

PULMÃO RJ



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

Vol.5 • Nº 3 • 1996



Micoses Sistêmicas

Tabagismo entre os Congressistas
do V Congresso de Pneumologia e Tisiologia do Rio de Janeiro

Tumores da Parede Torácica

Asma: Uma Doença Eclética

Metástase Cardíaca
no Carcinoma Brônquico

Valor da Dosagem do CEA
no Diagnóstico Diferencial dos Derrames Pleurais

Última Página

Recentes Progressos no Tratamento da Tuberculose

Taxol ecologicamente correto

No 3o. trimestre de 1993, o FDA aprovou o processo de produção de Taxol semi-sintético, a partir das folhas do teixo europeu (*Taxus baccata-L*). Desde o protocolo deste processo junto ao FDA, cessou o corte de árvores para produção de Taxol.

Isto foi o coroamento de todo o esforço de pesquisa da Bristol-Myers Squibb, aliando ciência e natureza, para defesa da vida e dos seres humanos.

Dosagem adequada

Taxol administrado em infusão por **3 horas a 175mg/m², a cada 21 dias**, permite uma conveniente administração ambulatorial, sem a necessidade do uso de Citocinas, sendo em geral bem tolerado.

Pré-medicação

- Esteróide oral (Dexametasona) 20mg.
- Anti-Histamínico (Difenidramina ou similar) 50mg.
- Antagonista de receptor H₂ (Cimetidina) 300mg ou Ranitidina 50mg.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. PROCEEDINGS ASCO 1995 ABSTRACT 771 - TAXOL AND CISPLATIN (TP) IMPROVES OUTCOME IN ADVANCED OVARIAN CANCER (AOC) AS COMPARED TO CYTOXAN AND CISPLATIN (CP). WP McGuire, WJ Hoskins, MF Brady, PR Kucera, EE Partridge, KY Look, and M Davidson for the Gynecologic Oncology Group (GOG) Buffalo, NY 14263.
2. PROCEEDINGS ASCO 1995 ABSTRACT 1067 - PHASE VII TRIAL OF COMBINATION CARBOPLATIN AND TAXOL IN NONSMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC). D. Vofsi, V. Israel, S. Zaretsky, and R.B. Natale. USC/Norris Cancer Center, Los Angeles CA 90033.
3. JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, Vol. 13, No. 8 (August), 1995: pp 1860 - 1870 - PACLITAXEL AND CARBOPLATIN IN COMBINATION IN THE TREATMENT OF ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER: A PHASE II TOXICITY, RESPONSE, AND SURVIVAL ANALYSIS. By Corey J. Langer, C. Leighton, Robert L. Comis, Peter J. O'Dwyer, Cecilia A. MacAleer, Colleen A. Bonjo, Paul F. Engstrom, Samuel Litwin, and Robert F. Ozols.
4. PROCEEDINGS ASCO 1995 ABSTRACT 362 - ORDER OF ADMINISTRATION AND PHARMACOKINETICS OF PACLITAXEL (P) BY 3 H INFUSION AND DOXORUBICIN (D) BY IV BOLUS. L. Gianni, A. Locatelli, L. Viganò, G. Capri, A. Giani, E. Munzone, E. Tarenzi, F. Fulfaro, G. Bonadonna. Instituto Nazionale Tumori, Milan, Italy.

TAXOL

PACLITAXEL

Ciência e Natureza a Serviço da Oncologia

OVÁRIO:

TAXOL + PLATIRAN - 77%¹

PULMÃO NSCLC:

TAXOL + PARAPLATIN - 63%^{2,3}

MAMA:

TAXOL + RUBEX - 94%⁴

Para maiores informações sobre eficácia, contra-indicações, advertências, precauções e reações adversas, consulte a bula do produto ou a Divisão Médica, Rua Carlos Gomes, 924, Santo Amaro - São Paulo, SP - CEP 04743-903 - Fone: (011) 524-3011 Ramal 2232.



ONCOLOGIA
Bristol-Myers Squibb Brasil



ÍNDICE

→

<i>Editorial</i>	69
<i>A Palavra do Presidente</i>	70
<i>Artigo Original:</i>	72
Tabagismo entre os Congressistas do V Congresso de Pneumologia e Tisiologia do Rio de Janeiro <i>Hisbello S. Campos</i>	
<i>Artigo Original:</i>	78
Valor da Dosagem do Antígeno Carcinoembrionário (CEA) no Diagnóstico Diferencial dos Derrames Pleurais <i>S. Miranda, A.M.S. Chibante e R.M. Dias</i>	
<i>Atualização Clínica</i>	81
Micoses Sistêmicas <i>Domenico Capone e Affonso Berardinelli Tarantino</i>	
<i>Artigo de Revisão:</i>	89
Asma: Uma Doença Eclética <i>Hisbello S. Campos</i>	
<i>Atualização Cirúrgica:</i>	103
Tumores da Parede Torácica <i>Walter Roriz de Carvalho</i>	
<i>Relato de Caso:</i>	106
Metástase Cardíaca no Carcinoma Brônquico <i>Adriana de Oliveira Siqueira, Angela Maria B. Davis, João Mansur Filho Marco Antônio P. Andrade e Solange Teixeira</i>	
<i>Última Página:</i>	109
Recentes Progressos no Tratamento da Tuberculose <i>Affonso Berardinelli Tarantino</i>	
<i>Próximas Atividades da SOPTERJ</i>	111

Pulmão-RJ

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

Editor Científico:

José Luiz Cordeiro Dias Tavares

Editores Adjuntos:

Karen Sodré Azevedo, Mauro Musa Zamboni, Luiz Felipe Júdice, Dalmo Jacy Monteiro, Carlos Antonio Rios Ferreira, Pedro Cesar Fagundes, Eduardo Bethlem, Alexandre Pinto Cardoso

Conselho Redacional:

Newton Manhães Bethlem, Antonio Monteiro da Silva Chibante, Angela Ferreira, Anete Nolasco de Amorim, Alcibíades Rangel, Arnaldo José de Noronha Filho, Bodo Wanke, Carlos Alberto Guimarães, Denis Muniz Ferraz, 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, Maria Aparecida de Souza Paiva, Miguel Ayub Hijjar, Nicolau Pedro Monteiro, Nélio Artides, Ruy Alberto Kux, Rui Haddad, Sérgio Luiz Magarão, Silvana Helena Romano, Terezinha Martire Miceli, Henrique Eisenberg

Matérias para Publicação:

Rua Barão de Lucena, 32 - Botafogo
22260-020 - Rio de Janeiro - RJ
Tel.: (021)266-0048
Fax: (021) 226-1819

Diretoria da SOPTERJ

Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Estado do Rio de Janeiro

Presidente: Margareth Pretti Dalcolmo

Vice-Presidente: Mauro Musa Zamboni

Vice-Presidente da Capital e Baixada Fluminense: Eduardo Bethlem

Vice-Presidente de Niterói, São Gonçalo e Região dos Lagos: Luis Felipe Júdice

Vice-Presidente da Região

Serrana: Dalmo Jacy Monteiro

Vice-Presidente da Região

Norte: Carlos Antonio Rios Ferreira

Vice-Presidente da Região Sul:

Pedro Cesar Fagundes

Secretário Geral: Patrícia Santoro

Segundo Secretário: Daniel Waetge

Tesoureiro: Luis Filipe Mascarenhas

Secretário para Assuntos

Científicos: Alexandre Pinto

Cardoso

Secretário de Divulgação: José Luiz Cordeiro Dias Tavares

Presidente do Conselho

Deliberativo: João Carlos Corrêa

Membros do Conselho Fiscal:

Miguel Abdon Aidé, Rita Miranda

Motta, Jayme Veras Correia

Departamentos e Coordenadores

Cirurgia Torácica: Ruy Hadad

Pneumologia Infantil: Anna

Machado Marques

Comissões Científicas Permanentes

e Secretários Executivos

Doenças Ocupacionais e Poluição

Ambiental: Hermano Albuquerque

de Castro

Doença Pulmonar Obstrutiva

Crônica: João Carlos Correa

Asma Brônquica: Hisbello Campos

Câncer do Pulmão: Walter Roriz de

Carvalho

Tuberculose: Afranio Lineu Kritski

Micoses Pulmonares: Marcia

Lazera

Fisiopatologia Pulmonar: Ricardo

Marques Dias

Terapia Intensiva e Ventilação

Mecânica: Denis Muniz Ferraz

Pneumopatias Intersticiais: José

Manoel Jansen

Infecção Respiratória: Carlos

Alberto de Barros Franco

Educação Médica em

Pneumologia: Miguel Abdon Aidé

Honorários Médicos: David Nigri

SOPTERJ: Av. Mém de Sá, 197 - Centro - 20280-000 - Rio de Janeiro - RJ.

PULMÃO RJ

REDAÇÃO

Editor Responsável:

Luís Fernando Rocha (Mtb 16076)

Sub-Editor:

Flávio Nogueira

Editora de Arte:

Sílvia Fittipaldi Arêas

Assistente de Ed. Eletrônica:

Admar Aristóteles

MARKETING

Vice-Presidente de Marketing:

Rijarda Aristóteles

Diretor de Marketing:

Fernando Poyares

Assessora de Marketing:

Suzane Campos

Gerente Comercial:

Clery Bouças

Secretária:

Alexandra Tavares

Uma realização de: L&R Proj., Consult. e Adm. Cultural Ltda.

Av. Gal. Justo, 365/6º andar - Ed. Academia Nacional de Medicina

Castelo - 20021-130 Rio de Janeiro - RJ. - Telefax: (021) 220-1706 / 220-2385

A Revista **Pulmão-RJ** é uma publicação trimestral oficial da Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Estado do Rio de Janeiro (SOPTERJ), direcionada a seus associados, pneumologistas, cirurgiões de tórax, intensivistas e a clínicos com interesse na Especialidade, bem como aos anunciantes, hospitais e entidades afins, através do cadastro da SOPTERJ.

CAPA: Imagem de uma radiografia de tórax evidenciando câncer do pulmão.

EDITORIAL



SEGURANÇA URBANA, MEIO AMBIENTE E SAÚDE SOCIAL: UMA QUESTÃO DE OPÇÃO

"O descontentamento é o primeiro passo para o progresso do homem ou de uma nação"

Oscar Wilde

O acelerado avanço proporcionado pelo surgimento de indústrias e a subsequente expansão tecnológica foram características marcantes das últimas décadas. Hoje, entretanto, pagamos o alto preço dos benefícios que foram obtidos por este processo. No que se refere ao meio ambiente, o impacto negativo foi acentuado. A poluição industrial, no ambiente rural ou na periferia das grandes cidades, é fator reconhecidamente deletério para a qualidade de vida de seus habitantes. Da mesma forma, o comprometimento da atmosfera nas grandes metrópoles, determinado principalmente pelos combustíveis dos mais diferentes veículos circulantes, e a poluição individualmente optada e produzida pelo hábito do tabagismo, também constituem fatores relevantes para a agressão ambiental.

As repercussões deste processo são variadas e com níveis distintos de gravidade. Sabe-se que poluentes aéreos, mesmo quando em baixas concentrações, podem determinar efeitos prejudiciais à saúde, principalmente no que se refere ao envolvimento respiratório. A preocupação com a concentração das partículas aéreas é reconhecidamente tão importante quanto a natureza de sua composição química. Identificamos doenças que se instalam em indivíduos previamente saudáveis, da mesma forma que observamos doentes que têm seu curso evolutivo agravado em decorrência das condições ambientais de maior risco. Observamos manifestações alérgicas e inflamatórias como rinite, asma e doença pulmonar obstrutiva crônica - frequentemente associada a infecções - assim como a ocorrência de tumores malignos, todas sendo manifestações de alguma forma ligadas à má qualidade ambiental da atmosfera sob um aspecto individual ou coletivo. Além da questão da gravidade destas formas de acometimento, as repercussões de caráter social traduzidas pela irregularidade do comparecimento ao trabalho ou à escola são consequências importantes desta situação.

A análise deste quadro, com identificação de suas etapas de evolução, e a constatação da relação causa-efeito entre estes achados deveriam produzir um nítido estado de alerta social no que tange à preocupação com a qualidade do ar que todos nós respiramos. Em relação às indústrias, a periódica verificação do ambiente de trabalho reflete tal preocupação. Da mesma forma, no que se refere ao meio urbano, a atual e oportuna política de revisão dos combustíveis automotivos habitualmente utilizados também expressa uma maior conscientização do problema. Entretanto, é igualmente importante dar ênfase de atuação no plano individual. Pelas campanhas deflagradas e pela recente legislação antitabagismo em vigor fica claro que, hoje, estamos mais atentos para os riscos aos quais somos submetidos pela exposição aos diversos tipos de poluição, com os quais convivemos das mais diferentes formas. Mas não basta estarmos, apenas, mais atentos. A qualidade do meio ambiente que desejamos deve ser uma **opção** a ser buscada, com ações tanto ao nível individual como coletivo. Sob a luz destas questões, a noção de **segurança urbana**, à qual todos nós temos direito, mereceria ser reavaliada. Tal conceito, equivocadamente restrito às questões de violência social, deveria ser revisto e ampliado. Assim, aqui caberia incluir e estabelecer, como item apropriado, a necessidade da monitoração adequada da qualidade da atmosfera à qual nos expomos e do consequente estado de saúde da população. Mas para isso, mais do que uma simples postura de expectativa passiva, nos aguarda uma árdua tarefa de empenho pessoal que, obrigatoriamente, deve ser fundamentada em um processo de reflexão crítica e consequente **opção** em busca de uma abrangente e satisfatória condição de **saúde social**.

José Luiz Tavares
Editor Científico



A Palavra do Presidente

A Nova Lei do Fumo, a Saúde e a Liberdade como Direito

Com grande parte da sociedade civil, a **SOPTERJ** e outras entidades médicas receberam a nova lei que regulamenta o fumo em ambientes públicos e sua propaganda vitoriosamente, pelo que ela representa como medida educadora e preventiva, que visa prioritariamente a coletividade. Os aspectos coercitivo e interferente no direito individual do fumante, como querem as críticas mais imediatas, não se sustentam face às evidências de benefício coletivo que o controle do hábito de fumar tem trazido, especialmente às faixas etárias mais jovens.

Aqui queremos registrar o papel pioneiro da Comissão de Tabagismo, do Ministério da Saúde, que desde sua formação, no início

de 80, reuniu nomes da mais alta expressão científica e humanista em nosso meio, como o Prof. José Rosemberg, ainda hoje infatigável guerreiro, autor do livro *Tabagismo* (Ed. Almed, Edusp, 1981), Drs. Jayme dos Santos Neves, José Silveira, Edmundo Blundi, Mario Rigatto, Angelo Rizzo, Antonio Pedro Mirra, Germano Gerhardt, senador Lourival Batista e outros, manifestando-se com firmeza nos domínios político, social, sanitário e da educação. Seguiu-se o ideário da "Carta de Salvador", documento oficial do seminário sobre tabagismo, realizado pelo IBIT de Salvador-BA, em 1979, que já apontava a necessidade da criação e desenvolvimento de um Programa Nacional Contra o

Fumo no Brasil, efetivamente oficializado pela Associação Médica Brasileira em agosto de 1979 e, hoje, uma instituição formal do Ministério da Saúde, de reconhecida atuação nos últimos anos.

De longe vem a luta contra o fumo, no contraponto das medidas sanitárias tímidas face ao poder persuasivo e inteligente de sua propaganda. Na 1ª Conferência Mundial sobre o Tabaco e a Saúde (Nova York, 1967), o então senador Robert Kennedy, já se pronunciava: "*Os cigarros já teriam sido banidos há muitos anos não fosse o enorme poder econômico de seus produtores. Se este poder fosse pequeno, como o é o da manufatura da maconha, o uso de cigarros já teria sido, se-*

guramente, considerado ilegal e sua venda sujeita a severas penalidades, como representando um sério risco à saúde".

Conhecemos a informação já há vários anos divulgada pela literatura médica e leiga nos Estados Unidos, mostrando o quanto as leis de restrição ao vício de fumar têm como pano de fundo um mercado componente econômico. Em outras palavras, custa significativamente mais aos cofres do Estado pagar as frequentes e longas internações hospitalares de pacientes portadores de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica - particularmente dos enfisematosos - ou mesmo sua manutenção com uso perene de oxigênio domiciliar, somados ainda ao câncer do pulmão e do laringe, do que a arrecadação obtida com o mercado de cigarros e sua propaganda. Mesmo no Brasil, onde o investimento em saúde por cada pessoa é claramente mais baixo do que o praticado na maioria dos países do mundo desenvolvido, podemos afirmar que os benefícios obtidos pelo Estado com a exploração e os de impostos sobre a comercialização do fumo são seguramente menores do que as despesas e custos sociais condicionadas pelo tabagismo.

Todo esse conjunto de informações se permitiria aprofundar por diversos meios: o da saúde *strictu sensu*,



"Os cigarros já teriam sido banidos há muitos anos não fosse o enorme poder econômico de seus produtores. Se este poder fosse pequeno, como o é o da manufatura da maconha, o uso de cigarros já teria sido, seguramente, considerado ilegal e sua venda sujeita a severas penalidades, como representando um sério risco à saúde"

Robert Kennedy



o do mercado econômico, na relação arrecadação *versus* gastos, o da propaganda, seus veículos e alvos, no

processo crescente da globalização, o da epidemiologia, tomando em conta o vício de fumar como causa evitável de morte, e até mesmo o da ecologia, se pensarmos que 30% dos incêndios em florestas, aviões e prédios são provocados por cigarros, ou, ainda, na proporção hectare de tabaco plantado por hectare devastado.

Na área das ciências da saúde, historicamente, conceitualizações sucessivas do que sejam os direitos humanos tenderam a acompanhar o desenvolvimento técnico e as práticas e procedimentos muito mais do que o inverso. O caso do tabagismo, com a obrigatoriedade de se colocar mensagens esclarecedoras de seus malefícios à saúde em todos os seus veículos, apenas nos últimos anos, é apenas um exemplo a mais.

Assim, a lei atual muito mais que tardia, é bem-vinda e, esperamos todos, de bom prognóstico.

Margareth Dalcolmo
Presidente da SOPTERJ

TABAGISMO ENTRE OS CONGRESSISTAS DO V CONGRESSO DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA DO RIO DE JANEIRO

Hisbello S. Campos*

Resumo

O autor apresenta os resultados de um inquérito sobre tabagismo realizado durante o V Congresso de Pneumologia e Tisiologia do Rio de Janeiro, em outubro de 1995. Nele, através de questionário padronizado, individual e anônimo, foram entrevistados 192 congressistas (95 especialistas, 20 residentes, 5 acadêmicos de Medicina e 8 fisioterapeutas). A proporção de fumantes entre os especialistas foi de 7% e a de ex-fumantes próxima a 16%. Entre os especialistas, foi observado que eles informaram aconselhar cerca de $72 \pm 36\%$ de sua clientela a abster-se dos produtos do tabaco.

Ainda enfocando o aconselhamento médico sobre o tabagismo, 91,4% dos entrevistados informaram fazê-lo sistematicamente; entre os pneumologistas, essa proporção foi semelhante, 92,6%. Ao serem perguntados sobre suas expectativas futuras (em 5 anos) sobre o tabagismo, 2% (fumantes atuais) responderam que provavelmente ainda seriam fumantes, 12,7% que provavelmente não o seriam e 85,3% que certamente não seriam fumantes.

Palavras-chave: tabagismo; tabagismo entre médicos; fumo entre pneumologistas.

Abstract

The author presents the results of a survey on smoking conducted during the V Congress of Pneumology and Tisiology in Rio de Janeiro held in October of 1995. In this survey, using a standardized, individual and anonymous formulary, 192 congressists (95 specialists, 20 residents, 5 students and 8 physiotherapists) were interviewed. Proportion of smokers among the specialists were 7% and around 16% were ex-smokers. The specialists informed that prescribed abstinence of tobacco products was around $72 \pm 36\%$ of their clients. Still on medical counselling on smoking, 91,4% of the interviewed informed that they did it systematically. Among the specialists, this proportion was similar, 92,6%. When they were asked about their future expectatives (5 years) about smoking, 2% (smokers) answered that probably they would be still smoking, 12,7% that probably they wouldn't be doing that and 85,3% that certainly they wouldn't be smokers.

Key words: smoking; smoking among medical doctors; smoking among pulmonologists.

Introdução

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o tabagismo é uma das principais causas isoladas e evitáveis de doença e de morte. Além dos sérios prejuízos humanos, o fumo agride o meio ambiente nas diversas fases da sua produção.

No plantio do tabaco, a terra é espoliada e envenenada, o agricultor é intoxicado pela carga enorme de agrotóxicos necessários ao cultivo; no processo de "cura" da folha, muitas árvores são queimadas e, na queima dos produtos do tabaco, o ar é poluído por milhares de substâncias tóxicas. Financeiramente, o fumo também traz prejuízos. Para os governos, os gastos com o tratamento das doenças tabaco relacionadas, com a baixa produtividade, pensões, benefícios, aposentadorias precoces e anos potenciais de vida perdidos superam, em muito, a arrecadação de tributos. Para o fumante, manter seu vício tabágico compromete seu orçamento doméstico, podendo obrigar a desviar dinheiro da alimentação ou do lazer para o fumo.

Já está demonstrado, e é prática comum na maioria dos países desenvolvidos, que o fumo deve ser combatido visando o

* Médico do Centro de Referência Professor Hélio Fraga, FNS/MS.

bem-estar da população. Diversas são as estratégias para combatê-lo: limitação/abolição da publicidade a favor do fumo, restrição de fumo em locais públicos, esclarecimento à população sobre os malefícios do fumo, etc. Dentre todas, o aconselhamento médico parece ser uma das mais efetivas. A opinião do médico ainda é das mais acatadas nas questões de saúde e, por uma questão de coerência, ele deve ser um exemplo de conduta antitabágica. Entretanto, a proporção de fumantes na classe médica ainda é alta em diversas regiões e países. No Brasil, segundo a maior parte dos estudos, ela situa-se na faixa dos 25%¹⁻⁵. Se considerado apenas os pneumologistas, essa proporção reduz-se para 8,7%⁶.

No presente artigo, apresentam-se os dados obtidos com questionário individual e padronizado sobre tabagismo aplicado a parte dos congressistas do V Congresso de Pneumologia e Tisiologia do Rio de Janeiro, realizado em outubro de 1995.

Casuística e Metodologia

Durante o V Congresso de Pneumologia e Tisiologia do Rio de Janeiro, realizado de 25 a 28 de outubro de 1995, todos os visitantes do stand de determinado laboratório farmacêutico foram convidados a responder questionário padronizado, anônimo, sobre tabagismo (anexo). No total, 129 congressistas (64 do sexo masculino, 62 do feminino e 3 sem informação de sexo) responderam ao questionário. Dentre os entrevistados, 95 (74%) eram especialistas, 20(16%) eram residentes, 5(4%) eram acadêmicos de Medicina e

8 (6%) eram fisioterapeutas (1 sem informação); 59% tinha entre 20 e 40 anos de idade, 22% entre 41 e 60, 3% mais de 60, e 16% não informou a idade.

Resultados

Dentre os congressistas que responderam ao questionário, apenas 7% (9/128) era de fumantes ativos (Tabela 1) e, dentre os pneumologistas, este percentual foi de 6,4 % (6/94).

Na tabela 2 são apresentados os dados referentes à intensidade média de fumo (cigarros/dia). No geral, a maior parte fumava até 20 cigarros/dia e não havia diferença importante entre os sexos.

Como o aconselhamento médico é fator importante na luta antitabágica, foi avaliado o grau com que ele é feito. Globalmente, os entrevistados informaram prescrever abstinência de produtos do tabaco para 66,5% (DP= 37,78) de sua clientela. Entre os especialistas, a frequência foi de 71,57% (DP= 35,86) da clientela; entre os residentes, foi de 60%(DP=40,52) e entre os acadêmicos de Medicina, foi de 32% (DP=21,68).

Esse aconselhamento era feito sistematicamente por 91% (117/128) dos entrevistados; apenas quando o paciente estava

“pronto” para ouvir tal conselho por 5,4% (7/128) deles ou apenas na presença de sintomas tabaco-relacionados por 1,6% (2/128). Apenas um entrevistado mencionou uma outra razão que não as listadas para proceder ao aconselhamento. Entre os especialistas, 92,6% informou aconselhar rotineiramente sua clientela (Tabela 3).

A expectativa futura (5 anos) dos entrevistados com relação ao fumo também foi objeto de investigação. Na tabela 4 pode ser visto que 85,3% daqueles que responderam a essa questão tinha certeza de que não seria fumante nesse prazo e que 12,7% provavelmente não o seriam. Entre os não-fumantes, nenhum espera iniciar-se no fumo no futuro próximo; entre os fumantes, 22% acreditava que ainda persistiria fumando e entre os ex-fumantes nenhum acreditava que voltaria a fumar. Apenas 2/9 dos fumantes atuais acreditavam que ainda seriam fumantes nesse prazo.

Discussão

Os resultados obtidos nesse estudo, embora baseados em pequeno número de especialistas, mostram que a proporção de fumantes entre os pneumologistas é menor que na classe médica como um todo - 6,4% /

Tabela 1 - Tabagismo entre os congressistas do V Congresso de Pneumologia e Tisiologia do Rio de Janeiro, 1995

Tabagismo	Sexo			Total	
	Masc.	Fem.	S/inf.	N	(%)
Não-Fumante	47	48	1	96	(75)
Fumante	3	4	2	9	(7)
Ex-Fumante	13	8	0	21	(16)
Sem Informação	1	1	0	2	(2)
Total	64	61	3	128	(100)

25% fumantes e 15% / 25% ex-fumantes. Ao mesmo tempo, eles foram semelhantes aos encontrados no inquérito nacional sobre tabagismo entre pneumologistas, que se encontra em fase final, com 903 colegas entrevistados - 8,7% de fumantes e 20,8% de ex-fumantes. Quando comparados aos resultados de estudo semelhante feito em Congresso anterior⁷ (1991), na mesma cidade, no qual foram entrevistados 94 congressistas (8,5% fumantes, 19,1% ex-fumantes e 72,4% não-fumantes), os resultados são equivalentes. É possível que a menor proporção de

fumantes entre os pneumologistas represente maior ênfase sobre o tema no curso de especialização, ou maior contato direto com as doenças tabaco-relacionadas. De qualquer forma, demonstra que esse deve ser um grupo prioritário na elaboração de propostas de esclarecimento comunitário, já que pode dar melhor exemplo que a classe médica como um todo. A intensidade média de fumo entre os fumantes e ex-fumantes foi da ordem de 1-10 cigarros por dia entre quase a metade deles e entre 10-20 cigarros na outra metade. Não houve diferença

significativa entre os sexos ou entre as idades nesse ponto, embora em outros estudos equivalentes os homens e os mais idosos fumem mais. Talvez o pequeno tamanho amostral tenha tornado as diferenças insignificantes e elas não o sejam na realidade.

A magnitude do problema médico que o tabagismo representa é clara e provoca ações visando reduzi-la em diversas regiões. Diversos são os determinantes sociológicos e sociais do fumo: na pré-adolescência, são os comportamentos e atitudes familiares; na adolescência, o papel dos amigos e dos ídolos é mais importante. Fumar é uma das poucas coisas que crianças podem fazer para mostrar mais idade do que realmente têm e, entre os jovens, é apresentado pela publicidade como um passaporte para o sucesso social.

Combater a publicidade favorável ao fumo é uma importante estratégia para reduzir o número daqueles que ingressam no vício tabágico, porém tem pouco efeito naqueles que já fumam. Sobre esse grupo, o resultado das diversas modalidades de ação antitabágica é pequeno e é tão melhor quanto maior for a participação médica. Quando procura um médico, um fumante preocupado e consciente de que seus sintomas podem estar ligados ao fumo, está

Tabela 2: Intensidade de fumo Tabagismo entre os congressistas.

Tabagismo entre os congressistas. V Congresso de Pneumologia e Tisologia do Rio de Janeiro, 1995

Intensidade de fumo	Masc	Fem	S/ inf	Total	
				N	(%)
1 - 10 cigarros/dia	6	6	1	13	(43,3)
11-20 cigarros/dia	7	4	1	12	(40,0)
>20 cigarros/dia	1	0	0	1	(3,3)
Sem informação	2	2	0	4	(13,3)

Tabela 3: Razões para aconselhar o cliente a parar de fumar segundo a categoria profissional do entrevistado.

Tabagismo entre os congressistas. V Congresso de Pneumologia e Tisologia do Rio de Janeiro, 1995

Razões para aconselhar	Esp.	Res.	Acad.	Fisiot.	Total	
					N	(%)
Procedimento sistemático	88	20	4	5	117	(91,4)
Apenas na presença de sintomas	2	-	-	-	2	(1,5)
Quando o paciente está "pronto" para ouvir	3	-	1	2	6	(4,7)
Outro	-	-	-	1	1	(0,8)
Sem informação	2	-	-	-	2	(1,5)
Total	95	-	5	8	128	(100)

Tabela 4: Como será seu futuro com relação ao fumo

Tabagismo entre os congressistas. V Congresso de Pneumologia e Tisologia do Rio de Janeiro, 1995

Como será seu tabagismo daqui a 5 anos	Não-fumante	Fumante	Ex-fumante	Total	
				N	(%)
Eu certamente fumarei todos os dias	-	-	-	-	(0)
Eu provavelmente fumarei todos os dias	-	2	-	2	(1,6)
Eu provavelmente não serei um fumante	8	3	2	13	(10,3)
Eu certamente não serei um fumante	65	4	18	87	(69,0)
Sem informação	23	-	1	24	(19,0)

inclinado a aceitar o conselho médico para deixar de fumar. Já está comprovado que o aconselhamento é fator decisório na resolução de deixar o fumo e que deve ser permanentemente feito.

Ao mesmo tempo, a aceitação de tal conselho passa pelo exemplo médico. Como aceitar tal conselho de alguém que fuma?

O presente estudo procurou avaliar a conscientização do profissional com relação ao seu papel fundamental na prevenção do tabagismo. Segundo os dados apurados, cerca de 66,5% da clientela vista pelos profissionais entrevistados era aconselhada a evitar produtos do tabaco. Quando considerada a clientela dos especialistas, essa proporção foi próxima a 72%. Obviamente, nem toda a clientela de um pneumologista é composta por fumantes, o que pode estar sendo representado por esse percentual. Entretanto, quando perguntados especificamente sobre o momento em que aconselhavam o cliente fumante a parar de fumar, nem todos os especialistas o fazem rotineira-

mente. Embora a proporção daqueles que o fazem sempre tenha sido alta (92,6%), idealmente ela deveria ser 100%.

Em algumas situações, foi respondido que o aconselhamento era feito apenas na presença de sintomas (2/95) ou quando o médico considerava que o paciente estava "pronto" para ouvir tal conselho (3/95). É claro que é frustrante observar que a maior parte dos pacientes fumantes não consegue abandonar o fumo apesar de se sentir fisicamente afetado por ele, mas isso não justifica que o aconselhamento se dê apenas nessa situação.

Por outro lado, o fato de 100% dos residentes terem informado que o fazem sempre, pode refletir melhor conscientização sobre seu papel como médico entre os mais novos. Seja fruto de mudanças culturais ou do ensino médico atual, podemos ter esperança de que brevemente a participação médica na luta antitabágica será ainda maior.

O médico que fuma tem os mesmos problemas que o não-médico para deixar de fumar.

Talvez tenha maior clareza sobre as dificuldades para tal, sobre as possibilidades de voltar a fumar após ter interrompido o vício, mas certamente tem amplo conhecimento sobre os malefícios do fumo. Isso parece ter ficado patente nas respostas para a questão sobre as expectativas futuras com relação ao fumo. Dentre os não-fumantes e os ex-fumantes nenhum pensava em estar fumando nos próximos 5 anos. Entre os fumantes, apenas uma pequena fração (2/9) acreditava ainda persistir fumando naquele prazo, enquanto quase a metade deles (4/9) tinha certeza de que iria abandonar o fumo em pouco tempo. Tomara que consigam!

Agradecimento: Agradeço ao Laboratório Boehringer de Angelli a ajuda prestada imprimindo os questionários e realizando as entrevistas em seu stand durante o Congresso. Agradeço também à Maria Beatriz Campos a correção gramatical desse texto.

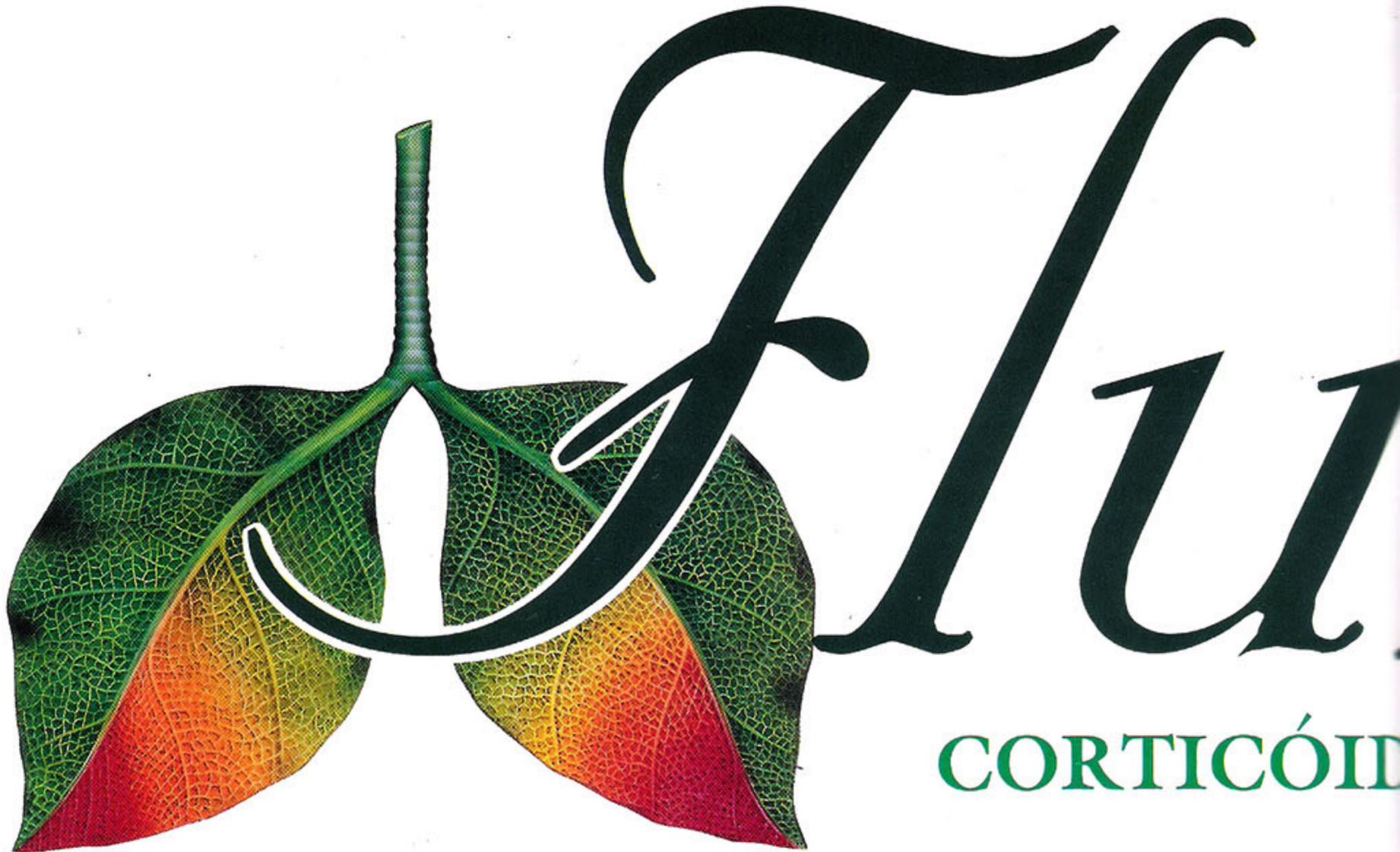
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- CAMPOS, H.S. - Tabagismo na classe médica do Estado do Rio de Janeiro. Pulmão RJ.
- CAMPOS, H.S.; SOBRINHO, A.B. - Tabagismo entre os médicos de Sobradinho, DF. RBCTA 1991; 20: 132-9, 1989.
- CAMPOS, H.S. - Tabagismo entre os médicos do Distrito Federal, 1991.
- CAMPOS, H.S. - Tabagismo entre os médicos do Brasil. J. Pneumol.; 18(1): 1-9, 1992.
- CAMPOS, H.S.; SANTORO, P.H. - Tabagismo no Instituto de Tisiologia e Pneumologia da UFRJ. Pulmão RJ.
- CAMPOS, H.S. - Tabagismo entre Pneumologistas. Resultados preliminares. Bol. Pneum. Sanit.; 1:47-55, 1995.
- CAMPOS, H.S. - Tabagismo entre os congressistas do III Congresso de Pneumologia e Tisiologia do Rio de Janeiro. Dados não publicados, 1991.

ANEXO

1) Sexo: Masc () Fem ()	2) Idade: _____
3) Acadêmico de Medicina (); Residente (); Especialista (); Outro ()	
4) Em que caso você aconselha seu paciente fumante a parar de fumar ? (Escolha a resposta mais próxima a sua prática atual)	
Procedimento sistemático durante as consultas ()	
Na presença de sintomas específicos ()	
Quando percebo que o fumante está "pronto" para ouvir tal conselho ()	
Outro (Especifique): _____	
5) Para que percentual de pacientes você estima que tenha prescrito abstinência de produtos de tabaco ? _____%	
6) Qual das assertivas abaixo melhor representa você ?	
Você nunca fumou ()	
Você foi um fumante, mas parou definitivamente..... ()	
Você fuma agora, ocasional ou regularmente ()	
7) Considerando todo o seu tempo como fumante, qual seria sua média diária de cigarros por dia ?	
De 1 a 10 cigarros por dia ()	
De 11 a 20 cigarros por dia ()	
Mais de 20 cigarros por dia ()	
Não se aplica ()	
8) Como você pensa que será seu tabagismo daqui a 5 anos ?	
Eu certamente fumarei todos os dias..... ()	
Eu provavelmente fumarei todos os dias..... ()	
Eu provavelmente não serei um fumante ()	
Eu certamente não serei um fumante ()	

A NOVA TERA



O Fato

A asma é um processo inflamatório complexo e crônico, resultante de uma predisposição genética, modulada por fatores externos.

A Terapêutica

"Atualmente os corticosteróides inalatórios são as medicações antiinflamatórias mais eficientes para o tratamento da asma."¹

Eficácia

Elevada ação antiinflamatória local.
Melhora a função respiratória.
Reduz a frequência e severidade das crises.

Segurança

Baixa disponibilidade sistêmica.
Mínima incidência de efeitos colaterais.
Sem risco de supressão adrenal nas doses habituais.

COMPOSIÇÃO: Cada dose do aerossol contém: Flunisolida 0,250 mg. **INDICAÇÕES:** Controle dos sinais e sintomas da asma brônquica sensível aos esteróides e em pacientes asmáticos dependentes de esteróides, quando se deseje uma redução dos esteróides sistêmicos. **CONTRA-INDICAÇÕES:** Hipersensibilidade a qualquer dos componentes da fórmula. Pacientes com tuberculose pulmonar, infecções micóticas, bacterianas ou virais, a menos que tais enfermidades estejam sob tratamento específico. Crianças abaixo de 6 anos de idade, uma vez que não se dispõe de experiência significativa nesta faixa etária. **PRECAUÇÕES:** Deve-se tomar um cuidado especial com os pacientes que estão sendo transferidos do tratamento com corticosteróides sistêmicos para o tratamento com flunisolida, uma vez que ocorreram óbitos devido à insuficiência supra-renal em pacientes asmáticos. Em casos de estresse ou de crise asmática grave, os pacientes que suspenderam o uso de corticóides sistêmicos devem retomar a terapêutica corticóide sistêmica (em altas doses) e contatar seu médico para posterior tratamento. Os corticóides sistêmicos não devem ser abandonados até que a obstrução bronquial do paciente tenha alcançado uma situação estável. O tratamento oral deve ser mantido, a princípio, inalterado, enquanto que a flunisolida deve ser inalada em doses entre 1,0 e 2,0 mg/dia, durante no mínimo 10 dias, antes de se reduzir a dose dos corticóides sistêmicos. A transferência do tratamento sistêmico para o tratamento inalatório pode induzir sintomas de supressão esteróide. Esta transferência pode também desmascarar situações alérgicas anteriormente suprimidas pela terapêutica corticóide sistêmica, como, por exemplo, rinite, conjuntivite e eczema. A flunisolida não é um broncodilatador e não está indicada para o tratamento básico do *status asthmaticus*, nem de outros episódios agudos de asma que requerem medidas terapêuticas intensivas. Os pacientes devem ser instruídos a contatarem imediatamente seu médico em casos de asma que não respondam aos broncodilatadores, durante o tratamento com a flunisolida. Em pacientes sensíveis, a flunisolida pode permitir o controle dos sintomas asmáticos sem supressão da função do eixo *hipotálamo-hipófise-supra-renal*, desde que não se excedam as doses recomendadas. Efeitos a longo prazo em humanos são ainda desconhecidos. Em particular os efeitos da flunisolida nos processos de desenvolvimento ou imunológicos na boca, faringe, traquéia e pulmões são desconhecidos. Não há também informação a respeito de possíveis efeitos sistêmicos da flunisolida a longo prazo. Não se conhecem efeitos potenciais da flunisolida em infecções pulmonares agudas, recorrentes ou crônicas, incluindo tuberculose ativa ou inativa. Não se conhecem também efeitos potenciais da administração a longo prazo da flunisolida nos pulmões, ou outros tecidos. Nos pacientes submetidos a tratamento com flunisolida, podem ocorrer infiltrados pulmonares com eosinofilia. Embora seja possível que em alguns pacientes isto ocorra por causa da retirada dos esteróides sistêmicos quando da administração dos esteróides inalatórios, não pode ser descartada a hipótese da droga e/ou seu veículo serem os agentes causais. **REAÇÕES ADVERSAS:** Irritação nas vias respiratórias superiores, tosse e broncoespasmo paradoxal. Rouquidão e/ou monilíase na boca e garganta. A monilíase pode ser minimizada, se a inalação de FLUNITEC for realizada antes das refeições e enxaguando-se a boca após a inalação. Mesmo assim, recomenda-se que a inalação seja feita através de uma Aerocâmara, para reduzir o grau de deposição da substância na boca e garganta. Os recém-nascidos de mães tratadas com flunisolida durante a gravidez devem ser submetidos a exames para se detectar eventual comprometimento da função supra-renal. Reações músculo-esqueléticas foram relatadas em 35% dos pacientes submetidos a tratamentos com esteróides orais e que sofreram diminuição de dose. As

APIA DA ASMA

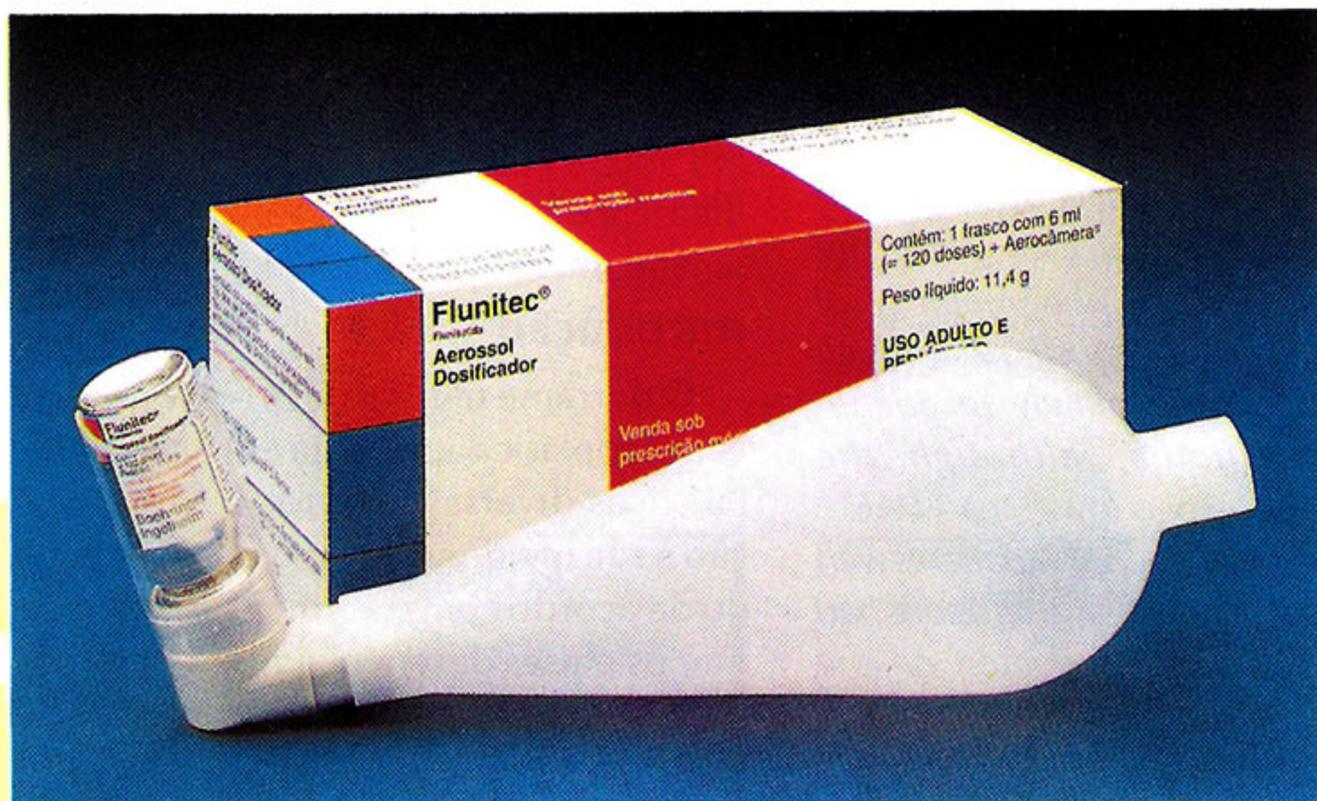


flunisolida

Flunitec

DE AEROSSOL DE LONGA DURAÇÃO

Posologia Cômuda
2 vezes ao dia:
pela manhã
e à noite



Apresentação:

1 frasco com 6 ml (=120 doses) + Aerocâmera[®] 300

reações adversas observadas foram: diarreia, náusea e/ou vômito, distúrbios gástricos; gripe; dor de garganta; dor de cabeça; sintomas de resfriado, congestão nasal, infecções do trato respiratório superior; paladar desagradável, palpitações, dor abdominal, queimação gástrica; dor no peito; diminuição do apetite; edema; febre; infecções por Candida; vertigens, irritabilidade, nervosismo, inquietação; distúrbios menstruais; congestão das vias respiratórias, tosse, rouquidão, rinite, coriza, sinusite, respiração ofegante; eczema, prurido, erupção cutânea; infecções do ouvido; perda do olfato ou paladar, calafrios; aumento de apetite e ganho de peso; mal-estar; edema periférico; sudorese; sensação de fraqueza; hipertensão; taquicardia; prisão de ventre, dispepsia, flatulência; fragilidade dos vasos capilares; aumento dos gânglios linfáticos; garganta seca, glossite, irritação da boca, faringite, catarro, irritação da garganta; ansiedade, depressão, fadiga, hiperatividade, insônia, melancolia, torpor; vertigens, dispnéia, epistaxe, laringite, irritação nasal, pleurisia, pneumonia, desconforto sinusal; acne, urticária; visão embaçada, desconforto ocular, infecção ocular; dor de ouvido, sensação de plenitude abdominal. **POSOLOGIA E MODO DE USAR:** Não pulverizar o preparado nos olhos. Realizar as inalações a intervalos regulares para se atingir a eficácia. O efeito ótimo de FLUNITEC é obtido com o uso da Aerocâmera. Os pacientes que também utilizam um broncodilatador por via inalatória devem utilizá-lo antes da flunisolida, a fim de melhorar a penetração desta última na árvore brônquica. Após o uso do aerossol broncodilatador, aguardar certo intervalo de tempo antes de se utilizar a flunisolida. Em casos de excesso de muco, crise asmática grave ou infecção respiratória baixa deve-se utilizar uma medicação adequada, que permita à flunisolida atingir as pequenas ramificações bronquiais. Salvo prescrição médica, as doses de FLUNITEC recomendadas são: **ADULTOS:** Dose inicial: 2 inalações, duas vezes ao dia, pela manhã e à noite (dose diária total de 1,0 mg), com posterior ajuste gradual da dose de manutenção, para cada paciente. A dose diária máxima não deve ultrapassar 4 inalações, duas vezes ao dia (2,0 mg). **CRIANÇAS DE 6 A 14 ANOS:** Duas inalações, 2 vezes ao dia (dose diária de 1,0 mg). A flunisolida só deve ser administrada em crianças sob rigorosa supervisão de um adulto. A melhora da função pulmonar pode ser observada num prazo de 1 a 4 semanas após o início do tratamento e a eficácia máxima em 4 a 6 semanas. Doses mais altas podem induzir supressão supra-renal. Se o paciente sofrer algum estresse no curso do tratamento com flunisolida (por exemplo, infecção grave, trauma, cirurgia ou exacerbação aguda da asma brônquica), deve-se administrar a dose completa; é possível que seja necessário um tratamento suplementar com esteróides sistêmicos, durante um breve período de tempo. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. AS INFORMAÇÕES AQUI CONTIDAS SÃO PARCIAIS.**

1- "Global Strategy for Asthma Management and Prevention - NHLBI/WHO WHO Workshop Report" - Janeiro 1995 (p.79)

INFORMAÇÕES COMPLETAS PARA PRESCRIÇÃO À DISPOSIÇÃO DA CLASSE MÉDICA ATRAVÉS DA BOEHRINGER DE ANGELI QUÍMICA E FARMACÉUTICA LTDA. CAIXA POSTAL 8812 - SÃO PAULO - SP - CEP 01051-000

BOEHRINGER DE ANGELI

Valor da Dosagem do Antígeno Carcinoembrionário (CEA) no Diagnóstico Diferencial dos Derrames Pleurais

S. Miranda¹
A.M.S Chibante²
R.M. Dias³

Abstract

Some neoplastic pleural effusions cannot be diagnosed by cytologic or histopatologic studies. Some substances delivered by the tumor cells may confirm such studies or increase the suspicion of malignancy when other methods failed. Carcinoembryonic antigen (CEA) is used as an indicator of malignant diseases by the majority of authors because of its high specificity, mainly in adenocarcinoma, although the sensitivity is low.

Seventeen (17) patients with malignant pleural effusions had CEA levels evaluated on the pleural fluid, but only 9 presented values over 5ng/ml, with 95% of specificity and 53% of sensibility. Adenocarcinoma was the cell type in 8 (89%)

individuals. In the no malignant group only 1 of the 23 patients had abnormal CEA measurement.

Our findings are similar to the literature about the subject and so is our opinion that CEA measurement can be useful to corroborate malignant pleural effusions but shouldn't be considered as an isolated indicator of malignance.

Introdução

O derrame pleural de origem neoplásica apresenta estatísticas diversas com relação à sua incidência, variando de acordo com o autor, já que os países desenvolvidos apresentam índices mais elevados e superiores aos da tuberculose, fato que não é observado nos países em desenvolvimento, onde as clas-

ses menos favorecidas se tornam mais expostas ao bacilo de Koch.

O diagnóstico do derrame pleural nem sempre é obtido através do estudo do líquido e/ou da biópsia da pleura parietal pois, em alguns pacientes com doença maligna, apenas a pleura visceral pode estar envolvida e, por outro lado, o acometimento do folheto parietal é frequentemente multifocal. A incidência de biópsias positivas nos derrames pleurais de origem neoplásica pode variar de 40 a 77%, enquanto que o estudo citológico do líquido oferece um rendimento diagnóstico que oscila entre 40 e 87%.

Novas técnicas e diferentes métodos, isolados ou associados, têm sido estudados na tentativa de se buscar maior

1. Pneumologista-Diretora Técnica do Centro de Investigações Pneumológicas(RJ)

2. Professor Adjunto de Pneumologia (UNI-RIO)

3. Professor Titular de Pneumologia (UNI-RIO)

índice diagnóstico no que se refere à doença neoplásica. Muitos autores sugerem que a avaliação de alguns produtos tumorais pode ser considerada tanto no soro como no líquido pleural de pacientes com suspeita de derrame maligno. Uma série de estudos histoquímicos destaca o valor de diversos marcadores tumorais rotulados como antígeno carcinoembrionário (CEA), gonadotrofina coriônica humana (hCG), antígeno carboidratado 50 (CA-50), antígeno carboidratado 19-9 (CA 19-9), proteína ácida imunossupressiva (IAP), antígeno polipeptídico tissular (TPA) e cyfra 21-1, entre outros. Na suspeita de uma neoplasia, tais marcadores podem sugerir a presença da etiologia maligna do derrame pleural. A avaliação da concentração do CEA é a que mais tem sido estudada, talvez por se tratar de um método acessível. No entanto os resultados encontrados são bastante variáveis, sendo que alguns autores lhe têm atribuído um valor questionável.

O CEA é uma glicoproteína aparentemente produzida pelo tumor e costuma estar frequentemente associado aos carcinomas do tubo digestivo, mama e pulmão, que comumente metastizam para a pleura. Já o mesotelioma pleural raramente cursa com aumento do CEA no líquido, sendo esta dosagem bastante útil para diferenciá-lo dos adenocarcinomas metastáticos.

A maioria dos trabalhos realizados utilizam o valor discriminatório do CEA de 5 ng/ml. Tamura e cols¹². observaram níveis de CEA em derrames malignos significativamente maiores do que nos derrames benignos; 68% dos pacientes com câncer de pulmão e 44% dos pacientes com outras doenças malignas mostraram níveis elevados de CEA no líquido pleural. Em 13 casos de neoplasia pulmonar com citologia negativa no líquido, 9 tinham níveis de CEA elevados. Moriwaki e cols¹³. estudaram grupos distintos de etiologia neoplásica e tuberculosa, concluindo que os níveis de CEA foram significativamente maiores em derrames carcinomatosos do que nos de etiologia tuberculosa, apresentando sensibilidade de 53% e especificidade de 100%. Por outro lado, Traczyk e cols⁶. demonstraram concentrações aumentadas de CEA em apenas 37% dos derrames malignos estudados.

Material e Métodos

Nosso estudo consiste na avaliação dos resultados de 40 amostras de líquido pleural obtidos em pacientes portadores de doença neoplásica e não-neoplásica, que foram distribuídos em dois grupos. O grupo A foi composto por 17 pacientes (42,5%) portadores de derrame pleural de etiologia neoplásica comprovada através da biópsia de pleura parietal e/ou citologia do líquido. Neste grupo as neoplasias foram classificadas da seguinte forma: 13 adenocarcinomas (76%), um epidermóide (6%), um *oatcell* (6%), um linfoma (6%) e uma neoplasia não classificada (6%) (Tabela 1).

No grupo B, havia 23 pacientes (57,5%) portadores de patologias diversas, não-neoplásicas, diagnosticadas pelo exame histopatológico da pleura. Obtivemos 11 derrames por tuberculose pleural (48%), 4 parapneumônicos (18%), 4 pós-embolia pulmonar (18%), um pós-traumatismo torácico (4%),

TABELA 1

GRUPO A		
	n	%
Adenocarcinoma	13	76
Epidermóide	1	6
Oat cell	1	6
Linfoma	1	6
Não-classificada	1	6

TABELA 2

GRUPO B		
	n	%
Tuberculose	11	48
Parapneumônico	4	18
Pós-embolia	4	18
Pós-trauma	1	4
Pós-operatório	1	4
Mixedema	1	4
Transudato	1	4

TABELA 3

RESULTADOS				
	n	(%)	CEA >5ng/ml (%)	Adenocarcinoma (%)
Grupo A	17	(42,5%)	9 (53%)	8 (89%)
Grupo B	23	(57,5%)	1 (4%)	zero

TABELA 4

POSITIVIDADE DIAGNÓSTICA

Tamura e cols.	68%
Moriwaki e cols.	53%
Kortsik e cols.	81%
Gomes e cols.	78%
Shield e cols.	69%
Traczyk e cols.	37%
Chibante e cols.	53%

um pós-operatório de cirurgia cardíaca (4%), um por mixedema (4%) e um transudato (4%) (Tabela 2).

O método utilizado para a dosagem do CEA foi o ELISA e o valor discriminatório de 5ng/ml.

Resultados

Observamos que no grupo A os níveis de CEA estavam elevados (> 5ng/ml) em 9 pacientes (53%), sendo 8 (89%) com o tipo citológico de adenocarcinoma e 1 (11%) sem classificação definida. No grupo B, apenas um paciente (4%), portador de tuberculose pleural, tinha níveis de CEA elevados (Tabela 3). Um fato constatado foi a grande variabilidade nos valores obtidos registrando-se cifras que oscilaram de 0,5 a 4.350 ng/ml.

No estudo em questão a sensibilidade e a especificidade foram, respectivamente, de 53% e 95%. Podendo ser tal positividade comparada com dados de literatura (Tabela 4).

Conclusão

A dosagem do antígeno carcinoembrionário não repre-

senta um teste absoluto para a afirmação de doença maligna ou caracterização de um tipo específico de neoplasia não devendo, por isto, ser usado como critério isolado para o diagnóstico de malignidade apesar de apresentar uma especificidade elevada (95%) associada, no entanto, a razoável sensibilidade (53%).

Em nossas observações constataram-se valores particularmente elevados nos adenocarcinomas, embora alguns autores preconizem, também, sua dosagem na monitoração do carcinoma *oat cell*. De um modo geral nossos resultados foram semelhantes aos de outros trabalhos, apesar da literatura dispor, relativamente, de poucos estudos sobre o assunto.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CHIBANTE, A.M.S. - Doenças da Pleura. Ed. Revinter, Rio Janeiro, 1992.
2. WALLACH, J. - Interpretação dos exames de laboratório. 4ª edição, Editora Medsi, 1989.
3. KORTSIK, C.S. et al. - Immunocytochemical characterization of malignant mesothelioma and carcinoma metastatic to the pleura: IOB3 a new tumor marker. *Lung*, 173 (2): 79-87; 1995.
4. SHIELD, P.W. et al. - Markers for metastatic adenocarcinoma in serous effusion specimens. *Diagn. Cytopathol.*, 11 (3): 237-45; 1994.
5. TRACZYK, K. et al. - The role of pleural needle biopsy and determination of Carcinoembryonic antigen in pleural fluid for diagnosing the etiology of pleural effusion. *Pneumonol-Alergol-Pol.*, 62 (9-10): 456-62; 1994.
6. SATOH, H. - Clinical evaluation of CYFRA 21-1 in malignant pleural fluids. *Oncology*, 52 (3): 211-4; 1995.
7. GOMES, M.J.M. et al. - The value of Carcinoembryonic Antigen in the Diagnosis of Malignant Pleural Effusions. *Bull. Europ. Physiopath. Respir.*, 22 (8): 37, 1986.
8. GROVE, A. et al. - The value of immunohistochemistry of pleural biopsy specimens in the differential diagnosis between malignant mesothelioma and metastatic carcinoma. *Pathol. Res. Pract.*, 190 (11): 1044-55, 1994.
9. ILLINGWORTH, A.L. et al. - Immunofluorescent staining of metastatic carcinoma cells in serous fluid with carcinoembryonic antibody, epithelial membrane antibody, AUA-1 and Ber-EP4. *Cytopathology*, 5(5):270-81, 1994.
10. KIM, Y.H. et al. - Value of serial carcinoembryonic antigen levels in patients with resectable adenocarcinoma of the esophagus and stomach. *Cancer*, 75(2):451-6, 1995.
11. CHARLOUX, A. et al. - Anticorps monoclonaux et cancer bronchique. *Bull. Cancer Paris*, 81(9):755-63, 1994.
12. TAMURA, Y. et al. - Tumor markers in pleural effusion diagnosis. *Cancer*; 61(2):298-302, 1988
13. MORIWAKI, Y. et al. - Discrimination of tuberculous from carcinomatous pleural effusion by biochemical markers: adenosine deaminase, lysozyme, fibronectin and carcinoembryonic antigen. *Jpn. J. Med.*, 28(4):478-484, 1989.

MICOSES SISTÊMICAS

Domenico Capone¹
Alfonso Berardinelli Tarantino²

Introdução

Micoses sistêmicas são infecções causadas por fungos, cuja principal característica morfológica é apresentar um caráter dimórfico, ou seja: *in natura* crescem como micélio (emaranhado de hifas) enquanto no hospedeiro apresentam-se como leveduras (células fúngicas arredondadas que se multiplicam por brotamento). O principal fator determinante do dimorfismo é a temperatura. Os fungos patogênicos são sempre dimórficos com exceção do *Cryptococcus neoformans*, agente etiológico da Criptococose, exibindo tanto na natureza (25°C) quanto no hospedeiro (37°C) o mesmo aspecto de levedura. Mesmo assim a criptococose é também incluída no grupo das micoses sistêmicas ou pri-

márias juntamente com a Paracoccidioidomicose, Histoplasmose, Coccidioidomicose e Blastomicose¹³.

Fatores Etiopatogênicos

O solo é o *habitat* natural dos fungos causadores das micoses sistêmicas, ocorrendo a infecção sempre que o indivíduo entra em contato com solos contaminados. São muitas as características comuns às micoses sistêmicas. Entre elas podemos citar:

- a) adquiridas por via inalatória;
- b) sua localização primária é sempre pulmonar;
- c) disseminam-se por via hemática ou linfática para qualquer órgão;
- d) o tipo de lesão determinante é variável e o aspecto parasitário do fungo geralmente é o de uma levedura.

O primeiro contato do hospedeiro com o agente determinante da micose ocorre, frequentemente, na infância ou adolescência, a partir do qual inicia-se uma série de eventos imunopatológicos a seguir descritos: uma vez aspirados, os elementos infectantes também conhecidos como propágulos ou conídios, chegam ao interior dos alvéolos⁷⁻¹¹. Neste local, devido principalmente às diferentes condições de temperatura em relação ao meio externo, estes pequenos elementos modificam-se, transformando-se de estruturas filamentosas em leveduras (dimorfismo).

A primeira reação que ocorre por parte do hospedeiro traduz-se numa alveolite inespecífica ditada pelo afluxo de macrófagos alveolares e polimorfonucleares ao local do inóculo. Esta reação é sabidamente incapaz de deter a pro-

1. Professor de Pneumologia da Universidade do Estado do RJ - UERJ; Chefe do setor de Radiologia do Instituto de Tisiologia e Pneumologia da UFRJ - (ITP-UFRJ)

2. Titular de Pneumologia da Universidade Gama Filho - UGF; Membro da Academia Nacional de Medicina

gressão da invasão, ocorrendo inevitavelmente multiplicação dos fungos que tendem a ocupar outras áreas pulmonares. Na tentativa de deter este avanço, intumescem-se os linfonodos regionais (hilares e mediastinais) constituindo-se neste momento o "complexo primário" da micose. A partir desta fase ocorre verdadeira fungemia que atinge muitos órgãos distantes entre os quais as supra-renais, ossos, aparelho digestivo e sistema nervoso central (SNC). Simultaneamente à fungemia, num prazo estimado entre duas a três semanas após o início da infecção surgem as primeiras manifestações de hipersensibilidade, reações estas mediadas pelos linfócitos T, estimulados e ativados no momento do primeiro contato entre o fungo e o hospedeiro, mecanismos estes capazes de deter a infecção. Desta forma as lesões são bloqueadas, algumas permanecendo todavia quiescentes, prontas a eclodirem numa etapa posterior da vida, diante de qualquer fator ou condição que gere imunodeficiência.

Abordaremos, a seguir, cada uma das micoses sistêmicas enfatizando, resumidamente, alguns aspectos inerentes à epidemiologia, clínica, diagnóstico e terapêutica das mesmas.

Paracoccidioidomicose

Doença de Lutz-Splendore-Almeida, a paracoccidioidomicose (Pbmicose), outrora denominada Blastomicose sul-americana é causada pelo fungo dimórfico *Paracoccidioides brasiliensis*. É endêmica em vários países da América Latina onde despontam Colômbia,

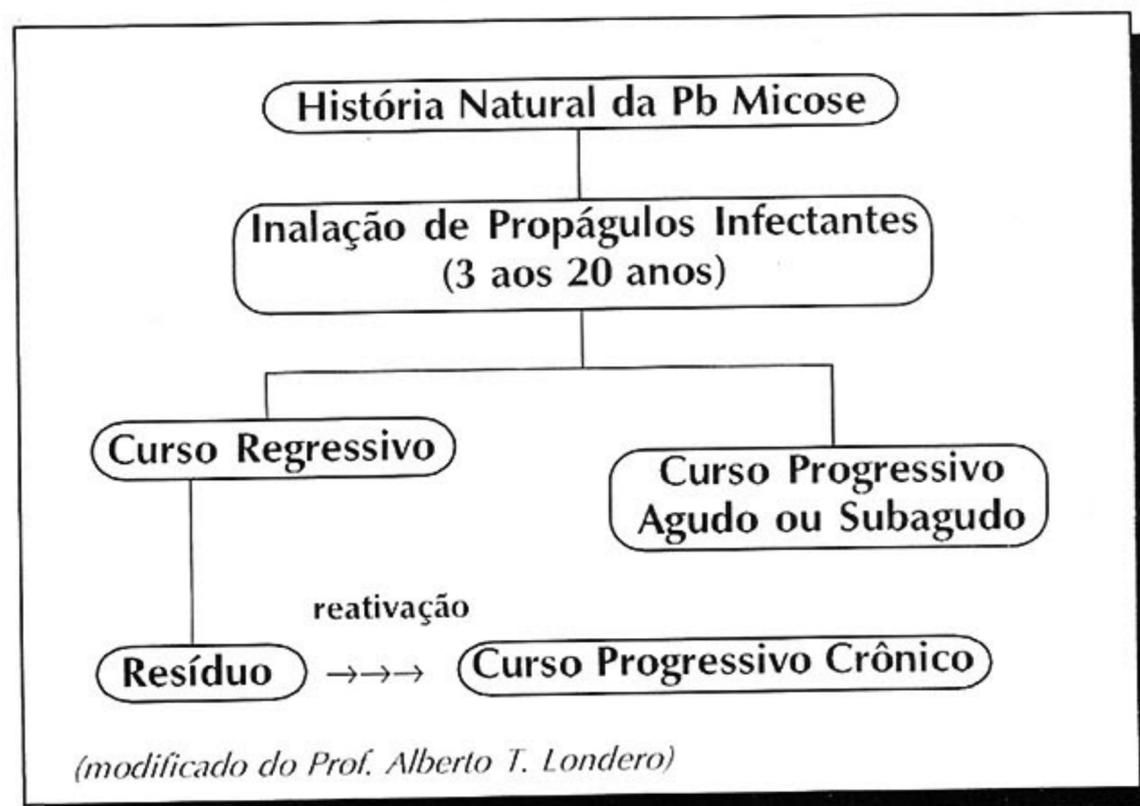
Venezuela e Brasil. Em nosso meio sua incidência é maior nos estados de SP, RJ, RS, MG, ES, GO e BA. Embora já descrita em quase todos os países da América Central e do Sul ainda não foram referidos casos autóctones no Chile, Guianas, Nicarágua e Cuba, fato este que confere curioso e intrigante aspecto epidemiológico à micose.

A Pbmicose compromete essencialmente o trabalhador rural, numa ampla faixa etária, variando entre a primeira e décima década de vida. Há uma incidência preferencial pelo sexo masculino na razão de 16:1 casos. Não foi verificada predileção racial não ocorrendo também infecção inter-humana.

A infecção primária, como já assinalado, ocorre na infância e juventude evoluindo, habitualmente, como infecção respiratória espontaneamente regressiva. A doença clinicamente manifesta pode ser classificada em 3 tipos principais: juvenil, geralmente grave (aguda ou subaguda); adulta pro-

gressiva (crônica) e adulta residual⁵.

As principais manifestações clínicas são representadas por febre, emagrecimento e mal-estar. Tosse crônica com expectoração amarelada ou mucóide são também comuns, bem como manifestações gastrintestinais, além de hepatoesplenomegalia. Sobressaem, no entanto, as lesões cutâneo-mucosas, a maioria na mucosa oral, língua, palato, faringe e cordas vocais, determinando alterações destrutivas não raramente confundidas com neoplasias. Tais lesões orais são extremamente dolorosas, ocasionam sialorréia e são descritas como ulcerações rasas, bem delimitadas deixando à mostra os vasos sanguíneos puntiformes, conferindo, às mesmas, aspecto descrito como moriforme. Linfonodomegalias regionais comprometendo notadamente as cadeias cervicais e sub-mandibulares, com tendência à fistulização, são também muito comuns, constituindo-se, juntamente com o escarro, numa



fonte para o diagnóstico. Aliás, a tríade composta por infiltrado pulmonar, lesões na mucosa oral e linfodomegalias acima descritas é altamente indicativa de Pbmicose.

As lesões cutâneas e o envolvimento gastrointestinal e ósseo são mais observados nas formas juvenis, enquanto a forma crônica do adulto prima pela presença de lesões cutâneo-mucosas, pulmonares e supra-renais.

Embora seja a Pbmicose a principal micose em nosso meio, ela não tem sido observada, ao contrário do esperado, associada à SIDA. Apenas fatores essencialmente epidemiológicos tentam justificar esta constatação, mas também o uso em larga escala de agentes antimicrobianos, que sabidamente têm ação contra o fungo (como é o caso das sulfas), no tratamento de infecções oportunistas mais comuns, como por exemplo pneumonia por *Pneumocystis carinii*.

O diagnóstico desta micose é de certa forma fácil de ser obtido; infelizmente, no entanto, é apenas alcançado numa etapa avançada na maioria dos casos por nós vivenciados. Dados clínicos, epidemiológicos, radiológicos e micológicos compõem o diagnóstico.

A partir da suspeita clínica, corroborada por dados epidemiológicos e de exame físico, passa-se à análise radiológica que fornece, em certas ocasiões, informações valiosíssimas que sustentam a hipótese diagnóstica. O padrão radiológico mais comumente exibido pela Pbmicose é o aspecto de hipotransparência reticular ou

retículo-nodular¹². O aspecto grosseiro, exsudativo, algodinoso, envolvendo principalmente os campos pulmonares médios e poupando as bases, descrito como aspecto em "asa de borboleta" configura uma etapa avançada da doença. Vários padrões radiológicos são possíveis: nódulos múltiplos, massas, cavidades, ocorrendo frequentemente confusão com outras moléstias. O envolvimento ganglionar mediastinal é frequente, embora quase sempre passe despercebido à radiografia simples. O derrame pleural nesta micose é raro.

A etapa definitiva do diagnóstico consiste no isolamento do fungo em qualquer espécime obtido e nas evidências sorológicas da presença de anticorpos detectados pela imunodifusão dupla, positiva em cerca de 95% dos casos. O método de melhor rendimento diagnóstico é representado, inquestionavelmente, pelo exame direto a fresco, entre lâmina e lamínula em meio a uma gota de hidróxido de potássio a 10%. Escarro, lavado brônquico, material obtido por punção de gânglio com tendência à fistulização ou pus de qualquer lesão devem ser examinados. O exame histopatológico complementa o diagnóstico nos casos em que não foi possível obtê-lo de forma mais simples e direta. Na rotina de coloração de tecidos, deve-se incluir método específico para coloração fúngica que utiliza a prata (Grocott) para surpreender eventuais situações nas quais o agente não apresenta sua morfologia habitual. O cultivo em

meio seletivo para fungos (Sabouraud ou Mycosel) embora faça parte da rotina diagnóstica, não é método de bom rendimento na Pbmicose, pois além do tempo excessivamente longo necessário ao crescimento do fungo (3 a 4 semanas), frequentemente é passível de contaminação quando o espécime utilizado é o escarro.

As sulfas continuam sendo excelente opção terapêutica para o tratamento da Pbmicose. Sulfadiazina, nas doses de 500 mg a 1g a cada 6 horas (vo); sulfametoxipiridazina nas doses de 1g por dia (vo) ou sulfametoxazol + trimetoprim nas doses de 800 mg a cada 12 horas (vo) podem ser utilizadas.

O maior inconveniente ao uso destas drogas é o longo período necessário ao tratamento (2 anos em média), tornando difícil e complicada a aderência do paciente ao mesmo. A maior vantagem decorre talvez do baixo custo e boa tolerabilidade. Os derivados imidazólicos constituem ótima alternativa terapêutica às sulfas, sendo o cetoconazole o fármaco mais utilizado, nas doses de 400 mg (vo/dia) por aproximadamente 6 a 8 meses.

A anfotericina B ainda é o mais potente medicamento antifúngico porém, sua toxicidade e apresentação para administração apenas por via endoflébica limitam seu uso. Deve ser reservada para os casos graves ou naqueles em que haja intolerância (alergia) às sulfas. A dose varia de 0,5 a 1 mg/kg em dias alternados até atingir dose total cumulativa entre 2 e 3 g. A decisão mais

○----->

difícil, talvez, no seguimento dos pacientes com Pbmicose é determinar o momento exato de interromper a terapêutica e considerar curada a doença. Para tanto convém utilizar todos os critérios possíveis, sejam eles clínicos ou laboratoriais.

Desta maneira, o ganho de peso, a regressão dos sintomas gerais e respiratórios bem como das imagens radiográficas, corroborados por taxa de hemossedimentação normal e três sorologias negativas ou com titulações baixas (até 1:4) por um período de 6 a 9 meses, indicam inatividade da doença.

Histoplasmose

Doença das cavernas, retículo-histiocitose sistêmica ou doença de Darling são sinônimos desta micose causada pelo fungo *Histoplasma capsulatum*, descrito pela primeira vez pelo patologista norte-americano Samuel Darling, em 1905⁹. Estudos epidemiológicos realizados em grande escala por Palmer, em 1945, juntamente com o relato de micro-epidemias a partir de 1947 conferiram à doença novo conceito, passando a ser considerada extremamente comum e auto-limitada.

O agente etiológico da histoplasmose é originário do solo, descrito em praticamente todo o mundo. São conhecidos microfocos deste fungo, especificamente em locais com alto teor de compostos nitrogenados como uréia, creatinina e ácido úrico.

Estas características químicas são naturalmente encontradas em cavernas, minas abandonadas, velhas construções, porões e forros de casas, ocos de árvore, locais estes habitados por aves e morcegos, nas fezes dos quais os fungos encontram nutrientes para seu desenvolvimento. Estes aspectos epidemiológicos próprios ao *H. capsulatum* contribuem para que a doença não fique limitada apenas à esfera rural, sendo potencialmente possível em qualquer local onde prevaleçam estes microfocos.

Inúmeras microepidemias de histoplasmose aguda foram descritas, todas relacionadas ao contato com locais de alto risco. Áreas de grande endemicidade são bem conhecidas, principalmente nos EUA, onde desponta o vale do rio Mississipi.

No Brasil, numerosas microepidemias também foram descritas, relacionadas quase sempre a visitas a cavernas, grutas, minas abandonadas e limpeza de galinheiros, assumindo estes dados epidemiológicos grande apelo diagnóstico. Não se observa distinção quanto à raça ou sexo. Incide em qualquer idade, sendo as formas mais graves encontradas nos lactentes e nos indivíduos acima de 50 anos de idade.

Algumas variáveis determinam as formas clínicas da histoplasmose. A mais importante de todas relaciona-se, obviamente, ao estado imunológico do hospedeiro. O tempo de exposição bem como a quantidade dos elementos

infectantes inalados também têm valor na forma da apresentação da doença. Defeitos anatômicos como a presença de DPOC concorrem para o aparecimento de formas clínicas ainda mais diversas como a forma pulmonar crônica^{1,4,5,14}.

Os indivíduos normais sob o ponto de vista imunológico, residentes em áreas endêmicas apresentarão, na maioria das vezes, a infecção benigna, autolimitada e frequentemente assintomática ou ainda a forma aguda. A gravidade desta última varia basicamente com o tempo de exposição ao fungo. Caracteriza-se clinicamente por febre, cefaléia, mialgias, dor retro esternal e tosse seca, entre outros sintomas menos expressivos. As alterações radiográficas desta forma incluem pequenas áreas de "pneumonite" e hipotransparência reticular difusa, tipo nodular associado a linfonomegalias mediastinais bilateralmente. Hipotransparência reticular pulmonar intersticial, micronodular fino e pouca evidência de linfonodos mediastinais são alterações mais observadas em indivíduos previamente expostos em áreas de alta endemicidade.

A forma disseminada da histoplasmose assume em algumas ocasiões caráter oportunista; é sempre grave e definida pela presença de foco extrapulmonar, podendo comprometer concomitantemente o sistema retículo-endotelial, aparelho digestivo, supra-renais, ossos, pele, SNC, entre outros. Atinge predominantemente os pacientes lactentes e aqueles

com idade acima de 50 anos¹⁴. Também tem sido observada nos pacientes portadores de SIDA ou de qualquer outra condição que deprime a imunidade celular como nos linfomas, leucemias ou uso de drogas imunossupressoras³. A histoplasmose pulmonar crônica ocorre somente em pacientes portadores de DPOC onde as áreas destrutivas pulmonares favorecem a colonização e posterior disseminação fúngica para outras áreas dos pulmões. O quadro clínico e radiográfico desta forma é extremamente semelhante à tuberculose de reinfeção do adulto devendo ser insistentemente procurada nos casos de DPOC que apresentem infecções pulmonares associadas a alterações radiográficas cavitárias ou não, cuja baciloscopia tenha se revelado negativa.

Outras formas de apresentação da histoplasmose incluem a forma nodular (histoplasmona), que pode crescer e simular tumor de pulmão; além de broncolitíase e da fibrose mediastínica.

O diagnóstico também deve obedecer uma sequência lógica de etapas passando pela anamnese e exame físico, esmiuçando-se os prováveis fatores epidemiológicos e desaguando no diagnóstico micológico propriamente dito¹¹. Neste particular podemos, de antemão, assegurar que o exame direto entre lâmina e lamínula não oferece rendimento algum no diagnóstico desta micose em razão das diminutas dimensões do seu agente (média de 3 micra de diâmetro). Alternativa para esta dificuldade inicial consiste

na utilização de métodos específicos de coloração fúngica como por exemplo o Grocott em qualquer material obtido, como o esfregaço de medula óssea, *imprint* de tecidos e o próprio escarro nos casos da forma pulmonar crônica.

O cultivo em meio seletivo de Sabouraud ou Mycosel assume papel relevante no diagnóstico da histoplasmose. Podem também ser utilizados meios enriquecidos com coração e cérebro (BHI) que oferecem melhores condições de crescimento ao fungo. A sorologia representada principalmente pela imunodifusão dupla em gel-de-agar é método relativamente simples e rápido oferecendo alta sensibilidade, girando em torno de 85% nas formas agudas. A positividade do teste é dada por duas linhas ou bandas de precipitação, a linha **M** que indica infecção e a linha **H** que indica doença em atividade. As técnicas histológicas são também importantes na definição de alguns casos, devendo ser incluída obrigatoriamente na rotina coloração pela prata (Grocott).

Novas técnicas de diagnóstico através da detecção de antígenos do *H. capsulatum* no soro, urina ou líquor, têm sido empregadas, como é o caso do radioimunoensaio, constituindo-se num método rápido, específico e promissor.

O caráter auto-limitado da maioria dos casos de histoplasmose restringe o tratamento às formas graves e disseminadas. Por esta razão a primeira opção terapêutica recai quase sempre sobre a anfotericina B nas doses habituais (0,25 a 1 mg/kg/dose) até se

atingir dose cumulativa total de 500 mg a 1 g (crianças a 10 mg/kg de dose total, fracionadas em aplicações diárias de 1 mg/kg).

Alternativas terapêuticas reparam na utilização de derivados triazólicos como o itraconazol na dose de 200 mg vo/dia por um período de 6 meses.

Criptococose

Também conhecida como torulose, doença de Busse-Buschke, blastomicose de focos múltiplos ou blastomicose européia, a criptococose é causada pelo *Cryptococcus neoformans*, fungo capsulado, descrito pela primeira vez em 1894. Tem prevalência universal, sendo seu agente causal largamente reconhecido na natureza onde vive saprofiticamente no solo, produzindo esporos extremamente resistentes a todas as condições ambientais desfavoráveis. Solos contaminados com fezes de pombos contendo aminoácidos são propícios ao crescimento fúngico.

A natureza da cápsula do *Cryptococcus sp* lhe confere especificidade antigênica e com base neste dado, o mesmo é classificado em 4 sorotipos: A, B, C e D^{6,9}. Diferenças epidemiológicas, morfológicas e biológicas permitiram algumas conclusões quanto ao estado telemórfico ou sexuado do fungo, o qual exhibe duas variedades: *Cryptococcus neoformans* variedade *neoformans* (*Filobasidiella neoformans*) e *Cryptococcus neoformans* variedade *gatti* (*Filobasidiella bacillispora*). A variedade *neoformans*

compreende os sorotipos A e D e comporta-se fundamentalmente como agente oportunista relacionado a situações que gerem imunodeficiência, tais como uso de medicação imunossupressora, leucemias, transplantados, linfomase SIDA. Já a variedade *gatti* (sorotipos B e C), ocorre em pacientes aparentemente normais sob o ponto de vista imunológico, sem doença subjacente, comportando-se como oportunista primário.

Do ponto de vista clínico, o fato mais marcante da criptococose é a predileção do fungo pelo SNC, determinando quadro de meningoencefalite com líquido claro, extremamente semelhante à tuberculose tanto do ponto de vista clínico quanto laboratorial. Este último caracteriza-se por pleocitose moderada com predomínio de linfócitos, glicose líquórica normal ou reduzida e níveis de proteínas elevados⁸.

A sintomatologia relacionada à forma pulmonar progressiva caracteriza-se por febre, dor torácica tipo pleurítica, tosse com expectoração mucóide e emagrecimento. A disseminação da doença envolve o comprometimento de outros órgãos como a pele, ossos, rins, supra-renais, fígado, baço, medula óssea e SNC. Estas formas disseminadas são observadas frequentemente na SIDA na vigência de níveis de CD4 abaixo de 100 células/mm³.

Radiologicamente a criptococose pode apresentar-se, na maioria das vezes, como imagens nodulares úni-

cas ou múltiplas ou massas pulmonares periféricas simulando o câncer do pulmão. As formas disseminadas exibem, habitualmente imagens de hipotransparências reticulo-nodulares. Na SIDA, as formas de apresentação são múltiplas, variando desde hipotransparências reticulares segmentares e intersticiais difusas até imagens cavitárias associadas ou não a linfonomegalias mediastinais e derrame pleural.

No que diz respeito ao diagnóstico, o isolamento do *criptococcus* em secreções respiratórias incluindo o escarro, lavado brônquico ou broncoaspirado não implica necessariamente em doença, não tendo portanto valor definitivo de diagnóstico já que este agente tem sido isolado da boca de indivíduos normais. Torna-se necessário seu isolamento concomitante de lesões fechadas, como espaço pleural, líquido ou de tecidos a partir de biópsia. O exame direto é facilitado pelo uso de tinta nanquim misturada ao espécime obtido. O exame histopatológico inclui análise das lâminas coradas pelos métodos de rotina (HE, PAS) e pela prata (Grocott). Há situações, porém, nas quais o fungo não exhibe sua morfologia habitual, apresentando-se em tecidos como diminutas leveduras com tênue cápsula ou mesmo sem ela. Nestas circunstâncias é essencial a coloração pelo mucicarmim de Meyer, específico para demonstrar a cápsula do criptococo².

O cultivo é ótimo método de diagnóstico, principalmente

a partir de material obtido de lesão fechada, como medula óssea, fragmentos de tecido, líquido pleural ou mesmo sangue. Convém lembrar que não deve ser utilizado, para este fim, meio contendo actidiona (Mycosel)¹⁰, que inibe o crescimento fúngico.

O diagnóstico sorológico é alcançado pela combinação de técnicas que demonstram antígenos (Latex) e anticorpos (imunofluorescência indireta e aglutinação em tubo). Estas técnicas combinadas atingem uma sensibilidade em torno de 95%, podendo ser realizado no soro ou líquido.

A criptococose é tratada pela associação de 5 fluorcitosina nas doses de 150 mg/kg/dia vo e anfotericina B (0,5 a 1 mg/kg/dose) até alcançar dose total entre 2 e 3g. Na presença de foco pulmonar único remanescente, o tratamento poderá ser complementado cirurgicamente. Nas formas disseminadas, mais especificamente associadas à SIDA, a alternativa terapêutica repousa no uso de fluconazol na dose de 200 a 400 mg EV/dia, por um período mínimo de 4 semanas.

Coccidioidomicose

O agente desta micose, *Coccidioides immitis*, também é um fungo dimórfico, cuja característica morfológica habitual em tecidos é apresentar-se como grandes esférulas (60 a 100 micra) repletas de endosporos (células filhas).

A primeira descrição da doença, também chamada "reumatismo do deserto", "febre de São Joaquim", "febre do vale" ou

"doença de Posadas-Wernicke", ocorreu em 1892, no charco argentino, comprometendo um soldado que exibia lesões granulomatosas disseminadas?

O *C. immitis* é o mais contagiante dos fungos, encontrado predominantemente em zonas desérticas e semi-áridas. Cresce no solo como filamento, torna-se maduro na época das chuvas, fragmenta-se facilmente em artroconídios ou artrosporos, os quais durante a seca são levados pelo vento a grandes distâncias, expondo à infecção indivíduos ao ar livre.

O pulmão é o órgão mais comprometido pela doença e o acometimento cutâneo é comum nas formas disseminadas. Muitas são as formas radiológicas, variando entre hipotransparência reticular segmentar, nódulos, hipotransparência reticular difusa e imagens cavitárias.

O diagnóstico pode ser obtido pela análise, a fresco, do escarro e pus de abscesso, além de exames histopatológicos e testes sorológicos como a fixação do complemento e imunodifusão dupla.

O tratamento das formas moderadas ou graves é feito com anfotericina B ou derivados imidazólicos como o itraconazol ou fluconazol.

Blastomicose

Causado pelo *Blastomyces dermatitides*. A infecção pulmonar é frequentemente inaparente, seguida, porém, de disseminação para ossos e pele onde determina ulcerações granulomatosas. O agente

etiológico é isolado do solo onde vive junto a material orgânico de origem vegetal. Esta micose exibe caráter epidêmico nos EUA e Canadá, ocorrendo sobretudo nas épocas de intenso nevoeiro. Têm sido descritos casos na África, Oriente Médio e Índia. No Brasil não há casos autóctones relatados.

Manifesta-se como pneumopatia aguda. As lesões cutâneas localizam-se preferencialmente na face, pescoço, mãos e pernas. Radiologicamente verificam-se hipotransparências pneumônicas além de hipotransparências reticulares e nódulos, associados a linfonodomegalias mediastinais?

O diagnóstico pode ser sugerido através de provas sorológicas (fixação do complemento, imunodifusão) e confirmado pelo isolamento do agente através de exame a fresco, cortes histológicos ou cultivos de espécimes clínicos. O tratamento é feito com anfotericina B ou derivados triazólicos nas doses habituais utilizadas para outras micoses.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CAPONE, D. - Histoplasmose pulmonar crônica. Tese de mestrado. Instituto de Tisiologia e Pneumologia. UFRJ, Rio de Janeiro, 1992.
2. CAPONE, D.; RIOS GONÇALVES, A.J.; ANDRADE, E.M. et al. - Criptococose Pulmonar por *Cryptococcus neoformans* não capsulado. Relato de um caso. JBM, 50 (5): 67-70, 1986.
3. FELS, A.O.S. - Pulmonary effects of SIDA: Bacterial and fungal pneumonias. *Clinics in Chest Med.*, 9(3): 449-457, 1988.

4. GOODWIN Jr., R.A.; OWENS, F.T.; SNELL, J.D.; HUBBARD, W.W.; BUCHANAN, R.D.; TERRY, R.D.; DESPREZ, R.M. - Chronic pulmonary histoplasmosis. *Medicine*, 55 (6): 413-452, 1976.
5. GOODWIN Jr., R.A.; DESPREZ, R.M. - Histoplasmosis. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 117: 929-956, 1978.
6. LACAZ, C.S.; PORTO, E., MARTINS, J.E.C. - *Micologia Médica*. Sarvier, São Paulo, 1991.
7. LONDERO, A.T. - Paracoccidioidomicose, patogenia, formas clínicas, manifestações pulmonares e diagnóstico. *J. Pneumologia*, 12 (1): 41-60, 1986.
8. RIOS GONÇALVES, A.J.; ALMEIDA LOPES, P.F.; LAZERA, M.; MIRANDA PINTO, A.M. et al. - Criptococose: Estudo de 27 casos observados no HSE e Hospital Estadual São Sebastião RJ. *JBM*, 46 (2): 43-63, 1984.
9. RIPON, J.W. - *Medical Mycology*. 3ª ed., WB Saunders Co; Philadelphia, 1988.
10. SEVERO, L.C.; HETZEL, J.L.; TARASCONI, J.C. - Diagnóstico das micoses e actinomicetoses pulmonares. *J. Pneumologia* 21 (4): 208-216, 1995.
11. TARANTINO, A.B.; PAULA, A.; AIDE, M.A.; RIOS GONÇALVES, A.J.; CAPONE, D. - *Micose Pulmonares*. In: TARANTINO: *Doenças Pulmonares*. 3ª ed., Guanabara-Koogan, 1990.
12. VALLE, A.C.F.; GUIMARÃES, R.R.; LOPES, D.J.; CAPONE, D. - Aspectos Radiológicos Torácicos na Paracoccidioidomicose. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 34(2): 107-115, 1992.
13. WANKE, B.; FIALHOMONTEIRO, P.C.; LAZERA, M.S.; BETHLEM, E.P.; CAPONE, D.; PEREIRA REGO, A.J.; BETHLEM, N. - *Micose Pulmonares*. In: BETHLEM, Newton: *Pneumologia*, 4ª edição, Ed. Atheneu, RJ, 1996.
14. WANKE, B.; CAPONE, D. - "O pulmão na histoplasmose". *Arq. Bras. Med.*, 64(6): 381-388, 1990.



Open

“Eu controlo a minha asma todos os dias”



*Cassiano Leal
Integrante da Equipe Olímpica
Brasileira em Atlanta*

**PROGRAMA
DE CONTROLE
DA ASMA**

GlaxoWellcome

Conheça o **“Programa de Controle da Asma GlaxoWellcome”**

Um programa internacional que visa apoiar a Classe Médica, oferecendo ao paciente toda a orientação necessária para um melhor controle da asma.

Aguarde a visita do Representante GlaxoWellcome.

Asma: Uma Doença Eclética

Hisbello S. Campos *

Resumo

O autor aborda as bases genéticas da asma e da atopia, enfocando o papel dos fatores exógenos como causa da asma e não apenas como provocadores de sintomas asmáticos.

Apresenta os finos mecanismos celulares determinantes dos diferentes graus de processo inflamatório crônico das vias aéreas do asmático, comentando as diferenças clínicas e terapêuticas deles decorrentes.

Comenta sobre aspectos particulares da asma noturna e sobre seus determinantes, inserindo conceitos da cronobiologia e da cronoterapia no tratamento da doença. Apresenta as classificações da asma, segundo sua gravidade, propostas pela Organização Mundial da Saúde e o papel dessa classificação na determinação do esquema terapêutico.

Palavras-chave: genética da asma e da atopia; mecanismos celulares da asma; biologia molecular na asma; processo inflamatório crônico da asma; asma noturna; classificação da asma; tratamento da asma.

Abstract

The author discusses the genetic basis of asthma and of atopy, focusing on the exogenous factors as a cause of asthma and not only as triggers of asthmatic symptoms. He presents the fine cellular mechanisms involved in the different grades of the chronic inflammatory process in the asthmatic airways, commenting on the clinical and therapeutic differences that outcome from them. He comments on particular aspects of nocturnal asthma and on its causing factors, inserting concepts from chronobiology and from

chronotherapeutics in the treatment of the disease. He presents the classification of asthma according to its severity proposed by World Health Organization and its place on the decision of therapeutic regimen.

Key words: *genetics of asthma and atopy; cellular mechanisms of asthma; molecular biology in asthma; chronic inflammatory process in asthma; nocturnal asthma; asthma classification; asthma treatment.*

Introdução

A medida que o conhecimento científico avança, a asma vai se tornando mais complexa. Até algum tempo atrás, era uma síndrome caracterizada por aumento da resposta das vias aéreas a diversos estímulos e que se manifestava por redu-

* Médico do Centro de Referência Professor Hélio Fraga, FNS/MS.

ções episódicas do calibre brônquico. Por conseguinte, o tratamento era centrado na broncodilatação. Posteriormente, passou a ser considerada uma doença inflamatória crônica das vias aéreas, e seu tratamento passou a empregar, prioritariamente, anti-inflamatórios. Os conhecimentos adquiridos no campo da imunologia e da biologia molecular deixaram claro que mecanismos complexos e interligados permeavam o espaço entre a inalação do antígeno e a redução do calibre do brônquio. Linfócitos, mastócitos, eosinófilos, macrófagos, plaquetas, células epiteliais brônquicas, interleucinas, linfocinas, moléculas de adesão, mediadores, mecanismos neurais e outros, estão envolvidos neste processo inflamatório único, determinando disfunções funcionais, sintomas, formas clínicas, resposta terapêutica e morte.

Ainda resta muito por compreender, por descobrir, fazendo da asma um verdadeiro *iceberg*. Será que as denominações "asma leve", "moderada" ou "grave" não são distinções de gravidade de uma mesma doença, e sim doenças diferentes? Será que "asma noturna" pode ser uma forma clínica distinta da doença? Por que numa parcela dos asmáticos o uso de anti-inflamatórios não-esteroidais causa problemas e em outra não? Por que o exercício vigoroso e prolongado não

é capaz de desencadear sintomas em todos os asmáticos? Por que parte dos asmáticos deixa de apresentar sintomas definitivamente a partir da puberdade? Será que aquilo que rotulamos como "asma" é, na verdade, um grupo de disfunções distintas que compartilham a capacidade de inflamar e reduzir a luz do brônquio?

Neste artigo, descrevem-se os mecanismos celulares envolvidos na gênese do broncoespasmo e seus determinantes genéticos. Comentam-se alguns aspectos da asma noturna, enfocando fatores intervenientes nessa condição, bem como as bases do tratamento anti-inflamatório e os aspectos da cronoterapia. Finalmente, apresentam-se as propostas da Organização Mundial da Saúde (OMS) para a classificação e o tratamento da asma.

Bases Genéticas da Asma

Embora ainda não esteja(m) estabelecido(s) o(s) gen(es) responsáveis pela asma, há diversas evidências de que ela é uma doença na qual determinantes genéticos e ambientais interagem. Diversos estudos demonstram que filhos de pais asmáticos têm maior probabilidade de também serem asmáticos. Nessa área, as evidências são de que a hereditariedade da asma não se enquadra no padrão Mendeliano simples, possivel-

mente sendo poligênico e heterogêneo. A hiper-responsividade brônquica (HRB), característica importante da asma, parece ser determinada por traço autossômico dominante¹ resultante de mais de um gen². A HRB está fortemente associada com níveis elevados de IgE sérica, condição relacionada à região 5q31-q33^{3,4}, onde existem diversos genes possivelmente reguladores da produção de IgE e da ativação e proliferação de células envolvidas no processo inflamatório asmático⁵⁻⁷, fazendo supor que dali possa sair a regulação genética da HRB.

Da mesma forma, a atopia tem base genética. Embora nem sempre a atopia leve à asma e nem todo asmático seja atópico, as duas condições habitualmente coexistem. Estudos realizados em grandes números de famílias apontam para um gen no cromossomo 11q13 que poderia codificar a sub-unidade β do receptor IgE de alta afinidade. Ao mesmo tempo, há indícios de que genes dos cromossomos 5 e 14 estejam ligados à produção de interleucina-4 (IL-4) e a variantes das sub-unidades α e β do complexo receptor do linfócito T (CRT α/β)⁸. Variantes genéticas têm papel importante na determinação de atopia. Para respostas específicas mediadas por IgE, há evidências de que tanto complexos de histocompatibilidade (HLA) como CRT α/β podem,

de alguma forma, influenciar a sensibilização⁹; para respostas generalizadas de "hiper-IgE", os determinantes genéticos são fortes e variados e devem provir dos cromossomos 5 e 11¹⁰.

Em atópicos, exposição prolongada a alérgenos leva à sensibilização, à inflamação do brônquio e ao estado de HRB¹¹.

A associação entre sensibilização a alérgenos ambientais comuns e asma já está bem estabelecida. Com relação a determinados alérgenos, como os ácaros, essa associação é tão forte que eles são considerados *causa* de asma¹². Segundo importante estudo sobre o tema¹³, a exposição ao ácaro nos dois primeiros anos de vida parece correlacionar-se melhor com o desenvolvimento de asma que as exposições posteriores. Em algumas partes do mundo, a sensibilização pelo ácaro é considerada o principal fator de risco isolado para asma¹⁴. Outros importantes fatores intradomiciliares na determinação de sintomas asmáticos são a barata¹⁵ e o epitélio animal (gato e cachorro, principalmente)¹⁶.

Inflamação das Vias Aéreas

O processo inflamatório único observado na asma é consequência de uma complexa interação entre diversas células e mediadores. Caracteristicamente na asma, ocorre uma amplificação das respostas imu-

nes aos antígenos inalados. O maior grau de respostas (HRB), orquestradas pelo linfócito T, é produto de citocinas produzidas por linfócitos, eosinófilos, mastócitos, células epiteliais e macrófagos. Há evidências de que os mastócitos liberam citocinas precocemente nas respostas alérgicas, amplificando a ação dos linfócitos Th2 nas vias aéreas. Ao mesmo tempo, macrófagos e plaquetas podem ser fontes importantes de mediadores lipídicos responsáveis pela broncoconstrição e hipersecreção de muco⁸.

A arquitetura brônquica é modificada pela asma. A análise histológica das vias aéreas asmáticas revela infiltração de células inflamatórias normalmente não existentes naquele sítio e alteração estrutural da parede brônquica. Tanto o epitélio como o tecido adventício que circunda a via aérea e o músculo liso estão infiltrados por eosinófilos e linfócitos Th2. Estes últimos, por produzirem interleucinas 3, 4 e 5 (IL-3, 4 e 5) e fator estimulador de colônias de granulócitos-monócitos (GM-CSF), estão diretamente ligados ao processo inflamatório característico da asma. Aquelas citocinas, combinadas à apresentação e ao reconhecimento de antígenos, induzem os linfócitos B a produzirem IgE, amplificando a resposta alérgica. Os eosinófilos, por sua vez, ao serem ativados por outras citocinas, liberam diversas substâncias lesivas ao brônquio,

além de atraírem outras células inflamatórias ao local, potencializando a reação inflamatória. Ao mesmo tempo, o fenótipo das células normalmente presentes na via aérea é modificado na asma, adquirindo um caráter pró-flogístico¹⁷. A fibra muscular lisa sofre hipertrofia e hiperplasia ocupando maior fração da parede da via aérea e reduzindo sua luz¹⁸. Além de tudo, o epitélio das vias aéreas perde seu arranjo pseudoestratificado colunar, tornando-se espesso, descamando e perdendo a capacidade de produção de substâncias relaxadoras do tônus da via aérea¹⁹. Finalmente, a deposição de fibras colágenas do tipo III e V sob a membrana basal e a deposição de líquido tanto no epitélio como no tecido conjuntivo peribrônquico, dando a aparência de espessamento da parede brônquica, amplifica mecanicamente as mudanças de calibre da luz brônquica devido à constrição e complementa a HRB^{20,21}. Todos os fatores expostos acima conjugam-se na redução da luz do brônquio, aumentando a resistência das vias aéreas e levando às disfunções observadas na asma.

"Cascata Imunológica"/ "cascata Inflamatória" na Asma

Atopia é a capacidade geneticamente herdada de produzir respostas exageradas, mediadas por IgE, a estímulos

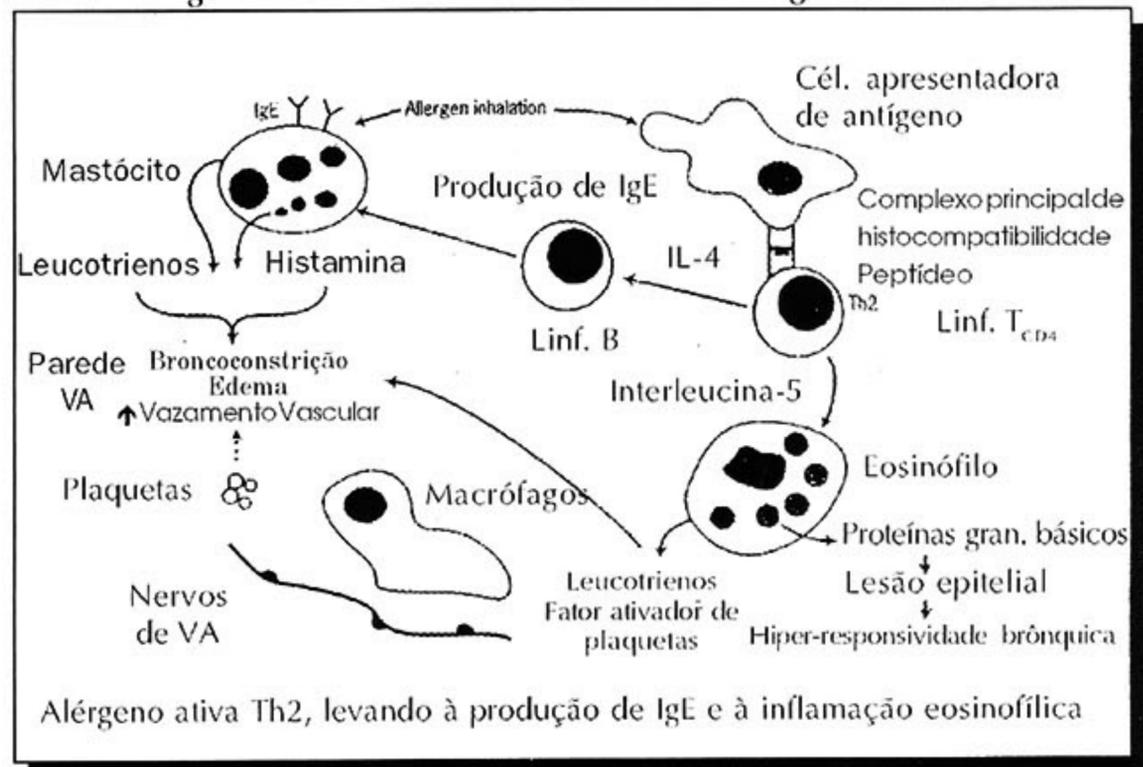
antigênicos. Asmáticos atópicos, após sensibilizados por determinados antígenos, ao serem novamente expostos a esses antígenos, apresentam redução rápida do calibre das vias aéreas, que é máxima após 20-30 minutos. Essa resposta rápida é chamada de *reação imediata* e é resultado da ação direta de mediadores e de seus metabólitos liberados pelos mastócitos sobre um músculo liso hiper-responsivo. Parte das vezes, a reação termina em pouco tempo acompanhando a queda na concentração dos mediadores de vida-curta. Em parte das vezes, posteriormente, também uma resposta asmática tardia pode ocorrer (*resposta tardia*), que é máxima 6-12 horas após a exposição antigênica, e pode persistir 24 horas ou mais. Postula-se que essa segunda fase seja resultado da ação de linfocinas específicas que foram liberadas junto ou logo após os mediadores imediatos que causaram a reação imediata. Essas citocinas promovem diversas alterações locais ativando células e, ao difundirem-se pela circulação sistêmica, atraem células efetoras do processo inflamatório, principalmente eosinófilos, além de linfócitos Th2, neutrófilos e monócitos.

O reconhecimento do alérgeno inalável pelo sistema imune resulta numa cascata de reações imunes envolvendo ativação do linfócito T com consequente ativação de eosinófilos e produção de IgE. No primeiro

contato do asmático atópico com o antígeno, este é processado em pequenos fragmentos peptídicos pelas células apresentadoras de antígenos (macrófagos, células dendríticas, linfócitos B, por exemplo) e transferido para a superfície dessas células junto com moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC). Posteriormente, ao entrar em contato novamente com o antígeno, ele é reconhecido pelos CRT α/β do linfócito T_{CD4} (essa célula tem a capacidade de reconhecer peptídeos específicos ligados a moléculas da classe II do MHC). Com o novo contato, essencial para a ativação do linfócito, a célula T_{CD4} prolifera e sintetiza diversas citocinas (interleucinas). De acordo com a citocina produzida, os linfócitos T podem ser divididos em Th1 e Th2. Os primeiros produzem interferon-gama (IFN- γ) e IL-2,

que ativam macrófagos e células T, mas não produzem IL-4 ou IL-5. Os Th2 produzem IL-4 e IL-5, mas não produzem IFN- γ . Enquanto a IL-4 é necessária para a síntese de IgE, o IFN- γ a inibe; a IL-5 atua especificamente sobre os eosinófilos, atraindo-os e ativando-os. A IL-4, na presença de sinais oriundos da ligação da molécula de superfície celular CD40, promove alteração genética no linfócito B, desviando a produção de IgG e de IgM para a de IgE. A IgE, por sua vez, liga-se aos receptores de alta afinidade da superfície dos mastócitos e basófilos através das frações Fc de cadeia pesada. Quando um alérgeno alcança a membrana celular e se liga a duas ou mais moléculas de IgE, dispara uma série de eventos transmembrânicos e intracelulares que culminam na liberação de mediadores. Diversas outras células das vias aéreas (eosinófilos,

Figura 1 - Possíveis mecanismos imunológicos da asma



Reproduzido de Robinson DS, Durham SR. *Mechanisms in asthma*

linfócitos T, macrófagos, células dendríticas e epiteliais, por exemplo) têm receptores de baixa-densidade de IgE e a interação com alérgenos pode produzir mudanças funcionais nessas células (Figura 1).

As principais células efetoras envolvidas nas respostas imediata e tardia da asma são: mastócitos, basófilos e eosinófilos. As duas primeiras, após ativadas pelos alérgenos, liberam/sintetizam diversos mediadores, os quais, entre outros efeitos:

1. provocam contração da musculatura lisa peribrônquica;
2. aumentam a permeabilidade vascular levando ao edema; aumentam a secreção de muco brônquico;
3. promovem quimiotaxia para outras células inflamatórias (eosinófilos e neutrófilos, por exemplo);
4. produzem citocinas (IL-3, IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13).

O mastócito também tem papel importante na seqüência de eventos responsáveis pela resposta tardia da asma. Através de muitas das citocinas por ele liberadas, particularmente a IL-4 e o fator de necrose tumoral α (FNT α), o eosinófilo é atraído e ativado no local da reação²². Por ter seu citoplasma repleto de grânulos protéicos - proteína básica principal (PBP), proteína catiônica eosinofílica (PCE), peroxidase eosinofílica (PE), neurotoxina derivada de eosinófilo (NDE), por exemplo, ricos em arginina, o eosinófilo é

considerado a principal célula efetora na asma. Quando ativado, além de liberar essas proteínas altamente lesivas ao brônquio, também produz mediadores lipídicos - fator ativador de plaqueta (FAP) e leucotrieno C₄, por exemplo, que provocam broncoconstrição e edema das vias aéreas e produz citocinas (IL-5), amplificando o processo alérgico.

Após desencadeado o processo imune, dá-se início a um processo de adesão celular e de diapedese, dependente da ação de seletinas, de integrinas, de IL-8 e de moléculas de adesão, que permite a passagem dessas células através da barreira endotelial²³. Após transporem a barreira, as células convergem para o local da reação inflamatória e liberam fatores pré e neo-formados (superóxidos, citocinas, proteínas catiônicas e enzimas) destinados a combater o fator desencadeador da reação inflamatória. A resposta tardia está associada ao aumento da HRB, a qual pode persistir por dias após a inalação do antígeno. Acredita-se que a exposição natural, rotineira ao alérgeno, também possa levar ao aumento da HRB e que o processo inflamatório brônquico responsável por esse fato possa predispor o atópico a ficar cada vez mais susceptível a reações induzidas por alérgenos ("Quanto mais asma, mais asma"). Essas reações levam à perpetuação da inflamação brônquica e a sintomas crôni-

cos, mesmo se a exposição for mínima. Como suporte para esse conceito, pode-se citar o fato de que a remoção de um alérgeno persistente pode levar à melhora dos sintomas e à redução da HRB.

Asma Intermitente, Leve, Moderada e Grave

A análise das células obtidas no lavado broncoalveolar e na biópsia brônquica, em conjunto com estudos anatomopatológicos de asmáticos e de não-asmáticos, permitiu distinguir os processos celulares envolvidos nos diferentes graus de severidade da doença. A partir daí, a diferenciação clínica da asma quanto a sua gravidade - intermitente, leve persistente, moderada persistente e grave persistente (Quadro 1) - pôde ser correlacionada com as alterações celulares observadas. Mais do que isso, esse conhecimento ajuda na definição do plano medicamentoso, posto que, na asma, ele é definido visando o controle de determinado(s) evento(s) celular(es) ou, em outras palavras, o grau da inflamação brônquica.

Mesmo na asma intermitente, que inclui aqueles com tosse crônica, asma sazonal e asma ocupacional²⁵, estudo anatomopatológico¹⁹ demonstrou grau menor, porém presente, de processo inflamatório, sugerindo que, mesmo nesses casos, talvez seja apropriado medicá-la com antiinflamatórios. Está de-

monstrado que a concentração de eosinófilos, linfócitos, mastócitos, diversos mediadores (histamina, triptase, PGD₂, leucotrienos, interleucinas e TNF α , entre outros) nos brônquios de portadores de formas leves da doença está elevada¹⁷. Caracteristicamente, a análise de biópsias endobrônquiais revela relação direta entre a expressão aumentada do receptor de IL-2/CD25 e a gravidade da doença²⁶. Ao mesmo tempo, diversas outras linfocinas (IL-5, IL-8 e IL-13) pare-

cem relacionar-se com as formas mais graves da doença²⁷.

Não apenas o mecanismo celular envolvido no processo inflamatório único da asma, determinante da gravidade da doença, como também mecanismos neurais estão interligados causando os principais sintomas da asma. Há indícios de que o mastócito seja a principal célula efetora da broncoconstrição enquanto que fibras nervosas parecem estar intimamente ligadas à broncoconstrição e à tosse. Diversos aspectos da função das vias aére-

as - tono da musculatura lisa, produção de secreção, fluxo sanguíneo, permeabilidade microvascular e ativação e migração de células inflamatórias são regulados pelos nervos autônomos²⁸. Há três tipos de fibras nervosas aferentes identificadas no trato respiratório inferior:

1. receptores de adaptação lenta, que agem como receptores de estiramento no músculo liso da via aérea,
2. receptores irritativos de adaptação rápida
3. fibras C não mielinizadas.

As duas últimas localizam-se superficialmente e podem ser ativadas pela irritação/inflamação das vias aéreas²⁹. Ao mesmo tempo, os nervos aferentes podem estar envolvidos na ativação de reflexos colinérgicos e na liberação de mediadores peptídicos pró-inflamatórios, que contribuem para os sintomas da asma. Os receptores irritativos de adaptação rápida estão presentes no epitélio da laringe, da traquéia e dos brônquios maiores e são considerados o principal complexo sensorial responsável pela tosse³⁰. Permeando os diversos mecanismos envolvidos na produção dos sintomas asmáticos está a inflamação crônica das vias aéreas. Sintomas agudos, de duração menor, estão relacionados à ativação de células inflamatórias e/ou reflexos neurais, enquanto exacerbações prolongadas são consequentes ao aumento do processo inflamatório brônquico (Quadro 2)

Quadro 1 - Classificação da asma quanto à gravidade²⁴

Classificação	Aspecto clínico antes do tratamento
Intermitente	Sintomas intermitentes (< 1 vez por semana). Exacerbações breves (de poucas horas a poucos dias). Sintomas asmáticos noturnos < 2 vezes por mês. Assintomático e com função pulmonar normal entre as crises. Pico de fluxo (PF) ou VEF ₁ : • > ou = 80% do predito. • Variabilidade < 20%.
Leve persistente	Sintomas >1 vez por semana mas < 1 vez por dia. Exacerbações podem afetar as atividades ou o sono. Sintomas asmáticos noturnos > 2 vezes por mês. Pico de fluxo (PF) ou VEF ₁ : • > ou = 80% do predito. • Variabilidade 20-30%.
Moderada persistente	Sintomas diários. Exacerbações afetando as atividades e o sono. Sintomas asmáticos noturnos > 1 vez por semana. Uso diário de β 2 de ação rápida. Pico de fluxo (PF) ou VEF ₁ : • < 60-80% do predito. • Variabilidade > 30%.
Grave persistente	Sintomas diários. Exacerbações frequentes. Sintomas asmáticos noturnos frequentes. Atividade física limitada pelos sintomas asmáticos. Pico de fluxo (PF) ou VEF ₁ : • < ou = 60% do predito. • Variabilidade > 30%.

Reproduzido de *Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI/WHO Workshop Report.*

Quadro 2 - Mecanismos dos sintomas asmáticos

Sintoma	Mecanismo
Tosse	Estimulação dos receptores da tosse
Sibilo	Limitação ao fluxo aéreo
Opressão torácica	Limitação ao fluxo aéreo
Dispnéia	Estimulação dos nervos sensoriais
	Limitação ao fluxo aéreo
	Estimulação dos nervos sensoriais

Reproduzido de Pauwels, R.A. - *Nedocromil sodium: from chloride channels to asthmatic cough*. 1995.

Em resumo, há indícios de que há dois extremos na asma. Na ponta mais branda da doença, a inflamação parece ser derivada do mastócito, enquanto do outro lado, as formas mais graves da inflamação brônquica parecem estar ligadas ao linfócito T (Figura 2).

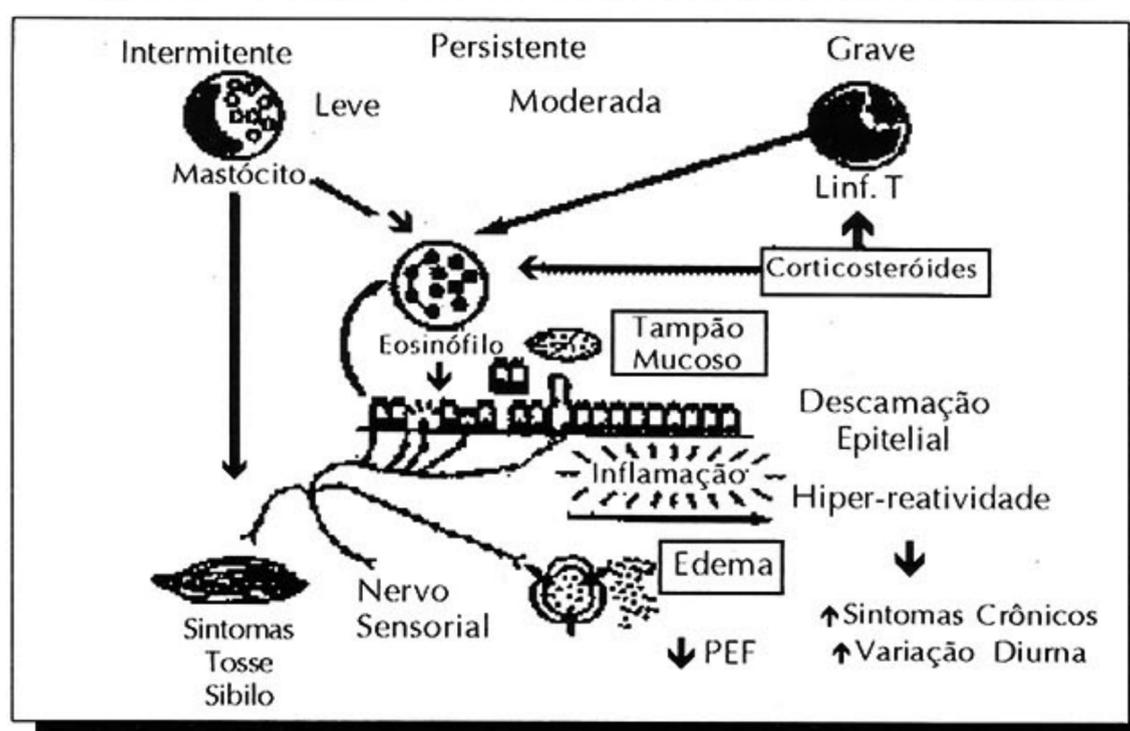
Asma noturna

Caracteristicamente, o asmático passa pior à noite. Há cerca de 300 anos, Floyer, descrevendo sua própria asma, disse: "Observei que a crise sempre acontece depois que adormoço, à noite, quando os nervos são preenchidos por espíritos dos ventos e o calor da cama rarefaz os espíritos e os humores"³¹. Num estudo em que foram avaliados quase 8.000 asmáticos³², observou-se que 39% deles tinham sintomas todas as noites; 64% pelo menos 3 vezes por semana e 74% ao menos 1 vez por semana. O agravamento da asma durante à noite é determinado, principalmente, pelo marcado ritmo

circadiano da doença. O conceito de ritmo circadiano nos remete a uma área da Medicina que vem crescendo de importância, a cronobiologia (estudo dos ritmos biológicos e seus mecanismos), que refuta o conceito de que a homeostasia é constante durante as 24 horas do dia, ou durante a atividade diária e o sono. Inserido no contexto da cronobiologia estão os conceitos de cronoterapia (adequar o horário da medica-

ção ao biorritmo, na saúde e na doença), cronotoxicidade (relação entre horário da medicação e seus efeitos indesejáveis/tóxicos) e de acrofase (horário do pico de incidência de um processo fisiológico ou de uma doença). A asma é uma doença na qual os conceitos da cronobiologia são evidentes. O ritmo circadiano da função pulmonar, tanto em "normais" como em asmáticos é um dos fatores que explica a maior frequência/intensidade de sintomas à noite. Para todos, a melhor função pulmonar ocorre por volta das 16h enquanto às 4h ela está em seus piores níveis³³. A diferença entre "normais" e asmáticos é que, entre os primeiros, a variação entre os valores funcionais (VEF₁ ou PF) é da ordem de 8% e, entre os asmáticos, além da variação ser maior, ela parte de valores inferiores³⁴. Quando asmáticos

Figura 2 - Mecanismos celulares envolvidos na gravidade da asma

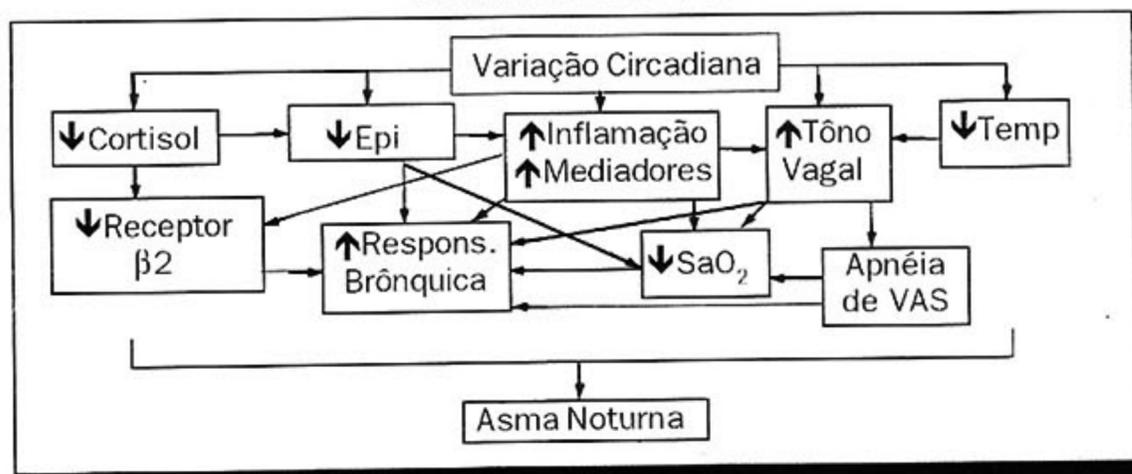


Reproduzido de: Barnes PJ, Holgate ST, Laitinen LA, Pauwels R.. *Clinical and Experimental Allergy* 1995; 25: 771-87.

que regularmente pioram à noite são comparados com asmáticos sem esse agravante, observa-se que os primeiros têm maior grau de HRB no período entre 16 e 4h³⁴.

Diversos fatores interagem, contribuindo para o agravamento da função pulmonar à noite (Figura 2). As concentrações séricas de diversos neurohormônios, como o cortisol e a epinefrina, variam de forma circadiana em todos. Não que as variações *per se* possam ser consideradas como fatores determinantes pela queda exagerada do calibre brônquico durante a noite, em asmáticos, mas (1) os níveis baixos de cortisol durante a noite reduzem os efeitos anti-inflamatórios da substância e (2) a menor concentração de epinefrina nas primeiras horas da manhã diminui sua ação relaxadora da musculatura lisa e seu efeito inibitório sobre a liberação de histamina e outros mediadores pelos mastócitos sensibilizados³⁵. Além de evidências de que o tônus vagal está aumentado à noite, contribuindo para o ritmo circadiano brônquico, os níveis plasmáticos do monofosfato ciclíco de adenosina (AMPc) estão em seu ponto mais baixo às 4h da manhã, em oposição com a histamina, que atinge níveis máximos no mesmo horário³⁵. Também no período noturno, as concentrações de linfócitos T³⁶ e de eosinófilos³⁷ são maiores, fazendo crer que as con-

Figura 3 - Interações conhecidas entre vários fatores levando à piora da asma durante a noite



Fonte: Martin R. Nocturnal asthma: mechanisms and treatment. Mount Kisco Futura Publishing Co, 1993.

centrações de mediadores nos brônquios também sejam maiores nesse período. Todos os fatores expostos acima, interagindo entre si e com a queda da temperatura do brônquio durante a noite, com a menor saturação da hemoglobina e com a menor atividade dos receptores beta 2 nesse período, contribuem para a maior reatividade do brônquio no período noturno, levando ao agravamento da asma naquele período.

Consequências Sobre o Tratamento

Todos os fatos e conceitos expostos anteriormente têm que ser considerados na definição terapêutica do asmático. A compreensão de que (1) o processo inflamatório definido por uma complexa interação celular é a base de todas as disfunções e sintomas observados na doença; (2) de que diferentes "graus" de inflamação das vias aéreas são dependen-

tes de mecanismos celulares distintos, com conseqüente diversidade clínica e terapêutica; (3) de que o conhecimento adquirido através da cronobiologia obrigatoriamente conduz à cronoterapia; (4) de que os mecanismos de ação dos principais fármacos usados na asma afetam pontos diferentes do processo inflamatório, constituem a base do planejamento medicamentoso. Mais do que isso, deve ser claro para todos que tratam asmáticos que remédios são apenas um dos componentes do tratamento. Acompanhamento seriado e objetivo da função pulmonar, evitando a subjetividade dos sintomas na interpretação da evolução clínica; prevenção de fatores desencadeantes de sintomas, incluído aí o controle ambiental (prevenção de ácaros, animais domésticos, poluição tabágica etc) e, por último mas não menos importante, o processo de esclarecimento ao asmático sobre sua doença, sobre os mecanismos envolvidos em seus sin-

tomas, sobre o papel dos medicamentos e sobre a importância de sua participação ativa na condução da terapia têm peso equivalente no sucesso do tratamento. Em parte significativa dos asmáticos, o simples controle ambiental bem feito, que não é tão simples assim, pode tornar desnecessário o uso de medicação contínua. A subjetividade dos sintomas não permite usá-los como parâmetros fidedignos da evolução do tratamento. Assim, medidas objetivas da função pulmonar são essenciais na condução ou na alteração da terapia. A medida do pico de fluxo expiratório (PF) é simples, objetiva e de baixo custo, e traz informações suficientes para a condução do tratamento e para a definição de condutas em parte das situações especiais. Manter o paciente seguindo as recomendações terapêuticas a longo prazo, por vezes na ausência de sintomas por longos prazos, só é possível se a relação médico-paciente é adequada e o asmático compreende a necessidade de usar a medicação preventiva mesmo que aparentemente desnecessária. A compreensão por parte dos médicos de que a aderência do paciente ao tratamento medicamentoso guarda relação direta com o grau de conhecimento que ele tem sobre sua doença e sobre os objetivos da medicação fez com que o binômio educação/esclarecimento do paciente e do profissional de

saúde assumisse papel destacado no tratamento da asma. Grande parte dos países e organizações que constataram que a asma deve ser considerada sério problema de Saúde Pública, pelos enormes prejuízos humanos, sociais e financeiros que acarreta, passaram a desenvolver *guidelines* para seu tratamento. Em todos, o capítulo educação do paciente e do médico é o eixo principal.

Sempre que alguém procura um médico, está em busca da cura de sua(s) doença(s). O conceito verdadeiro e universal de que a asma não pode ser curada é um importante obstáculo na relação médico-paciente e dificulta a aceitação da manutenção de esquemas terapêuticos a longo prazo. Deve ser exposto claramente ao asmático que, apesar de sua doença não poder ser extinta, ela pode ser controlada. Entende-se por controle ideal da asma quando (1) seus sintomas estão prevenidos tanto de dia quanto de noite; (2) as crises fortes são evitadas; (3) há necessidade mínima, ou até mesmo não é necessário o uso de medicação de alívio rápido; (4) é possível a rotina da vida normal, incluindo atividades físicas; (5) a função pulmonar é normal ou próxima ao normal. Para que o controle seja alcançado, é preciso (1) selecionar a medicação apropriada; (2) identificar e evitar os fatores que pioram a asma; (3) prevenir/abortar as crises; (4) educar o paciente a participar da con-

dução de seu tratamento; (5) monitorar e modificar o esquema quando necessário, visando controle efetivo a longo prazo.

Selecionar a medicação apropriada remete à necessidade de dividir a medicação anti-asmática em 2 grupos: a de *alívio rápido* (broncodilatadores de ação rápida) e a *preventiva a longo prazo* (antiinflamatórios). Essa divisão permite tanto ao médico quanto ao asmático escolher o remédio mais apropriado à condição presente e ao objetivo do tratamento. Ao mesmo tempo, deve estar claro que, por ser uma doença brônquica, a via ideal de administração da medicação é a inalatória. Por essa via, altas concentrações da droga são colocadas diretamente nos brônquios com potentes efeitos terapêuticos e poucos efeitos sistêmicos. O bom senso indica que a classificação da gravidade da asma deve seguir como guia para a definição terapêutica. Dessa forma, a quantidade de remédios aumenta ou diminui junto com a gravidade da doença. Idealmente, inicia-se o tratamento medicamentoso no ponto mais apropriado à condição atual do paciente (*Vide tratamento medicamentoso*), objetivando-se controlar a doença o mais rápido possível; então, reduzir a medicação ao mínimo necessário para manter o controle.

A compreensão do caráter eminentemente inflamatório da doença mudou o eixo do trata-

mento para a terapia antiinflamatória, fazendo dos corticosteróides e dos antiinflamatórios brônquicos não-esteroidais os principais medicamentos no controle da asma, ficando os beta 2-agonistas de ação rápida indicados apenas no alívio dos sintomas agudos. Os diversos estudos sobre o tema indicam os corticosteróides como o mais efetivo grupo medicamentoso; são os mais potentes e fisiológicos antiinflamatórios. Entretanto, as características crônicas da doença fazem com que o tempo de tratamento seja, habitualmente, longo, e corticoterapia a longo prazo não está isenta de efeitos indesejáveis. Se nos reportarmos à figura 2, podemos ver que no lado mais brando da doença (asma intermitente/leve), o papel do linfócito T não parece ser relevante, ficando o mastócito responsabilizado pela sensibilização/ativação do eosinófilo. Segundo estudos, naquele lado do espectro da asma, o passo inicial na libera-

ção de mediadores pelos mastócitos parece ser a abertura dos canais de cloro, que levam à hiperpolarização da membrana e conseqüente abertura dos canais de cálcio com subseqüente liberação de mediadores. Um dos pontos de ação do Nedocromil sódico[®] parece ser justamente sobre os canais de cloro, mantendo-os fechados. Seus outros efeitos seriam sobre os mecanismos neurogênicos, inibindo a ativação dos nervos sensoriais; sobre o eosinófilo, bloqueando sua ativação; antagonizando o processo de remoção do epitélio brônquico²⁵. Por essas razões, está justificado tentar usar o Nedocromil[®] no tratamento das formas mais brandas da asma, visando o controle da inflamação brônquica.

Idealmente, o horário de administração da medicação deve levar em conta os conceitos da cronoterapia. No caso dos corticosteróides (CS), já está demonstrado que a ocorrência/intensidade dos seus efeitos in-

desejáveis está diretamente relacionada à dose e ao horário da sua administração. A secreção do CS endógeno tem seu próprio ritmo circadiano, tendo seu pico máximo ao acordar, no momento do início das atividades diárias e seu ponto mínimo próximo à meia-noite³⁵. O uso dos CS por prazos longos pode levar a certo grau de supressão da adrenal e isso deve ser objeto de cuidados na definição do esquema terapêutico. Ao mesmo tempo, o conhecimento sobre os ritmos circadianos da asma remete à particular necessidade de proteger o asmático à noite. Considerando os fatores acima, estudos vêm sendo feitos no sentido de definir o melhor horário de administração dos CS. Sobre esse ponto, estudo feito por Beam³⁸, aponta para as 15:00h o horário ideal para a administração de prednisona oral. Os beta-agonistas de liberação lenta, que mantêm seu efeito broncodilatador por períodos médios de 12 horas, estão parti-

Quadro 3 - Objetivos do tratamento da asma segundo a OMS³⁹.

Objetivo do tratamento é controlar a asma:	
•	Sintomas crônicos mínimos (idealmente nenhum), incluindo sintomas noturnos.
•	Crises mínimas (infrequentes).
•	Idas ao Pronto-Socorro desnecessárias.
•	Necessidade mínima de β_2 de alívio rápido SOS.
•	Sem limitação das atividades, incluindo exercício.
•	Variabilidade do pico de fluxo (PF) < 20%.
•	PF normal (ou próximo ao normal).
•	Efeitos adversos mínimos (ou ausentes) da medicação.

Quadro 4 - Classificação da asma segundo sua gravidade. Proposta da OMS para adultos.³⁹

	Classifique a gravidade (Aspectos clínicos antes do tratamento)		
	Sintomas	Sintomas Noturnos	PF
Passos 4 Persistente grave	Contínuos: Atividade física limitada	Frequentes	< ou = 60% predito Variabilidade >30%
Passos 3 Persistente moderada	Diários: Uso de β2 Diário Crises afetam atividade	> 1 vez por semana	>60% - <80% predito Variabilidade >30%
Passos 2 Persistente leve	> ou = 1 vez por semana, mas < 1 vez por dia	> 2 vezes por mês	> ou = 80% predito Variabilidade 20-30%
Passos 1 Intermitente	< 1 vez por semana. Assintomático e PF normal entre as crises	< ou = 2 vezes por mês	> ou = 80% predito Variabilidade < 20%

A presença de qualquer das características de gravidade é suficiente para colocar o paciente naquela categoria.

cularmente indicados para os pacientes com agudização noturna.

A resposta terapêutica irá nortear as possíveis mudanças no esquema medicamentoso com o correr do tempo. Esses passos sempre devem ser baseados na condição clínica e funcional do paciente. Se não foi possível controlar adequadamente a doença, deve ser dado um passo acima. Usualmente, as melhoras devem ocorrer em 1 mês. Entretanto, antes de aumentar a medicação, deve-se conferir se ela vem sendo realmente usada como indicado e se os fatores "gatilho" vêm sendo evitados. Se o controle é mantido por pelo menos 3 meses, é possível dar um passo abaixo e deve-se seguir reduzindo a medicação gradualmente na dependência da evolução clínica/funcional. Quan-

do a asma estiver sob controle, deve-se rever o tratamento a cada 3-6 meses.

Seguindo essa linha, a Organização Mundial da Saúde, definindo os objetivos do tratamento a longo prazo (Quadro 3)³⁹, propõe esquema de classificação da gravidade da asma (Quadro 4) e conseqüente esquema medicamentoso (Quadro 5)³⁹.

Considerações Finais

A asma é uma doença resultante da interação entre genes e meio ambiente. Os mecanismos celulares envolvidos na determinação dos sintomas e disfunções asmáticas são complexos e interligados, conforme visto nesse trabalho. As apresentações clínicas da doença são variadas e mutáveis no tempo, num mesmo indivíduo, e

não há evidências de que o tratamento, mesmo correto, possa interferir na sua história natural.

Tratar asma é mais do que dar remédios, é mais do que aliviar os sintomas agudos da doença. Tratar a asma corretamente é ter em mente os diversos mecanismos envolvidos na doença e ponderá-los quando estabelecer a conduta terapêutica. Tratar a asma corretamente é compreender as limitações dos medicamentos e a importância do controle ambiental, a importância de prevenir contatos com os fatores reconhecidamente desencadeadores de sintomas. Tratar a asma corretamente é motivar o paciente a seguir as recomendações e a participar ativamente da condução de seu tratamento.

O tratamento farmacológico da asma evoluiu muito na últi-

Quadro 5- Tratamento medicamentoso segundo a gravidade da asma. Proposta da OMS para adultos³⁴.

	Tratamento (Tratamento preferível em negrito)	
	Preventivo a longo prazo	Alívio rápido
Passo 4. Persistente grave	Medicação diária: • Corticosteróide inalável , 800-2.000 mcg ou mais, e: • broncodilatador de ação longa: tanto $\beta 2$ inalável, teofilina de liberação lenta e/ou $\beta 2$ de ação lenta oral e • corticosteróide oral por longo prazo	• Broncodilatador de ação rápida: $\beta 2$ inalável quando necessário.
Passo 3. Persistente moderada	Medicação diária: • Corticosteróide inalável , 800-2.000 mcg • broncodilatador de ação longa, especialmente para sintomas noturnos; tanto $\beta 2$ inalável, teofilina de liberação lenta e/ou $\beta 2$ de ação lenta oral	• Broncodilatador de ação rápida: $\beta 2$ inalável quando necessário mas não excedendo 3-4 vezes por dia.
Passo 2. Persistente leve	Medicação diária: • Tanto corticosteróide inalável , 200-500mcg, cromoglicato , nedocromil ou teofilina de liberação lenta • Se necessário, aumentar dose de corticosteróide inalável até 800 mcg ou adicionar $\beta 2$ de ação lenta (especialmente para sintomas noturnos); • tanto $\beta 2$ inalável de ação lenta, teofilina de liberação lenta ou $\beta 2$ de ação lenta oral	• Broncodilatador de ação rápida: $\beta 2$ inalável quando necessário mas não excedendo 3-4 vezes por dia.
Passo 1. Intermitente	• Desnecessária	• Broncodilatador de ação rápida: $\beta 2$ inalável quando necessário mas não excedendo 1 vez por dia. • A intensidade do tratamento dependerá da gravidade da crise $\beta 2$ inalável ou cromoglicato antes do exercício ou da exposição a alérgenos.

O tratamento deve ser adequado não apenas à gravidade, como também à faixa etária do paciente. Para crianças menores e bebês, as propostas da OMS³⁴ podem ser vistas nos quadros 6 e 7.

Quadro 6 - Classificação da gravidade da asma. Proposta da OMS para crianças e bebês³⁹.

	Classifique a gravidade (Aspectos clínicos antes do tratamento)	
	Sintomas	Sintomas Noturnos
Passo 4. Persistente grave	Contínuos: Atividade física limitada	Frequentes
Passo 3. Persistente moderada	Diários: Uso de $\beta 2$ Diário Crises afetam atividade	> 1 vez por semana
Passo 2. Persistente leve	> ou = 1 vez por semana, mas < 1 vez por dia	> 2 vezes por mês
Passo 1. Intermitente	<1 vez por semana Assintomático e PF normal entre as crises	< ou = 2 vezes por mês

A presença de qualquer das características de gravidade é suficiente para colocar o paciente naquela categoria.

Quadro 7- Tratamento medicamentoso segundo a gravidade da asma. Proposta da OMS para crianças e bebês¹⁹.

	Tratamento para crianças e bebês (Tratamento preferível em negrito)	
	Preventivo a longo prazo	Alívio rápido
Passo 4. Persistente grave	Medicação diária: • Corticosteróide inalável , 1 mg / dia ou: • Se necessário, adicionar corticosteróide oral na menor dose possível e em dias alternados, em dose única matinal.	Broncodilatador de ação rápida: • β2 inalável ou brometo de ipratrópio ou β2 oral desde que não exceda 3-4 vezes no mesmo dia
Passo 3. Persistente moderada ^a	Medicação diária: • Corticosteróide inalável , 400-800 mcg	Broncodilatador de ação rápida: • β2 inalável ou brometo de ipratrópio ou β2 oral desde que não exceda 3-4 vezes no mesmo dia.
Passo 2. Persistente leve	Medicação diária: • Tanto corticosteróide inalável , 200-400 mcg como cromoglicato	Broncodilatador de ação rápida: • β2 inalável ou brometo de ipratrópio ou β2 oral desde que não exceda 3-4 vezes no mesmo dia.
Passo 1. Intermitente	• Desnecessária	Broncodilatador de ação rápida: • β2 inalável ou brometo de ipratrópio quando necessário mas não excedendo 3 vezes por semana. A intensidade do tratamento dependerá da gravidade da crise

ma década, mas, paradoxalmente, não foi acompanhado por redução da morbidade ou da mortalidade por asma. De nada adianta dispor de medicação efetiva se ela não chega aos brônquios do paciente na dose ou na frequência adequadas. O custo da medicação aliado à não-capacitação e à não-conscientização universal do profissional de saúde sobre seu papel assistencial e educativo causa severos prejuízos humanos, sociais e econômicos.

Agradecimento: Agradeço à Maria Beatriz Campos pela correção gramatical deste texto.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. LONGO, G.; STRINATI, R.; POLI, F.; FUMI, F. - Genetic factors in nonspecific bronchial hyperreactivity: an epidemiologic study. *Am J Dis Child* 1987; 141: 331-4.
2. TOWNSLEY, R.G.; BEWTRA, A.; WILSON, A.F. et al. - Segregation analysis of bronchial response to methacholine inhalation challenge in families with and without asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 77: 101-7.
3. MARSH, D.G.; NEELY, J.D.; BREAZEALE, D.R. et al. - Linkage analysis of IL4 and other chromosome 5q31. 1. Markers and total serum immunoglobulin E concentrations. *Science* 1994; 264: 1152-6.
4. MEYERS, D.A.; POSTMA, D.S.; PANHUYSEN, C.I.M. et al. - Evidence for a locus regulating total serum IgE levels mapping to chromosome 5. *Genomics* 1994; 23: 464-70.
5. ROBINSON, D.S.; YING, S.; BENTLEY, A. et al. - Relationships among numbers of bronchoalveolar lavage cells expressing messenger ribonucleic acid for cytokines, asthma symptoms, and airway methacholine responsiveness in atopic asthma. *J. Allergy. Clin. Immunol.*, 1993; 92: 397-403.
6. VAN LEEUWEN, B.H.; MARTINSON, M.E.; WEBB, G.C.; YOUNG, I.G. - Molecular organization of the cytokine gene cluster, involving the human IL-3, IL-4, IL-5 and GM-CSF genes, on chromosome 5. *Blood*, 1989; 73: 1142-8.
7. POSTMA, D.S.; BLEECKER, E.R.; AMELUNG, P.J. et al. - Genetic susceptibility to asthma - bronchial hyperresponsiveness coinherited with a major gene for atopy. *N. Engl. J. Med.*, 1995; 333: 894-900.
8. ROBINSON, D.S.; DURHAM, S.R. - Mechanisms in asthma. *Medicine*, 1995; 23:265-9.

9. HANSON, B.; MCGUE, M. et al. - Atopic disease and immunoglobulin E in twins reared apart and together. *Am. J. Hum. Genet.*, 1991; 48: 873-9.
10. METZGER, H. - The high affinity receptor for IgE on mast cells. *Clin. Exper. Allergy*, 1991; 21: 269-79.
11. PLATTS-MILLS, T.A.E.; MITCHELL, E.B.; TOVEY, E.R. et al. - Airborne allergen exposure, allergen
12. SPORICK, R.B.; CHAPMAN, M.D.; PLATTS-MILLS, T.A.E. - House dust mite exposure as a cause of asthma (editorial). *Clin. Exp. Allergy*, 1992; 22: 897.
13. SPORICK, R.; HOLGATE, S.T.; PLATTS-MILLS, T.A.E. et al. - Exposure to house dust mite allergen (Der p 1) and the development of asthma in childhood: a prospective study. *N. Engl. J. Med.*, 1990; 323: 502.
14. PLATTS-MILLS, T.A.E.; DE WECK, A.L. (Chairman) - Dust mite allergens and asthma: A world wide problem. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1989; 83:
15. CALL, R.S.; SMITH, T.F.; MORRIS, E. et al. - Risk factors for asthma in inner city children. *J. Pediatr.*, 1992; 121: 862.
16. SPORICK, R.; HEYMANN, P.W.; PLATTS-MILLS, T.A.E. - Indoor allergens and asthma. In: TINKLEMAN, E.; NASPITZ, C. (eds): *Childhood asthma*, New York, Dekker, 1992.
17. DRAZEN, J.M. - Role of inflammation in respiratory structure and function.
18. KUWANO, K.; BOSKEN, C.H.; PARE, P.D.; BAI, T.R.; WIGGS, B.R.; HOGG, J.C. - Small airways dimensions in Asthma and in chronic Obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1993; 148: 1220-5.
19. HOGG, J.C. - Pathology of asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1993; 92: 1-5.
20. LAMBERT, R.K.; WIGGS, B.R.; KUWANO, K.; HOGG, J.C.; PARE, P.D. - Functional significance of increased airway smooth muscle in asthma and COPD. *J. Appl. Physiol.*, 1993; 74: 2771-81.
21. YAGER, D.; SHORE, S.; DRAZEN, J.M. - Airway luminal liquid. Sources and role as an amplifier of bronchoconstriction. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1991; 143: S52-4.
22. GALLI, S.J. - New insights into "the riddle of mast cells" microenvironmental regulation of mast cell development and phenotypic heterogeneity. *Lab. Invest.*, 1990; 62: 5-33.
23. HORWITZ, R.J.; BUSSE, W.W. - Inflammation and asthma. *Clinics Chest Med.*, 1995; 16(4): 583-602.
24. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, NATIONAL HEART, LUNG AND BLOOD INSTITUTE - Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI/WHO workshop report. NIH Publication, 95-3659, 1995.
25. BARNES, P.J.; HOLGATE, S.T.; LAITINEN, L.A.; PAUWELS, R. - Asthma mechanisms, determinants of severity and treatment: the role of nedocromil sodium. *Clinical and Experimental Allergy*, 1995; 25: 771-87.
26. VRUGT, B.; WILSON, J. et cols. - Increased expression of interleukin-2 receptor in peripheral blood and bronchial biopsies from severe asthmatics. *Eur. Respir. J.*, 1994; 7: 2395.
27. VRUGT, B.; AALBERS, R.; SHUTE, J. et cols. - Interleukin-8 and its auto antibodies in severe asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1994; 149: A963.
28. BARNES, P.J. - Neural control of the airways in health and disease. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1986; 134: 1289-314.
29. COLERIDGE, H.M.; COLERIDGE, J.C.G. - Afferent nerves in the airways. In: BARNES, P.J. (ed): *Autonomic control of the respiratory system*. London, Harwood, 1994.
30. COLERIDGE, H.M.; COLERIDGE, J.C.G. - Reflexes evoked from the tracheobronchial tree and lungs. In: CHERNIACK, N.S.; WIDDICOMBE, J.G. (eds): *Handbook of Physiology*. 3. The Respiratory System, vol II. Control of breathing. Bethesda: American Physiological Society, 1986: 395-429.
31. FLOYER, J. - A treatise of asthma. In: WITKIN, R.; INNCS, W. (eds): London, 7-8, 1698.
32. TURNER -WARWICK, M. - Epidemiology of nocturnal asthma. *Am. J. Med.*, 1988; 85 (Suppl 1B): 6-8.
33. MARTIN, R. - Nocturnal asthma: an overview. In: MARTIN, R. (ed): *Nocturnal asthma: mechanisms and treatment*. Mount Kisco Futura Publishing Co, 1993, 71-115.
34. MARTIN, R.; CICUTTO, L.; BALLARD, R. - Factors related to the nocturnal worsening of asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1990; 141: 33-8.
35. PINCUS, D.J.; BEAM, W.R.; MARTIN, R.J. - Chronobiology and chronotherapy of asthma. *Clin. Chest. Med.*, 1995; 16 (4): 699-713.
36. CORRIGAN, C.; KAY, A. - Activated T-lymphocytes in acute and severe asthma: a primary target for both new and conventional asthma therapy. *Immunology Allergy*, 1990; 12: 209-15.
37. DAHL, R. - Diurnal variation in the number of circulatory eosinophil leukocytes in normal controls and asthmatics. *Acta Allergologica*, 1977; 32: 301-3.
38. BEAM, W.; WEINER, D.; MARTIN, R. - Timing of prednisone and alterations of airway inflammation in nocturnal asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1992; 146: 1524-30.
39. WORLD HEALTH ORGANIZATION, GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA, NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, NATIONAL HEART, LUNG AND BLOOD INSTITUTE - Pocket guide for asthma management and prevention. NIH Publication, 96-3659B

Tumores da Parede Torácica

Walter Roriz de Carvalho*

Os tumores da parede torácica constituem menos de 1% de todos os tumores e, destes, aproximadamente 60% são malignos.

Podem se originar em qualquer dos elementos da parede torácica (músculos, nervos, ossos, cartilagens e tecidos conectivos), sendo mais frequentes os de origem cartilaginosa ou óssea.

I. Tumores Benignos

Os tumores benignos mais encontrados na parede torácica são a displasia fibrosa, condroma, osteocondroma, osteoblastoma e neurogênicos.

A ressecção completa destes tumores geralmente é curativa. Por vezes, a diferenciação entre lesão benigna e maligna não consegue ser feita no ato cirúrgico, mesmo com a biópsia de congelação. Nestes casos, e quando a lesão é de grande tamanho, é aconselhável reali-

zar uma biópsia incisional e aguardar o estudo histopatológico definitivo antes de proceder a uma cirurgia de maior vulto. Na displasia fibrosa, quando sintomática, a ressecção completa é curativa.

No condroma é difícil a diferenciação histológica entre ele e o condrossarcoma de baixo grau de malignidade; devido a isto, deve-se sempre realizar uma ressecção ampla do tumor (como se fosse uma lesão maligna) para prevenir a recidiva local.

O osteocondroma e o osteoblastoma são raros e a ressecção completa é curativa.

Os tumores neurogênicos podem por contiguidade envolver o esqueleto torácico; quando situados junto à coluna vertebral, podem ter uma extensão intrarraquiana (tumor em ampulheta) e exigir um acesso torácico e neurocirúrgico combinado para sua ressecção completa.

II. Tumores Malignos

Os tumores malignos da parede torácica podem ser primários ou metastáticos. Aproximadamente 60% são tumores primários e 40% são metastáticos¹; destes últimos, a sede mais frequente do tumor primário é o aparelho genito-urinário, tireóide, cólon e sarcomas², sendo que os tumores renais e tireoidianos podem se manifestar como massa pulsátil no esterno³.

Tipos Histológicos

Os tumores malignos primários da parede torácica têm origem principalmente nos ossos e cartilagens, compreendendo os condrossarcomas, osteossarcomas, sarcoma de Ewing, sendo as costelas mais acometidas do que o esterno. Entre os tumores de partes moles, são mais frequentes os fibrossarcomas, fibro-

*Especialista em Cirurgia Torácica - SBPT/AMB; Livre Docente pela UFRJ; Doutor em Medicina pela UFRJ; Membro Titular do Colégio Brasileiro de Cirurgiões - Cirurgia Torácica; Membro Titular da Sociedade Brasileira de Cancerologia; Coordenador da Comissão de Câncer de Pulmão da SOPTERJ; Cirurgião de Tórax do Instituto Nacional de Câncer.

histiocitoma, lipossarcoma, plasmacitoma e tumor desmóide.

Quadro Clínico

A manifestação de massa no tórax com dor local é frequente. Por vezes, há história de traumatismo torácico prévio.

Os tumores podem ocorrer em todas as faixas etárias, embora alguns tipos histológicos sejam mais frequentes em determinadas faixas.

A ausência de dor, bem como o pequeno tamanho da lesão não afastam a possibilidade de lesão maligna. Com frequência o tumor é fixo ao gradil costal e a consistência firme é maior nos tumores osteocartilaginosos do que nos tumores de partes moles.

Estudo Radiológico

O exame radiológico convencional em PA e perfil oferece informações valiosas: localização da lesão, comprometimento ósseo, presença de nódulos pulmonares (prováveis metástases) e derrame pleural (possível comprometimento pleural).

A tomografia computadorizada permite a melhor avaliação dos limites do tumor⁴, sua relação com as estruturas contíguas (escápula, diafragma, pulmões, pescoço e axilas) e o comprometimento da musculatura de parede torácica, de modo a poder prever o tipo de retalho muscular a ser utilizado.

Acintilografia óssea deve ser realizada em todos os casos de tumores ósseos ou cartilagosos para avaliar doença multifocal.

Nos tumores próximos à primeira costela ou à axila, a arteriografia permite avaliar a invasão vascular e mudar a tática cirúrgica.

Diagnóstico

O aspecto radiológico pode ser fortemente sugestivo de um tumor osteocartilaginoso⁵ e do plasmacitoma⁶.

Para indicar o tratamento, deve-se, entretanto, ter o diagnóstico histopatológico da lesão, obtido por uma biópsia incisional em área que possa ser ressecada numa futura cirurgia; a finalidade desta biópsia é a possibilidade de diagnosticar um tumor cujo tratamento inicial seja a quimioterapia, com complementação posterior com radioterapia ou cirurgia.

A exceção fica reservada a pequenos tumores (menores do que 4cm), que podem ser abordados inicialmente com uma ressecção ampliada.

As biópsias obtidas com agulhas cortantes e com múltiplos fragmentos podem, eventualmente, fornecer o diagnóstico.

A punção aspirativa com agulha fina ainda não tem rendimento definido no diagnóstico destes tumores.

Tratamento

Os plasmacitomas são tratados adequadamente com radi-

oterapia associada ou não a quimioterapia. O sarcoma wing e os osteossarcomas são tratados com a associação de cirurgia e quimioterapia. Os condrosarcomas são químio e radiorresistentes e devem ser tratados primeiramente com cirurgia. Os tumores de partes moles são tratados com associação de cirurgia, quimioterapia e radioterapia, principalmente no grupo pediátrico.

Tratamento Cirúrgico

A cirurgia tem papel fundamental no tratamento dos tumores de parede torácica: permite o diagnóstico histopatológico e pode remover a lesão e curar o paciente, isoladamente ou em combinação com outros métodos terapêuticos⁷.

Os progressos em anestesia e no suporte intra e pós-operatório do paciente, o uso racional de antibióticos, o surgimento de materiais sintéticos tolerados pelos tecidos e o desenvolvimento de novas técnicas em cirurgia plástica reconstrutora permitem amplas ressecções da parede torácica com índices de morbi mortalidade aceitáveis.

Os princípios modernos do tratamento dos tumores da parede torácica foram estabelecidos na década de 1960⁸.

A ressecção nos tumores da parede costal deve ser ampla, incluindo um arco costal normal acima e um abaixo da borda da lesão.

Nos tumores do esterno, a ressecção deve incluir 2 a 4cm

de costela bilateralmente e, se o seu comprometimento for extenso, pode incluir todo o esterno.

A pele e os músculos superficiais são ressecados em monobloco, quando estão invadidos pelo tumor ou quando houve uma biópsia prévia da lesão.

Pode ser necessária a ressecção parcial do diafragma, pericárdio ou do pulmão (por invasão direta ou por implantes secundários).

No planejamento da cirurgia, a participação do cirurgião plástico é importante para definir a técnica de reconstrução, quando houver necessidade de uso de retalhos musculares ou miocutâneos.

A técnica de reconstrução do defeito na parede torácica depende de sua extensão e localização, podendo ser utilizado o fechamento direto do defeito, uso de retalhos musculares ou miocutâneos, uso de telas sintéticas com ou sem reforço de

metilmetacrilato, ou com emprego do grande omento⁹⁻¹¹.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. PASS, H.I. - Primary and metastatic chest wall tumors. In: ROTH, J.A.; RUKDESCHEL, J.C. and WEISENBURGER, T.H. (eds.): Thoracic Oncology. Philadelphia, WB Saunders Co., 546-565, 1989.
2. SELTZER, P.; GAY, W.A. - Tumors of the chest wall. Surg. Clin. North Am., 60:779-789, 1980.
3. CRILLE, G. - Pulsating tumors of the sternum. AM. Surg., 103:199-209, 1936.
4. LEITMAN, B. S. - The use of computed tomography in evaluating chest wall pathology. J. Comput. Tomog., 7: 399-408, 1983.
5. WILNER, D. - Radiology of bone tumors and allied disorders. Philadelphia, WB Saunders Co., 1982.
6. TEITELBAUM, S. - Twenty-years experience with intrinsic tumors of the bony thorax at a large institution. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 63:776-782, 1972.
7. ESCHAPASSE, H.; GAILLARD, J.; HENRY, E. et al. - Chest wall tumors: surgical management. In: GRILLO, H.C. and ESCHAPASSE, H. (eds.): International trends in General Thoracic Surgery, vol.2 - Major challenges. Philadelphia, WB Saunders Co., 292-307, 1987.
8. MARTINI, N.; STARZYNSKI, T.; BEATTIE, E. - Problems in chest wall resection. Surg. Clin. North Am., 49:313-322, 1969.
9. EL-TAMER, M.; CHAGLIASSIAN, T.; MARTINI, N. - Ressecção e debridamento dos tumores da parede torácica e aspectos gerais da reconstrução. Clin. Cir. Am. Norte, 5:1033-1051, 1989.
10. McCORMACK, P.; BAINS, M.S.; BEATTIE, E.J. et al. - New trends in skeletal reconstruction after resection of chest wall tumors. Ann. Thora. Surg., 90:367-372, 1985.
11. PAIROLERO, P.C.; ARNOLD, P.G. - Chest wall tumors: experience with 100 consecutive patients. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 90:367-372, 1985.

Metástase Cardíaca no Carcinoma Brônquico

Adriana de Oliveira Siqueira¹, Angela Maria B. Davis²,
João Mansur Filho³, Marco Antônio P. Andrade¹ e Solange Teixeira¹

Introdução

O carcinoma brônquico frequentemente evolui com metástases para o sistema nervoso central, ossos, fígados e supra-renais¹. A metástase cardíaca não é uma apresentação comum. As manifestações clínicas são variadas e determinadas principalmente pela localização do implante tumoral no coração. O pulmão e a pleura são os sítios primários em 37,3% dos pacientes², sendo o adenocarcinoma (pulmonar) o tipo histológico mais representativo.

Objetivo

O objetivo dessa apresentação é alertar o médico para a possibilidade de metástase cardíaca no carcinoma brônquico, além de demonstrar a importância da participação dos exames complementares - nesse caso o ecocardiograma - no diagnóstico dessa enfermidade.

Relato do Caso

A.T.P., negro, 65 anos, casado, aposentado (comerciante), natural de Campos, RJ

Em dezembro de 1994 apresentou alguns episódios de hemoptóico, febre baixa e dispnéia aos médios esforços. Procurou o serviço de Pneumologia do HSE, em março de 1995, para esclarecimento diagnóstico. O paciente era portador de asma brônquica e negava tabagismo.

O exame físico nada revelou de significativo. A radiografia de tórax demonstrou uma opacidade em lobo médio e em lobo inferior direito. A gasometria arterial apresentava os seguintes parâmetros: pH=7,4; PO₂= 83 mmHg; PCO₂ = 37 mmHg; saturação=96,5%. O hemograma, a bioquímica e eletrólitos, EAS e EPF não apresentavam anormalidades. Foi submetido à broncoscopia flexível, que de-

monstrou: infiltração da mucosa em brônquio intermediário, com diminuição de sua luz. Foram feitos aspirado, escovado e biópsia brônquica nessa mucosa. A pesquisa direta de BAAR e a cultura para BK do aspirado foram negativos para malignidade. Concedida alta hospitalar, recebeu acompanhamento ambulatorial.

Em maio de 1995, foi novamente internado, apresentando dispnéia aos leves esforços e taquicardia. O eletrocardiograma revelou fibrilação atrial aguda e BRD 3º grau. Houve reversão do quadro com amiodarona venosa. O paciente permaneceu utilizando amiodarona oral.

O hemograma indicou leucocitose discreta com desvio, também discreto, para a esquerda: HTC= 34%; Hg = 11,9 g/dl; bioquímica, dosagem de T₃, T₄ e TSH, EAS e EPF dentro dos padrões de normalidade. Gasometria arterial: pH= 7,4; PO₂ = 82 mmHg;

1. Médicos residentes do Serviço de Pneumologia do HSE - Inamps - RJ

2. Médica do Serviço de Pneumologia do HSE - Inamps - RJ

3. Médico do Serviço de Cardiologia do HSE - Inamps - RJ

PCO₂ = 36,7 mmHg. Apresentou dois outros episódios de arritmia que também revertiram com amiodarona venosa.

Submetido novamente à broncoscopia flexível, observou-se edema em carina principal; carina secundária entre o brônquio para o lobo superior direito e o brônquio para o lobo inferior direito alargada, havendo massa de aspecto tumoral obstruindo quase completamente a luz do brônquio intermediário. Feitos aspirado, escovado e biópsia dessa massa.

O escovado demonstrou a presença de carcinoma epidermóide. A tomografia computadorizada do tórax revelou atelectasia de lobo médio, adenomegalia mediastinal e hilar à direita, derrame pleural à direita, supra-renais e fígado sem evidências de metástase; a massa de aspecto tumoral, à nível de lobo médio, se expandia aos átrios (figura 1). Foi submetido a duas toracocenteses com biópsia de pleura, porém não foi possível confirmar o implante metastático em pleura. O ecocardiograma bidimensional revelou derrame pericárdico leve e a presença de massa heterogênea em porção inferior de ambos os átrios, principalmente o esquerdo (figura 2).

O ecocardiograma transesofágico confirmou os achados já descritos. Isso reforçou a nossa hipótese de que a arritmia desenvolvida pelo paciente fosse

secundária à invasão tumoral do coração.

Segundo o estadiamento anatômico (classificação TNM), o paciente apresentava-se no estágio IIIB, o que tornava a abordagem cirúrgica contraindicada. Por problemas técnicos não foi possível realizar a cintilografia óssea, a fim de afastarmos a hipótese de metástase.

A opção de tratamento se restringiu à radioterapia abrangendo a massa tumoral e o mediastino. O paciente evoluiu com estabilização do quadro clínico, recebendo alta hospitalar.

Em agosto de 1995 apresentou quadro clínico de insuficiência respiratória aguda, evoluindo para o óbito.

Discussão do Caso

As metástases cardíacas do carcinoma brônquico não são comumente diagnosticadas antes do óbito do paciente. Alguns estudos demonstram que em apenas 18% dos casos é feito o diagnóstico, principalmente devido ao desenvolvimento de quadro clínico compatível com insuficiência cardíaca congestiva, ou aumento da área cardíaca na radiografia de tórax, ou ao aparecimento de pulso paradoxal³.

As metástases cardíacas podem ocorrer em todos os tipos de neoplasia. O pulmão e pleura são os sítios primários em 37,3%

dos pacientes, seguidos pelo linfoma, neoplasia da mama e esôfago². Dos carcinomas brônquicos, o adenocarcinoma é o tipo histológico mais frequente, seguido pelo epidermóide, pequenas células e grandes células.

A disseminação das células neoplásicas pode ocorrer através da via linfática (via mais importante), hematogênica, ou por contiguidade.

Os sintomas mais frequentemente encontrados estão relacionados ao carcinoma brônquico, estando a dispnéia presente na maioria dos pacientes, seguida por tosse, dor torácica, emagrecimento e hemoptóico. As manifestações clínicas das metástases cardíacas podem resultar do envolvimento pericárdico (forma mais comum), com consequente derrame pericárdico; a evolução para tamponamento cardíaco ocorre em 37% dos casos^{5,7}. O miocárdio, os vasos coronários, o sistema de condução (NSA) também podem ser envolvidos.

A arritmia mais frequente é a taquicardia supra-ventricular⁶. A hipoxia, distúrbios eletrolíticos e a anemia são fatores também atuantes na patogênese das arritmias. No entanto, as arritmias atriais podem ocorrer apenas como resultado do envolvimento do sistema nervoso autônomo ou por invasão das artérias coronárias que nutrem os átrios. O plano diagnóstico é iniciado com os exames complementares de rotina, sendo o ecocardiograma

bidimensional com *doppler* e/ou ecocardiograma transesofágico os de maior importância³. Havendo derrame pericárdico, a pericardiocentese deve ser considerada. Em 73% dos casos o líquido é sanguinolento, variando o volume de 300 a 900 ml. A presença de células neoplásicas ocorre em 86% dos casos.

Dependendo do tipo histológico da neoplasia primária,

pode-se instituir a radioterapia e/ou quimioterapia. Em cerca de 60% dos pacientes submetidos à radioterapia ocorre melhora da sintomatologia, havendo intervalo médio de quatro meses até a recorrência do derrame pericárdico².

Instilações intrapericárdicas de agentes antineoplásicos ou esclerosantes (tetraciclina) estão em estudo⁷.

Conclusão

As metástases cardíacas representam uma fonte importante de morbidade e mortalidade. Apesar dos sintomas inespecíficos, a suspeita diagnóstica é fundamental para que se ofereça ao paciente a possibilidade de uma qualidade de vida melhor.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. FISHMAN, A.P. - História Natural e Quadro Clínico do Carcinoma de Pulmão. *Diagnóstico das Doenças Pulmonares*. 123:1991-2003.1992.
2. KLATT, E.C.; HEITZ, A.R. - Cardiac Metastases in Lung Cancer. 65: 1456-1459.1990.
3. STRAUSS, et al. - Cardiac Meastase in Lung Cancer. *Chest*. 71:607-611.1977
4. AQQARMAL, P.; WOLLI, J.P. - Extracardiac Malignancy presenting as Cardiac Tamponade. *Japan Herat Journal*. 32(3):397-4702.1991.
5. OKAMOTO, H.; SHINKAI, J.; YAMAKIDO, M.; SAIJO, N. - Cardiac Tamponed caused by Primary Lung Cancer and the Management of Pericardial Effusion. *Cancer*.71:93-97.1993.
6. TAMURA, A. et al. - Cardiac Metastases of Lung Cancer. *Cancer*. 70:437-442.1992.
7. WEG, I.L. et al. - Cardiac Metastases from Adenocarcinoma of the Lung. *Ecocardiographic - Pathologic Correlation*. *The American Journal of Medicine*. 80:108-111.1986.
8. CHAM, W.C. et al. - Radiation Therapy of Cardiac and Pericardial Metastases. *Therapeutic Radiology*. 114:701-704.1975.

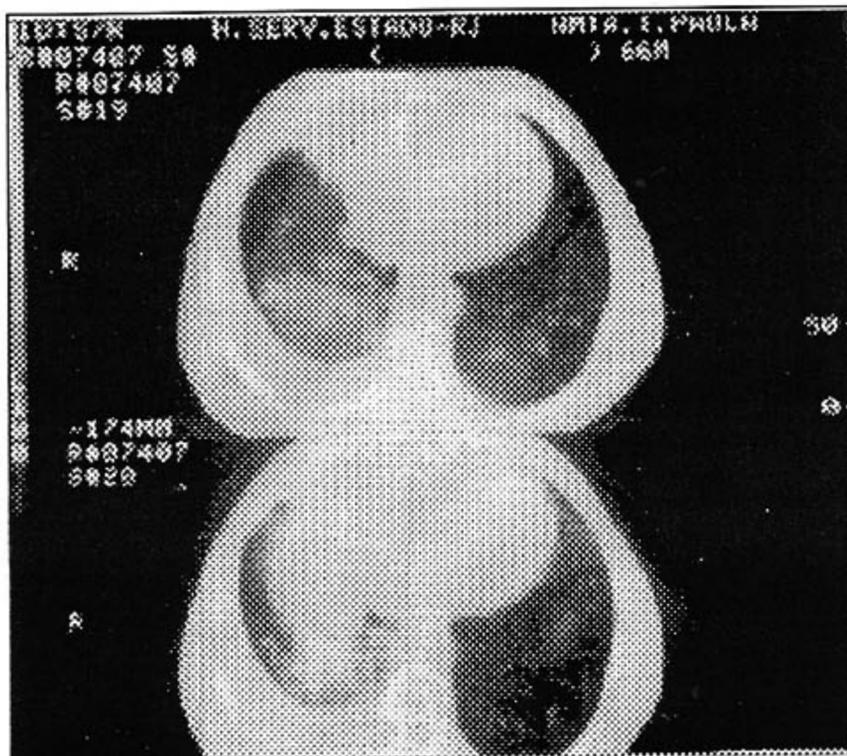


Figura 1: A tomografia computadorizada de tórax mostra atelectasia de lobo médio e derrame pleural à direita.

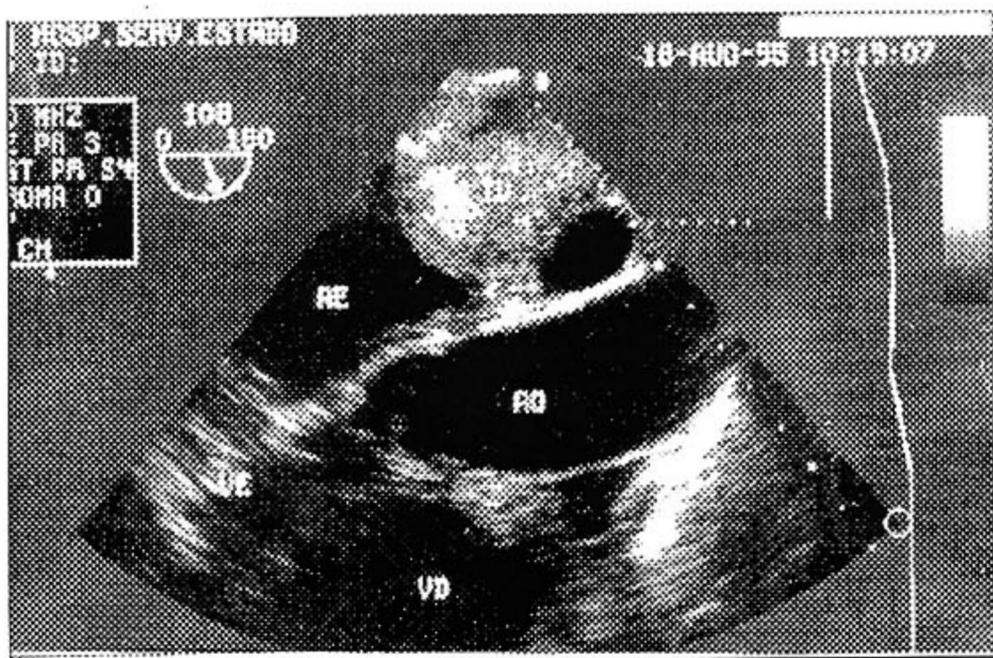


Figura 2: O ecocardiograma bidimensional mostra massa tumoral em porção inferior de ambos os átrios.
AD: átrio direito; AE: átrio esquerdo; TU: massa tumoral

Recentes Progressos no Tratamento da Tuberculose

Affonso B. Tarantino

Membro Titular da Academia Nacional de Medicina

Com o advento de novas técnicas na área da biologia molecular já se produzem avanços significativos com relação a tuberculose. A história natural, bem como seu diagnóstico, tratamento, epidemiologia e profilaxia absorvem suas vantagens com novas e promissoras perspectivas. Sabe-se hoje, que com o antígeno 5, é possível fazer-se a titulação com imuno-absorvente, ligado a uma enzima, para medir a taxa de IgG no soro, que na tuberculose ativa está muito aumentada. A prova é feita pelo radioimunoensaio (ELISA). Esse antígeno foi o primeiro a ser empregado, para fins epidemiológicos no diagnóstico de doença ativa. Os testes são muito sensíveis, nas áreas geográficas, com alta prevalência de tuberculose, onde as formas avançadas da doença costumam ser mais frequentes. Nos países com baixa prevalência, esses testes, ao contrá-

rio, são menos sensíveis. Também são utilizados no diagnóstico dos derrames tuberculosos e nas outras formas extrapulmonares da doença, embora, nesses casos resultados positivos possam ocorrer com outras micobactérias. Todavia, seu emprego será sempre vantajoso por ser de fácil execução, baixo custo e do maior interesse no diagnóstico da tuberculose, particularmente nos países em desenvolvimento. Merece consideração o inconveniente desse antígeno não ser estável, o que muito dificulta sua estocagem e transporte.

Já foram isolados diversos fragmentos sequenciais do *M. tuberculosis* os quais se revelam, conforme o caso, com razoável ou mesmo alta especificidade diagnóstica. Também são empregados anticorpos monoclonais gerados por esses fragmentos que reagem com o soro dos pacientes contaminados. Alguns desses anticorpos, como o TB8, TB23, TB68, TB71 e TB72 mostram especificidade

muito variável. O anticorpo TB72, considerado o mais específico de todos, corresponde ao epítipo 38KDa do qual deriva o antígeno 5, acima mencionado.

Outro grande avanço no diagnóstico de todas as formas de tuberculose, inclusive a meningítica, está sendo obtida com a técnica da hibridação *in situ*. Materiais como escarro, lavado broncoalveolar, líquido pleural, líquido cefalorraquidiano, urina, sangue, pús e fragmentos de medula óssea, depois de adequadamente tratados, são submetidos aos processos de amplificação. Esses materiais, mesmo que contenham apenas alguns bacilos, tornam-se, praticamente, impossíveis de serem identificados com as técnicas tradicionais.

Convém lembrar que a baciloscopia só é possível se o material examinado contiver mais de 5 mil bacilos por cm³. Com a técnica acima referida, processa-se então a chamada reação em cadeia da polimerase,

que multiplica o DNA em milhões de cópias no prazo de duas horas, aproximadamente. O DNA contido na bactéria é seccionado em fragmentos, em pontos específicos, por enzimas conhecidas como enzimas de restrição. Existem no comércio, sondas oligonucleotídeas sintéticas, cujas seqüências de bases nucleotídeas correspondem ao fragmento separado pela enzima de restrição. Tal sonda, marcada com P^{32} ou digoxigenina, hibrida-se com o referido fragmento e o material é processado pela técnica que dispersa os fragmentos hibridados pela eletroforese em gel agarose. A identificação do fragmento é feita por auto-radiografia, no caso da sonda ter sido marcada com P^{32} ou com filme radiográfico, desde que a mesma já tenha sido marcada com digoxigenina, podendo haver de duas até vinte cópias diferentes.

Existe outra inserção sequencial, IS986, semelhante àquela, diferindo apenas por três bases nucleotídeas, também distribuídas em várias cópias.

A hibridização *in situ*, IS1610, fornece até 97,4% de diagnósticos seguros em materiais, inclusive aqueles negativos às pesquisas bacteriológicas convencionais. Diluições *in vitro* de emulsões de bacilos mostraram resultados com menos de 10 unidades bacilares. Os resultados têm a vantagem de serem fornecidos rapidamente pelo DNA de micobactérias mortas após quimioterapia.

Em resumo, se no material examinado o bacilo da tuberculose estiver presente, a sonda se hibridiza com segmento IS110, sendo esse fragmento identificado pela técnica Southern Blot, e o resultado positivo. Ao contrário, caso o material não contenha bacilo, a sonda não terá com que se hibridizar e nada será identificado, sendo o resultado negativo. Todavia, essa técnica, apesar de sofisticada e relativamente custosa, está se difundindo nos centros mais avançados da especialidade.

Outro procedimento na área diagnóstica, baseia-se no fato de que o ácido tuberculínico esteárico, exclusivamente nas micobactérias pode ser detectado, em espécimes clínicos pela cromatografia e espectografia de massa. O método tem grande sensibilidade e um índice de positividade muito alto na detecção das micobactérias, o que o torna extremamente útil no diagnóstico da meningite tuberculosa.

Um outro método diagnóstico que vem despertando grande interesse, sobretudo em nosso meio, é o da dosagem da atividade da adenosina deaminase (ADA), amina envolvida no metabolismo das purinas, que na tuberculose ativa se encontra muito elevada. O procedimento, que é colorimétrico, baseia-se na transformação da adenosina em inosina, com liberação de amônia. Essa verificação é muito sensível para o diagnóstico das for-

mas de tuberculose extra-pulmonares, ocasião em que a pesquisa do bacilo é sempre difícil. Seu resultado é obtido rapidamente, em torno de duas horas, com uma especificidade que vai além de 90%. Sua utilidade é grande no diagnóstico dos derrames de natureza tuberculosa. Nesses casos, seus níveis no líquido pleural são muito altos, em torno de 450 UL, bem acima dos verificados no sangue, que oscila em torno de 350 UL. Todavia, convém lembrar, que podem ocorrer resultados falso-positivos em se tratando de empiema, mesotelioma, adenocarcinoma, linfomas e artrite reumatóide.

Os estudos continuam, novas perspectivas diagnósticas começam a surgir. Assim, recentemente foram clonados epitopos do complexo *M. tuberculosis* que se prestam às provas cutâneas. No momento, especula-se se estas provas ou os métodos sorológicos serão mais específicos e de aplicação mais prática na realização dos exames em massa. Há fundadas razões para que dentro em breve, dado ao alto grau de especificidade dessas provas, se permita distinguir os indivíduos sadios, embora infectados com *M. tuberculosis* ou com outras micobactérias, dos vacinados com BCG.

Esta publicação reproduz uma palestra realizada na Academia Nacional de Medicina com a colaboração de J. Rosemberg.

PRÓXIMAS ATIVIDADES DA SOPTERJ

Reuniões Itinerantes da Comissão de Asma

04/09/1996 - **Patogênese**

Hospital Pedro Ernesto

- Interação gen/meio ambiente na definição de asma
- Mecanismos imunológicos e celulares envolvidos na inflamação brônquica

- Mecanismos neurais de broncoespasmo

23/11/1996 - **Diagnóstico**

Teresópolis

- Diagnóstico clínico, funcional e imunológico
- Diagnóstico diferencial

Congressos e Cursos

21 a 25/09/1996 - **Congresso Brasileiro de Pneumologia e Tisiologia**

Minas Centro, Belo Horizonte-MG

Presidente: Dr. Waldir Teixeira do Prado

19/08 a 29/09/1996 - **Curso Nacional de Pneumologia Sanitária**

Centro de Referência Hélio Fraga-RJ

Jornadas da SOPTERJ

Niterói e Região dos Lagos

09/1996 - **Trauma**

11/1996 - **Endoscopia**

Coordenadores: *Drs. Luiz Felipe*

Júdice e Miguel A. Aidé

Região Serrana

18/10/1996 - **Petrópolis-RJ**

Coordenador: *Dr. Dalmo Jacy*

Monteiro

I Congresso de Ex-Residentes de Pneumologia e Ex-Alunos do CETIP do HUPE-UERJ

O Serviço de Pneumologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto convida seus residentes e ex-alunos da Especialização (CETIP) para o Congresso que será realizado em novembro de 1996, no HUPE.

Pedimos que, com a maior brevidade, **atualizem seus endereços** conosco.

HUPE - Av. 28 de Setembro, 87/2º andar. Secretaria da Pneumologia - Vila Isabel - 20551-030 - Rio de Janeiro - RJ.
Tels.: (021) 587-6352 ou 587-6348 - c/secretários Marcelo e Nanci ou Prof. Arnaldo Noronha.



FLOXSTAT[®] IV

OFLOXACINA

APRESENTA AS VANTAGENS DE UM TRATAMENTO SEQÜENCIAL IDEAL:

- sem alteração de dosagem na passagem do tratamento IV para o oral
- alta penetração tecidual nas formas oral e IV
- biodisponibilidade equivalente das formas oral e IV
- mesma cobertura de patógenos
- na transição do IV para o oral melhor relação custo benefício

APRESENTAÇÕES: frascos ampola com 10ml contendo 400mg de ofloxacina e caixas contendo 10 cpms de 400mg de ofloxacina.



QUALIDADE GERANDO CONFIANÇA

Maiores informações à Classe Médica com o nosso representante ou à Rua Avanhandava, 55 - 5º CEP 01306-900 - São Paulo - SP.

CONTRA-INDICAÇÕES: FLOXSTAT[®] não deve ser administrado a pacientes com antecedentes de hipersensibilidade à ofloxacina e outros derivados quinolônicos. Da mesma maneira que outros quinolônicos, FLOXSTAT[®] não deverá ser usado em crianças com idade menor que 17 anos e em mulheres grávidas ou em fase de lactação. Estas restrições são devidas a limitada experiência no estabelecimento da segurança da ofloxacina, não se podendo descartar o risco de lesão da cartilagem articular, com retardo na ossificação nos indivíduos em fase de crescimento. Como acontece com outros ácidos orgânicos, FLOXSTAT[®] deve ser administrado com cautela a pacientes epilépticos ou com história de convulsão e deficiência da glicose-6-fosfato desidrogenase. **PRECAUÇÕES:** Como a ofloxacina é excretada essencialmente pelos rins, FLOXSTAT[®] deve ser administrado com cautela a pacientes com alterações da função renal, ajustando-se a dose conforme o caso. Na eventualidade de surgirem reações alérgicas cutâneas o tratamento deve ser suspenso. Na eventualidade de aparecerem sintomas sugestivos de anafilaxia, como mal estar, sudorese, dispnéia e hipotensão, deve ser instituído tratamento correto imediato e interrompida a ofloxacina. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** FLOXSTAT[®] comprimidos não devem ser dados juntamente com antiácidos contendo hidróxido de alumínio ou magnésio, que podem reduzir sua absorção gastrointestinal. A mesma precaução deve ser tomada com medicações que contenham ferro e zinco. A administração simultânea com anticoagulantes poderá necessitar de ajuste na dosagem da ofloxacina. Raros casos têm sido registrados, de diminuição de pressão arterial, quando FLOXSTAT[®] IV, é administrado conjuntamente com agentes hipotensores ou associados à barbitúricos. Nesses casos a função cardiovascular deverá ser observada. **REAÇÕES ADVERSAS:** Foram relatadas as seguintes reações adversas, surgidas ocasionalmente com o emprego do FLOXSTAT[®]: - Gastrointestinais: náuseas, vômitos, desconforto ou dor epigástrica e abdominal, diarreia, anorexia. Mais raramente, azia, dispnéia e estomatite. - Reações alérgicas: erupções cutâneas, prurido, vasculite, em raros casos podem surgir sinais e sintomas sugestivos de anafilaxia. - Sistema nervoso central: cefaléia, tonturas, distúrbios do sono e agitação. Distúrbios visuais (diplopia e visão colorida), distúrbios gustativos e olfatórios. - Sistema hematopoiético: têm sido descritos casos isolados de redução transitória da contagem de leucócitos, eritrócitos e plaquetas, do teor de hemoglobina e eosinofilia. - Funções hepáticas e renal: elevações transitórias das transaminases, fosfatase alcalina, bilirrubinas, uréia e creatinina séricas. - Dores, reações inflamatórias no local da injeção e tromboflebitis têm sido raramente observados quando do uso da apresentação intravenosa. **POSOLÓGIA:** FLOXSTAT[®] - comprimidos de 200 mg. Administrar, conforme a gravidade do quadro clínico, 1 ou 2 comprimidos, com intervalos de 12 horas. FLOXSTAT[®] - frasco ampola. Administrar por via intravenosa, 200 a 400 mg de FLOXSTAT[®], a cada 12 horas de intervalo. Recomenda-se regular o gotejamento para que a duração da infusão seja de pelo menos, 30 minutos. FLOXSTAT[®] é compatível com as seguintes soluções: salina isotônica, Ringer, frutose 5%, glicose 5% e Fresenius. A duração do tratamento depende da gravidade da infecção, da sensibilidade do patógeno e da resposta clínica. As infecções urinárias não complicadas (cistites) respondem favoravelmente com um período de tratamento de 3 a 5 dias. As infecções urinárias complicadas (pielonefrites) podem ser tratadas por períodos de 5 a 10 dias. Na grande maioria das outras infecções (pele e subcutâneo, pulmonares, cavidade abdominal, vias biliares, endometrites e anexites), um tratamento de 7 a 10 dias é suficiente. Para o tratamento de infecções por estreptococo beta-hemolítico, será necessário um mínimo de 10 dias. Até que possua um maior conhecimento do medicamento, a duração do tratamento não deverá exceder 4 semanas. Em caso de infecção em pacientes imunodeprimidos ou em caso de infecção de origem hospitalar por germes como Acinetobacter, Serratia ou Staphylococcus aureus é recomendada associação antibiótica. Ajuste na alteração da função renal. Em pacientes sob hemodiálise ou diálise peritoneal uma dose de 200 mg deve ser dada a cada 48 horas. Quando o clearance de creatinina estiver entre 50 ml e 20 ml/min (creatinina sérica entre 1,5 a 5 mg/dl) doses de 200 mg deverão ser administradas a cada 24 horas. Quando o clearance de creatinina for inferior a 20 ml/min com concentração sérica equivalente de creatinina acima de 6 mg/dl, doses de 200 mg deverão ser administradas a cada 48 horas.