nível de membrana alveolar. Temos então três tipos de alvéolos: os colapsados, os recrutáveis e os normais. Estes dois itens orientam para a necessidade de uma correta distribuição de fluxo aéreo, de um ajuste preciso, de modo a evitar uma hiperinflação dos alvéolos ainda normais, tanto em detrimento dos restantes como aumentando o risco de baro / volutrauma. Portanto, nestes casos, a aplicação de volumes correntes em torno de 10 a 15 ml/kg não é indicada por levar à hiperdistensão alveolar, ruptura das junções intercelulares e perpetuação / agravamento da agressão pulmonar.

C- Considera-se, desde os trabalhos iniciais, que a complacência tóraco-pulmonar encontra-se diminuída. Porém, hoje sabe-se que a resistência total do sistema respiratório encontra-se também alterada, aumentada em seus valores, comprometendo ainda mais a mecânica ventilatória⁶¹⁻⁶⁴. Os mecanismos que explicariam estas alterações ainda não se encontram bem esclarecidos, porém se situam entre o aumento da reatividade das vias aéreas, o comprometimento de sua luz pela capilarite e a redução do volume pulmonar. Em estudo recente foi comprovado a melhora dos valores de oxigenação após a utilização de beta agonista seletivo (beta 2) sugerindo que, pelo menos parcialmente, este aumento de resistência está ligado a broncoespasmo⁶⁵.

Apesar de, como já destacado anteriormente, a ventilação mecânica ser, pelo menos até o momento, a mais importante forma de suporte de vida para a SARA, alguns métodos tentados não obtiveram os efeitos e resultados esperados. Este foi o caso da ventilação de alta frequência (VAF) e afins. Estas formas introduzidas nos anos 80 como opções alternativas tinham como objetivo evitar, através de suas características, os efeitos deletérios da pressão positiva, principalmente a nível cárdio-circulatório. Apesar destas vantagens teóricas, na década de 80, foi divulgado um estudo multicêntrico randomizado investigando a V.A.F., sendo esta incapaz de demonstrar sua superioridade sobre as formas

convencionais até então empregadas (6.2). Atualmente porém, com o aparecimento de novos recursos e o conseqüente aperfeiçoamento dos respiradores, reavalia-se novamente a utilização de formas de VAF, como a Ventilação por Oscilação de Alta Frequência que, recentemente mostrou resultados significantes em estudo prospectivo e randomizado em SARA em crianças⁶.

As formas de ventilação utilizadas atualmente no manuseio da SARA podem ser classificadas em:

o Convencionais: Métodos de ventilação utilizados desde a considerada fase inicial da assistência respiratória (anos 60 a 80) e presentes na grande maioria dos respiradores mecânicos.

Ventilação com Pressão Positiva, ciclada a tempo e/ou volume

Volume Corrente: 12, 15, 20, e até 43 ml/Kg de peso corporal (38). Não se recomenda o uso de valores acima de 10 ml/kg.

Frequência Respiratória: 12 a 14 incursões/minuto.

Relação Tempo Ins/Expiratório: 1: 2; 1: 3.

Formas (Fig 1): controlada. Aqui todas as inspirações são controladas pela máquina, que fornece um determinado número de respirações por minuto com um volume previamente ajustado, independente de qualquer esforço do paciente.

Assisto-Controlada: É uma forma de ventilação em que o paciente ativa os volumes pré-ajustados através de um esforço inspiratório, estabelecendo sua própria frequência. Em caso de apnéia a máquina assume a ventilação num padrão ajustado inicialmente pelo operador do respirador.

Ventilação Mandatória Intermittente: Aqui, o paciente tem a possibilidade de ventilar espontaneamente, de forma sincronizada ou não, entre as ventilações comandadas pela máquina, participando do processo de suporte, reduzindo o risco de uma dependência prolongada do respirador. Recursos: Pressão Positiva Expiratória Terminal (PPET).

Não Convencionais: Estes métodos, em sua maioria introduzidos nos anos 80-90, são recursos presentes em respiradores microprocessados de última geração, de alto custo, importados e, por isto, ainda não presentes no armamentário de parte das unidades de terapia intensiva.

- # Ventilação sob Controle Pressórico (V.C.P.).
- # Ventilação sob Suporte Pressórico (V.S.P.).
- # Ventilação com Relação Ins-Expiratória Invertida (V.R.I.).
- # Ventilação com Hiper carbida Permissiva (V.H.P.).
- # Ventilação com Liberação das Pressões de Vias Aéreas (V.L.P.V.A.).

- # Insuflação Intratraqueal de Gás (I.I.G.)

Do ponto de vista prático, recomenda-se que os seguintes itens sejam seguidos para otimizar o manuseio destes pacientes acometidos pela SARA:

A) Assim que tem-se o diagnóstico, iniciam-se as manobras para a obtenção de via aérea artificial através da colocação de tubo orotraqueal sob laringoscopia direta, utilizando sedação e / ou anestesia tóxica. Nos casos mais difíceis, recomenda-se uma sedação mais intensa, ventilação sob máscara e bloqueio neuro-muscular, se necessário¹⁸. Este é um procedimento que deve ser eletivo e cercado de todos os recursos, objetivando segurança e rapidez. Subseqüentemente, este paciente é conectado à prótese ventilatória.

Nos ajustes, deve-se assumir o controle pleno da ventilação, pois, nesta fase, a dispnéia, taquipnéia, instabilidade cárdio-circulatória e riscos de hipoxemia são maiores. A garantia de uma correta ventilação e de valores mais aceitáveis de oxigenação melhorarão as condições atuais deste organismo, muitas vezes já previamente debilitado por fatores como idade, doenças neurológicas, pulmonares, renais e cardiovasculares. Este controle pleno é mantido até uma melhor estabilidade e recuperação do quadro, e, assim que possível, alterado para permitir uma maior participação do paciente no processo ventilatório, visando a prevenção de alterações estruturais e funcionais da musculatura respiratória, em especial o diafragma, muitas vezes comprometido por outros fatores, tais como desequilíbrios eletrolíticos, desnutrição, etc.

B) Os ajustes da máquina devem ser realizados com extremo critério. Como na titulação de uma droga vasoativa potente, devem ser adaptados às necessidades daquele paciente, naquele determinado instante, com uma observação cuidadosa de seus efeitos. Portanto, estes ajustes devem ser realizados por médicos

habituaados e treinados no ambiente da terapia intensiva. O desrespeito a esta regra básica implica em um risco maior de acidentes, complicações, incorreções e até invenções levando a um prejuízo de nosso maior objetivo: a recuperação do paciente entregue aos nossos cuidados. Os problemas relacionados a IMPERÍCIA, IMPRUDÊNCIA e NEGLIGÊNCIA são de responsabilidade médica, e não de pessoa não habilitada, mesmo que participante da equipe médica (enfermeira, fisioterapeuta, acadêmico) que, porventura, decide manipular a máquina. Os ajustes então podem ser apresentados da seguinte forma:

Na fase inicial da SARA

Forma: Ventilação controlada ou ventilação mandatória intermitente, esta última agindo como suporte pleno da ventilação, permitindo que o paciente, ao ter seu sensório superficializado, não utilize seu esforço inspiratório sem resposta, recebendo através da máquina um suporte parcial de fluxo junto às ventilações mandatórias. O controle pressórico parcial ou pleno é também utilizado, lembrando que principalmente no segundo, os ajustes da oxigenação e ventilação são mais trabalhosos.

Como posicionado acima, deve-se levar em consideração que o paciente grave, na terapia intensiva, apresenta-se em situação de tensão extrema. Dor, medo, ansiedade e desconforto são comuns, manifestando-se por agitação, taquicardia, hipertensão, fatores agravantes de qualquer situação crítica. Procura-se manter os pacientes sedados porém responsivos à estimulação verbal e, dentro do possível, integrados ao meio.

Volume Corrente Expirado: 5 a 8 ml/kg.

Relação Ins/Ex : Normalmente ajusta-se esta relação em 1: 2 ou 1: 3. Como alternativa a relação invertida pode ser aplicada tendo porém utilização controversa e muitas vezes restrita a casos especiais, pois nela a ocorrência de auto-PPET é achado comum, porém de avaliação infreqüente na maioria das situações. Nem sua presença ou magnitude são observadas durante a monitorização de rotina do suporte ventilatório, podendo levar a efeitos deletérios ao paciente. Na relação I:E invertida ($I:E \geq 1$) tem-se um tempo inspiratório igual ou maior que o expiratório, podendo acarretar um esvaziamento incompleto dos alvéolos. No próximo ciclo da máquina o respirador fornece mais uma inspiração antes que se complete

plenamente a expiração, provocando com isso um aprisionamento de ar (air trapping), auto PPET ou PPET intrínseco. Ao contrário da PPET fornecida pelo aparelho, o auto-PPET não é constante, variando minuto a minuto, podendo levar tanto ao volutrauma como a efeitos deletérios na hemodinâmica, com diminuição importante do retorno venoso, hipotensão e queda dos valores de débito cardíaco com conseqüente comprometimento do DO₂. Outro fator que limita a aplicabilidade deste recurso é a necessidade que o paciente tem, para aceitar o método, de receber uma sedação intensa e na maioria das vezes de bloqueadores neuro-musculares, drogas com efeitos deletérios na própria evolução deste paciente crítico.

FIO₂. Assim que a prótese é instalada, inicia-se o fornecimento de altas frações de oxigênio na mistura gasosa inalada, mesmo para pneumopatas crônicos, habitualmente confortáveis com FIO₂ reduzidas, que sofrem um processo qualquer de agudização de seu quadro. Somos seres altamente dependentes de um elemento que, se não renovado instante a instante, tem seus estoques depletados em 3 a 4 minutos. A hipoxemia é, portanto, a maior ameaça à continuidade da vida deste paciente, no momento, tão descompensado. De posse dos resultados iniciais da gasometria do sangue arterial e/ou valores considerados seguros na pulso-oximetria, diminui-se gradativamente as concentrações deste gás, objetivando os níveis considerados não tóxicos. Em relação ao considerado limite tóxico deste gás, estabeleceu-se até hoje que frações inspiradas de até .4-.5 seriam seguras durante a ventilação mecânica prolongada em pulmões normais. Em pulmões comprometidos pela A.P.A. ainda não se tem a resposta nem a aceitação consensual de um valor limite que, provavelmente seria inferior aos definidos para pulmões normais. Orienta-se então a utilização da menor FIO₂ para uma saturação arterial acima de 90%, empregando a PPET como recurso adicional na obtenção deste objetivo.

Fluxo: Prefere-se o padrão descendente (Fig II), com valores reduzidos, tentando uma melhor distribuição deste fluxo inspirado, bem como empregar baixas pressões de ventilação com volumes constantes. Embora existam trabalhos de autores emitindo opiniões conflitantes sobre a influência do padrão de fluxo na melhor ventilação, observa-se que, quando os pulmões apresentam-se com diferentes mecânicas, este padrão produz o melhor resultado³⁷.

Controle Pressórico: É uma aplicação aperfeiçoada do mecanismo de ciclagem dos respiradores a pressão da década de 60. Nestes, a inspiração encerrava imediatamente após se atingir um nível de pressão pré ajustado (tipo Bird M7). Isto impossibilitava uma melhor distribuição de fluxo aos diferentes alvéolos, ou em alguns casos, a correta aplicação de um determinado volume corrente. Na V.C.P., quando se atinge a pressão pré-ajustada, ela é mantida por um tempo predeterminado até que o fluxo de gases se interrompa e a expiração aconteça. A inspiração é então função do tempo e não do fluxo, e este por sua vez, é fornecido através de uma onda de forma descendente.

Este método teve uma divulgação e aceitação maior após os trabalhos de Hickling em 1990³⁰, mostrando sua importância no prognóstico da SARA. Este pesquisador associou baixos volumes de dissensão com baixas pressões de ventilação, com isto evitando a perpetuação da agressão pulmonar provocada pela associação de pressões de dissensão e volumes elevados. Estes últimos levam a um estiramento das junções intercelulares, comprometendo a integridade alveolar. Algumas considerações devem ser feitas sobre este método, de modo a auxiliar a sua utilização:

a) Grande necessidade de monitorização (principalmente na VCP plena) da relação volume/pressão, devido à dependência desta com os valores de complacência resistência. Existe uma diferença para mais ou para menos do volume corrente expirado para a mesma pressão de controle ajustada dependendo das alterações da mecânica ventilatória.

b) Os "baixos" valores de volume corrente empregados levam a um aumento da PaCO₂, aceitando-se em alguns serviços níveis de 100 mm Hg e pH acima ou igual a 7.25. A hipercarbia permissiva sem hipoxemia é bem tolerada pelo paciente, quando induzida de forma lenta, progressiva²⁹. Orienta-se, porém o não uso desta técnica em pacientes com hipertensão intracraniana e cardiopatas graves, devido aos efeitos deletérios da hipercarbia.

V.L.P.V.A.: Esta forma de ventilação foi originalmente descrita por Downs²³ e se traduz por um sistema que utiliza dois níveis de pressão positiva contínua de vias aéreas (CPAP), aplicados de forma intermitente e alternada, sobre os quais o paciente ventila espontaneamente. Geralmente a fase de nível mais elevado de CPAP é considerada a inspiratória, sendo

mais prolongada que a de nível inferior de pressão contínua, a expiratória. O atrativo maior desta forma de ventilação é a possibilidade de um controle pleno das pressões de ventilação bem como a manutenção da atividade espontânea do paciente.

Insuflação Intratraqueal de Gás: é uma técnica auxiliar utilizada junto à hipercarbia permissiva, objetivando aumentar a eliminação do gás carbônico acumulado a nível de traquéia, através da aplicação de um fluxo de gás instilado na fase final da expiração⁴.

P.P.E.T: a utilização deste recurso remonta o ano de 1938, quando Barach publicou artigo descrevendo sua aplicação no tratamento do edema pulmonar cardiogênico⁹. Sua maior divulgação no meio médico porém, veio através do artigo de Ashbaugh e Petty no qual demonstraram a melhora dos valores de oxigenação quando da utilização deste recurso em pacientes com SARA⁷.

A PPET é, na realidade, o recurso mais aceito e utilizado para o tratamento de suporte. Praticamente todos os métodos utilizados, desde os convencionais até os mais recentes, como a V.L.P.V.A. e V.C.P. e os recursos de circulação extra-corpórea têm como participante importante a PPET. Estipulou-se para efeito de terminologia que, quando em ventilação espontânea, a PPET seja denominada de Pressão Positiva Contínua de Vias Aéreas (P.P.C.V.A.), conhecida nas publicações na língua inglesa como C.P.A.P. (Continuous Positive Airway Pressure).

Os benefícios aceitos deste recurso nesta síndrome²⁰⁻⁴⁰ podem ser agrupados em:

- # Melhora da oxigenação.
- # Possibilidade de utilização de níveis não tóxicos de oxigênio.
- # Aumento da capacidade residual funcional.
- # Recrutamento funcional dos alvéolos.

Geralmente, assim que se estabiliza o binômio paciente-máquina, inicia-se a aplicação da PPET, com valores que oscilam em torno de 5 mbar (quase o denominado PPET fisiológico)⁵³, reajustando de acordo com a curva de complacência e/ou grau de comprometimento hemodinâmico. Quando em Swan-Ganz, os valores da "shuntagen" e variáveis de oxigenação também podem nos orientar para um melhor ajuste deste recurso no respirador. Lembramos aqui que o objetivo final da aplicação do suporte ventilatório

mecânico é otimizar o fornecimento de oxigênio a nível tissular, variável dependente diretamente tanto do conteúdo arterial deste elemento como do débito cardíaco. Ao contrário do observado na ventilação espontânea, a ventilação com pressão positiva e/ou PPET aumenta tanto a pressão intratorácica como a pressão pleural, podendo levar a efeitos deletérios a nível hemodinâmico¹⁹.

Embora existam vários métodos de titular a PPET aceitos por diferentes escolas e grupos, alguns denominados "melhor", "ótimo"⁶⁰, "menor"¹⁷, cada um com defensores e acusadores, permanece até hoje a controvérsia de qual a maneira correta de "dosar" este recurso.

Alguns autores defendem até a utilização de níveis superiores a 15 mbar (18 a 50 mbar), adequando estes valores com os de "shuntagen" inferior a 20⁴⁸.

O propósito destes ajustes é a manutenção de uma gasometria dentro dos limites de segurança, saturação no sangue arterial acima de 90 %, equilíbrio hemodinâmico e ausência tanto de toxicidade pelo oxigênio como de altas pressões de ventilação e altos volumes de dissensão alveolar.

Como achado comum nos pacientes com SARA, encontramos hipovolemia relativa ou absoluta, secundária às alterações patológicas citadas anteriormente. A instalação de PPET pode precipitar uma queda maior do débito cardíaco por uma maior redução do retorno venoso e/ou aumento da resistência vascular pulmonar, fazendo com que estes pacientes necessitem de reposição volêmica generosa e também do concurso de aminas vasoativas (dopamina-dobutamina) para otimização do quadro.

Este manuseio fluidoico deve ser extremamente cuidadoso, pois se realizarmos uma reposição excessiva, teremos uma maior perda através da membrana endotelial comprometida, com piora do edema intersticial e alveolar e portanto das condições de troca gasosa.

Por outro lado, a hipovolemia, decorrente de uma reposição limitada, levará, certamente ao risco de uma redução dos valores de débito cardíaco e do fornecimento de oxigênio aos tecidos (DO₂)⁵⁴.

Destaca-se aqui a importância da monitorização hemodinâmica invasiva, através de Cateter de Swan-Ganz, da calorimetria indireta e da ecocardiografia transesofágica, que irão possibilitar um controle estreito, rígido, da função cardíaca, da condição de volume intravascular e das variáveis de oxigenação.

sem deixar de considerar seu inter-relacionamento com os meios de suporte de vida, tornando estas condutas pontos indispensáveis na moderna terapia intensiva.

Retomando ao conceito que a SARA é uma manifestação pulmonar de uma doença sistêmica¹³⁻²¹, e que a lesão endotelial do capilar pulmonar espelha a agressão ao restante da microvasculatura do organismo, entende-se a progressiva instalação da disfunção orgânica múltipla (DOM). A melhora dos meios de suporte aumentou a sobrevida dos afetados pela síndrome, mas também possibilitou que várias complicações, originadas não somente da doença de base, mas decorrentes dos meios de suporte fossem surgindo, aumentando o desafio na recuperação destes pacientes.

Fase de Manutenção / Recuperação da SARA

Nesta fase, procura-se evitar tanto o bloqueio neuro-muscular como a sonda pesada, permitindo uma maior participação deste paciente em seu tratamento e suporte. Esta atitude possibilita uma maior integração deste indivíduo com sua família e com a equipe, fatores que são de inestimável importância no desenvolvimento do tratamento. O ajuste básico do respirador, neste momento, pode ser resumido em:

1- Ventilação mandatória intermitente sincronizada associada a ventilação sob suporte pressórico e PPET/PPCVA.

2- Incentivo à ventilação espontânea, com adequação das cargas de trabalho fornecidas a este paciente através de ajustes ligados a V.S.P (sensibilidade a fluxo, padrão e velocidade de onda, etc).

3- Otimização da sincronia paciente-máquina, traduzida clinicamente pelo conforto deste paciente ajustado ao suporte.

4- Utilização da ventilação mandatória minuto, unindo valores decrescentes de V.S.P. com PPCVA, permitindo a retirada gradual do respirador e extubação, que na grande maioria das vezes são simultâneas, passando o paciente a ventilar espontaneamente em ambiente enriquecido por oxigênio (máscara facial).

Paralelamente, durante toda sua permanência em suporte mecânico, o paciente é cercado de cuidados realizados pelo pessoal de enfermagem que são mandatários para o sucesso da condução desta síndrome. São eles:

a) Umidificação aquecida da mistura inspirada através aparelhos do tipo Fisher Paykel, Cascade ou Aquapor. A temperatura deve ser

monitorada a nível do tubo orotraqueal, permanecendo entre valores de 30 a 33° C.

b) Aspiração traqueal das secreções quando necessário e utilizando-se de técnicas assépticas. Quando indicado, devem ser realizadas a drenagem postural específica e tapotagem pré aspiração.

c) Higiene orofaríngea constante. O acúmulo de secreções neste território favorece a aspiração de material para dentro da árvore respiratória, apesar da inflação do balonete do tubo traqueal. (TOT)

d) Monitorização da pressão e volume do balonete, que não deve ultrapassar 25 mbar, realizada de 8 em 8 horas. Este cuidado é vital para a permanência prolongada da via aérea artificial auxiliando a evitar o trauma traqueal que poderá levar a estenose, traqueomalácia, necrose de parede e até fistula traqueo-esofágica.

e) Troca do sistema primário (traquéias - umidificador - conexões) de 7 em 7 dias, ou quando necessário²⁴.

f) Mobilização do paciente no leito: É considerado atualmente um dos itens mais importantes no acompanhamento de pacientes que apresentam aumento da água extravascular pulmonar, que como sabemos, é gravidade dependente.

As mudanças constantes de posição (lateral direita e esquerda completas e dorsal) devem ser realizadas de 2 em 2 horas levando a alterações importantes na relação ventilação-perfusão. Em casos mais graves considera-se também a posição prona⁵⁸, cujos resultados a nível de melhora da PaO₂ e "shunt", se baseiam não somente na redistribuição do fluxo sanguíneo das unidades não ventiladas para locais onde ainda é possível um recrutamento alveolar como na redistribuição da ventilação nestes setores comprometidos pelo edema gravidade dependente⁵⁹. Apesar de alguns autores questionarem as razões de seus efeitos benéficos, concordam tanto com a simplicidade do método como das vantagens de sua utilização precoce¹.

Conclusão

Procurou-se neste artigo apresentar uma revisão atualizada do tratamento da Síndrome da Angústia Respiratória Aguda. Alguns aspectos, porém, foram

abordados superficialmente ou não comentados, devido não à ausência de importância que porventura tenham, mas pela grande extensão do tema, que impossibilita uma discussão completa deste tema.

Alguns tópicos ainda controversos do tratamento de suporte, como "condutas na reposição volêmica"⁵⁴, "consumo de oxigênio dependente do fornecimento"⁵³, bem como detalhes de desmame dos meios de suporte, são ainda objeto de estudo e discussão objetivando um melhor esclarecimento, não sendo o objetivo primário desta revisão.

Como acima relatado, a SARA permanece atualmente com uma importância crescente, espelhada em várias publicações abordando aspectos tanto de revisão como de atualização⁴⁵⁻²⁰⁻⁴⁹. Um dos tópicos ainda sem alteração é o que trata da mortalidade, que tem permanecido elevada apesar do grande progresso e sofisticação a nível de meios diagnósticos e de suporte de vida.

Por outro lado, sua prevenção e tratamento efetivos ainda não têm oferecido resultados satisfatórios devido ao desconhecimento de sua fisiopatogenia, bem como do inter-relacionamento dos mediadores envolvidos, alvo agora de modernas técnicas de biologia molecular.

Trabalhos multicêntricos estão em andamento no que se refere a análises de novas e antigas drogas, tais como antioxidantes, inalação de óxido nítrico, surfactante artificial e corticosteróides.

A nível de suporte ventilatório mecânico, recentemente foram publicadas em vários jornais médicos as recomendações clínicas do que se considerou consenso por parte de várias sociedades ligadas à área do paciente com SARA⁵⁰.

Apesar de não haver ainda ensaios clínicos controlados, os resultados apresentados²⁶⁻²⁷⁻⁵³, considerando novas formas de ventilação, têm sido animadores, orientando a nova tendência na abordagem desta síndrome⁵. Quanto aos recursos que utilizam a circulação extra-corpórea, ainda não se estabeleceu se alterariam o prognóstico⁴⁹.

Recentemente tem se questionado a validade de novas avaliações sobre o tema, já que sua utilização em neo-natos tem sido caracterizada por sucesso expressivo, traduzido pela utilização, até 1993, nos EUA em 8419 casos com uma sobrevida de 81 % dos pacientes (ECMO Registry Report of the Extracorporeal Life Support Organization. Ann Arbor, Mich: ELSO; 1993).

Na realidade, esperamos que esta breve revisão seja o ponto de partida para um estudo e aprofundamento maior desta síndrome, cada vez mais freqüente na rotina diária de nossas unidades.

Referências Bibliográficas:

1. Albert RK. **One Good Turn.** Editorial *Intensive Care Med* 1994; 20: 247-248.
2. Anzueto A, et al. **An International, Randomized, Placebo-Controlled Trial Evaluating The Safety and Efficacy of Aerosolized Surfactant in Patients with Sepsis-Induced ARDS.** *Am J Resp Crit Care Med* 1994; 149 (Suppl): A567.
3. Appel PL, Shoemaker WC. **Relationship of oxygen consumption and oxygen delivery in surgical patients with ARDS.** *Chest*; 102: 906-911, 1992.
4. Aprigliano M, Kolobow T, Rossi N, Tsuno K, Lee KH. **Intratraqueal Pulmonary Ventilation (ITPV) in the Management of Acute Respiratory Failure** (abstract) *Am Rev Respir Dis*; 145(4, Part 2): A 455, 1992.
5. Arnold JH, Nichols DG, O'Rourke P. **Extracorporeal Membrane Oxygenation vs. HFJV vs. Permissive Hypercarbia.** *Proceedings of the 23rd Educational and Scientific Symposium*: 102-107, 1994.
6. Arnold JH, Toro-Figuero LO, et al: **Prospective, Randomized Comparison of HFOV and Conventional Mechanical Ventilation in Pediatric Respiratory Failure.** *Crit Care Med* 1994;22: 530-1539.
7. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. **Acute Respiratory Distress in Adults.** *Lancet*; 2: 319-323, 1967.
8. Balk RA. **Treatment of Sepsis and Septic Shock.** *Hosp Physician*; Jun: 18-34, 1992.
9. Barach AL, Martin J, Eckman M. **Positive Pressure Respiration and its Application to the Treatment of Acute Pulmonary Edema.** *Ann Intern Med*; 8: 754-795, 1938.
10. Barnard G, Luce JM, Sprung CL, Sibbald WJ, Brigham K et cols. **High Dose Corticosteroids in Patients with A.R.D.S.** *N E J Med*; 317: 1565-70, 1987.
11. Bernard GR. **Acute Respiratory Distress Syndrome: Potential Therapeutic Interventions.** *Sem in Resp Crit Care Med* 1994; 15: 300-307.
12. Bone RC. **A Critical Evaluation of New Agents for the Treatment of Sepsis.** *JAMA*; 266: 1686-1691, 1991.
13. Bone RC, Balk R and Prostaglandin Study Group. *Chest*; 101: 320-326, 1992.
14. Bone RC, Slotman G et al and the PGEL Study Group. **Randomized, Double Blind, Multicenter Study of PGEL in A.R.D.S.** *Chest*; 96: 114-1191 1989.
15. Braude S, Hasian P, Evans T. **Chronic ARDS- A Role for Corticosteroids.** *Crit Care Med*; 20: 1187-1190, 1992.
16. Campbell GS, Cone JB. **Adult Respiratory Distress Syndrome.** *Am J Surg*; 161: 239-2431 1991.
17. Carrol GC, Tuman KJ, Braverman B, et al. **Minimal PEEP may be "best" PEEP.** *Chest*; 93: 1020-1025, 1988.
18. Coggestall JW, Marini JJ. **Improved oxygenation after muscle relaxation in ARDS.** *Arch Intern Med*; 145: 1718-1721, 1985.
19. Cournand A, Motley III, Werko L. **Physiological**

studies of the effects of I.P.P.B. on Cardiac Output in Man. *Am J Physiol.*; 152: 162-174, 1948.

20. Craig KG, Pierson DJ, Carrico J. The clinical application of PEEP in ARDS. *Resp Care.*; 30:184-201, 1985.

21. Deby-Dupont G, Lamy ML, Deby C et als. A.R.D.S.: Local or Systemic Disease. *Persp in Crit Care*; vol 4, n 1: 57-83, 1991.

22. Dellinger RF. *New Horizons*; 1: 463-653, 1993.

23. Downs JB, Stock MC. Airway Pressure Release Ventilation: A New Concept in Ventilatory Support (APRV). *Crit Care Med*; 15: 459-4611, 1987.

24. Fink JB. A rationale for change. *Resp Therapy*; Aug-Sept: 35-38, 1993.

25. Gattinoni L, Pesenti A, Mascheroni D, et al. Relationships Between Lung Computed Tomographic Density, Gas Exchange and PEEP in Acute Respiratory Failure. *Anesthesiology*; 69: 812-14, 1988.

26. Haas F, Bevelacqua F, Axen K et al. Pentoxifiline Improves Pulmonary Gas Exchange. *Chest*; 97: 621-627 1990.

27. Harkema JM, Singh G, Wang P, Chaudry I. Pharmacologic Agents in the Treatment of Ischemia, Hemorrhagic Shock, and Sepsis. *J Crit Care*; 7: 189-216, 1992.

28. Haupt MT, Jastremsky MS and The Ibuprofen Study Group. Effect of Ibuprofen in Patients with Severe Sepsis: A Randomized, Double blind Multicenter Study. *Crit Care Med* 1991; 19:1339-1347.

29. Hickling KG, Henderson SJ, Jackson R. Low Mortality Associated With Low Volume Pressure Limited Ventilation with Permissive Hipercapnia in Severe ARDS. *Intensive Care Med*; 16: 372-377, 1990.

30. Hickling KG. Ventilatory Management of ARDS: Can it Affect the Outcome? *Int Care Med*; 16: 219-226, 1990.

31. Hinshaw L. The Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group. Effect of High Dose Glucocorticoid Therapy on Mortality in Patients with Clinical Signs of Systemic Sepsis. *N.E.J. Med.*; 317: 659-65, 1987.

32. Holcroft JW, Vassar MJ, Weber CJ. PGEL and Survival in Patients with A.R.D.S.: A Prospective Trial. *Ann Surg*; 203: 371-378, 1986.

33. Hooper RG, Kearl RA. Established ARDS treated with a Sustained Course of Adrenocortical Steroids. *Chest*; 97: 138-143, 1990.

34. Ignaro LJ, Bulga GM. Endothelium Derived Relaxing Factor Produced and Released from Artery and Vein is Nitric Oxide. *Proc Natl Acad Sci* 1987; 84: 9265-9.

35. Jepsen S, Herlevsen P et al. Antioxidant Treatment With N-acetylcysteine during A.R.D.S.: A Prospective, Randomized, Placebo - Controlled Study. *Crit Care Med*; 20: 918-9231 1992.

36. Jobe A, Ikegami M. Surfactant for the Treatment of Respiratory Distress Syndrome. *Am Rev Respir Dis*; 136: 1256-1275, 1987.

37. Kacmarek RM, Hess D. Basic Principles of Ventilator Machinery. In Tobin MJ: Principles and Practice of Mechanical Ventilation. 1994 MacGraw Hill. New York, pag 65-110.

38. Kacmarek RM, Venegas J. Mechanical Ventilatory Rates And Tidal Volumes. *Resp Care.*; 32: 466-478, 1987.

39. Lewis JF, Jobe AH. Surfactant And The A.R.D.S.

Am Rev Respir Dis; 147:218-233, 1993.

40. Mancebo J. PEEP, ARDS, and alveolar recruitment. *Int Care Med*; 18: 383-385, 1992. -

41. Mandell GL. ARDS, Neutrophils and Pentoxifiline. Editorial. *Am Rev Respir Dis*; 138: 1103-11051 1988.

42. Maunder RJ, Hudson LD. Pharmacologic Strategies for Treating the A.R.D.S. *Resp Care*; 35: 241-246,1990.

43. Maunder RJ, Shuman WP, McHugh JW et al. Preservation of Normal Lung Regions in the A.R.D.S. *JAMA*; 255:2463-2466,1986.

44. Meduri GU, et al. Corticosteroid Rescue Treatment of Progressive Fibroproliferation in Late ARDS: Patterns of Response and Predictors of Outcome. *Chest* 1994; 105: 1516-1527.

45. Meduri GU, Belenchia JM, Estes R, et al. Fibroproliferative phase of ARDS. Clinical findings and effects of corticosteroids. *Chest*; 100: 943-952, 1991.

46. Merritt T, Hallman M, Bloom BT, et als. Prophylactic Treatment of Very Premature Infants with Human Surfactant. *N Engl J Med* 1986; 315: 785-790.

47. Messent M, Griffiths MJD. Pharmacotherapy in Lung Injury. *Thorax*; 47: 651-656, 1992.

48. Miller RS, Nelson LD, Dirusso SM, et al. High level PEEP management in trauma associated ARDS. *J Trauma*; 33: 284-291, 1992.

49. Morris AH, Clemmer TP, Wallace CJ et al. Final Report: Computerized Protocol Controlled Clinical Trial of New Therapy Which Includes ECCO2R for ARDS. Abstract. *Am Rev Respir Dis*; 145(2): A184, 1992.

50. Pappert D, Rossaint R, Falke, et al. Influence of Positioning on Ventilation-Perfusion Relationships in Severe A.R.D.S. *Chest*; 1994; 106:1511-1516.

51. Petty T. Acute Respiratory Distress Syndrome. *Disease a Month*; 10: 9-58, 1990.

52. Ruskin G, Ulrich H. Pulmonary dysfunction in M.O.F, *Anesth Clin North America.*; 6: 1361 1988.

53. Shapiro MB, Bartlett RH. Pulmonary Compliance and Mechanical Ventilation. *Arch Surg.*; 127: 485-486, 1992.

54. Shoemaker WC. Controversies in the pathophysiology and fluid management of postoperative ARDS. *Surg Clin North America.*; 65: 931-963, 1985.

55. Shuster DP. Clinical Lessons from the Oleic Acid Model of Acute Lung Injury. *Am Rev Respir Dis*; 149: 245-260, 1994.

56. Slutsky A. A.C.C.P./S.C.C.M./A.A.R.C. Consensus Conference on Mechanical Ventilation. *Chest*; 104: 1833-1859, 1993.

57. Smith RA. Physiologic PEEP. *Resp Care*; 33: 620-628, 1988.

58. Stoller JK, Kacmarek RM. Ventilatory Strategies In The Management Of The A.R.D.S. *Clin Chest Med*; 11: 755-772, 1990.

59. Suchyta MR, Clemmer TP, Orme JF, Morris AH, Elliott CG. Increased Survival of ARDS Patients with Severe Hypoxemia. *Chest*; 99: 951-9551 1991.

60. Suter PM, Fairley HB, Isemberg MD. Optimum end-expiratory airway pressure in patients with acute pulmonary failure. *NEJ Med*; 292: 284-289, 1975.

61. Tantucci C, Corbeil C, Milic-Emili J, et al. Flow and

Volume Dependence of Respiratory System Flow Resistance in Patients with A. R. D.S. *Am Rev Respir Dis*; 145:355-360, 1992.

62. The HIFI study Group. **H. F.O.V. Compared with Conventional Ventilation in the Treatment of Respiratory Failure in Preterms Infants.** *N Engl J Med*; 1989;320: 88-93.

63. Vincent JV, Brimiolle S, Berre J, Kahn R. Prevention of A.R.D.S. with Dipyridamole. *Crit Care Med*; 13: 783-785, 1985.

64. Wright PE, Bernard GR. **The Role of Airflow Resistance in Patients with the A.R.D.S.** *Am Rev Respir Dis*; 139: 1169-1174, 1989.

65. Wright PE, Carmichael LC, Bernard GR. **Effect of Broncodilators on Lung Mechanics in the A.R.D.S.** *Chest*; 1994; 106: 1517-1523.

66. Zapol WM, et al. **NHLBI Workshop Summary: NO and the Lung.** *Am Rev Respir Crit Care Med*; 1994; 149:1375-1380.

Por debaixo do brônquio

Hisbello S. Campos*

- Médico do Centro de Referência Prof Hêlio Fraga, Fundação Nacional de Saúde, MS.

Endereço para correspondência: Rua do Catete, 311 / 710
Largo do Machado 22220-001 Rio de Janeiro, RJ.

Tels: 285-7737 285-3230

Resumo

O autor apresenta revisão sobre o papel de diferentes células (eosinófilo, mastócito, neutrófilo, monócito, plaqueta e linfócito) no processo asmático, enfocando mecanismos envolvidos na inflamação crônica das vias aéreas e na determinação da gravidade da asma. Apresenta também alguns aspectos envolvidos na gênese dos sintomas asmáticos, enfocando a participação dos mecanismos neurais. Comenta particularidades do mecanismo de ação dos principais medicamentos anti-asmáticos neste processo, apresentando alguns aspectos da cronobiologia e da cronoterapia envolvidos na asma.

Summary

The author presents a review about the action of different cells (eosinophil, mastcell, neutrophil, monocyte, platelet and lymphocyte) on the asthmatic process, focusing on the mechanisms involved in chronic airway inflammation and on determination of asthma severity. He also presents some aspects involved in the mechanisms of asthmatic symptomatology, focusing on the neuronal effector mechanisms, and comments the particularities of actuation of the main anti-asthmatics drugs in this process, presenting some aspects of medical chronobiology and chronotherapeutics involved in asthma.

Palavras-chave: Biologia molecular na asma; papel do mastócito, eosinófilo, neutrófilo, monócito, plaqueta e linfócito na asma; inflamação das vias aéreas na asma; determinantes de gravidade na asma; mecanismos de ação dos principais medicamentos anti-asmáticos, cronobiologia e cronoterapia na asma.

Key-words: Molecular biology in asthma; mast cell, eosinophil, neutrophil, monocyte, platelet and lymphocyte in asthma; airway inflammation in asthma; determinants of asthma severity; mechanisms of action of the main anti-asthmatics drugs; medical chronobiology and chronotherapeutics involved in asthma.

Introdução

A asma brônquica, entidade clínica apaixonante e complexa, plena de paradoxos, é semelhante a um quebra-cabeça em que faltam peças. O avanço do conhecimento da biologia molecular vem, pouco a pouco, incorporando novas peças ao jogo, possibilitando melhor compreensão dos finos e intrincados mecanismos nela envolvidos.

Embora, por muito tempo, a hiper-responsividade brônquica (HRB) tenha sido considerada a marca registrada da asma, a inflamação das vias aéreas é a anormalidade básica no asmático. Cada vez mais, as alterações inflamatórias e sua gênese nos brônquios vão sendo melhor compreendidas e o eixo do tratamento vai sendo desviado da broncodilatação pura para a correção e prevenção da inflamação. Até recentemente, o estudo do papel da inflamação na patogênese da asma era limitado a estudos funcionais suplementados com inferências da investigação das células inflamatórias e de seus produtos no sangue periférico, e a estudos *pos-mortem*. Com o advento da broncofibroscopia, que possibilitou analisar o meio celular das vias aéreas em diferentes fases do processo asmático, a contribuição da inflamação na fisiopatologia da asma pôde ser melhor estudada. Com isso, dia-a-dia novos conhecimentos são agregados e o tratamento do asmático possibilita obter resultados cada vez melhores.

Infelizmente, como na maior parte das áreas do conhecimento médico, há um hiato por vezes exagerado entre a descoberta e sua aplicação prática. Apesar de, há pelo menos uma década, dogmas terem sido der-

rubados, conceitos fundamentais terem sido revistos, prioridades terapêuticas terem sido modificadas, parte importante dos asmáticos ainda é tratada como há décadas atrás, sendo-lhes sonhada melhor qualidade de vida que poderia ser oriunda de melhor controle de seus sintomas. No presente artigo, procurou-se apresentar revisão sucinta de parte do conhecimento adquirido nos últimos anos sobre as alterações celulares e estruturais observadas no asmático, enfocando suas repercussões no tratamento do asmático.

Inflamação das vias aéreas

A história natural da asma pode ser dividida em fases distintas, começando pela associação predisposição genética/exposição ao agente causal, seguida pela sensibilização, desenvolvimento de inflamação crônica das vias aéreas, início dos sintomas asmáticos, persistência desses sintomas, desenvolvimento de asma persistente e, finalmente, remodelagem irreversível das vias aéreas. Há 3 componentes distintos na inflamação das vias aéreas. O primeiro, e mais facilmente reconhecível, consiste na infiltração da parede brônquica e do lumen por células não habitualmente lá encontradas – basicamente eosinófilos e linfócitos T_{H2} . Esses últimos, ao serem reestimulados por antígenos, produzem interleucinas 3, 4 e 5 (IL-3, IL-4, IL-5) e fator estimulante de colônias – granulócitos/macrófagos (FEC-GM), mas não interferon γ (IF γ)¹. A ação dessas citocinas, secundárias à exposição alérgica, leva à diferenciação dos linfócitos B e conseqüente produção de IgE. Por isso, acredita-se que o linfócito T tenha o papel de maestro das respostas celulares inflamatórias na asma. O segundo é uma mudança na quantidade ou na capacidade de participar da resposta inflamatória de células normalmente residentes na via aérea. Dessa forma, essas células passam a ter fenotipo mais pró-flogístico. O terceiro é representado pelas alterações nos componentes não-celulares da parede brônquica, observadas por seu "espessamento", que reflete a deposição de fibras tipo III e V sob a membrana basal, dando-lhe a aparência de estar espessada², e a produção de líquido tanto na superfície epitelial como no tecido conectivo que ocupa o espaço entre o epitélio e o músculo liso. A parede brônquica espessada mecanicamente amplifica mudanças na luz brônquica e é parcialmente responsável pela hiper-responsividade brônquica^{3,4,5}.

Com a maior parte do conhecimento sobre a anatomopatologia das vias aéreas do asmático provém de

achados de autópsia, não se sabe ao certo em que extensão as alterações *pós-mortem* refletem a variada apresentação clínica da asma. Após a introdução da lavagem broncoalveolar (LBA), o estudo das alterações inflamatórias nas vias aéreas asmáticas trouxe enorme quantidade de novos conhecimentos que vêm ajudando na compreensão dos mecanismos patogênicos da doença. A análise de células e de mediadores no líquido do lavado broncoalveolar, em conjunto com material de biópsia da mucosa brônquica, confirmou que o eosinófilo e o mastócito são as principais células efetoras da resposta inflamatória, mesmo na ausência de evidências de atopia^{6,7}. As alterações anatomo-patológicas rotineiramente encontradas, embora possam variar em intensidade, podem ser atribuídas ao processo inflamatório e são encontradas em toda a árvore brônquica. Elas incluem: oclusão da luz brônquica com mistura de muco, proteínas séricas e fragmentos celulares; descamação epitelial; aparente espessamento da membrana basal epitelial; edema e infiltração leucocitária (principalmente eosinófilos e linfócitos) na submucosa e hipertrofia das glândulas mucosas e da musculatura lisa peribrônquica^{8,9}. Exceto, talvez, a infiltração eosinofílica, nenhuma das alterações acima é patognomônica de asma, mas, juntas, constituem sua apresentação anatomo-patológica típica.

Muco espesso – Produção aumentada de muco viscoso que impacta na luz da via aérea é um achado comum em autópsias de pessoas que morreram por asma. Os fatores que governam a secreção de muco e sua composição são complexos e envolvem tanto fatores humorais como o sistema nervoso autônomo. Não apenas a estimulação vagal e dos nervos simpáticos aumenta a secreção de muco nas vias aéreas^{10,11} como, pelo menos em algumas espécies, resposta secretória à estimulação do sistema nervoso não-adrenérgico e não-colinérgico pode ser demonstrada, provavelmente envolvendo a liberação de um polipeptídeo vasoativo intestinal (VIP)¹². Os neuropeptídeos vêm crescendo de importância na asma, já que estão demonstrados seus efeitos sobre o calibre das vias aéreas, sobre os vasos sanguíneos e sobre as secreções brônquicas. O *peptídeo vasoativo intestinal* (VIP) e o *peptídeo histidina metionina* (HMP) são potentes broncodilatadores e podem ser neurotransmissores do sistema nervoso não-adrenérgico broncodilatador. Outros, como a substância P e a neurocinina A têm efeitos inflamatórios¹³. Entretanto, ainda não está definitivamente estabelecida, em humanos, a contribuição da substância P¹⁴ e das neu-

rocininas A e B¹⁵, reconhecidas estimuladoras da secreção de muco. É possível que os leucotrienos C₁ e D₁¹⁶, a prostaglandina F_{2α}¹⁷ e o ácido 15-hidroxi-eicosatetraenóico (15-HETE)¹⁸ também participem da maior produção de muco pelo asmático. Além do excesso de muco, o transporte de água através do epitélio da via aérea é influenciado pela inalação de alérgenos e por diversos mediadores inflamatórios, tornando o muco espesso^{19, 20, 21}. Redução da depuração mucociliar também é um aspecto comum na via aérea do asmático, mesmo quando a doença está em remissão^{22, 23}. Ela pode ser atribuída ao dano estrutural e funcional do sistema ciliar do brônquio. Embora apenas a redução no número de células ciliadas não seja suficiente para explicar o distúrbio no *clearance*²⁴, estudos com microscopia eletrônica em brônquios de asmáticos demonstram a destruição dos cílios²⁵ e sua regeneração após tratamento com corticosteróides²⁶.

Edema – O edema da parede do brônquio e a presença de quantidades elevadas de proteínas plasmáticas^{27, 28} nas vias aéreas do asmático indicam extravasamento microvascular. Normalmente, a vasculatura brônquica tem função homeostática, aquecendo e umidificando o ar inspirado. Entretanto, quando as vias aéreas estão inflamadas, a permeabilidade endotelial aumenta e o leito vascular serve como fonte de leucócitos e de mediadores com ação local. O vazamento de plasma pode ocorrer independentemente da diapedese celular. A passagem de proteínas plasmáticas para o espaço extravascular adiciona mediadores inflamatórios derivados dos sistemas do complemento, da coagulação, da fibrinólise e das cininas ao local, amplificando e perpetuando a resposta inflamatória⁸. Especula-se que os mecanismos responsáveis pelo extravasamento microvascular observado na asma envolvam a contração de células endoteliais nas vênulas pós-capilares induzida por neuropeptídeos²⁹ e mediadores broncoconstritores³⁰. Estudos com microscopia eletrônica³¹ sugeriram relação causal entre a intensidade do edema e o número de células inflamatórias presentes no corte tecidual à perda de células ciliadas, indicando que a inflamação e conseqüente edema podem contribuir para a descamação epitelial. Esta, por sua vez, contribui para a perpetuação do processo inflamatório. Os mecanismos pelos quais a descamação epitelial pode contribuir para HRB são:

- 1) facilitação do acesso de fatores irritantes às terminações nervosas;
- 2) acentuação da penetração de partículas aler-

gênicas na submucosa, onde se ligariam a células secretoras de mediadores;

- 3) diminuição da produção de substâncias broncodilatadoras derivadas do epitélio e de endopeptídeos neurais^{32, 33, 34}. O epitélio brônquico não é apenas uma barreira protetora já que ele gera mediadores e desempenha papel ativo na regulação do tono broncomotor. Quando estimulados, tanto o epitélio brônquico como o traqueal liberam uma série de produtos oxidativos derivados do ácido araquidônico, sendo que os mais importantes na homeostase das vias aéreas são: prostaglandina E₂ (PGE₂)³⁵, 15-HETE e o ácido 8,15-hidroxi-eicosatetraenóico (8,15-HETE)³⁶.

Espesamento da membrana basal – Embora, por muito tempo, o espesamento da membrana basal tenha sido considerado patognomônico da asma, estudos de autópsia e de ressecções cirúrgicas documentaram sua presença em outras doenças pulmonares, como na bronquite crônica, na bronquiectasia, na tuberculose e no câncer⁸. Entretanto, estudos morfológicos recentes demonstraram que a membrana basal mantém espessura normal na asma^{37, 38, 39}. Na verdade, depósitos densos de fibrilas colágenas (fibras tipo III e V)² sob a "verdadeira" membrana basal eram a anormalidade que, equivocadamente, interpretava-se como espesamento da membrana à microscopia convencional³⁸. O mecanismo pelo qual a inflamação contribui para a deposição de colágeno ainda não está esclarecido, e também se o tratamento anti-inflamatório é capaz de influenciar esta ação. Da mesma forma, ainda não está claro se o espesamento colágeno contribui para a aceleração da velocidade de queda da função pulmonar com a idade que acontece nos asmáticos.

Infiltração celular – Infiltração abundante de células inflamatórias nas paredes das vias aéreas é um achado rotineiro de autópsia em asmáticos. Segundo a maior parte dos relatos, os eosinófilos predominam, mas também neutrófilos, linfócitos e células plasmáticas são rotineiramente descritos^{40, 41}. Existem evidências de que diferentes células participam do processo inflamatório no brônquio asmático: linócitos, eosinófilos, mastócitos, neutrófilos, células epiteliais, células musculares lisas interagem de forma ainda não totalmente esclarecida promovendo, amplificando e perpetuando a resposta inflamatória. As células endoteliais formam a barreira entre o sangue e os tecidos e são reguladores importantes da reação inflamatória. O recrutamento de células inflamatórias a partir do sangue inicia-se pela aderência dos leucócitos às células endoteliais, com sub-

seqüente migração das células aderentes através do endotélio para o tecido¹². A adesividade do endotélio vascular pode ser marcadamente aumentada por citocinas inflamatórias, tais como: fator de necrose tumoral α (FNT- α), IF γ e IL-4. Após a adesão ao endotélio vascular, os leucócitos rompem a barreira endotelial e movem-se pelo intestício com movimentos amebóides, estimulados por fatores quimiotáticos¹³. Na asma, por ação das moléculas de adesão específicas (ICAM-1, VCAM-1, selectina-E e selectin-P), reguladas por diferentes citocinas (IL-1, IL-4, FNT- α e IF γ) há recrutamento seletivo de células inflamatórias¹⁴.

Mastócito – Mastócitos têm papel chave na asma. Imediatamente após a inalação de antígenos, os mastócitos presentes na via aérea são ativados pela ligação do antígeno aos receptores da IgE em sua superfície. Poucos minutos após ativado, uma única célula libera cerca de 1.000 grânulos contendo mediadores pré-formados (histamina e triptase, p. ex.) e citocinas (IL-4, IL-5, IL-6 e FNT- α)¹¹. Mediadores lipídicos também são produzidos após a degranulação da célula através do metabolismo do ácido araquidônico (LTC₄ e PGD₂, p. ex.). Histamina, LTC₄ e PGD₂ são potentes broncoconstritores, aumentam a permeabilidade vascular e a produção de muco. Em alguns animais, a triptase é capaz de digerir a membrana basal de vasos sanguíneos e aumentar a HRB¹⁴. As IL-4, 5 e 6 e o FNT- α recrutam e ativam outras células inflamatórias. Em síntese, iniciam a reação imediata e contribuem para a resposta tardia pós-inalação de antígeno. Por outro lado, há indícios de que ele module a resposta alérgica através da liberação de substâncias anti-inflamatórias, como a heparina¹⁵, que inibe o trânsito e a ativação do linfócito.

Eosinófilo – A participação do eosinófilo no processo inflamatório brônquico da asma é tão íntima que, na ausência de outras doenças associadas à eosinofilia, infiltração intensa de eosinófilos nas vias aéreas é considerado diagnóstico de asma¹⁶. Deriva daí a denominação de *bronquite eosinofílica crônica* como um rótulo para a asma, do ponto de vista anátomo-patológico¹⁷. O eosinófilo ocupa papel central na geração da inflamação da via aérea, já estando demonstrado que a quantidade total de eosinófilos circulantes ou no lavado brônquico e em material de biópsia brônquica¹⁸, aumenta proporcionalmente com a gravidade da obstrução ao fluxo aéreo. Inúmeros fatores implicam o eosinófilo na patogenia da asma. Por exemplo, essa célula aparece nas vias aéreas horas depois da inala-

ção de antígeno e persiste por mais de 48 horas¹¹; há evidências de que ela seletivamente bloqueie os receptores colinérgicos M2, contribuindo para o incremento da sensibilidade colinérgica¹⁴. Quando ativado, o eosinófilo libera o conteúdo de seus grânulos e outros mediadores. As proteínas contidas em seus grânulos – proteínas básica principal (PBP), proteína catiônica eosinofílica (PCE) e neurotoxina derivada do eosinófilo (NDE) e a peroxidase eosinofílica (PE) têm potente ação sobre a via aérea e sobre a função celular¹⁹. A PBP não apenas é citotóxica e capaz de lesar diretamente o epitélio brônquico, como promove a HRB, provoca contração do músculo liso e estimula mastócitos e basófilos a liberarem histamina. Dentre os mediadores liberados pelo eosinófilo ativado, destacam-se o LTC₄ (broncoconstrictor) e o fator ativador de plaquetas (PAF), que não só provoca a contração do músculo liso como incrementa a HRB e causa agregação e ativação de neutrófilos e macrófagos. Além disso, o eosinófilo também produz IL-3 e 5 e FEC-GM, os quais por sua vez promovem diferenciação, quimiotaxia e ativação de mais eosinófilos, amplificando o processo inflamatório¹¹.

Linfócito T – A cronicidade da doença e a duração por vezes prolongada do processo inflamatório das vias aéreas contrapõem-se à vida curta das células discutidas acima. Como linfócitos têm períodos maiores de vida, têm memória imune, podem ser ativados por antígenos, sendo encontrados em maior número (T_H CD4+) no lavado bronquioalveolar e nas biópsias brônquicas de asmáticos, seu papel na asma passou a ser enfocado como um dos maestros que regem o processo inflamatório brônquico. Durante a apresentação do antígeno, tanto o linfócito T como a célula apresentadora (linfócito B ou macrófago) tornam-se ativados. Quando o macrófago é a célula apresentadora, a ativação resulta na secreção de IL-1 e FNT- α , ambos com efeitos pró-inflamatórios. Os T_H CD4+ dividem-se em 2 subpopulações: T_{H1} e T_{H2}. A ativação dos primeiros pode ser importante nas defesas contra organismos intracelulares, vírus e antígenos neoplásicos. Há evidências de que a ativação do T_{H2} pode estar envolvida na patogênese da inflamação alérgica¹¹ e que aumenta a expressão de IL-4, que é utilizada na síntese de IgE.

Outras células – Apesar de seu grande potencial inflamatório, através da liberação de enzimas lisossômicas, metabólitos do oxigênio, LTB4 e fator liberador de histamina (FLH), o papel do neutrófilo na asma ainda não está esclarecido. Da mesma forma, o

papel das plaquetas, capazes de gerar mediadores inflamatórios importantes (PAF e FLH, p. ex.), ainda não foi definido com exatidão, já que diversas outras células (macrófagos alveolares, eosinófilos e neutrófilos) também produzem os mesmos mediadores. O macrófago ativado secreta substâncias quimiotáticas potentes (LTB₄, PAF e diversos peptídeos)^{50, 51}, podendo funcionar como promotor do recrutamento linfocitário durante a fase tardia da reação asmática, incrementando a HRB.

Caracteristicamente, a asma tem variado espectro clínico, podendo ser vista como uma transição de doença leve, intermitente, associada a exposição a alérgenos, passando por uma fase onde há inflamação crônica das vias aéreas, até obstrução fixa ao fluxo aéreo. Numa ponta do espectro, nas formas mais leves da doença, citocinas liberadas pelos mastócitos (FNT- α , IL-1 β , IL-4, 5 e 6, e IF γ) aumentam a expressão de moléculas endoteliais de adesão, a infiltração de leucócitos e a ativação de eosinófilos. Na fase intermediária, além dos produtos acima, proteases neutras (triptase e quimase) derivadas dos mastócitos, em conjunto com produtos derivados dos linfócitos T, conjugam-se na determinação do processo inflamatório crônico, resultante, principalmente, da ativação dos eosinófilos. Os fatores determinantes da outra ponta do espectro – asma grave, corticosteróide dependente – estão intimamente ligados ao linfócito T. Finalmente, a produção de citocinas pelas células epiteliais do brônquio (IL-8, FECGM, FGFb, FCT- β e FCPD) e miofibroblastos subepiteliais, não só mantêm a resposta inflamatória na asma grave, como também participam do remodelamento das vias aéreas, típico das formas graves⁵².

Sintomas asmáticos

O estudo dos mecanismos responsáveis pelos sintomas da asma nos remete aos mastócitos e às células nervosas do trato respiratório. O papel efetor dos mastócitos está sobejamente demonstrado^{52, 53, 54}, não sendo objeto desse artigo revê-lo com profundidade. Entretanto, a participação dos mecanismos neurais na sintomatologia da asma vem sendo melhor compreendida e será sucintamente abordada.

Os mecanismos envolvendo mastócitos presentes no epitélio brônquico provavelmente são responsáveis pela expressão clínica da asma leve a moderada, incluindo o broncoespasmo e sibilos conseqüentes a inalação de alérgenos, ao exercício e a outros "provocadores" de

mastócitos. A resposta asmática imediata que se segue à inalação de antígenos por pessoas sensibilizadas resulta na ativação do mastócito por um mecanismo dependente de IgE, com subsequente liberação de mediadores. O broncoespasmo resultante da ativação dos mastócitos e liberação de mediadores inflamatórios expressa-se pela dispnéia e sibilos que o asmático apresenta ao ter contato com seus fatores desencadeantes de sintomas ("gatilhos") rotineiros.

Os nervos autonômicos regulam diversos aspectos das vias aéreas, incluindo o tono da musculatura lisa, a produção de secreções, o fluxo sanguíneo, a permeabilidade microvascular e a migração e ativação de células inflamatórias^{55, 56}. Os conjuntos nervosos atuantes nas vias aéreas compreendem os sistemas colinérgico (COL), adrenérgico (ADRE) e não-adrenérgico não-colinérgico (NANC). Os efeitos desse último são mediados pela liberação de co-transmissores (neuropeptídeos e óxido nítrico, p. ex.) dos sistemas autonômicos clássicos⁵⁷. Pelo menos 3 tipos de fibras nervosas aferentes foram identificadas no trato respiratório inferior: *receptores de adaptação lenta* (RAL), que agem como receptores de estiramento da musculatura lisa; *receptores irritantes de adaptação rápida* (RAR) e *fibras C não-mielinizadas* (FC)⁵⁸. As duas últimas situam-se superficialmente e podem ser ativadas por estímulos inflamatórios e irritantes oriundos da luz da via aérea. É possível também que os nervos eferentes estejam envolvidos na ativação de reflexos colinérgicos e na liberação de mediadores inflamatórios, contribuindo para a sintomatologia asmática. As FC contêm diversos neuropeptídeos, SP e neuroquinina A (NA) que podem ser liberadas dos nervos sensoriais via reflexo axônico local⁵⁹. As substâncias liberadas pelas FC são capazes de induzir broncoconstrição (NA), extravazamento microvascular e secreção de muco (SP)⁶⁰ e suas ações podem ser inibidas pela endopeptidase neutra (EN) localizada no epitélio brônquico. Dessa forma a perda do epitélio ou a inibição da EN, que pode ocorrer nas infecções virais ou na exposição a determinados oxidantes e citocinas, amplificaria os efeitos daquelas. A ação das citocinas também favorece a perpetuação do processo inflamatório estimulando/incrementando a síntese dos neuropeptídeos. Estes, por sua vez, aumentam a sensibilidade dos nervos sensoriais, o que pode resultar num estado de hiperexcitabilidade.

A tosse, um dos sintomas cardinais da asma, é produto da excitação dos nervos sensoriais presentes

no epitélio da laringe, traquéia e grandes brônquios⁶¹ (RAR e FC). Há indícios de que as fibras RAR sejam as principais responsáveis e que as FC tenham ação indireta estimulando ou potencializando os efeitos das fibras RAR⁶².

Globalmente, os sintomas são produtos de vários mecanismos combinados e gerados pela inflamação crônica das vias aéreas. Sintomas agudos, rápidos, são causados pela ativação de células inflamatórias e/ou por reflexos neurais. Sintomatologia prolongada é resultante do agravamento do processo inflamatório (Quadro 1).

Quadro 1

Mecanismos envolvidos nos sintomas asmáticos

Sinto	Mecanismos
Tosse	Estimulação dos receptores da tosse
Sibilo	Limitação ao fluxo aéreo
Aperto no peito	Limitação ao fluxo aéreo / estimulação dos nervos sensoriais
Dispnéia	Limitação ao fluxo aéreo / estimulação dos nervos sensoriais

Reproduzido de Pauwels RA. Asthama: from pathogenesis to symptoms

Tratamento anti-inflamatório

As disfunções funcionais respiratórias e consequentes sintomas observados na asma são produtos da inflamação das vias aéreas. A contração da musculatura lisa que envolve o brônquio, o edema da parede brônquica e maior secreção de muco lançada na luz do brônquio – expressão clínica da HRB e tríade responsável pela resistência aumentada ao fluxo aéreo tem sua gênese na inflamação do brônquio. A compreensão de que a inflamação das vias aéreas é o fator causal básico das alterações da asma mudou o eixo do tratamento; em vez da reversão do broncoespasmo, ponto final da seqüência de alterações celulares endobrônquicas, passou-se a privilegiar o tratamento anti-inflamatório, anormalidade detectada é reservado para o período em que o broncoespasmo é clinicamente detectável, enquanto a terapia anti-inflamatória é usada não apenas na fase aguda como no tratamento de manuten-

ção e de prevenção.

O arsenal terapêutico anti-inflamatório usado no tratamento da asma é composto pelos glicocorticosteróides (CS), pelo cromoglicato dissódico (CGS) e pelo nedocromil sódico (NS). Os dois últimos são substâncias seguras, até onde se sabe desprovidas de efeitos indesejáveis importantes, que previnem e reduzem a inflamação brônquica; inibem as respostas imediata e tardia da asma e, com uso continuado, diminuem a HRB^{63, 64, 65}. O real mecanismo de ação do cromoglicato ainda não está claro, mas possivelmente advém da estabilização de mastócitos e da redução do influxo e/ou ativação das células inflamatórias, ou mesmo afetando diretamente as terminações nervosas locais^{66, 67, 68}. O CGS inibe parcialmente a liberação de mediadores mediada pela IgE a partir dos mastócitos de modo dose/dependente⁶⁹ e tem ação supressiva seletiva sobre o efeito de alguns mediadores em outras células inflamatórias⁷⁰. Embora o conhecimento atual sobre o mecanismo de ação do CGS seja insuficiente para prever que classe de asmático mais provavelmente se beneficiará com seu uso, a experiência demonstra que ele atinge melhores resultados nos asmáticos leves a moderados alérgicos. Recomenda-se teste terapêutico por 4-6 semanas para determinar sua efetividade.

O papel do NS como agente anti-inflamatório efetivo está bem demonstrado⁵². O amplo espectro de ação do NS sugere que seu mecanismo de ação se dê através da interferência num ponto comum da ativação de diferentes células (mastócitos, eosinófilos, células epiteliais e nervos sensoriais)⁵². As evidências apontam para o bloqueio dos canais de cloro como esse ponto. Há indícios de que os canais de cloro estejam envolvidos na regulação do volume celular (o efluxo/influxo do íon na célula seria osmoticamente acompanhado pela água). Este mecanismo já foi identificado em algumas células (células endoteliais e epiteliais, fibroblastos e células de Jurkai). Nos nervos sensoriais, potenciais de ação são gerados pela despolarização resultante do efluxo de cloro. Nos mastócitos, estes canais têm papel funcional na liberação de mediadores, já que é o influxo dos íons de cloro que dá à membrana celular a hiperpolarização necessária para determinar o influxo de cálcio. A entrada de cálcio no citoplasma é o fator desencadeante da liberação de mediadores e subsequente produção/liberação de outros mediadores e citocinas. Tal como o CGS, ele é recomendado para asmáticos leves a moderados, sendo particularmente efetivo no

controle da tosse asmática. Globalmente, os mecanismos dependentes da abertura dos canais de cloro envolvidos na inflamação e nos sintomas asmáticos parecem ser o local de ação do NS⁴⁵.

A moderna abordagem terapêutica da asma fez dos CS, excelentes anti-inflamatórios, personagens principais na obtenção dos resultados esperados: função pulmonar normal ou próxima do normal, sintomas asmáticos mínimos ou ausentes, rotina de vida sem interferência da doença. Obviamente, estes objetivos devem ser, idealmente atingidos sem problemas advindos da terapia. É justamente nesse ponto que os CS tornam-se foco de discussão e o CGS e o NS ocupam espaço no arsenal terapêutico: é inegável o papel benéfico dos CS na asma, como também é indiscutível que seu uso prolongado promove disfunções por vezes graves. Entretanto, deve ser sempre lembrado que os riscos potenciais da asma incorretamente tratada são, quase sempre, maiores que aqueles advindos da corticoterapia bem indicada ao asmático por temor de seus efeitos indesejáveis, na sua maioria evitáveis ou minimizados com a seleção e dosagem adequadas do CS.

Os glicocorticosteróides são hormônios pleiotrópicos que, em doses farmacológicas, previnem ou suprimem inflamação e outros processos mediados imunologicamente. Com o desenvolvimento do estudo da genética e da biologia molecular, muito se avançou no conhecimento do mecanismo de ação dos CS. A nível molecular, eles formam complexos com receptores específicos que migram para o núcleo da célula, lá interagindo com áreas regulatórias seletivas do DNA. Isso resulta em modulação positiva ou negativa de diversos genes envolvidos nas respostas inflamatória e imune. A nível celular, os CS inibem o acesso de leucócitos ao local da inflamação e interferem com sua função; suprimem a produção e os efeitos dos fatores humorais envolvidos na resposta inflamatória⁷¹. Há somente um receptor de CS (RG), que modula tanto os efeitos terapêuticos quanto os adversos, e que é definido por um gen que está parcialmente mapeado⁷². A maioria das células tem poucos milhares destes receptores de alta afinidade, mas o número varia de acordo com o tipo e o ciclo da célula. No pulmão há muitos RG nas células endoteliais e alveolares, mas poucos nas epiteliais e do músculo liso⁷³. Os CS agem sobre praticamente todas as células e tecidos do corpo humano. Seus efeitos sobre as principais células sabidamente envolvidas no processo asmático são:

n **linfócito T** – uma dose única de CS produz linfocitopenia marcante porém transitória, afetando todas as subpopulações de linfócitos. CS afetam negativamente a iniciação e a progressão do ciclo da célula T, que leva à proliferação e geração das funções efetoras, supressoras e citotóxicas, através da inibição da produção de IL-2⁷⁴.

n **macrófago** – CS antagonizam a diferenciação do macrófago e inibem a expressão dos complexos antigênicos de histocompatibilidade principal da classe II induzida pelo IF γ , bloqueiam a liberação de numerosas citocinas (IL-1 e 6, FNT- α); deprimem a produção e liberação de prostaglandinas (PG) e leucotrienos (LT) pró-inflamatórios e a atividade tumoricida e microbiocida dos macrófagos ativados⁷⁵.

n **neutrófilo** – em doses farmacológicas, os CS inibem a adesão dos neutrófilos às células endoteliais sem interferir significativamente na função dos primeiros⁷⁶.

n **eosinófilo, basófilo e mastócito** – os CS deprimem a acumulação destas células no local da reação alérgica; inibem a liberação de histamina e LTC₄ pelos basófilos e a degranulação dos mastócitos⁷⁶.

n **células endoteliais** – os CS afetam a ativação e a função dessas células, inibindo a secreção das proteínas C3 do complemento e o fator B, inibindo também a formação da IL-1 e metabólitos do ácido araquidônico⁷⁶.

Desde quando começaram a ser usados, na década de 50, os CS mostraram seu valor no tratamento da asma^{77,78}. Atualmente, constituem a medicação anti-inflamatória mais efetiva para o tratamento da asma. São eficazes na melhora da função pulmonar, no decréscimo da HRB, dos sintomas, da frequência e gravidade das exacerbações; melhoram a qualidade de vida^{79,80,81}. O maior obstáculo ao seu uso a longo prazo são os efeitos indesejáveis que incluem osteoporose, hipertensão, atrofia de pele, catarata, retardo no crescimento, baixa defesa contra infecções, entre outros. Por vezes, os CS são imprescindíveis no controle da asma, até mesmo por períodos longo e, nessa situação, todos os recursos devem ser usados para reduzir os efeitos indesejáveis do fármaco. Esses cuidados incluem utilizar uma via de administração em que a absorção sistêmica seja menor (inalatória); escolher horários de tomada que menos interfiram com a secreção adrenal dos CS; escolher, dentre os CS, aquele que produz melhor o efeito desejado com menor potencial de efeito indesejado. Por exemplo, tratamento oral com CS em dias

alternados, que por vezes funciona no controle da asma, não tem influência na secreção adrenal de cortisol durante o dia sem CS, mas a secreção adrenal de androgênios diminui significativamente nesse dia⁸².

O mecanismo de ação dos CS na asma ainda é terreno obscuro. Inegavelmente, não são broncodilatadores, porém potencializam o efeito desses e seu papel, na asma, parece ser relacionado à redução da resposta inflamatória das vias aéreas. Como requerem um prazo mínimo de 6 a 12 horas para começarem a apresentar efeitos benéficos na mecânica respiratória dos pacientes sintomáticos^{83, 84, 85}, acredita-se que a ação dos CS derive da elaboração de proteínas específicas via indução genética⁷⁸. Este fato contribui para a dificuldade em determinar-se uma curva dose/resposta para o emprego de CS na crise de asma. A dose de CS, na asma, é questão ainda sob debate. Virtualmente, todos os CS já foram usados sistematicamente no tratamento da asma, não havendo diferenças importantes entre seus efeitos terapêuticos, quando usadas doses equivalentes^{86, 87, 88}. Entretanto, entre os efeitos indesejáveis advindos do uso repetido e/ou prolongado, e entre o custo dos CS, há diferenças significativas.

Uma maneira de reduzir os efeitos indesejáveis dos CS na asma, sem perda significativa de seus efeitos benéficos, é administrá-los pela via inalatória. Mesmo por essa via, seu uso continuado está ligado a efeitos locais adversos: candidíase de orofaringe, disfonia, tosse ocasional por irritação das vias aéreas superiores. Para evitá-los/reduzi-los, o uso de espaçadores ou a simples lavagem da boca após cada inalação são efetivas. O risco de efeitos sistêmicos indesejáveis é dependente da potência do CS, de sua biodisponibilidade, de sua absorção sistêmica, de seu metabolismo durante a primeira passagem pelo fígado e de sua meia-vida. Embora já esteja demonstrado que doses superiores a 1 mg de dipropionato de beclometasona ou budesonida, ou seus equivalentes, podem estar associadas a lesões de pele, supressão de adrenal e à redução no metabolismo ósseo, a relevância clínica desses efeitos, a longo prazo, ainda não está determinada.

Parcela menor dos asmáticos é classificada como portadores de asma crônica resistente aos CS. Estes asmáticos, apesar de terem obstrução reversível das vias aéreas documentada espirometricamente, não apresentam resposta clínica à terapia sistêmica com CS por períodos de 2 semanas⁸⁹. Quando comparados aos asmáticos que respondem ao tratamento com CS, eles não apresentam diferenças fisiológicas nem entre os

linfócitos T ou entre os RG dos monócitos⁹⁰. Entretanto, os asmáticos não-respondentes aos CS apresentam maior proporção de linfócitos T que expressam moléculas de ativação IL-2 e HLA-DR quando comparados aos sensíveis. Estudos realizados nesse grupo de asmáticos apontam para o papel da ciclosporina A que, na dose de 500 ng/ml, inibe a elaboração das linfocinas responsáveis pela ausência de resposta aos CS⁹¹.

Outro grupo de fármacos muito usados no tratamento da asma é o dos beta 2 agonistas, ou beta 2 adrenérgicos (β_2). São potentes broncodilatadores e parecem agir através do aumento da produção de AMPc e conseqüente ativação da proteínaquinase-A. Esta, altera a resposta ao estímulo broncoconstrictor 1) inibindo a hidrólise do fosfolípido inositol⁹²; 2) aumentando a extrusão ou o seqüestro de cálcio⁹³; 3) inibindo a entrada e a liberação do cálcio⁹⁴; 4) regulando a ativação dos canais de potássio ativados pelo cálcio⁹⁵; 5) inibindo a quinase da miosina de cadeia leve⁹⁶ e 6) hiperpolarizando a membrana da fibra muscular lisa⁹⁷. Se um desses mecanismos é o mais importante, ou se os efeitos dos β_2 são resultantes também de outros mecanismos ainda é incerto. Os β_2 de curta duração (salbutamol, fenoterol e terbutalina, principalmente) têm efeito inibitório sobre mastócitos⁹⁸, linfócitos e neutrófilos⁹⁹; deprimem a resposta rápida à inalação de antígenos e, em altas doses, atenuam a resposta tardia¹⁰⁰. Já os β_2 de longa duração (salmeterol e formoterol) parecem ter ação sobre eosinófilos e macrófagos alveolares¹⁰¹. Quando comparados aos CS, os β_2 de longa duração, parecem ter efeitos inibitórios sobre a inflamação aguda, mas não têm efeito equivalente aos CS sobre a inflamação crônica das vias aéreas¹⁰².

Há pouco tempo, com base em observação limitada, passou-se a divulgar que o uso regular de β_2 inalável, em doses acima dos usuais, poderia levar à morte¹⁰³. No entanto, a meta-análise dos estudos de caso-controle¹⁰⁴ não confirma esse fato, sugerindo que a associação morte/uso regular de β_2 está confinada ao uso dos últimos em excesso, refletindo a gravidade da asma mais do que a toxicidade do fármaco¹⁰⁵. De qualquer forma, revisão recente sobre o assunto¹⁰⁶, nos campos da epidemiologia, função pulmonar e responsividade das vias aéreas são consistentes com a opinião de que o uso regular de β_2 inalável complica o controle da asma e apontam para a terapia anti-inflamatória como a mais apropriada.

Um asmático dormindo ainda é um asmático. Quando ele vai ser medicado, isso deve ser considera-

do. Caracteristicamente, o asmático piora à noite, durante o sono. Esse fato é comprovado pelas avaliações espirométricas realizadas repetidamente durante períodos de 24 horas. A medida repetida do pico de fluxo (PF), habitualmente, demonstra que os maiores valores são obtidos por volta do meio-dia e à tarde, enquanto os mais baixos são obtidos ao final da noite ou ao acordar¹⁰⁷. Em pacientes com asma moderada, a variação circadiana do PF pode chegar a 25% e, em asmáticos graves, pode atingir diferenças de até 60%¹⁰⁸. Segundo os preceitos da cronobiologia, a vulnerabilidade das vias aéreas aos diversos estímulos roncoconstrictores, ou, em outras palavras, a HRD, e a própria reversibilidade do broncoespasmo¹⁰⁹ sofrem variações durante as 24 horas do dia. De acordo com estudos^{110, 111}, os brônquios são menos vulneráveis entre 12:00 e 17:00 h, e mais responsáveis entre as 23:00 e 6:00 h da manhã. Do mesmo modo, a resposta ao broncodilatador é mais forte inalado pela manhã ou à noite¹⁰⁹.

Cronobiologia é o estudo dos ritmos biológicos e da estrutura do tempo biológico. Ela refuta o conceito de homeostasia, no qual o corpo humano é mantido num estado inalterado no tempo, presumindo que os processos biológicos e as funções exibem variabilidade previsível no tempo, com ritmos biológicos em todos os níveis¹¹². O conceito da homeostasia leva a imaginar que o risco ou a intensidade de determinada doença ou sintoma é igual em qualquer hora do dia ou da noite, ou que a hora de administração de determinado medicamento não interfere com sua farmacocinética e efeito. Entretanto, o conceito de ritmo circadiano, embora muito comentado na asma (piora à noite, durante o sono)¹¹³, é pouco lembrado e está presente em diversas outras situações clínicas como por exemplo: na *rinite alérgica* os sintomas são maiores ao acordar¹¹⁴; *angina do peito* é mais comum nas 4-6 primeiras horas de atividade diária¹¹⁵; *infarto do miocárdio* é mais comum durante as primeiras horas de atividade diária¹¹⁶; *hemorragia cerebral* tem maior incidência à noite, cerca de 3 horas antes de deitar para dormir¹¹⁷; na *hipertensão arterial renal*, o pico de pressão ocorre à noite, durante o sono¹¹⁸, na *hipertensão essencial*, os maiores valores pressóricos acontecem na parte final da atividade diária¹¹⁹; os sintomas da *artrite* são piores ao acordar¹²⁰.

A cronofarmacologia estuda a associação da medicação aos ritmos biológicos. Seu estudo compreende a cronocinética (hora da administração do remé-

dio), a cronoestesia (relação entre os efeitos da medicação e a hora da administração), a cronotoxicidade (previsibilidade da variação, no tempo, dos efeitos indesejáveis), a cronotolerância (mudanças ritmo-dependentes da tolerância à medicação, por parte das células, dos tecidos e dos órgãos)¹⁰⁷. Cronoterapia é a administração de determinado medicamento considerando a cronofarmacologia, objetivando otimizar os efeitos desejados e minimizar os adversos. Assim, ela leva em consideração também as variações previsíveis no tempo da doença e de seus sintomas e as variações individuais dos pacientes.

Os conceitos expostos acima tornam clara a importância do horário da medicação no controle da asma. Os principais medicamentos utilizados na asma – CS e β_2 – conjugam benefícios importantes a efeitos adversos significativos. Em geral, são usados por períodos prolongados, aumentando o risco dos efeitos indesejáveis. A consideração desses fatos vem trazendo novas propostas na condução do tratamento medicamentoso da asma, que deve ser objeto de atenção por parte dos especialistas.

Agradecimento - Meu agradecimento à Maria Beatriz Campos pela correção gramatical deste texto.

Referências Bibliográficas

- 1 - Robinson DS, Hamid Q, Ying S, Tzicopoulos A, Barkans J, Bentley AM, Corrigan C, Durham SR, Kay AB. **Predominant TH2-like bronchoalveolar T_H-lymphocyte population in atopic asthma.** *N Engl J Med* 1992; **326**: 298-304.
- 2 - Roche WR, Beasley R, Williams JH, Holgate ST. **Subepithelial fibrosis in the bronchi of asthmatics.** *Lancet* 1989; **1**: 520-4.
- 3 - Lambert RK, Wiggs BR, Kuwano K, Hogg JC, Paré PD. **Functional significance of increased airway smooth muscle in asthma and COPD.** *J Appl Physiol* 1993; **74**: 2771-81.
- 4 - Yager D, Shore S, Drazen JM. **Airway luminal liquid. Sources and role as an amplifier of bronchoconstriction.** *Am Rev Respir Dis* 1991; **143**: S52-4.
- 5 - Yager D, Butler JP, Bastacky J, Israel E, Smith G, Drazen JM. **Amplification of airway constriction due to liquid filling of airway interstices.** *J Appl Physiol* 1989; **66**: 2873-84.
- 6 - Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY, et cols. **Eosinophilic inflammation in asthma.** *N Engl J Med* 1990; **323**: 1033-9.
- 7 - Djukanovic R, Wilson JW, Britten KM, Wilson SJ, Walls AF, Roche WR, Howarth PH, Holgate ST. **Quantitation of mast cells and eosinophils in the bronchial mucosa of symptomatic atopic asthmatics and healthy control subjects using immunohistochemistry.** *Am Rev Respir Dis* 1990; **142**: 863-71.
- 8 - Djukanovic R, Roche WR, Wilson JW, Beasley CRW, Twentyman OP, Howarth PH, Holgate ST. **Mucosal inflamma-**

tion in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1990; **142**: 434-57.

9 - Dunnill MS. **The pathology of asthma with special reference to changes in the bronchial mucosa.** *J Clin Pathol* 1960; **13**: 27-33.

10 - Ueki I, German VE, Nadel JA. **Micropipette measurement of airway submucosal gland secretion. Autonomic effects.** *Am Rev Respir Dis* 1980; **121**: 351-7.

11 - Shelhamer JH, Marom Z, Kaliner M. **Immunologic and neuropharmacologic stimulation of mucous glycoprotein release from human airways in vitro.** *J Clin Invest* 1980; **66**: 1400-8.

12 - Peatfield AC, Barnes PJ, Bratcher C, Nadel JA, Davis B. **Vasoactive intestinal peptide stimulates tracheal submucosal gland secretion in ferrets.** *Am Rev Respir Dis* 1983; **128**: 89-93.

13 - Barnes PJ. **Neuropeptides and asthma.** *Am Rev Respir Dis* 1991; **143**: S28-S32.

14 - Baker AP, Hillegass LM, Holden DA, Smith WJ. **Effect of kallidin, substance P, and other basic polypeptides on the production of respiratory macromolecules.** *Am Rev Respir Dis* 1977; **115**: 811-7.

15 - Borson DB, Charlin M, Gold BD, Nadel JA. **Neural regulation of ³⁵SO₄ macromolecule secretion from tracheal glands of ferrets.** *J Appl Physiol* 1984; **57**: 457-66.

16 - Coles SJ, Neill KH, Reid LM, et al. **Effects of leukotrienes C₄ and D₄ on glycoprotein and lysozyme secretion by human bronchial mucosa.** *Prostaglandins* 1983; **25**: 155-70.

17 - Marom Z, Shelhamer JH, Kaliner M. **Effects of arachidonic acid, monohydroxyeico-satetraenoic acid and prostaglandins on the release of mucous glycoproteins from human airways in vitro.** *J Clin Invest* 1981; **67**: 1695-702.

18 - Marom Z, Shelhamer JR, Sun F, Kaliner M. **Human airway monohydroxyeicosatetraenoic acid generation and mucus release.** *J Clin Invest* 1983; **72**: 122-7.

19 - Leikauf GD, Ueki JF, Widdicombe JH, Nadel JA. **Alteration of chloride secretion across canine tracheal epithelium by lipoxygenase products of arachidonic acid.** *Am J Physiol* 1986; **250**: 47-53.

20 - Leikauf GD, Ueki JF, Widdicombe JH, Nadel JA. **Bradykinin stimulates Cl secretion and prostaglandin E₂ release by canine tracheal epithelium.** *Am J Physiol* 1985; **248**: 48-55.

21 - Marin MG, Davis B, Nadel JA. **Effect of histamine on electrical and ion transport properties of tracheal epithelium.** *Am J Physiol* 1977; **42**: 735-8.

22 - Pavia D, Bateman JRM, Sheahan NF, Agnew JE, Clarke SW. **Tracheobronchial mucociliary clearance in asthma: impairment during remission.** *Thorax* 1985; **40**: 171-5.

23 - Mezey RJ, Cohn MA, Fernandez RJ, Januszkiewicz J, Warner A. **Mucociliary transport in allergic patients with antigen-induced bronchospasm.** *Am Rev Respir Dis* 1978; **118**: 677-84.

24 - Batista SP, Denine EP, Kensler CJ. **Restoration of tracheal mucosa and ciliary particle transport activity after mechanical denudation in the chicken.** *Toxicol Appl Pharmacol* 1972; **22**: 56-60.

25 - Laitinen LA, Heino M, Laitinen A, Kava T, Haahtela T. **Damage of the airway epithelium and bronchial reactivity in patient with asthma.** *Am Rev Respir Dis* 1985; **131**: 599-606.

26 - Heino M, Karjalainen J, Ylikoski J, Laitinen A, Laitinen LA. **Bronchial ciliogenesis and oral steroid treat-**

ment in patients with asthma. *Br J Dis Chest* 1988; **82**: 175-8.

27 - Ryley HC, Brogan TD. **Variation in the composition of sputum in chronic chest diseases.** *Br J Exp Pathol* 1968; **49**: 625-33.

28 - Brogan TD, Ryley HC, Neale L, Yass J. **Soluble proteins of bronchopulmonary secretions from patients with cystic fibrosis, asthma and bronchitis.** *Thorax* 1975; **30**: 72-9.

29 - Becker CG, Nachman RL. **Contractile proteins of endothelial cells, platelets and smooth muscle.** *Am J Pathol* 1973; **71**: 1-22.

30 - Persson CGA. **Role of plasma exudation in asthmatic airways.** *Lancet* 1986; **2**: 1126-9.

31 - Heino M, Juntunen-Backman K, Leijala M, Rapola J, Laitinen LA. **Bronchial epithelial inflammation in children with chronic cough after early lower respiratory tract illness.** *Am Rev Respir Dis* 1990; **141**: 42832.

32 - Boushey HA, Holtzman MJ, Sheller JR, Nadel JA. **Bronchial hyperreactivity.** *Am Rev Respir Dis* 1980; **121**: 389-413.

33 - Hogg JC, Eggleston PA. **Is asthma an epithelial disease?** *Am Rev Respir Dis* 1984; **129**: 207-8.

34 - Vanhoutte PM. **Epithelium-derived relaxing factor(s) and bronchial reactivity.** *J Allergy Clin Immunol* 1989; **83**: 855-61.

35 - Leikauf GD, Ueki IF, Widdicombe JH, Nadel JA. **Alteration of chloride secretion across canine tracheal epithelium by lipoxygenase products of arachidonic acid.** *Am J Physiol* 1986; **250**: 47-53.

36 - Hunter JA, Finkbeiner WE, Nadel JA, Goetzl EJ, Holtzman MJ. **Predominant generation of 15-lipoxygenase metabolites of arachidonic acid by epithelial cells from human trachea.** *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; **82**: 4633-7.

37 - Dunhill MS, Massarella GR, Anderson JA. **A comparison of the quantitative anatomy of the bronchi in normal subjects, in status asthmaticus, in chronic bronchitis and in emphysema.** *Thorax* 1969; **24**: 176-9.

38 - Molina C, Brun J, Coulet M, Betail G, Delage J. **Immunopathology of the bronchial mucosa in "late on set" asthma.** *Clin Allergy* 1977; **7**: 137-45.

39 - Roche WR, Beasley R, Williams JH, Holgate ST. **Subepithelial fibrosis in the bronchi of asthmatics.** *Lancet* 1989; **1**: 520-4.

40 - Kountz WB, Alexander HL. **Death from bronchial asthma.** *Arch Pathol* 1928; **5**: 1003-19.

41 - Callerame NM, Condemi JJ, Bohrod MG, Vaughan JH. **Immunologic reactions of bronchial tissues in asthma.** *N Engl J Med* 1971; **284**: 459-64.

42 - Butcher EC. **Leukocyte-endothelial cell recognition: Three (or more) steps to specificity and diversity.** *Cell* 1991; **67**: 1033-6.

43 - Berman JS, Weller PF. **Airway eosinophils and lymphocytes in asthma. Birds of a feather?** *Am Rev Respir Dis* 1993; **145**: 1246-8.

44 - Kumar A, Busse WW. **Airway inflammation in asthma.** *Scient Amer Scie & Med* 1995; 38-47.

45 - Frieri M, Metcalf DD. **Analysis of the effect of mast cell granules on lymphocyte blastogenesis in the absence of mitogens: identification of heparin as a granule associated suppressor factor.** *J Immunol* 1983; **131**: 1942-8.

46 - Page CP. **An explanation of the asthma paradox.** *Am Rev Respir Dis* 1993; **147**: 529-32.

47 - Barnes PJ. **A new approach to the treatment of asthma.** *N Engl J Med* 1989; **321**: 1517-27.

48 - Horn BR, Robin ED, Theodore J, VanKessel A. **To-**

tal eosinophil counts in the management of bronchial asthma. *N Engl J Med* 1975; **292**: 1152-5.

49 - Weller P. **The immunobiology of eosinophils.** *N Engl J Med* 1991; **324**: 1110-8.

50 - Amoux B, Simões-Caieiro ME, Landes A, Mathieu M, Dureaux P, Benveniste J. **Alveolar macrophages from asthmatic patient release platelet activating factor (Paf-acether) and lyso-Paf-acether when stimulate with specific allergen (abstract).** *Am Rev Respir Dis* 1982; **125**: A70

51 - Nathan CF. **Secretory products of macrophages.** *J Clin Invest* 1987; **79**: 3 19-26.

52 - Barnes PJ, Holgate ST, Laitinen LA, Pauwels R. **Asthma mechanisms, determinants of severity and treatment: the role of nedocromil sodium.** *Clin Exper Allergy* 1995; **25**: 771-87.

53 - Belcher NG, Murdoch RD, Daton N, House FR, Clark TJH, Rees PJ, Lee TH. **A comparison of mediator and catecholamine release between exercise - and hypertonic saline-induced asthma.** *Am Rev Respir Dis* 1988; **137**: 1026-32.

54 - Maxwell DL, Hawksworth RJ, Lee TH. **Inhaled nedocromil sodium reduces histamine release from isolated large airway segments of asthmatic subjects in vivo.** *Eur Respir J* 1993; **6**: 1145-50.

55 - Barnes PJ. **Neural control of the airways in health and disease.** *Am Rev Respir Dis* 1986; **134**: 1289-314.

56 - Barnes PJ. **Neural control of the airway function: new perspectives.** *Molec Aspects Med* 1990; **11**: 351-423.

57 - Barnes PJ, Barainuk J, Belvisi MG. **Neuropeptides in the respiratory tract.** *Am Rev Respir Dis* 1991; **144**: 1391-9.

58 - Coleridge HM, Coleridge JCG. **Afferent nerves in the airways.** In: Barnes PJ, ed. *Autonomic control of the respiratory system.* London: Harwood, 1994.

59 - Barnes PJ. **Bradykinin and asthma.** *Thorax* 1992; **47**: 979-83.

60 - Kuo H-P, Rhode JAL, Tokuyama K, Barnes PJ, Rogers DF. **Capsaicin and sensory neuropeptide stimulation of goblet cell secretion in guinea pig trachea.** *J Physiol* 1990; **431**: 629-41.

61 - Coleridge HM, Coleridge JCG. **Reflexes evoked from the tracheobronchial tree and lungs.** In: Cherniack NS, Widdicombe JG, Eds. *Handbook of Physiology.* 3. The Respiratory System, vol II. Control of breathing, Bethesda: American Physiological Society, 1986; 395-429.

62 - Ujiie Y, Sezikawa K, Aikawa T, Sasaki H. **Evidence for substance P as an endogenous substance causing cough in guinea pigs.** *Am Rev Respir Dis* 1993; **148**: 1628-32.

63 - Juniper EF, Kline PA, Morris MM, Hargreave FE. **Airways constriction by isocapnic hyperventilation of cold dry air: comparison of magnitude and duration of protection by nedocromil sodium and sodium cromoglycate.** *Clin Allergy* 1987; **17**: 523-8.

64 - Phillips GD, Scott VL, Richards R, Holgate ST. **Effect of nedocromil sodium and sodium cromoglycate against bronchoconstriction induced by inhaled adenosine 5'-monophosphate.** *Eur Respir Dis* 1989; **2**: 2;107.

65 - Silverman M, Connolly NM, Balfour-Lynn L, Godfrey S. **Long term trial of disodium cromoglycate and isoprenaline in children with asthma.** *BMJ* 1972; **3**: 378-81.

66 - Hoag JE, McFadden ER Jr. **Long-term effect of cromolyn sodium on nonspecific bronchial hyper-responsiveness: A review.** *Ann Allergy* 1991; **66**: 53-63.

67 - Saunders KB, Rudolf M, Brostoff J. **Sodium cromoglycate in intrinsic asthma.** *BMJ* 1978; **1**: 1184.

68 - McLean WL, Lozano J, Hannaway P, Sakowitz S,

Mueller HL. **Cromolyn treatment of asthmatic children.** *Am J Dis Child* 1973; **125**:332-7.

69 - Leung KB et al. **Effects of sodium cromoglycate and nedocromil sodium on histamine secretion from human mast cells.** *Thorax* 1988; **43**: 756-61.

70 - Kay AB et al. **Disodium cromoglycate inhibits activation of human inflammatory cells in vitro.** *J Allergy Clin Immunol* 1987; **80**: 1-8.

71 - Boumpas DT, Chrousos GP, Wilder RL, Cupps TR, Balow JE. **Glucocorticoid therapy for immune-mediated diseases: basic and clinical correlates.** *Ann Intern Med* 1993; **119**: 1198-1208.

72 - Muller M, Renkawitz R. **The glucocorticoid receptor.** *Biochem Biophys Acta* 1991; **1088**: 171-82.

73 - Adcock JM, Bronnegard M, Barnes PJ. **Glucocorticoid receptor mRNA localization and expression in human lung (Abstract).** *Am Rev Respir Dis* 1991; **143**: A628.

74 - Boumpas DT, Older SA, Anastassiou ED, Tsokos GC, Nelson D, Balow JE. **Dexamethasone inhibits huam IL-2 but not IL-2R gene expression in vitro at level of nuclear transcription.** *J Clin Invest* 1991; **87**: 1739-47.

75 - Sternberg EM, Wilder RL. **Corticosteroids.** in: McCarty DJ, Koopman WJ eds. *Arthritis and Allied Conditions.* Philadelphia: Lea & Febiger; 1993; 665-82.

76 - Sternberg EM, Chrousos GP, Wilder RL, Gold PW. **The stress response and the regulation of inflammatory disease.** *Ann Intern Med* 1992; **117**: 854-66.

77 - Phear D, Bali K, Page F. **Prolonged treatment with steroids in severe chronic asthma.** *Lancet* 1960; **1**: 39-41.

78 - Rees HA, Williams DA. **Long term steroid therapy in chronic intractable asthma.** *Br Med J* 1962; **1**: 575-9.

79 - Van Essen-Zandvliet EE et cols. **Effects of 22 months of treatment with inhaled corticosteroids and/or beta 2 agonists on lung function, airway hiperresponsiveness, and symptoms in children with asthma. The Dutch Chronic Nonspecific Lung Disease Study Group.** *Am Rev Respir Dis* 1992; **146**: 547-54.

80 - Juniper EF et als. **Effect of long-term treatment with an inhaled corticosteroid (budesonide) on airway hyperresponsiveness and clinical asthma in nonsteroid-dependent asthmatics.** *Am Rev Respir Dis* 1990; **142**: 832-6.

81 - Salmeron S et al. **Higs doses of inhaled corticosteroids in unstable chronic asthma. A multicenter, double-blind, placebo-controlled study.** *Am Rev Respir Dis* 1989; **140**: 167-71.

82 - Harter JG, Reddy WJ, Thorn GW. **Studies on an intermittent corticosteroid dosage regimen.** *N Engl J Med* 1963; **269**: 591-6.

83 - Ellul-Micallef R, Borthwick RC, McHardy GJR. **The time course of response to prednisolone in chronic bronchial asthma.** *Clin Sci* 1974; **147**: 105-17.

84 - Fanta CH, Rossing TH, McFadden Jr ER. **Glucocorticoids in acute asthma: a critical controlled trial.** *Am J Med* 1983; **74**: 845-51.

85 - Collins JV, Clark TJH, Brown D, Townsend J. **The use of corticosteroids in the treatment of acute asthma.** *Quart J Med* 1975; **174**: 259-73.

87 - Sue MA, Kwong FK, Klaustermeyer WB. **A comparison of intravenous hydrocortisone, methylprednisolone, and dexamethasone in acute bronchial asthma.** *Ann Allergy* 1986; **56**: 406-9.

88 - Pierson WE, Bierman CW, Kelley VC. **A double-blind trial of corticosteroid therapy in status asthmaticus.** *Pediatrics* 1974; **54**: 282-8.

- 89 - Corrigan CJ, Brown P, Barnes NC *et al.* **Glucocorticoid resistance in chronic asthma: glucocorticoid pharmacokinetics, glucocorticoid receptor characteristics and inhibition of peripheral blood T-cell proliferation by glucocorticoids *in vitro*.** *Am Rev Respir Dis* 1991; **144**: 1016-25.
- 90 - Adelroth E, Rosenhall L, Johansson SA, Linden M, Venge P. **Inflammatory cells and eosinophilic activity in asthmatics investigated by bronchoalveolar lavage: the effects of anti-asthmatic treatment with budesonide and terbutaline.** *Am Rev Respir Dis* 1990; **142**: 91-9.
- 91 - Corrigan CJ, Brown PH, Barnes NC, Tsai JJ, Frew AJ, Kay AB. **Glucocorticoid Resistance in Chronic Asthma. Peripheral blood T lymphocyte activation and comparison of the T lymphocyte inhibitory effects of glucocorticoids and cyclosporin** *Am Rev Respir Dis* 1991; **144**: 1026-32.
- 92 - Hall IP, Chilvers ER. **Inositol phosphates and airway smooth muscle.** *Pulmon Pharmacol* 1989; **2**: 11320.
- 93 - Mueller E, VanBreeman C. Role of intracellular Ca⁺⁺ sequestration in beta adrenergic relaxation of airway smooth muscle. *Nature* 1979; **281**: 682-3.
- 94 - Takuwa Y, Takuwa N, Rasmussen H. **The effect of isoproterenol on intracellular Calcium concentration.** *J Biol Chem* 1988; **263**: 762-8.
- 95 - Jones TR, Charete L, Garcia NM, Kaczorowski GJ. **Selective inhibition of relaxation of guinea-pig trachea by chlorybdotoxin, a potent Ca⁺⁺ activated K⁺ channel inhibitor.** *J Pharmacol Exp Ther* 1990; **225**: 697-706.
- 96 - Silver PJ, Stull JT. **Regulation of myosin light chain kinase and phosphorylase phosphorylation in tracheal smooth muscle.** *J Biol Chem* 1982; **257**: 6145-50.
- 97 - Gunst SJ, Stropp JQ. **Effect of Na-K adenosine triphosphatase activity on relaxation of canine tracheal smooth muscle.** *J Appl Physiol* 1988; **64**: 635-41.
- 98 - Peters SP, Schulman ES, Schleimer RP, Macglashan DW, Newball HH, Lichtenstein LM. **Dispersed human lung mast cells. Pharmacological aspects and comparison with human lung tissue fragments.** *Am Rev Respir Dis* 1982; **126**: 1034-9.
- 99 - Gallant SP, Duriseti L, Underwood S, Insel PA. **Decreased b-adrenergic receptors on polymorphonuclear leukocytes after adrenergic therapy.** *N Engl J Med* 1978; **299**: 933-6.
- 100 - Twentyman OP, Finnerty JP, Hogale ST. **The inhibitory effect of nebulized albuterol on the early and late asthmatic reactions and decrease in airway responsiveness provoked by inhaled allergen in asthma.** *Am Rev Respir Dis* 1991; **144**: 782-7.
- 101 - Lofdahl CG, Chung KF. **Long acting p2-adrenoceptor agonists: a new perspective on the treatment of asthma.** *Eur Respir J* 1991; **4**: 218-26.
- 102 - Tatterfield AE, Barnes PJ. **b2-agonists and corticosteroids: new developments and controversies. Report of a meeting in november 1990.** *Am Rev Respir Dis* 1992; **146**: 1637-41.
- 103 - Spitzer WO, Suissa S, Ernst P, Horwitz RJ, Habbick B, Cockcroft D, Boivin JF, McNutt M, Buist AS, Rebuck AS. **The use of beta-agonists and the risk of death or near death from asthma.** *N Engl J Med* 1992; **326**: 501-10.
- 104 - Mullen NM, Mullen B, Carey M. **The association between O-agonist use and death from asthma. A meta-analytic integration of case-control studies.** *JAMA* 1993; **270**: 1842-5.
- 105 - Suissa S, Ernst P, Boivin JF *et al.* **A cohort analysis of excess mortality in asthma and the use of inhaled b-agonists.** *Am J Respir Crit Care Med* 1994; **149**: 604-10.
- 106 - Taylor DR, Sears MR. **Regular beta-adrenergic agonists. Evidence, not reassurance, is what is needed.** *Chest* 1994; **106**: 552-9.
- 107 - Smolensky NM, Barnes PJ, Reinberg A, McGovern JP. **Chronobiology and asthma. L Day-night differences in bronchial patency and dyspnea and circadian rhythm dependencies.** *J Asthma* 1980; **23**: 321-43.
- 108 - Gaultier C, Reinberg A, Motohashi Y. **Circadian rhythm in total pulmonary resistance of asthmatic children: effects of a beta-Agonist agent.** *Chronobiol Int* 1988; **5**: 285-90.
- 109 - DeVries K, Goei JT, Booy-Noord H, Orië NGM. **Changes during 24 hours in lung function and histamine hyperreactivity of the bronchial tree in asthmatic and bronchitic patients.** *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1962; **20**: 93-101.
- 110 - Reinberg A, Gervais P, Morin M, Abulker C. **Rythme circadian humain du seil de la response bronchique a l'acetylcholine.** *Compte Rendu Acad Sci (Paris)* 1971; **272**: 1879-81.
- 111 - Gervais P, Reiberg A, Gervais C, Smolensky MH, deFrance O. **Twenty-four-hour rhythm in the bronchial hyperreactivity to house dust in asthmatics.** *J Allergy Clin Immunol* 1977; **59**: 207-13.
- 112 - Smolensky NM, D'Alonzo GE. **Medical chronobiology: concepts and applications.** *Am Rev Respir Dis* 1993; **147**: S2-S19.
- 113 - Turner-Warwick M. **Epidemiology of nocturnal asthma.** *Appl J Med* 1988; **85 (Supl 1 B)**: 6-8.
- 114 - Reinberg A, Gervais P, Levi F, Smolensky M, Del Cerro L, Uglioni C. **Circadian and circannual rhythms of allergic rhinitis: an epidemiologic study involving chronobiologic methods.** *J Allergy Clin Immunol* 1988; **81**: 51-62.
- 115 - Rocco MB, Nabel EG, Selwyn AP. **Circadian rhythms and coronary artery disease.** *Am J Cardiol* 1987; **59**: 13C-17C.
- 116 - Master AM, Jaffee I-IL. **Factors in the onset of coronary occlusion and coronary insufficiency.** *JAMA* 1952; **148**: 794-8.
- 117 - Lemmer B. **Temporal aspects of the effects of cardiovascular active drugs in humans.** in: Lemmer B, ed. **Chrono-pharmacology: cellular and biochemical interactions.** New York; Marcel Dekker 1989; 525-4 1.
- 118 - Portaluppi F, Montanari L, Ferlini M, Gilli P. **Altered circadian rhythms of blood pressure and heart rate in non-hemodialysis chronic renal failure.** *Chronobiol Int* 1990; **7**: 321-7.
- 119 - Meyer-Sabellek W. **24-hour recordings of blood pressure in hypertensives: technical and methodological background.** *Chronobiol Int* 1991; **8**: 8-9.
- 120 - Harkness JAL, Richter NIB, Panayi GS, Van de Pete K, Unger A, Pownall R, Geddawi M. **Circadian variation in disease activity in rheumatoid arthritis.** *BMJ* 1982; **284**: 551-4.

OPINIÃO

“Quando nada mais dá certo na Asma - geralmente é o doutor quem está errado”

Alfred Lemle

*Professor de Pneumologia da Universidade
Federal do Rio de Janeiro. UFRJ*

Vinte por cento dos casos de asma brônquica dos ambulatorios podem ser considerados graves - têm crises frequentes, intercrises sintomáticas (asma perene), não conseguem manter empregos, têm internações seguidas, são corticóide-dependentes. Destes, mais da metade não obtém melhoras com o tratamento, mudando constantemente de médico e usando regimes terapêuticos inadequados. A outra metade, no entanto, parece disciplinada e aderente ao tratamento, e mesmo assim não melhoram. É o que se convencionou chamar de “asma em que nada mais dá certo”. Essas formas têm merecido grande e merecida atenção de nossa SOPERJ.

Em trabalho recente, estrangeiro, separou-se alguns desses doentes para utilizar metotrexate. Durante a estabilização prévia da medicação, em que os doentes receberam mais atenção, 70% melhoram e perderam o critério de uso do metotrexate. Em dois outros trabalhos, do nosso meio, verificou-se que, dos 40% de falhas terapêuticas de asma num determinado ambulatorio, cerca de metade se devia a motivos ligados à má relação médico-paciente. O que há de errado com os médicos que atuam com os asmáticos?

O que há de errado com os médicos ao atuarem com os asmáticos?

Há muita coisa. A primeira, e mais importante, porque causa as outras, é um relacionamento inadequado. A maioria dos médicos se relaciona com os asmáticos da mesma forma como ocorre com os demais doentes. Isso fica muito patente nos serviços de emergência - os asmáticos são re-

cebidos com frieza, quando não com enfado. A partir de um mau relacionamento, há uma avaliação incompleta, falta de motivação e atenção na prescrição do tratamento.

O mau relacionamento com o doente depende da maior ou menor capacidade do médico de absorver a complexa aproximação do asmático. Para muitos, este pode estar buscando reviver o relacionamento imaturo com a figura “mãe/pai” por ele introjetada - uma mistura de amor/ódio, que é transferida pelo doente a todos que o cercam, inclusive o médico. Assim, pode haver uma aceitação inadequada da sedução inicial que o asmático faz, elogiando em demasia os primeiros sucessos. Essa relação rapidamente se substitui pela hostilidade do doente com os primeiros, e inevitáveis, insucessos, acompanhados de agressões infantis por parte do doente.

Defrontado com essa complexa relação, o médico desavisado estabelece verdadeiro bloqueio psicológico com o doente - passa a “não ter mais tempo”, e estabelece um “esquema terapêutico”. É o final da relação, porque a base desta é um interesse contínuo, e uma criatividade permanente, para que o doente sinta o cuidado e a possibilidade de novas soluções. Nos casos mais extremos, o médico desenvolve tamanha autoproteção, que pode passar à agressão sutil, ou nem tanto, ao doente (na emergência: “olha lá, já vem ele de novo”!).

A má avaliação resulta, principalmente, na falta de diagnóstico de importantes afecções concomitantes. Estas podem impedir o sucesso da terapêutica.

“Sabemos que a medicação é administrada de forma mais eficiente por via aérea, mas é surpreendente o número de prescrições erradas de nebulímetros, para doentes que não os podem usar, em doses inadequadas e sem o menor controle da aderência.”

As sinusopatias são frequentemente não reconhecidas, e podem aumentar a hiperreatividade brônquica, manter o processo inflamatório e facilitar as infecções. O refluxo gastroesofágico, com ou sem hérnia hiatal, é muito frequente em pacientes de meia idade e idosos. Em alguns casos, pode iniciar reflexos que facilitam a tosse, e, menos frequentemente, o broncoespasmo. A concomitância de insuficiência cardíaca, embora não frequente, não é reconhecida na maioria dos casos, resultando em terapêutica incorreta. Mais diagnosticadas são as concomitâncias farmacológicas, que facilitam as crises, como os betabloqueadores, ou a tosse como os inibidores da ECA.

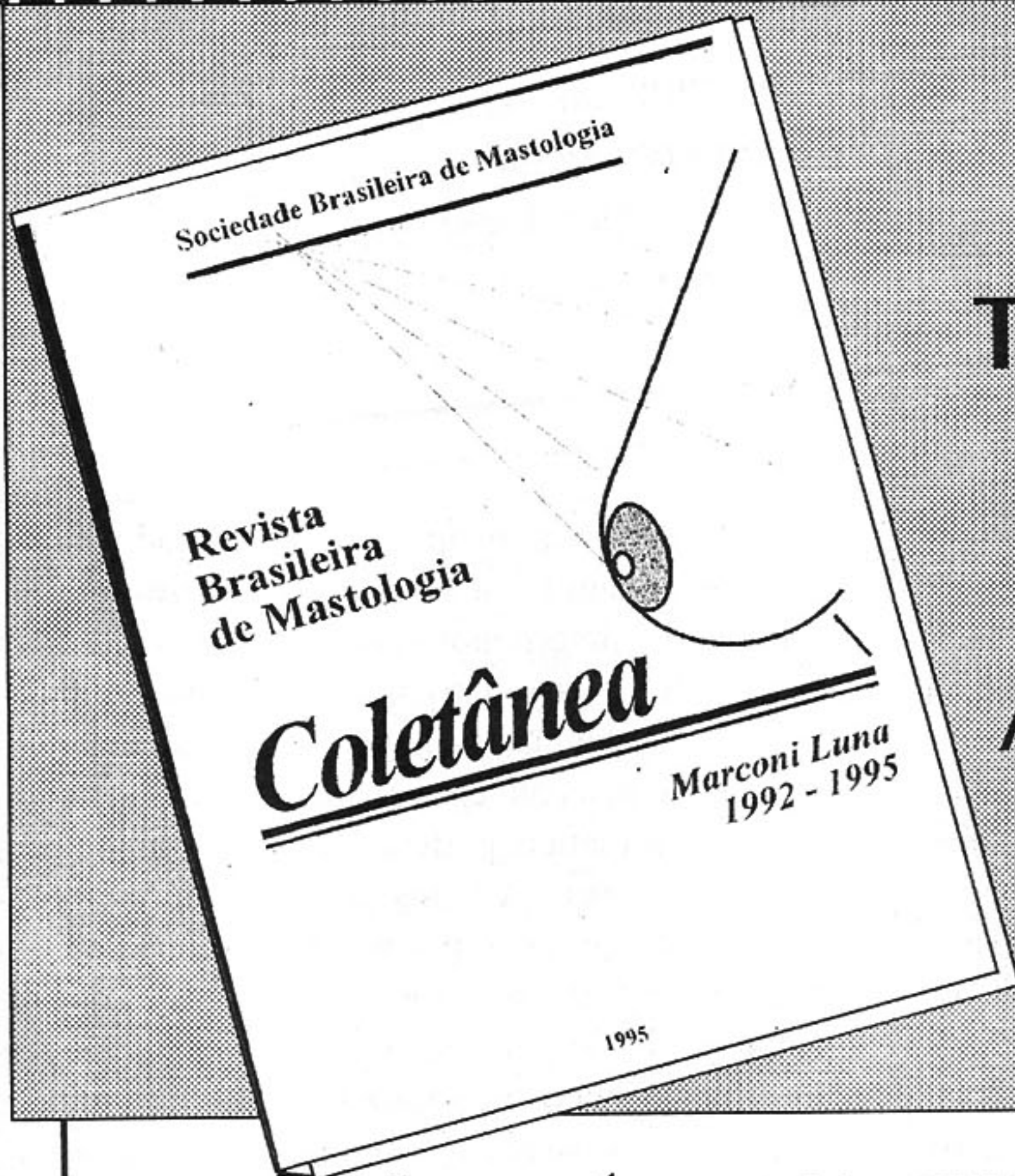
A maior fonte de erros de avaliação está no não reconhecimento de DPOC concomitante. A presença de bronquite crônica, com aumento de expectoração, ou enfisema pulmonar obstrutivo difuso crônico independente da própria asma, exige modificações na terapêutica. *A má medicação* é muito mais frequente do que se pensa. Raramente há consideração para o excesso de secreção, frequentemente viscosa, espessa e ressecada, que pode comprometer totalmente o resultado do tratamento, e é a principal causa de internação do asmático. Sabemos que a medicação é administrada de forma mais eficiente por via aérea, mas é surpreendente o número de prescrições erradas de nebulímetros, para doentes que não os podem usar, em doses inadequadas e sem o menor controle da aderência. Os corticóides tópicos são receitados em doses muito baixas, e os orais, quando necessário, em doses muito altas. Os beta 2 adrenérgicos e as xantinas são receitados em doses longe

das plenas, e o ipratrópio nem é lembrado.

Ninguém faz a associação dos três, porque o comércio determinou que o ipratrópio só é bom em DPOC. Os sedativos se tomaram proibidos por alguma fantasiosa noção de que alguns miligramas de diazepam, capazes de remover a angústia do asmático, poderiam também inibir o centro respiratório. A hipossensibilização está condenada ao opróbrio, porque ao contrário de outras terapêuticas, se valoriza só os ensaios que resultaram desfavoráveis, embora se saiba que tais ensaios são difíceis de padronizar, e embora se saiba que a hipossensibilização tem sólida base farmacológica é virtualmente isenta de efeitos colaterais, e sistematicamente oferecida nos nossos hospitais públicos. Ao contrário do cromoglicato e do cetotifeno, caríssimos, e com efeito em 50 % dos casos - exatamente como concluem a maioria dos ensaios sobre hipossensibilização.

O caminho para reverter essa conjuntura passa por uma orientação inicial do doente pelo médico, a partir de uma compreensão completa do caso e da fixação, em comum acordo, dos objetivos do tratamento. Passa também por um controle cuidadoso, evitando posturas policialescas, da aderência do doente ao tratamento.

Vimos que a maioria dos casos ditos difíceis de tratar são alcançáveis por essas medidas. A minoria passa à categoria das indicações de medicações no mínimo esdrúxulas, como o metotrexate, cujos fundamentos farmacológicos em asma são marginais, ou abertamente inadequados, como os sais de ouro ou a imunoglobulina. ■



**AGORA
O DOUTOR
TEM ONDE SE
INFORMAR
SOBRE
AS DOENÇAS
DAS
MAMAS**

**SÃO 356 PÁGINAS CONTENDO A EXPERIÊNCIA
DOS MAIORES NOMES DA MASTOLOGIA BRASILEIRA.
ENCADERNADAS EM CAPA DURA
ADQUIRA JÁ O SEU EXEMPLAR, ANTES QUE SE ESGOTE.
TIRAGEM LIMITADA**

Pagamento a 30 dd da entrega R\$ 80,00

**PROMOÇÃO DE LANÇAMENTO
Pagamento junto com o pedido R\$ 50,00**

Pedidos: Através de carta contendo seus dados pessoais para
ALDEIA EDITORA E GRÁFICA LTDA
Rua Cardoso de Moraes, 399 - Sobrado
CEP 21032-000 - Rio de Janeiro - RJ
Tel.(Fax) (021) 280-2639