

PULMÃO RJ



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

Volume 7 Número 1 Jan/Fev/Mar 1998

Capacidade de Difusão do Monóxido de Carbono

Rogério Rufino et al ... 10

Imunoterapia na Asma

João Negreiros Tebyriçá et al ... 16

Antileucotrienos: mais Munição?

Hisbello S. Campos ... 24

Ciclofosfamida como Tratamento Alternativo da Sarcoidose

Cláudia Henrique da Costa et al ... 35

Conhecimento sobre Infecções Respiratórias Agudas (IRA)

Comitê de Doenças do Aparelho Respiratório da SOPERJ ... 41

Uso de Eletrocautério em Broncoscopia

Carlos Alberto de Barros Franco et al ... 43

Secreção do Fator de Necrose Tumoral Alfa na Reação de Hipersensibilidade Retardada Induzida pela Tuberculina

José Luiz Tavares et al ... 46

Lesão Pulmonar Induzida por Drogas Anti-Hipertensivas

Valmir Sangalli Lucas ... 54

Paciente HIV positivo com Infiltrado Alveolar e Cistos

Domenico Capone et al ... 60

Opiniões

*... da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia
Waldir do Prado ... 62*

Breve História da ALAT – José Roberto Jardim ... 64

AÇÃO EFICAZ NO FOCO DA INFECÇÃO EM OTITE MÉDIA



AGRADÁVEL
SABOR
DE FRUTAS



EFICÁCIA COMPROVADA CONTRA O DRSP*
E AS BETA-LACTAMASES¹



AMPLO ESPECTRO DE AÇÃO



ELEVADOS ÍNDICES DE CURA NAS INFECÇÕES



EFICAZ EM OTITE MÉDIA, PNEUMONIA, SINUSITE,
AMIGDALITE RECORRENTE, INFECÇÕES DA PELE,
INFECÇÕES GENITURINÁRIAS²



PERFIL DE SEGURANÇA DAS PENICILINAS²

CLAVULIN

Amoxicilina/Clavulanato de Potássio

CONFIANÇA PRESERVADA



*S. Pneumoniae Resistente à Drogas

1) Hoberman-A et al. Presented at the 35th ICAAC, 1995, San Francisco, California, 1995
2) Informações para prescrição do produto.

Composição: Comprimido revestido de 500mg, contendo Amoxicilina 500mg e Ácido Clavulânico (sob a forma de Clavulanato de potássio) 125mg. Suspensão oral de 125 e 250mg, contendo Amoxicilina 125 e 250mg e Ácido Clavulânico (sob a forma de Clavulanato de potássio) 31,25 e 62,50mg. **Indicações:** Infecções do trato respiratório superior e inferior, do trato geniturinário, pele e tecidos moles e causadas por germes sensíveis aos componentes da fórmula. **Posologia:** Adultos e crianças acima de 12 anos: 1 comprimido revestido de 500mg, 3 vezes ao dia por 5 a 10 dias de tratamento. Crianças: 6 a 12 anos - suspensão oral de 250mg/5ml - 5 ml 3 vezes ao dia por 5 a 10 dias de tratamento; 1 a 5 anos - suspensão oral de 125mg/5ml - 5ml 3 vezes ao dia por 5 a 10 dias de tratamento; Menores de 1 ano - suspensão oral de 125mg/5ml - 2,5 ml 3 vezes ao dia por 5 a 10 dias de tratamento. **Dose ponderal:** Usar 25mg/kg/dia baseado no conteúdo de amoxicilina em doses divididas a cada 8 horas. Nos casos de otite média, sinusite e infecção do trato respiratório inferior, usar 40mg/kg/dia, baseado no conteúdo de amoxicilina em doses divididas a cada 8 horas. **Contra-Indicação:** Clavulin é contra indicado a pacientes com história de reações alérgicas, hipersensibilidade às penicilinas, disfunção hepática/icterícia associadas a Clavulin ou a outras penicilinas. Deve ser dada atenção a possível sensibilidade cruzada com outros antibióticos beta-lactâmicos, exemplo as cefalosporinas. **Efeitos Adversos:** Clavulin é geralmente bem tolerado. A maioria das reações adversas observadas em estudos clínicos são de natureza transitória e leve e menos de 3% dos pacientes descontinuaram o tratamento em função destas reações. As mais frequentes reações relatadas foram: diarreia, colite pseudomembranosa, candidíase, indigestão, náusea, vômitos, rash cutâneo, urticária e vaginite. Hepatite e icterícia colostática foram relatadas raramente com Clavulin. A incidência de reações adversas, particularmente diarreia, aumenta em função do uso de doses acima das recomendadas de Clavulin. **Apresentação:** Comprimido - embalagem com 12 e 18 comprimidos; Suspensão oral - embalagem com frasco de 75ml (125 e 250mg) de suspensão. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

SB SmithKline Beecham
Farmacêutica

Informações adicionais com o Centro de Informação e Documentação **SB**
Av. Comandante Gusmão, 447 - Jicararéguas - Rio de Janeiro - 22775-610 - Discagem Direta Gratuita 0800 253308



ÍNDICE

Editorial	7
A Palavra do Presidente	8
Revisão:	10
Capacidade de Difusão do Monóxido de Carbono <i>Rogério Rufino e José Manoel Jansen</i>	
Revisão:	16
Imunoterapia na Asma <i>João Negreiros Tebyriçá e Cláudia Nahuis Tebyriçá</i>	
Atualização:	24
Antileucotrienos: Mais Munição <i>Hisbello S. Campos</i>	
Investigação Clínica / Terapêutica:	35
Ciclosofomida como Tratamento Alternativo da Sarcoidose <i>Cláudia Henrique da Costa, Mara Negreiros, Júlia Fernandes Souza, José Luiz Dias Tavares, José Manoel Jansen</i>	
Investigação Clínica / Terapêutica:	41
Conhecimento sobre Infecções Respiratórias Agudas (IRA) Entre Responsáveis por Crianças Atendidas na Rede Pública do Estado do Rio de Janeiro <i>Comitê de Doenças do Aparelho Respiratório da (SOPER)</i>	
Investigação Clínica / Terapêutica:	43
Uso do Eletrocautério em Broncoscopia: Experiência em Cinco Casos <i>Carlos Alberto de Barros Franco, David Nigri, Marise Nunes Pitta e A. M. D. P. Martins</i>	
Investigação Clínica / Terapêutica:	46
Secreção do Fator de Necrose Tumoral Alfa na Reação de Hipersensibilidade Retardada Induzida pela Tuberculina: Um Modelo Experimental para o Estudo da Secreção de Citocinas na Doença Inflamatória <i>José Luiz Tavares, Rory Shaw, Aron Wangoo, Mandhu Goyal e Ben Marshall</i>	
Relato de Caso:	54
Lesão Pulmonar Induzida por Drogas Anti-Hipertensivas <i>Valmir Sangalli Lucas</i>	
Imagem na Prática Pneumológica:	60
Paciente HIV Positivo com Infiltrado Alveolar e Cistos <i>Domenico Capone, Cláudia Helena da Costa e Rogério Rufino</i>	
Opinião 1: Vinte Anos de SBPT - Waldir do Prado	62
Opinião 2: Breve História da ALAT - José Roberto Jardim	64
Agendas:	66

Pulmão-RJ

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

Editor Científico

Rogério Rufino

Editor Adjunto

Domenico Capone

Conselho Editorial

Alexandre Pinto Cardoso
Alfred Lemle
Antônio Monteiro da Silva Chibante
Carlos Alberto Guimarães
Carlos Alberto de Barros Franco
Denis Muniz Ferraz
Eduardo Bethlem
Hélio Ribeiro de Siqueira
João Carlos Corrêa
João Negreiros Tebyriçá

José Luiz Tavares
José Manoel Jansen
José Roberto Lapa e Silva
Luis Paulo Verbicário
Margareth Pretti Dalcolmo
Miguel Ayub Hijjar
Newton Bethlem
Ricardo Marques Dias
Rui Haddad
Teresinha Martires Miceli

Diretoria da SOPTERJ

Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Estado do Rio de Janeiro

Presidente: **Mauro Musa Zamboni**

Vice-Presidente: **Miguel Abdon Aidê**

Vice-Presidente da Capital e Baixada Fluminense:
Arnaldo José de Noronha Filho

Vice-Presidente de Niterói, São Gonçalo e Região dos Lagos:
Cyro Teixeira da Silva Junior

Vice-Presidente da Região Serrana: **Renato Abi-Ramia**

Vice-Presidente da Região Norte: **Ricardo Vasconcelos**

Vice-Presidente da Região Sul: **Marcílio de Almeida Reis**

Secretário Geral: **Luis Cláudio Lazzarini de Oliveira**

Segundo-secretário: **Denise Duprat Neves**

Tesoureira: **Rita de Cássia Motta**

Secretário para Assuntos Científicos: **Ronaldo Nascentes**

Secretário de Divulgação: **Rogério Rufino**

Presidente do Conselho Deliberativo:
Margareth Pretti Dalcolmo

Membros do Conselho Fiscal: **Henrique Mem Eisenberg,**
Pedro Fagundes e Walter Roriz

Departamentos e Coordenadores

Cirurgia Torácica: **Fernando David**

Pneumologia Infantil: **Terezinha Martires Miceli**

Endoscopia Respiratória: **Walmir Sangalli**

Comissões Científicas Permanentes e Secretários Executivos

Doenças Ocupacionais e Poluição Ambiental:
Hermano Albuquerque de Castro

Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica: **Luís Paulo Verbicário**

Asma Brônquica: **Kennedy Kirk**

Câncer do Pulmão: **Carlos Alberto Guimarães**

Tuberculose: **Thyers Marques Filho**

Fisiopatologia Pulmonar: **Laura Cassabian**

Terapia Intensiva e Ventilação Mecânica: **Arthur Vianna**

Infecção Respiratória e Micoses: **Alexandre Pinto Cardoso**

Pneumopatias Intersticiais Difusas: **Eduardo Bethlem**

Imagem: **Domenico Capone**

Educação Médica Continuada: **José Roberto Lapa e Silva**

Honorários Médicos: **David Nigri**

Doenças da Pleura: **Antônio Monteiro da Silva Chibante**

SOPTERJ:

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

Uma realização de:
VITRÔ Comunicação
Telefax: (021) 548-4303

Editor Responsável:
Luís Fernando Rocha (Mtb 16076)

Consultora de Marketing:
Rijarda Aristóteles

Subeditor:
Flávio Nogueira

Editora de Arte:
Sílvia Fittipaldi Arêas

Editoração Eletrônica:
Admar Augusto

Atendimento e Distribuição:
Lindomar Augusto

Tiragem: 4500 exemplares. Publicação referente a **Jan-Fev-Mar, 1998**

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.

Endereço para correspondência: Rua Mário Pederneiras, 10/121 - Humaitá - Rio de Janeiro - RJ. 22261-020.

Capa: Material de lavado broncoalveolar, corado pelo azul da Prússia, com a visualização de macronídeos e micronídeos, compatíveis com Histoplasma capsulatum.

Normas Para Publicação

1. Os trabalhos enviados para publicação na **PULMÃO-RJ**, como: editoriais, conferências, artigos originais, relatos de casos, atualizações, ensaios terapêuticos e notas prévias devem ser relacionados à Pneumologia, inéditos ou originais e redigidos em português. Artigos em outros idiomas somente serão aceitos quando os autores forem estrangeiros ou, se brasileiros, estiverem radicados no exterior.

2. A redação em português deve obedecer à grafia oficial, com a alteração ortográfica determinada pela lei número 5.765, de 18 de dezembro de 1971. As palavras peculiares à linguagem biomédica, não registradas no Pequeno Vocabulário Ortográfico da Língua Portuguesa ou no Novo Dicionário Aurélio, devem seguir a orientação dos dicionários especializados. Os vocábulos da linguagem biomédica ainda não dicionarizados devem ser escritos segundo a grafia de uso mais generalizado, evitando-se, sempre que possível, os neologismos e estrangeirismos desnecessários, ainda não absorvidos pelo nosso idioma, assim como as palavras ou expressões mal formadas. A redação deve ser clara e concisa.

3. Os trabalhos devem ser digitados em espaço duplo, com amplas margens e remetidos, preferencialmente em disquete (*Word 6.0*, *Word 7.0* ou *PageMaker 5*), acompanhados de duas cópias impressas e de boa qualidade.

4. Os artigos devem conter, sucessivamente:

- a) título, com tradução em inglês;
- b) nome(s) completo(s) do(s) autor(es), com assinatura do autor principal;
- c) resumo em português, palavra(s)-chave(s), resumo em inglês (*abstract*), *key word(s)*, incluindo obrigatoriamente os dados principais da metodologia, resultados e conclusões, sem ultrapassar o limite de 250 palavras. Essa norma aplica-se também aos ensaios terapêuticos e notas prévias;
- d) introdução, incluindo o objetivo do trabalho;
- e) material ou casuística e métodos, incluindo a estatística empregada, ou descrição do(s) caso(s);
- f) resultados;

g) discussão ou comentários;

h) os trabalhos em outro idioma, que não o português ou inglês, devem conter, também, resumo no idioma original;

i) agradecimentos, quando pertinentes;

j) referências bibliográficas;

k) legendas, figuras e quadros.

5. É indispensável a citação, no rodapé, do Serviço no qual foi realizado o trabalho, bem como endereço para correspondência.

6. As ilustrações - figuras e gráficos - devem ser apresentadas sob a forma de desenho a nanquim, fotografias ou produzidas em computador*, que permitam boa reprodução gráfica, e referidas em números arábicos. As respectivas legendas, numeradas, devem constar de folhas separadas, uma para cada ilustração. É indispensável que as ilustrações sejam mencionadas no texto, para melhor escolha do local onde devam ser intercaladas.

* Se as figuras (desenhos, gráficos, quadros etc.) forem feitas no computador, enviar em formato tif, bmp, wmf, obedecendo as mesmas normas de qualidade gráfica e anexando o nome do arquivo junto à cópia impressa.

7. Tabelas e quadros devem ser referidos em números romanos, seguidos dos respectivos títulos explicativos e digitados em folhas separadas do texto, no qual devem ter assinalado o local de entrada. As unidades utilizadas para exprimir as variáveis descritas devem figurar na parte superior de cada coluna e a identificação das abreviaturas no rodapé da tabela ou quadro. Em geral, tabelas e quadros têm finalidade de tornar o artigo mais conciso e, portanto, dispensam sua descrição no texto.

8. Caberá ao Conselho Editorial julgar o excesso de ilustrações, tabelas e quadros, adequando-as às dificuldades de espaço e devolvendo o trabalho para reformulação, quando necessário.

9. As referências bibliográficas devem ser numeradas de acordo com a ordem com que apare-

cem no texto. A indicação deve ser feita em números arábicos entre parênteses. Todas as citações mencionadas no texto devem ter sua correspondente referência bibliográfica e vice-versa.

a) As citações de artigos em periódicos médicos consistirão de: sobrenome do(s) autor(es), com somente a primeira letra em maiúscula, separado dos prenomes somente pelo espaço, e estes somente terão as iniciais em letra maiúscula. Separa-se os autores utilizando a vírgula. Quando a referência possuir mais que três autores, deve-se usar a redução "et al." ou "e cols.". Após o(s) autor(es), segue-se na referência: o título do trabalho, ponto; o nome do periódico, com a sua abreviação padronizada internacionalmente; ano, ponto e vírgula; volume, dois pontos; caso seja suplemento ou número, ficar entre parênteses antes de dois pontos do volume; o número da página inicial e final, ponto.

Exemplos:

1-Henderson AH, Brustsaet DI. An analysis of the mechanical capabilities of heart muscle during hypoxia. *Cardiovasc Res* 1973 Aug;7:763-790.

2-Fernandes WCC, Zamboni MM, Barbosa C, et al. Nódulos pulmonares em paciente com carcinoma basocelular de face. *Pulmão RJ* 1997; 6 (supl.): 23.

3-Fuhrman AS, Joiner KA. Binding of the third component of complement C3 by *Toxoplasma gondii* [abstratc]. *Clin Resp* 1987; 35: 475A

4-American Thoracic Society. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1202-1218.

b) A citação de livro deve incluir: autor, título do livro, edição, editora e ano.

Exemplo:

Eisen HN, *Immunology: An introduction to molecular and cellular principles of the immune*

response. 5th ed. New York: Harper & Row, 1974.

c) A citação de capítulo de livro deverá ser citado assim: Autor(es), título do capítulo, In: autor(es) do livro, título do livro, editora, ano e páginas.

Exemplo:

1-Westein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. In: Sodeman WA Jr, Sodeman WA, editors. *Pathologic physiology: mechanisms of disease*. Philadelphia: WB Saunders, 1974: 457-472.

2-Cotes JE. Basic equipment and methods. In:_____. *Lung function. Assessment and application in medicine*. 5th ed. London: Blackwell Scientific Publications, 1993:21-24.

10. As cartas aos editores devem constituir um comentário ou crítica à metodologia, resultados, conclusões ou bibliografia, porém, não devem representar uma publicação em paralelo. A extensão da carta não deve ultrapassar três páginas datilografadas em espaço duplo e as citações bibliográficas, quando couber, limitadas a dez. A resposta do autor, ao qual a carta será submetida deve seguir as mesmas normas.

11. Todos os artigos serão submetidos à apreciação do Editor, de um membro do Conselho Editorial e de um ou mais revisores científicos. Somente serão aceitos para publicação os que obedecerem às presentes normas, quer na apresentação, quer no conteúdo.

12. O envio de matéria para publicação, desde que aceita, implica na transferência do *copyright* dos autores para a PULMÃO RJ, com o(s) autor(es), recebendo 5 separatas e um exemplar da PULMÃO RJ.

13. Os originais somente serão devolvidos mediante solicitação do autor principal.

EDITORIAL

UMA PUBLICAÇÃO DE EXCELÊNCIA

O PULMÃO RJ tem aprofundado as suas raízes como instrumento de divulgação dos eventos importantes do nosso Estado e do Brasil, das pesquisas pioneiras realizadas nos Hospitais Universitários e dos Centros de Referências e das constantes atualizações na área de pneumologia. Todas estas conquistas foram conseguidas através do esforço de cada membro da SOPTERJ, especialmente dos seguintes sócios: João Carlos Correa e Alfred Lemle, Carlos Alberto de Barros Franco e Alfred Lemle, Paulo Cesar de Oliveira e Alexandre Pinto Cardoso, Margareth Pretti Dalcolmo e José Luiz Tavares, respectivamente, Presidentes da SOPTERJ e editores científicos, no período de 1991 a 1997. Nesta nova gestão da SOPTERJ, a expectativa é enorme em relação ao desenvolvimento do PULMÃO RJ. Algumas novidades já conseguidas serão enumeradas:

ISSN - International Standard Serial Number - que se aloca no canto superior direito da capa. O ISSN é o identificador aceito internacionalmente para individualizar somente o título da publicação seriada, como se fosse uma patente internacional. As vantagens são cristalinas, porque possibilita a identificação internacional do periódico, facilitando, assim, a sua catalogação regional e nacional pelas bibliotecas, bem como a sua indexação internacional.

Catalogação do PULMÃO RJ na Biblioteca Nacional, neste ano.

A partir deste número, após aquiescência da Diretoria da Sociedade Brasileira de Alergia e Imunopatologia, este periódico está sen-

do distribuído à todos os imunopatologistas do Brasil, beneficiando desta forma um número maior de profissionais.

Solicitação da indexação do periódico na Base de Dados LILACS- Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde. Para que isto ocorra, algumas poucas modificações no PULMÃO RJ estão sendo realizadas, como, por exemplo, a publicação de 50% de artigos originais em cada número.

Modificação das normas vigentes das referências bibliográficas para as de Vancouver. Estas normas são datadas desde 1978, quando os editores das mais importantes revistas médicas internacionais (Lancet, New England Journal of Medicine, Lung, Annals of Internal Medicine, Index Medicus, British Medical Journal,...) se reuniram e iniciaram a padronização internacional para publicação na área biomédica. Hoje, mais de 500 periódicos no mundo seguem estas normas, que foram atualizadas em 1995.

A auditoria permanente da distribuição do periódico em todo o Território Nacional, de forma que todos possam receber o periódico sistematicamente e sem atrasos.

Algumas conquistas realizadas na última gestão da SOPTERJ serão mantidas, como a distribuição nacional e a sua regularidade. Portanto, todos os nossos esforços serão feitos para manter o padrão de qualidade científica e da maior difusão das novidades em pneumologia.

Rogério Rufino
Editor Científico



A Palavra do Presidente

PREZADOS COLEGAS

Estamos iniciando uma nova e auspiciosa fase da Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Estado do Rio de Janeiro (SOPTERJ). Contamos hoje, com aproximadamente 500 sócios, número expressivo para uma sociedade estadual. Visando a definitiva consolidação da nossa sociedade, ousamos realizar algumas modificações.

A primeira delas diz respeito à nossa revista. "Pulmão-RJ" é a publicação oficial da SOPTERJ e como tal deve ter a dimensão da pneumologia do nosso Estado. Com o trabalho fundamental e incansável do nosso Secretário de Divulgação - Dr. Rogério Rufino - e do jornalista Sr. Luís Fernando Rocha - editor da revista - conseguimos, de fato, dar um salto de qualidade, tanto científico quanto na formatação editorial do "Pulmão-RJ". Tais modificações se fizeram necessárias e urgentes, uma vez que são imprescindíveis para sua indexação, processo demorado e que já se encontra em andamento.

A tiragem da revista, atualmente em torno de 3500 exemplares, é distribuída por todo o País, para pneumologistas, cirurgiões de tórax, intensivistas, e, a partir deste número, foi ampliada para 4500 exemplares com a inclusão dos alergistas e imunologistas. Estamos abertos para

receber contribuições científicas de colegas de todo o Brasil, lembrando que o "Pulmão-RJ" deve espelhar a grandeza e a pujança da produção científica da pneumologia fluminense.

A segunda modificação que julgamos necessária de ser testada, diz respeito às reuniões científicas periódicas da SOPTERJ. O modelo que vínhamos adotando, de reuniões itinerantes em rodízio mensal pelos diferentes serviços, foi uma bela experiência. Mas, com o passar do tempo, parece ter se esgotado. Então, embasados por uma antiga consulta aos sócios, optamos por fixar a reunião na primeira quarta-feira de cada mês, num mesmo local, de 19 às 21h, quando promovida na Capital, alternando com reuniões organizadas pelas diversas Vice-Presidências regionais, no sábado, de 11 às 13h. Deste modo, teríamos uma reunião no Rio, num mês, e uma reunião em outra cidade do Estado, sob a responsabilidade das Vice-Presidências, no mês seguinte, num dia e horário compatível com a mobilização dos colegas de outros pontos do Estado.

Já neste número, vocês encontrarão toda a programação científica para o ano de 1998. Obviamente que outras atividades científicas

poderão ocorrer no intervalo entre as reuniões já programadas. Entendemos que desta forma estaremos trabalhando para o fortalecimento da nossa sociedade, transformando-a realmente numa Sociedade do Estado do Rio de Janeiro. As reuniões científicas constarão de duas partes: na primeira serão apresentados dois casos clínicos para discussão, oriundos de dois serviços de pneumologia do Estado. Na segunda parte ocorrerá um Simpósio com três expositores. Naturalmente que este modelo será reavaliado pelos sócios e pela Diretoria para o próximo ano.

Os Departamentos da SOPTERJ: Cirurgia Torácica, Pneumologia Pediátrica e Endoscopia Respiratória deverão promover, nesta gestão, uma atividade científica (jornada, curso etc) além de participação regular na revista. Do mesmo modo as diversas Comissões, além da assessoria estatutária à Diretoria deverão participar com publicações na revista e participações nos simpósios.

Caros leitores, suas opiniões são muito im-

portantes. Enviem-nas, pois teremos um espaço específico para publicá-las.

Finalizando, teremos em 1998 um calendário nacional e internacional de eventos científicos da Pneumologia de altíssima qualidade. Consulte nossa agenda.

Dois deles devem ser lembrados: o Congresso da ALAT (Associação Latino-americana do Tórax), em agosto, em São Paulo, presidido pelo Prof. Dr. J.R. Jardim e o evento maior da Pneumologia nacional, o Congresso da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Em outubro, presidido pelo Acadêmico Prof. Dr. J.M. Jansen, que temos o prazer e o orgulho de ser realizado na nossa Cidade Maravilhosa, o Rio de Janeiro.

Saudações,

Mauro Zamboni
Presidente da SOPTERJ

Capacidade de Difusão do Monóxido de Carbono

Rogério Rufino (1)
José Manoel Jansen (2)

RESUMO

A capacidade de difusão ao monóxido de carbono é um exame de função respiratória utilizado, principalmente, para verificar as alterações na membrana alvéolo-capilar pulmonar. Os autores descrevem os métodos utilizados, suas vantagens e desvantagens.

ABSTRACT

The carbon monoxide diffusing capacity is an exam used to determine the respiratory functions, mainly the properties of the alveolar capillary interface. The authors relate advantages and disadvantages with this test.

Palavras-chaves: Capacidade de difusão ao monóxido de carbono; fator de transferência ao monóxido de carbono.
Key words: Carbon monoxide diffusing capacity; Carbon monoxide transfer factor.

Pulmão-RJ 1998; 7(1): 10-16

1. INTRODUÇÃO

No início deste século, havia duas correntes de fisiologistas estudando a difusão de gases através dos alvéolos. A de Bohr e de Haldane desenvolviam a teoria de que o oxigênio alcançaria o capilar através da secreção alveolar, portanto, de forma ativa. Enquanto que Marie Krogh e, posteriormente, Barcroft estudavam a teoria da difusão passiva dos gases entre os alvéolos e os capilares. Assim, um modelo experimental foi desenvolvido por Krogh para confirmá-la. Utilizando o monóxido de carbono e não o oxigênio como gás a ser difundido, porque naquela época já se conhecia a difusão passiva desse pela membrana alveolar, Krogh conseguiu provar a sua hipótese de difusão simples dos gases (1).

Após este período de idéias diferentes, o mé-

do da capacidade de difusão do monóxido de carbono foi posto em plano secundário no estudo das alterações fisiopatológicas do pulmão, por aproximadamente trinta anos. Mas, na década de cinquenta, começaram a emergir estudos utilizando-o para o diagnóstico das doenças pulmonares. Desde então, houve aprimoramento na realização do exame e maior compreensão do seu significado (1).

2. BASES FISIOLÓGICAS DA DIFUSÃO DOS GASES

2.1. Propriedades Físicas

A difusão passiva do gás é feita de uma região com alta concentração para outra de baixa concentração deste gás, portanto, quando existir diferença de concentrações. A solubilidade do gás no

(1) Professor Assistente de Pneumologia e Tisiologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

(2) Professor Titular de Pneumologia e Tisiologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Membro Titular da Academia Nacional de Medicina.

Endereço para correspondência: Rua Mário Pederneiras, 10/121 - Humaitá - Rio de Janeiro - RJ - CEP 22261-020.

Artigo recebido para publicação no dia 15/01/1998 e aceito no dia 14/02/1998, após revisão.

meio do qual está sendo realizada a difusão e o seu coeficiente de difusão são denominados propriedades físicas do gás; a espessura da membrana alvéolo-capilar e a extensão da superfície alveolar são referidas como propriedades físicas da membrana. Deste modo, todas estas variáveis são inter-relacionadas constantemente durante a passagem do gás pela membrana alvéolo-capilar (2). Figura 1.

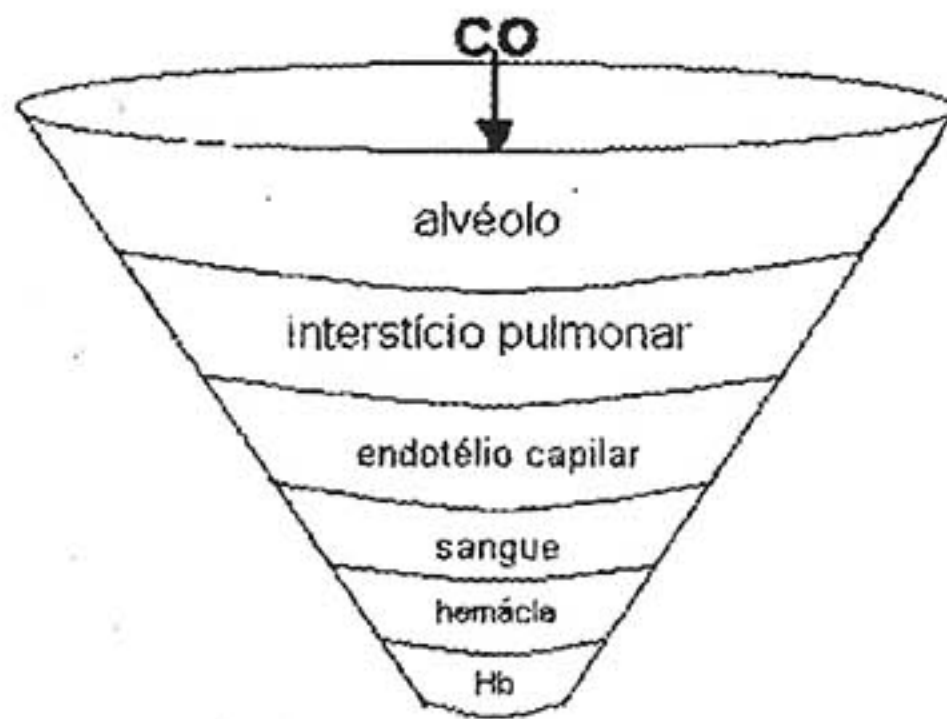


Figura 1. Representação esquemática da difusão dos gases

O aumento da superfície (área) de troca gasosa, da solubilidade, do coeficiente de difusão e do gradiente de pressão parcial do gás são diretamente proporcionais à difusão, enquanto a espessura da membrana alvéolo-capilar se correlaciona inversamente com ela (3).

$$V_x(t) = \frac{A \cdot k_x \cdot \alpha_x [P_{Ax}(t) - P_{Cx}(t)]}{h}$$

$V_x(t)$ = Difusão do gás através da barreira alvéolo-capilar pulmonar

A = área de superfície pulmonar
 k_x = coeficiente de difusão do gás
 α_x = solubilidade do gás

$P_{Ax}(t)$ = pressão parcial do gás no alvéolo em determinado tempo

$P_{Cx}(t)$ = pressão parcial do gás no capilar pulmonar em determinado tempo

h = espessura da membrana alvéolo-capilar pulmonar

2.2. Propriedades Químicas do Monóxido de Carbono

O monóxido de carbono (CO) se aproxima da solubilidade e do peso molecular do oxigênio, além de interagir no mesmo sítio, com reversibilidade, na hemoglobina (Hb). A afinidade do CO com a Hb é maior do que a existente entre O₂ e a Hb. Isto se deve ao fator de Haldane.

$\frac{COHb}{O_2Hb} = M \frac{PCO}{PO_2}$ COHb = Carboxihemoglobina
 O₂Hb = Oxihemoglobina

PO₂ = Pressão parcial de oxigênio

PCO = Pressão parcial de monóxido de carbono

M = constante de Haldane (entre 200 - 250)

O fator de Haldane é determinado pela razão da associação e dissociação do CO com um composto intermediário de O₂ e Hb, Hb₄O₆. A dissociação do CO é relativamente constante, mas a associação deste com a Hb é lábil, porque vários parâmetros podem modificá-la, como a temperatura, o pH e a concentração de dióxido de carbono (4).

2.3. Determinantes da Capacidade de Difusão ao Monóxido de Carbono

O monóxido de carbono é um gás que é prontamente transferido do alvéolo à hemoglobina, no leito capilar pulmonar. Esta transferência (transporte) é diretamente proporcional ao gradiente de pressão alveolar e arterial do CO e de sua condutância (3).

$$VCO = (PACO - PaCO) \times DLCO$$

VCO = Captação de monóxido de carbono

PACO = pressão alveolar de monóxido de carbono

DLCO = capacidade de difusão do monóxido de carbono

Como o monóxido de carbono se liga fortemente à hemoglobina, a PaCO é virtualmente zero em condições normais, então a fórmula se simplifica:

$$VCO = PACO \times DLCO$$

A condutância pode ser dividida, para fins práticos, em duas: a primeira que corresponde ao transporte do gás alveolar através do alvéolo, interstício, leito capilar e sangue. A segunda corresponde à ligação dentro da hemácia com a hemoglobina. Estas duas condutâncias são referidas como capacidade de difusão da membrana (D_m) e de reação CO-Hb (ΘV_c , sendo que Θ é a capacidade de obter um gás por unidade de tempo e V_c é o fluxo de sangue no leito capilar).

A representação da condutância total é a soma da capacidade de difusão da membrana e da reação CO-Hb.

$$\frac{1}{DLCO} = \frac{1}{D_m} + \frac{1}{\Theta V_c}$$

Estudos recentes de análise morfométrica, tanto de D_m como de V_c, têm demonstrado que a condutância de D_m é muito elevada, assim a principal resistência ao transporte de CO deve ser

exercida pelo do volume sangüíneo capilar (Vc). Isto significa que a capacidade de difusão ao monóxido de carbono se altera em decorrência, principalmente, do volume sangüíneo capilar. Então, alterações posturais podem apresentar valores diferentes em até 30 %, o exercício pode elevar a DLCO em até duas vezes e as doenças que modificam a distribuição do volume sangüíneo são determinantes mais importantes da diminuição da DLCO do que as de origem estrutural pulmonar (5,6).

3. MEDIDA DA DIFUSÃO

Podem-se utilizar três gases para conhecer a capacidade de difusão. São eles: o monóxido de carbono (utilizado quase que exclusivamente), o oxigênio e o óxido nítrico (NO).

A medida da capacidade de difusão de oxigênio (DLO₂) é extremamente complexa, mas de boa reprodutibilidade quando se utiliza o método de Riley e Lilienthal. Desta forma, este método não é utilizado na prática (4).

O óxido nítrico será, possivelmente, o grande avanço neste campo do estudo da difusão, devido à sua rápida ligação e lenta dissociação com a hemoglobina. Além disso, não existe interferência da pressão parcial de oxigênio na ligação com a hemoglobina, fato que ocorre no caso do CO. Em consequência disto, seria o exame ótimo para se medir a capacidade de difusão do gás através da membrana alvéolo-capilar pulmonar, porque seria independente do volume sangüíneo e da reação com a hemoglobina. Isto foi verificado quando se realizou exames de capacidade de difusão ao óxido nítrico (DLNO) e DLCO com as mesmas pessoas. Neste trabalho foi verificado que o exame feito com NO obtinha valores de 3 a 5 vezes superiores aos encontrados com o uso de CO. Deste modo, sabendo-se que as características físicas do NO e CO são semelhantes, exceto pela reação com a hemoglobina, isto permitirá a medida mais fiel da Dm e do Vc. Outras considerações devem ser feitas, como o menor tempo de exame, a necessidade de baixas concentrações de NO e a alta reprodutibilidade do método proposto por Borland. Todavia, algumas desvantagens são verificadas: primeiro, o NO se liga a outros receptores, além da Hb, e a segunda, que ocorre produção pulmonar e nos seios nasais de NO, podendo interferir no estudo da DLNO (7).

Atualmente, o monóxido de carbono é o gás quase que exclusivamente utilizado para verificar a

capacidade de difusão. Através de várias técnicas pode-se obter a capacidade da difusão pelo CO. Destas, a que se destaca é a realizada pelo método da respiração única. Outras, como a da re-respiração e do estado de equilíbrio são pouco difundidas e utilizadas.

A técnica do estado de equilíbrio requer que o paciente respire por tempo de 1 a 2 minutos em ambiente com concentração fixa de CO e, depois, o gás expirado é coletado por 1 minuto. Durante o período do exame, a concentração de CO baixa, até que se alcance equilíbrio entre CO inspirado e expirado. Depois, se determina a diferença entre a concentração inicial e a final de CO. Após este cálculo, utiliza-se a ventilação minuto na determinar da DLCO. O exame pode ser realizado durante o exercício, o que não é possível nos outros métodos, e em crianças menores. Entretanto, o exame é prolongado e há dificuldade de estimar a PACO e PaCO, além da necessidade da realização de hemogaçometria arterial (8).

O método da re-respiração permite melhorar a mistura de gás (CO) dentro dos pulmões, mas necessita de maior sofisticação do analisador deste, porque precisa determinar rapidamente o valor da concentração do CO, além de ser um exame que requer cooperação adicional do paciente.

3.1. Método da respiração única (Pausa respiratória) com CO

O cálculo de DLCO pela respiração única é realizado através da seguinte fórmula:

$$DLCO = \frac{\ln \left(\frac{CO_0}{CO_t} \right) \times k \times VA \times Pb}{\Delta t}$$

CO₀ = concentração inicial de CO no espaço alveolar, em tempo zero

CO_t = concentração final de CO no espaço alveolar

VA = volume alveolar

k = constante igual a 0,89143

Δt = variação tempo da capacidade de difusão

Pb = pressão barométrica

3.1.1. Medida do volume pulmonar

A determinação do volume alveolar pode ser feita, através de um gás traçador inerte (hélio ou metano) pela seguinte equação:

$$VA = (Vi - VEM) \times \frac{(Tri)}{(Trt)}$$

- VA = volume alveolar
- Vi = volume inspirado
- VEM = volume de ar no espaço morto
- (Tri) = concentração inicial do gás traçador
- (TRt) = concentração do traçador no tempo t

Como a pausa inspiratória é de somente 10 segundos, o gás traçador inerte pode não se distribuir de forma adequada no pulmão de doentes com obstrução severa e, assim, os valores do volume alveolar serão menores. Em tais situações, a Sociedade Torácica Americana (ATS) julga melhor utilizar o volume alveolar medido pela pletismografia ou pelo método da diluição de gás (9,10).

3.1.2. Volume inspirado

Alguns trabalhos sugerem que o aumento do volume inspirado, aumentaria a DLCO. Todavia, outros trabalhos demonstram que este acréscimo é pequeno. Para padronização do exame, a ATS considera como volume inspirado adequado aquele superior a 90% da capacidade vital (9).

3.1.3. Medida do CO

É realizada através de analisadores de CO, que podem ser o espectômetro de massa, cromatografia de gás ou infravermelho (Figura 2).

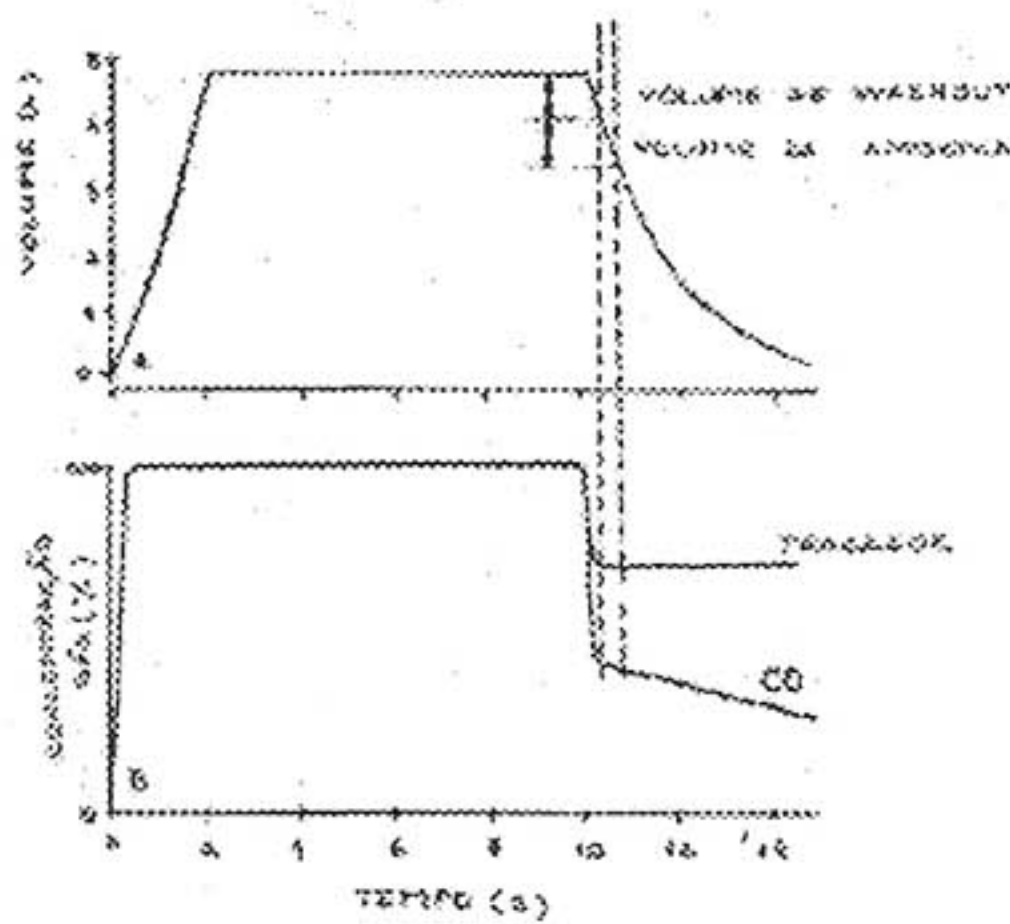


Figura 2. Método de aferição do Washout

$$CO_0 = (CO_i) \times \frac{(Trt)}{(Tri)}$$

A concentração final de CO é medida diretamente no gás expirado. As dificuldades são: a determinação do volume alveolar e o de washout. Este valor, segundo a ATS, se situa entre 750mL e 1L.

A medida da COt pode sofrer alterações dependendo da distribuição da ventilação pulmonar, concentração de CO no sangue (fumantes) e da concentração da hemoglobina.

A alta concentração de CO sangüíneo nos fumantes interferirá na difusão, bem como a baixa concentração de hemoglobina. Para melhorar, então, a interpretação da DLCO, deve-se medi-los.

Há equações para correção da hemoglobina, recomendadas pela ATS:

Homens:

$$DLCO \text{ corrigido} = (DLCO \text{ encontrado}) \times \frac{(10,22 + Hb)}{1,7 \times Hb}$$

Crianças menores 15 anos e mulheres:

$$DLCO \text{ corrigido} = (DLCO \text{ encontrado}) \times \frac{(9,38 + Hb)}{1,7 \times Hb}$$

3.1.4. Pausa inspiratória

A medida do Δt que representa o período de tempo no qual o CO encontra-se em contato com o leito capilar pulmonar é importante para que ocorra reprodutibilidade do exame e correta interpretação. Há três métodos: a) considerar o tempo desde o início da inspiração até o início da expiração (espaço morto). Este é o método clássico ou de Ogilvie. b) considerar o início a 70% do tempo inspiratório e o final a 50% da medida alveolar. Este é o método de Jones-Mead, preconizado pela ATS. c) considerar o início a 50% do tempo inspiratório e o término no final da expiração do espaço morto. Este método é o aconselhado pelo Projeto de Padronização Epidemiológico (*Epidemiologic Standardization Project*). Figura 3. Quadro 1.

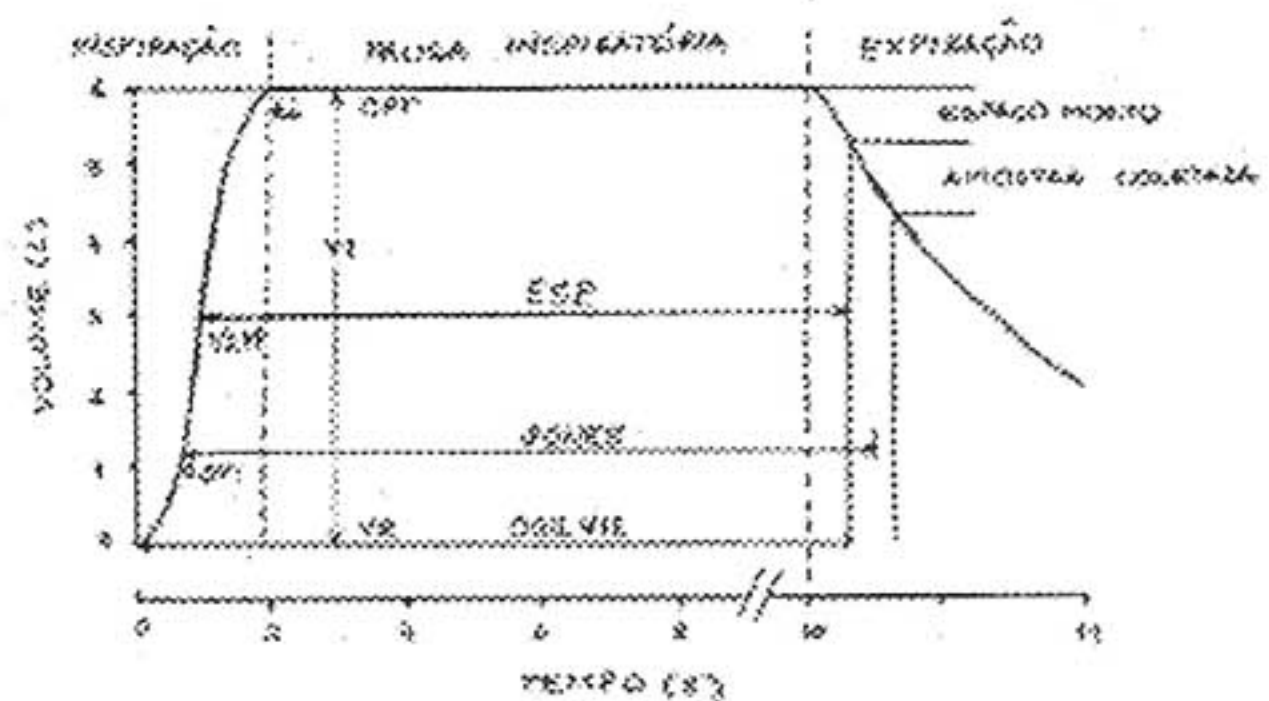


Figura 3. Métodos para determinar o tempo inspiratório

4. INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS DA DLCO

A medida da DLCO pelo método da respiração única pode estar reduzida nas DPOC, fibrose pulmonar idiopática, pneumectomia, restrição extrapulmonar, tromboembolismo pulmonar, anemia, insuficiência renal e hepática, mixedema e doenças do colágenos. Aumento da difusão ocorre nas síndromes hemorrágicas pulmonares, comunicações vasculares (*shunt*) esquerda-direita, e policitemia (1). Quadro 2.

5. CONSIDERAÇÕES CLÍNICAS ESPECIAIS

5.1. DLCO na Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA)

A DLCO é altamente sensível, porém, não é específica para se determinar doenças pulmonares na SIDA. Num trabalho realizado com 1294 portadores do HIV 1 (vírus de imunodeficiência humana 1) acompanhados por um curto período (3 a 12 meses), somente 64 apresentaram alteração da difusão, caracterizada pela diminuição de 20 % de DLCO em relação ao teórico. Nenhum destes pacientes possuía alterações clínicas ou broncoscópicas.

Portanto, os autores concluíram que somente a diminuição da difusão de CO sem alterações clínicas ou radiográficas compatíveis não ajudariam na investigação diagnóstica dos assintomáticos. Desta forma, não se deveria utilizar este exame para avaliação inicial na SIDA, e, sim, somente nos pacientes sintomáticos.

Nos pacientes com sintomas, principalmente os doentes pelo *Pneumocystis carinii* (PC), a DLCO é extremamente útil, porque pode demonstrar precocemente o bloqueio alvéolo-capilar produzido pela fixação do PC nos pneumócitos tipo 1(11).

5.2. Na sarcoidose pulmonar

Os pacientes com sarcoidose pulmonar no estágio I radiográfico somente apresentam testes de função pulmonar alterados 20% dos casos, nos demais estágios radiográficos a função pulmonar pode estar comprometida em até 70%.

A DLCO é um exame de utilidade restrita na sarcoidose, porque esta doença interfere pouco na troca gasosa. Nos estágios finais (fibrosantes) e na doença cística, a difusão se altera, pelo espessamento do interstício, correlacionando-se, assim, com a hipoxemia em repouso ou induzida pelo

Quadro 1. Resumo da recomendações da ATS e da ES.

Condições do examinado	Sentado e repouso por 10 minutos, de preferência com adequada broncodilatação e sem ter fumado ou ingerido álcool no dia
Volume inspirado	Maior que 90% da CV
Volume alveolar	Será sempre calculado
Volume expiratório não analisável	750ml a 1L. Com CV menor que 2L o volume será de 500mL
Tempo inspiratório	Até 4 segundos nos obstrutivos. De preferência menos que 2,5 segundos
Pausa inspiratória	9 a 11 segundos
Tempo de coleta expiratória	Menor que 3 segundos
Intervalos entre os exames	4 minutos
Números de exames	No mínimo 2, usando a média
Tempo efetivo de pausa inspiratória	Método de Jones-Mead

Quadro 2. Interpretação da DLCO, nas doenças.

Doenças	DLCO	kCO
DPOC	diminuída	diminuído
Enfisema	diminuída	diminuído
Asma	diminuída ou aumentada	aumentado
Sarcoidose	diminuída	-
pneumectomia	diminuída	aumentado
doenças vasculares pulmonares	diminuída	diminuído
edema pulmonar	diminuída	diminuído
mixedema	diminuído	diminuído
policitemia	aumentada	aumentado
anemia	diminuída	diminuído
doença da válvula mitral	diminuída	diminuído
Shunt direita esquerdo	diminuída	diminuído
Shunt esquerdo-direito	aumentada	aumentado
insuficiência renal	diminuída	diminuído
cirrose hepática	diminuída	diminuído
Doenças do colágeno	diminuída	diminuído
restrições extra-pulmonares (fraqueza muscular, deformidade esquelética, doença pleural)	diminuída	aumentado
hemorragias pulmonares	aumentada	aumentado

exercício. Mesmo existindo infiltrado pulmonar, visualizado pela radiografia de tórax, a alteração da difusão ocorre somente em 1/3 dos pacientes. Portanto, além de não fornecer o diagnóstico precoce da doença, adiciona-se a imprecisa correlação da severidade anatomopatológica (12).

5.3. Fibrose pulmonar idiopática

A fibrose pulmonar idiopática (FPI) promove a diminuição progressiva dos volumes pulmonares, espessamento intersticial e, também, a desestruturação da arquitetura broncovascular, conforme progressão da doença. Portanto, a capacidade de difusão do monóxido de carbono possui utilidade para realização do diagnóstico precoce, como também, para graduar a severidade e acompanhar a evolução do tratamento, já que esta não distingue a alveolite neutrofílica permanente da fibrose. Assim, pode ocorrer melhora da DLCO com o tratamento. A DLCO pode estar reduzida mesmo com volumes pulmonares normais. Quando esta for menor que 45% do valor de refe-

rência, a taxa de mortalidade em três anos é superior a 50%. Também foi verificado que a sua correlação com a gravidade da FPI é maior quando utilizado somente o critério do valor da DLCO, sem correção pelo volume pulmonar (13).

5.4. Enfisema e asma

Uma das formas primárias de distinguir asma de DPOC é através da utilização da DLCO. Nos asmáticos, em geral, a DLCO está normal. Porém, nos casos graves de asma, devido ao remodelamento brônquico persistente, a fibrose pulmonar começará a existir. Desta forma, a DLCO poderá diminuir, assemelhando-se com o que ocorre nos pacientes com DPOC, especialmente nos enfisematosos (14).

5.5. Avaliação pré-operatória de ressecção pulmonar

A utilização da DLCO para a avaliação de ressecção pulmonar poderá ser feita nos casos em que o VEF1 for menor que 2L ou 60% do valor de refe-

rência. Num estudo retrospectivo de 237 pacientes que foram submetidos à ressecção pulmonar (lobectomia, bilobectomia, pneumonectomia), a DLCO foi o melhor parâmetro para determinação da mortalidade. Quando menor que 60% do valor previsto, a taxa de mortalidade era próxima de 25% no pós-operatório. Estes resultados não foram reproduzíveis em outros trabalhos, possivelmente pela ausência de correção da DLCO pela hemoglobina e pelo volume pulmonar (15,16).

CONCLUSÃO

A DLCO, a ergoespirometria e a hemogasometria são métodos utilizados para o diagnóstico precoce das doenças que interferem com a transferência gasosa pela membrana alvéolo-capilar pulmonar. Destes, a hemogasometria arterial é a mais utilizada, porém com o modernização dos aparelhos nas provas de função respiratória, este exame complexo, DLCO, retornou a ser feito em escalas maiores, e é, atualmente, realizado com frequência para o diagnóstico e acompanhamento das doenças intersticiais pulmonares e na avaliação pré-operatória.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1-Gilbson GJ. Tests of gas exchange function In: Gibson GJ. Clinical of tests of respiratory function. 2nd. London: Chapman & Hall Medical, 1996, 58-91.
- 2-King TKC, Briscoe WA. Bohn integral isopleths in the study of blood gas exchange in the lung. J Appl Physiol 1967;22:652-674.
- 3-Klocke RA. Diffusion, chemical, reactions involving respiratory gases and diffusing capacity. In: Fishman AP. Pulmonary diseases and disorders. 3rd. USA: Internation Edition 1998;1:153-202.
- 4-Cotes JE. Exchange of gas in the lung. In: Cotes JE. Lung function assessment and application in medicine. 5th. Oxford: Blackwell Scientific 1993: 263-298.
- 5-Guenard H, Varena N, Vaida P. Determination of lung capillary blood volume and membrane diffusing capacity by the measurements of NO and CO transfer. Respir Physiol 1987;70:113-120.
- 6-Kimberly B, Nejadnik B, Geraud, G et al. Nasal contribution to exhaled nitric oxide at rest and during breathholding in humans. Am J Respir Crit Care Med 1996;153:829-836.
- 7-Cotes JE. Measurement of transfer factor and its subdivisions. In: Cotes JE. Lung function assessment and application in medicine. 5th. Oxford: Blackwell Scientific, 1993: 263-298.
- 8-Rodarte JR, Hyatt RE, Westbrook PR. Determination of lung volume by single and multiple breath nitrogen washout. Am Ver Resp Dis 1976;114:131-136.
- 9-American Thoracic Society. Single-breath carbon monoxide diffusing capacity. Am J Respir Crit Care Med 1995;152: 2185-2198.
- 10-European Respiratory Society. Standardization of the measurement of transfer factor. Eur Respir J 1993; 6 (suppl 16): 41-52.
- 11-Kvale JA, Rosen MJ, Hopewell PC et al. A decline in pulmonary diffusing capacity does not indicate opportunistic lung disease in asymptomatic persons infected with the human immunodeficiency virus. Am Rev Respir Dis 1993; 318:589-593.
- 12-Lynch JP, Kazerooni EA, Gay SE. Pulmonary sarcoidosis. In: Sharma OM. Clinics in chest medicine. Sarcoidosis. Philadelphia W.B. Saunders, 1997;18(4):741-754.
- 13-Chinet T, Jaubert F, Dusser D et al. Effects of inflammation and fibrosis on pulmonary function in diffuse lung fibrosis. Thorax 1990;45:675-678.
- 14-American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients wit chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. Am J Respir Crit Care Med 1995;152: S78-S121.
- 15-Ferguson MK, Little L, Rizzo L et al. Diffusing capacity predicts morbidity and mortality after pulmonary resection. J Thorac Cardiovasc Surg 1988; 96:894-900.
- 16-Markos J, Mullan BP, Hillman DR et al. Preoperativa assessment as a predictor of mortality and morbidity after lung resection. Am Ver Respir Dis 1989;139:902-910.

MucoFlux[®]

carbocisteína

**Liberdade
de expressão
para as
vias
aéreas.**

***Pode ser prescrito
para diabéticos***

***Possui maior ação
fluidificante***

***Auxilia a reativação do
transporte mucociliar***

***Embalagem plástica com
tampa de rosca***

Xarope Pediátrico
Sabor Cereja

Xarope Adulto
Sabor Tutti-Frutti



MERCK

Merck S.A. Indústrias Químicas
Estrada dos Bandeirantes, 1099
22710-571 - Rio de Janeiro - RJ

Imunoterapia na Asma

João Negreiros Tebyriçá (1)
Cláudia Nahuis Tebyriçá (2)

RESUMO

Os autores fazem uma revisão atualizada sobre a imunoterapia específica com alérgenos no tratamento da asma brônquica. Apresentam uma revisão da literatura quanto aos estudos de eficácia da imunoterapia na asma alérgica sazonal e perene. A asma brônquica é apresentada como uma doença inflamatória caracterizada por um infiltrado celular eosinofílico regulado por citocinas secretadas por células CD4 do tipo TH2. Avaliam os recentes trabalhos que demonstram uma atividade da imunoterapia sobre as reações alérgicas mediadas pela IgE induzindo um desvio da resposta imunológica CD4 do tipo TH2, com secreção de interleucina (IL)-4 e IL-5, para um padrão TH1, com secreção de interferon-gama. Discutem, finalmente, as indicações clínicas da imunoterapia na asma baseadas nos recentes consensos, bem como seus efeitos colaterais e riscos, apresentando as condutas recomendadas nestas situações. Em conclusão, a imunoterapia específica com alérgenos está indicada em pacientes selecionados com asma brônquica sendo uma opção terapêutica capaz de afetar o curso natural da doença.

ABSTRACT

The authors make a current review about allergen specific immunotherapy in the management of bronchial asthma. They present a literature review on the clinical efficacy of immunotherapy on seasonal and perennial asthma. Bronchial asthma is presented as a chronic inflammatory disease characterized by an eosinophilic cellular infiltrate regulated by cytokines secreted by CD4 Tcells of the TH2 sub-type. Recent reports demonstrate an effect of immunotherapy on IgE mediated allergic reactions inducing a shifting of the immunological response from a TH2-type with interleukin (IL)-4 and IL-5 secretion to a TH 1-type with interferon-gamma secretion. Finally, clinical indications of immunotherapy on bronchial asthma are discussed based on recent guidelines and their risks and collateral effects are analyzed. In conclusion, allergen specific immunotherapy is indicated in selected patients with bronchial asthma being a therapeutical tool that would affect the natural course of the disease.

Palavras-chaves: asma brônquica; imunoterapia.

Key-words: Asthma; Immunotherapy.

Pulmão-RJ 1998; 7(1): 17-23

INTRODUÇÃO

Em recente debate durante o IV Congresso de Pneumologia e Tisiologia do Rio de Janeiro tivemos a oportunidade ímpar de participar de um debate, mantido em alto nível científico, sobre o tema apaixonante e controverso de qual seja o papel

atual da imunoterapia específica com alérgenos no manuseio da asma brônquica.

Visando contribuir para uma discussão mais aprofundada sobre este tema é que nos propusemos a fazer a seguinte revisão. Mais do que uma posição pessoal, procuraremos abordar o problema à

1- Prof. Livre-docente em Alergia e Imunologia da UNI-RIO. Prof. Adjunto do Curso de Alergia e Imunologia do Instituto de Pós-Graduação Médica Carlos Chagas. Prof. Associado do Curso de Alergia e Imunologia da Escola Médica de Pós-Graduação da PUC-RJ.

2- Prof. Assistente do Curso de Alergia e Imunologia da Escola Médica de Pós-Graduação da PUC-RJ.

Endereço para correspondência: Rua Visconde de Pirajá, 595 sala 1304 Ipanema - 22410-003 - Rio de Janeiro - RJ - Brasil.

Artigo recebido para publicação no dia 17/02/1998 e aceito no dia 04/03/1998, após revisão.

luz dos recentes trabalhos científicos publicados na tentativa de facilitar a discussão sobre os diferentes tópicos de modo que se possam obter algumas conclusões.

Na verdade, se analisarmos historicamente, a controvérsia sobre o uso de vacinas para o tratamento das doenças alérgicas tem-se atenuado ao longo do tempo, à medida que o empirismo inicial foi sendo substituído pelas evidências estatísticas obtidas por estudos duplo-cego com grupos controle e que se tem aprofundado o conhecimento sobre os mecanismos imunológicos subjacentes às reações de hipersensibilidade.

A controvérsia maior, atualmente, reside na questão de qual seria o papel da imunoterapia específica no tratamento das alergias respiratórias, mais particularmente da asma brônquica, em vista do arsenal terapêutico que se dispõe, e, se definida esta utilidade, que tipo de pacientes seriam elegíveis para esta modalidade de tratamento.

Discutiremos, no presente trabalho, os diversos estudos clínicos publicados sobre a eficácia da imunoterapia na asma, bem como procuraremos fazer uma síntese atualizada sobre as alterações imunológicas que ocorrem com a imunoterapia e que poderiam estar relacionadas com a sua ação terapêutica.

EFICÁCIA DA IMUNOTERAPIA

A Imunoterapia com alérgenos pode ser definida como a administração repetida de um alérgeno específico a um paciente com uma condição clínica mediada por IgE com o objetivo de proteger contra os sintomas alérgicos e as reações inflamatórias associadas à exposição natural a estes alérgenos (1).

Embora o tratamento com vacinas tenha sido introduzido em 1911 (2), os estudos controlados para avaliar a eficácia da imunoterapia com alérgenos só começaram a ser desenvolvidos quase cinco décadas após a sua introdução. O primeiro estudo duplo-cego controlado foi publicado por Bruun (3), em 1949, que tratou 100 pacientes asmáticos com extrato de poeira domiciliar ou placebo pelo período de dois anos e observou uma resposta clínica positiva no grupo tratado. Em 1954, Frankland e Augustin demonstraram a diferença de resultados clínicos da imunoterapia com pólen de gramíneas em pacientes adultos e pediátricos portadores de rinite e asma sazonal (4).

Desde então, diversos trabalhos foram publicados com o objetivo de verificar a eficácia da imunoterapia específica nas diferentes situações clínicas. Um painel conjunto de especialistas da Academia Americana e do Colégio Americano de Alergia, Asma e Imunologia reuniu-se recentemente para desenvolver normas de orientação prática para imunoterapia e concluiu que os estudos controlados já publicados demonstravam que a imunoterapia com alérgenos pode ser considerada efetiva em pacientes portadores de rinite ou conjuntivite alérgicas, asma alérgica e nos casos de hipersensibilidade imediata a picada de insetos (1).

Apesar da recomendação dos especialistas americanos ser uma conclusão de peso científico e baseada em extensas revisões da literatura (5-8), o estudo da eficácia da imunoterapia na asma alérgica, devido às suas particularidades, merece uma consideração mais detalhada. Entre as diversas dificuldades encontradas na realização destes ensaios clínicos, destacamos o seguinte:

A asma alérgica tem um curso clínico variável e seu diagnóstico definitivo nem sempre é fácil: múltiplos fatores além de alergia podem afetar o paciente asmático e confundir os resultados dos estudos: a maioria dos ensaios de imunoterapia utiliza apenas um alérgeno enquanto muitos asmáticos são polissensibilizados a vários alérgenos; é difícil recrutar pacientes com asma de similar gravidade e o mesmo perfil de sensibilidade para um grupo controle adequado; o problema da padronização de extratos ainda não é uma questão totalmente resolvida, embora atualmente já se obtenha uma razoável uniformidade de potência entre os diversos lotes produzidos; e, finalmente, só recentemente surgiram estudos controlados cujos resultados se basearam no índice de escore sintomático, em medidas objetivas de função pulmonar e na necessidade do uso de medicações de resgate e/ou visitas a unidades de emergência.

Assim, um estudo clínico apropriado sobre imunoterapia na asma deve levar em consideração estas dificuldades e selecionar um grupo de pacientes com asma de igual gravidade e similar perfil de sensibilidade; distribuir os indivíduos de modo duplo-cego randomizado entre grupo com tratamento ativo e grupo placebo; utilizar extratos padronizados que possam ser comparados com outros estudos e em dose suficiente para se obter um efeito imunológico; utilizar parâmetros clínicos e laboratoriais que incluam

índices de resposta clínica e imunológica sensíveis e objetivos; e, finalmente, fazer uma competente análise estatística dos dados.

Lockey e Fox (6) apresentaram uma revisão de 51 estudos sobre imunoterapia na asma, a que obedeceram aos critérios acima mencionados. Destes, 42 demonstraram significativa melhora clínica da asma com o uso de vacinas específicas, enquanto em nove não houve diferença estatística entre o grupo que recebeu medicação ativa e o grupo controle. Vinte e três demonstraram uma significativa diminuição na reatividade brônquica específica ao antígeno através de testes de broncoprovocação, enquanto que, nos ensaios em que houve medida de parâmetros imunológicos, 16 demonstraram um aumento de IgG específica para o antígeno.

A eficácia clínica da imunoterapia na asma foi reexaminada por Abramson e col. (9) num recente estudo. Eles pesquisaram, via MEDLINE, a literatura sobre imunoterapia publicada no período de 1966 e 1990 e encontraram 20 estudos duplo-cego placebo-controlados com imunoterapia específica que foram considerados cientificamente adequados. Através de uma meta-análise destas 20 publicações em conjunto, empregando métodos estritamente estatísticos, os autores confirmaram um efeito benéfico da imunoterapia na asma em relação ao placebo quanto ao escore sintomático, quanto à diminuição do uso de medicamentos e na reatividade brônquica (9). Entretanto, a melhora na função respiratória foi apenas discreta.

No Brasil, diversos estudos têm documentado a importância dos ácaros da poeira domiciliar como o principal aero-alérgeno causador de asma e rinite alérgicas em nosso meio (10,11). Daí, a importância para nós da avaliação, em particular, de estudos de imunoterapia com extratos de ácaros. As espécies de ácaros mais importantes no Brasil são o *Dermatophagoides pteronissimus* (Dp) e *Blomia thropicalis* (11). Esta última, só recentemente tem sido estudada e, devido à ausência de extratos padronizados desta espécie de ácaro, somente temos trabalhos publicados que avaliam a eficácia da imunoterapia na asma utilizando extratos de Dp.

Warner e col. (12) estudaram crianças asmáticas, entre 5-14 anos, sensíveis ao Dp. Após 1-2 anos de imunoterapia com ácaros ou placebo, observaram melhora clínica medida por escore sintomático no grupo que recebeu tratamento ativo em relação ao grupo controle. A função pulmonar melhorou igualmente nos dois grupos. Entretanto, o mais

importante achado destes pesquisadores foi que, após a imunoterapia, houve redução e até mesmo abolição total da reação de fase tardia no teste de provocação brônquica com o antígeno em 10 das 22 crianças tratadas, contra apenas em uma das 24 crianças do grupo placebo.

Bonifazi e Biló, numa revisão mais recente (7), avaliaram 12 trabalhos da literatura sobre imunoterapia com extratos de ácaros em pacientes asmáticos. Destes, sete demonstraram uma redução significativa dos sintomas e do uso de medicamentos com a imunoterapia, quatro não mostraram resultados significantes entre os dois grupos e um só avaliou alterações imunológicas.

Bousquet e col. (13) procuraram identificar entre asmáticos sensíveis ao Dp qual o grupo de pacientes que melhor respondia à imunoterapia específica. Observaram 258 pacientes num estudo controlado pelo período de um ano. Cento e cinquenta e oito pacientes receberam injeções de alérgenos e os outros cem formaram o grupo controle. As crianças asmáticas tiveram melhor resultado do que os adultos e aqueles que tinham intolerância a aspirina e/ou sinusite crônica não melhoraram com a vacina. Além disso, os pacientes que apresentavam evidências de alterações irreversíveis nas vias aéreas, ou seja, Volume Expiratório Forçado em 1 segundo (VEF 1) <70% do normal após terapia farmacológica adequada, não se beneficiaram com a imunoterapia.

Num trabalho recente que causou muita polêmica, inclusive na imprensa leiga, Adkinson e col. (14) estudaram um grupo de 200 crianças alérgicas, com múltipla sensibilização e com asma grave a moderada. Todas as crianças requeriam medicação diária para controle sintomático e foram colocadas num rigoroso período de estabilização dos sintomas que durou de 7 a 18 meses conforme cada caso. Então foi iniciada imunoterapia num grupo e placebo em outro. Ao final de mais 18 meses de tratamento, não foi observado um efeito adicional da imunoterapia sobre o tratamento medicamentoso, que incluía corticóides orais e inalados, associado a um rigoroso controle ambiental.

Estes dados, vistos em conjunto, nos levam a concluir que a imunoterapia é certamente benéfica num determinado grupo de pacientes asmáticos, enquanto que em outros o benefício é pouco ou até nenhum. O mais importante será selecionar adequadamente o tipo de paciente que se beneficiará com este tratamento e em que fase da doença

asmática este tipo de terapia estaria mais indicado. Além disso, seria muito útil avaliar se a imunoterapia seria capaz de promover alguma alteração na imunopatologia da asma alérgica que resultasse em benefício consistente para o paciente.

IMUNOPATOGENIA DA ASMA

Apesar da eosinofilia no sangue e no escarro ser uma característica dos pacientes asmáticos conhecida há muito tempo, somente nas duas últimas décadas o conceito de asma como doença inflamatória crônica recebeu um reconhecimento universal. Esta inflamação é muito específica e diferente daquela encontrada em outras doenças pulmonares inflamatórias, como a sarcoidose ou as pneumonites de hipersensibilidade. Reed em 1986 resumiu a patologia característica da asma definindo-a como uma bronquite crônica eosinofílica descamativa (15).

Este infiltrado eosinofílico é comum a todo indivíduo com asma, seja de causa alérgica ou intrínseca, e exerce um papel central na inflamação crônica observada nestes pacientes (16). Os eosinófilos estão presentes no epitélio brônquico não só nos casos de asma grave, mas também podem ser evidenciados por biópsia brônquica na asma leve assintomática. Eles possuem grânulos que contêm proteínas, tais como a proteína básica principal e a peroxidase, que são tóxicas para o epitélio respiratório (16).

O recrutamento dos eosinófilos para as vias aéreas, e sua ativação, é controlado pelas citocinas, principalmente pelo fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF), pela interleucina (IL) -3 e IL-5 (17).

Estudos em lavado broncoalveolar e de biópsia brônquica demonstraram que há uma relação entre o número de linfócitos T CD4 ativados e o número de eosinófilos e que ambos se correlacionam com a gravidade da doença (18). Estes linfócitos CD4 são predominantemente do subtipo TH2 caracterizados pela secreção das citocinas IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 e GM-CSF (18). A IL-4 estimula o crescimento de linfócitos B, induzindo a secreção de IgE e IgG4, e também tem a capacidade de induzir a proliferação e diferenciação de células T não comprometidas em direção ao fenótipo TH2 (19).

Em contraposição aos linfócitos T "helper" do tipo TH2, os linfócitos CD4 podem sofrer diferenciação para o fenótipo TH1, caracterizado pela secreção de IL-2, fator de necrose tumoral (TNF)-beta e

interferon (IFN)-gama. Este subtipo é o responsável pela resposta de imunidade celular e pelas reações de hipersensibilidade tardia como ocorre na dermatite de contato e na hipersensibilidade tuberculínica (19).

As células humanas do tipo TH1 e TH2 diferem entre si não só pela produção de citocinas como também por sua resposta a estas. O principal determinante para a diferenciação em TH2 é a IL-4. Esta citocina, juntamente com a IL-10, também tem uma ação diretamente antagônica inibindo a produção de IFN-gama pelas células TH1.

Recentemente foi estabelecido o papel da IL-12 na diferenciação das células TH1. Esta é uma citocina produzida pelos macrófagos e linfócitos B que tem a capacidade de induzir a diferenciação de linfócitos TH0, não comprometidos, em células TH1 com aumento da produção de IFN-gama (20). A produção aumentada de IFN-gama, por sua vez, também antagoniza uma série de efeitos da IL-4 tais como a produção de IgE e IgG4, pelos B linfócitos (19).

Na asma atópica, o infiltrado eosinofílico-linfocitário se inicia pela reação alérgica mediada pela IgE. Estes indivíduos têm a capacidade de produzir níveis elevados de IgE específica em resposta a alérgenos ambientais. Após a exposição a estes alérgenos, os pacientes atópicos apresentam uma reação imediata, mediada pela IgE, caracterizada pela liberação de mediadores dos mastócitos, tais como histamina e triptase. Este fenômeno ocorre em 15-30 minutos após a exposição e regride dentro de 30-90 minutos. Três a quatro horas depois, aparece uma intensa reação inflamatória denominada reação de fase tardia. Nesta fase, o infiltrado celular predominante é de eosinófilos, células mononucleares e neutrófilos em menor extensão. O acúmulo de neutrófilos e eosinófilos atinge seu pico em 6-8 horas. Vinte e quatro a 48 horas depois o infiltrado celular consiste, predominantemente, de células T e monócitos/macrófagos (19). Estas células T expressam ARN-mensageiro (RNA-m) para IL-4, IL-5 e GM-CSF e não apresentam RNA-m para IFN-gama, caracterizando um infiltrado do tipo TH2.

ALTERAÇÕES IMUNOLÓGICAS DA IMUNOTERAPIA

A imunoterapia com alérgenos em pacientes asmáticos promove uma série de alterações imunológicas nem sempre relacionadas diretamente

com a sua eficácia clínica. Entretanto, com os conhecimentos atuais sobre a imunopatogenia da asma foi possível desenvolver uma série de protocolos visando detectar possíveis efeitos da imunoterapia que correlacionassem a eficácia clínica com alterações sobre o processo inflamatório, em especial as reações de fase tardia e o infiltrado celular característico.

Entre as primeiras alterações imunológicas associadas à imunoterapia encontramos o aumento dos níveis de IgG específica ("de bloqueio"), o declínio gradual da IgE específica e a atenuação da elevação sazonal da IgE específica nos casos de alergia polínica (7,21,22). O aumento nos anticorpos IgG bloqueadores associado com a imunoterapia é um efeito dose-dependente (22). Com a continuidade da imunoterapia, os níveis de IgG específica ao alérgeno tendem a subir até se estabilizarem num platô (1,21).

Este aumento da IgG específica se deve principalmente à subclasse IgG4 (7) e os seus níveis não parecem se correlacionar diretamente com a melhora clínica do paciente asmático. Este parece ser mais um epi-fenômeno que apenas aponta que uma dose suficiente de antígeno está sendo utilizada do que um mecanismo imunológico responsável pela eficácia da imunoterapia (7,21).

O declínio da IgE específica ocorre a longo prazo na imunoterapia com alérgenos mas não chega, na maioria dos casos, a abolir totalmente a reatividade cutânea imediata (1).

A indução de tolerância em linfócitos T periféricos parece ser uma hipótese atraente para explicar a ação da imunoterapia. De fato, este parece ser o principal mecanismo imunológico associado à imunoterapia com peptídeos (23). Entretanto, embora tenha sido demonstrado que a imunoterapia com extratos totais de alérgenos também seja capaz de induzir o aumento de subpopulações de linfócitos T supressores, a correlação entre estas e a eficácia clínica é apenas modesta (1).

A redução da reatividade cutânea ao antígeno, imediata e tardia em pacientes com rinite ou asma submetidos à imunoterapia foi observada por diversos autores, algumas vezes ligadas à diminuição no escore sintomático ou no uso de medicações (7,24).

Mais ainda, a melhora clínica dos sintomas asmáticos após imunoterapia com alérgenos tem-se correlacionado com a atenuação da resposta de fase tardia após broncoprovocação específica com o antígeno (7,12,24). Sabe-se que a intensidade do aumento de reatividade brônquica inespecífica

que ocorre em asmáticos após provocação com alérgenos é proporcional à intensidade da resposta de fase tardia (25). Estes dados apontam, portanto, para um possível efeito antiinflamatório da imunoterapia na asma alérgica.

Embora não existam estudos com biópsia brônquica que possam comprovar uma atividade antiinflamatória da imunoterapia, alguns trabalhos recentes sugerem fortemente esta possibilidade. Rak e col.(26) demonstraram que em pacientes com asma sazonal por gramíneas houve redução do influxo de eosinófilos nas vias aéreas durante exposição sazonal natural após a imunoterapia. Outros autores demonstraram de maneira semelhante que a imunoterapia em pacientes asmáticos foi capaz de inibir a produção de fator quimiotático para eosinófilos pelas células mononucleares induzida pela exposição ao antígeno (27).

Trabalhos mais recentes têm demonstrado que a imunoterapia com alérgenos foi capaz de diminuir "in vitro" a resposta TH2 desviando para um padrão TH1, inibindo a produção de IL-4 e aumentando a produção de INF-gama pelas células mononucleares (28). Lack e col. do *National Jewish Center* do Colorado (29), estudaram as alterações imunológicas em 10 pacientes asmáticos alérgicos a ácaros e ao epitélio de gato que foram submetidos à "rush" imunoterapia apenas com extratos de ácaros. Em todos os indivíduos houve uma queda acentuada da reatividade cutânea e nasal específica para o ácaro sem alteração na reatividade ao epitélio de gato. Paralelamente, houve uma redução de relação CD4:CD8 em linfócitos periféricos com um aumento dos níveis de INF-gama e de células CD4 produtoras desta citocina. Estes achados demonstram que a imunoterapia foi capaz de induzir alterações específicas na resposta das células T ao antígeno provocando uma estimulação de células CD4 do tipo TH 1, produtoras de INF-gama, com conseqüente diminuição da reatividade cutânea e mucosa ao antígeno.

Durham, Hamid e col. (30) observaram que a imunoterapia com pólen de gramíneas em pacientes com rinite sazonal inibiu a reação nasal imediata e tardia ao teste de provocação com o alérgeno. Esta inibição estava associada com a diminuição do infiltrado local de eosinófilos ativados e de células CD4+. Além disso, houve um significativo aumento de células expressando RNA-m para INF-gama observando-se correlação entre o aumento de produção de INF-gama e melhora sintomática dos pacientes.

Em estudo subsequente através de biópsia cutânea em reação de fase tardia, este mesmo grupo foi capaz de demonstrar que a inibição da reação tardia causada pela imunoterapia se correlacionava com um aumento de células mononucleares produtoras de IL-12 (20). O aumento de células expressando RNAm para IL-12 se correlacionou com o aumento de células produtoras de IFN-gama (TH 1) e a diminuição de células produtoras de IL-4 (TH2).

Assim, uma imunoterapia com alérgenos bem sucedida parece ser capaz de inibir o recrutamento de linfócitos e eosinófilos na mucosa após exposição ao alérgeno possivelmente através de um mecanismo envolvendo uma ação indutora de células T CD4 do tipo TH1 pela IL-12 antagonizando a ação das células do tipo TH2 características da reação alérgica IgE mediada. Esta "troca" de infiltrado linfocitário do padrão TH2 para TH1 seria, em última análise, responsável pela diminuição da reação de fase tardia e pelo infiltrado eosinofílico correlacionando-se com a melhora clínica do paciente.

CONCLUSÃO

Em vista do acima exposto, pode-se concluir que a modalidade de imunoterapia com alérgenos para o tratamento da asma brônquica tem indicação restrita para determinados casos, mas está longe de ser uma forma de tratamento que simplesmente possa ser abandonada como algo inútil, uma vez que, quando bem indicada, ela tem a capacidade única de alterar a história natural de uma doença alérgica crônica modificando o padrão de resposta imunológica do indivíduo atópico.

Na asma, a imunoterapia pode ser considerada quando há relação clara e evidente entre os sintomas e exposição a um alérgeno inevitável ao qual o paciente é sensível, demonstrado por testes cutâneos ou laboratoriais. Os sintomas ocorrem durante todo o ano ou grande parte deste e exista dificuldade de controle dos sintomas com terapia farmacológica (*Guidelines for the diagnosis and management of asthma* - NAEPP - 1997) (31).

A sua eficácia clínica é tanto maior quanto mais precocemente se inicia o tratamento, pois na asma moderada e grave, em que já houve um remodelamento das vias aéreas, seus benefícios são consideravelmente reduzidos (13,14).

Entretanto, em crianças e adultos jovens, com asma alérgica iniciada a relativamente pouco tempo, a imunoterapia bem conduzida poderá induzir uma remissão duradoura do processo inflamatório,

tornando-se uma forma de tratamento mais prática, de fácil adesão, menos onerosa e que melhora de forma consistente a qualidade de vida do paciente.

É imperioso ressaltar, no entanto, que o tratamento com vacinas não é um procedimento isento de riscos, principalmente quando se empregam extratos cada vez mais purificados e concentrados, sendo assim uma terapêutica reservada a médicos treinados em reconhecer e tratar os sintomas adversos.

Uma reação local imediata ou tardia é comum e não representa maior risco desde que seja pequena (< 20 mm) e cuja duração seja inferior a 24-48 horas. Nestes casos pode-se manter a dose administrada, sem aumentá-la, até que ocorra um desaparecimento espontâneo da reação com a continuidade da imunoterapia.

As reações sistêmicas são definidas como sinais ou sintomas focais ou generalizados que ocorram distantes do local da injeção. A sua ocorrência deve levar obrigatoriamente a uma reconsideração sobre a necessidade de manutenção da imunoterapia (1).

Existem relatos de reações fatais com imunoterapia (32), mas estas, felizmente, são extremamente raras com um risco calculado menor do que 1 para 2 milhões de injeções o que é bem mais baixo do que o risco da penicilina, do contraste iodado e da própria asma.

Como princípios gerais de segurança deve-se incluir (1):

1. Ajustar a dose se houver reação local intensa.
2. Ajustar a dose ou suspender imunoterapia se houver reação sistêmica.
3. Usar extratos diluídos ao iniciar imunoterapia em pacientes com alta sensibilidade.
4. Orientar o paciente para aguardar pelo menos 20 min. após a aplicação da injeção e observar o local da aplicação.
5. Não aplicar vacina com paciente em crise alérgica ou com condições clínicas desfavoráveis.
6. Ajustar a dose sempre que se utilizar um novo lote de antígenos ou sempre que houver uma significativa interrupção do tratamento.
7. Não iniciar imunoterapia em pacientes em uso de bloqueadores beta-adrenérgicos.

A imunoterapia na asma tem sido tema de inúmeras controvérsias, gerando até posições fortemente antagônicas. Entretanto, à medida que o empirismo inicial foi sendo substituído por ensaios controlados com análise estatística dos resultados, algumas conclusões foram sendo estabelecidas. Da mesma maneira é importante ressaltar que a

controvérsia sobre imunoterapia está longe de ser fechada e que nenhuma posição científica honesta pode se manter irredutível, pois o progresso da ciência só é possível devido à contínua revisão dos antigos postulados à luz dos novos fatos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1-Nicklas RA, Bernstein IL et al. Practice parameters for allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:1001-1011.
- 2-Noon L, Cantab BC. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* 1911; 1: 1572-1574.
- 3-Bruun E. Control examination of the specificity of specific desensitization in asthma. *Acta Allergol* 1949;2:122-128.
- 4-Frankland AW e Augustin R. Prophylaxis of summer hayfever and asthma: controlled trial comparing crude grass pollen extracts with isolated main protein component. *Lancet* 1954;1:1055-1057.
- 5-Greenberger PA, editor. Immunotherapy of IgE mediated disorders. Immunology and allergy clinics of North America. Philadelphia: WB Saunders, 1992;12.
- 6-Fox RW, Lockey RL. Role of immunotherapy in asthma. In: Gershwin ME e Halpern GM, editors. *Bronchial asthma: principles of diagnosis and management*. New Jersey: Humana Press, 1994: 365-398.
- 7-Bonifazi F, Bilò MB. Efficacy of specific immunotherapy in allergic asthma: myth or reality? *Allergy* 1997;52:698-710.
- 8-Van Metre TE Jr, Adkinson NF Jr. Immunotherapy for aeroallergen disease. In: Middleton E Jr, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF Jr, Yunginger JW, editors. *Allergy: principles and practice*. 4th ed. St Louis: C.V. Mosby Co 1993: 1489-1509.
- 9-Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Is allergen immunotherapy effective in asthma? *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:969-974.
- 10-Geller M, Esch RE, Fernandez-Calda H. Sensibilização acarina na atopia respiratória do Rio de Janeiro - considerações preliminares. *An Acad Nac Med* 1993; 153:174-175.
- 11-Negreiros EB, Filardi C, Tebyriçá JN. Alergia ao pó de casa. Estudo comparativo entre extratos totais de pó de casa, *Dermatophagoides farinae* em pacientes do Rio de Janeiro. *F Med (Br)* 1975;71:385.
- 12-Warner JO, Soothill JF, Price JF et al. Controlled trial of hyposensitization to *Dermatophagoides pteronissimus* in children with asthma. *Lancet* 1978;2: 912-915.
- 13-Bousquet J, Hejjaoui A, Clauzel AM, et al. Immunotherapy with standardized *Dermatophagoides pteronissimus* extract. II. Prediction of efficacy of immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:971-977.
- 14-Adkinson NF, Eggleston PA, Eney D, et al. A controlled trial of immunotherapy for asthma in allergic children. *N Engl J Med* 1997;336:324-331.
- 15-Reed CE. New therapeutic approaches in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1986;77:537-543.
- 16-Gleich GJ. The eosinophil and bronchial asthma - current understanding. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85:422-436.
- 17-Corrigan CJ, Hartnell A, Kay AB. T-lymphocyte activation in acute severe asthma. *Lancet* 1988; I: 1129-1132.
- 18-Robinson DR, Hamid Q, Ying S et al. Evidence for a predominant "Th2-type" bronchoalveolar lavage T-lymphocyte population in atopic asthma. *N Eng J Med* 1992;326:298-304.
- 19-Jiraporongsananuruk O, Leung DYM. Clinical applications of cytokines: new directions in the therapy of atopic diseases. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;79:5-20.
- 20-Hamid QA, Schotman E, Jacobson MR et al. Increases in IL-12 messenger RNA+ cells accompany inhibition of allergen-induced late skin responses after successful grass pollen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:254-260.
- 21-Santos MA, Castro FM. Imunoterapia. *Rev Bras Alerg Immunopatol* 1996;19:86-91.
- 22-Creticos PS, Reed CE, Norman PS, et al. Ragweed immunotherapy in adult asthma. *N Engl J Med* 1996;334:501-506.
- 23-Briner TJ, Kuo M-C, Keatina KM, et al. Peripheral T-cell tolerance induced in naive and primed mice by subcutaneous peptides of the major cat allergen Fel d 1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:7608-7612.
- 24-Bousquet J, Michel FB. Specific immunotherapy in asthma: is it effective? *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:1-11.
- 25-Cartier A, Thomson N, Frith P, et al. Allergen-induced increase in bronchial responsiveness to histamine: relationship to the late asthmatic response and change in airway caliber. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 70:170;177.
- 26-Rak S, Bjornson A, Hakanson S, et al. The effect of eosinophil accumulation and production of eosinophil chemotactic activity in the lung of asthma during natural pollen exposure. *J Allergy Clin Immunol* 1991;88:87-888.
- 27-Nagata M, Shibasaki M, Sakamoto Y, et al. Specific immunotherapy reduces the antigen-dependent production of eosinophil chemotactic activity from mononuclear cells in patients with atopic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:160-166.
- 28-Kumar N, Sheikh S, Zitt M, et al. Allergen-specific interleukin (IL)-4 and interferon-gamma (IFN-gamma) production during immunotherapy (IT) in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:667.
- 29-Lack G, Nelson HS, Amran D et al. Rush immunotherapy results in allergen-specific alterations in lymphocyte function and interferon-g production in CD4+ T cells. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:530-538.
- 30-Durham SR, Ying S, Varney VA et al. Grass pollen immunotherapy inhibits allergen-induced infiltration of CD4+ T Lymphocytes and eosinophils in the nasal mucosa and increases the number of cells expressing messenger RNA for interferon-gamma. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:1136-1165.
- 31-Expert Panel Report 2, National Asthma Education Program, National Heart, Lung and Blood Institute. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda, NIH. US Dept of Health and Human Services, Pub. No. 97-4051, 1997.
- 32-Lockey RF, Benedict LM, Turkel-Taub P, et al. Fatalities from immunotherapy and skin testing. *J Allergy Clin Immunol* 1987;79:660.

AMOXIL[®]

AMOXICILINA

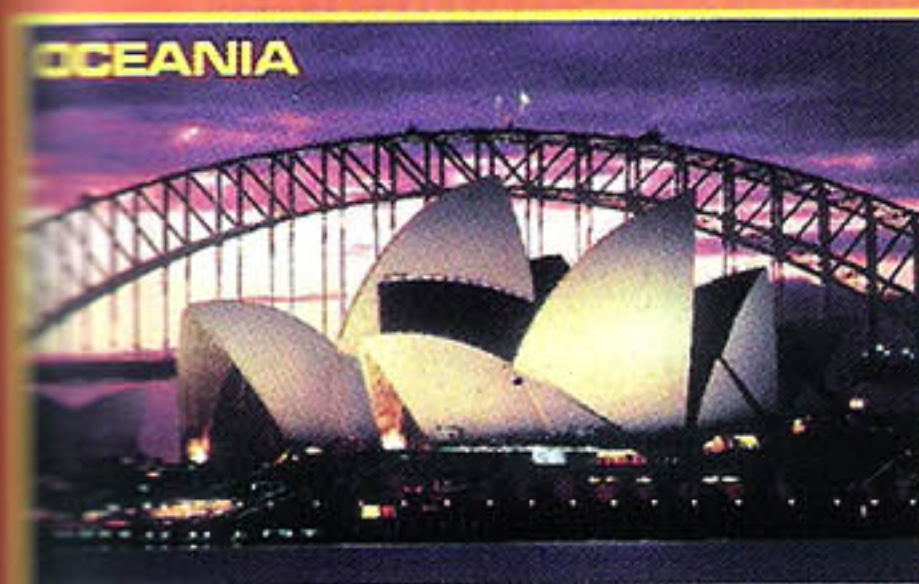
PADRÃO ANTIBIÓTICO EM TODO O MUNDO



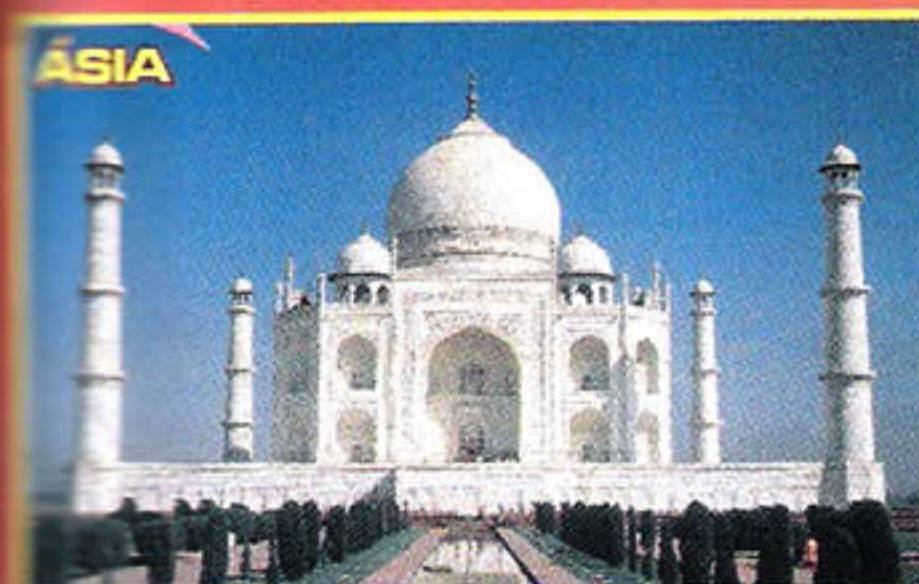
Produzido em todo o mundo sob o mesmo padrão de qualidade



Pesquisa original da Amoxicilina Farmacocineticamente validado



Exclusivo Processo de Fabricação



Prescrição mundial para Amigdalites e Faringites, inclusive DRSP*

*Streptococcus pneumoniae resistente à drogas.¹



COMPOSIÇÃO: Suspensão oral: Amoxicilina 125 mg e 250 mg, veículo q.s.p. 5 ml. **CÁPSULA:** Amoxicilina 500 mg estearato de magnésio 12,8 mg. **INDICAÇÃO:** Indicado no tratamento das infecções causadas por germes sensíveis à ação da Amoxicilina. **POSOLOGIA:** Suspensão oral: crianças até 3 anos 125 mg/ 5 ml de 8 em 8 horas; de 3 a 12 anos 250 mg/5 ml de 8 em 8 horas. Cápsulas: adultos: 1 cápsula de 500 mg de 8 em 8 horas. **CONTRA-INDICAÇÃO:** Pacientes com história de reações alérgicas e hipersensibilidade às penicilinas, infecções por *Staphylococcus penicilino-resistentes* e nas produzidas por bacilo piocianico, rickétsias e vírus. **PRECAUÇÕES:** A segurança do uso de AMOXIL na gravidez não foi estabelecida. Reações de hipersensibilidade (anafilatóides) sérias e ocasionalmente fatais têm sido relatadas em pacientes recebendo tratamento com derivados penicilínicos. A ocorrência de diarreia pode interferir com a absorção de outros medicamentos e reduzir sua eficácia. **EFEITOS ADVERSOS:** Como ocorre com outras drogas da mesma classe, espera-se que as reações desagradáveis estejam essencialmente limitadas a fenômenos de hipersensibilidade à Amoxicilina. **APRESENTAÇÃO:** Suspensão oral: embalagens com frasco de 80 e 150 ml (125 mg) e de 150 ml (250 mg). Cápsulas: embalagens com 15 e 21 cápsulas de 500 mg.

1. FRIEDLAND, I.R. BETA-WATCH. 1995, JUL, P. 12-14

SB SmithKline Beecham
Farmacêutica

Informações adicionais com o Centro de Informação e Documentação SB.
Av. Comandante Guarany, 447 - Jacarepaguá - Rio de Janeiro - CEP 22775-610
Discagem Direta Gratuita 0800 25 3388

Antileucotrienos: Mais Munição?

Hisbello S. Campos *

RESUMO

O autor aborda um novo grupo terapêutico que pode ser incluído no arsenal medicamentoso contra a asma: os antagonistas dos leucotrienos. Comenta sobre a gênese desse grupo de mediadores inflamatórios, anteriormente chamados de substância de reação lenta de anafilaxia (SRS-A), a partir do ácido araquidônico e sobre seus efeitos sobre as vias aéreas. Termina por discutir sua inserção como um efetivo medicamento antiasmático.

ABSTRACT

The author focus on a new therapeutic group that can be included into the medicines against asthma: the leukotrienes antagonists. He comments on the formation of these group of inflammatory mediators, previously named slow reaction substance of anaphylaxis, from the aradonic acid and on their effect on the airways. Finally, he discusses its inserction as an effective drug against asthma.

Palavras-chaves: antileucotrienos; tratamento da asma.

Key-words: leukotrienes antagonists; asthma treatment.

Pulmão-RJ 1998; 7(1): 24-34

INTRODUÇÃO

A asma é um dos agravos à saúde que mais vem se expandindo nos tempos atuais. Há inúmeras evidências de que a morbidade e a mortalidade por ela provocadas venham aumentando, e diversos fatores podem estar ligados a esse incremento; desde a simples "lembrança diagnóstica" até fatores ambientais (alérgenos e poluentes).

Por muito tempo, a ênfase terapêutica era dada ao uso de broncodilatadores. O avanço científico permitiu melhor delineamento dos complexos mecanismos celulares e neurais envolvidos e não apenas mudou o conceito anteriormente estabelecido de que a asma era uma doença, ou uma síndrome, caracterizada por broncoespasmos reversíveis, como também moveu o eixo terapêutico da ação broncodilatadora simples para o controle da infla-

mação crônica das vias aéreas, fazendo dos antiinflamatórios (principalmente os corticosteróides inalatórios) o principal grupamento medicamentoso da asma. Modernamente, a inflamação das vias aéreas é considerada o principal fator na patogênese e na determinação das manifestações clínicas da asma. Diversas são as células e os mediadores envolvidos na asma que, conjugados a mecanismos neurais e à repetição/persistência dos estímulos lesivos às vias aéreas, levam ao estágio irreversível da alteração estrutural do brônquio: o *remodelamento brônquico*. Tudo leva a crer que essa alteração da arquitetura brônquica, tornando as vias aéreas cada vez mais fortemente hiper-responsivas aos estímulos broncoespásticos, seja a principal responsável pela cronicidade da asma. Há indícios de que o remodelamento brônquico aconteça a partir

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

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

Artigo recebido para publicação no dia 13/01/1998 e aceito no dia 02/02/1998, após revisão.

do 2º ano pós-início dos sintomas asmáticos, caso tratamento antiinflamatório efetivo não seja instituído.

O envolvimento das diferentes células é complexamente articulado por linfocinas, mediadores e outros produtos celulares, e a esse conjunto de ações e efeitos costuma chamar-se de "cascata inflamatória". O regente dessa orquestra celular parece ser o linfócito T, mais precisamente o TH2. Os corticosteróides têm ação sobre grande parte das ativações / ações / efeitos celulares, inibindo / antagonizando / bloqueando, o que faz deles o principal agente antiasmático. Entretanto, apesar de não estar estabelecido o grau de importância dos mecanismos inflamatórios não atingidos pelos corticosteróides, estudos vêm sendo realizados visando ao desenvolvimento de fármacos ativos nesses pontos, que possam somar-se positivamente ao esquema terapêutico. Nessa linha, recentemente foram desenvolvidos "antileucotrienos", ou seja, substâncias que bloqueiam sua formação ou seus efeitos. Como são fármacos recentes, seu real papel/valor no tratamento da asma ainda está por ser definido e, para isso, o tempo e a experimentação clínica controlada são os instrumentos mais precisos.

O presente trabalho tem como objetivo sintetizar alguns aspectos considerados relevantes sobre o papel dos leucotrienos na asma e sobre sua antagonização no tratamento do asmático.

Leucotrienos e a cascata inflamatória

Asma e alergia costumam ter relações íntimas. É comum que a complexa série de eventos inflamatórios presentes na árvore brônquica tenham início com um processo de sensibilização das vias aéreas por antígenos inaláveis. O passo inicial da cascata imunológica se dá através do reconhecimento do antígeno pelo sistema imune. A partir daí, o linfócito T é ativado e uma série de linfocinas é produzida, levando à ativação de eosinófilos e à produção de IgE, entre outras conseqüências. O antígeno processado em pequenos fragmentos peptídeos pelas células apresentadoras de antígenos (macrófagos, células dendríticas, linfócitos B) liga-se às moléculas do complexo principal de histocompatibilidade na superfície dessas células. O contato posterior das células apresentadoras de antígenos com o linfócito CD4+ promove o conhecimento da estrutura antigênica pelos últimos (sen-

sibilização). A partir desse ponto, quando um segundo contato acontece, a célula T é ativada, prolifera, e sintetiza "mensageiros intracelulares" (citocinas). Esse segundo contato, essencial para a ativação do linfócito T, pode ser uma interação entre uma citocina - interleucina-1 (IL-1), p. ex. e um receptor de citocina, ou uma interação entre proteínas de superfície celular (B7, nas células apresentadoras de antígenos) e moléculas CD28, presentes na superfície do linfócito T, p. ex.

A ativação dos linfócitos T dá início a um processo de amplificação da resposta inflamatória, atraindo/ativando outras células e afetando sistemas neurais da árvore brônquica, provocando uma série de interações que resultarão, em última instância, na redução do calibre brônquico e conseqüente obstrução ao fluxo aéreo. Poder-se-ia dizer que a asma é um produto do desequilíbrio celular nas vias aéreas. Se considerado o linfócito T, esse desequilíbrio fica aparente quando se constata que o balanço entre o TH1 (que produz interferon-alfa (que inibe síntese de IgE) e IL-2 (que ativa macrófagos e células T), mas não produz IL-4 (que estimula os linfócitos B a produzirem IgE) e IL-5 (que ativa eosinófilos), e o TH2 (que produz IL-4 e IL-5), favorece esse último. Como resultado desse desequilíbrio, diversas células e mediadores são lançados nas vias aéreas (Quadro 1), onde promoverão todas as alterações anatomopatológicas e funcionais observadas na asma.

Quadro 1

Células e mediadores envolvidos na asma.

Células	Mediadores
Mastócitos	Histamina
Eosinófilos	Leucotrienos
Macrófagos	Prostaglandinas
Linfócitos T	Fator ativador de plaquetas
Células epiteliais	Bradicina
Neutrófilos	Adenosina
Plaquetas	Citocinas
Fibroblastos	Anafilotoxinas
Basófilos	Taquicininas
Neurônios	Endoteliais
Monócitos	Fator de crescimento

Células endoteliais	Outros
Células dendríticas	diminuída
Outras	diminuída
Doenças do colágeno	diminuída
restrições extra-pulmonares (fraqueza muscular, deformidade esquelética, doença pleural)	diminuída
hemorragias pulmonares	aumentada

O eosinófilo é uma das principais células responsáveis pelo dano tecidual observado na asma. Seu citoplasma contém grânulos protéicos básicos (proteína básica principal, proteína catiônica eosinofílica, peroxidase eosinofílica, neurotoxina derivada do eosinófilo) ricos em arginina e lesivos ao epitélio respiratório. O eosinófilo também produz mediadores lipídicos (fator ativador de plaquetas e leucotrieno C4 (LT C4) capazes de promover broncoconstrição e edema, além de produzir citocinas (IL-5), o que amplifica ainda mais o processo inflamatório.

Anatomopatologicamente, a asma é caracterizada por um infiltrado celular crônico nas vias aéreas, no qual predominam eosinófilos e linfócitos. Essa anormalidade, em conjunto com a descamação epitelial, com maior massa de musculatura lisa peribrônquica, com o edema do epitélio brônquico e com tampões mucosos endobrônquicos formam a base da hiper-responsividade brônquica (HRB) e da obstrução ao fluxo aéreo. Conforme citado anteriormente, essa plêiade de anormalidades estruturais e funcionais é produto da ação de células e de mediadores "desequilibrados" nas vias aéreas. Esse "desequilíbrio", por sua vez, possivelmente é a expressão de anormalidades genéticas moduladas pelo meio ambiente.

Entre os diversos mediadores envolvidos na patogênese da asma, os leucotrienos ocupam papel de destaque (1). Há indícios crescentes de que os leucotrienos, particularmente os cisteínicos (LTs C4, D4 e E4), têm participação importante no processo inflamatório das vias aéreas asmáticas. São potentes broncoconstritores da musculatura lisa peribrônquica, estimulam neurônios aferentes, induzem a permeabilidade microvascular e o ede-

ma, estimulam a secreção de muco e o transporte iônico através das células epiteliais (2,3). Além disso, o LTD4 tem sido implicado na maior proliferação da musculatura lisa do brônquio (4) e o LTE4 aumenta a HRB atraindo/ativando eosinófilos na mucosa brônquica (5).

Historicamente, o estudo dos leucotrienos teve início há mais de 50 anos, quando Kellaway e Trethewie demonstraram que os pulmões de cobaio sensibilizados, ao serem estimulados por antígenos, liberavam uma substância que contraía a musculatura lisa (6). Essa substância foi então chamada *substância de reação lenta* e, posteriormente, denominada *substância de reação lenta de anafilaxia* (SRS-A). Na década de 50, diversos trabalhos científicos demonstraram que a SRS-A era um potente constritor brônquico e que quantidades elevadas dela eram liberadas pelos pulmões asmáticos, sugerindo sua participação no processo asmático (7). Na década de 70, foi demonstrado que a SRS-A era, na verdade, um conjunto de metabólitos do ácido araquidônico (AA) (8) composto por três leucotrienos cisteínicos - LTs C4, D4 e E4. Desde então, evidências crescentes apontam para o íntimo envolvimento destes agentes com o processo inflamatório característico da asma. Nas vias aéreas, são potentes indutores da contração da musculatura lisa, da vasodilatação, da secreção de muco (LT B4) e do recrutamento de eosinófilos.

Os leucotrienos não existem armazenados nas células. São sintetizados a partir do ácido araquidônico pela ação da enzima fosfolipase A (FLA2) sobre os fosfolipídeos da membrana nuclear. Subseqüentemente, o ácido araquidônico é metabolizado ou pela enzima 5-lipoxigenase (5-LO), gerando leucotrienos, ou pela cicloxigenase, levando à formação de prostaglandinas e tromboxano (Figura 1). Os leucotrienos cisteínicos, aparentemente os mais ligados ao processo inflamatório da asma, são produzidos a partir de diversas células inflamatórias, incluindo eosinófilos (7,9), mastócitos (10), macrófagos (11), monócitos (12) e basófilos (12) (Quadro 2), todas incluídas na patogênese da asma. Demonstrou-se que os LTs cisteínicos eram liberados após estimulação antigênica (6) e que seu nível no sangue de asmáticos é elevado quando comparado ao encontrado em não-asmáticos (13). São 100 vezes mais potentes que a histamina e 10.000 vezes mais potentes que a metacolina na indução do broncoespasmo (14). Os diversos efeitos observados experimen-

talmente - broncoconstricção, edema de mucosa brônquica, secreção de muco e infiltração celular - dos leucotrienos cisteínicos são apresentados nos Quadros 3-6. Todos são resultantes de sua ligação com um único receptor no homem - receptor de leucotrieno cisteínico do tipo 1.

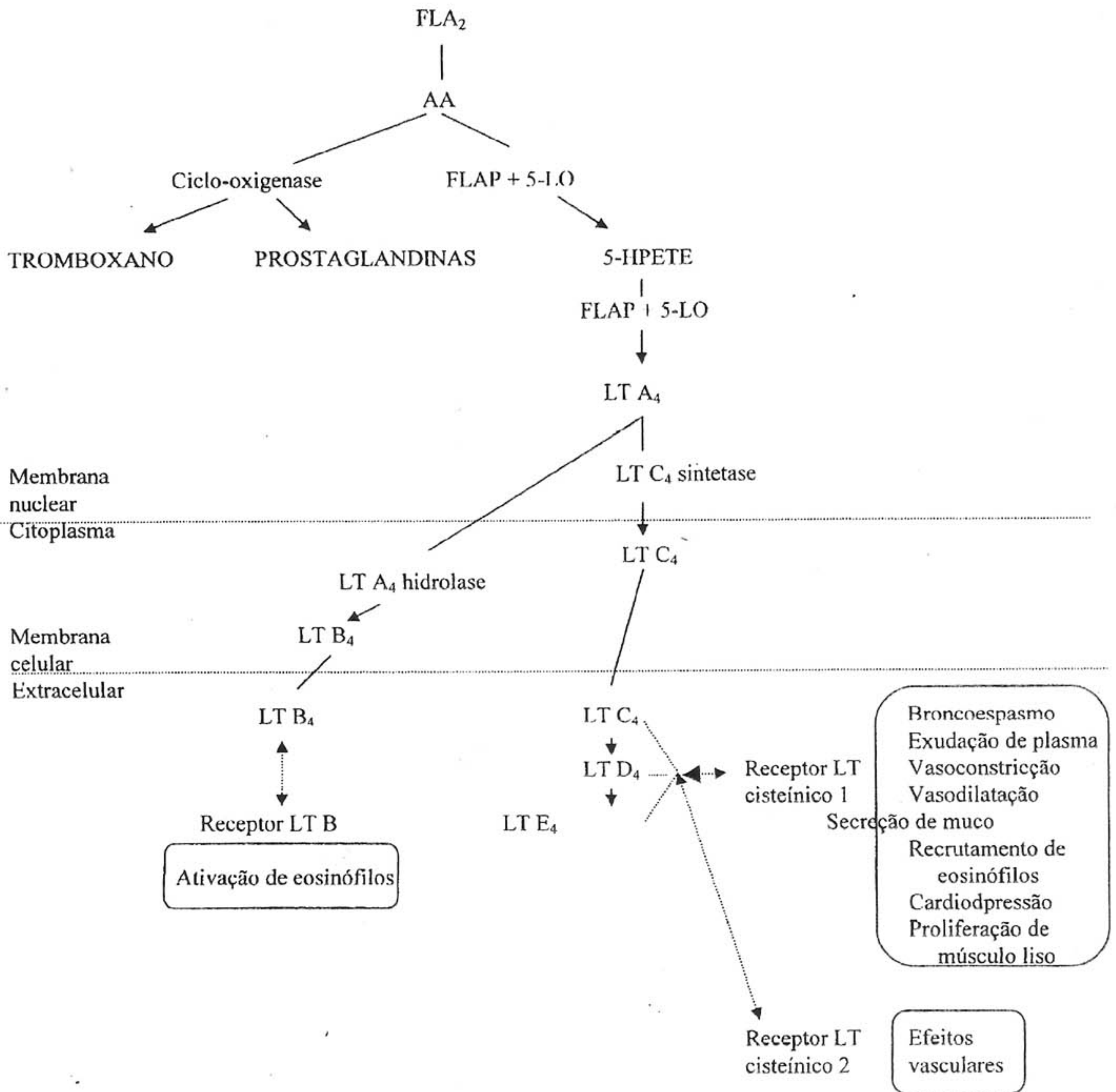
Quadro 2 - Produção relativa de leucotrienos a partir de células envolvidas na patogênese da asma

Célula	LTB4	LTC4
Macrófago alveolar	++++	+
Eosinófilo	+	+++
Mastócito pulmonar	+	++
Neutrófilo	+++	+

A síntese de leucotrienos é claramente determinada pela distribuição celular das enzimas e proteínas que governam a seqüência das reações biossintéticas. A ação da proteína ativadora da 5-lipoxigenase (FLAP) ativando a 5-LO inicia o metabolismo do ácido araquidônico (AA) na membrana nuclear, dando origem ao leucotrieno A4 (LT A4). Esse último, pela ação da LTA4 hidrolase, dá origem ao leucotrieno B4, cujo papel na asma ainda carece de determinação. Por outro lado, a ação da LT C4-sintetase sobre o LT A4 leva à formação de LT C4, do qual se originam o LT D4 e o LT E4. A distribuição da 5-LO está limitada às células mielóides, incluindo neutrófilos, eosinófilos, monócitos, macrófagos, mastócitos e basófilos. A LT C4-sintetase foi identificada em mastócitos, eosinófilos, células endoteliais e em plaquetas. A LT A4-hidrolase foi identificada no plasma humano, nos eritrócitos, nas células inflamatórias, no lavado broncoalveolar e nas células epiteliais das vias aéreas. Estudos imunohistoquímicos de tecido pulmonar de asmáticos e de não-asmáticos demonstraram a presença da 5-LO e da FLAP no epitélio ciliado, em macrófagos e em células subepiteliais inflamatórias, incluindo mastócitos e eosinófilos (15). Como essas enzimas estão distribuídas tanto entre células inflamatórias como entre não-inflamatórias, elas participam da síntese transcelular de leucotrienos (16,17). Monócitos e macrófagos,

quando adequadamente estimulados, liberam tanto LT B4 como LT D4, enquanto as outras células produzem um ou outro, mas não ambos. O leucotrieno B4 tem seu receptor específico (Receptor de LT B), e pode ser produzido pelos leucócitos polimorfonucleares e é metabolizado pelos neutrófilos (18). O papel do LT B4 ainda é obscuro. No pulmão humano, ele é um potente quimioattractante de neutrófilos (19), os quais, por sua vez, estão implicados na asma fatal, de evolução fulminante (20), e na asma noturna (21). Estudos *in vitro* demonstram que o LT B4 também exerce atração química sobre os eosinófilos, particularmente se eles já foram estimulados por um fator específico, como a IL-5 (22), por exemplo. O LT B4 induz o linfócito T a produzir IL-5 (23), o que está relacionado com a eosinofilia na asma e na atopia, e promove os efeitos da IL-4 estimulando a produção de IgE pelos linfócitos B. Já a produção a longo prazo dos LT cisteínicos, o que possivelmente é uma característica dos asmáticos, aponta para a determinação de três características cardinais do pulmão asmático: obstrução do fluxo aéreo, hiper-responsividade brônquica e eosinofilia. A interação dos LT cisteínicos com seus receptores certamente determina efeitos relevantes na patogenia da asma. Há indícios de que há mais de um receptor de leucotrienos cisteínicos. Atualmente, eles são classificados em dois tipos: 1 e 2. Essa divisão, por hora, tem como base a susceptibilidade e a resistência aos fármacos inibidores desses receptores. Entretanto, estudos em pulmão de cobaia indicam a existência de uma terceira subclasse de receptor cisteínico (LT Cis 3) (24). Para melhor compreensão do papel dos leucotrienos na asma será necessário não apenas caracterizar detalhadamente a estrutura molecular dos receptores como também desenvolver agonistas e antagonistas seletivos para cada subclasse de receptor. Apenas assim a definição exata do papel dos leucotrienos nas doenças pulmonares e extrapulmonares será possível. Fechando o círculo, há evidências *in vitro* (25), corroboradas por outras *in vivo* (26-29), de que citocinas elaboradas por linfócitos T ativados (IL-3, 4, 5 e outras) têm efeitos importantes no crescimento, sobrevivência e diferenciação de eosinófilos e mastócitos, direcionando a produção de leucotrienos por essas células, além de promoverem mudanças de isotipos de células B para a produção de IgE (30).

Figura 1 - Formação de leucotrienos a partir do ácido araquidônico e seus efeitos



Quadro 3 - Efeitos experimentais dos leucotrienos cisteínicos na broncoconstrição

Leucotrieno cisteínico	Potência	Efeito
LT C4, LT D4, LT E4	++	Potente broncoconstrictores in vivo e in vitro (2,31,32). Causam broncoconstrição em pessoas saudáveis e em asmáticos.
LT C4	++	Equipotente ao LT D4 (35). Início lento de ação devido à conversão para LT D4 (36).
LT D4	++	Duração da broncoconstrição 2,6 vezes maior que a provocada pela histamina (37). Equipotente ao LT C4 (31). Rápido início de ação (31). Provoca redução do VEF1 13% maior que a metacolina (38).
LT E4	+	30 a 100 vezes menos potente que o LT C4 e o LT D4 (35). Início rápido de ação (35). Agonista parcial do receptor do LT D4 (31,33,39, 40).

Quadro 4 - Efeitos experimentais dos leucotrienos cisteínicos no edema da mucosa*.

Leucotrieno cisteínico	Potência	Efeito
LT C4, LT D4, LT E4	++	Estimula o extravazamento de albumina e outras macromoléculas em modelos animais (41). Produz extravazamento de plasma e altera o tônus vascular, levando à mudanças no fluxo sanguíneo (42).

* - Edema acontece como resultado do aumento da permeabilidade vascular.
Outros mediadores estão envolvidos.

Quadro 5 - Efeitos experimentais dos leucotrienos cisteínicos na secreção de muco*

Leucotrieno cisteínico	Potência	Efeito
LT C4, LT D4, LT E4	+++	São alguns dos mais potentes secretagogos de muco conhecidos (43, 44).

* - Outros mediadores estão envolvidos.

Quadro 6 - Efeitos experimentais dos leucotrienos cisteínicos na infiltração celular

Leucotrieno cisteínico	Potência	Efeito
LT B4*	++	Produzido principalmente por neutrófilos. Desempenha papel pró-inflamatório: secretório e quimiotático (46). Induz adesão e passagem dos leucócitos pelo endotélio vascular, levando ao aumento da permeabilidade microvascular para proteínas plasmáticas (46).
LT E4	++	Estimulação com LT E4 leva ao recrutamento de eosinófilos e neutrófilos para a mucosa da via aérea (45). A infiltração eosinofílica e a liberação de leucotrienos cisteínicos formam a base para o mecanismo amplificador do recrutamento leucocitário para a mucosa asmática (45).

* - Exerce seu efeito através do receptor de leucotrieno B.

Efeitos dos antileucotrienos na asma

Os principais objetivos do tratamento da asma são reduzir os sintomas e normalizar a função pulmonar. Para atingi-los, mesmo nas formas não-graves da doença, na maior parte das vezes é necessário associar remédios. Atualmente, o arsenal terapêutico da asma inclui broncodilatadores, antiinflamatórios e antialérgicos (Quadro 7). Didaticamente, para fins de orientação ao asmático, a medicação é dividida em "de alívio" e "preventiva". Enquanto o primeiro grupo é indicado para anular os sintomas agudos, o segundo visa prevenir exacerbações e controlar a inflamação das vias aéreas. Nenhum dos remédios atualmente disponíveis tem a capacidade de "curar" a asma, embora alguns sejam efetivos "controladores" da doença. Ao mesmo tempo, o uso a longo prazo da medicação antiasmática está ligado a diversos problemas e limitações. Esse fato motiva a busca de outros fármacos que possam contribuir no tratamento da asma, o que levou ao desenvolvimento de um novo grupo de medicamentos antiasmáticos: os *antileucotrienos*.

Quadro 7 - Terapia farmacológica da asma

Preventiva	De alívio
Corticosteróides inalatórios	Beta 2 agonistas de ação rápida inaláveis
Corticosteróides sistêmicos	Beta 2 agonistas de ação rápida orais
Cromoglicato sódico	Corticosteróides sistêmicos
Nedocromil sódico	Anticolinérgicos
Teofilina de liberação lenta	Teofilina
Beta 2 agonistas de ação prolongada	
Antialérgicos	

A medicação antileucotriênica tanto pode inibir a formação de produtos do metabolismo do ácido araquidônico produzidos pela via da 5-LO, como antagonizar a ligação dos leucotrienos a seus receptores. Dessa forma, as drogas com atividade antileucotriênica que vêm sendo testadas em ensaios clínicos podem ser divididas em três grupos: *inibidores da 5-LO*, *inibidores da FLAP* e *antagonis-*

tas do receptor de leucotrienos cisteínicos do tipo 1 (Quadro 8). A inibição da biossíntese de leucotrienos ao nível da 5-LO tem vantagens teóricas sobre sua antagonização ao nível dos receptores. Nesse particular, o primeiro modo leva à inibição não apenas dos LT cisteínicos como também do LT B4, mediador de respostas inflamatórias através da ativação linfocitária (46).

Quadro 8

Fármacos com atividade na via 5-LO que mostraram efetividade em ensaios clínicos (47).

Inibidores da 5-LO	Inibidores da FLAP	Antagonistas do receptor LT cis 1
Zileuton	BAY X 1005	LY-171883
ZD 2138	MK-591	MK-571
	MK-886	MK-679
		ONO-RS-411
		RG-12525
		Pobilukast
		Zafirlukast
		Montelukast
		Pranlukast
		Sulukast

Os diversos ensaios terapêuticos realizados com os antileucotrienos visavam avaliar seu papel antagonizando alguns dos principais desencadeantes de sintomas agudos da asma. Abaixo, são sintetizados alguns dos resultados encontrados.

Asma induzida pelo exercício / hiperventilação isocápnica em ar frio - Embora o estímulo fisiopatológico da asma induzida pelo exercício (AIE) e da broncoconstrição resultante da hiperventilação isocápnica em ar frio (HIAF) seja comum - perda de água e de calor pelas vias aéreas - foi demonstrado que, enquanto um inibidor da 5-LO atenua a broncoconstrição provocada pela inalação de ar frio (48), são os antagonistas dos receptores de leucotrienos que são efetivos no controle da AIE (49).

Asma induzida pela inalação de alérgenos - O papel dos antileucotrienos no controle do broncoespasmo induzido pela inalação de antígenos ain-

da é passível de controvérsias. Ao mesmo tempo em que estudos indicam que eles bloqueiam as respostas imediata e tardia (50,51), outros não demonstram este efeito (52,53).

Asma induzida pela aspirina - O papel desses fármacos bloqueando a asma induzida pela ingestão de aspirina (AIA) está estabelecido (54-56). Postula-se que a sensibilidade à aspirina seja devida ao desvio do metabolismo do AA para a via da 5-LO pela inibição da ciclo-oxigenase pelo ácido acetilsalicílico e por outros antiinflamatórios e analgésicos não-esteroidais (AINE). Essa hipótese é reforçada pela observação de níveis elevados de LT E4 na urina de asmáticos sensíveis à aspirina quando por ela estimulados, o que não é encontrado em asmáticos não-sensíveis à aspirina quando estimulados da mesma forma (48,57). Essa diferença é observada mesmo em condições basais (58,59). Há evidências de que a ingestão de aspirina por indivíduos que apresentam AIA não só está associada com excreção urinária aumentada de LT E4 como, possivelmente, com a geração de produtos liberados pelos mastócitos (60). Diversos experimentos demonstraram que drogas que atuam na via da 5-LO melhoram a função pulmonar e, em alguns casos, inibem totalmente o espectro das respostas associadas à aspirina. Isso indica que a patobiologia desse quadro é totalmente dependente da elaboração de leucotrienos, fazendo dos antileucotrienos o tratamento de escolha dessa situação.

Asma induzida pelo fator ativador de plaquetas - A broncoconstrição induzida pela inalação do *fator ativador de plaquetas* (PAF) é um outro estímulo broncoconstrictor dependente dos LTs. Doses únicas de PAF inalável aumentam a excreção urinária de LT E4. Num estudo controlado, com grupo placebo, a dose única de 40 mg de Zafirlukast inibiu 59% da broncoconstrição provocada pelo PAF em voluntários normais (61).

Mais do que prevenir AIA, AIE, HIAF ou PAF, há indícios de que os antagonistas seletivos dos leucotrienos são também efetivos no tratamento continuado da asma. Embora os ensaios terapêuticos iniciais tenham sido feitos em portadores de formas leves da doença, o que dificulta aferir o grau de melhora da função pulmonar obtido (em geral os valores de VEF1 ou de PFE estão acima de 90% do predito), grande parte dos estudos evidencia efeitos benéficos. Inicialmente, supunha-se que os antagonistas dos leucotrienos não atuariam na presen-

ça de corticosteróides inaláveis (CSi), visto que a ação desses últimos, prevenindo a ativação da FLA2, seria maior (62). Entretanto, sabe-se hoje que os corticosteróides não são particularmente efetivos no bloqueio da produção de leucotrienos pós-exposição alergênica, tornando os antileucotrienos importantes coadjuvantes terapêuticos (56). Já foi demonstrada a ação broncodilatadora dos antagonistas dos receptores dos leucotrienos cisteínicos, sugerindo que esse grupo de LTs contribua para o tono basal da via aérea (63). A ação broncodilatadora é aditiva à do salbutamol, mesmo em pacientes em uso de CSi (58). Característica importante de um remédio para a asma (64).

Nos asmáticos que mantêm padrão obstrutivo fixo, o uso experimental de antileucotrienos parece causar broncodilatação por mecanismos diferentes daqueles envolvidos com a ação dos agentes beta 2 agonistas (63,65,66). O rápido efeito broncodilatador dos fármacos que atuam na via da 5-LO sugere que a ação dos leucotrienos sobre seus receptores seja um dos componentes da redução do calibre das vias aéreas (67). Naqueles asmáticos cronicamente sintomáticos, alguns estudos demonstram que, na forma dose-dependente, o uso de antileucotrienos pode reduzir a necessidade de beta 2 de alívio, a interferência com o sono e a sintomatologia (68,69). Ainda há especulação sobre os mecanismos pelos quais os antileucotrienos seriam úteis nos asmáticos cronicamente sintomáticos. Uma possibilidade estaria ligada à ação dos leucotrienos modulando o tono da musculatura lisa brônquica, o edema das vias aéreas e, possivelmente, a inflamação brônquica.

Indiscutivelmente, os antileucotrienos têm potencial como agentes antiasmáticos. Embora o combate a um único grupo de mediadores possa ser cercado de ceticismo, dado o grande número de células e mediadores envolvidos no complexo mecanismo da asma (Isso, se for apenas *um* complexo mecanismo de *uma única* doença), a experimentação clínica cuidadosamente controlada demonstra a efetividade dessa abordagem terapêutica. As formulações mais recentes dos antagonistas dos receptores dos leucotrienos cisteínicos (Zafirlukast, MK-571 e Pobilukast) foram pelos menos 200 vezes mais potentes que os antagonistas do LT D4 iniciais (70). São efetivos e bem tolerados pelas vias oral, intravenosa e inalatória (70). Além disso, os antagonistas dos leucotrienos aparentemente têm ação broncodilatadora aditiva à obtida

com os beta 2 agonistas. Ao mesmo tempo, alguns estudos preliminares indicam efeito antiinflamatório nas vias aéreas. Finalmente, ao contrário da maior parte dos remédios para a asma, os antileucotrienos podem ser usados pela via oral. Até o momento, prefere-se a via inalatória pelas razões clássicas: 1) menor dose; 2) velocidade de ação e 3) menor grau de efeitos sistêmicos. Entretanto, é indiscutível que um remédio que possa ser usado pela via oral sem maiores efeitos indesejáveis é uma alternativa melhor e mais aceitável.

Mais do que a ação benéfica dos antileucotrienos na asma, o ponto mais adequado de inserção desse grupo medicamentoso no esquema terapêutico é motivo de discussão entre especialistas no momento. Novamente aí, talvez apenas o tempo e a experimentação clínica controlada possam responder a essa questão. Estudos a longo prazo que melhor avaliem os efeitos antiinflamatórios dos antagonistas dos leucotrienos; que os comparem com os CSI; que determinem seus efeitos e segurança entre as crianças; seu papel nas formas mais graves, etc, muito contribuirão para que possamos situá-los com maior propriedade no esquema terapêutico da asma. Pode ser que sejam uma alternativa para a elevação da dose dos corticosteróides inaláveis; pode ser que sua melhor inserção seja na fase de *step down*, após controle adequado dos sintomas e tentativa de retirada dos CSI. Talvez a experimentação não demonstre superioridade sobre os CSI, e indique que seu melhor papel será prevenindo as deteriorações agudas provocadas por desencadeantes específicos - aspirina, exercício, p. ex. Quem sabe sua maior vantagem seja o simples fato de serem efetivos pela via oral, o que os tornaria particularmente úteis naqueles pacientes com dificuldade de uso ou de adesão à via inalatória. Pode ser que sejam alternativas seguras para o uso da teofilina ou mesmo um agente profilático oral com propriedades broncodilatadora e antiinflamatória leve. Independentemente dos resultados alvissareiros dos ensaios clínicos com os antileucotrienos, deve-se ter em mente que, apesar de importantes geradores de alterações inflamatórias nas vias aéreas, os leucotrienos são um grupo dentre diversos mediadores inflamatórios envolvidos na patogênese da asma. Antagonizá-los diminui, mas não acaba com o processo inflamatório.

Agradecimento:

Agradeço à Maria Beatriz C. Campos pela correção gramatical deste texto.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1-Chung KF, Holgate ST. Leukotrienes: why are they important mediators in asthma? *Eur Respir Rev* 1997; 46: 259-263.
- 2-Dahlén S-E, Hedqvist P, Hammarstrom S et al. Leukotrienes are potent bronchoconstrictors of human bronchi. *Nature* 1980; 228: 486-496.
- 3-Drazen JM. Comparative contractile responses to sulfidopeptide leukotrienes in normal and asthmatic human subjects. *NY Acad Sci* 1988; 524: 289-297.
- 4-Bel EH, Van der Veen H, Kramps JA et al. Maximal airway narrowing to inhaled leukotriene D₄ in normal subjects. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 979-984.
- 5-Arm JP, Spur BW, Lee TH. The effects of inhaled leukotriene E₄ on the airway responsiveness to histamine in subjects with asthma and normal subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 654-660.
- 6-Kellaway CH, Trethewie ER. The liberation of a slow-reacting smooth muscle-stimulating substance in anaphylaxis. *Quarterly Journal of Experimental and Physiological Cogn, Medical Science* 1940; 30: 121-145.
- 7-Brocklehurst WE. The release of histamine and formation of a slow-reacting substance (SRS-A) during anaphylactic shock. *Journal of Physiology* 1960; 151: 416-435.
- 8-Samuelsson B, Dahlen SE, Lingren Ja et al. Leukotrienes and lipoxins: structures, biosynthesis and biological effects. *Science* 1987; 237: 1171-1176.
- 9- Jorg A, Hendersen WR, Murphy RC et al. Leukotriene generation by eosinophils. *Journal of Experimental Medicine* 1982; 155: 390-402.
- 10-Schleimer RP, MacGlashan DWJr, Peters SP et al. Characterization of inflammatory mediator release from purified human lung mast cells. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 614-617.
- 11-Samuelsson B. Leukotrienes: mediators of immediate hypersensitivity reactions and inflammation. *Science* 1983; 220: 568-575.
- 12-MacGlashan DWJr, Schleimer RP, Peters SP et al. Comparative studies of human basophils and mast cells.. *Federation Proceedings* 1983; 42: 2504-2509.
- 13-Arm JP, Lee TH. Sulphidopeptide leukotrienes in asthma. *Clinical Science* 1993; 84: 501-510.
- 14-Dahlén B. Leukotrienes as mediators of asthma induced by aspirin and allergens. In *Leukotrienes as Mediators of Asthma Induced by aspirin and Allergen* (Thesis) pp. 1-68, 1993.
- 15-Haley K, Sunday M, Reilly J et al. Immunolocalization of five lipoxygenase activating protein and five lipoxygenase in normal and asthmatic lung. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: A677 (Abstract)

- 16-Feinmark SJ, Cannon PJ. Endothelial cell leukotriene C4 synthesis results from intercellular transfer of leukotriene A4 synthesized by polymorphonuclear leukocytes. *J Biol Chem* 1986; 261: 16466-16472.
- 17-Bigby TD, Lee DM, Meslier N, Gruenert DC. Leukotriene A4 hydrolase activity in human airway epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 164: 1-7.
- 18-Hansson G, Lindgren JA, Dahlén SE, Hedqvist P, Samuelsson B. Identification and biological activity of novel omega-oxidized metabolites of leukotriene B4 from human leukocytes. *FEBS Lett* 1981; 130: 107-112.
- 19-Koh YY, Dupuis R, Pollice M, Albertine KH, Fish JE, Peters SP. Neutrophils recruited to the lungs of humans by segmental antigen challenge display a reduced chemotactic response to leukotriene B₄. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1993; 8: 493-499.
- 20-Sur S, Crotty TB, Kephart GM et al. Sudden-onset fatal asthma. A distinct entity with a few eosinophils and relatively more neutrophils in the airway submucosa? *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 713-719.
- 21-Martin RC, Cicutto LC, Smith HR, Ballard RD, Szeffler SJ. Airways inflammation in nocturnal asthma. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 351-357.
- 22-Sehmi R, Wardlaw AJ, Cronwell O, Kurihawa K, Waltmann P, Kay AB. Interleukin-5 selectively enhances the chemotactic response of eosinophils obtained from normal but not eosinophilic subjects. *Blood* 1992; 79: 2952-2959.
- 23-Yamaoka KA, Kolb JP. Leukotriene B₄ induces interleukin 5 generation from human T lymphocytes. *Eur J Immunol* 1993; 23: 2392-2398.
- 24-Tudhope SR, Cuthbert NJ, Abram TS et al. BAY u9773, a novel antagonist of cysteinil-leukotrienes with activity against two receptor subtypes. *Eur J Pharmacol* 1994; 264: 317-323.
- 25-Robinson DS, Hamid Q, Ying S et al. Predominant TH-2 like bronchoalveolar T lymphocyte populations in atopic asthma. *N Engl J Med* 1992; 326: 298-304.
- 26-Hamid Q, Azzawi M, Ying S et al. Expression of mRNA for interleukin 5 in mucosal bronchial biopsies from asthma. *J Clin Invest* 1991; 87: 1541-1546.
- 27-Wierenga EA, Snock M, De Groot C et al. Evidence for compartmentalisation of functional subsets of CD4+ T lymphocytes in atopic subjects. *J Immunol* 1990; 144: 4651-4656.
- 28-Kay AB, Ying S, Varney V et al. Messenger RNA expression of the cytokine gene cluster, interleukin 3 (IL-3), IL-4, IL-5 and GM-CSF in allergen induced late phase cutaneous reactions in atopic subjects. *J Experim Med* 1991; 173: 775-778.
- 29-Durham SR, Ying S, Varney et al. Cytokine messenger RNA expression for IL-3, IL-4, IL-5 and GM-CSF in the nasal mucosa after local allergen challenge. *J Immunol* 1992; 148: 2390-2394.
- 30-Taylor IK, Shaw RJ. The mechanisms of action of corticosteroids in asthma. *Respir Med* 1993; 87: 261-277.
- 31-Holroyde MC, Altounyan REC, Cole M et al. Bronchoconstriction produced in man by leukotrienes C and D. *Lancet* 1981; 2: 17-28.
- 32-Weiss JW, Drazen JM, Coles N et al. Bronchoconstrictor effects of leukotriene C in humans. *Science* 1982; 216: 196-198.
- 33-Griffllin M, Weiss JW, Leitch et al. Effects of leukotriene D on the airway of asthma. *N Engl J Med* 1983; 308: 436-439.
- 34-Adelroth E, Morris MM, Hargreave FE et al. Airway responsiveness to leukotrienes C₄ and D₄ and to methacholine in patients with asthma and normal controls. *N Engl J Med* 1986; 315: 480-484.
- 35-Davidson AB, Lee TH, Scanlon PD et al. Bronchoconstrictor effects of LT E₄ in normal and asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 333-337.
- 36-Drazen JM. Comparative contractile responses to sulfidopeptide leukotrienes in normal and asthmatic human subjects. *Annals New York Academy of Sciences* 1988; 524: 289-297.
- 37-Barnes NC, Piper PJ, Costello JF. Comparative effects of inhaled leukotriene C₄, leukotriene D₄ and histamine in normal human subjects. *Thorax* 1984; 39: 500-504.
- 38-Bel EH, Vand Der Veen H, Kramps JA et al. Maximal airway narrowing to inhaled leukotriene D₄ in normal subjects. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 979-984.
- 39-Israel E, Robin JL, Drazen JM. Differential effects of calcium channel blockers on leukotriene C₄ and D₄ induced contractions in guinea pig pulmonary parenchymal strips. *J Pharmacol and Exper Therap* 1987; 243: 424-429.
- 40-Drazen JM. Leukotrienes. *Asthma and Rhinitis* 1995; 64: 838-851 (Eds Busse WW, Holgate ST) Blackwell Scientific Publications, London.
- 41-Piacentini GL, Kaliner MA. The potential roles of leukotrienes in bronchial asthma. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: S96-99.
- 42-Dahlén SE, Bjork J, Hedqvist P et al. Leukotrienes promote plasma leakage and leukocyte adhesion in post capillary venules: in vivo effects with relevance to the acute inflammatory response. *Proceedings from National Academy of Science USA* 1981; 78: 3887-3891.
- 43-Coles SJ, Neill KH, Reid LM et al. Effects of leukotrienes C₄ and D₄ on glycoprotein and lysozyme secretion by human bronchial mucosa. *Prostaglandins* 1983; 25: 155-170.
- 44-Peatfield AC, Piper PJ, Richardson PS. The effects of leukotriene C₄ on mucin release into the cat trachea in vivo and in vitro. *British J Pharmacol* 1982; 77: 391-393.

- 45-Laitinen LA, Laitinen A, Haahtela T et al. Leukotriene E₄ and granulocytic infiltration into asthmatic airways. *Lancet* 1993; 341: 989-990.
- 46-Hansson G, Lindgren JA, Dahlén S-E, Hedqvist P, Samuelsson B. Identification and biological activity of novel w-oxidized metabolites of leukotriene B₄ from human leukocytes. *FEBS Lett* 1981; 130: 107-112.
- 47-Israel E. Leukotriene inhibitors. *Asthma* 1997; 2: 1731-1736.
- 48-Israel E, Dermarkarian R, Rosenberg M, Sperling R, Taylor G, Rubin P, Drazen JM. The effects of a 5-lipoxygenase inhibitor on asthma induced by cold, dry air. *N Engl J Med* 1990; 323: 1740-1744.
- 49-Manning PJJ, Watson RM, Margolskee DJ, Williams VC, Schwartz JL, O'Byrne PM. Inhibition of exercise-induced bronchoconstriction by MK-571, a potent leukotriene D₄-receptor antagonist. *N Engl J Med* 1990; 323: 1736-1739.
- 50-Rasmussen JB, Eriksson L-O, Margolskee DJ, Tagari P, Williams VC, Andersson K-E. Leukotriene D₄-receptor blockade inhibits the immediate and late bronchoconstrictor responses to inhaled antigen in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 193-201.
- 51-Friedman BS, Bel EH, Buntinix A, Tanaka W, Han Y-HR, Shingo S, Spector R, Sterk P. Oral leukotriene inhibitor (MK-866) blocks allergen-induced airway responses. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 839-844.
- 52-O'Shaughnessy KM, Taylor IK, O'Connor B, O'Connell F, Thomson H, Dollery CT. Potent leukotriene D₄-receptor antagonist ICI 204,219 given by the inhaled route inhibits the early but not the late phase of allergen-induced bronchoconstriction. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 1431-1435.
- 53-Dahlén B, Zetterstrom, Bjorck T, Dahlén S-E. The leukotriene-antagonist ICI-204,219 inhibits the early airway reaction to cumulative bronchial challenge in atopic asthmatics. *Eur Respir J* 1994; 7: 324-331.
- 54-Lee TJ. Mechanisms of bronchospasm in aspirin-sensitive asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1442-1443.
- 55-Israel E, Fisher AR, Rosenberg MA, Lilly CM et cols. The pivotal role of 5-lipoxygenase products in the reaction of aspirin-sensitive asthmatics to aspirin. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1447-1451.
- 56-Christie PE, Smith CM, Lee TJ. The potent and selective sulfidopeptide leukotriene antagonist, SK&F 104353, inhibits aspirin-induced asthma. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 957-958.
- 57-Knapp HR, Sladek K, FitzGerald GA. Increased excretion of leukotriene E₄ during aspirin induced asthma. *J L Clin Invest* 1992; 119: 48-51.
- 58-Christie PE, Tagari P, Ford-Hutchinson AW et al. Urinary leukotriene E₄ after lysine-aspirin inhalation in asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 1531-1534.
- 59-Kumlin M, Dahlen B, Bjorck T et al. Urinary excretion of leukotriene E₄ and 11-dehydro-tromboxane B₂ in response to bronchial provocations with allergen, aspirin, leukotriene D₄ and histamine in asthmatics. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 96-103.
- 60-Lee TJ, Smith CM, Arm JP, Christie PE. Mediator release in aspirin-induced reactions. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88: 827.
- 61-Kidney JC, Ridge SM, Chung KF, Barnes PJ. Inhibition of platelet-activating factor-induced bronchoconstriction by the leukotriene D₄ receptor antagonist ICI 204,219. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 147: 215-217.
- 62-O'Shaughnessy KM, Wellings R, Gillies B, Fuller RW. Differential effects of fluticasone propionate on allergen-evoked bronchoconstriction and increased urinary leukotriene E₄ excretion. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 1472-1476.
- 63-Gaddy JN, Margolskee DJ, Bush RK, Williams VC, Busse WW. Bronchodilatation with a potent and selective leukotriene D₄ (LTD₄) receptor antagonist (MK-571) in patients with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 358-364.
- 64-Barnes NC, Black B, Syrett N, Cohn J. Reduction of exacerbation of asthma in multinational clinical trials with zafirlukast ("Acculate") (Abstract). *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154 Part 2:A802.
- 65-Hui KP, Barnes NC. Lung function improvement in asthma with a cysteinyl-leukotriene receptor antagonist. *Lancet* 1991; 337: 1062-1063.
- 66-Welch MJ, Nelson HS, Paull BR, Smith JA, Freiss G, Tobey RE. Effect of RG 12525, a new leukotriene antagonist, on pulmonary function of asthmatic adults. *Ann Allergy* 1994; 72: 348-352.
- 67-Impens N, Reiss TF, Teahan JA et als. Acute bronchodilatation with an intravenously administered leukotriene D₄ antagonist, MK-679. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 1442-1446.
- 68-Spector SL, Smith LJ, Glass M. Accolate Asthma Trialist Group. Effects of a 6 weeks of therapy with oral doses of ICI 204,219, a leukotriene D₄ receptor antagonist, in subjects with bronchial asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 618-623.
- 69-Israel E, Rubin P, Kemp J et al. The effect of inhibition of 5-lipoxygenase by zileuton in mild to moderate asthma. *Ann Intern Med* 1993; 119: 1059-1066.
- 70-Cheng JJB. Early efficacy data with a newer generation of LT D₄ antagonists in anti-asthma trials: early promise for a single mediator antagonist. *Pulmon Pharmacol* 1992; 5: 77-80.

Ciclofosfamida como Tratamento Alternativo da Sarcoidose

Cláudia Henrique da Costa (1); Mara Negreiros (2);
Júlia Fernandes Souza (3); José Luiz Dias Tavares (4);
José Manoel Jansen (5).

RESUMO

Introdução: Sabe-se que a sarcoidose é uma doença imunológica que geralmente responde a corticosteróides. No entanto, admite-se que alguns pacientes apresentam doença que não responde ao uso de doses aceitáveis de corticóide ou que necessitam de doses altas por longo tempo facilitando a ocorrência de complicações que obriguem à sua suspensão. A ciclofosfamida (CFM) é uma droga imunossupressora que tem sido usada cada vez com maior frequência na terapia de diversas doenças auto-imunes. **Objetivo:** avaliar o lavado broncoalveolar (LBA) de pacientes com sarcoidose tratados com ciclofosfamida. **Casuística:** cinco pacientes com sarcoidose foram tratados com 6 pulsos mensais de ciclofosfamida (12mg/kg). LBA foi realizado antes e após a terapêutica. **Resultados:** houve melhora da dispnéia em todos os pacientes. Todos tiveram diminuição do percentual de neutrófilos, embora alguns de forma muito discreta e acompanhada de aumento do percentual de linfócitos. Não observamos efeitos colaterais nesses pacientes. **Conclusões:** a CFM pode ser utilizada de forma segura nos pacientes com sarcoidose. Observamos melhora clínica em todos os pacientes e normalização do LBA em 2 deles, que permaneceram assintomáticos mesmo após mais de 2 anos de acompanhamento.

ABSTRACT

Background: we know that sarcoidosis is an immunologically mediated disease that frequently responds to corticosteroids. Although, it is accepted that some patients present disorder refractory to corticosteroids, or that need high doses of them and for a long period of time, which would increase the risk of complications. Cyclophosphamide is a potent immunosuppressive agent that has been used increasingly for therapy for diverse autoimmune disorders. **Study objective:** to evaluate the bronchoalveolar lavage (BAL) in patients with sarcoidosis being treated with cyclophosphamide. **Patients:** five patients with sarcoidosis had received 6 pulses of cyclophosphamide (12mg/kg). BAL was made before and after the pulses. **Results:** all patients referred to an improvement of dyspnea. We observed that all of them had a reduction in the neutrophils count, although some the fall was very small and with an increase in the lymphocytes count. We didn't see complications associated with cyclophosphamide's use in these patients. **Conclusions:** cyclophosphamide can be used in patients with sarcoidosis. There were clinical improvements in all 5 patients treated, and two of them were still free of symptoms, for almost, more than two years.

Palavras-chaves: ciclofosfamida, lavado broncoalveolar, sarcoidose.

Key-words: cyclophosphamide, bronchoalveolar lavage, sarcoidosis.

Pulmão-RJ 1998; 7(1): 35-40

(1) Professora Assistente da Disciplina de Pneumologia da Faculdade de Ciências Médicas da UERJ.

(2) Médica da Disciplina de Pneumologia e Tisiologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

(3) Médica Patologista da Disciplina de Patologia Geral da Faculdade de Ciências Médicas da UERJ.

(4) Professor Adjunto da Disciplina de Pneumologia da Faculdade de Ciências Médicas da UERJ, Pós-doutorado em Respiratory Medicine, University of London.

(5) Professor Titular da Disciplina de Pneumologia da Faculdade de Ciências Médicas da UERJ, Membro da Academia Nacional de Medicina.

Endereço para correspondência: Cláudia H. da Costa - Rua Mário Pederneras, 10/121 - Humaitá - Rio de Janeiro -RJ. 22.261-030.

Artigo recebido para publicação no dia 10/01/1998 e aceito no dia 14/02/1998, após revisão.

INTRODUÇÃO

Dentre os conceitos atuais da imunologia das doenças intersticiais difusas, sabe-se que a alveolite causada pela agressão inicial ao tecido pulmonar tem papel de destaque na evolução da patologia e no prognóstico do paciente (1,2,3). Esta manifestação precoce se expressa através do aumento do número e da ativação das células, e se associa às alterações da matriz protéica extracelular, ou seja, ao tecido colágeno (4). Dessa forma, observamos que existe uma fase inicial predominantemente inflamatória quando existe incremento de células desta natureza no pulmão. Posteriormente, constata-se o surgimento de uma outra etapa mais terminal da doença quando ocorre desarranjo das estruturas alveolares com desorganização da membrana basal. Este fenômeno inflamação x fibrose, no entanto, na prática, ocorre de forma quase simultânea nos pacientes com pneumopatia intersticial difusa (PID), havendo predomínio de um ou outro pólo. Assim, o comum é observarmos a ocorrência de alveolite e desorganização estrutural às custas de fibrose pulmonar em quase todos os pacientes com PID, sendo que em fases mais precoces da doença costuma prevalecer o aspecto inflamatório e, já em fases mais tardias, o perfil de fibrose se torna preponderante (5).

De fundamental importância a ser destacada quanto a esta evolução descrita refere-se ao fato de que o processo inflamatório é potencialmente reversível pela ação da terapêutica ou, até mesmo, de forma espontânea. No entanto, após a ocorrência de fibrose pulmonar, o desarranjo estrutural pulmonar observado não pode ser revertido. Assim, os recursos terapêuticos disponíveis atualmente, que atuam nos mecanismos inflamatórios, devem ser utilizados em fases precoces, quando ainda podemos obter algum resultado clínico satisfatório.

O estudo da alveolite teve um grande impacto a partir da década de 70 após a popularização do broncofibroscópio, desenvolvido por Ideka no final da década de 60, e da descrição do lavado broncoalveolar (LBA) por Reynolds e Newball em 1974 (6,7). Através de estudos do LBA em pacientes com PID, podemos observar diferentes tipos de alveolite, sendo que dois deles merecem destaque: a alveolite neutrofílica e a linfocítica (8). A primeira apresenta aumento do número total absoluto e percentual de macrófagos e neutrófilos alveolares. Sabe-se que os neutrófilos normalmente estão presentes em percentuais abaixo de 1% nas estruturas

alveolares. Neste tipo de alveolite, tais células são persistentemente atraídas para esses locais por mecanismos não totalmente elucidados. Admite-se, no entanto, que algumas citocinas estejam implicadas nesse processo. Dentre elas, cabe destacar a interleucina-1 (IL-1) e o fator de necrose tumoral - alfa (TNF α) (9,10). No pulmão, os neutrófilos têm a capacidade de liberar mediadores inflamatórios como agentes oxidantes e proteases específicas para o tecido conjuntivo, o que agride as células parenquimatosas e altera a matriz extracelular (11,12). A fibrose pulmonar idiopática criptogênica é um exemplo típico de PID na qual ocorre este tipo de alveolite que pode, também, ser identificada em outras doenças intersticiais como as associadas as colagenases, granuloma eosinofílico, asbestose e outras pneumoconioses.

Quanto à alveolite linfocitária, caracteriza-se por aumento dos números absoluto e percentual de macrófagos e linfócitos. Apesar de observarmos que indivíduos normais apresentam percentuais de cerca de 5 a 7% de linfócitos, geralmente se considera a existência de alveolite linfocitária apenas quando existe incremento acima de aproximadamente 15% da contagem celular diferencial do material recolhido no LBA. Estas células, em pessoas normais, são subdivididas em duas populações: T e B. A primeira contabiliza 60 a 80%, e a outra, 5 a 10 % do total da população linfocitária. As células não marcadas recebem a denominação de "nulas" (11,13).

Os linfócitos ativados liberam citocinas como interferon-gama (IF-gama) e interleucina-2 (IL-2). O IF-gama irá, por sua vez, estimular a produção de IL-1 pelos macrófagos alveolares, célula determinante da proliferação linfocitária. Cria-se, dessa forma, um ciclo vicioso centrado nos processos inflamatórios com intensa participação celular e ininterrupto, *a priori*. Se lembrarmos que uma das funções dos linfócitos é a ativação de fibroblastos no pulmão, fica patente a relevância do bloqueio deste ciclo inflamatório (9,10,14).

Corticoterapia

Sabendo-se o papel destas drogas no processo inflamatório, percebe-se a importância deste tratamento. Dentre suas funções mais importantes podemos citar que os corticóides determinam diminuição da quimiotaxia de neutrófilos e linfócitos para as estruturas alveolares, inibição da liberação de proteases neutrofílicas e a expansão clonal de linfócitos,

além de atuarem na diminuição da atividade de macrófagos (15,16).

Apesar dos efeitos antiinflamatórios comprovados, ainda é controversa sua eficácia no tratamento das PID, principalmente, daqueles pacientes com maior tempo evolutivo de doença. Além disso, a corticoterapia deve ser mantida por tempo prolongado, possibilitando a ocorrência de efeitos colaterais adversos. Os mais freqüentes são o ganho ponderal, hiperglicemia, retenção líquida, osteoporose, hipertensão arterial, catarata, glaucoma e hirsutismo (15).

Desde a década passada, o uso de imunossupressores tem se tornado mais freqüente. Suas indicações incluem falência de resposta ao uso de corticóides ou a necessidade de doses muito altas dessas drogas, além da ocorrência de efeitos colaterais que muitas vezes nos obrigam a sua suspensão.

Dentre as drogas imunossupressoras mais utilizadas em pacientes com PID, a ciclofosfamida (CFM) tem se afirmado como escolha cada vez mais freqüente, já tendo sido utilizada em portadores de lupus eritematoso sistêmico, artrite reumatóide, esclerose sistêmica progressiva, dermatopolimiosite, glomerulonefrites, síndrome de Behçet e várias vasculites, incluindo granulomatose de Wegener (17,18,19,20). No entanto, poucos estudos têm sido feitos na tentativa de padronizar o seu uso. O efeito imunossupressor da CFM tem sido atribuído à sua atuação no DNA das células inflamatórias, além de apresentar efeito supressor na medula óssea (21).

A CFM pode ser administrada por via oral ou intravenosa, sendo que existem diferenças quanto à sua ação dependendo da forma de utilização escolhida. Dessa forma, observamos que a primeira via, que geralmente é a preferida nos pacientes com granulomatose de Wegener, resulta em dose cumulativa maior do que quando optamos pela administração de pulsos mensais venosos. No tratamento da granulomatose de Wegener costuma-se utilizar dose de 2 mg/kg/dia (18,21). A CFM em pulso pode ser utilizada na dose de 10 a 15 mg/kg/mês. No nosso serviço, utilizamos protocolo com administração de 6 pulsos mensais de 12mg/kg seguidos de pulsos na mesma dose com intervalos de três meses entre eles, durante um ano. A administração na forma de pulsos venosos tem sido preferida em relação à administração oral nos pacientes com lupus eritematoso sistêmico, principalmente no tratamento da nefrite, hemorragia alveolar e doença intersticial. No entanto, em outras doenças, como é o caso da sarcoidose, nas quais o uso da CFM ainda não está

bem esclarecido, não sabemos qual a via de administração a ser escolhida. Nesses casos, a tendência geral é optar pela administração venosa devido à menor toxicidade observada, em relação ao uso oral.

Dentre os efeitos tóxicos mais comuns da droga, a supressão da medula óssea destaca-se pela sua importância e freqüência. Essa depressão é máxima cerca de duas semanas após sua administração na forma de pulso. Assim, a queda de linfócitos é máxima entre o 7º e 10º dia, e a de neutrófilos, uns três dias após (21,22). Por essa razão, recomenda-se a realização de hemograma nessa época, devendo-se reduzir a dose administrada quando observamos contagem de leucócitos totais inferior a 2.000/mm³ ou de plaquetas abaixo de 100.000/mm³. O uso crônico de CFM pode causar linfopenia progressiva, com redução principalmente às custas de CD4. O uso de CFM está associado a aumento de ocorrência de complicações infecciosas, especialmente as bacterianas. Existe relato, também, da ocorrência de herpes zoster e de pneumonia por *Pneumocystis carinii*, principalmente quando associado ao uso de corticóides (21,22).

Quanto à toxicidade gastrointestinal, observa-se a ocorrência de náusea e vômitos em cerca de ¼ dos pacientes que utilizam pulsoterapia com CFM. De forma interessante, sua utilização oral provoca esses sintomas em freqüência menor. Geralmente, a utilização de antieméticos consegue controlar o quadro, não sendo necessária a suspensão da medicação. A hidratação intensa também pode ter bom efeito nesse sentido. Em alguns casos, dexametasona (20 mg) pode ser utilizada com bons resultados (21,22).

Sabe-se que a metabolização hepática da CFM é feita a nível microsomal pela citocromo P 450. Elevações de transaminases costumam ser solucionadas rapidamente após suspensão da droga e hepatite causada pelo seu uso é extremamente rara, tendo poucos casos descritos na literatura (21).

Com relação à cistite hemorrágica, dados de literatura referem sua ocorrência em 5 a 34% dos pacientes e a associam ao maior risco de desenvolvimento de carcinoma de bexiga. Sabe-se que hematúria macroscópica é rara nesses pacientes. Dessa forma, é de fundamental importância a monitoração do paciente através da realização de EAS seriados. A presença de hematúria microscópica obriga à interrupção da droga e ao abandono do tratamento mesmo após resolução da cistite.

A ocorrência de carcinoma de células transicionais está descrito em 2 a 15% dos pacientes que receberam CFM por período superior a 1 ano. O relato de hematúria é freqüente entre esses pacientes. Relatos de literatura referem que o risco de câncer de bexiga está diretamente relacionado à dose cumulativa da CFM e à duração do tratamento. Alguns trabalhos mostram que sua utilização na forma de pulso é menos agressiva ao epitélio vesical que quando utilizada na forma oral. O uso de agentes protetores do trato urinário, como o MESNA (2-mercaptoetano sulfato de sódio), que neutralizam metabólitos da CFM são utilizados por alguns autores, mas não por todos, á que seus efeitos ainda são controversos (18,19,21,22).

Vale a pena ainda citar a possibilidade da CFM causar pneumonite intersticial. No entanto, esta entidade é extremamente rara, sendo vista apenas com alguma freqüência entre os pacientes que fazem uso de poliquimioterapia ou tratamento radioterápico coadjuvante. Outros efeitos adversos pouco vistos são alopecia, azospermia e falência ovariana, esta última com papel no desenvolvimento de neoplasia mamária e menopausa precoce, além da possibilidade de efeito teratogênico (21).

Apesar de todos esses efeitos tóxicos descritos, sabemos que os mais freqüentes na prática - intolerância gastrintestinal, favorecimento de infecções e cistite hemorrágica - podem ser solucionados com relativa facilidade ou controlados através da monitoração com hemogramas e EAS seriados.

Em alguns pacientes com PID de diversas causas foram relatados vários casos com bons resultados após administração de CFM. No entanto, poucos trabalhos existem em relação à sarcoidose. Sabe-se que a droga de escolha para seu tratamento é a prednisona que deve ser mantida por longo período de tempo. Dessa forma, durante o tratamento muitos efeitos colaterais podem aparecer, o que é comum entre os pacientes mais idosos nos quais doenças de base como diabetes e hipertensão arterial podem ser precipitadas ou agravadas. A necessidade de interrupção da terapêutica com corticóide ou a falência do tratamento, fato que ocorre em uma minoria dos pacientes, abrem a discussão de qual droga alternativa utilizar.

Objetivo

Avaliar a eficácia da CFM no tratamento de pacientes com sarcoidose que não evoluíram de forma satisfatória após utilização de prednisona.

Protocolo

Os pacientes com sarcoidose acompanhados no ambulatório de doenças intersticiais que não obtinham melhora clínica esperada com uso de prednisona (1mg/kg), ou aqueles que necessitavam de redução da sua dosagem devido à seus efeitos colaterais, foram incluídos neste protocolo. As mulheres em idade fértil não foram aceitas. Os pacientes receberam 6 pulsos mensais de ciclofosfamida (12 mg/kg) e mantiveram o uso de prednisona em dose reduzida (0,25 mg/kg). Antes da administração da droga era infundido soro fisiológico (500mL) com o intuito de se garantir a hidratação dos pacientes. Todos eram orientados a ingerir a maior quantidade possível de líquidos. Mensalmente, antes da administração da CFM, era feita avaliação clínica e análise dos exames laboratoriais (hemograma e EAS) solicitados anteriormente. Dos 16 pacientes que iniciaram este esquema, apenas 5 receberam todas as aplicações nas datas corretas, além de terem se submetido à broncoscopia com LBA antes e após a terapia (Quadro1). Os demais pacientes não cumpriram o protocolo por: a) abandono do tratamento - 1 paciente; b) não comparecimento ao serviço nas datas aprazadas - 3 pacientes; c) ocorrência de infecções brônquicas na época da administração da CFM - 4 pacientes; d) erisipela em um paciente com diabetes mellitus; e) não realização do LBA após o término da pulsoterapia (não aceitação por parte do paciente ou pela ocorrência de infecção brônquica) - 2 pacientes. Dos 6 pacientes afastados do protocolo devidos às causas infecciosas, apenas o paciente diabético, que apresentou quadro mais grave de infecção deixou de receber a CFM. Os demais voltaram a receber pulsos venosos da droga, mas o fizeram de forma irregular nem sempre completando as 6 administrações.

Os exames broncoscópicos eram realizados até um mês antes de iniciar a pulsoterapia e, no fim, até um mês após a última aplicação. O LBA era realizado com administração de 6 alíquotas de 20 mL de solução salina em brônquio segmentar, preferindo-se os segmentos da língula e lobo médio. O material recolhido era imediatamente processado através de citocentrifugação e corado com as soluções de May-Grünwald e Giemsa, para posteriormente ser lido por uma citopatologista.

Dos 5 pacientes, 4 eram do sexo masculino. A idade variou entre 36 e 74 anos (média = 52). Nenhum dos pacientes fumava na época deste estudo, sendo que um deles havia sido tabagista anteriormente e tinha interrompido o hábito há cerca de 10 anos.

Dentre estes pacientes, não observamos nenhum efeito colateral da CFM. Todos referiam melhora dos sintomas logo após os primeiros pulsos, sendo que um deles (pac. 5), que apresentava lesões cutâneas apesar do uso diário de 40 mg de prednisona, quando introduzido no protocolo apresentou dramática melhora, tendo desaparecido todas as lesões até o segundo mês de CFM.

Com relação ao LBA, observamos redução do percentual de neutrófilos em todos os casos, embora, em alguns, de forma muito discreta e associada ao incremento do percentual de linfócitos. Os três pacientes que se comportaram dessa forma, foram mantidos com doses que variaram entre 20 e 30 mg/dia de prednisona apesar de terem referido importante melhora clínica. Os três voltaram a apresentar dispnéia após 1 a 2 anos do término da CFM. No entanto, os dois pacientes nos quais houve a normalização do LBA, observamos que se mantiveram assintomáticos mesmo após mais de 2 anos de acompanhamento. Após havermos considerado a boa resposta terapêutica da CFM nesses pacientes a medicação foi mantida durante o ano seguinte em esquema trimestral e a prednisona foi mantida na dose de 25mg/kg durante esse período e, posteriormente, reduzida. Atualmente, após quase três anos, um deles faz uso de 10 mg e o outro de 15mg, ambos em regime de dias alternados, e com LBA com valores próximos do normal.

DISCUSSÃO

O tratamento das doenças crônicas geralmente esbarra na dificuldade de manter o paciente sob acompanhamento regular e fazendo uso de medi-

cações de forma correta. Também na sarcoidose observamos estas dificuldades as quais tornam o estudo das formas alternativas de tratamento ainda mais complicadas. Este empecilho foi o principal responsável pela retirada de tantos pacientes de nosso estudo. Embora o pequeno número de pacientes descritos, pudemos observar, em primeiro lugar, a pouca ocorrência de efeitos colaterais da droga, mostrando que o uso criterioso e monitorado da CFM, pode ser feito de forma segura. Em segundo lugar, observamos a melhora clínica dos pacientes. Todos apresentavam dispnéia antes do tratamento com CFM, que foi graduada conforme recomendação da ATS. Ao término da pulsoterapia, todos referiam melhora desta queixa, sendo que dois pacientes (pac. 3 e 5) estavam assintomáticos. Outros dois pacientes (pac. 2 e 4) conseguiram retornar às suas atividades laborativas que anteriormente haviam interrompido por causa da dispnéia. A paciente 2 é uma senhora de 74 anos que referia ter voltado a realizar tarefas domésticas que havia anteriormente abandonado.

Quanto aos achados do LBA, observamos que mesmo de forma discreta, todos apresentaram redução do percentual de neutrófilos. Sabendo-se o efeito deletério da alveolite neutrofílica, essa redução deve ser valorizada, mesmo considerando que ela ocorreu em pequena quantidade. De forma interessante, os três pacientes que menos se beneficiaram desta terapêutica apresentaram incremento do percentual de linfócitos. Caracteristicamente, a alveolite da sarcoidose tem participação importante destas células e o fato de a CFM não ter conseguido barrar esse processo nos faz crer que, por essa razão, esses pacientes tenham evoluído de

Quadro 1. LBA realizados antes e após tratamento com CFM e durante o ano de 1997

	sexo	idade	LBA-pré CFM		LBA-pós CFM		LBA feito em 1997	
			L(%)	N(%)	L(%)	N(%)	L(%)	N(%)
pac.1	masc.	63	37	01	50	00	50	00
pac.2	fem.	74	25	08	28	07	NF	NF
pac.3	masc.	40	14	04	05	01	18	00
pac.4	masc.	48	26	03	33	02	30	03
pac.5	masc.	36	58	02	08	00	18	01

Obs: NF = não feito; L = linfócitos; N = neutrófilos

forma menos satisfatória quando comparados aos outros, que apresentaram normalização do LBA.

CONCLUSÕES

A CFM é uma droga que pode e deve ser utilizada no tratamento alternativo dos pacientes com sarcoidose. Embora nossa experiência ainda seja limitada, temos observado poucos efeitos colaterais associados ao seu uso e, quando ocorre, geralmente são facilmente resolvidos. Alguns pacientes apresentam melhora extremamente importante, justificando, dessa forma, a manutenção e o aperfeiçoamento deste protocolo de estudo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS




- 1-Crystal RC, Bittman PB, Rennard SI, et al. Interstitial lung 1. diseases of unknown cause. Disorders characterized by chronic inflammation of the lower respiratory tract (first of two parts.) *N Engl J Med* 1984;310:154-166.
- 2-Kondoh Y, Taniguchi H, Kawabata Y, et al. Acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis. Analysis of clinical and pathologic findings in three cases. *Chest* 1993;103:1808-1812.
- 3-Hunninghake G, Kawanami O, Ferrans V, et al. Characterization of inflammatory and immune effector cells on the lung parenchyma of patients with interstitial lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1981;123:407-412.
- 4-Burkhard A. Alveolitis and collapse in the pathogenesis of pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:513-524.
- 5-Hunninghake G, Gadek J, Kawanami O, et al. Comparison of the alveolitis of sarcoidosis and idiopathic pulmonary fibrosis *Chest* 1979; 75 (Sup): 266-267.
- 6-Reynolds H. Staging and follow-up of disease activity. In: Schwarz MI, King TE. *Interstitial Lung Disease*. Philadelphia: Decker, 1988: 15-26.
- 7-Nagai S, Izumi T. Bronchoalveolar lavage. In: Sharma O. *Clinics In Chest Medicine. Sarcoidosis*. Philadelphia: Saunders, 1997; 18 (4):787-797.
- 8-Drent M, Mulder PG, Wagenaar SS, et al. Differences in BAL fluid variables in interstitial lung diseases evaluated by discriminant analysis. *Eur Respir J* 1993;6:803-810.
- 9-Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. *Cellular and molecular immunology*. 1ed. Philadelphia: Saunders, 1991.
- 10-Lydyard P, Grossi C. Células envolvidas na resposta imune. In: Roitt I, Brostoff J, Male D. *Imunologia*. 2ª ed, São Paulo, 1992; 2 (1): 2-18.
- 11-Broid DH. Inflammatory cells structure and function. In: Stites DP, Terr AI. *Basic And Clinical Immunology*. 7 ed. New Jersey: Appleton & Lange, 1991:141-153.
- 12-Sibille Y, Reynolds HY. Macrophages and polymorphonuclear neutrophils in lung defense and injury. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:471-501.
- 13-Berman JS, Beer DJ, Theodore AC, et al. Lymphocyte recruitment to the lung. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:238-257.
- 14-Feldman M, Male D. Cooperação celular na resposta imune. In: Roitt I, Brostoff J, Male D. *Imunologia*. 2a.ed, São Paulo, 1992; 8 (1): 8-12.
- 15-Harkleroad LE, Young RL, Savage PJ. Pulmonary sarcoidosis: long-term follow-up of the effects of steroids therapy. *Chest* 1982;82:84-87.
- 16-Boumpas DT, Chrousos GP, Wilder RL, et al. Glucocorticoid therapy for immune-mediated diseases: basic and clinical correlates. *Ann Intern Med* 1993;119:1198-1208.
- 17-Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, et al. Wegener's granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992;116:488-498.
- 18-Baughman RP, Lower EE. Use of intermittent, intravenous cyclophosphamide for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 1994;102:1090-1094.
- 19-Hunninghake G, Kalica K. Approaches to the treatment of pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 915-918.
- 20-Demeter SL. Myocardial sarcoidosis unresponsive to steroids. Treatment with cyclophosphamide. *Chest* 1988;94:202-203.
- 21-LYNCH, J P, McCUNE, W.J. Immunosuppressive and cytotoxic pharmacotherapy for pulmonary disorders. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:395-420.
- 22-BAUGHMAN, RP & LOWER, EE. Steroid-sparing alternative treatment for sarcoidosis. In: SHARMA O. *Clinics. In Chest Medicine - Sarcoidosis*. Philadelphia: W.B. Saunders 1997;18(4):853-864.

ASMALERGIN

CETOTIFENO

PREVINE AS CRISES DE ASMA



-  **Previne a inflamação e a hiperreatividade brônquica**
-  **Diminui a frequência das crises porque aumenta o limiar das reações alérgicas**
-  **É também indicado para prevenção e tratamento da rinite alérgica**



POSOLOGIA DIÁRIA
Crianças 6 meses a 5 anos
0,25 ml/ kg de peso*
Acima de 5 anos
1 comprimido ou 5 ml*
Adultos
1-2 comprimidos*

* A cada 12 horas e sempre às refeições

MERCK

Merck S.A. Indústrias Químicas
Estrada dos Bandeirantes, 109
22710-571 Rio de Janeiro - RJ

Conhecimento sobre Infecções Respiratórias Agudas (IRA)

Entre Responsáveis por Crianças Atendidas na Rede Pública do Estado do Rio de Janeiro

Comitê de Doenças do Aparelho Respiratório da Sociedade de Pediatria do Estado do Rio de Janeiro (SOPERJ), RJ, Brasil (1).

RESUMO

Face a importância da pneumonia na infância, doença que pode levar ao óbito se não diagnosticada e tratada rapidamente, desenvolveu-se o presente trabalho objetivando conhecer aspectos sobre adoecimento, transmissão e sintomas atribuídos às IRA entre responsáveis por crianças acompanhadas em ambulatórios da rede pública do Estado do Rio de Janeiro. Verificou-se que 101 (92%) entrevistados eram as próprias mães dos pacientes, com idade média de 32 anos e escolaridade de 7 anos. Os 3 sintomas mais frequentemente atribuídos à pneumonia foram: 91 (77%) febre, 53 (45%) cansaço e 51 (43%) tosse. Setenta (59%) responsáveis referiram "tosse ou cansaço" como sintomas de pneumonia. Havia história pregressa de pneumonia em 81 (69%) crianças, das quais 54 (46%) haviam sido internadas. Oitenta e cinco (72%) entrevistados responderam que a pneumonia é uma doença que não necessita internação hospitalar para tratamento e 94 (80%) não acreditavam ser a pneumonia uma doença contagiosa.

ABSTRACT

Pneumonia is a very important childhood disease that can kill if not quickly diagnosed and treated. This work was devised to get the knowledge among children's relatives regarding how to become ill, transmission mode and ARI symptoms. All children were treated as outpatients in state health services in Rio de Janeiro. It was observed that 101 (92%) interviewed people were the patient mothers, with an average age of 32 years and 7-year scholarship. The three most often symptoms attributed to pneumonia were fever 91 (77%), breathlessness 53 (45%) and cough 51 (43%). Seventy relatives (59%) related "cough and breathlessness" as pneumonia symptoms. There was a previous story of pneumonia in 81 (69%) children, with 54 (46%) treated as in-patients. Eighty-five relatives (72%) stated that pneumonia does not need hospital admission for treatment and 94 (80%) did not believe pneumonia to be a contagious disease.

Palavras-Chaves: Infecção respiratória aguda/ pneumonia/ conhecimento, crenças e práticas/ crianças.

Key Words: Acute respiratory infection/ pneumonia/ knowledge, beliefs and practices/ children.

Pulmão-RJ 1998; 7(1): 41-42

(1) Membros do Comitê:

Presidente: Dra Anna Machado Marques

Secretária: Dra Marilene Augusta Rocha Crispino Santos

Dra Andrea Libreiro Teldeschi; Dr Antonio Jose Ledo Cunha; Dr Carlos Jose de Lima Barbosa; Dr Clemax Couto Sant'Anna; Dra Helena Marinho Hinden; Dra Ludma Trotta Dallalana; Dra Maria Aparecida de Souza Paiva; Dra Maria de Fátima Pombo March; Dra Maria José Rodrigues da Silva; Dra Regina Veneziane Galvão; Dra Rosana Alves; Dra Sandra Torturella Lobo; Dra Sandra Mara Moreira Amaral; Dra Selma Maria Azevedo Sias; Dra Solange David de Macedo; Dra Terezinha Martire.

Endereço para Correspondência: Dra Marilene Augusta Rocha Crispino Santos

Rua Gurindiba, 76/ 303 - Tijuca - RJ. Cep: 20530-580.

Artigo recebido para publicação no dia 04/08/1997 e aceito no dia 12/01/1998, após revisão.

INTRODUÇÃO

O conhecimento das práticas e percepções de comunidades locais sobre crianças com infecção respiratória aguda (IRA), melhora a comunicação entre as famílias e os profissionais de saúde, além de facilitar as práticas educativas. É possível que os termos empregados pela equipe de saúde não signifiquem muito para os pais ou responsáveis, pois estes têm um modo próprio de descrever e explicar os sinais físicos que percebem (1). Nesse sentido estudos etnográficos permitem que os programas de IRA colem informações sobre a terminologia e as crenças locais. Só assim será possível educar os pais ou responsáveis, de um modo claro e direto, possibilitando a compreensão da gravidade da doença e a orientação à procura a uma unidade de saúde (2).

O objetivo do trabalho foi conhecer os sintomas atribuídos à pneumonia, seu modo de transmissão e o adoecimento por IRA entre responsáveis por crianças atendidas em 7 hospitais da rede pública do Estado do Rio de Janeiro.

METODOLOGIA

Trata-se de um trabalho descritivo. Utilizou-se 118 questionários aplicados aos responsáveis de crianças menores de 12 anos atendidas, em ambulatórios de pneumologia infantil durante o mês de janeiro de 1997. Os hospitais que fizeram parte da pesquisa foram: Hospital Cardoso Fontes, Hospital Municipal Jesus, Hospital Municipal Salles Netto, Hospital de Pediatria e Puericultura Martagão Gesteira da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Hospital dos Servidores do Estado, Hospital Universitário Antonio Pedro e Hospital Universitário Graffré e Guinle.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A amostra foi composta por 109 (92%) adultos do sexo feminino, dos quais 101 (92%) eram mães. A média de idade dos responsáveis foi de 32 anos, com escolaridade média de 7 anos. A frequência dos sintomas mais encontrados em IRA, segundo os responsáveis, encontra-se discriminado no gráfico 1:

Setenta (59%) responsáveis referiram "tosse ou cansaço" como sintomas de pneumonia. Havia história pregressa de pneumonia em 81 (69%) crianças, das quais 54 (46%) haviam sido internadas. Oitenta e cinco (72%) entrevistados responderam

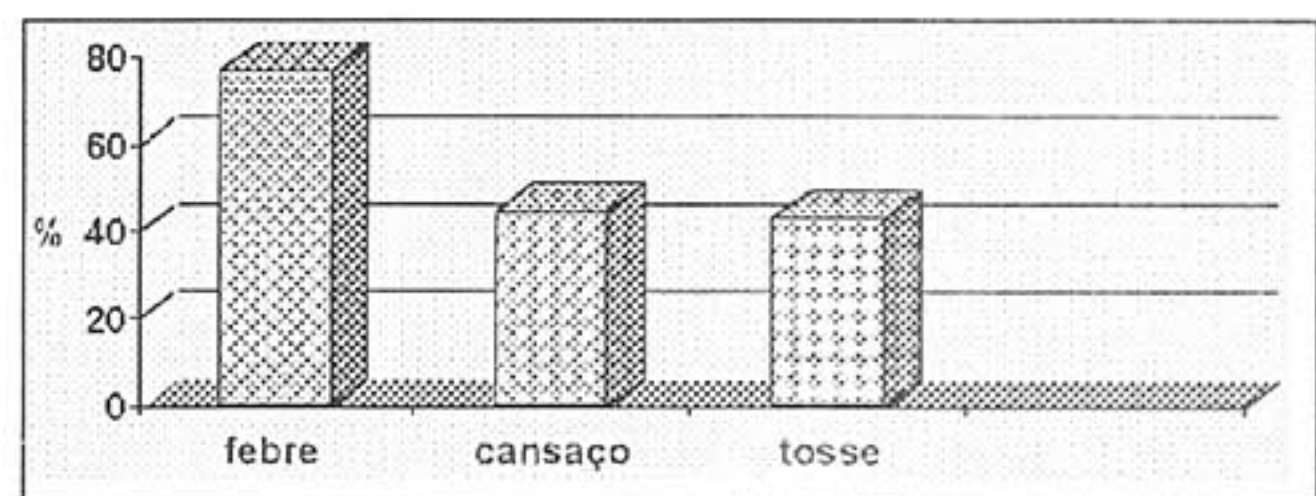
ser a pneumonia uma doença que não necessita de internação hospitalar para tratamento e 94 (80%) não acreditavam ser a pneumonia uma doença contagiosa.

A maioria dos responsáveis havia tido experiência anterior com casos de pneumonia, sendo significativo o número de crianças que necessitou internação para tratamento. Um grande número foi capaz de reconhecer a "tosse e a dificuldade para respirar" como sinais importantes de pneumonia, de acordo com o preconizado pelo Ministério da Saúde (3). O conhecimento sobre a doença parece ter sido adequado no grupo estudado: a maioria não admitiu transmissão interpessoal e atribuiu sua ocorrência a condições que baixem a resistência do organismo.

Um dos aspectos mais valorizados na ação de assistência e controle das IRA baseia-se no reconhecimento de que os pais de crianças com "tosse ou dificuldade para respirar" ou que tenham "respiração rápida", devam procurar auxílio médico, pois são sinais precoces de pneumonia na infância (3,4).

Gráfico 1

Distribuição dos pacientes segundo os sintomas mais frequentemente atribuídos à pneumonia.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1-Khallat N. Estudio etnográfico enfocado: instrumento de investigación sobre las IRA. In: _____ *Noticias sobre IRA 1993*; 24: 2-4.
- 2-WHO. Focused Ethnographic Study of Acute Respiratory Infections. Ginebra, 1993.
- 3-BRASIL. *Manual de controle e assistência das infecções respiratórias agudas*. 4ª. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 1994.
- 4-OPAS. *Infecciones respiratorias agudas en las Americas: Magnitud, tendencia y avances en el control*. Washington, 1992.

Uso de Eletrocautério em Broncoscopia: Experiência em Cinco Casos

Carlos Alberto de Barros Franco; David Nigri;
Marise Nunes Pitta, A. M. D. P. Martins (1).

INTRODUÇÃO

A desobstrução traqueobrônquica é feita mais freqüentemente através de dilatação endoscópica, uso do laser e colocação de próteses.

Com o advento do *yag-laser* essa técnica passou a dominar o cenário endoscópico seja para vaporizar, seja para coagular as lesões. Essa tecnologia tem como limitação o preço da aparelhagem o que faz com que países em desenvolvimento e mesmo unidades satélites em países mais desenvolvidos não possam oferecer esse tratamento a seus pacientes.

Uma das alternativas do laser é a eletrocoagulação que utiliza instrumental de custo muito menor e existente em praticamente qualquer unidade com centro cirúrgico.

Diversas referências existem na literatura sobre o método (1-6).

Os autores analisam sua experiência com o uso do eletrocautério e concluem pela sua utilidade nesses casos como substituto do laser.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foram avaliados 05 pacientes. Os procedimentos foram realizados com o broncoscópico rígido Storz e o broncofibroscópico Pentax 18 x. O eletrocautério utilizado foi *valley lab* associado a alça de polipectomia pediátrica microvasive ou aspirador cautério Storz.

A anestesia utilizada foi geral em todos os procedimentos.

As patologias tratadas foram: cilindroma de traquéia, granuloma infraglótico, estenose de traquéia pós-traqueostomia, estenose de traquéia pós-entubação orotraqueal e carcinoma escamoso de lobo superior esquerdo.

O eletrocautério foi utilizado no modo coagulação e com uma potência média de 40 w. No momento da cauterização a ventilação era feita com ar comprimido para evitar combustão, após a cauterização o tecido era retirado com auxílio de pinça ou ponta do broncoscópico rígido com manobra rotatória.

DESCRIÇÃO DOS CASOS

CASO 1 - Cilindroma de traquéia:

L.D.M, feminina, 70 anos, com tumoração em terço médio da traquéia (pósterio lateral direita) com obstrução de 70% da luz. Submetida a traqueoplastia com recidiva do tumor que obstruía 30% da luz. Realizada exérese da lesão com auxílio do eletrocautério e pinça de biópsia (endoscópico e material Storz, sob anestesia geral). Encaminhada para radioterapia externa e posteriormente sessões de braquiterapia.

CASO 2 - Corpo estranho cervical:

A.O, masculino, 50 anos, com tosse, dispnéia, febre e hemoptóicos. Radiografia de tórax e seios

(1) Instituto do Pulmão/Clínica Barros Franco / RJ.

Artigo recebido para publicação no dia 17/02/1998 e aceito no dia 11/03/1998, após revisão.

da face normais. História de traqueostomia há um ano por dificuldade de entubação em CTI. Realizada broncofibroscopia diagnóstica com Pentax 18 X que mostrou granuloma infraglótico em parede anterior.

Realizada posteriormente endoscopia rígida com laringoscópio e traqueoscópio Storz sendo ressecada a lesão com pinça utilizando o eletrocautério previamente visando prevenção de sangramento. Após a retirada do granuloma foi constatado corpo estranho (gaze que foi retirada). Reavaliado 01 mês após não havendo sinais de fístula, granuloma ou estenose traqueal.

CASO 3 - Estenose de traquéia pós-entubação traqueal

A.L.Q., masculino, 20 anos, dispnéia e coragem. Um mês antes esteve internado em UTI devido a ferida torácica por projétil de arma de fogo e insuficiência respiratória. Tomografia linear de traquéia mostrou estenose de traquéia à 2 cm das cordas vocais com aproximadamente 5 cm de extensão e com óstio de 0,4 mm. Submetido a traqueostomia de urgência e 12 horas após realizada broncofibroscopia que mostrou estenose infraglótica, permitindo apenas a passagem de pinça. Trocado endoscópio pelo aparelho rígido e realizada recanalização e dilatação com auxílio do eletrocautério aspirador e endoscópio respectivamente. Após foi colocada prótese de Montgomery.

CASO 4 - Estenose de traquéia pós-traqueostomia:

J.R., masculino, com quadro de dispnéia e coragem. Há 3 meses internação em CTI após acidente automobilístico. Realizada broncoscopia com aparelho rígido que mostrou estenose traqueal distal com pequeno orifício que permitia a passagem de ar. Este orifício era ocluído na inspiração por membrana que fazia mecanismo valvular. Recanalização com auxílio de alça de polipectomia pediátrica *microvasive* e guiado por cânula de 03 vias Storz (ótica, aspirador e alça de cautério) e complementado pela extremidade do broncoscópio. Cânula de Montgomery colocada ao final do procedimento.

CASO 5 - Carcinoma escamoso de lobo superior esquerdo:

E.C.G., feminina, 57 anos, portadora de carcinoma escamoso, levando a atelectasia total de lobo superior esquerdo e metástase óssea. Vinha em tratamento quimioterápico e radioterápico. Apresentava tosse intensa e dispnéia. Realizada

inicialmente broncofibroscopia sob anestesia geral (máscara laríngea) que mostrou lesão vegetante ocluindo 90% da luz do brônquio principal. Foi então introduzido broncoscópio rígido com cauterização da base tumoral e retirada com auxílio da pinça. Reintroduzido endoscópio Pentax através do Storz e complementada eletrocauterização com desobstrução de brônquio de lobo superior. Houve melhora da sintomatologia, porém a paciente veio a falecer um mês após de morte súbita.

DISCUSSÃO

Vários autores já descreveram o uso de eletrocautério através da broncofibroscopia ou broncoscopia rígida, para desobstrução de vias aéreas.

Hopper (1) usou o eletrocautério monopolar para tratar 04 pacientes com carcinoma broncogênico através de broncofibroscópio. Em um caso apresentou incêndio traqueal decorrente do uso de oxigênio em altas frações. Nos demais não houve complicações e houve desobstrução das vias aéreas.

Gerasin (2) utilizou o eletrocautério monopolar através de broncofibroscopia com alça diatérmica e eletrocautério de alta frequência em 14 pacientes com tumorações em traquéia e brônquios (8 benignas, um carcinóide e cinco malignas). Uma completa remoção do tumor da traquéia e brônquios foi possível em 10 dos 14 pacientes. Mais de 75% da tumoração foi ressecada em 2 pacientes. Em dois casos a ressecção foi menor do que 50%. O laser foi utilizado em 2 pacientes para complementar a ressecção nos casos considerados de ressecção completa. Não houve complicações. A ventilação utilizada foi de alta frequência porém não mencionou a fração parcial de oxigênio inspirado.

Petrou (3) tratou 29 pacientes com obstrução traqueobrônquica (24 malignas e 5 benignas) com eletrocautério monopolar e endoscópio rígido. Em 9 pacientes necessitou de terapia complementar (utilização de prótese). Em 05 pacientes necessitou de 2 ou mais sessões de tratamento. Vinte e oito pacientes apresentaram melhora da sintomatologia imediatamente.

Pedersen (4) utilizou uma alça de corte de alta frequência monopolar através de broncoscopia rígida, sob anestesia geral e ventilação a jato com eletrocautério de alta frequência em 10 pacientes com tumores malignos (05 escamosos, 04 adenocísticos e 01 adenocarcinoma). O número de sessões para

cada paciente variaram de 1 a 33. Não descreveu nenhuma complicação importante

Sutedja (5) relatou o tratamento de 56 pacientes com tumorações traqueobrônquicas, sendo 37 carcinomas não pequenas células, 10 carcinóides, 2 adenocísticos, 2 hamartomas, 1 glioma, 1 lipoma, 1 papiloma e 2 mioblastomas, através de broncofibroscopia e eletrocauterização sob anestesia geral. Em 70% dos casos houve desobstrução considerada satisfatória. Os demais pacientes apresentavam tumoração extraluminal significativa. As sessões duravam em média 30 minutos, caso fossem exceder o autor optava por realizar outra sessão. Não necessitou utilizar laser em nenhum dos casos. Em apenas um paciente utilizou o endoscópio rígido para controlar um sangramento de 50 ml que foi a única complicação descrita.

Nishikawa (6) utilizou alça de polipectomia bipolar através de broncofibroscópio para tratar 5 pacientes com tumores traqueobrônquicos (2 adenocarcinomas, 1 pequenas células e 2 escamosos). A anestesia foi geral em 03 casos e local em dois. Em 04 pacientes conseguiu uma re-expansão parcial melhora dos sintomas. A única complicação encontrada foi uma hemoptise controlada com laser.

Em nossa série de 05 casos não tivemos complicações decorrentes do eletrocautério e o objetivo foi alcançado em todos os casos com apenas uma sessão, ao contrário da maioria dos trabalhos publicados que necessitaram de mais de uma, porém tratamos apenas 02 pacientes com tumoração traqueobrônquica sendo que no primeiro caso (cilindroma) o tratamento foi complementado com braquiterapia e no segundo (carcinoma escamoso) a paciente veio a falecer apenas 01 mês após o procedimento. Nossa maioria de casos foram de lesões inflamatórias sendo que em dois casos foram necessários o uso e próteses como tratamento complementar, no caso remanescente a retirada do corpo estranho solucionou a obstrução.

CONCLUSÕES

- 1- O eletrocautério se mostrou um bom instrumento de auxílio no tratamento de estenose de traquéia benigna, permitindo a recanalização e evitando sangramentos. Na nossa experiência não observamos complicações decorrente do método. Em serviços que não possam contar com o auxílio do laser, o eletrocautério nos parece uma boa alternativa.
- 2- Nas lesões tumorais, o eletrocautério atuou como coadjuvante a ressecção com pinça permitindo uma exérese tumoral com mínimo sangramento. Nestes casos também o eletrocautério parece ser uma boa alternativa a ausência do laser.
- 3- O eletrocautério, em nossa pequena experiência, se mostrou seguro tanto através do broncoscópio rígido quanto do flexível.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1-Gerasin VA, Shafirovsky BB. Endobronchial electrocautery. Chest 1988 Feb; 93(2):270-274.
- 2-Hooper RG, Jackson FN. Endobronchial electrocautery. Chest 1985 Jun; 87 (6): 712-714.
- 3-Petrou M, Kaplan D, Goldstraw P. Bronchoscopic diathermy resection and stent insertion: a cost effective treatment for tracheobronchial obstruction. Thorax 1993 Nov; 48 (11): 1156-9.
- 4-Pedersen U, Kristensen S, Illum P. Palliative resection with high frequency cutting loop in malignant tracheobronchial diseases. J bronchol 1994;1(1):23-25.
- 5-Sutedja TG, Van Boxem TJ, Schramel FM, et al. Endobronchial electrocautery is an excellent alternative for nd: yag laser to treat airway tumors. J bronchol 1997;4(2):101-105.
- 6-Nishikawa M, Moroboshi T, Akahori T, et al. Use of bipolar polypectomy snare through a flexible bronchoscope for partial resection of polypoid tumor in patients with obstructing bronchogenic carcinomas. J bronchol 1997;4(4):297-300.

Clavoxil

AMOXICILINA + ÁCIDO CLAVULÂNICO

RESPOSTA TERAPÊUTICA NA
ERRADICAÇÃO DAS BETA-LACTAMASES

MAIS FACILIDADE
PARA A ADMINISTRAÇÃO



INDICAÇÕES:

- Amigdalite
- Faringite
- Sinusite
- Otite
- Pneumonia
- Broncopneumonia
- Infecções da Pele
- Infecções Urinárias

AMOXICILINA + ÁCIDO CLAVULÂNICO UMA COMBINAÇÃO PERFEITA

- O Ácido Clavulânico é um inibidor irreversível das beta-lactamases, restaurando a potência bactericida da amoxicilina

CLAVOXIL SUSPENSÃO PRÁTICO SACHÊ + DILUENTE COM ELEVADO PADRÃO DE PUREZA

- Garante a estabilidade e a esterilidade da suspensão
- Assegura a dose exata
- Facilita o preparo

Apresentações:

Clavoxil 500 mg

Comprimido Revestido : Embalagens com 12 unidades

Clavoxil 250 mg e 125 mg

Suspensão Oral: Frasco com 75 ml de suspensão

INÉDITO DOSADOR GARANTE A CORRETA
ADMINISTRAÇÃO DA POSOLOGIA PRESCRITA



Secreção do Fator de Necrose Tumoral Alfa na Reação de Hipersensibilidade Retardada Induzida pela Tuberculina

*Um Modelo Experimental para o Estudo da Secreção de Citocinas na Doença Inflamatória **

José Luiz Tavares (1); Rory Shaw (2);
Aron Wangoo (3); Mandhu Goyal (3); Ben Marshall (3)

RESUMO

Linfócitos T e macrófagos têm papel importante nas reações imunes celulares da tuberculose pulmonar. Após estimulação com antígenos bacterianos, as células T secretam linfocinas tais como interferon gama que ativam macrófagos que, por sua vez, produzem e liberam fator de necrose tumoral alfa (TNF alfa). Admite-se que o TNF alfa tem papel central nas infecções por *Mycobacterium tuberculosis* gerando resposta granulomatosa. Entretanto, também tem sido observado o papel do TNF alfa nas manifestações tóxicas da tuberculose. Para investigar a ocorrência do TNF alfa nas reações de hipersensibilidade retardada induzidas pela tuberculina nós desenvolvemos um modelo "ex-vivo" de cultura tecidual. Pacientes com dados clínicos e radiológicos de tuberculose pulmonar prévia foram submetidos ao teste cutâneo tuberculínico - *Heaf test*. Aqueles que exibiram resultados compatíveis com o diagnóstico de "reator forte" foram submetidos à biópsia cutânea no local do teste. Neste fragmentos a secreção de TNF alfa foi investigada por técnicas de imunohistoquímica. Biópsias de pele normal foram também obtidas dos mesmos pacientes e a viabilidade da cultura até quatro dias foi determinada usando hibridização *in situ* com 3H uridina (uridina tritiada). Neste modelo experimental observamos que biópsias de pele podem ser mantidas viáveis em cultura por até quatro dias e que a secreção de TNF alfa estava presente nas amostras obtidas de sítios nos quais a reação tuberculínica havia sido determinada. Considerando que eram pacientes com história patológica pregressa de tuberculose pulmonar, a administração intradérmica de tuberculina promoveu a reação clássica de hipersensibilidade retardada na qual a secreção de TNF alfa parece ter importante papel.

ABSTRACT

Pulmonary tuberculosis is a disease in which T lymphocytes and macrophages play a important role in the mechanism of cell mediated immune reactions. After being stimulated by mycobacterial antigens, T cells secrete lymphokines such as interferon gamma that activate macrophages which, in turn, will produce and release tumor necrosis factor alfa (TNF alfa). It is accepted that TNF alfa has a central role in *Mycobacterium tuberculosis* infections by generating a granulomatous response but it has also been observed the role of TNF alfa in toxic manifestations of tuberculous diseases. To investigate the occurrence of TNF alfa in tuberculin -

(*) Projeto desenvolvido no departamento Respiratory Medicine / St. Mary's Hospital Medical School, Imperial College of Science, Technology and Medicine - University of London.

(1) Professor Adjunto de Pneumologia - UERJ, Pós-Doutorado em Respiratory Medicine - University of London.

(2) Chefe do departamento acima mencionado.

(3) Pesquisadores associados do departamento acima mencionado.

Artigo recebido para publicação no dia 04/01/1998 e aceito no dia 13/01/1998, após revisão.

induced delayed type hypersensitivity reactions we developed an ex-vivo model of tissue culture. Patients presenting a previous diagnosis (clinical and radiological) of pulmonary tuberculosis were submitted to Heaf test. Skin biopsies were obtained in those patients who presented accentuated local reaction and TNF alfa secretion was investigated by immunochemistry technique. Normal skin biopsies were also obtained in the same patients and viability of tissue cultured up to four days was determined by using in situ hybridization with 3H uridine. In the ex-vivo model we developed it was observed that normal skin biopsies could be kept viable in culture up to four days and that TNF alfa secretion was present in every positive Heaf test biopsy sample examined. Considering the patients had been submitted to tuberculosis treatment in the past, the intradermal administration of tuberculin promoted a classical delayed type hypersensitivity reaction in which TNF alfa secretion seems to play an important role.

Palavras-chave: fator de necrose tumoral alfa.

Key-word: Tumor necrosis factor alfa

Pulmão-RJ 1998; 7(1): 46-53

INTRODUÇÃO

Tem sido observado o ressurgimento da tuberculose na última década. *Mycobacterium tuberculosis* (M.tb) tem alguns componentes como complexos protéicos e polissacarídeos da parede celular que agem como estímulo para respostas inflamatórias (1-4). A tuberculose é um exemplo clássico da infecção intracelular na qual a imunidade celular é bastante relevante e envolve tanto os linfócitos T como os macrófagos. Interferon gama (IFN gama) e fator de necrose tumoral alfa (TNF alfa) são duas citocinas, secretadas por células inflamatórias, que tem grande importância nos mecanismos imunopatogênicos das doenças inflamatórias. Em uma seqüência de eventos (4-6), linfócitos T ativados liberam IFN gama que determina acúmulo local e ativação de macrófagos. Estes macrófagos ativados apresentam produção aumentada de TNF alfa. IFN gama liberado pelos linfócitos T pode aumentar a atividade antimicrobiana de macrófagos aumentando a produção de peróxido de hidrogênio, o que facilita a eliminação intracelular da bactéria. Macrófagos acumulados se diferenciam em células epitelióides que também são ricas em TNF alfa, etapa importante na formação do granuloma e na morte bacteriana. A exposição de monócitos ou macrófagos ao TNF alfa leva a um aumento na expressão do mRNA do TNF alfa e na liberação do TNF alfa por estas células em um processo de auto-amplificação que aumenta a capacidade fagocítica de macrófagos e a morte bacteriana (1, 7). Muitos macrófagos são mortos durante a fagocitose, o que promove a liberação de enzimas lisossomais, de peróxido de hidrogênio,

de proteases e de mediadores inflamatórios que podem causar dano tecidual, necrose caseosa e liquefação seguida de cavitação (3, 8).

Em um modelo experimental de tuberculose (4), IFN gama inibiu o crescimento intracelular do M.tb em macrófagos murinos. Camundongos com ruptura do gen do IFN gama mostraram aumento da susceptibilidade à infecção pelo M.tb com evidencia de extensa necrose tecidual e grande número de bacilos (4). Entretanto, estes autores observaram que em estudos humanos, IFN gama não foi capaz de inibir a replicação micobacteriana em monócitos ou macrófagos a menos que combinados com outras citocinas ou produtos de monócitos.

Em outro estudo experimental (9), granulomas pulmonares foram induzidos em camundongos pela embolização de partículas acopladas ao derivado protéico purificado do M.tb. Usando anticorpos contra IFN gama e TNF alfa verificou-se que o tamanho dos granulomas reduzia em 20% e 40%, respectivamente. No mesmo estudo, macrófagos foram isolados das lesões, cultivados e o sobrenadante examinado quanto à presença de TNF alfa. A associação de anticorpos anti-IFN gama reduziu a produção de TNF alfa pelas células em cultura em 70%. Estes autores concluem que IFN gama e TNF alfa são mediadores centrais na resposta ao antígeno micobacteriano.

O desenvolvimento de granulomas após infecção sistêmica com patógenos intracelulares tais como M.tb é um modelo clássico de imunidade celular. Em um estudo experimental (6), camundongos foram injetados com BCG e foi notado que a formação de granulomas hepáticos coincidia com

o acúmulo local de macrófagos e com a síntese de TNF alfa. A administração de anticorpos anti-TNF alfa reduziu o número e o tamanho dos granulomas e também evitou ou suprimiu o acúmulo do mRNA do TNF alfa assim como da proteína TNF alfa na lesão. No homem, a hibridização *in situ* foi usada para demonstrar a presença do mRNA do TNF alfa em gânglios linfáticos obtidos de pacientes com tuberculose pulmonar (10). Foi observado que o mRNA do TNF alfa era detectado em células epitelióides, células gigantes e linfócitos no material biopsiado.

Na tuberculose pulmonar, células T produzem interleucina 2 e IFN gama (11). Em pacientes com tuberculose pulmonar tem sido evidenciado que o mRNA do IFN gama esta presente nos linfócitos T CD4 (12) e o mRNA do IFN gama tem sido também identificado nas amostras de pele biopsiadas de pacientes com *Heaf test* positivo (13). O *Heaf test* é uma reação de hipersensibilidade retardada na qual a inoculação de tuberculina ao indivíduo previamente imunizado resulta no influxo de células mononucleares com uma visível área eritematosa e endurecida de intensidade máxima no quinto ou sétimo dia após inoculação (14).

Neste trabalho, nosso objetivo foi usar um modelo "ex-vivo" humano do *Heaf test* para avaliar a participação do TNF alfa nestas reações inflamatórias.

PACIENTES E MÉTODOS

(I) Pacientes

Pacientes com história prévia de tuberculose pulmonar foram submetidos ao *Heaf test* no qual a tuberculina era inoculada na pele do antebraço esquerdo e o resultado da reação observada registrado no quinto dia após a inoculação. Pacientes com grau 3 ou 4 do *Heaf test* (grau 3 = induração com 5 a 10 mm de diâmetro e grau 4 = induração com diâmetro maior do que 10 mm) foram recrutados da Clínica de Tórax do St. Mary's Medical School, Imperial College of Science and Technology, University of London.

(II) Métodos

(a) Técnica de biópsia e congelamento para imunohistoquímica:

Uma amostra inicial 3 mm de espessura) de pele (área de induração) foi obtida de cada paciente no quinto dia após injeção intradérmica de tuberculina.

O fragmento biopsiado era imediatamente colocado em 5mL de meio de cultura (RPMI-1640, 25mM Herpes buffer/Gibco BRL com 100 U/mL penicilina-estreptomicina/Gibco BRL e 2 mM glutamina/Gibco BRL) e transportado no gelo para o laboratório aonde era dividido em duas partes produzindo, portanto, duas amostras finais para cada paciente.

Uma destas amostras era removida do meio, mergulhada em solução para congelamento e então armazenada em nitrogênio líquido. Amostras assim preparadas foram consideradas amostras "tempo Zero".

A amostra remanescente era então colocada em uma placa de cultura de plástico (Lab-Tek, Nunc, Inc. Vaperille, USA) com 1 mL de meio de cultura com 1mL de soro fetal bovino (ICN Lab., High Wycombe, UK). A placa era então selada em um saco plástico e colocada em uma câmara para cultura de tecidos alimentada por mistura de 95% de oxigênio com 5% CO₂ (Bellco Glass Inc, Vineland, USA) que era, por sua vez, colocada em incubadora e mantida a 36,8°C durante 6, 24 ou 48 horas. Tais amostras eram consideradas / identificadas como amostras "Tempo 6, 24 ou 48 horas", na dependência do momento de interrupção da cultura. Após o apropriado intervalo de tempo (6, 24 ou 48 horas), as amostras eram então removidas do meio, mergulhadas em solução para congelamento e estocadas em nitrogênio líquido.

Após congelamento, amostras de 3 a 4 µm de espessura eram cortadas, a partir dos blocos congelados, e montadas em lâminas de vidro. Em cada lâmina eram colocadas duas amostras da mesma biópsia. Uma amostra destinava-se à imunohistoquímica para identificação do TNF alfa e a outra servia para controle da técnica na qual não se utilizava qualquer anticorpo.

(b) Técnica de imunohistoquímica para identificação do TNF alfa:

As lâminas eram tratadas com peróxido de hidrogênio a 3% em metanol para amortecer a atividade da peroxidase endógena e, a seguir, lavadas em salina tamponada com fosfato (PBS) e tripsinizadas (0,5% tripsina e 0,5% quimotripsina, Sigma) durante 15 minutos em estufa a 37°C para remoção de determinantes antigênicos. As lâminas eram então lavadas em água destilada durante 10 minutos e em BS durante 5 minutos.

As lâminas eram então colocadas em uma câmara úmida e 50µL de soro de coelho (Dako, Ltd.)

em PBS (diluição 1:10) era aplicada em cima de cada fragmento biopsiado e assim mantido por 30 minutos para evitar ligações não específicas. As lâminas eram então lavadas em PBS durante 5 minutos. A seguir, adicionava-se 50µL de anticorpo anti-TNF alfa (UBI, New York, USA), diluídos em solução de soro de coelho (soro 1:10 PBS) em apenas um dos fragmentos de cada lâmina. O outro fragmento, na mesma lâmina, era considerado como controle da técnica e a solução de diluente, sem anticorpo, era adicionado a este fragmento. As lâminas eram então mantidas por toda a noite, até a manhã seguinte, em câmara úmida a -4°C.

No dia seguinte, as lâminas era então lavadas em PBS durante 15 minutos, mergulhadas em 3% peróxido de hidrogênio em metanol durante 10 minutos e lavadas novamente em PBS durante 15 minutos. A seguir, 50µL de anticorpos secundários (soro de camundongos marcados com biotina), diluídos (1:250) em solução de soro de coelhos (soro 1:20 PBS), eram adicionados em cada fragmento e assim mantidos por uma hora na temperatura ambiente. A seguir, as lâminas eram então lavadas em PBS durante 15 minutos e incubadas na temperatura ambiente com solução de avidina (1:125) / biotina (1:125) diluídas em soro de coelho (soro 1:20 PBS). Após 30 minutos as lâminas eram então lavadas em PBS por 10 minutos e então uma solução de 0,5% de peróxido de hidrogênio em diaminobenzidina (Sigma, UK) era adicionada em cada fragmento na lâmina, durante 3 minutos, para desenvolvimento da reação, produzindo uma coloração acastanhada nos casos "positivos". Após lavar em água corrente, as lâminas eram coradas com hematoxilina durante 1 minuto e, após secar, eram montadas com uma lamínula.

As lâminas eram então avaliadas sob uma escala semiquantitativa com resultados variando entre coloração fracamente positiva (+) e fortemente positiva (++). As lâminas eram então codificadas e examinadas sem o conhecimento da informação relativa aos fragmentos corados com anticorpos ou com diluentes.

(c) Técnica para avaliação da viabilidade tecidual:

A viabilidade da cultura tecidual foi também investigada considerando que estaríamos trabalhando com fragmentos de biópsia para investigação da secreção de citocinas. Fragmentos biopsiados de pele normal foram colocados em meio de cultura, conforme já descrito, em placas de cultura

tecidual com 4 poços cada (Nunc, Inc. Naperville, USA). As placas eram seladas em sacos plásticos e mantidas em câmara de cultura alimentadas com mistura gasosa de 95% oxigênio e 5% CO₂ (Bellco Glass Inc, Vineland, USA). Ao serem removidos, os fragmentos eram colocados em 0,5 mL de meio de cultura com 5µL de 3H uridina (Amersham, Bucks) e ali mantidos por 40 minutos na temperatura ambiente. As amostras eram então lavadas três vezes em meio de cultura e fixadas em álcool acético durante 25 minutos. A seguir, os fragmentos eram fixados em 10% formalina, embebidos em parafina e cortados para subsequente montagem em lâminas.

Para serem processadas, as lâminas eram reidratadas e mergulhadas em uma emulsão nuclear fotográfica Ilford misturada com glicerol e aquecida a 42°C em câmara escura. Após secarem ao ar ambiente as lâminas eram guardadas em uma caixa hermeticamente fechada que era acondicionada em um saco plástico e mantida em refrigerador a 4°C durante 10 dias.

A seguir, as lâminas eram submetidas ao processo de revelação no qual eram colocadas nas seguintes soluções: revelador fenisol (Ilford) diluído em água destilada durante 2 minutos; ácido acético glacial a 1% e glicerol a 1% diluídos em água destilada durante 1 minuto para interromper a reação; tiosulfato de sódio a 30% (BDH Merck Ltd, Poole, Dorset) diluído em água destilada durante um minuto para fixação e, a seguir, lavagem em água destilada durante 4 minutos. Por último, as lâminas eram novamente lavadas durante 10 minutos em água destilada e coradas com hematoxilina. Após secarem eram então montadas com lamínula.

Após este processo, as lâminas era examinadas para verificar a presença de mRNA e, conseqüentemente, checar a viabilidade tecidual. Cem fibroblastos eram contados em três áreas distintas da derme. Células contendo 5 ou mais pigmentos negros eram consideradas como sendo positivas. A percentagem média de células positivas era calculada para cada lâmina.

(III) Resultados

(a) Viabilidade tecidual

Mais de 80% dos fibroblastos nos fragmentos cultivados eram viáveis até o quarto dia de cultura (Fig. 1), sugerindo que fragmentos de pele podem ser mantidos em cultura por este período sem comprometimento de sua viabilidade funcional.



FIGURA 1 - Fibroblasto evidenciando presença de mRNA marcado (pontos negros) por hibridização in situ com H3 uridina confirmando viabilidade tecidual.

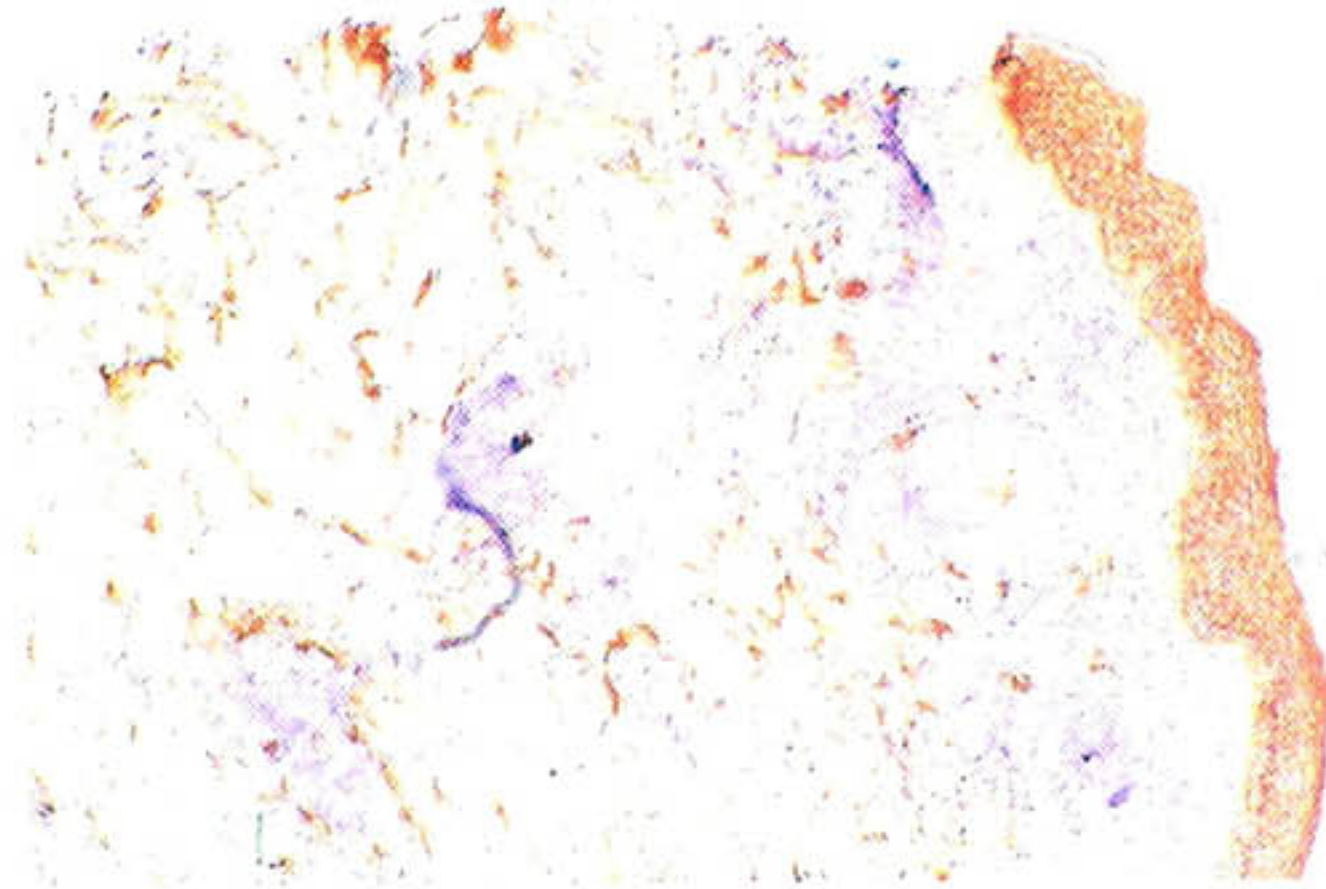


FIGURA 2 - Identificação da presença "fortemente positiva" de secreção de TNF alfa pela técnica de imuno-histoquímica.

(b) Secreção de TNF alfa pelas biópsias teciduais

Seis pacientes foram estudados. Cada paciente foi submetido à biópsia de pele fornecendo um fragmento dividido em duas metades. Uma delas era imediatamente congelada e considerada como amostra "tempo ZERO". A outra metade era cultivada em meio por 6, 24 ou 48 horas e considerada como amostra "tempo 6, 24 ou 48 horas", respectivamente. Após este período de cultivo, tais amostras eram igualmente congeladas. Após processamento por imuno-histoquímica para TNF alfa resultados foram quantificados. Em todas as amostras a coloração foi positiva sendo fortemente positiva em quatro do total (Fig. 2 e Tabela 1). Não foram identificadas amostras negativas. Não identificamos coloração nas amostras consideradas como "controle".

(IV) Discussão

A eficácia da imunidade celular contra o M.tb é demonstrada na ampla faixa de variação de síndromes clínicas da doença. Em uma extremidade estão as apresentações como a tuberculose miliar na qual a imunidade celular ineficaz é manifestada pelos testes cutâneos negativos com a tuberculina e pela disseminação da doença com grande número de bacilos em múltiplos órgãos (1). Na outra extremidade desta faixa de variação estão as lesões granulomatosas circunscritas que detêm a integridade do sistema imune celular no qual células inflamatórias e seus mediadores tais como TNF alfa são bastante relevantes no que se refere à morte do M.tb e à resolução da reação inflamatória.

Tabela 1. IMUNO-HISTOQUÍMICA - IDENTIFICAÇÃO DO TNF alfa

PACIENTE	tempo "ZÉRO"	tempo "6 horas"	tempo "24 horas"	tempo "48 horas"
1	+	+		
2	++	++		
3	+		+	
4	+		+	
5	+			+
6	++			++

(+) = coloração positiva

(++) = coloração fortemente positiva

É amplamente aceito que o TNF alfa tem um papel central nas infecções pelo *M. tb*, gerando uma resposta granulomatosa que expressa imunidade celular efetiva. Entretanto, já foi verificado o papel relevante do TNF alfa nas manifestações tóxicas da doença tuberculosa. Para investigar o papel do TNF alfa na tuberculose humana, *in vivo*, a produção local de citocinas foi investigada em pacientes com pleurite tuberculosa (1). Foi evidenciada a presença de TNF alfa no líquido pleural em níveis mais elevados quando comparado com concentrações sanguíneas nos mesmos pacientes. Da mesma forma, mRNA do TNF alfa foi detectado no tecido pleural destes doentes por hibridização *in situ*. Foi, então, sugerido que as manifestações clínicas da tuberculose pleural poderiam estar relacionadas aos efeitos das concentrações de TNF alfa elevadas localmente, em resposta aos antígenos micobacterianos.

Admite-se que, em altas concentrações, TNF alfa leve à toxicidade incluindo perda de peso, fraqueza muscular, sudorese noturna e necrose tecidual (15). Monócitos sanguíneos de pacientes com tuberculose liberam maior quantidade de TNF alfa e expressam níveis mais elevados de mRNA do TNF alfa em resposta a agonistas incluindo PPD, em comparação com controles normais, sugerindo que tais células sejam ativadas *in vivo* pela infecção (3, 15).

Estudos do comportamento do TNF alfa em muitas doenças infecciosas no homem demonstram que o TNF alfa pode ter efeitos benéficos ou nocivos em diferentes pacientes infectados pelo mesmo organismo patogênico. Os efeitos benéficos do TNF alfa são geralmente obtidos quando pequenas quantidades imunologicamente ativas são produzidas durante os mecanismos de defesa tecidual. Em contraste, a liberação sistêmica de maiores quantidades de TNF alfa podem determinar a ocorrência de choque circulatório e injúria tecidual. Tem sido observadas diferenças interindividuais na produção de TNF alfa por monócitos sanguíneos isolados de voluntários normais e isso pode estar relacionado ao sistema HLA de histocompatibilidade (16).

Como já foi mencionado, respostas imunopatogênicas ao *M.tb* dependem da ativação de macrófagos mediada por células T antígeno-específicas, principais efetores da morte de micobactérias patogênicas intracelulares. Modelos de infecção com patógenos intracelulares tais como *Toxoplasma*, *Legionella* e *Leishmania* sugerem que a ativação de macrófagos na morte intra-

celular ocorre pela produção de IFN gama por linfócitos CD4 antígeno-específicos (7). Nestas infecções, a produção de IFN gama é deficiente e isso é provavelmente relacionado ao processo de doença (4). O papel protetor do IFN gama como fator de ativação de macrófagos na doença micobacteriana pode ser claramente demonstrado em modelos animais de tuberculose nos quais este mediador inflamatório inibe o crescimento intracelular do *M.tb* em macrófagos (4).

O principal objetivo deste estudo foi desenvolver um modelo experimental no qual fosse possível se avaliar a secreção de citocinas sob estímulo específico. Inicialmente, a viabilidade da cultura tecidual foi investigada. A marcação do mRNA de fibroblastos com 3H uridina mostrou que fragmentos de biópsia são viáveis em cultura até quatro dias, com 80% dos fibroblastos evidenciando marcação positiva para o mRNA. Após esta verificação, investigamos a secreção do TNF alfa nos fragmentos de pele que haviam sido estimulados pela tuberculina. Observamos coloração positiva em cada amostra cultivada até 48 horas. TNF alfa foi reconhecido como um importante mediador derivado de macrófagos em uma variedade de reações patológicas. Alguns componentes do sistema célula imune como os linfócitos T e células *natural killer* também tem sido identificadas como produtores de TNF alfa mas monócitos e macrófagos são a principal fonte desta citocina (20, 21). Admite-se que os macrófagos necessitam de estágio prévio de ativação antes de se iniciar a produção de TNF alfa. Nesta etapa preliminar BCG e IFN gama (20) representam este estímulo inicial. Após estimulação antigênica, as células T produzem e secretam IFN gama e outras linfocinas tais como interleucina 2 que irá ativar monócitos e macrófagos que, por sua vez, irão produzir e liberar TNF alfa (4, 5, 6).

Neste modelo experimental que desenvolvemos, a secreção de TNF alfa foi identificada em todas as amostras examinadas. Considerando que os pacientes relatavam história prévia de tuberculose, a administração intradérmica de tuberculina promoveu a resposta clássica de hipersensibilidade retardada na qual a secreção de TNF alfa foi verificada.

Células T *helper* são divididas em duas subpopulações de acordo com o perfil de citocinas secretadas: células Th 1 que secretam interleucina 2 (IL2) e IFN gama e atuam nas reações de hipersensibilidade retardada e células Th 2 que

secretam IL4, IL5 e IL10 (4, 5, 7, 17, 18). Estas duas subpopulações de células T *helper* aparentemente tem papéis diferentes na resistência adquirida à infecção. Células Th 1 promovem a imunidade celular aos parasitos intracelulares secretando IFN gama que é um potente ativador de macrófagos e as células Th 2 determinam a formação de anticorpos e a imunidade humoral.

Espera-se que o padrão Th 1 seja identificado em doenças nas quais se observa reações de hipersensibilidade retardada e formação de granulomas como a tuberculose (17). IFN gama secretado pelas células Th 1 protege camundongos de infecções letais contra o parasita intracelular *Leishmania donovani* e a injeção de anticorpos anti-IFN gama reduz a resistência dos camundongos à infecção pela *Leishmania major* (17).

Por outro lado, a secreção de IL4 pelas células Th 2 tem efeito adverso na proteção contra a infecção por *Leishmania* desde que anticorpos anti IL4 podem curar camundongos infectados com este parasita intracelular (17). IL4 parece inibir a atividade de macrófagos induzida pelo IFN gama e favorecer a proliferação de células Th 2. A verificação de ativação policlonal extensa e a ativação específica de células B em infecções micobacterianas experimentais e humanas parece sugerir que fatores de estimulação de células B tais como IL4 podem estar associado com a redução da resistência à infecção pelas micobactérias (7). Assim, em infecções com organismos intracelulares, células Th1 se correlacionam com fenótipos resistentes enquanto células Th2 se correlacionam com suscetibilidade à infecção.

Micobactérias são organismos intracelulares obrigatórios e mecanismos similares podem estar envolvidos no que se refere a infecções por micobactérias e *Leishmania* nas quais as células Th 1 teriam papel protetor e as células Th 2 determinariam respostas prejudiciais. Tais observações são bastante relevantes quanto à tuberculose no homem nos pacientes que tem forte evidência de resposta mista Th1 e Th 2. Pacientes podem ter lesões necróticas sugestivas de processo mediado por TNF alfa tendo sido induzido por células Th1. Por outro lado, células Th 2 podem ser responsáveis pelo comprometimento de funções bactericidas de macrófagos ativados que são essenciais para o desenvolvimento da imunidade ao M.tb.

Admite-se (19) que citocinas Th 1 aumentam a atividade Th 1 e inibem a atividade Th 2. Assim, a

resposta Th 1 deveria ser estável. Há algumas explicações para a mudança do padrão de resposta Th 1 para o padrão Th 2. Os macrófagos IFN gama ativados de pacientes com tuberculose expressam atividade alfa hidroxilase e convertem a vitamina D3 - 25 (OH) inativa no derivado ativo calcitriol 1,25 (OH).

Este composto promove a maturação de macrófagos, aumenta a liberação subsequente de TNF alfa por estas células, inibe a produção de IFN gama e de IL2 e aumenta a produção de IL4 e IL5 levando a um desvio do padrão Th 1 para Th 2 (5, 19). Além disso, IL4, juntamente com outras citocinas, pode também agir como importante fator de comprometimento da responsividade das células Th 1 nas infecções, especialmente se secretada em estágio inicial da resposta imune. Assim, o padrão Th2 pode estar envolvido na perda da resposta protetora do hospedeiro e relacionada à patogênese da tuberculose (18).

Outra possibilidade está relacionada ao eixo pituitário-adrenal que estaria comprometido nas infecções pelo M.tb (19). Na tuberculose há a possibilidade da redução na função adrenal refletida pelos baixos níveis de metabólitos esteróides nas amostras de urina de 24 horas. Tais pacientes têm níveis reduzidos de dehidroepiandrosterona (DHEA). Em pessoas normais, DHEA aumenta a atividade Th 1 e inibe os efeitos do padrão Th 2. Em pacientes com tuberculose, portanto, seria verificado um desvio do padrão Th1 para Th 2 o que acarretaria uma queda na contagem de células CD4 habitualmente verificada nestes pacientes (19).

No trabalho que desenvolvemos, observamos a presença de padrão de secreção TNF alfa que pode sugerir perfil de ativação celular Th 1. Esta verificação reforça o conceito que células Th1 são preferencialmente envolvidas nos mecanismos patogênicos relacionados à formação de granulomas na tuberculose (12). Trabalhos futuros devem ser desenvolvidos para estudar o efeito de determinadas drogas na secreção de TNF alfa nas reações de hipersensibilidade retardada. Já foi demonstrado que a talidomida reduz a produção de TNF alfa por macrófagos alveolares (22) e por monócitos sanguíneos (15) e que isto poderia estar associado com a redução da toxicidade clínica do TNF alfa geralmente vista em pacientes com tuberculose. Desta forma, seria válido avaliar o efeito de drogas como a talidomida na secreção de TNF alfa em reações de hipersensibilidade retardada induzidas pela

tuberculina usando-se modelos experimentais como o que apresentamos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1-Barnes PF, Fong SJ, Brenan PJ, Twomey PE, Mazumder A, Modlin RL. Local production of tumor necrosis factor and IFN gamma in tuberculous pleuritis. *J Immunol* 1990; 145: 149-154.
- 2-Cadranel J, Philippe C, Philippe B, Milleron B, Fouqueray B, Mayaud C, Baud L. Increased expression and occupancy of receptors for tumor necrosis factor on blood monocytes from tuberculous patients. *Clin Exp Immunol* 1993; 94: 51-56.
- 3-Schauf V, Rom W, Smith K, Sampaio E, Meyn P, Tramontana J, Cohn Z, Kaplan G. Cytokine gene activation and modified responsiveness to interleukin-2 in the blood of tuberculosis patients. *J Infect Dis* 1993; 168: 1056-1059.
- 4-Wallis R & Ellner J. Cytokines and tuberculosis. *J Leuk Biol* 1994; 55: 676-681.
- 5-Rook G, Taverne J, Leveton C, Steele J. The role of gamma-interferon, vitamin D3 metabolites and tumor necrosis factor in the pathogenesis of tuberculosis. *Immunology* 1987; 62:229-234.
- 6-Kindler V, Sappino A, Grau G, Piguet P, Vassalli P. The inducing role of tumor necrosis factor in the development of bactericidal granulomas during BCG infection. *Cell* 1989; 56: 731-740.
- 7-Appelberg R, Orme I, Pinto de Souza M, Silva M. In vitro effects of interleukin 4 on interferon gamma induced macrophage activation. *Immunology* 1992; 76: 553-559.
- 8-Ogawa T, Uchida H, Kusumoto Y, Mori Y, Yamamura Y, Hamada S. Increase in tumor necrosis factor alpha and interleukin 6 secreting cells in peripheral blood mononuclear cells from subjects infected with *Mycobacterium tuberculosis*. *Infect Immun* 1991; 59: 3021-3025.
- 9-Chensue S, Warmington K, Ruth J, Lincoln P, Kunkel S. Cytokine function during mycobacterial and schistosomal antigen-induced pulmonary granuloma formation. *J Immunol* 1995; 154: 5969-5976.
- 10-Myatt N, Coghill G, Jones D, Cree I. Detection of tumor necrosis factor alpha in sarcoidosis and tuberculosis granulomas using in situ hybridization. *J Clin Pathol* 1994; 47: 423-426.
- 11-Barnes P, Abrams J, Lu S, Sieling P, Rea, T, Modlin R. Pattern of cytokine production by *Mycobacterium*-reactive human T cell clones. *Infect Immun* 1993; 61: 197-203.
- 12-Robinson D, Sun Y, Taylor I, Wangoo A, Mitchell D, Kay A. Evidence for a Th1 like bronchoalveolar T cell subset and predominance of interferon gamma gene activation in pulmonary tuberculosis. *Am J Resp Crit Care Med* 1994; 149: 989-993.
- 13-Tsicopoulos A, Hamid Q, Varney V, Ying S, Moqbel K, Durham S. Preferential messenger RNA expression of Th1 type cells in classical delayed type (tuberculin) hypersensitivity reactions in human skin. *J Immunol* 1992; 148:2058-2061.
- 14-Wangoo A, Cook T, Taylor G, Shaw R. Enhanced expression of type 1 procollagen and transforming growth factor beta in tuberculin induced delayed type hypersensitivity. *J Clin Pathol* 1995; 48: 339-345.
- 15-Kaplan G. Cytokine regulation of disease progression in leprosy and tuberculosis. *Immunobiol* 1994; 191: 564-568.
- 16-Tracey K. TNF and Mae West or: death from too much of a good thing. *Lancet* 1995; 345: 75-76.
- 17-Haanen J, Malefijt R, Res P, Kraakman E, Ottenhoff T, de Vries R, Spits H. Selection of a human T helper type 1-like T cell subset by *Mycobacteria*. *J Exp Med* 1991; 174: 583-592.
- 18-Surcel H, Troye-Blomberg M, Paulie S, Andersson G, Moreno C, Pasvol G, Ivanyi J. Th 1/Th 2 profiles in tuberculosis, based on the proliferation and cytokine response of blood lymphocytes to mycobacterial antigens. *Immunol* 1994; 81: 171-176.
- 19-Rook G & Hernandez-Pando R. T cell helper types and endocrines in the regulation of tissue-damaging mechanisms in tuberculosis. *Immunobiol* 1994; 191: 478-492.
- 20-Strieter R, Remick D, Lynch J, Spengler R, Kunkel S. Interleukin 2 induced tumor necrosis factor alfa gene expression in human alveolar macrophages and blood monocytes. *Am Rev Resp Dis* 1989; 139: 335-342.
- 21-Debets J, Ruers T, van der Linden M, van der Linden C, Bunrman W. Inhibitory effect of corticosteroids on the secretion of tumor necrosis factor by monocytes is dependent on the stimulus inducing tumor necrosis factor synthesis. *Clin Exp Immunol* 1989; 78: 224-229.
- 22-Tavares JL, Wangoo A, Dilworth P, Marshall B, Kotecha S, Shaw R. Thalidomide reduces tumor necrosis factor-alpha production by human alveolar macrophages. *Resp Medicine* 1997; 91:31-39.

Lesão Pulmonar Induzida por Drogas Anti-Hipertensivas

Valmir Sangalli Lucas *

RESUMO

Diversas drogas podem causar doença pulmonar sendo as manifestações clínicas variáveis e inespecíficas. Algumas são relacionadas a alterações indistinguíveis da pneumonite de hipersensibilidade produzida pela inalação de antígenos orgânicos. Isso levou alguns autores a incluí-las como fatores etiológicos possíveis dessa síndrome embora atinjam o pulmão pela via circulatória.

O presente relato trata do caso de uma mulher branca, de 56 anos, não fumante e portadora de hipertensão arterial sob tratamento com nifedipina, hidroclorotiazida e enalapril que apresentou um quadro clínico, radiológico e histopatológico compatível com pneumonite de hipersensibilidade. Não havia história de exposição ambiental a poeiras ou reagentes inorgânicos associados a tal patologia. Tratada com esteróide, obteve sucesso inicial e recidiva após a sua retirada. A melhora definitiva só foi conseguida quando, além da administração do corticóide, suspenderam-se as drogas anti-hipertensivas sendo a elas então atribuída a causa da doença.

A pneumonite de hipersensibilidade, embora rara, deve ser investigada num contexto de pneumonite intersticial difusa. A inalação de poeiras orgânicas é a causa classicamente descrita. Entretanto, compostos inorgânicos e certas drogas como amiodarona, sais de ouro e minociclina também têm sido responsabilizadas. O relato acrescenta a hidroclorotiazida, o enalapril e a nifedipina à lista de possíveis agentes etiológicos dessa doença pulmonar.

Palavras-chave - pneumonite de hipersensibilidade, alveolite alérgica extrínseca.

Pulmão-RJ 1998; 7(1): 54-59

INTRODUÇÃO

O diagnóstico de doença pulmonar induzida por droga, permanece um desafio para o médico já que a anamnese, o exame físico e os testes habitualmente realizados fornecem dados sugestivos mas não definitivos para seu esclarecimento. Essa dificuldade se deve ao pouco conhecimento sobre os mecanismos da agressão orgânica nessa síndrome. Um quadro

clínico-laboratorial compatível e a exclusão de outras patologias são dados essenciais para o estabelecimento de relação entre a droga em uso e a lesão observada. A seguir será relatado um caso de doença intersticial pulmonar cuja causa foi atribuída ao uso de drogas para o tratamento de hipertensão arterial e as manifestações clínicas e histopatológicas indicaram para o diagnóstico de pneumonite de hipersensibilidade (PH).

* Chefe da Seção de Pneumologia do Hospital de Força Aérea do Galeão.

Médico do Serviço de Clínica do Instituto de Tisiologia e Pneumologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro.
Artigo recebido para publicação no dia 06/02/1998 e aceito no dia 14/02/1998, após revisão.

RELATO DO CASO

M. C. C., 56 anos, branca, do sexo feminino, doméstica, natural do Espírito Santo e moradora no Rio há 20 anos.

Início dos sintomas 2 meses antes da internação, com astenia, tosse seca, febre de 37,5°C e dor torácica difusa, tipo pleurítica. Em outubro/91 procurou o hospital com piora dos sintomas sendo realizada uma radiografia de tórax (figura 1) que mostrou infiltrado de padrão misto nas bases e redução do volume de ambos os pulmões. O VHS foi de 89mm na 1ª hora, o hemograma normal assim como os exames bioquímicos. Prescrito cefalosporina oral, retornou em 04/10/91 sem melhora das queixas. A radiografia de tórax manteve-se inalterada, a gasometria arterial mostrou PaO₂ de 60,8 mmHg e PaCO₂ de 29,3 mmHg, o hemograma, discreta leucocitose sem eosinofilia e o VHS foi de 75mm na 1ª hora. Submetida à broncofibroscopia e lavado broncoalveolar com resultados inconclusivos (quadro 1) e pesquisa de anti-HIV (ELISA) que foi negativa. Associada doxicilina, evoluiu com piora adicional procurando o hospital em 10/10/91 quando nova gasometria mostrou PaO₂ de 54,3 mmHg. Admitida então para realização de biópsia pulmonar a céu aberto.

Tinha história prévia de hipertensão arterial e fazia há 2 anos uso de hidroclorotiazida, nifedipina e enalapril. Não usava outras drogas, negava tabagismo e nunca fora exposta a ambiente com poeira diferente da doméstica ou das ruas. Tinha em casa sistema de condicionamento de ar a seco.

O exame físico mostrava uma paciente obesa, cianótica, dispnéica, com PA de 170/110 mmHg, pulso radial de 140 bpm e sem turgência jugular ou adenomegalias. Apresentava estertores crepitantes em bases pulmonares, ritmo cardíaco regular com 4ª bulha, sem sopros e abdome assim como membros inferiores sem alterações.

Submetida à biópsia pulmonar a céu aberto cujo exame histopatológico (figura 2) foi compatível com PH. Os exames através de imunofluorescência no fragmento foram negativos para vírus respiratórios, citomegalovírus, *Legionella pneumophila*, *Pneumocystis carinii*, *Mycoplasma pneumoniae* e *Clamidia sp.*

Metilprednisolona na dose de 1g/dia foi administrada por 3 dias seguida de prednisona oral (1mg/kg/dia) gradualmente reduzida após 40 dias. As drogas anti-hipertensivas foram mantidas.

Seguiram-se rápida melhora clínica, radiológica (figura 3), hemogasométrica e funcional pulmonar

(quadro 2), com queda progressiva do VHS para 10 mm na 1ª hora sendo suspenso o corticóide (agosto/92). Após 2 meses reapareceram a dispnéia aos esforços e a tosse. O RX de tórax (figura 4) e a espirometria (quadro 2) mostraram piora significativa. O fator reumatóide e o antinuclear foram pesquisados com resultados negativos. Submetida à tomografia computadorizada de tórax (figura 5) e cintilografia com Galium 67 com resultados compatíveis com processo inflamatório pulmonar. No lavado broncoalveolar de uma nova broncoscopia contaram-se 15% de linfócitos entre as células recuperadas. Nessa ocasião o VHS foi de 45 mm. O caso foi reavaliado sendo atribuída às drogas anti-hipertensivas uma possível relação causal com a lesão pulmonar. Tais drogas foram substituídas e a prednisona reiniciada. Após o 2º mês houve nova melhora clínica, radiográfica (figura 7), funcional pulmonar (quadro 2) e redução do VHS para 10 mm. A dose do esteróide foi gradualmente diminuída com evolução favorável até a plena retirada. A paciente passou a apresentar dispnéia apenas aos grandes esforços, assim permanecendo até os dias atuais.

DISCUSSÃO

A PH ou alveolite alérgica extrínseca foi primeiramente descrita como pulmão dos fazendeiros, em 1932, por Campbell, associada à exposição ao feno (1). Trata-se de um grupo de doenças intersticiais pulmonares, de natureza inflamatória, resultantes da ação repetida de antígenos, em geral orgânicos, particularmente derivados de fungos, bactérias e proteínas animais (2,3). Recentemente, algumas publicações demonstraram que certos compostos inorgânicos e drogas como amiodarona, sais de ouro e hidrocloreto de minociclina podem causar doença pulmonar semelhante (4, 5, 6). Embora os fármacos atinjam o pulmão por via circulatória e não inalatória como na descrição clássica, revisões recentes incluem-nos como causas de PH (2, 7). Nesses casos a imunopatogênese corrente, envolvendo hipersensibilidade por imunocomplexos seguida de reação mediada por células "T", seria precedida pela formação de complexos hapteno-proteínas nas exposições iniciais (2).

No presente relato, a paciente não fazia uso de nenhuma das drogas acima e não tinha história de exposição a antígenos inaláveis associados à PH. Era hipertensa e tomava doses regulares de enalapril, hidroclorotiazida e nifedipina há 2 anos.

Quadro 1

Resultado do Lavado Broncoalveolar de Out/97.

Contagem de células	prejudicado
citologia para cel. neoplásicas	negativa
pesquisa direta de BAAR e fungos	negativas
pesquisa de células infectadas por citomegalovirus	negativa
imunofluorescência direta para clamídia	negativa
pesquisa de P. carinii (Grocott)	negativa
cultura para Mycoplasma pneumoniae	negativa

Quadro 2

Evolução das Provas Funcionais Respiratórias

PARÂMETRO	VALOR ENCONTRADO (% DO TEÓRICO)				
	OUT/91	JAN/92	OUT/92	ABR/93	SET/93
	(início do tratamento)	(4 m de tratamento)	(3 m sem esteróide)	(6 m retratamento)	(3 m sem esteróide)
CVF (l)	1.10(38)	1.86(65)	1.54(55)	1.92(69)	1.86(67)
VEF1 (l)	1.04(48)	1.77(82)	1.37(65)	1.71(82)	1.62(79)
VEF1/CVF %	95(127)	95(127)	89(120)	89(120)	87(118)
FEF25-75(l/seg)	2.61(101)	3.77(145)	2.41(95)	2.96(118)	2.10(85)
PaO ₂ em repouso (mmHg)	54.3	82.2*	67	--	--
SAT em repouso (%)	88	96*	92	--	97
SAT c/ esforço (%)	80	89*	--**	--**	93
DIFUSÃO DO CO (ml/min/mmHg)	--	--	--	15.2(80)	13.7(72)

* Dados obtidos em Nov/91.

** Teste não realizado por Dor em Art. Coxo-Femoral direita que cedeu nos meses seguintes.

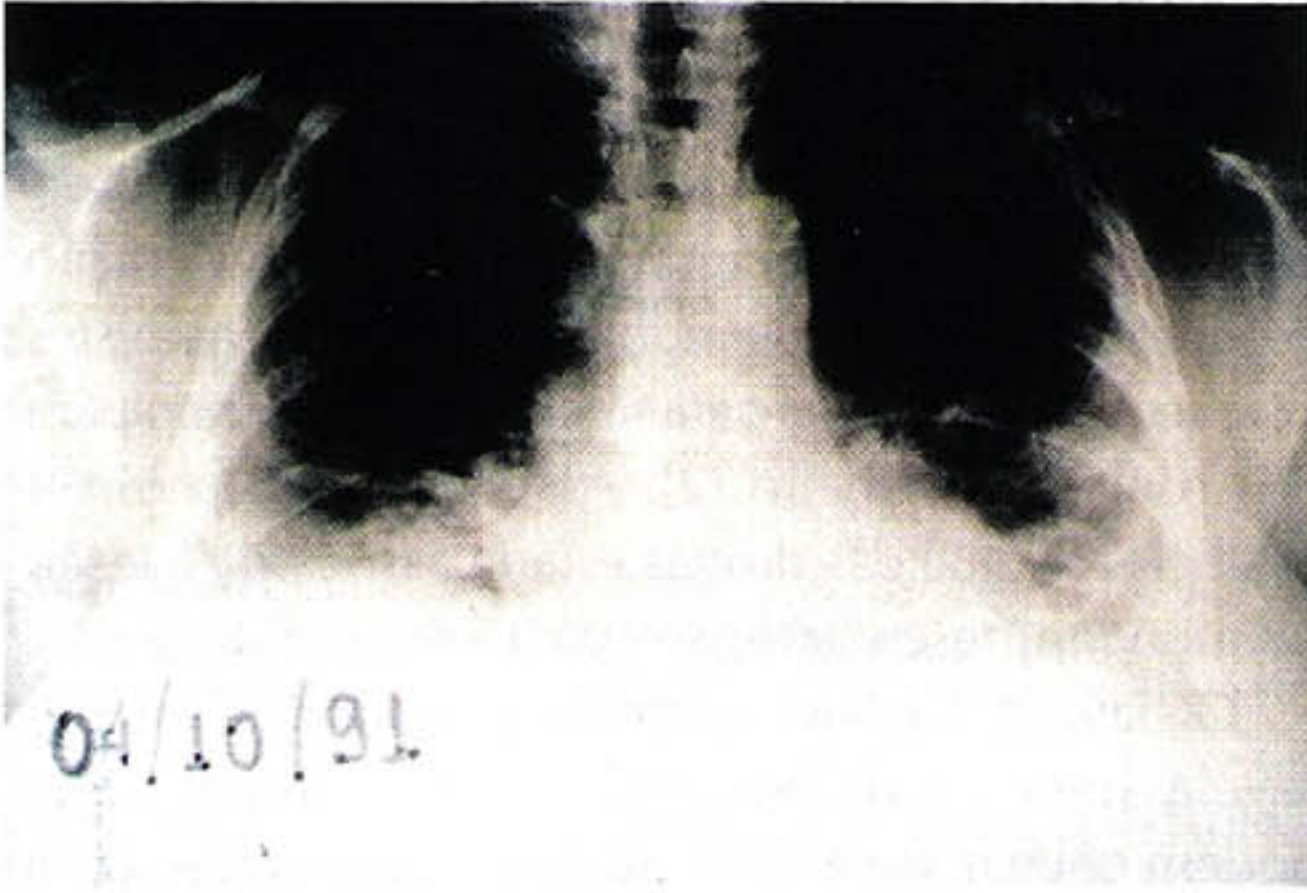


Figura 1

RX de tórax inicial com redução do volume pulmonar e infiltrado bilateral predominando nas bases.

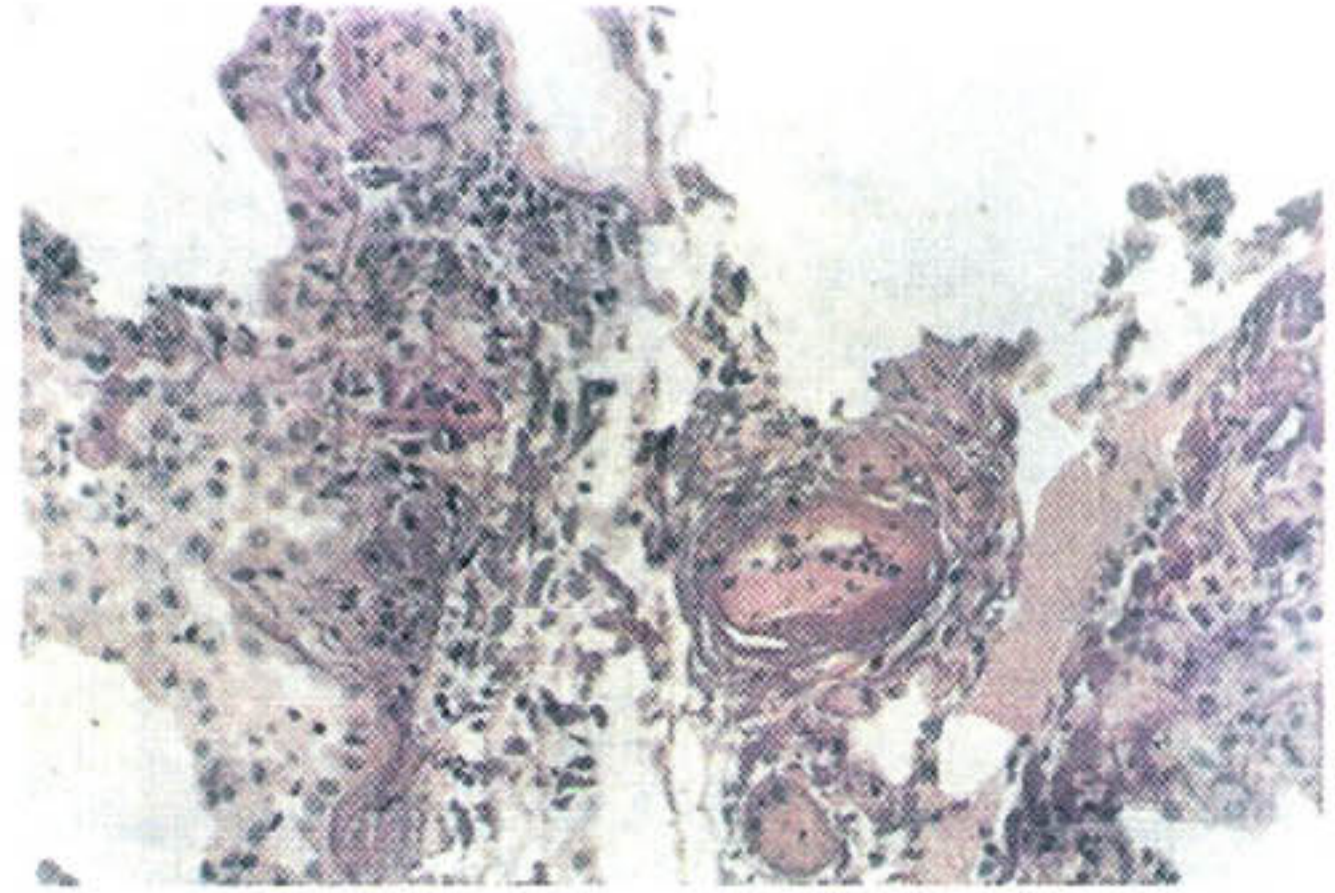


Figura 2

Biópsia de pulmão mostrando septos interlobulares e alveolares alargados por infiltração de linfócitos, neutrófilos, pneumócitos e macrófagos com áreas focais de organização compatível com PH.

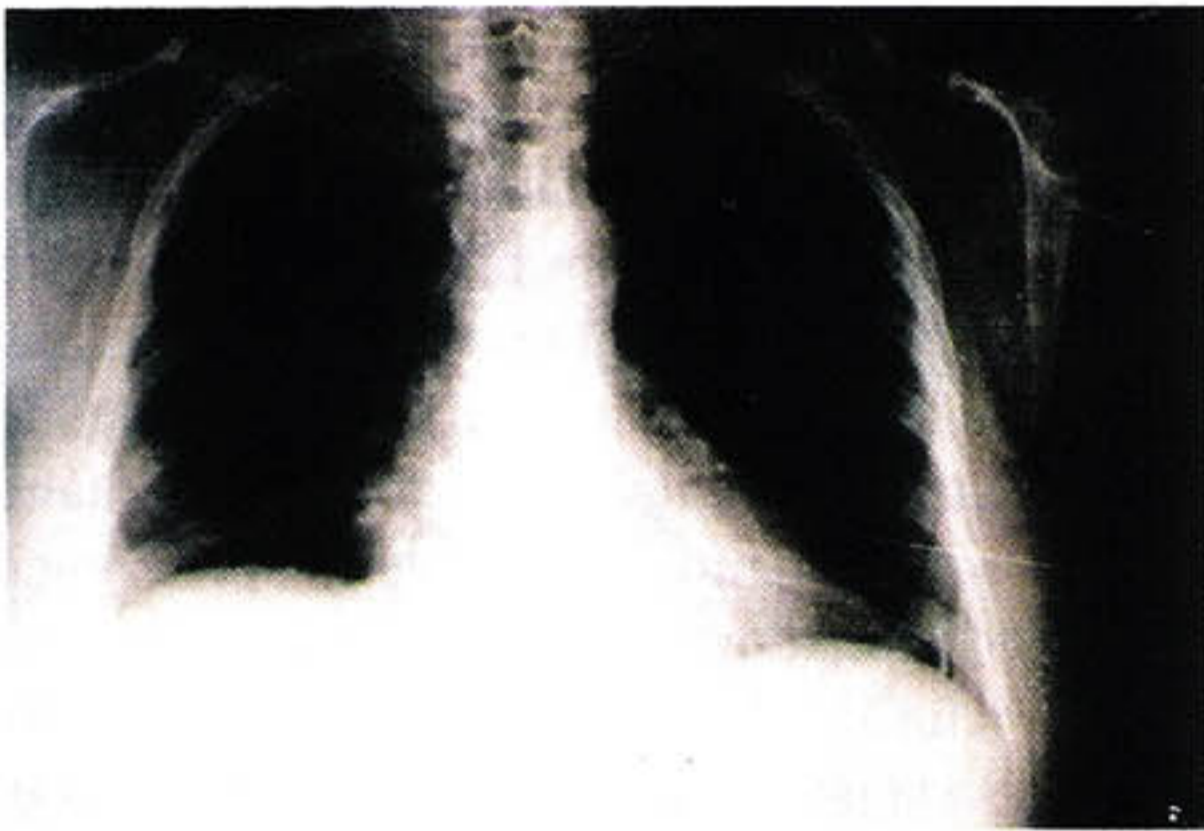


Figura 3

RX de tórax no 4º mês do primeiro tratamento.

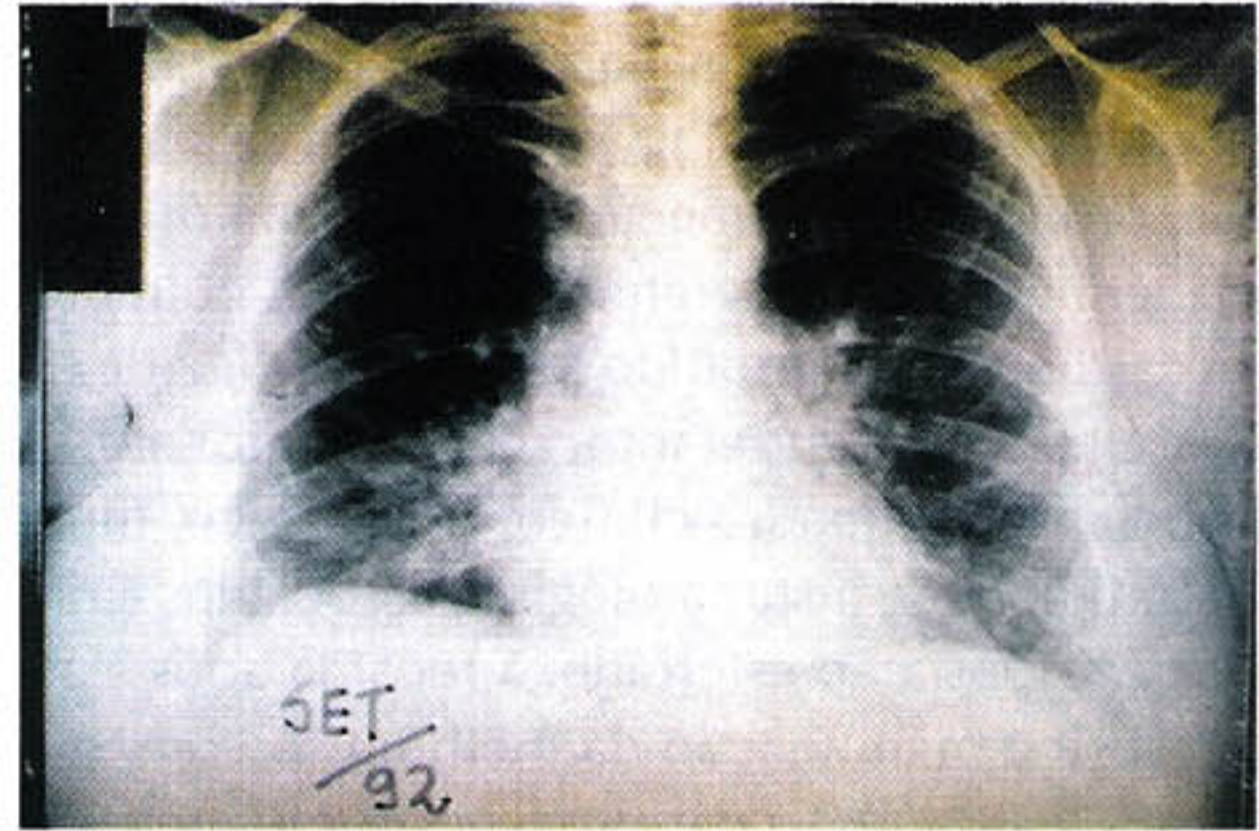


Figura 4

RX de tórax com recidiva das alterações.

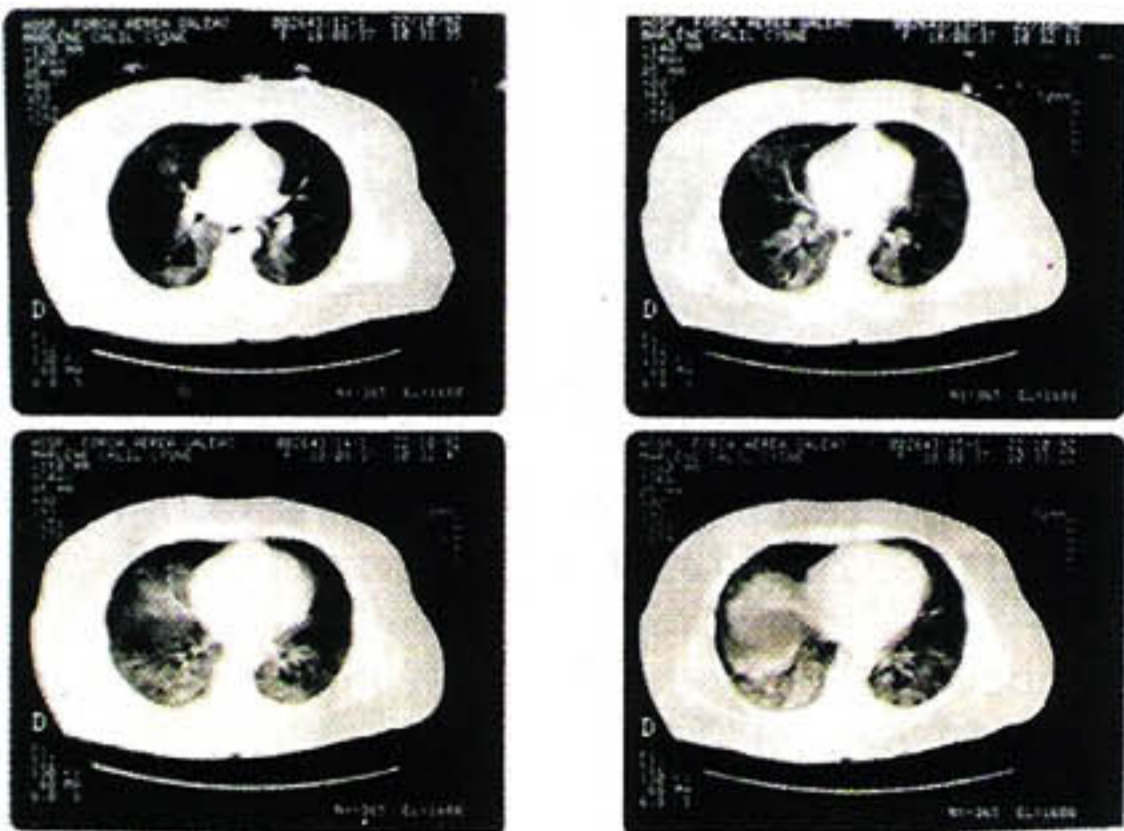


Figura 5

Tomografia Computadorizada de tórax mostrando infiltrado intersticial e alveolar com pequenos nódulos bilaterais predominando nas bases pulmonares

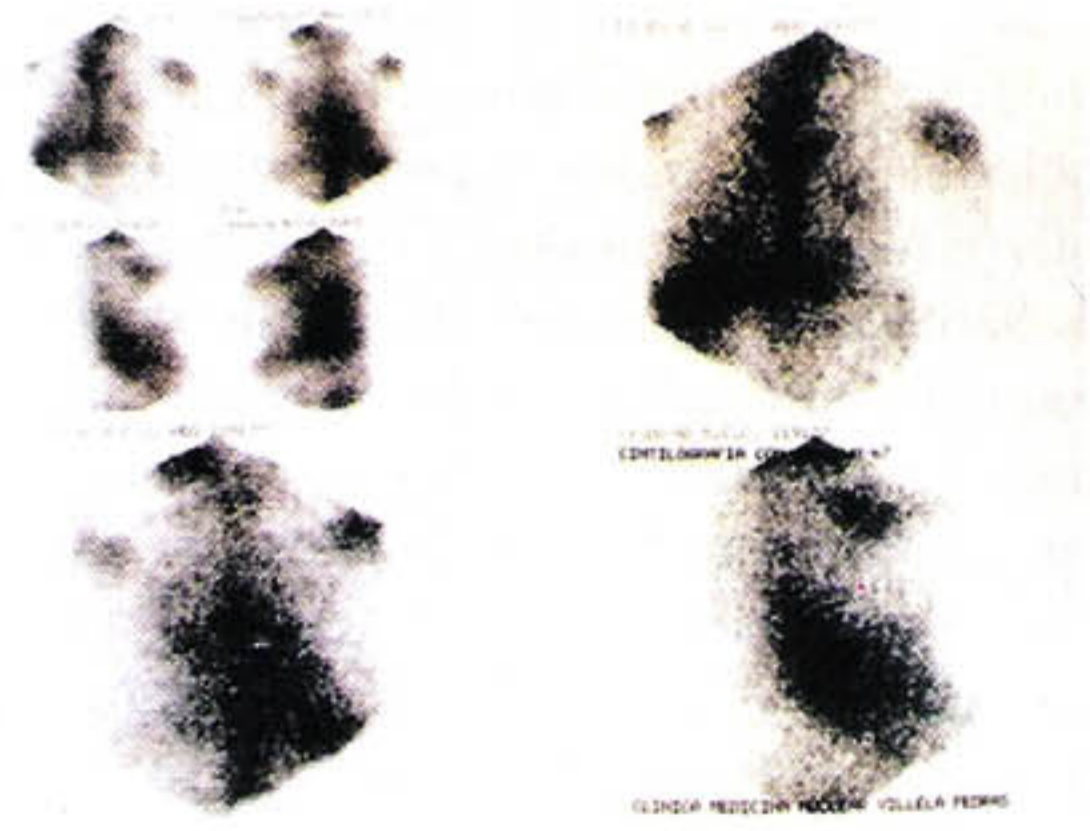


Figura 6

Cintilografia pulmonar com Gallium-67 mostrando captação difusa em ambos os pulmões, maior à direita

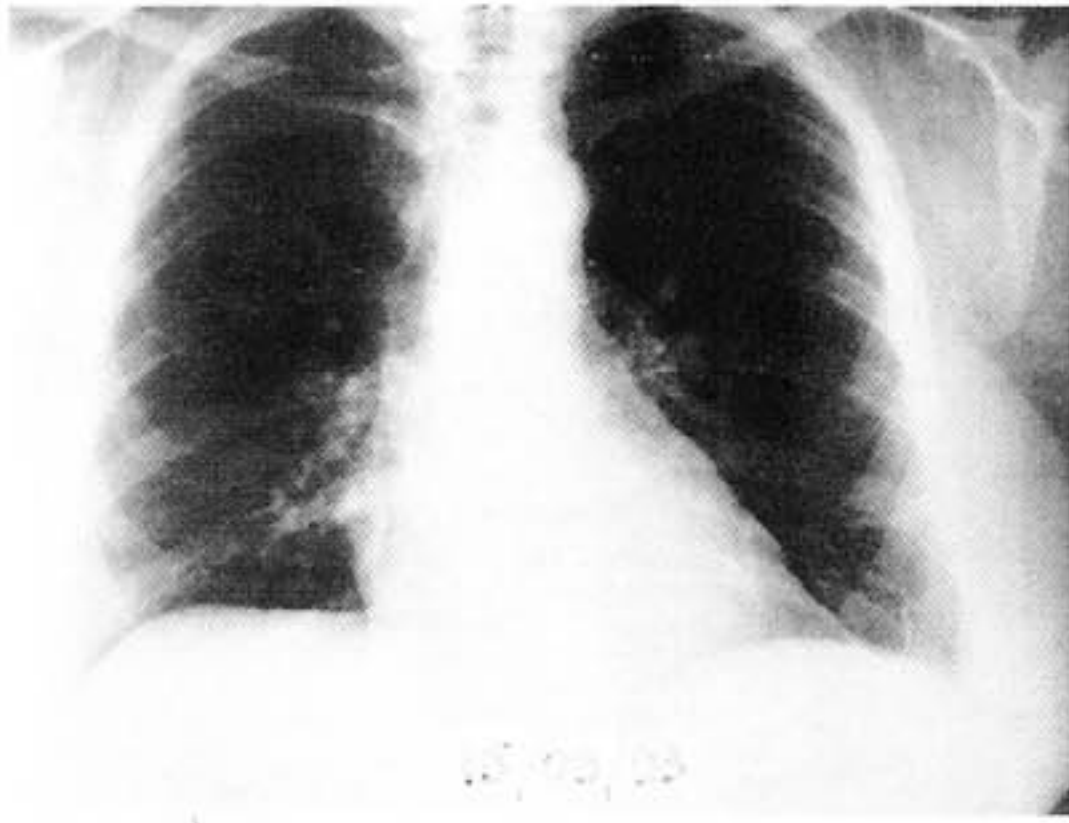


Figura 7

RX de tórax com desaparecimento das alterações após o segundo tratamento.

É bem conhecida a ocorrência de tosse relacionada ao uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina atribuída ao aumento da responsividade brônquica por mecanismo inflamatório (8). Também citado na literatura é o edema pulmonar não cardiogênico atribuído à hidroclorotiazida (8). Essas alterações, entretanto, não foram identificadas no caso. O quadro clínico, radiológico, funcional pulmonar e histopatológico, associados à dramática resposta ao esteróide, à recaída após a sua retirada e à manutenção da melhora só conseguida após a suspensão das drogas anti-hipertensivas foram fortes indicadores do diagnóstico de PH causada por esses fármacos. A evolução dos sintomas em meses é característica da forma crônica da doença, resultado de exposição contínua a baixas doses do antígeno (2, 9).

Os testes clínicos, exames de sangue, radiográficos, cintilográficos, hemogasométricos e funcionais pulmonares podem fornecer dados sugestivos mas não definitivos para o diagnóstico de PH. São particularmente úteis, entretanto, para a diferenciação com outras patologias e para a monitoração do tratamento. No caso apresentado, o acompanhamento foi feito com exame clínico, RX de tórax, espirometria, gasometria arterial de repouso e, quando possível, difusão do CO e oximetria com exercício padronizado. Os exames realizados durante a internação variaram de 1 a 3 meses conforme a fase do tratamento e as queixas apresentadas. Surpreendentemente, o VHS, embora sabidamente inespecífico, seguiu fidedignamente a evolução da doença.

O diagnóstico etiológico específico pode ser obtido com métodos laboratoriais que correlacionam o antígeno suspeito com o processo inflamatório observado. A análise de precipitinas séricas, a proliferação de linfócitos antígenos-induzida *in vitro* e os testes cutâneos existem, mas para fins de pesquisa, não para o uso clínico rotineiro (2). Assim, não foi possível estabelecer qual das drogas estaria associada à lesão pulmonar apresentada pelo paciente.

O lavado broncoaveolar caracteristicamente revela aumento na percentagem de linfócitos que podem chegar até a 80% do total recuperado, com predomínio de células "T" - CD8, refletindo o infiltrado inflamatório do interstício e alvéolo (10). Tem sido citado como o instrumento mais sensível para detectar alveolite nos pacientes com PH (11). Pela sua invasividade não foi usado de rotina no seguimento da doente, somente quando a recidiva foi suspeitada.

A biópsia transbrônquica pode orientar para o diagnóstico principalmente nos casos fortemente sugestivos de PH (7). Na maioria das vezes, entretanto, este só é obtido com biópsia a céu aberto.

O aspecto fundamental do tratamento é o afastamento do antígeno suspeito. Nos casos agudos essa medida pode resultar na resolução espontânea do processo enquanto nos subagudos e crônicos deve ser adicionada ao uso de esteróide.

Em conclusão a PH, embora rara, deve ser sempre pesquisada no contexto das pneumonites intersticiais difusas. Classicamente é relacionada à inalação de antígenos de natureza orgânica. No entanto, drogas como amiodarona, sais de ouro e minociclina também são citadas na literatura como responsáveis pelo processo. O presente relato adiciona a essa lista o enalapril, a hidroclorotiazida e a nifedipina como potenciais causadores da citada doença pulmonar.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1-Campbell JM. Acute symptoms following work with hay. *Br Med J* 1932;2: 1143-1166.
- 2-Kaltreider HB. Hypersensitivity pneumonitis. *West J Med* 1993;159: 570-78.
- 3-Sharma OP, Fujimura N. Hypersensitivity pneumonitis: a noninfectious granulomatosis. *Semin Respir Infect* 1995; 10: 96-106.
- 4-Yoshizava Y, Ohtzuka M, Noguchi K, et al. Hypersensitivity pneumonitis induced by toluene diisocyanate:

- sequelae of continuous exposure. *Ann Intern Med* 1989; 110: 31-34.
- 5-Martin WJ. Pharmacologic and other chemical causes of interstitial lung disease. *Chest* 1991; 100: 241-243.
- 6-Guillon JM, Joly P, Autran B, et al. Minocycline - induced cell-mediated hypersensitivity pneumonitis. *Ann Intern Med* 1992; 117: 476-481.
- 7-Scarpinella-Bueno MA, Martinez JAB, Rodrigues M, et al. Pneumonite de hipersensibilidade: relato de dois casos e revisão da literatura, *J Pneumol* 1995;21: 255-260.
- 8-Rosenow EC, Myers JL, Swensen SJ, et al. Drug-induced pulmonary disease. An update. *Chest* 1992;102: 139-150.
- 9-Richerson HB. Hypersensitivity pneumonitis (extrinsic allergic alveolitis). In: Fishman AP. *Pulmonary disease and disorders*. 2nd Mc Graw Hill 1988: 667-674.
- 10-Semenzato G, Chilosi M, Ossi E, et al. Bronchoalveolar lavage and lung histology - Comparative analysis of inflammatory and immunocompetent cells in patients with sarcoidosis and hypersensitivity pneumonitis. *Am Rev Respir Dis* 1985;132: 400-404.
- 11-Semenzato G, Bjerner L, Costabel U, et al. Extrinsic allergic alveolitis, In: Klech H, Hutter C. *Clinical guidelines and indications for bronchoalveolar lavage (BAL): report of the European Society of Pneumology Task Group on BAL*, *Eur Respir J* 1990; 3: 937-974.

Paciente HIV positivo com Infiltrado Alveolar e Cistos

Domenico Capone (1)
Cláudia Henrique da Costa (2)
Rogério Rufino (3)

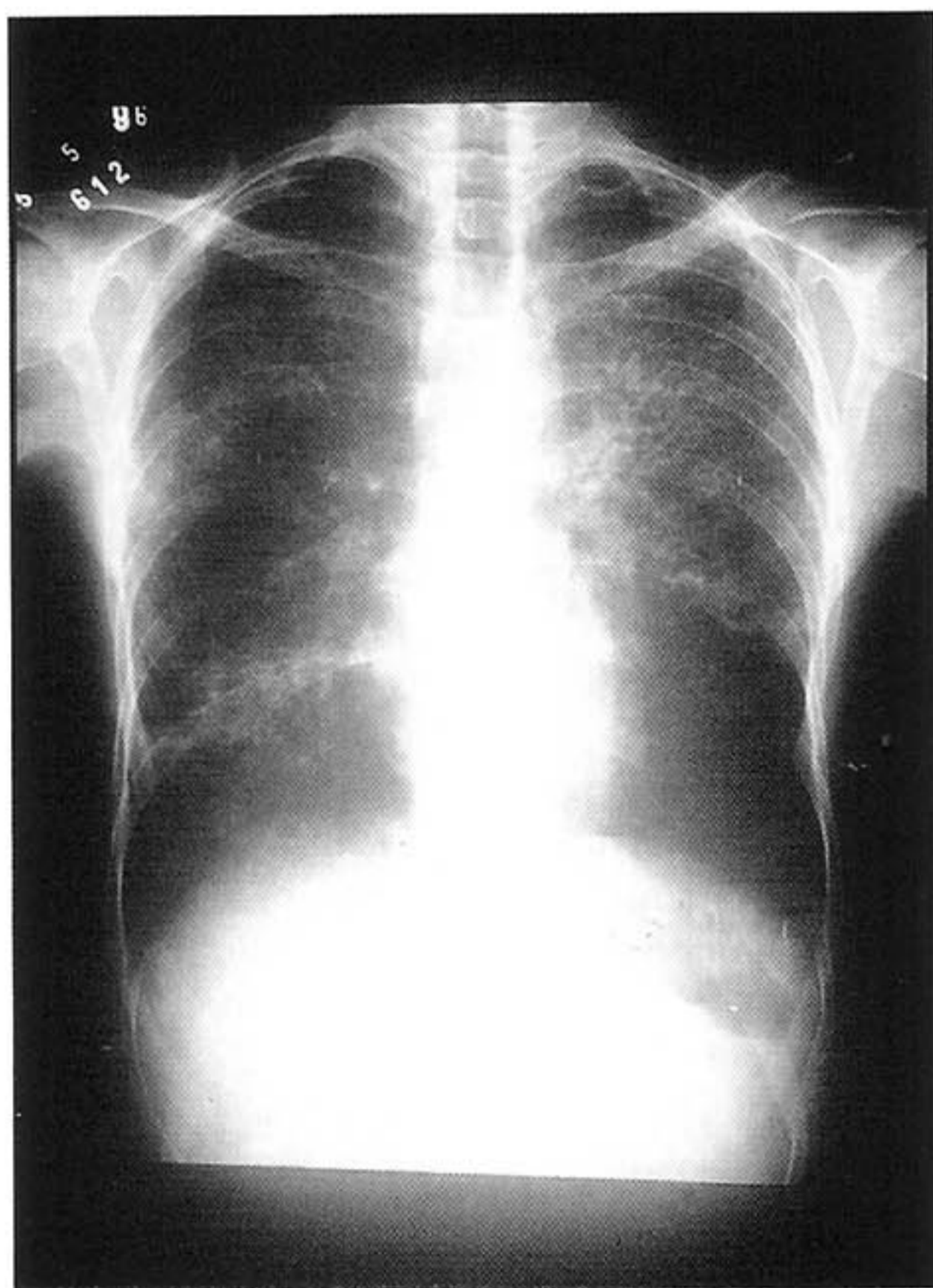


Figura 1 . Radiografia de Tórax. Infiltrado intersticial difuso com áreas de confluência, predominando nos terços médios.

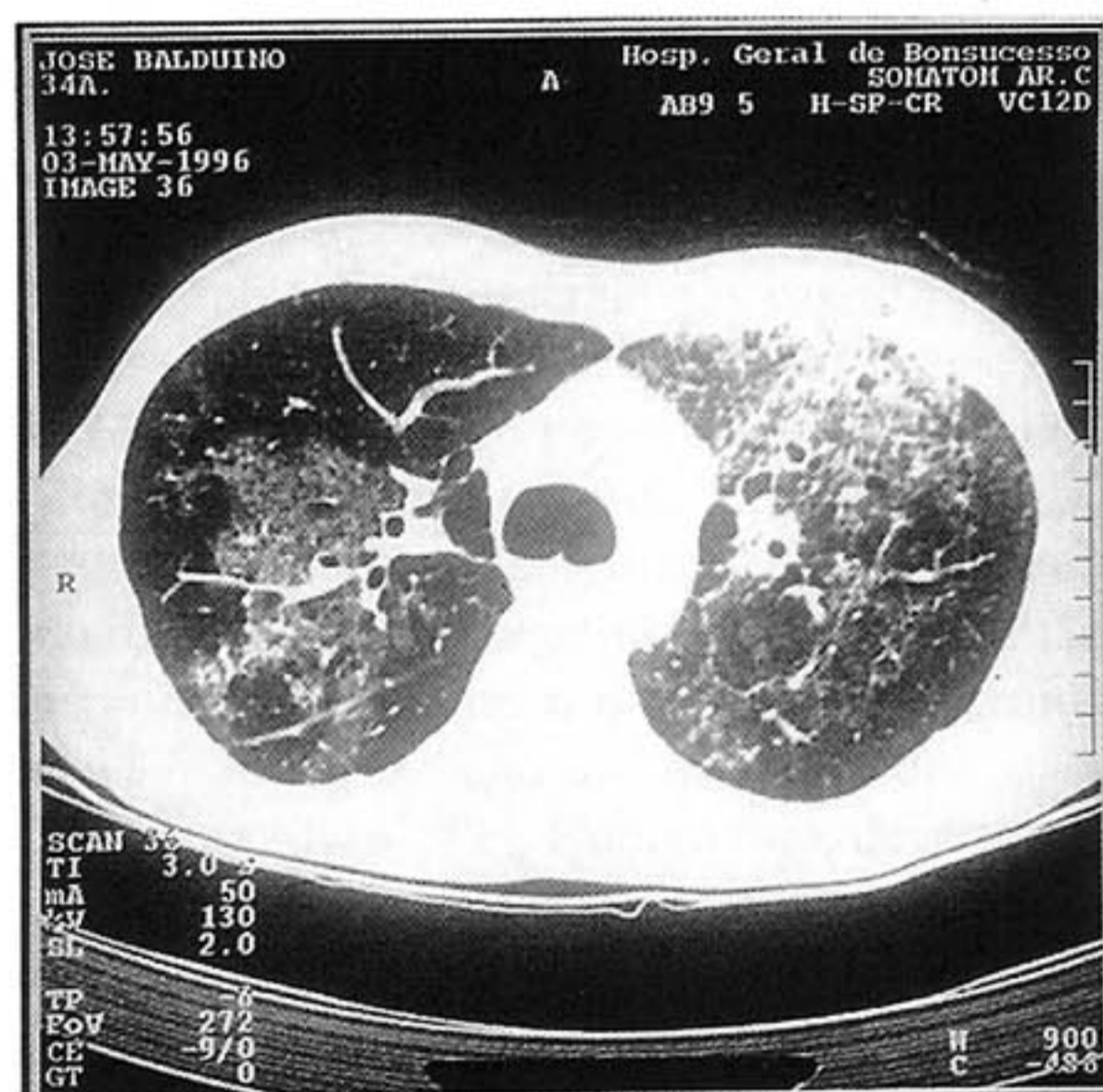


Figura 2 . Tomografia computadorizada de tórax. Áreas hipodensas bem delimitadas nos campos pulmonares, sugerindo aspectos de vidro fosco ou despolido, com imagens císticas associadas.

CASO CLÍNICO

Homem de 31 anos, com tosse seca e febre baixa intermitente há 3 semanas e dispnéia aos esforços. É homossexual e portador do vírus HIV há 2 anos. Nega tabagismo.

(1) Prof. Assistente de Pneumologia e Tisiologia da FCM/UERJ. Chefe do setor de radiodiagnóstico do Instituto de Doenças Torácicas da UFRJ.

(2) Profª Assistente de Pneumologia e Tisiologia da FCM/UERJ.

(3) Prof. Assistente de Pneumologia e Tisiologia da FCM/UERJ.

Endereço para correspondência: 2 de dezembro, 23/402 - Flamengo - Rio de Janeiro - CEP: 22220-040.

Artigo recebido para publicação no dia 02/03/1998 e aceito no dia 09/03/1998, após revisão.

Diagnóstico radiológico

Alveolite com áreas císticas em permeio, sugestiva de Pneumonia por *Pneumocystis carinii*.

Diagnóstico clínico

Pneumonia por *Pneumocystis carinii*.

Diagnóstico microbiológico

Pneumocystis carinii diagnosticado através do material do escarro.

O preenchimento alveolar visto na tomografia de tórax de alta resolução representa a exsudação de células para o alvéolo. Esta ocupação pode ser feita por células inflamatórias, neoplásicas ou sangüíneas, além do edema pulmonar e dos processos infecciosos. Quadro 1.

Neste caso, sendo o paciente HIV + e a sua sintomatologia subaguda, além da ocorrência do aspecto radiográfico de alveolite com cistos, facilita o diagnóstico diferencial. O aspecto cístico observado nas lesões pulmonares na AIDS, direciona o raciocínio para pneumonia por *Pneumocystis carinii*. Inicialmente, estas lesões foram relacionadas ao uso de pentamidina inalável para profilaxia da pneumocistose. Atualmente, vários casos já foram relatados nos quais o aparecimento de cistos ocorria associado à pneumocis-

tose sem o utilização prévia de nenhuma medicação. A justificativa inicial para o surgimento das lesões císticas era a desigualdade da distribuição da ventilação pulmonar que impedia a concentração ideal da pentamidina, nos ápices pulmonares. Hoje em dia, sabe-se que o *Pneumocystis carinii* pode levar a microtromboses como, também, à destruição da parede alveolar após a sua ligação com os pneumócitos tipo I. Outro aspecto radiográfico, extremamente sugestivo de pneumocistose é a ocorrência de pneumotórax espontâneo (1,2,3).

Portanto, quando existir esta associação de alveolite e cistos pulmonares em paciente com AIDS é mandatório diagnóstico de pneumonia por *Pneumocystis carinii*.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1-Jules-Elysee KM, Stover DE, Zamann MB, et al. Aerosolized pentamidine: effect on diagnosis and presentation of *Pneumocystis carinii* pneumonia. Ann Intern Med 1990;112:750-759.
- 2-Levine SJ. *Pneumocystis carinii*. In: White DA, Stover DE. Clinics in Chest Medicine. Pulmonary complications of HIV infection. Philadelphia: Saunders 1996; 17(4):665-695.
- 3-DeLorenzo LJ, Huang CT, Maguire JP, et al. Roentgenographic Patterns of *Pneumocystis carinii* pneumonia in 104 patients with AIDS. Chest 1987;91: 323-327.

Quadro 1. Causas de preenchimento alveolar difuso.

Inflamação	Neoplasia	Hemorragia	Infecções	Edema
Fibrose pulmonar idiopática	Carcinoma bronquíolo-alveolar	Hemossiderose pulmonar idiopática	Virais- Influenza, sincicial respiratório, adenovírus, citomegalovirus e herpes simples.	Edema pulmonar cardiogênico
Sarcoidose	Linfoma não Hodgkin	Síndrome de Goodpasture	bacterianas	Síndrome de angústia respiratória aguda
Pneumonias eosinofílicas		Diáteses hemorrágicas	<i>Pneumocystis carinii</i>	Sobrecargas hídricas - nefrites/ nefroses
Histiocitose X		Contusão pulmonar	Tuberculose	
Reações às drogas		Bronquiectasias	Histoplasmose aguda	
Proteinose alveolar		Vasculites pulmonares	Tuberculose	
Pneumonite por irradiação				
Inalação de gases tóxicos				
Doença do colágeno				



Vinte anos de SBPT

Dr. Waldir do Prado

Presidente da SBPT

As primeiras manifestações no sentido da congregação dos especialistas brasileiros em doenças pulmonares nasceram em função da Tisiologia. A morbidade e a mortalidade conseqüentes à Tuberculose, até a década de 30, eram tão importantes em nosso meio que a preocupação com outras doenças respiratórias era relegada a segundo plano.

O marco inicial dessa congregação foi a criação da Sociedade Brasileira de Tuberculose e o I Congresso Nacional de Tuberculose por ela realizado, no período de 21 a 31 de maio de 1939. Dentre as várias conclusões resultantes desse Evento, a mais importante foi a necessidade de se criar um órgão que congregasse as sociedades e centros de estudos existentes na área da Tisiologia em todo o país. Transcrevemos aqui o que relata Lourival Ribeiro em seu livro magnífico "A Luta Contra a Tuberculose no Brasil" (Rio de Janeiro, 1956), como justificativa para a criação desse órgão: "o agrupamento das sociedades e centros de estudos de Tuberculose, sob a égide de uma instituição central capaz de garantir o intercâmbio científico e social dos tisiologistas brasileiros, é imperativo de uma flagrante necessidade de vez que vivemos, dentro do nosso imenso território, desarticulados uns dos outros com grave prejuízo do processo científico do país e das relações amistosas que nos devem unir, para maior engrandecimento de nossa Pátria". E, assim, em 31 de maio de 1939, último

dia do I Congresso Nacional de Tuberculose, foi fundada a Federação Brasileira das Sociedades de Tuberculose. Relata ainda L. Ribeiro: "Por outro lado, como penhor desses intuitos, a Sociedade Brasileira de Tuberculose, promotora da iniciativa, abria mão da filiação que já possuía à União Internacional contra a Tuberculose e à União Latino-Americana das Sociedades de Tisiologia em favor da FBST". A partir de então, a FBST passou a realizar congresso de dois em dois anos com a participação das federadas de todo o país.

Os tempos evoluíram e, conseqüentemente, a medicina evoluiu com a aquisição de novos conhecimentos como um todo e, sobretudo, na área respiratória. O conhecimento mais detalhado da fisiopatologia pulmonar, a identificação de fatores ambientais deletérios para o pulmão, os efeitos do fumo do cigarro, a importância das doenças inflamatórias, impuseram uma visão mais ampla do que acontecia de mórbido no pulmão.

Em 1975, talvez inspirados por essa evolução, elementos mais jovens e muitos com experiência e formação em centros internacionais, por ocasião de uma jornada de Pneumologia em Campos do Jordão (SP), liderados por Herval Pina Ribeiro e Paulo Tavares, fundaram a Sociedade Brasileira de Pneumologia.

A nova sociedade foi muito bem aceita entre os pneumologistas mas um inconveniente tor-

nou-se logo evidente. Tínhamos duas sociedades com finalidades semelhantes que, de certa forma, faziam concorrência entre si.

Por ocasião do 3º Congresso da SBT, realizado no Rio de Janeiro em 1977, vislumbrou-se a possibilidade da fusão das duas sociedades. Depois de entendimentos preliminares, graças ao espírito conciliador de Mário Rigatto e Germano Gerhardt Filho, ficou estabelecido que a fusão seria discutida em assembleia geral conjunta quando da realização do 4º Congresso da SBP em conjunto com o XIX Congresso da FBST que realizar-se-ia em Porto Alegre, sob a presidência de Mário Rigatto, em outubro de 1978.

Aprovado a desejada fusão, a nova socieda-

de passou a denominar Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, tendo como data de fundação aquela da FBST.

Em outubro de 1998 próximo, quando da realização do XXIX Congresso da SBPT, a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia completa 20 anos.

Graças às diretorias que nos antecederam, sem nenhuma exceção, hoje a SBPT é uma realidade incontestada. Cresceu e se firmou como uma entidade organizada, com quase 2.000 sócios - a maior da América Latina - com menos de 5% de inadimplentes.

Vinte anos de Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia bem vividos.



Breve História da ALAT

Dr. José Roberto Jardim

Presidente da ALAT

Esta é uma breve história da Associação Latino-Americana do Tórax (ALAT), uma associação continental que congrega profissionais da área respiratória. A presente é, em consequência, uma descrição da seqüência de eventos que levaram à sua concepção. Em 1990, os Drs. Robert Rodrigues-Roisin e Manuel Cosio, colegas espanhóis de Barcelona e Montreal, organizaram um curso Hispano-Americano de Pneumologia em Barcelona. Este curso teve um grande nível de aceitação. Reuniu um grupo de aproximadamente 30 importantes espanhóis e latino-americanos que viviam na Europa, América do Norte ou América Latina. De alguma forma, esta reunião criou um espírito de grupo e deixou em aberto a idéia de fazê-lo de novo.

Com efeito, em dois anos, Moisés Selman, então presidente da Sociedade Mexicana de Pneumologia, organizou o curso de Acapulco, coincidindo com a reunião anual da Sociedade Mexicana de Pneumologia. Este curso e o Congresso tiveram uma audiência de cerca de 900 pessoas e mostrou uma organização impecável. Este curso foi assistido por numerosos profissionais da América Latina. Esta reunião criou um grupo informal para organizar o próximo em Viña del Mar (Chile) em 1994.

Rodrigo Moreno e Carmen Lisboa ficaram a cargo da organização da reunião no Chile. A reunião de Viña del Mar incluiu Pneumologia Pediátrica e Cuidados Intensivos, e, como em

Acapulco, houve uma extensa apresentação de pôsteres. Este curso se fez também em coincidência com a reunião anual da Sociedade Chilena de Pneumologia. Neste Congresso surgiram vários países candidatos para o curso de 1996, entre os quais elegeu-se a Venezuela, tendo Carlos Tálamo como organizador. Esta terceira reunião Hispano-Americana teve uma organização exemplar com mais de 500 pessoas. Estes encontros puseram em evidência uma Pneumologia Latino-Americana ativa, acadêmica, atualizada, de fala hispânica e também que este tipo de encontro é desejável manter.

Na década de 90, a European Respiratory Society teve um crescimento organizacional muito rápido e suas reuniões começaram a atrair audiência de latinos e norte americanos. A Sociedade Asiática e do Pacífico se estabeleceu, começou a fazer suas reuniões anuais e editar uma revista científica. Estas duas sociedades e a ATS coordenavam programas importantes em Saúde Pública, Epidemiologia, Educação etc. A América Latina tinha, então, os elementos humanos e a experiência organizativa necessários para estabelecer uma Sociedade Continental nova, ágil, progressista, que pudesse interagir com as três já em funcionamento, como o são a ATS, a ERS e a Asian Pacific. A idéia era fazer uma Sociedade de indivíduos, sem interferência com as Sociedades Nacionais, com intentos de realizar trabalhos complementares.

Estas bases e uma consulta ampla levaram a reuniões em New Orleans, durante a International Conference de 1996 da American Thoracic Society, com as diretorias da ATS e ERS, as quais foram mostradas as oportunidades e vantagens de fazer nascer esta nova Associação Latino-Americana.

Os seus estatutos são modernos, ágeis e com algumas inovações importantes. O Conselho Diretor, o órgão básico da ALAT, será formado pelos Diretores dos Departamentos Científicos, pelo Comitê Executivo (Presidente, Presidente Eleito, Secretário e Tesoureiro) e por cinco representantes da Junta de Sociedades Nacionais. Assim, sendo a maioria dos seus constituintes cientistas, espera-se que o seu perfil seja altamente científico.

Os planos são vários e ambiciosos:

a) A ALAT estimulará ao máximo os estudos epidemiológicos;

b) A investigação básica terá especial atenção, estamos na era da biologia molecular;

c) Estudos multicêntricos, consensos e diretrizes gerais serão desenvolvidos na área clínica.

Assim, há um vasto campo de atuação esperando por nossos esforços. A ALAT está nascendo com ajuda importante das grandes associações respiratórias mundiais. A European Respiratory Society destinou duas bolsas anuais para a América Latina para estudos na Europa: uma por dois meses, para aqueles especialistas que querem entrar em contato com alguma técnica ou procedimento em particular; e outra, de 12 meses, para os que queiram desenvolver uma pesquisa científica em alguns dos centros europeus; além disso, a ERS também manifestou

sua intenção de participar de estudos epidemiológicos com grupos latino-americanos, assim como de enviar seus professores para Cursos e Congressos. Duas bolsas anuais são destinadas a jovens pesquisadores para assistirem o Congresso da ERS.

A American Thoracic Society tem desenvolvido um Curso Anual de Epidemiologia Clínica na América Latina e o terceiro curso foi realizado em 1997 no Brasil. Outras possibilidades existem para ações conjuntas entre as duas Associações. Um representante da ALAT faz parte do Comitê de Relações Internacionais da ATS.

A Asian Pacific Respiratory Society também colocou à nossa disposição toda a sua experiência adquirida no desenvolvimento de uma nova associação.

Nos dias 28 a 30 de agosto de 1998 a ALAT estará promovendo o seu I Congresso, em São Paulo. O programa está sendo cuidadosamente preparado pelos Departamentos Científicos e deverá contemplar os mais variados interesses. Será, também, uma excelente oportunidade de iniciar um contato duradouro e frutífero com os nossos colegas latino-americanos.

O sucesso da ALAT é um desafio para cada um de nós, latino-americanos. Mas este desafio somente será vencido se nós unirmos nossos esforços.

A participação de cada profissional da área respiratória é imprescindível. Associe-se à ALAT e tenha uma participação a mais ativa possível nos seus Departamentos Científicos.

Faça ouvir a sua voz! Façamos uma ALAT grande!



Programação Científica da SOPTERJ

Data	Horário	Local	Assunto
04 de março	19:30-21:30	Anfiteatro da Clínica Sorocaba R. Sorocabana 464-térreo. Botafogo Rio de Janeiro	Casos Clínicos UFRJ e do Hospital Riomar Palestras Tuberculose Pulmonar : Epidemiologia. Métodos diagnósticos e tratamento das recidivas e dos casos de resistência
16 de março	20:30	Faculdade de Medicina de Valença. Anfiteatro Raimundo Muniz de Aragão - Valença	Casos Clínicos
26 e 27 de março	8:30 -13:00	Jornada Comemorativa do 20º Aniversário do Serviço de Pneumologia do HUCFF-UFRJ tel. 2908099	Asma Brônquica e DPOC
18 de abril	11:00-13:00	Hosp. Universitário Antônio Pedro Anfiteatro Argemiro de Oliveira	Casos Clínicos: UFF e Hospital Santa Cruz Palestras Pleura :Abordagem diagnóstica das doenças pleurais, tratamento do pneumotórax, empiema e do derrame neoplásico
27 de abril	20:30	Santa Casa de Barra Mansa. Centro de Estudos Aldovandro de Oliveira - Barra Mansa	Casos Clínicos
06 de maio	19:30-21:30	Anfiteatro da Clínica Sorocaba R.Sorocabana 464-térreo. Botafogo - Rio de Janeiro	Casos Clínicos UNIRIO e Casa de Saúde São Vicente da Gávea Palestras Tromboembolismo Pulmonar: Métodos diagnósticos, profilaxia e tratamento clínico e cirúrgico
25 de maio	20:30	Centro de Estudos da Casa de Saúde São José - Volta Redonda	Casos Clínicos
04 de junho	09:00	Anfiteatro Ney Palmeira. HUPE/ FCM - Rio de Janeiro	Prêmio Aloysio de Paula Palestra
5 e 6 de junho	8:00-12:00 e 14:00-16:00	Espaço Jayme Landmann. Centro Biomédico Disciplina de Pneumologia da FCM-UERJ tel. 5876357 / 5876348	Curso de Atualização Prática em Pneumologia Correlação: Clínica-Imagem-Patologia
13 de junho	19:30-21:30	Região Sul e Resende	Casos Clínicos Palestras Asma Brônquica: Etiopatogenia , tratamento e monitorização na criança e nos adultos
29 de junho	20:30	Centro de Estudos da Santa Casa de Resende. Resende	Casos Clínicos

01 de julho	19:30-21:30	Anfiteatro da Clínica Sorocaba R.Sorocabana 464-térreo. Botafogo - Rio de Janeiro	Casos Clínicos UERJ e do Pró-cardíaco Palestras DPOC: Abordagem terapêutica clínica e cirúrgica e na ventilação não-invasiva.
08 de agosto	19:30-21:30	Região Serrana	Casos Clínicos Palestras Infecções Respiratórias Agudas: Diagnóstico dos agentes atípicos, das pneumonias comunitária e nosocomial
02 de setembro	19:30-21:30	Anfiteatro da Clínica Sorocaba R.Sorocabana 464-térreo. Botafogo - Rio de Janeiro	Casos Clínicos INCA e do Hospital Samaritano Palestras Pneumopatias Intersticiais Difusas: Avaliação tomográfica, o rendimento da broncofibroscopia e o tratamento da fibrose pulmonar idiopática
10 de outubro	19:30-21:30	Região Norte e Campos	Casos Clínicos Palestras Insuficiência Respiratória Aguda: Tratamento do mal asmático, da SARA e indicações da ventilação não-invasiva na IRA
04 de novembro	19:30-21:30	Anfiteatro da Clínica Sorocaba R.Sorocabana 464-térreo. Botafogo - Rio de Janeiro	Casos Clínicos ITP e da Casa de Saúde São Vicente de Paula Palestras Carcinoma Brônquico: Marcadores tumoriais, tratamento do estágio IIIB e papel da broncoscopia intervencionista

Agenda Nacional

Jornada Alagoana de Pneumologia

18-20 de março

Hotel Jatiúca

tel. 082 981.2334 / 355.2018

II Simpósio de Pneumologia Pediátrica da Bahia

15-18 de abril

Hotel Meridien, Salvador

tel. 071 245.3477

XXIX Congresso Brasileiro de Pneumologia e Tisiologia

De 28 a 31 de outubro de 1998

Hotel Intercontinental, Rio de Janeiro

tel. 021 286.2846



Agenda Internacional

VIII Curso Internacional de Endoscopia Respiratória Intervencionista

De 3 a 4 de abril. Espanha

Telefax: 34.3.3355565

Conferência Internacional da ATS e ALA

De 24 a 29 de abril. Chicago- USA

Tel.: 212.3158780

Curso Prático Intensivo de Broncoscopia Intervencionista

De 14 a 16 de maio. Basel - Suíça

Tel.: 41.61.2655184. Fax: 41.61.2654587

VI Conferência Internacional sobre Lavado Broncoalveolar

De 24 a 27 de junho. Corfu - Grécia

Tel.: 30.65199228. Fax: 30.65146618

XVII Congresso Mundial da Sociedade de Transplante

De 12 a 18 de julho. Montreal - Canadá

Tel.: 514.871998

V Conferência Européia de Câncer do Pulmão

De 13 a 16 de setembro. Praga - República Tcheca

Tel.: 420.2.297271 Fax: 420.2.294610

III Congresso Internacional de Câncer de Pulmão

De 31 outubro a 4 de novembro. Rodes - Grécia

Tel.: 30.81392747

XIX Congresso Mundial das Doenças do Tórax

De 8 a 12 de dezembro. Toronto - Canadá

www.chestnet.org

Congresso da Associação Latino-Americana de Tórax

de 28 a 30 agosto - São Paulo (Brasil)

Informações: (011) 575-6847

Curso e Estágio

NORMAS PARA ESTÁGIO EM ENDOSCOPIA RESPIRATÓRIA NA SEÇÃO DE CIRURGIA TORÁCICA DO HOSPITAL DO CÂNCER - INCA

1. Introdução:

O Setor de Endoscopia Respiratória da Seção de Cirurgia de Tórax do Hospital do Câncer - INCa - MS realiza, aproximadamente, 500 exames por ano. Devido à especificidade de nosso Serviço, tem sido crescente, nos últimos anos, a demanda por estágio de treinamento e/ou atualização, por endoscopistas dos mais variados serviços em nosso Estado. Por isso, necessário se tornou o estabelecimento de normas que viessem facilitar e agilizar, com o maior aproveitamento pelo endoscopista em treinamento e pelo nosso Serviço, o estágio na Endoscopia Respiratória em nosso Hospital.

2. Número de vagas: 01 (uma)

3. Características do estágio:

O estágio terá duração de 3 (três) meses com possibilidade de renovação por mais 3 (três) meses.

O treinamento constará de uma parte teórica e uma parte prática.

I. Parte Teórica:

Será realizada através de bibliografia fornecida ao estagiário e constará de:

A) Revisão e atualização nos tópicos:

- Anatomia da árvore respiratória;
- Interpretação dos achados endoscópicos;
- Medicação utilizada;
- Aparelhagem flexível (inclusive vídeo) e rígida.

B) Apresentação semanal, no clube de revista, de artigo pertinente à publicação respiratória.

C) Realização de trabalho, para apresentação em congressos e/ou publicações sob orientação do responsável pelo estágio.

II. Parte Prática:

Constará de:

- Treinamento com aparelhos flexíveis (inclusive vídeo) e rígido, em adultos;
- Procedimentos diagnósticos (lavado broncoalveolar, lavado brônquico, biópsia brônquica e transbrônquica; broncoscopia em CTI);
- Procedimentos terapêuticos (colocação de próteses, dilatações e outros).

4. Pré-requisito:

A) O candidato deverá ter pelo menos 6 (seis) meses de treinamento em serviço reconhecido, comprovado por carta de apresentação.

B) O candidato deverá ser pneumologista, cirurgião de tórax, endoscopista respiratório ou estar cursando o último ano de residência nestas áreas.

5. Carga horária

- 2ª feira: 08h00 - 12h00
- 3ª feira: 08h00 - 14h00
- 5ª feira: 08h00 - 12h00

6. Regulamento:

A) O estagiário deverá ter freqüência de, pelo menos, 75% dos dias de exame no mês

B) O estagiário deverá ter freqüência de 100% no clube de revista

7. Renovação do estágio

O estágio poderá ser renovado por mais 3 (três) meses, desde que:

A) Haja interesse do candidato.

B) O candidato esteja com seu trabalho de levantamento pronto.

C) Haja concordância do responsável pelo estágio.

D) Não exista número excessivo de novos candidatos.

Informações:

Divisão de Ensino e Divulgação Científica - Estágios

Tel.: (021) 221-7375 - Ramal 2405 - Srta. Joecy

Prêmio Excelência em Pneumologia

Conferências Aloysio de Paula

- Versão 98 -

Este prêmio distingue, anualmente, uma personalidade do cenário nacional, ligada à Pneumologia, que tenha se destacado no ensino, na pesquisa ou na assistência médica.

A indicação do candidato cuja perfil se enquadra nas exigências do regulamento do Prêmio Excelência em Pneumologia ficará ao critério das entidades médicas, faculdades e universidades nacionais, que deverão se orientar pelo regulamento enviado através de mala-direta.

A indicação, acompanhada do referido dossiê, deverá ser encaminhada para a Disciplina de Pneumologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto/UERJ, Av. 28 de Setembro, 77/2º andar, Vila Isabel, Rio de Janeiro, CEP 20551-030, obedecendo as condições previstas no regulamento do **Prêmio Excelência em Pneumologia - Conferências Aloysio de Paula - Versão-98**.

O prazo para recebimento das indicações será até o dia 28 de abril de 1998, obedecendo a data da postagem. A escolha do premiado será feita pelos professores da Disciplina de Pneumologia da FCM/UERJ.

Os critérios para avaliação dos candidatos estão descritos no regulamento do **Prêmio Excelência em Pneumologia - Conferências Aloysio de Paula**.

O candidato escolhido e aclamado vencedor fará jús a uma placa, a um prêmio no valor de R\$ 2.000,00 (dois mil reais), além das homenagens e honorarias pertinentes à premiação, com ampla divulgação nos meios de comunicação.

O vencedor proferirá uma conferência na abertura do curso de atualização: *Interação: Clínica-Imagem-Patologia. II Encontro dos Ex-Presidentes, Estagiários e Pós-Graduandos do HUPE/UERJ*, no dia 3 de junho de 1998, no Espaço Jayme Landmann - FCM/UERJ - Prédio Piquet Carneiro - Av. Prof. Manoel de Abreu, 48/6º andar - Vila Isabel - Rio de Janeiro.

Realização:

Disciplina de Pneumologia-FCM-HUPE/UERJ

Coordenação:

Professor José Manoel Jansen

Organização:

Simposius Eventos Design & Multimídia

Informações:

Secretaria do Serviço de Pneumologia do HUPE/UERJ: Av. 28 de Setembro, 77/2º andar
Vila Isabel - Rio de Janeiro. 20551-030 - Telefax: (021) 587-6357

Simposius Eventos Design & Multimídia. Telefax (021) 288-1270

FORADIL®

FORMOTEROL



O BRONCODILATADOR ÚNICO

INICIA

A AÇÃO EM 1 A 3 MINUTOS^(1,2,3)

MANTÉM

A BRONCODILATAÇÃO POR 12 HORAS^(1,2,3)

- EXCLUSIVO CONTROLE DA DOSE PELO PACIENTE.
- REDUZ A NECESSIDADE DE MEDICAÇÃO DE RESGATE^(3,5).
- MENOR NÚMERO DE SINTOMAS DIURNOS E NOTURNOS^(3,4,6).
- TOLERABILIDADE COMPARÁVEL À DO SALBUTAMOL^(4,7).



REFERÊNCIAS

1) WALLIN A ET AL: TIME-COURSE AND DURATION OF BRONCHODILATION WITH FORMOTEROL DRY POWDER IN PATIENTS WITH STABLE ASTHMA. THORAX 1993, 48, 611-614. 2) MAESEN FPV ET AL: THE ONSET OF ACTION OF INHALED FORMOTEROL BY DRY POWDER. (ABSTRACT) EUR. RESPIR. J. 1992 (5) SUPPL 15. 3) STEFFENSEN I ET AL: INHALED FORMOTEROL DRY POWDER IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH REVERSIBLE OBSTRUCTIVE AIRWAY DISEASE. ALLERGY 1995, 50, 657-663. 4) KESTEN S ET AL: A THREE-MONTH COMPARISON OF TWICE DAILY INHALED FORMOTEROL VERSUS FOUR TIMES DAILY INHALED ALBUTEROL IN THE MANAGEMENT OF STABLE ASTHMA. AM REV RESPIR DIS 1991; 144:622-625. 5) SCHULTZE-WERNIGHAUS G.: MULTICENTER 1-YEAR TRIAL ON FORMOTEROL, A NEW LONG-ACTING B₂-AGONIST, IN CHRONIC OBSTRUCTIVE AIRWAY DISEASE. LUNG 1990, SUPPL: 83-89. 6) DELA CIOPPA G ET AL: FOUR TIMES DAILY ALBUTEROL WORSENS PEAK FLOW VARIABILITY IN ASTHMA WHEREAS TWICE DAILY FORMOTEROL DOES NOT. AM J RESP CRIT CARE MED 1997; 155, 4, A 341. 7) ANGUS RM, ET AL: COMPARISON OF THE EFFICACY AND TOLERABILITY OF FORMOTEROL AND SALBUTAMOL DRY POWDER CAPSULES FOR INHALATION IN ELDERLY ASTHMATIC PATIENTS. THORAX 1995; 50(4), 469P-470P.

INFORMAÇÕES COMPLETAS PARA PRESCRIÇÃO À DISPOSIÇÃO DA CLASSE MÉDICA MEDIANTE SOLICITAÇÃO.

 NOVARTIS

NOVARTIS BIOCÊNCIAS S.A.
Setor Farma - Av. Prof. Vicente Rao, 90 - São Paulo - SP
CEP 04706-900 - Caixa Postal 21.460
Hot-line - Novartis Farma - Tel.: 0800-113003 - horário comercial (ligação gratuita)
© Marca Registrada

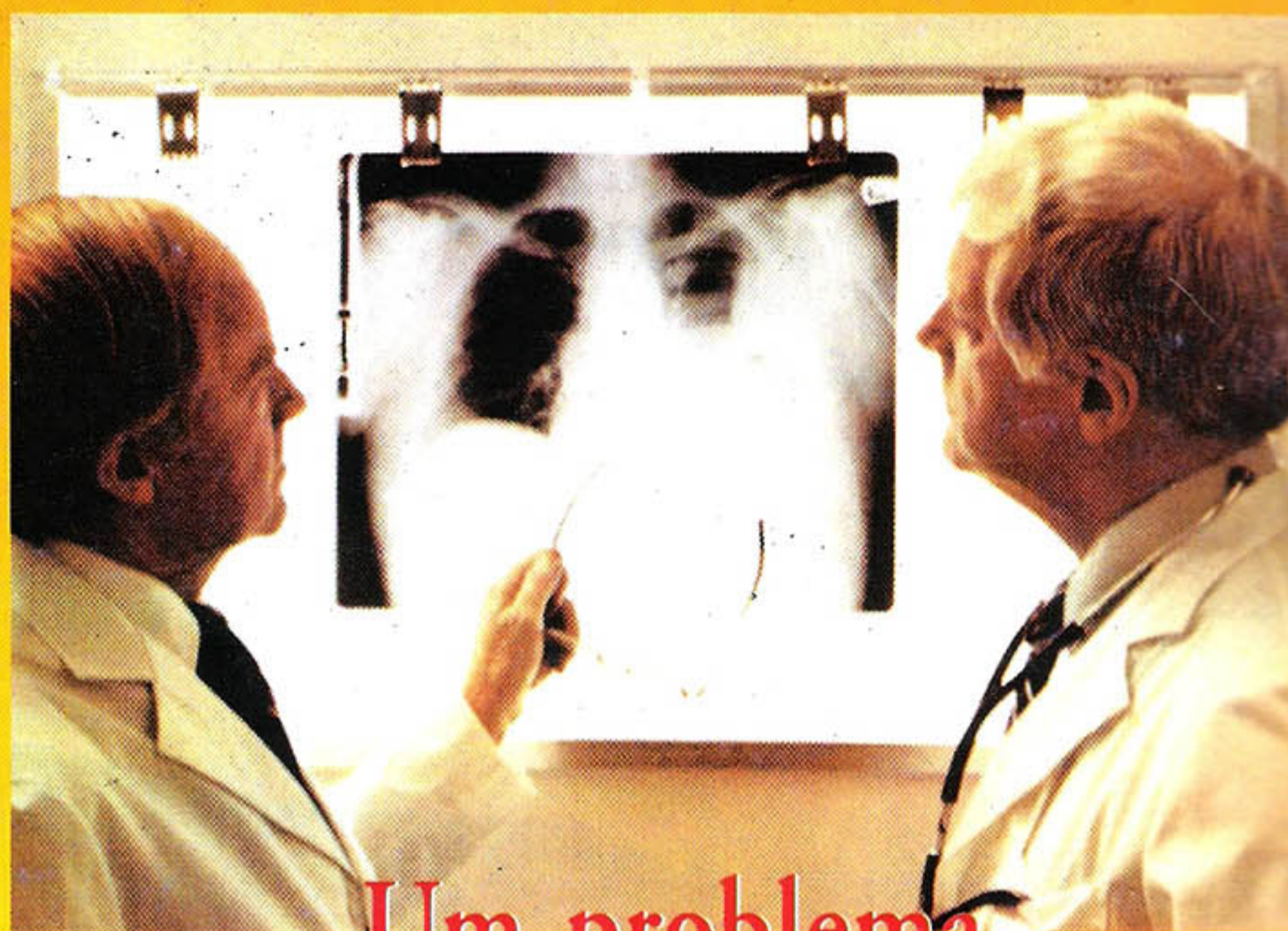


Linha
Respiratória

TUBERCULOSE

"A Isoniazida
ainda é a droga
mais importante
no tratamento
de todos os tipos
de tuberculose"

"Goodman & Gilman"
(8ª Edição - pag. 762)



Um problema
antigo...[®]

ISONIAZIDA

FLUODRAZIN

UM TRATAMENTO SEMPRE ATUAL

POSOLOGIA

Adultos:

5mg/kg
em dose única diária
Profilaxia: 300mg
em dose única diária.

Crianças:

10 a 20mg/kg
em dose única diária
Profilaxia: 10mg/kg
em dose única diária.

a dose máxima diária
em todos os casos,
não deve ultrapassar
a 300mg

APRESENTAÇÕES

FLUODRAZIN 50mg
Caixa com 40 comprimidos

FLUODRAZIN 100mg
Caixa com 40 comprimidos

FLUODRAZIN 300mg
Caixa com 40 comprimidos



Maiores informações à disposição da classe médica
BIOBREVÉS Indústria Farmacêutica LTDA
R. Barão de Petrópolis, 109 cep 20.251-061
Rio de Janeiro - RJ. • tel: 293-6149