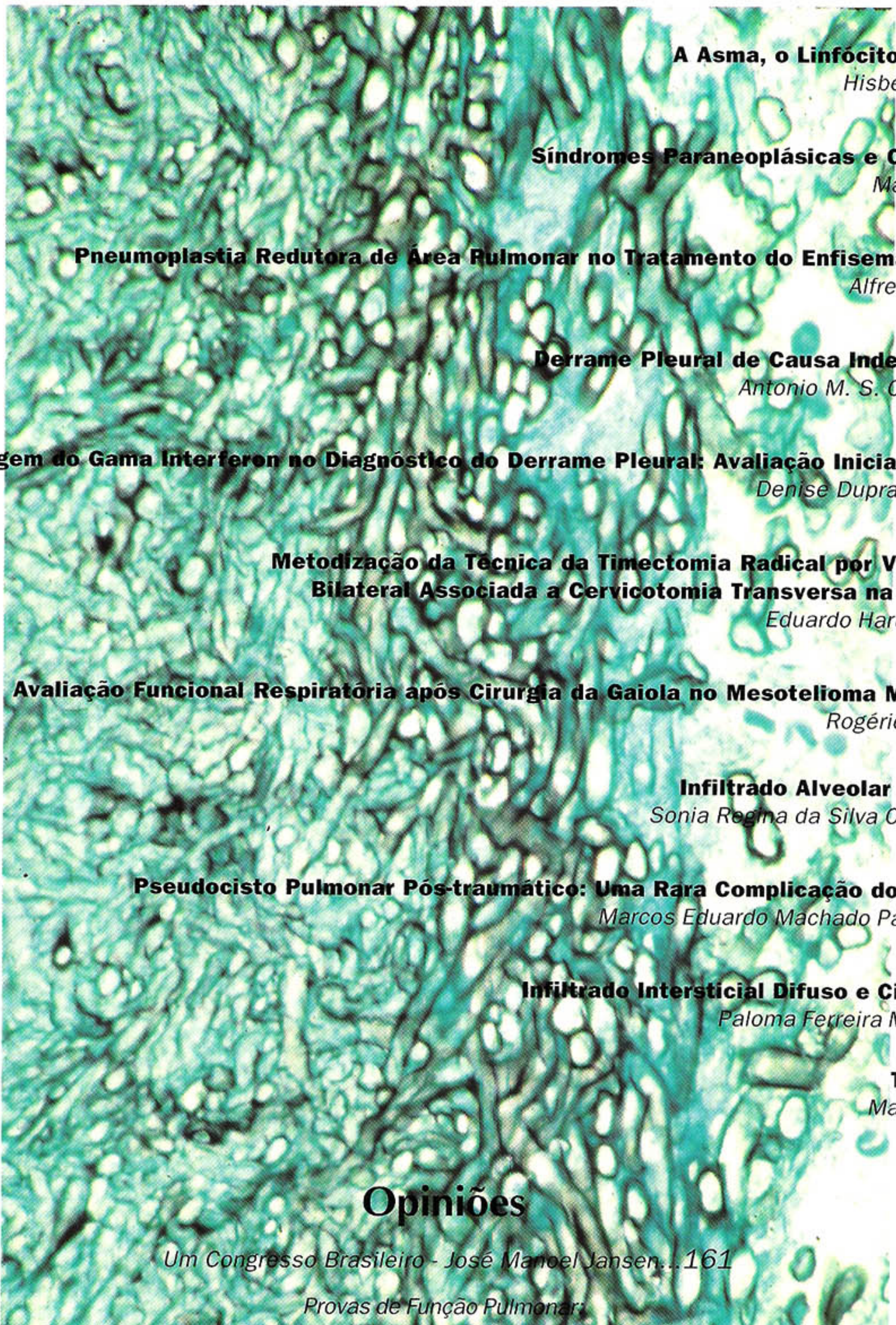


PULMÃO RJ



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

Volume 7 Número 2 Abr/Mai/Jun 1998



	A Asma, o Linfócito T e a Inflamação <i>Hisbello S. Campos...90</i>
	Síndromes Paraneoplásicas e Câncer do Pulmão <i>Mauro Zamboni...100</i>
	Pneumoplastia Redutora de Área Pulmonar no Tratamento do Enfisema: Estado da Arte <i>Alfred Lemle et al...106</i>
	Derrame Pleural de Causa Indeterminada (DPCI) <i>Antonio M. S. Chibante et al...115</i>
Dosagem do Gama Interferon no Diagnóstico do Derrame Pleural: Avaliação Inicial de Desempenho	<i>Denise Duprat Neves et al...124</i>
	Metodização da Técnica da Timectomia Radical por Videotoracoscopia Bilateral Associada a Cervicotomia Transversa na <i>Miastenia Gravis</i> <i>Eduardo Haruo Saito et al...130</i>
	Avaliação Funcional Respiratória após Cirurgia da Gaiola no Mesotelioma Maligno de Pleura <i>Rogério Rufino et al...141</i>
	Infiltrado Alveolar Difuso em Jovem <i>Sonia Regina da Silva Carvalho et al...147</i>
	Pseudocisto Pulmonar Pós-traumático: Uma Rara Complicação do Trauma Torácico <i>Marcos Eduardo Machado Paschoal et al...152</i>
	Infiltrado Intersticial Difuso e Cistos Pulmonares <i>Paloma Ferreira Meireles et al...156</i>
	Tumor Carcinóide <i>Mauro Zamboni...159</i>
Opiniões	
	<i>Um Congresso Brasileiro - José Manoel Jansen...161</i>
	<i>Provas de Função Pulmonar:</i>
	<i>De Volta ao Século Passado ou no Umbral do Ano 2000? - Alfred Lemle...163</i>

AÇÃO EFICAZ NO FOCO DA INFECÇÃO EM OTITE MÉDIA



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

AGRADÁVEL
SABOR
DE FRUTAS



*S. Pneumoniae Resistente à Droga

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 Guarany, 447 - Jd. Carandaguá - Rio de Janeiro - 22775-610 - Telefone (021) 2533-3333



ÍNDICE

<i>Editorial</i>	86
<i>Editorial 2</i>	87
<i>A Palavra do Presidente</i>	88
<i>Revisão:</i>	90
A Asma, o Linfócito T e a Inflamação <i>Hisbello S. Campos</i>	
<i>Revisão:</i>	100
Síndromes Paraneoplásicas e Câncer do Pulmão <i>Mauro Zamboni</i>	
<i>Revisão:</i>	106
Pneumoplastia Redutora de Área Pulmonar no Tratamento do Enfisema: Estado da Arte <i>Alfred Lemle, Carlos Alberto de Barros Franco, Rui Haddad</i>	
<i>Atualização:</i>	115
Derrame Pleural de Causa Indeterminada (DPCI) <i>Antonio M. S. Chibante, Simone Miranda</i>	
<i>Investigação Clínica / Terapêutica:</i>	124
Dosagem do Gama Interferon no Diagnóstico do Derrame Pleural: Avaliação Inicial de Desempenho <i>Denise Duprat Neves, Ciro Teixeira da Silva Júnior, Paulo César de Amorim Preza, Ricardo Marques Dias e Miguel Aidé</i>	
<i>Investigação Clínica / Terapêutica:</i>	130
Metodização da Técnica da Timectomia Radical por Videotoracoscopia Bilateral Associada a Cervicotomia Transversa na <i>Miastenia Gravis</i> <i>Eduardo Haruo Saito, Cláudio Higa, Rodolfo Acatauassú Nunes, Antônio Ribeiro-Netto (in memoriam), Anderson Nassar Guimarães, Rui Haddad, Célio Pacheco Chaves</i>	
<i>Relato de Caso:</i>	141
Avaliação Funcional Respiratória após Cirurgia da Gaiola no Mesotelioma Maligno de Pleura <i>Rogério Rufino, Rodolfo Acatauassú Nunes, Cláudio Higa, José Manoel Jansen, Eduardo Haruo Saito, Rômulo Ribeiro do Amaral, Istvan Pal Urmengi, Gustavo Freitas Nobre, Wagner Malheiros, Márcio Júdice, Alexandre Rossini</i>	

<i>Relato de Caso:</i>	147
Infiltrado Alveolar Difuso em Jovem	
<i>Sonia Regina da Silva Carvalho, Denise Duprat Neves, Carlos Alberto Basílio de Oliveira, Maria Ribeiro Morad, Iducler Rodrigues Leite, Ricardo Marques Dias</i>	
<i>Relato de Caso:</i>	152
Pseudocisto Pulmonar Pós-Traumático: Uma Rara Complicação do Trauma Torácico	
<i>Marcos Eduardo Machado Paschoal, Daniel Ferreira Alves Cutrim, Jorge Ibrain Figueira Salluh, Carlos Alberto de Barros Franco</i>	
<i>Imagem na Prática Pneumológica:</i>	156
Infiltrado Intersticial Difuso e Cistos Pulmonares	
<i>Paloma Ferreira Meireles, Domenico Capone, Sonia Catarina de Abreu Figueiredo, Amir Szklo, Giovanni Marsico, Carlos Eduardo de Carvalho</i>	
<i>Diagnóstico Broncoscópico:</i>	159
Tumor Carcinóide	
<i>Mauro Zamboni</i>	
<i>Opinião 1: Um Congresso Brasileiro - José Manoel Jansen</i>	161
<i>Opinião 2: Provas de Função Pulmonar: De Volta ao Século Passado ou no Umbral do Ano 2000?</i> <i>Alfred Lemle</i>	163
<i>Agendas:</i>	166

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

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 Faguêdes 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: **Luis 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.

E-mail: sopsterj@iis.com.br

PULMÃO RJ

Uma realização de:

VITRÔ
COMUNICAÇÃO

Rua Siqueira Campos, 43/805
Copacabana - Rio de Janeiro - RJ
22031-070. Telefax: (021) 548-4303
E-mail: vitrô@montreal.com.br

Editor Responsável:

Luis Fernando Rocha (Mtb 16076)

Consultora de Marketing:

Rijarda Aristóteles

Subeditor:

Flávio Nogueira

Editoração Eletrônica:

Admar Augusto

Assinaturas e Distribuição:

Lindomar Augusto

Tiragem: 4500 exemplares. Publicação referente a Ahr-Mai-Jun, 1998

O 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: R. Mário Pedemeiras, 10/121 - Humaitá - Rio de Janeiro - RJ. 22261-020. E-mail: ruffino@domain.com.br

Capa: Aspergilose Pulmonar pela prata de metenamina de Grocott. Visualização de hifas dicotomizadas e esporos na superfície. Acervo do Laboratório Cláudio Lemos.

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

A SOPTERJ EM HARMONIA

O primeiro número do PULMÃO RJ de 1998 conseguiu sensibilizar favoravelmente à classe médica, fato este verificado pelo aumento significativo do envio de cartas para a assinatura da revista provenientes de outras regiões do país. Esta política de novos assinantes faz parte de um programa cuidadosamente planejado. Destes, os que já se destacam são: a- Sairá junto com o terceiro número de 1998, o primeiro suplemento do PULMÃO RJ que abordará somente um único assunto: DOENÇAS INTERSTICIAIS PULMONARES. Nele, vários especialistas do Brasil, que efetivamente trabalham no seu dia-a-dia com as doenças intersticiais, expressarão sua experiência e refletirão sobre os principais trabalhos da literatura mundial; b- A solicitação de indexação pelo LILACS será analisada no início do segundo trimestre. A revista já preenche todos os requisitos para a sua indexação e, no momento, aguardamos a resposta da BIREME; c- Estamos criando um espaço para que todos os leitores possam enviar seus comentários favoráveis ou desfavoráveis sobre os artigos publicados, que poderão, inclusive, ser respondidos pelos editores ou autores. Aguardamos a colaboração de todos; d- Atualmente, existe grande ajuda dos serviços de pneumologia do Rio de Janeiro na confecção da revista, através do envio de trabalhos para publicação, fato este que tem somado no fortalecimento e harmonia de nosso órgão de divulgação. Estamos esperando que esta nova fase possa se manter no futuro com a adesão de artigos oriundos de outros serviços; e- O PULMÃO RJ está trabalhando para que a distribuição nacional contemple efetivamente a todos os membros das Sociedades Brasileiras de Pneumologia e Tisiologia e Alergia e Imunopatologia, através da ação fiscalizadora da distribuição do periódico, fato este considerado fundamental para o seu engrandecimento.

Neste mês de maio, a Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Estado do Rio de Janeiro (SOPTERJ) participou ativamente na publicação do suplemento no Jornal O GLOBO sobre a prevenção das doenças respiratórias no inverno. Este esclarecimento foi feito sem ne-

nhum ônus para a SOPTERJ, além de ter sido distribuído para aproximadamente 800.000 leitores, em todo o Brasil. Os resultados da divulgação da nossa especialidade e esclarecimento à população das principais dúvidas sobre as doenças pulmonares foram, certamente, alcançados.

No último trimestre deste ano, ocorrerá o **XXIX Congresso Brasileiro de Pneumologia e Tisiologia** que será sediado na cidade do Rio de Janeiro. Pontua-se como o principal evento da Pneumologia Brasileira com a participação de convidados extremamente qualificados do exterior, normalmente em grande número, pelos conferencistas brasileiros, alguns com seus nomes referenciados iguais às estrelas guias, pelo ambiente próprio para absorção de novos conhecimentos e, finalmente, pelo clima de confraternização e alegria. Estes motivos já são suficientes para a participação orgulhosa nos Congressos Brasileiros. Todavia, este, que ocorrerá na cidade maravilhosa, terá um charme especial, digno desta cidade, por causa da primeira eleição para o cargo majoritário da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT). E como todos nós sabemos, o Rio sempre foi um Estado com enorme autocrítica e propenso à aquisição de lideranças e idéias. Desta forma, o Cristo dará a sua benção à democracia da nossa Sociedade. Mas, como Secretário de Divulgação, verifico que nem todos os membros efetivos da SOPTERJ fazem parte da SBPT. É importante esta maior adesão à SBPT pelos nossos sócios porque, além do esforço persistente e inovador da atual diretoria para a manutenção da qualidade científica (atividades itinerantes, consensos, periódicos...), existe a oportunidade de desfrutar do voto para Presidente da SBPT, tornando nossa entidade mais representativa nacionalmente.

Rogério Rufino
Editor Científico

EDITORIAL

RÖENTGEN, ABREU E A MODERNA TECNOLOGIA DA IMAGEM

Um breve histórico radiológico

O uso de fótons de Raios X na prática médica ocorreu logo após sua descoberta, por Wilhelm Conrad Röntgen, no final do século XIX. Desde então, os médicos radiográficos assumiram papel de destaque na hierarquia diagnóstica da patologia humana. A prática clínica comprova esta verdade e o aforisma, segundo o qual nenhum exame médico é completo sem a radiografia dos pulmões, consagra este princípio.

A facilidade de execução, o custo relativamente baixo e o enorme número de informações que a análise meticulosa que uma radiografia concede, sustentam esta simples técnica secular. Algumas limitações inerentes ao método convencional são, no entanto, intransponíveis. A superposição de imagens e a impossibilidade de quantificar a atenuação dos raios pelos tecidos, abriram espaço ao surgimento de novos métodos por imagem.

No início da década de 70, o consagrado descobridor da tomografia computadorizada (TC), Godfrey N. Hounsfield, apresentou ao mundo um aparelho capaz de individualizar densitometricamente os pontos formadores de uma imagem, possibilitando desta forma a visualização de estruturas orgânicas antes inacessíveis pelos métodos convencionais. Assim, a densitometria, outrora intensamente estudada pelo magnífico Manoel de Abreu, ressurgiu de modo sensacional com a TC através das unidades Hounsfield. Este dado, associado à obtenção axial das imagens, permitiu contornar de forma insuperável as principais limitações da radiografia simples.

No campo da Pneumologia é inegável o extraordinário avanço que as novas técnicas de imagem, entre elas a TC, permitiram, não se limitando apenas ao diagnóstico, mas fornecendo ainda valiosas informações a respeito da extensão, da resposta terapêutica e do prognóstico da maioria das doenças torácicas.

Os avanços prosseguem. Quando nem bem dominamos uma técnica, surge outra, ainda mais sedutora, prometendo mais sensibilidade, mais especificidade e melhor diagnóstico, relegando a um plano inferior exames ainda úteis e mais acessíveis.

A TC, já chamada convencional, tornou-se obsoleta para alguns. Desponta uma falácia no meio médico generalizando a técnica helicoidal como imperativa. Há uma ideologia de mercado dentro de uma guerra essencialmente competitiva que incentiva o uso e abuso de novas técnicas, prática esta que satisfaz nossa voracidade cultural pelo belo, complexo e quase sempre inalcançável.

É inútil transferir a responsabilidade do diagnóstico para exames que não dispomos, muitas vezes, sem a precisa indicação.

Por mais sensível que seja, qualquer método complementar só tem valor dentro de um contexto clínico. Seguindo esta lógica, não custa lembrar que, além de tudo, a anamnese e o exame físico são técnicas seculares, disponíveis a qualquer momento e estão sempre na moda.

Domenico Capone
Editor Adjunto



A Palavra do Presidente

"Que violento é romper os laços formados pelo coração e pelo espírito!"
Montesquieu

"Se quereis ter sãos a cabeça e o corpo, deveis começar pelo cuidado da alma, é a primeira coisa a fazer; não vos deixei persuadir a curar a cabeça antes que vos apresentem, para o mesmo fim, a alma."

Sócrates

Penso, nesse momento, em Newton Bethlem... E tento buscar nos eruditos uma explicação - como se isso fosse possível - para tentar definir o sentimento que me invade. O Aurélio define *morrer* como *perder* a vida, *perda* como a privação da presença de alguém ou a falta desse alguém, e *ausência* como não presente, afastado, distante. Por outro lado, Houaiss define *permanecer* como continuar, continuar a ser, e *continuar* como prosseguir o que se começou. Recordo-me, nessa reflexão, da minha avó mineira, nascida e criada nos recônditos das Minas Gerais, sem nenhuma erudição, mas que com muita sapiência explicava ao neto menino que as pessoas não morriam - transformavam-se em pássaros. Em pássaros com uma plumagem de um colorido tão lindo e com mavioso canto, tão mais belos e mais canoros quanto mais belas fossem suas vidas. E voavam o que a vida não os permitiu andar, por todos os cantos e recantos do mundo para que, prosseguindo o que começaram, espalhassem por todos os lados a riqueza desse viver.

Assim foi com Newton Bethlem.

Filho de um professor, o general Agrícola da Câmara Lobo Bethlem e de Maria Zilda Manhães Bethlem, nasceu Newton Bethlem, no Rio de Janeiro, no dia 20 de agosto de 1916. Desde criança já



mostrava, segundo parentes, amigos e colegas, a vocação para ser médico. Fez a opção dos abnegados escolhendo a profissão médica e, desde então, viveu inteiramente para o próximo. Fez seu curso de formação na Faculdade Nacional de Medicina da Universidade do Brasil, hoje Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), com seriedade e brilhantismo, no período de 1932 a 1937. Professores brilhantes e ilustres tiveram, segundo suas próprias palavras, uma influência marcante na sua formação. Heitor Annes Dias, eminente professor gaúcho, era considerado por ele, um gênio da medicina e o responsável pelo seu preparo na Clínica Médica, fato que, profundamente, o marcou por toda a sua vida médica. O professor Antonio Ibiapina, mestre e amigo, o levou à paixão pela Tisiologia. Por mais

de 20 anos trabalharam juntos e puderam acompanhar, vividamente, a transformação da especialidade - naquela época dominada pela tuberculose - no vasto campo de Pneumologia atual. Não que a tuberculose tenha perdido sua importância, ao contrário, ressurgiu hoje, nesses tempos de AIDS, como nos tempos de *A Dama das Camélias*, de *A Montanha Mágica* e de *La Traviata*, apesar da eficácia dos esquemas terapêuticos existentes. Com toda essa experiência, contribuiu e influenciou a formação e o desenvolvi-

mento da Pneumologia em nosso país. Nessa Pneumologia, na qual o especialista moderno tenha que, usando a linguagem dos internautas, navegar nos largos horizontes da patologia pulmonar, da radiologia torácica, da bacteriologia, da genética, da fisiopatologia, da cirurgia, da epidemiologia, da profilaxia e da endoscopia respiratória. Newton Bethlem recordava Frederic Muller que dizia "o paciente não é um par de pulmões sobre um par de pernas".

Desse modo, ele achava que o pneumologista, como todo outro especialista, deveria ter sua formação fortemente embasada na Clínica Médica.

Católico fervoroso dizia ter o médico, assim como o cristão, três inimigos capitais: a ignorância que é o pecado, a apatia que é o mundo e o vício que é o demônio.

E como o cristão, só nos livraríamos deles pela luta constante e pelo aprimoramento sem tréguas. Achava que somente com essa luta estaria concretizada a missão social do médico, lastreada na cultura humanística, na compreensão de seu papel dentro da sociedade, e integrados nos principais da moral cristã.

Teve uma vida profissional inigualável, na qual galgou todos os degraus possíveis. Desde o internato na Faculdade de Medicina; na Polícia Civil do Rio de Janeiro; na Assistência Municipal do Rio de Janeiro; e no Hospital Pró-Matre; até alcançar o lugar maior - Acadêmico da Academia Nacional de Medicina - que o lançou no rol dos imortais da medicina brasileira. Durante sua profícua vida acadêmica foi Professor Livre Docente das Faculdades de Medicina da UFRJ, da UNI-Rio e da Universidade Federal Fluminense, Diretor do Instituto de Tisiologia e Pneumologia da UFRJ, Professor Titular de Pneumologia das Faculdades de Medicina da UFRJ e UNI-Rio, Professor Emérito da UFRJ, laureado várias vezes por diversas Sociedades médicas no Brasil e no exterior, homenageado por inúmeras turmas de formandos e paraninfo de outras tantas, representante do Brasil em vários eventos e em Sociedades internacionais e autor de vários trabalhos publicados em revistas nacionais e internacionais de renome e de livros, o mais importante deles - "Pneumologia" - o primeiro tratado brasileiro da especialidade, cuja nova edição veio a público há dois anos.

Sem nenhuma dúvida, contribuíram para todo esse sucesso sua esposa, a engenheira civil Dra. Pamplona Bethlem, companheira durante 58 anos, e seus cinco filhos: Antonio Carlos, advogado; Patrícia, economista; Guilherme, engenheiro; Eduardo, médico, pelo qual nutro especial amizade e Maria Teresa, bibliotecária.

Lamentavelmente não fui seu aluno durante meu curso de graduação. Entretanto, tive a oportunidade de com ele conviver em várias ocasiões nesses últimos anos, quando pude conhecer o médico e o homem. Pude conhecê-lo mais livremente, sem aquele relacionamento mítico que às vezes envolve o jovem aluno e o professor brilhante e que freqüentemente afasta-os ao invés de aproximá-los. E sentia nele, além da aura que envolve os sábios, o respeito, o carinho, o estímulo e a admiração pelos mais jovens. Não tendo sido meu professor na Faculdade, o foi, sem dúvida, na formação pessoal.

Nos últimos tempos, infelizmente, seu corpo frágil já não acompanhava a mente brilhante. Dizia-me ele, certa ocasião, que estava vivendo, incansavelmente, uma renhida luta com as Parcas. As Parcas eram deusas latinas da Mitologia cuja missão era fiar a meada do destino dos mortais. Elas determinavam o destino todas as criaturas humanas, fixando desde o nascimento até a duração e o curso de suas vidas. Eram três: Clotó que presidia o nascimento e segurava a roca, Láquesis que fiava e enrolava o fio; fixava a duração e o curso da vida, e Átropos que cortava o fio quando chegava a hora pré-estabelecida da morte; e dava a temporalidade da vida. Dizia Newton Bethlem que sua negociação com Átropos seria sem tréguas. E o foi. Morreu em atividade, após um dia de trabalho, ao sair do consultório para sua casa, no banco de trás do seu carro. Pendeu a cabeça por sobre o peito, e se foi a vida... Átropos finalmente alcançou seu intento. Morreu como um passarinho diriam uns. Não - diria minha avó - transformou-se em pássaro!

Finit coronat opus

Mauro Zamboni
Presidente da SOPTERJ

A Asma, o Linfócito T e a Inflamação

Hisbello S. Campos (*)

RESUMO

O autor apresenta uma revisão sobre a patogenia da asma enfocando os mecanismos celulares envolvidos na cascata inflamatória subsequente à estimulação das vias aéreas por alérgenos e por agentes microbiológicos. Comenta sobre o papel das citocinas como moduladoras do processo inflamatório brônquico e sobre os marcadores da inflamação asmática. Aborda também a ação antiinflamatória dos corticosteróides e dos beta 2-agonistas sobre as diversas células envolvidas na seqüência de eventos inflamatórios. Finaliza comentando as medidas de desfecho usadas na avaliação dos resultados de tratamento.

ABSTRACT

The author presents a review on asthma pathogenesis focusing on the cellular mechanisms involved in the inflammatory cascade following the airway stimulation by allergens or by microbiologic agents. He comments about the role of the cytokines as modulators of the bronchial inflammatory process and about the markers of asthmatic inflammation. He also discusses corticosteroids and beta 2-agonists anti-inflammatory activity on the cells involved in the inflammatory reactions. He finishes commenting on the utilities of the outcome measures used in the assessment of a patient's asthma.

Palavras-chaves: Cascata inflamatória; citocinas; inflamação brônquica; marcadores de inflamação; antiinflamatórios na asma; medidas de desfecho.

Key words: Inflammatory cascade; cytokines; bronchial inflammation; markers of inflammation; anti-inflammatories; outcome measures.

Pulmão-RJ 1998; 7 (2): 90-99.

Introdução

A asma é uma doença inflamatória das vias aéreas. Embora esse conceito remonte há mais de 100 anos (1), apenas nas últimas duas décadas ele passou a ser levado em consideração na definição do eixo terapêutico da asma. A evolução do conhecimento científico na área da Imunologia vem permitindo a compreensão crescente da participação celular na

patogenia da doença. Pouco a pouco, a enorme massa de desconhecimento sobre a patogenia da asma vem sendo reduzida, possibilitando melhores resultados com o tratamento medicamentoso.

O processo inflamatório das vias aéreas asmáticas pode evoluir para a alteração definitiva da arquitetura brônquica - *remodelamento* - com conseqüente cronificação da doença. Aparentemente, as

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

Endereço para correspondência: Rua do Catete, 311 / 710 - Largo do Machado - Rio de Janeiro - RJ.
CEP: 22220-001 - Tels: (021) 285-3230 ou 285-7737.

Agradecimento: Agradeço à Maria Beatriz Campos pela revisão gramatical deste texto
Artigo recebido para publicação no dia 13/01/1998 e aceito no dia 04/03/1998, após revisão.

alterações estruturais estão associadas à membrana basal do epitélio brônquico (2). Descamação epitelial, metaplasia e "espessamento" da membrana basal são anormalidades comumente observadas na asma grave, mas, mesmo em asmáticos leves, é difícil encontrar áreas normais de epitélio brônquico. As principais mudanças são a redução do número de células ciliadas e o aumento do número de células *goblet* (3). Tanto as alterações anatomopatológicas como as funcionais observadas na asma são, em última análise, produto da complexa interação células/linfocinas/mediadores/sistema neural, o qual é, por sua vez, expressão do binômio predisposição genética/estimulação ambiental.

Tudo leva a crer que o maestro dessa sinfonia inflamatória seja o linfócito T, ou melhor, o desequilíbrio entre as diferentes populações de linfócitos T. É objeto desse artigo discutir o conhecimento atual sobre a participação dessa célula no processo asmático, abordar a participação das demais células inflamatórias que, sob o comando de diversas citocinas, migram para as vias aéreas para participar da reação inflamatória característica da asma, e comentar sobre os métodos de quantificação da inflamação das vias aéreas. Objetiva também pôr em destaque alguns aspectos do combate à inflamação das vias aéreas, que é, em última análise, o real tratamento da asma.

Envolvimento celular na resposta inflamatória das vias aéreas

As respostas inflamatórias aguda e crônica no trato respiratório envolvem uma série de reações seqüenciais mediadas por células, linfocinas e mediadores. Tanto o padrão da resposta como a(s) população(ões) celular(es) envolvida(s) são ditados pelo estímulo inicial. Nesse contexto, os dois tipos de estímulo com maior importância clínica são o *microbiológico*, que estimula as reações de defesa do hospedeiro, e os *antígenos não-replicantes de origem animal ou vegetal*, que têm a capacidade de funcionar como alérgenos respiratórios. Esses últimos são responsáveis pelo início dos eventos imunológicos que levam à asma atópica, levando à produção exagerada de IgE, passo fundamental nas reações alérgicas no trato respiratório; já o primeiro grupo leva à produção de IgG (Figura 1).

Alérgeno inalável como estímulo inicial - O primeiro ponto de contato entre o sistema imune e os antígenos inaláveis na superfície das vias aéreas é feito com as células dendríticas (CD) residentes no

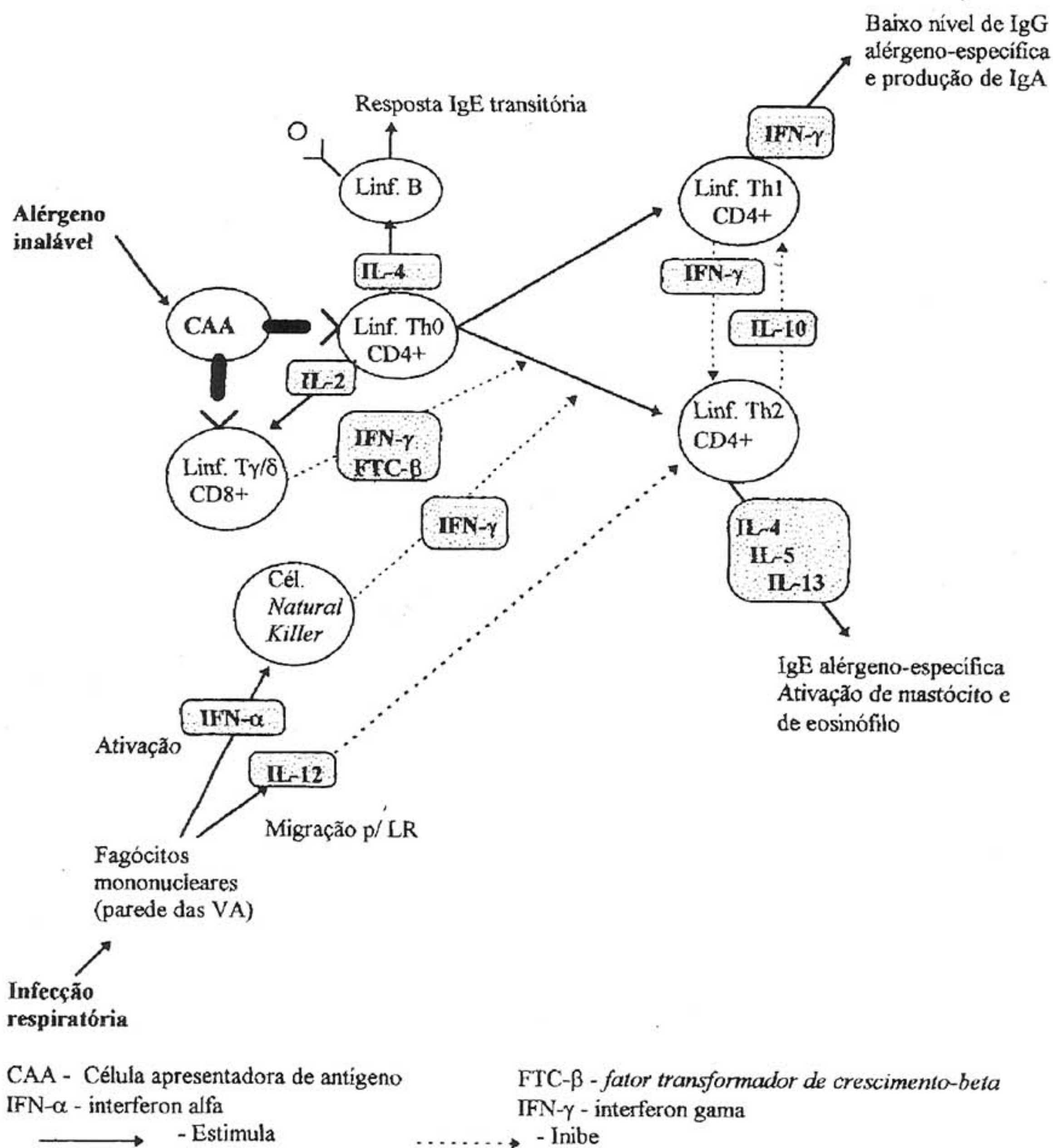
epitélio brônquico. Na mucosa brônquica, as CDs são as mais potentes *células apresentadoras de antígeno* (CAA); elas expressam grande quantidade de *complexos principais de histocompatibilidade* (CPH) para antígenos de classe II (4), e seu papel é processar os antígenos inaláveis e, a seguir, migrar para os linfonodos regionais (LR), onde desenvolve a capacidade de apresentar o antígeno ao linfócito T-helper CD4+ (Th0) e de ativá-lo. Entretanto, embora especializadas na captação e no processamento dos antígenos inalados, não são eficientes no processo de apresentá-los às células T (5). O desenvolvimento da capacidade de apresentar antígenos é possibilitado pela ação de linfocinas, sendo o *fator estimulante de colônia de granulócitos-macrófagos* (FEC-GM) a mais importante (6). Quando a CD é exposta ao FEC-GM, na presença de interleucina 4 (IL-4), os mecanismos de captação e de processamento são estimulados (7). Dependendo de diversos fatores ligados ao hospedeiro e ambientais, após apresentação do antígeno pelas CDs, as células Th0 diferenciam-se em Th1, que promove a produção não-atópica de IgG e, em alguns casos, hipersensibilidade do tipo retardada, ou em Th2, que promove a síntese de IgE e desencadeia as reações alérgicas.

Nas respostas imunes gerenciadas pelos linfócitos Th2, a produção de interleucinas 4 e 5 (IL-4 e IL-5) leva à produção de anticorpos IgE específicos para o antígeno desencadeador da reação e, eventualmente, à liberação de mediadores pelos mastócitos e ao recrutamento de eosinófilos (8). A produção das interleucinas 4 e 5 é antagonizada pelos interferon-alfa (IFN- α) e gama (IFN- γ), e pela IL-12, produzidos pelos macrófagos, células *natural killer* (NK) e linfócitos Th1 ativados (9). Essas citocinas também antagonizam a ação de citocinas liberadas pelos linfócitos Th2 que inibem a produção de anticorpos dependentes das células Th1. Dessa forma, fica claro que a ativação dos linfócitos Th1 e Th2 tem efeitos opostos. O balanço entre essas células parece ser determinado, em parte, pelas citocinas secretadas pelos linfócitos T-supressores (atualmente denominados *células T regulatórias restritas ao CPH classe I*) (10) e a falência em manter o equilíbrio apropriado entre os Th1 e Th2 talvez seja o fator etiológico da atopia. A migração dos linfócitos T dos LR para os tecidos, aparentemente, tanto obedece ao acaso como a um processo de direcionamento determinado pelo grau de especificidade tecidual, depen-

dente da ação de integrinas nas células endoteliais vasculares (11,12). A simples migração dos linfócitos Th2 para a mucosa brônquica nem sempre resulta em ativação local em resposta à estimulação antigênica. A ativação linfocitária é ditada pelas células residentes, por citocinas e por mediadores (13). Esse mecanismo parece ter sido desenhado como um sistema de controle para evitar a ativação inadequada dos linfócitos, particularmente nos tratos respiratório e gastrointestinal,

nos quais o sistema imune é constantemente estimulado por grande variedade de antígenos ambientais, dos quais a maior parte é trivial e não-patogênica. Sem esse controle, a persistência da ativação linfocitária traria lesão inflamatória crônica a esses tecidos. Ao mesmo tempo, em asmáticos, tanto o FEC-GM como a IL-4 liberados pelas células inflamatórias são encontrados em grande quantidade na mucosa brônquica. Esse fato pode fazer supor que as CDs residentes na mucosa das vias

Figura 1 - Sensibilização primária por alérgeno inalável e por infecção respiratória levando à diferenciação das células T em Th1 e Th2. *



* Reproduzido de Holt PG. International Respiratory Forum 1995 (3).

aéreas funcionem na vigilância contínua dos antígenos inalados, levando à progressiva expansão da população Th2 de memória (5).

A homeostase imunológica no trato respiratório é produto da interação complexa de células e linfocinas e, dentre os diversos elementos envolvidos, o óxido nítrico (NO) vem atraindo cada vez mais atenção (14). Dentre os fatores secretados pelos macrófagos para evitar a estimulação das CDs pelo FEC-GM e subsequente ativação das células T, o NO é considerado o mais potente (5). Há indícios de que seu efeito limitador da produção de linfócitos T ativadas também se dê por outras vias, limitando a expansão clonal dessas células via efeito direto sobre elas (15). Contrariamente aos macrófagos alveolares maduros, seus precursores - *monócitos sangüíneos* - estimulam a proliferação das células T. Como o processo de maturação dos monócitos leva vários dias, nas fases iniciais da resposta inflamatória local vários monócitos são recrutados e funcionam como fonte de CAAs, potencializando a ativação dos linfócitos T. Soma-se a isso o conhecimento recente de que o fenótipo supressivo do macrófago alveolar não é imutável, mas transitoriamente reversível se essa célula é exposta à combinação de FEC-GM e *fator de necrose tumoral-alfa* (FNT- α), ou ao *fator transformador de crescimento-beta* (FTC- β), que são citocinas liberadas nas vias aéreas nos estágios iniciais da resposta inflamatória (16). Aparentemente, o mecanismo subjacente nesse processo envolve a inibição da produção de NO pelos macrófagos mediada por citocinas. Da mesma forma, a exposição conjunta ao FEC-GM e ao FNT- α é um potente estímulo para a maturação funcional das CDs, apressando sua chegada à fase apresentadora de antígeno de seu ciclo vital (7). Em conjunto, parece que esses eventos mediados por citocinas cooperam para a ativação da célula T no pulmão e nas vias aéreas durante a reação inflamatória.

Assim, a história natural da inflamação das vias aéreas na asma tem início com um processo de sensibilização dessas vias. Este processo se dá com a ativação do linfócito Th0 e subsequente diferenciação em Th2 CD4+. Possivelmente, citocinas liberadas das células epiteliais e os monócitos recrutados antagonizam os efeitos imunossupressores dos macrófagos residentes, contribuindo para a ativação dos linfócitos T e para o acúmulo de eosinófilos na mucosa brônquica. A partir daí, novos estímulos irão ao encontro de linfócitos ativados e a reação inflamatória, aguda e crônica, tem início. Na mucosa

brônquica, mastócitos e basófilos ligam-se à IgE através de receptores Fc na superfície celular específicos. Quando re-expostos a antígenos, os mastócitos liberam uma série de mediadores, pré e neo-formados, tais como histamina e leucotrienos, responsáveis pela resposta imediata. Algumas horas depois, uma segunda resposta (resposta tardia) acontece, como produto da atração e ativação de células inflamatórias - granulócitos basofílicos, monócitos, linfócitos T e eosinófilos (17). Há indícios de que a maior parte das reações observadas na resposta tardia seja produto do recrutamento/ativação de eosinófilos atraídos pela ação de citocinas (IL-4 e 5) liberadas pelos linfócitos Th2 ativados (18). A ativação dos eosinófilos representa o mecanismo efetor mais potente na inflamação crônica das vias aéreas. Em pessoas não-asmáticas, os macrófagos residentes antagonizam a ação apresentadora de antígenos das CDs e inibem diretamente a capacidade de resposta das células T aos sinais de ativação.

Antígenos microbianos como estímulo inicial - Quando o estímulo das vias aéreas é feito com antígenos microbiológicos, a resposta inflamatória é totalmente diferente. O primeiro passo é dado com o afluxo de leucócitos polimorfonucleares, particularmente neutrófilos, ao local (19). Após a fagocitose e subsequente remoção do antígeno, o neutrófilo sofre apoptose (morte celular programada) e, 24 a 48 horas depois, macrófagos chegam ao local e os fagocitam. Ao mesmo tempo, CDs residentes deslocam-se do epitélio das vias aéreas para os LRs, presumivelmente para apresentar o antígeno bacteriano ao sistema de células T. Em poucos minutos, grande número de precursores das CDs é recrutado da corrente sangüínea e migra para os LRs, auxiliando as CDs residentes no processo de *vigilância* e assegurando que o sistema de células T nos linfonodos seja rapidamente ativado, promovendo a síntese de IgG quando da re-exposição à bactéria. Caso a infecção bacteriana persista, a continuação da migração das CDs do tecido pulmonar para os LRs, seletivamente, amplifica a produção de Th1, elevando seu número na circulação sangüínea e facilitando seu acúmulo na área envolvida. Além disso, a IgG no sangue leva à formação de complexos antígeno-anticorpo na área pulmonar envolvida. Esses complexos imunes podem estimular macrófagos a secretar citocinas que promovem o recrutamento de mais monócitos ativados. A ativação celular pode levar os Th1 ativados a produzirem quantidades excessivas de IFN- γ contribuindo para a lesão tecidual.

Ao mesmo tempo, as respostas antimicrobianas dos linfócitos Th2 podem participar da patogênese da inflamação das vias aéreas que costuma suceder as infecções.

Medindo a inflamação brônquica

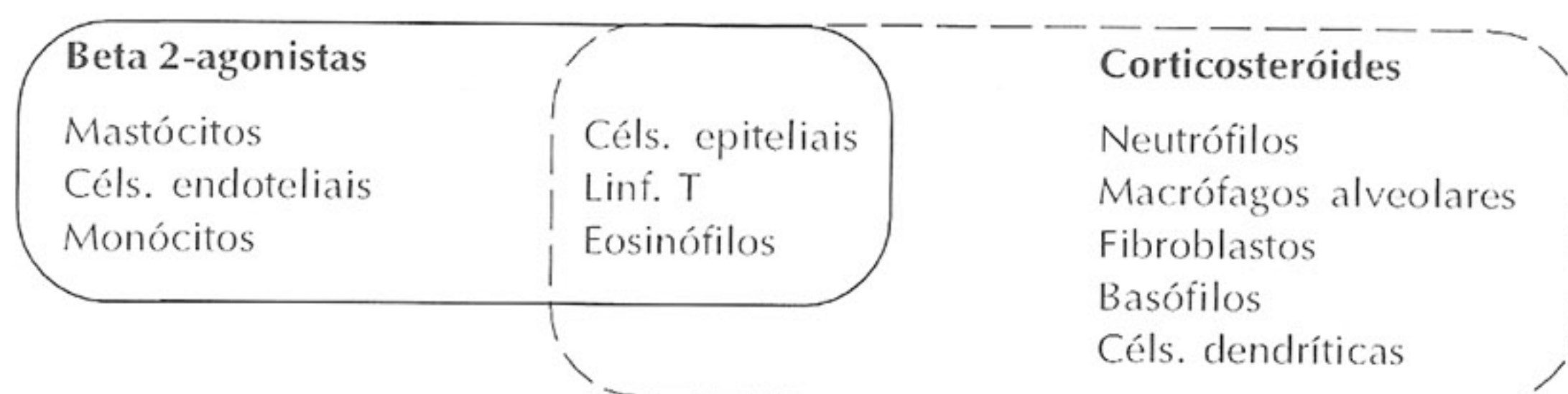
Durante todo o processo em cadeia que leva às alterações anatomopatológicas, funcionais e clínicas da asma, a participação de diversas citocinas é fundamental. Citocinas são mediadores protéicos sintetizados e liberados por diversas células, e um de seus principais papéis é participar do recrutamento e da ativação leucocitária nas vias aéreas. Essa ação é mediada por um grupo particular de citocinas (quimiocinas), liberadas por determinadas células como resposta à ação de outras citocinas. Na reação inflamatória característica da asma, algumas citocinas ocupam papel de destaque. A IL-3, por exemplo, promove a diferenciação das células T em Th2, enquanto a IL-4 é essencial para a produção de anticorpos pelos linfócitos B (20) e para a estimulação do endotélio vascular para expressar moléculas de adesão importantes para o recrutamento de linfócitos e de eosinófilos (21). A IL-5 e o FEC-GM, por sua vez, promovem a diferenciação e a liberação dos eosinófilos na medula óssea (22), além de prolongar sua sobrevivência nas vias aéreas (23). Mais ainda, sensibilizam os eosinófilos para serem ativados por uma série de estímulos, incluindo quimiocinas.

Se a asma é uma doença inflamatória das vias aéreas, a medida dessa inflamação traz informações importantes para a definição da terapêutica. Apesar de existirem diferentes métodos para quantificar o grau da inflamação brônquica, infelizmente nenhum deles, até o momento, é simples ou barato e sua realização requer laboratório equipado. A responsividade brônquica ainda é usada como um indicador da inflamação das vias aéreas.

Entretanto, estudos indicam que a hiperresponsividade brônquica é geneticamente definida (24) e independente da inflamação das vias aéreas (25), além de poder ser modificada independentemente da inflamação subjacente (26).

Os métodos atualmente disponíveis para medir a inflamação brônquica na asma podem ser divididos em dois grupos: *diretos* e *indiretos*. No primeiro grupo, as informações são obtidas através de broncoscopia e de biópsia brônquica, o que, obviamente, é complexo e traz desconforto para o paciente. Enquanto as amostras obtidas através do lavado bronco-alveolar (LBA) fornecem dados sobre as células inflamatórias, mediadores e marcadores de ativação das células inflamatórias presentes na luz brônquica, possibilitando ainda estudos *in vitro*, o material obtido com as biópsias permite estudar a possível alteração morfológica das vias aéreas. O exame endoscópico das vias aéreas seis horas depois da estimulação antigênica revela uma mucosa pálida e edemaciada. O estudo anatomopatológico dessas vias aéreas mostra infiltração marcante da camada epitelial por neutrófilos, eosinófilos, linfócitos T e mastócitos (27). Demonstram também que a expressão aumentada de moléculas de adesão intercelular (ICAM-1) e de selectina-E estão associadas ao recrutamento celular nessa fase inicial, o que não se aplica para as moléculas de adesão celular vascular (VCAM-1). Já o estudo de asmáticos não submetidos a estímulos alergênicos agudos não revela aumento local de neutrófilos, e a infiltração eosinofílica é mais evidente (28). Quando comparados os estímulos inflamatórios agudo e crônico na asma, as principais diferenças observadas dizem respeito aos tipos de células envolvidas e aos seus *status* de ativação. Na asma crônica, o estudo do material de biópsia mostra que, além da infiltração e acumulação celular, as células inflamatórias encontram-se ativadas, conforme a concentração local aumentada de citocinas

Figura 2 - Sensibilidade das células inflamatórias à inibição pelos beta-agonistas e/ou pelos corticosteróides. *



* Reproduzido de: Johnson M. *Internacional Respiratory Forum* (3), 1997.

como o FNT- α , IL-4 e 5, e FEC-GM sugere. Ao mesmo tempo, no LBA, os níveis de mediadores derivados de mastócitos (histamina e triptase) estão elevados, assim como os níveis de *proteína catiônica eosinofílica* (PCE), indicando o recrutamento e a ativação de eosinófilos. Em asmáticos, essas alterações celulares estão associadas com a descamação da camada epitelial, com o espessamento da parede da via aérea, refletindo a deposição de colágeno, e com a hipertrofia da musculatura lisa.

Os métodos indiretos de medida da inflamação brônquica, quando comparados aos diretos, podem ser feitos em maiores populações de asmáticos já que trazem menos desconforto. A pesquisa de marcadores de inflamação pode ser feita no sangue periférico, no escarro e no ar expirado. Embora, aparentemente, a medida da concentração de eosinófilos e de PCE no sangue periférico pudesse ser considerado um bom indicador, seu uso prático é limitado, posto que nem todos os asmáticos têm eosinofilia sangüínea e níveis elevados de eosinófilos podem acontecer em outras condições clínicas, tais como infestação parasitária e síndrome hiper-eosinofílica idiopática, por exemplo. Além disso, não é possível demonstrar boa correlação entre níveis séricos de PCE e função pulmonar (29) ou sintomas (30). Do mesmo modo, a medida das concentrações séricas das moléculas de adesão, particularmente a ICAM-1 e a selectina-E (31), ou de marcadores da ativação do linfócito T (32, 33), não parece acompanhar a inflamação das vias aéreas.

A amostra de escarro obtida após nebulização com solução salina hipertônica (escarro induzido - EI) é um bom material para pesquisa de marcadores de inflamação. Aparentemente, a medida dos indicadores de inflamação nesse material correlaciona bem com aquelas obtidas no LBA e com o estado atual da doença. Entretanto, embora o EI pareça ser um bom método para quantificar a inflamação brônquica na asma, ele costuma ser mal tolerado por alguns pacientes, podendo provocar broncoconstrição em parte deles. Ao mesmo tempo, as alterações medidas no EI podem não refletir mudanças reais nas células inflamatórias infiltradas, já que muitas citocinas - FEC-GM (34), RANTES (35) e proteína quimioatratante de monócito (PQA-M) (36) - também podem ser originárias das células epiteliais afetadas pelas mudanças inflamatórias na mucosa brônquica.

Finalmente, no epitélio brônquico de asmáticos, mas não no de pessoas não-asmáticas, encontram-se *ciclo-oxigenase-2* (COX-2) e *sintetase indutora de óxido nítrico* (iNOS). Essa última, expressa nas células epiteliais basais, catalisa a formação de ON a partir da L-arginina e foi relacionada com áreas desnudas do brônquio, onde a perda do epitélio está relacionada ao espessamento da membrana basal (37). A expressão da iNOS é potencializada pelos IL-1 β e FNT- α (38), e é encontrada em concentrações muito maiores em asmáticos do que aquelas observadas em não-asmáticos. O ON é formado pela ação da iNOS e pode ser medido no ar expirado. Seus níveis são significativamente maiores (2-4 vezes) em asmáticos (39, 40) e sua detecção é relativamente simples de ser feita. O ar expirado é canalizado para um detector de luminescência acoplado a um computador. Com esse método, é possível demonstrar que o nível de NO no ar exalado é proporcional ao tempo em apnéia pré-expiração, o que representa a síntese e liberação de NO ocorrida naquele intervalo de tempo. É claro que este método reflete todo o NO produzido pelas vias aéreas superiores e inferiores (41). Entretanto, em asmáticos, a iNOS é expressa nas vias aéreas inferiores e o incremento em seus níveis é acompanhado pelo aumento de NO no ar expirado, o que indica que esses níveis elevados de NO refletem a expressão da iNOS no epitélio inflamado das vias aéreas (41). Uma das vantagens da medida do NO no ar expirado é que suas concentrações não são afetadas pelas mudanças no calibre das vias aéreas e, portanto, também não o são pelo uso de drogas puramente broncodilatadoras. Por outro lado, o uso de corticosteróides inaláveis reduz sua concentração, o que faria desse índice um termômetro adequado para medir a inflamação brônquica. Entretanto, deve-se considerar que com a introdução recente de novos fármacos antiinflamatórios que inibem seletivamente citocinas envolvidas na cascata inflamatória, a medida do ON não pode ser generalizada. Como exemplo, o recrutamento e a ativação de eosinófilos são regulados pelas IL-3, 4 e 5, e pela junção do FEC-GM com o FNT- α (42), enquanto a expressão de iNOS é induzida pela IL-1 β , FNT- α e IFN- γ . Isso torna possível que uma droga que iniba seletivamente citocinas envolvidas no recrutamento/ativação de eosinófilos possa não reduzir a expressão de iNOS e a liberação de ON, mesmo que esse composto tenha atividade antiinflamatória e melhore a função pulmonar. O fato de novos fármacos

antiinflamatórios virem sendo agregados ao esquema terapêutico da asma a cada dia, torna necessário o desenvolvimento de novos marcadores da inflamação das vias aéreas, específicos para cada tipo de intervenção terapêutica em uso.

Combatendo a inflamação

Às vezes, repetir nunca é demais: "asma é uma doença inflamatória das vias aéreas". Logo, seu tratamento deve visar combater e erradicar a reação inflamatória anormal presente nas vias aéreas do asmático. Se a sensibilização das vias aéreas por estímulos ambientais desempenha papel fundamental na patogênese da doença, o controle ambiental tem que ser parte integrante do tratamento. Isso não é sinônimo de colocar o asmático em uma redoma, mas sim de usar os métodos possíveis e disponíveis para reduzir ao mínimo os agentes desencadeadores mais freqüentes, limitando a estimulação das vias aéreas. Infelizmente, apenas a higiene do meio ambiente é insuficiente em parcela razoável dos asmáticos, e torna-se necessário agregar medicamentos ao esquema terapêutico. Tradicionalmente, os remédios mais usados eram divididos em dois grandes grupos: *broncodilatadores* e *antiinflamatórios*. Os primeiros visam combater os sintomas agudos da doença e, os segundos, preveni-los, via redução da inflamação brônquica. Modernamente, a indústria farmacêutica vem desenvolvendo novos fármacos, e alguns deles não podem ser enquadrados em nenhum dos grupos acima, como por exemplo, os *inibidores das fosfodiesterases*. A seguir, serão enfocados alguns aspectos dos remédios usados no tratamento da asma que podem ser úteis no combate à inflamação das vias aéreas.

Deve-se ter em mente que a inflamação na asma é multifatorial em sua gênese. Dependendo do estímulo inicial, diferentes células e estruturas são envolvidas na resposta inflamatória. Algumas das células são residentes no pulmão (mastócitos e neurônios sensoriais, p. ex.) enquanto outras são atraídas a partir da circulação sanguínea em resposta às citocinas liberadas pelas células residentes (monócitos e eosinófilos, p. ex.) (28). Uma vez no brônquio, e ativadas, liberam uma série de mediadores inflamatórios cuja ação conjunta culmina com a redução da função pulmonar. Essa cascata de reações inflamatórias pode ser dividida em eventos *agudos* (aumento da permeabilidade vascular, edema e recrutamento celular), que se desenvolvem rapidamente e podem autolimitar-se na ausência de estímulos adicionais

(43), e *crônicos* (incremento na população residente de células inflamatórias, lesão epitelial, proliferação de musculatura lisa, espessamento da membrana basal e remodelamento brônquico), que levam à persistência da asma. A abordagem antiinflamatória pode ir do combate individual a mediadores até a inibição das células envolvidas nos processos inflamatórios agudo e crônico.

O combate aos mediadores vem sendo complicado com a progressiva identificação de novos mediadores envolvidos na asma. Os primeiros passos nesse sentido foram dados com os inibidores seletivos de histamina, serotonina, tromboxano, neurocininas e fator ativador de plaquetas (PAF). Os resultados foram frustrantes, com demonstrações de eficácia clínica reduzida em diversos ensaios terapêuticos (44, 45). A continuidade das pesquisas nessa área trouxe os anti-leucotrienos, que vêm mostrando alguns resultados positivos, mas ainda carecem de maior tempo de experimentação para melhor definição de seu papel no esquema medicamentoso. A inibição de citocinas chegou a ser considerada, mas sua multiplicidade de funções e de receptores sugere que esses mediadores não sejam alvos fáceis para a terapêutica.

Outra forma de combater a inflamação é possível com os corticosteróides e com os beta 2-agonistas (β_2). As células inflamatórias podem ser divididas naquelas sensíveis à inibição por um ou pelo outro, embora algumas o sejam a ambos (Figura 2) (46, 47, 48). Há indícios de que a ação inibitória dos β_2 sobre a resposta inflamatória aguda resulte de aumento do AMP cíclico extracelular (49). Em algumas situações, ambos agem em conjunto para reduzir a inflamação através de ações em diferentes células, com os corticosteróides reduzindo a infiltração de células inflamatórias e os β_2 inibindo a ativação das células recrutadas para o tecido brônquico. Aparentemente, os β_2 têm efeito citoprotetor direto (50), enquanto os corticosteróides agem indiretamente, promovendo a liberação de um inibidor endógeno das proteases responsáveis pela lesão celular e pela perda da integridade epitelial (51). Essa ação sinérgica, gerando maior ação antiinflamatória, justifica a terapia combinada nas formas mais severas da doença.

Os corticosteróides, dentre todos os medicamentos atualmente disponíveis para o tratamento da asma, são os mais potentes e efetivos. Dentre todos seus efeitos antiinflamatórios sobejamente conhecidos e comprovados, alguns merecem destaque especial. Sabe-se hoje que a perpetuação dos sintomas, ou seja, a persistência da doença, é função,

principalmente, do *remodelamento brônquico*. Essa alteração da arquitetura brônquica, tornando a via aérea mais hiper-responsiva e capaz de respostas broncoconstrictoras mais potentes, parece instalar-se a partir do segundo ano de sintomas asmáticos. Esse processo é progressivo, irreversível e resistente à terapia (52). Estudos anatomopatológicos dos brônquios de asmáticos e de portadores de bronquite crônica revelam expressão aumentada de fatores de crescimento (*fator de crescimento epitelial, FEC-GM, FTC-β*) em células epiteliais, eosinófilos e fibroblastos no epitélio e na submucosa. Dentre esses fatores, o *FTC-β* correlaciona-se com os marcadores do remodelamento, tal como espessamento da membrana basal (53). Como os corticosteróides são inibidores potentes da síntese e da liberação de citocinas proliferativas (54), como o *FTC-β*, a partir dos fibroblastos, seu uso possivelmente reduz o remodelamento progressivo das vias aéreas, embora não o reverta.

Estudos demonstram que a inflamação das vias aéreas está presente mesmo nas fases mais iniciais da doença (55), o que seria argumento suficiente para preconizar-se o uso de corticosteróides mesmo nas formas mais leves da doença. Além disso, sabe-se que o uso de corticosteróides inaláveis na asma leve são efetivos na redução dos sintomas e na necessidade de medicação de alívio (56), tais como β_2 inalatórios, e que a descontinuação da corticoterapia é, geralmente, acompanhada por exacerbação dos sintomas asmáticos (57). É justamente esse caráter efêmero da corticoterapia na asma leve (58) que serve como argumentação para não preconizá-la nessa forma clínica. A evolução para formas mais graves da doença não é inexorável, mesmo se não tratada (59). A evolução clínica da asma leve é, na verdade, caracterizada por exacerbações, na maior parte das vezes rápidas e secundárias a estímulos ambientais e remissões. Na maior parte dos casos em que há progressão da doença, observa-se a associação de fatores complicantes, tal como tabagismo (60), por exemplo. Neste momento, possivelmente esse parágrafo tenha deixado o leitor confuso; argumentos fundamentados apontam para condutas opostas no que se refere à corticoterapia na asma. O que seria melhor? Se nos reportarmos aos consensos já produzidos, fundamentados na experiência clínica de renomados profissionais de todo o mundo, e em ensaios terapêuticos corretamente conduzidos, porém ainda não avaliados através de metodologia rígida de investigação científica, veremos que a

gravidade da asma é classificada em quatro níveis: *intermitente, persistente leve, persistente moderada e persistente grave*. Essa classificação serve como base para a abordagem medicamentosa: asma *intermitente*, broncodilatador inalatório quando necessário; *persistente leve*, antiinflamatório inalatório em dose baixa (idealmente corticosteróide); *persistente moderada*, corticosteróide inalável mais broncodilatador de longa duração; *persistente grave*, corticosteróide inalável mais broncodilatador de longa duração mais cursos ocasionais de corticóide oral. Embora seja universalmente aceito que consensos são necessários, ainda há divergências em alguns pontos, tais como sobre o uso de corticosteróides nas formas iniciais da doença. Ao mesmo tempo em que estudos anatomopatológicos apontam para a indicação do corticosteróide nessas formas, outros sobre a evolução das formas leves, e diante da possibilidade de surgirem efeitos indesejáveis da corticoterapia inalatória a longo prazo, contra-indicam os esteróides rotineiramente. Talvez o fator causal dessa divergência seja o (s) indicador (es) utilizado (s) para avaliar o desfecho desejado. Como em qualquer outra situação, se o instrumento de medida não for adequado para a definição do resultado alcançado, as conclusões podem ser equivocadas.

Um grande número de medidas de desfecho pode ser considerado quando queremos avaliar o tratamento de nosso paciente asmático. Algumas são importantes sob o ponto de vista do asmático, outras são as que realmente importam sob a óptica de seu médico. Para o paciente, o que realmente importa é ficar livre dos sintomas, não ter a asma modulando sua vida, impedindo-o de fazer coisas que ele gostaria de fazer, não precisar estar tomando remédio a toda hora, e poder comprar seus remédios. Para o médico assistente, normalizar a função pulmonar, controlar a hiper-responsividade brônquica (HRB), normalizar a inflamação crônica das vias aéreas, prevenir a lesão brônquica irreversível, diminuir a mortalidade, evitando os efeitos indesejáveis da medicação, é o que conta. Na verdade, todas as medidas de desfecho acima são importantes e têm que ser consideradas. Possivelmente, estamos caminhando para a definição de marcadores de inflamação úteis e valiosos. O passo seguinte será democratizar seu uso, tornando-os acessíveis a todos. Isso, junto à garantia de tratamento efetivo a todos os asmáticos, será um passo importante na busca da redução do sofrimento humano causado pela asma.

Referências Bibliográficas

- 1-Osler W. The causative factors of asthma. In: Principles and Practice of Medicine, 1982.
- 2-Laitinen LA, Heino M, Laitinen A, Kawa T, Haahtela T. Damage of the airway epithelium and bronchial reactivity in patients with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 599-606.
- 3-Jeffrey PK, Wardlaw AJ, Nelson FC, Collins JV, Kay AB. Bronchial biopsies in asthma: an ultrastructural quantitative study and correlation with hyperreactivity. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 1745-1753.
- 4-Schön-Hegrad MA, Oliver J, McMennamin C, Holt PG. Studies on the density, distribution and surface phenotype of intraepithelial class II MHC antigen (Ia)-bearing dendritic cells (DC) in the conducting airways. *J Exper Med* 1991; 173: 1345-1356.
- 5-Holt PG, Oliver J, Bilyk N et al. Downregulation of the antigen presentation function (s) of pulmonary dendritic cell in vivo by resident alveolar macrophages. *J Exp Med* 1993; 177: 397-407.
- 6-Steinman RM. The dendritic cell system and its role in immunogenicity. *Ann Rev Immunol* 1991; 9: 271-296.
- 7-Sallusto F, Lanzavecchia A. Efficient presentation of soluble antigen by granulocyte/macrophage colony-stimulating factor plus IL-4 and down regulated by TNF α . *J Exp Med* 1994; 179: 1109-1118.
- 8-del Prete G, Maggi E, Romagnani S. Human Th1 and Th2 cells: functional properties, mechanisms of regulation and role in disease. *Lab Invest* 1994; 70: 299-306.
- 9-Romagnani S. Induction of Th1 and Th2 responses: a key role for the natural immune response? *Immunol Today* 1992; 13: 379-381.
- 10-McMenamin C, Holt PG. The natural immune response to inhaled soluble protein antigens involves MHC-class I-restricted CD8+ T-cell mediated but MHC-class II restricted CD4+ T-cell dependent immune deviation resulting in selective suppression of IgE production. *J Exper Med* 1993; 178: 889-899.
- 11-Berlin C, Bargatze RF, Campbell JJ, et al. Alpha 4 integrins mediate lymphocyte attachment and rolling under physiologic flow. *Cell* 1995; 80: 413-422.
- 12-Santamaria Babi LF, Picker LJ, Perez Soler MT, et al. Circulating allergen-reactive T cells from patients with atopic dermatitis and allergic contact dermatitis express the skin-selective homing receptor, the cutaneous lymphocyte-associated antigen. *J Exp Med* 1995; 181: 1935-1940.
- 13-Holt PG. Regulation of antigen presenting cell function (s) in lung and airway tissues. *Eur Respir J* 1993; 6: 120-9.
- 14-Bilyk N, Holt PG. Cytokine modulation of the immunosuppressive phenotype of pulmonary alveolar macrophages via regulation of nitric oxide production. *Immunology* 1995; 86: 250-258.
- 15-Upham J, Strickland Dhm Bilyk N, Holt PG. Alveolar macrophages from humans and rodents selectively inhibit T-cell proliferation but permit activation and cytokine secretion. *Immunology* 1995; 84: 142-147.
- 16-Holt PG. Inflammatory responses in airway tissues: which cell types have been implicated? *Intern Respir Forum* 1977; 8-14.
- 17-Djukanovic R, Roche WR, Wilson JW, Beasley CRW, Twentyman OP, Howarth PH, Holgate ST. Mucosal inflammation in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 434-457.
- 18-Corrigan CJ, Kay AB. T cells and eosinophils in the pathogenesis of asthma. *Immunol Today* 1992; 13: 501-507.
- 19-McWilliam A, Nelson D, Thomas JA, Holt PG. Rapid dendritic cell recruitment is a hallmark of the acute inflammatory response at mucosal surfaces. *J Exp Med* 1994; 179: 1331-1336.
- 20-Ricci M, Rossi O, Bertoni M, Mutucci A. The importance of Th2 cells in the pathogenesis of airway allergic inflammation. *Clin Exp Allergy* 1993; 23: 360-369.
- 21-Moser R, Fehr J, Bruijnzeel PLB. IL-4 controls the selective endothelium-driven transmigration of eosinophils from allergic individuals. *J Immunol* 1992; 149: 1432-1438.
- 22-Collins PD, Marleau S, Griffiths-Johnson DA, Jose PJ, Williams TJ. Cooperation between interleukin-5 and the chemokine eotaxin to induce eosinophil accumulation in vivo. *J Exp Med* 1995; 182: 1169-1174.
- 23-Ohnishi T, Sur S, Collins DS, Fish JE, Gleich GJ, Peters SP. Eosinophil survival activity identified as interleukin-5 is associated with eosinophil recruitment and degranulation and lung injury twenty four hours after segmental antigen lung challenge. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92: 607-615.
- 24-Postma Ds, Bleeker ER, Amerlung PJ, et al. Genetic susceptibility to asthma bronchial hyperresponsiveness coinherited with a major gene for atopy. *N Engl J Med* 1995; 333: 894-900.
- 25-Power C, Sreenan S, Hurson B, Burke C, Poulter LW. Distribution of immunocompetent cells in the bronchial wall of clinically healthy subjects showing bronchial hyperresponsiveness. *Thorax* 1993; 48: 1125-1189.
- 26-Howarth PH, Roberts JA, Bradding P, Walls AE, Holgate SP. The influence of β -agonists on airway inflammation in asthma. In: Costello JF, Mann RD (eds). *Beta-agonists in the treatment of asthma*. Parthenon Publishing, UK, 1992; 69-75.
- 27-Montefort S, Gratziau C, Goulding D, et al. Bronchial biopsy evidence for leukocyte-endothelial cell adhesion molecules 6 hours after local allergen challenge of sensitised airways. *J Clin Invest* 1994; 93: 14-21.
- 28-Djukanovic R, Roche WR, Wilson JW, et al. Mucosal inflammation in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 434-457.
- 29-Zimmerman B, Lamner A, Enander J, Zimmerman RS, Peterson CG, Ahlsted S. Brad eosinophil, serum eosinophil cationic protein and eosinophil protein X in childhood asthma: relation to disease status and therapy. *Clin Exp Allergy* 1993; 23: 564-570.
- 30-Bousquet J. Can asthma management be improved by assessment of antiinflammatory activity? In: Tattersfield AE, Hargreave FE (eds). *Assessment of inflammation in asthma: clinical and therapeutic aspects*. Research and Clinical Forum 1994; 16: 39-46.

- 31-Montefort S, Lai CKW, Kapahi P, et al. Circulating adhesion molecules in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1149-1152.
- 32-Corrigan CJ, Hartnell A, Kay AB. T lymphocyte activation in acute severe asthma. *Lancet* 1988; i: 1129-1132.
- 33-Wilson JW, Djukanovic R, Howarth PH, Holgate ST. Inhaled beclomethasone dipropionate down-regulates airway lymphocyte activation in atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 86-90.
- 34-Souza AR, Poston RN, Lane SJ, Nakhasteen JA, Lee TH. Detection of GM-CSF in asthmatic bronchial epithelium and decrease by inhaled corticosteroids. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 1557-1564.
- 35-Wang JH, Devalia JL, Xia C, Sapsford RJ, Davies RJ. Expression of RANTES by human bronchial epithelial cells in vitro and in vivo and the effects of corticosteroids. *Eur Respir J* 1997; 10: 834-841.
- 36-Sousa AR, Lane SJ, Nakhasteen JA, Yoshimura T, Lee TH, Poston RN. Increased expression of monocyte chemoattractant protein-1 in bronchial tissue from asthmatic subjects. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1994; 10: 142-149.
- 37-Nathan C. Nitric oxide as a secretory product of mammalian cells. *FASEB J* 1992; 6: 3051-3064.
- 38-Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991; 43: 109-142.
- 39-Alving K, Weitzberg E, Lundberg JM. Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics. *Eur Respir J* 1993; 6: 1368-1370.
- 40-Kharitonov SA, Yates D, Robbins RA, Logan-Sinclair R, Shinbourne EA, Barnes PJ. Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Lancet* 1994; 343: 133-135.
- 41-Martin H, Bryden K, Devoy M, Howarth PH. Increased levels of exhaled nitric oxide during nasal and oral breathing in subjects with seasonal rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 768-772.
- 42-Ricci M, Rossi O, Bertoni M, Matucci A. The importance of Th2-like cells in the pathogenesis of airway allergic inflammation. *Clin Exp Allergy* 1993; 23: 360-369.
- 43-Jeffrey PK, Wardlaw AJ, Nelson FC, et al. Bronchial biopsies in asthma: an ultrastructural quantitative study and correlation with hyper-reactivity. *Am Rev Respir Dis* 1980; 140: 1745-1753.
- 44-Spence DP, Johnston SL, Calverley PM, et al. The effect of the orally active platelet activating factor antagonist, WEB 2086, in the treatment of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1142-1148.
- 45-Kuitert LM, Angus RM, Barnes NC, et al. Effect of a novel, potent platelet activating factor antagonist, modipafant, in clinical asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1331-1335.
- 46-English AF, Neate MS, Quint DJ, et al. Biological activities of steroids used in asthma. *Am J Crit Care Med* 1994; 149: A4.
- 47-Cohan VL, Udem BJ, Fox CC, Adkinson NF, et cols. Dexamethasone does not inhibit the release of mediators from human mast cells residing in airway, intestine or skin. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 951-954.
- 48-Greiff L, Anderson M, Svensson C, Alkner U, Persson CGA. Glucocorticoids may not inhibit plasma exudation by direct vascular antipermeability effects in human airways. *Eur Respir J* 1994; 7: 1120-1124.
- 49-McCrea KE, Hill SJ. Salmeterol: a long-acting β_2 -agonist mediating cyclic AMP accumulation in a neuronal cell line. *Br J Pharmacol* 1993; 110: 619-626.
- 50-Dowling RB, Johnson M, Wilson R. Effect of salmeterol on *Pseudomonas aeruginosa* and *Haemophilus influenzae* infection of the respiratory mucosa. *Am J Crit Care Med* 1997; 155: 327-336.
- 51-Abbinante-Nissen JM, Simpson LG, Leikauf GD. Corticosteroids increase secretory leukocyte protease inhibitor transcript levels in airway epithelial cells. *Am J Physiol* 1994; 268: 601-606.
- 52-Jeffrey PK, Godfrey RW, Alderorth E, Nelson F, Rogers A, Johansson SA. Effects of treatment on airway inflammation and thickening of basement membrane reticular collagen in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 890-899.
- 53-Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY, et al. Asthma: a disease remodelling the airways. *Allergy* 1992; 47: 3-11.
- 54-Ziesche R, Block LH. Two different levels of action of salmeterol and glucocorticoids relevant for anti-inflammatory effects. In: *International Respiratory Forum*, Colwood, UK, 1997; vol 3: 67.
- 55-Laitinen LA, Laitinen A, Haahtela T. A comparative study of the effects of an inhaled corticosteroid, budesonide, and a beta2-agonist, terbutaline, on airway inflammation in newly diagnosed asthma: a randomised, double-blind, parallel group controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 324-332.
- 56-Haahtela T, Jarvinen M, Kaya T, et al. Comparison of a beta2-agonist, terbutaline, with an inhaled corticosteroid, budesonide, in newly detected asthma. *N Engl J Med* 1991; 325: 388-392.
- 57-Juniper EF, Kline PA, Vanzielegem MA, Hargreave FF. Reduction of budesonide after a year of increased use: a randomised controlled trial to evaluate whether improvements in airway responsiveness and clinical asthma are maintained. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 483-489.
- 58-Haatela T, Jarvinen M, Kaya T, et al. Effects of reducing or discontinuing inhaled budesonide in patients with mild asthma. *N Engl J Med* 1994; 331: 700-705.
- 59-O'Connor GT, Sparrow D, Weiss ST. The role of allergy and nonspecific airway hyperresponsiveness in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 225-252.
- 60-Villar MT, Holgate ST. IgE, smoking, and lung function. *Clin Exper Aller* 1995; 25: 206-209.



Liberdade para respirar!

Liberdade para viver!

Teofilina de liberação programada

Teolong®

MAIS FÔLEGO POR MAIS TEMPO



- ASMA
- ENFISEMA
- BRONQUITE

Xarope
crianças e adultos
15ml = 100mg

1 cápsula de
100mg, 200mg ou 300mg
a cada 12 horas



BASF Pharma

UM NOME POR TRÁS DE GRANDES MEDICAMENTOS.



Síndromes Paraneoplásicas e Câncer do Pulmão

Mauro Zamboni (*)

RESUMO

Em cerca de 10% dos pacientes portadores de carcinoma brônquico aparecem manifestações humorais, extrapulmonares, não metastáticas mas relacionadas com o tumor.

Estas alterações podem preceder de meses ou anos a evidência de neoplasia brônquica, daí a importância clínica destas Síndromes Paraneoplásicas.

O autor faz uma revisão das síndromes paraneoplásicas associadas ao câncer do pulmão, assim como de seus mecanismos de ação, diagnóstico e tratamento.

ABSTRACT

Paraneoplastic syndromes associated with lung have multiple initial manifestations and show the systemic nature of this malignant disease.

The clinical features in patients with paraneoplastic syndromes range from systemic or cutaneous disease to hypercoagulability and severe neuropathic disorders.

Various mechanisms for paraneoplastic disease include the aberrant release of humoral mediators such as hormones and hormone-like peptides, cytokines and antibodies.

The purpose of this article is to review the potential mechanisms diagnosis and treatment of paraneoplastic syndromes associated with lung cancer.

Palavras-Chaves: Síndrome Paraneoplásica; Câncer do Pulmão

Key words: Paraneoplastic syndromes; Lung cancer

Pulmão-RJ 1998; 7(2): 100-105.

As síndromes paraneoplásicas caracterizam-se por diferentes manifestações clínicas associadas as doenças malignas, mas não relacionadas diretamente ao tumor primitivo ou as suas metástases. Estão presentes em pelo menos 10% dos pacientes com câncer do pulmão e demonstram a natureza sistêmica dessa neoplasia (1,2) (Quadro 1).

Diferenciar a síndrome paraneoplásica do tumor primitivo quase sempre é bastante difícil.

Ela pode preceder o diagnóstico da doença maligna, aparecer tardiamente na evolução da doença ou ser o primeiro sinal de recaída.

Embora bastante estudado, o mecanismo do processo paraneoplásico permanece mal compreendido. Várias hipóteses foram implicadas na sua gênese: a) produção hormonal pelas células tumorais; b) interação antígeno-anticorpo com a produção de partículas antigênicas pelas células neoplásicas e c) reflexo neurovascular (3-7).

* Pneumologista do Serviço de Cirurgia do Tórax – INCa/MS. Presidente da SOPTERJ.

Artigo recebido para publicação no dia 21/02/1998 e aceito no dia 29/03/1998, após revisão.

O diagnóstico da síndrome paraneoplásica pode, em alguns casos, auxiliar o diagnóstico precoce do câncer do pulmão.

Nesse artigo, revisaremos os possíveis mecanismos, o diagnóstico e o tratamento das síndromes paraneoplásicas associadas ao câncer do pulmão.

Achados sistêmicos

Sintomas gerais como emagrecimento secundário a anorexia, caquexia, febre e mal-estar ocorrem em até 20% dos pacientes com neoplasia do pulmão. A causa dessas manifestações continua desconhecida, mas o fator de necrose tumoral, a interleucina 1 e várias prostaglandinas parecem estar envolvidas. Outras situações como anemia, infecção, desnutrição e alterações hidroeletrólíticas devem ser excluídas antes de se atribuir tais sintomas e sinais a um processo paraneoplásico. A hipotensão ortostática, às vezes, está associada com autoimunidade de caráter paraneoplásico (8). Alterações reumatológicas como a osteoartropatia hipertrófica, a dermatomiosite, a polimiosite e, mais raramente, o lupus eritematoso sistêmico podem estar relacionados a neoplasia pulmonar (9-10). Raramente a glomerulonefrite

membranosa e a síndrome nefrótica, assim como a endocardite não bacteriana, a acidose láctica, a hipouricemia e as doenças cutâneas podem ser manifestações paraneoplásicas do câncer do pulmão (11-14).

Alterações Osteoarticulares e Cutâneas

O baqueteamento digital e a osteoartropatia hipertrófica ou ambos podem estar associados a várias doenças (14) (Quadro 2).

O baqueteamento digital é definido pelo aumento do tecido subungueal e envolve, com freqüência, os dedos das mãos. A osteoartropatia hipertrófica caracteriza-se por artropatia simétrica dolorosa (punhos, joelhos e tornozelos), periostite proliferativa (dos ossos longos), e alterações neurovasculares nas mãos e nos pés. Freqüentemente, mas nem sempre, se acompanha de baqueteamento digital. Podem preceder os sintomas pulmonares do carcinoma broncogênico em meses. As alterações radiológicas incluem aumento do periósteo dos ossos longos, edema de partes moles, e hipercaptação do material radioativo nos locais da hipertrofia periosteal

Quadro 1
Síndromes Paraneoplásicas Associadas ao Câncer de Pulmão

Sistêmicas	Hiponatremia
Anorexia, caquexia, emagrecimento	Hiperglicemia, hipoglicemia
Febre	Hipofosfatemia
Hipotensão ortostática	Acidose láctica
Endocardite não bacteriana trombótica	Hipouricemia
Dermatomiosite, polimiosite	Hiperamilasemia
Lupus eritematoso sistêmico	
Cutâneas	Hematológicas
Baqueteamento digital, osteoartropatia hipertrófica	Anemia, policitemia
Acanthosis nigricans	Coagulopatia
Hiperpigmentação difusa	Púrpura trombocitopênica
Eritema gyratum repens	Disproteinemia (incluindo amiloidose)
Eritema multiforme	Leucocitose
Prurido, urticária	Eosinofilia
Hiperceratose	Neurológicas
Endócrinas ou Metabólicas	Síndrome de Lambert-Eaton
Síndrome de Cushing	Neuropatia periférica
Ginecomastia	Neuropatia visceral
Galactorréia	Encefalopatia
Hipertensão	Perda de visão
Acromegalia	Mielopatia necrotizante
Hipertireoidismo	Polimiosite
Hiper calcitoninemia	Renal
Síndrome carcinóide	Glomerulonefrite
Hiper calcemia	Síndrome nefrótica

evidenciado nas cintigrafias. 80% dos casos de osteoartropatia hipertrófica estão associados ao carcinoma não pequenas células do pulmão (16) e somente 5% dos casos estão associados ao carcinoma de pequenas células (17).

Vários mecanismos foram propostos para justificar o baqueteamento digital e a osteoartropatia hipertrófica: neurogênico (vagal), hormonal (aumento do estrogênio e do hormônio do crescimento) e vascular (*shunt* arteriovenoso e hipoxia local) (15).

Várias síndromes cutâneas podem estar relacionadas às neoplasias pulmonares (Quadro1), entretanto suas fisiopatologias permanecem inexplicadas.

Alterações Endocrinológicas

1. Síndrome de Cushing

Nível aumentado de corticotropina sérica pode ser encontrado em até 50% dos pacientes com câncer do pulmão (18), mas somente 1 a 5% dos

pacientes com carcinoma de pequenas células desenvolvem a síndrome (19).

Pacientes com a síndrome de Cushing ectópica, secundária à produção de corticotropina pelo tumor do pulmão, têm início rápido dos sintomas (fraqueza, hiperglicemia, poliúria e alcalose hipocalêmica) e curso progressivo da doença (20).

O tratamento desse quadro passa pela ressecção do tumor do pulmão. Quando o tumor é irresssecável, indica-se ao uso de inibidores das adrenais como o cetoconazol (21), a embolização seletiva da artéria adrenal (22), e a adrenalectomia bilateral (23).

2. Hipercalemia

Várias hipóteses procuram explicar a hipercalemia associada ao câncer do pulmão (Quadro 3), todas elas necessitando confirmação (24-25).

Seus sintomas mais freqüentes são: anorexia, náusea, vômito, dor abdominal, fraqueza, letargia e confusão mental.

Quadro 2
Doenças Associadas com Baqueteamento Digital

Pulmonares	Malformações arteriovenosas
Neoplásicas	Tuberculose
Carcinoma broncogênico	Proteinose alveolar
Metástases de carcinoma broncogênico	Pneumoconiose
Doença de Hodgkin	Cardiovasculares
Mesotelioma	Doenças congênitas cianóticas
Processos Supurativos	Endocardite bacteriana
Bronquiectasias	Enxerto aórtico infectado
Empiema	Mixoma atrial
Fibrose cística	Gastrintestinais
Outros	Doença inflamatória
Fibrose pulmonar idiopática	Carcinoma do esôfago ou do cólon
Osteoartropatia hipertrófica	Cirrose hepática

Quadro 3
Mediadores nas Síndromes Paraneoplásicas Endócrinas Associadas ao Câncer do Pulmão

Hipercortisolemia	Vasopressina
Propilmelanocortina	Outros
Corticotropina	Prolactina, gonadotrofina coriônica,
Hipercalemia	hormônio do crescimento
Hormônio da paratireóide	Hormônio estimulante do melanócito
Prostaglandina E ₂	Lipotropina
Interleucina 1	Calcitonina
Fator de necrose tumoral	Gonadotropinas
Hiponatremia	Peptídeo intestinal vasoativo
Hormônio antidiurético	Gastrina

O diagnóstico da hipercalcemia em pacientes com câncer do pulmão baseia-se no quadro clínico, no aumento do cálcio sérico, na diminuição do fósforo sérico e na ausência de outras causas de hipercalcemia com o hiperparatireoidismo primário, o uso de drogas (p. ex. diuréticos tiazídicos) e metástases ósseas.

O tratamento deve ser feito com hidratação adequada seguida de diurese forçada com o uso de solução salina isotônica e agentes calciúricos como a furosemida (26,27).

3. Síndrome da Secreção Inadequada do Hormônio Antidiurético

A produção inapropriada do hormônio antidiurético está praticamente limitada ao carcinoma indiferenciado de pequenas células do pulmão (28).

Pacientes com câncer do pulmão e hiponatremia podem apresentar confusão mental, crises convulsivas e diminuição do nível de consciência. Esses sintomas parecem estar mais relacionados com a rapidez da alteração na concentração do sódio sérico do que, propriamente, com o valor absoluto da natremia (29). Outras causas de hiponatremia devem ser afastadas: diminuição na oferta; doença renal, adrenal ou tireoidiana; insuficiência cardíaca congestiva; cirrose hepática e efeito de drogas.

O tratamento da hiponatremia consiste na restrição hídrica, no aumento da eliminação de água livre e, quando possível, tratamento do tumor. A administração venosa de solução salina e o uso de diuréticos de alça estão indicados (30).

Síndromes Hematológicas

A anemia, que ocorre em aproximadamente 20% dos pacientes com câncer do pulmão, pode ser secundária a doença crônica; a deficiência de ferro, aos efeitos da quimioterapia, a hemólise, a infiltração neoplásica da medula óssea e a aplasia eritrocitária (31).

A leucocitose, associada ou não com reação leucomóide ou leucoeritoblástica, e eosinofilia também podem estar relacionados ao câncer do pulmão.

A relação entre doença maligna e maior incidência de episódios trombóticos como a trombose venosa profunda e a embolia pulmonar já é de muito conhecida (33).

Os mecanismos envolvidos na hipercoagulabilidade não estão completamente definidos, mas

parecem incluir ativação plaquetária, trombocitose, produção tumoral de substâncias que aumentam a coagulação e a disfibrinogenemia (34).

Em geral, a neoplasia pulmonar está associada a formas pouco usuais de trombozes: síndrome de Budd-Chiari; trombose cerebral de grandes vasos; endocardite não bacteriana e coagulação intravascular disseminada (35).

Trombose venosa profunda e embolia pulmonar recorrentes podem ocorrer, mesmo naqueles pacientes em uso de anticoagulantes (35).

Episódios de sangramento, não relacionados com o envolvimento direto do tumor, podem ser devido a trombocitopenia, a coagulação intravascular disseminada ou a amiloidose.

Síndromes Neurológicas

As síndromes neurológicas paraneoplásicas podem ocorrer através de mecanismos autoimunes e estão mais freqüentemente associadas ao carcinoma indiferenciado de pequenas células (4-7).

Os sintomas neurológicos podem preceder o diagnóstico do câncer do pulmão, em meses, ou podem ser os primeiros sinais de recorrência da neoplasia.

1. Síndrome Miastênica de Lambert-Eaton

Foi descrita pela primeira vez por Lambert, que demonstrou eletrofisiologicamente a distinção entre a síndrome de Lambert-Eaton e a miastenia grave (36). A síndrome se caracteriza por fraqueza muscular proximal, hiporreflexia e disfunção autonômica. Está mais freqüentemente associada ao carcinoma indiferenciado de pequenas células em 10% dos casos (37). Neoplasias do endométrio, do cólon, da parótida e dos rins podem, também, estar relacionadas à síndrome miastênica. O mecanismo fisiopatológico é secundário à alteração na transmissão neuromuscular, provavelmente em consequência a um defeito autoimune na atividade dos canais de cálcio pré-sinápticos, levando a diminuição na resposta à acetilcolina.

As opções terapêuticas incluem a plasmaferese, os agentes anticolinesterásicos, os corticóides e a azatioprina (38).

2. Neuropatia Periférica Subaguda

É a neuropatia periférica mais freqüentemente associada ao carcinoma indiferenciado de pequenas células do pulmão. Sua sintomatologia pode preceder o diagnóstico da neoplasia pulmonar em meses (39).

A presença de anticorpos nucleares antineuronais do tipo 1 é um marcador sorológico para o carcinoma indiferenciado de pequenas células naqueles pacientes com neuropatia periférica (39).

3. Alterações no Motilidade Intestinal

A pseudo obstrução intestinal crônica manifesta-se por náusea, vômito, desconforto abdominal, emagrecimento e modificação nos hábitos intestinais, relacionados a alteração da motilidade intestinal. Sua associação com doença maligna foi descrita pela primeira vez por Ogilvie, em 1948 (40). É freqüentemente observada no carcinoma indiferenciado de pequenas células e parece estar ligada a presença de anticorpos séricos contra os plexos murais submucosos do estômago e do jejuno (41).

4. Encefalite Límbica

Entidade rara, suas manifestações iniciais são dramáticas: alterações mentais graves e psicose aguda (42). Está associada mais freqüentemente ao carcinoma indiferenciado de pequenas células do pulmão, mas pode ocorrer também no câncer do ovário, da mama, do estômago, do útero, do rim e do cólon (7). Não tem tratamento.

5. Mielopatia Necrotizante

Apresenta-se excepcionalmente como síndrome paraneoplásica, e se caracteriza por paraplegia rápida ascendente, que evolui, rapidamente, para o óbito (43). É diagnóstico de exclusão após afastadas outras causas de necrose medular, tais como isquemia, complicações da rádio e quimioterapia, infecções oportunistas e deficiência nutricional.

6. Síndrome Paraneoplásica Visual

Perda da visão binocular rápida é uma síndrome paraneoplásica incomum associada ao carcinoma indiferenciado de pequenas células. Está relacionada à produção, pelo tumor, de anticorpos anti-retinianos (44). A perda de visão é irreversível e não existe tratamento.

Referências Bibliográficas

- 1-Andersen HÁ, Prakash UBS. Diagnosis of symptomatic lung cancer. *Sem Resp Med* 1982; 3: 165-175.
- 2-Grippi MA. Clinical aspects of lung cancer. *Sem Roentgenol* 1990; 25: 12-24.
- 3-Nathanson L, Hall TC. Lung tumors: how they produce their syndromes. *Ann N Y Acad Sci* 1974; 230: 367-377.
- 4-Grunwald GB. Autoimmune paraneoplastic syndromes: manifestations and mechanisms. In: Fishman AP, editor. *Update: Pulmonary Diseases and Disorders*. New York: McGraw-Hill, 1992; 137-146.
- 5-Brunn PA Jr, Minna JD. Paraneoplastic syndromes. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg AS, editors. *Cancer: Principles & Practice of Oncology* 2nd ed. Philadelphia: Lippincott, 1985; 1797-1842.
- 6-Daughaday WH, editor. *Endocrine manifestations of systemic disease*. *Endocrinol Metab Clin North Amer* 1991; 20: 453-564.
- 7-Anderson NE. Anti-neuronal autoantibodies and neurological paraneoplastic syndromes. *Aust N Z J Med* 1986; 144: 580-585.
- 8-Altermatt HJ, et al. Paraneoplastic anti-Pulkinge and type I anti-neuronal nuclear autoantibodies bind selectively to central, peripheral, and autonomic nervous system cells. *Lab Invest* 1991; 65: 412-420.
- 9-Sigurgeirsson B, et al. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis. *N Engl J Med* 1992; 326: 363-367.
- 10-Bunn PA Jr. Paraneoplastic syndromes. In: Wyngaarden JB, Smith LH Jr, Bennett JC, editors. *Cecil Textbook of Medicine*. 19th ed. Philadelphia: Saunders, 1992; 1032-1034.
- 11-Rosen P, et al. Nonbacterial thrombotic endocarditis in patients with malignant neoplastic diseases. *Am J Med* 1973; 54: 23-29.
- 12-Doolittle GC, et al. Malignancy-induced lactic acidosis. *South Med J* 1988; 81: 533-536.
- 13-Cooper DS. Oat-cell carcinoma and severe hypouricemia (letter). *N Eng J Med* 1973; 288: 321-322.
- 14-Hansen-Flaschen J, Nordberg J. Clubbing and hypertrophic osteoarthropathy. *Clin Chest Med* 1987; 8: 287-298.
- 15-Shneerson JM. Digital clubbing and hypertrophic osteoarthropathy: the underlying mechanisms. *Br J Dis Chest* 1981; 75: 113-131.
- 16-Prakash UBS. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy and clubbing: In: Sackner M^a, Wanner A, editors. *Weekly Update: Pulmonary medicine Lesson 30*. Princeton (NJ): Biomedica, 1978; 2-7.
- 17-Stenseth JH, et al. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy. *Dis Chest* 1967; 52: 62-68.
- 18-Limper ^aH, et al. The cushing syndrome induced by bronchial carcinoid tumors. *Ann Int Med* 1992; 117: 209-214.
- 19-Odell WD, et al. Ectopic production of lipotropin by cancer. *Am J Med* 1979; 66: 631-638.

- 20-Leinung MC, et al. Diagnosis of corticotropin-producing bronchial carcinoid tumors causing Cushing's syndrome. *Mayo Clin Proc* 1990; 65:1314-1321.
- 21-Farwell AP, et al. Total suppression of cortison excretion by ketoconazole in the therapy of the ectopica adrenocorticotropic hormone syndrome. *Am J Med* 1988; 84: 1063-1066.
- 22-Blunt SB, et al. Use of adrenal arterial embolization in severe ACTH-dependent Cushing's syndrome. *Postgrad Med J* 1989; 65: 575-579.
- 23-Schteingart DE. Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989; 18: 311-338.
- 24-Bender, R^a, Hansen H. Hypercalcemia in bronchogenic carcinoma: a prospectivly study in 200 patients. *Ann Intern Med* 80:205-208, 1974.
- 25-Mundy GR, et al. The hypercalcemia of cancer: clinical implications and pathogenic mechanisms. *N Engl J Med* 1984; 310: 1718-1727.
- 26-Campbell JH, et al. Symptomatic hypercalcemia in lung cancer. *Respir Med* 1991; 85: 223-227.
- 27-Stevenson JC. Current management of malignant hypercalcemia. *Drugs* 1988; 36: 229-2387.
- 28-Maurer LH, et al. Human neurophysins in carcinoma of the lung: relation to histology, disease stage, response rate, survival, and syndrome of innapropriate antidiuretic hormone secretion. *Cancer Treat Rep* 1983; 67: 971-976.
- 29-Decaux G, et al. Treatment of the syndrome of innapropriate secretion of antidiuretic hormone with furosemide. *N Engl J Med* 1981; 304: 329-330.
- 30-Hantman D, et al. Rapid correction of hyponatremia in the syndrome of innapropriate secretion of antidiuretic hormone: an alternative treatment to hypertonic saline. *Ann Inter Med* 1973; 78: 870-875.
- 31-Steinberg D. Anemia and cancer. *CA Cancer J Clin* 1989; 39: 296-304.
- 32-Ramaiah RS, Biagi RW. Eosionophilia: an unusual presentation of carcinoma of the lung. *Practitioner* 1982; 226: 1805-1806.
- 33-Prandoni P, et al. Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N Engl J Med* 1992; 327: 1128-1133.
- 34-Patterson WP. Coagulation and Cancer. *Semin Oncol* 1990; 17: 137-237.
- 35-Goldberg RJ, et al. Occult malignant neoplasm in patients with deep venous thrombosis. *Arch Intern Med* 1987; 147: 251-253.
- 36-Eaton LM, Lambert EH. Eletromyography and eletrical stimulation of nerves in disease of motor unit: observations on myasthenic syndrome associated with malignant tumors. *JAMA* 1957; 163: 1117-1124.
- 37-O'Neill JH, et al. The Lambert-Eaton mya'sthenic syndrome: a review of 50 cases. *Brain* 1988; 111: 577-596.
- 38-Lundh H, et al. Current therapy of the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Prog Brain Res* 1990; 84: 163-170.
- 39-Kimmel DW, et al. Subacute sensory neurophathy associated with small cell lung carcinoma: diagnosis aided by autoimmune serology. *Mayo Clin Proc* 1988; 63: 29-32.
- 40-Ogilvie, H - Large-intestine colic due to sympathetic deprivation: a new clinical syndrome. *BMJ* 1948; 2: 671-673.
- 41-Lennon V^a, et al. Enteric neuronal autoantibodies in psdeuoobstruction with small-cell lung carcinoma. 1991; 101:1143-1144.
- 42-Newman NJ, et al. Paraneoplastic limbic encephalitis: neuropsychiatric presentation. *Biol Psychiatry* 1990; 27: 529-542.
- 43-Ojeda VJ. Necrotizing myeophathy associated with malignancy: a clinicopathologic study of two cases and literature review. *Cancer* 1984; 53: 1115-1123.
- 44-Grunwald GB, et al. Autoimmune basis for visual paraneoplastic syndrome in patients with small cell lung carcinoma: retinal immune deposits and ablation of retinal ganglion cells. *Cancer* 1987; 60: 780-786.

Pneumoplastia Redutora de Área Pulmonar no Tratamento do Enfisema: Estado da Arte

Alfred Lemle (1)

Carlos Alberto de Barros Franco (2)

Rui Haddad (3)

RESUMO

Em 1994, Cooper et al. apresentaram uma modificação da técnica de Brantigan, para reduzir o volume pulmonar em enfisematosos incapacitados pela dispnéia. Tratava-se da ressecção de 20 a 30% do volume pulmonar, utilizando suturas mecânicas protegidas com pericárdio bovino. De lá para cá, essa modificação terapêutica tem se generalizado, com excelentes resultados a curto prazo, em termos de redução da dispnéia e melhora da qualidade de vida. Nesta revisão, discute-se a seleção do paciente, em termos clínicos e radiológicos, bem como os critérios de exclusão baseados na idade, características clínicas, radiológicas, funcionais, circulatórias e na capacidade de seguir um programa fisioterápico pré-operatório. A importância das provas de função pulmonar são analisadas. Os cuidados pré-operatórios são apresentados, em termos dos exames, preparo clínico e fisioterápico. Finalmente, é descrita a técnica operatória e os cuidados pós-operatórios. Algumas complicações são relacionadas, e é discutida a alternativa da reabilitação física sem cirurgia.

ABSTRACT

In 1994, Cooper et al. presented a modification of Brantigan's technique to reduce lung volume in patients with emphysema who are incapacitated by dyspnea. It consisted of resecting 20 to 30% of the lung volume, using new mechanical sutures protected by bovine pericardium. This procedure has since been widely accepted, with excellent short-range results, in terms of improvement of dyspnea and quality of life. In this review the patient selection is discussed, in clinical and radiological terms, as well as the exclusion criteria, based on age, clinical radiological, functional and circulatory features, as well as the ability to pursue a preparatory physiotherapeutic programme. The importance of pulmonary function tests are discussed. The preoperative care is presented, in terms of tests, clinical and physiotherapeutic management. Finally, the surgical procedure is described, as well as postoperative care. Some complications are presented, and the alternative of physiotherapy without surgery is studied.

Palavras-Chaves: Cirurgia redutora de volume para enfisema, tratamento cirurgico de enfisema, enfisema pulmonar

Key-words: Lung volume reducing surgery for emphysema, surgery for treatment, pulmonary emphysema.

Pulmão-RJ 1998; 7 (2): 106-114.

Introdução, princípios gerais, nota histórica e situação atual

Nos últimos 20 a 30 anos, os doentes com enfisema pulmonar foram classificados, com finalida-

des terapêuticas, em dois grupos: os com enfisema localizado ou bolhoso e os com enfisema difuso.

O enfisema bolhoso é, por definição, aquele em que certas áreas comprometidas do pulmão (ge-

1. Professor Titular do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFRJ.

2. Professor Adjunto do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina e Chefe de Clínica do Serviço de Pneumologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da UFRJ.

3. Professor Adjunto do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFRJ e Chefe do Serviço de Cirurgia Torácica do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da UFRJ.

Endereço para correspondência: UFRJ - Av. Brigadeiro Trompowsky s/n - Ilha do Fundão - Rio de Janeiro - RJ. Telefax: (021) 290-8099.

Artigo recebido para publicação no dia 13/05/1998 e aceito no dia 22/05/1998, após revisão.

ralmente os ápices) comprimem áreas menos comprometidas ou normais. Em doentes com enfisema localizado ou bolhoso, a indicação cirúrgica está bem definida, pela perspectiva de ganho funcional pulmonar imediato com a ressecção das áreas de lesão e a conseqüente descompressão das áreas funcionantes. São encaminhados à cirurgia os doentes com bolhas maiores do que 30 a 40% da cavidade pleural, mesmo que assintomáticos, os que apresentam sintomas clínicos importantes, mesmo com bolhas menores, e se houver tendência de crescimento das lesões, em radiografias seriadas. A ressecção pulmonar econômica - denominada bulectomia - é o procedimento recomendado e mais usado para este fim, usualmente combinado a procedimento de pleurodese. O YAG laser tem sido utilizado por alguns autores, com resultados satisfatórios a curto prazo, mas com alta incidência de perda aérea prolongada e recidiva das lesões em períodos de dois a três anos.

O enfisema pulmonar difuso ao contrário, significa um acometimento maior e mais difuso dos pulmões, sendo, por isto, diferente do enfisema bolhoso. O tratamento dos doentes com enfisema pulmonar difuso até alguns anos era, por isto, eminentemente clínico.

A alternativa cirúrgica começou a ser recomendada, em casos selecionados, a partir de Otto Brantigan e cols. em 1954-1957, nos EUA. Eles vislumbraram a possibilidade do benefício da cirurgia a partir de observações clínicas: à medida que um doente enfisematoso se torna sintomático, há uma correlação entre o grau de hiperinsuflação pulmonar (ampliação do diâmetro ântero-posterior e longitudinal da caixa torácica e rebaixamento e retificação das cúpulas diafragmáticas), e a piora clínica. As alterações anatômicas, descritas acima representam a alternativa do organismo de ampliar a caixa torácica de modo a acomodar o pulmão enfisematoso, que é de maior tamanho. Brantigan e cols. entendiam que se o tamanho dos pulmões fosse reduzido seriam restaurados alguns princípios fisiológicos, pulmonares perdidos. Pulmões de menor tamanho necessitariam menor espaço intratorácico e o músculo diafragma poderia retornar à sua posição e curvatura normais. Uma vez restaurados os princípios fisiológicos o diafragma poderia mobilizar-se normalmente e executar sua função ventilatória através de seus mecanismos de contração e relaxamento, permitindo entrada e saída de ar dos pulmões, de maneira mais fácil

e efetiva. Isto traria melhoras clínicas e funcionais aos doentes operados. Entretanto, seus bons resultados, de melhora clínica em 75% dos casos, foram comprometidos em função de uma alta incidência de complicações conseqüentes às grandes limitações técnicas da época, principalmente na qualidade dos materiais cirúrgicos empregados e no campo da anestesiologia e da terapia intensiva. Houve 17% de óbitos com o procedimento, nesta série de Brantigan. Por estas razões, esta cirurgia não se tornou popular.

Passaram-se os anos, e sempre que se operava doentes muito enfisematosos, ocorriam complicações importantes, principalmente se fossem realizadas ressecções pulmonares. A perda aérea prolongada pela linha de sutura pulmonar é a principal destas complicações pós-operatórias. A literatura médica mostra, a partir de 1989, os primeiros trabalhos científicos sobre técnicas de proteção da sutura pulmonar, com o objetivo de evitar esta complicação indesejável. Vários tipos de material foram utilizados para reforço das suturas: teflon, material absorvível (polydioxanone ribbon), Gore-Tex; tela de vicryl e parede das próprias bolhas para o reforço. A mais importante contribuição, entretanto, foi a proposta por Cooper, em 1994, na qual são utilizadas suturas mecânicas revestidas com pericárdio bovino. Isto garante uma maior resistência à linha de sutura nos pulmões enfisematosos e reduz a intensidade e a duração da perda aérea no pós-operatório.

A partir de 1989 começaram também a ser publicadas séries discutindo a indicação do transplante pulmonar em doentes com enfisema pulmonar difuso severo.

Na América do Sul, Crosa-Dorado publicou no Uruguai, em 1992, uma nova técnica que denominou de remodelação pulmonar (sem ressecção de parênquima), onde relatou boa evolução dos doentes. Não havia, entretanto, análise clínica e funcional profundas dos seus resultados.

Finalmente, em 1994, Cooper e cols. apresentaram no *74th Annual Meeting of the American Association for Thoracic Surgery* os resultados iniciais de um estudo prospectivo no qual foi utilizada uma modificação da técnica de Brantigan. Na operação eram ressecados de 20 a 30% do volume pulmonar utilizando-se para isto suturas mecânicas protegidas com pericárdio bovino. Os resultados promissores obtidos através desta nova técnica desencadearam um interesse mundial por esta

modalidade de tratamento cirúrgico paliativo para doentes com enfisema pulmonar difuso severo.

Perfil do Doente Ideal

A seleção do paciente é fundamental para o sucesso da cirurgia. Em todo o procedimento moderno e inovador há uma tendência inicial a uma superindicação. Por esse motivo é fundamental que o médico se atenha a critérios rígidos de indicação. Os critérios gerais de indicação desse método terapêutico no enfisema pulmonar são:

1º) Limitação funcional grave devido ao enfisema que persiste mesmo com adequado tratamento clínico.

É fundamental que antes de indicar esse procedimento o pneumologista esteja seguro que todos os recursos terapêuticos foram usados adequadamente, incluindo broncodilatadores, antibióticos, esteróide e fisioterapia, e que mesmo assim persiste a grave limitação funcional impedindo a realização das tarefas da vida diária.

Vale lembrar que muitos pacientes portadores de DPOC apresentam quadro depressivo que contribui para a limitação física. Nesses casos, o tratamento da depressão contribui para a melhora clínica.

2º) Presença de significativa hiperinsuflação pulmonar com rebaixamento, retificação e diminuição da incursão diafragmática.

Conforme será detalhado nas alterações fisiopatológicas presentes no enfisema, os mecanismos terapêuticos da cirurgia redutora de área incluem a diminuição do volume pulmonar e da caixa torácica com aumento do recolhimento elástico, reposicionamento do diafragma e normalização de sua curvatura levando ao aumento de sua eficiência. Por esse motivo, o paciente que não apresentar as alterações citadas terá pouca chance de se beneficiar da cirurgia redutora de área.

3º) Presença de acometimento não uniforme do parênquima pulmonar com áreas enfisematosas e áreas de pulmão normal.

Esses achados são identificados, principalmente, na tomografia computadorizada, sendo mais freqüente o predomínio das lesões enfisematosas, nos terços superiores, a não ser no déficit de $\alpha 1$ antitripsina quando corre o inverso.

A presença desse acometimento não uniforme permite que durante a cirurgia sejam selecionadas áreas mais acometidas e preservadas as áreas mais conservadas, o que garante melhores resultados funcionais.

Após verificar que o paciente preenche, em princípio, os Critérios de Elegibilidade, há necessidade de verificar se ele não se encontra dentre os critérios de exclusão, sendo, portanto, o procedimento contra-indicado, seja por dificuldades de técnica cirúrgicas, mau prognóstico ou alta morbimortalidade tornando o procedimento injustificado.

Critérios de Exclusão

1º) Idade superior a 70 anos.

Essa idade limite é uma contra-indicação relativa. Caso o paciente não apresente nenhuma outra contra-indicação, essa idade poderá ter seu limite alargado.

2º) Presença de doença enfisematosa homogênea por todo o parênquima pulmonar.

3º) Severa deformidade torácica ou cirurgias torácicas prévias incluindo pleurodese.

4º) Asma brônquica e supuração brônquica crônica (bronquiectasia, fibrose cística, bronquite crônica supurativa).

Nesses casos, além da incidência de complicações pós-operatórias ser alta, o resultado cirúrgico será modesto, pois a alta resistência em vias aéreas é, geralmente, fator contributivo importante na dispnéia.

5º) Disfunção ventricular esquerda e coronariopatias severas.

6º) Hipertensão pulmonar mantida e importante: PAPM > 35 mmHg e PAPS > 45 mmHg. Vale lembrar que em alguns casos na DPOC descompensada pode haver hipertensão pulmonar aguda induzida pela hipoxemia. Em vista disso, a avaliação da pressão em artéria pulmonar deve, ser feita após total compensação da DPOC através do tratamento dos fatores reversíveis.

7º) Presença de sinais de hipoventilação significativa ($\text{PaCO}_2 > 60 \text{ mmHg}$).

Nesses casos ou existe grande destruição de parênquima pulmonar pelo enfisema ou falência muscular, ambos não corrigidos pela pneumoplastia redutora de área.

8º) Incapacidade do paciente em seguir um programa fisioterápico pré-operatório.

Essa contra-indicação considerada pelo grupo de Joel Cooper é discutível na opinião de outros autores. Acreditamos que em paciente ainda com boa massa muscular possamos ser mais flexíveis com relação a esse fato.

Alterações Funcionais da DPOC em Relação ao Perfil do Doente "Ideal"

O doente "ideal" para a pneumectomia redutora é aquele que tem intensas manifestações de hiperdistensão torácica manifestações de compressão de vias aéreas e heterogeneidade na distribuição das lesões bolhosas.

A compressão das vias aéreas for a base morfofuncional em que apoiou Brantigan ao retomar a cirurgia. Ela é responsável pelo agravamento da obstrução, aumento da dispnéia e intolerância aos menores esforços.

Na prática, causa a extrema redução do VEF_1 e da VVM e, portanto, da reserva ventilatória.

O espirograma apresenta acotovelamentos "Kinking" no traçado, quer do VEF_1 quer do ramo descendente da curva fluxo volume. No traçado da VVM ocorre o clássico desnível da linha de base da VVM em relação à do volume corrente. É o sinal do "creneau" (escada) dos antigos autores franceses. Traduz o chamado "air trapping" (alçaponamento aéreo). A capacidade discriminativa desses sinais quanto à maior ou a menor compressão de vias aéreas ainda não foi estudada.

Outra prova funcional alterada profundamente pela compressão das vias aéreas é a complacência dinâmica, que também não foi avaliada quanto à separação de doentes com DPOC em maior ou menor probabilidade de se beneficiarem da pneumoplastia redutora.

A outra vertente disfuncional da hiperinsuflação pulmonar acentuada é a mutilação da função mecânica do fole torácico.

O diafragma se achata ficando em posição desvantajosa para exercer a função contrátil de suas fibras. Para isso contribui o alinhamento em série dos feixes costal e crural do músculo. Paralelamente, ocorre a desorganização de intercostais, escalenos esternocleidais e abdominais.

Essas alterações contribuem para a redução da VVM e da distância coberta pelo teste da marcha. A Pressão Inspiratória Máxima (P_Imax) não tem poder discriminatório para estratificar a evolução dessas anormalidades, sendo mais sensível à fadiga do diafragma.

A hiperdistensão pulmonar aumenta o Volume Residual. O valor desse parâmetro depende de sua medicação. A pletismografia de corpo inteiro computa o volume de todas as unidades aéreas, quer sejam bem ventiladas ou enfisematosas. O método da diluição de hélio, largamente difundido en-

tre nós, computa apenas o volume das unidades ventiladas. O mesmo ocorre com os métodos que usam a concentração do N_2 no ar expirado, que estão sendo revisitados nos Estados Unidos.

A diferença entre o valor obtido pela pletismografia e o da diluição do hélio reflete o volume de unidade passível de ablação, embora, evidentemente, não as localize. Daí, essas medidas terem sido valorizadas na avaliação dos candidatos à pneumoplastia redutora.

A medida de complacência estática, aumentada na DPOC pela perda de elasticidade, foi cogitada por Cooper, mas desaconselhada por Peter Macklem, por falta de sensibilidade.

Não se tem mencionado o estudo da reatividade brônquica em conexão à pneumoplastia redutora. Caso ocorram, em anos futuros, planos de clivagem na estratificação fisiopatológica dos doentes candidatos à cirurgia, é possível que as provas broncodilatadoras e broncoprovocativas devam ser estudadas.

Originalmente, os cirurgiões não contemplam atuar sobre as trocas gasosas com a pneumoplastia redutora. Contudo, os primeiros resultados, a curto e, já agora, a médio prazo, mostram melhora não só dos parâmetros que refletem a mecânica respiratória (principalmente a VEF_1) e a tolerância ao esforço (principalmente o teste da marcha), mas também dos que refletem as trocas gasosas (PaO_2).

O principal mecanismo que altera as trocas na DPOC é a irregularidade da relação ventilação/perfusão. Resulta hipoxemia, mas não hipercapnia. Quando esta aparece, quase certamente já se instalou a fadiga diafragmática. Nesses casos, parece haver consenso de que, no mínimo, não há indicação cirúrgica. Alguns consideram a hipercapnia como contra-indicação.

Como a irregularidade de V/Q é o mecanismo principal da hipoxemia, a PaO_2 tem sido encarada como reflexo da mesma. Na verdade, como a cirurgia parece também corrigir esta irregularidade, seria útil medir alguns parâmetros que melhor a traduzem. A determinação da relação VD/VT, rotina no nosso serviço, tem pouca sensibilidade. Os métodos mais usados envolvem a cintilografia ventilatória e perfusional, que será certamente mobilizada quando tiver início a estratificação fisiopatológica dos candidatos à pneumoplastia redutora.

Métodos singelos envolvendo capnografia e a própria diluição de hélio ou análise do N_2 expirado podem fornecer dados diretos e indiretos e

deveriam ser usados, já que a aparelhagem está acionada para o doente.

Alguns estão começando a incluir a Capacidade de Difusão Pulmonar na avaliação e até fixação de contra-indicações nessa cirurgia. Não compartilhamos desse otimismo. Os métodos que usam as respirações múltiplas supervalorizam (método de Filly) ou subvalorizam (método de Bates) o valor da D_L , exatamente porque são muito influenciados pela irregularidade de V/Q. O método da respiração única, único uso hoje em dia, deveria ser inaplicável na maioria dos casos de candidatos à pneumoplastia redutora, pois exige uma apnéia de 10 segundos e um volume corrente acima de 250ml. E ainda persistem problemas de interpretação de resultados pela irregularidade de V/Q, embora esta influa menos com o pulmão em inspiração máxima (método de respiração única) do que durante a respiração basal (métodos de respirações múltiplas).

Cuidados Pré-operatórios

1º) Exames complementares

São os exames necessários a definir a elegibilidade para a cirurgia e orientar o preparo pré-operatório.

a) Provas de função pulmonar: tem por objetivo definir a gravidade da disfunção e intensidade da hiperinsuflação através da medida da capacidade pulmonar total. São valores importantes a VEF^1 , CMV, capacidade de difusão e a hemogasometria arterial.

b) Telerradiografia de tórax em PA e perfil esquerdo em inspiração e expiração máximas: permite avaliar os sinais indiretos de enfisema severo, rebaixamento e diminuição de mobilidade do diafragma e presença de alçaponamento aéreo

c) Tomografia computadorizada de tórax: permite definir a presença de enfisema, localizar as aéreas mais acometidas e caracterizar se o acometimento pulmonar é do tipo uniforme ou não.

d) Cintilografia pulmonar perfusional e inalatória: permite caracterizar a falha de uniformidade da relação ventilação perfusão, bem como identificar as aéreas e o pulmão mais seriamente lesado. Isso define que a manipulação cirúrgica se inicia no pulmão mais gravemente acometido, pois, caso contrário, poderia não ser possível manter adequadamente a troca gasosa durante a pneumorredução do lado menos lesado

e) Teste da caminhada por 6 minutos: de grande importância como critério de intensidade de limitação física servindo de parâmetro para melhora após

o treinamento fisioterápico e após o procedimento cirúrgico.

f) Ecocardiograma: determinar a situação funcional do músculo cardíaco e a pressão estimada em arterial pulmonar.

g) Outros exames poderão ser feitos em condições especiais, como coronariografia nos pacientes do grupo de risco para doença coronariana.

2º Programa de preparo pré-operatório

Inclui todas as medidas utilizadas para maximizar a função pulmonar facilitando a recuperação pós-operatória. Essa programação deve ser feita durante as seis semanas que precedem a cirurgia.

Técnica Operatória

A técnica operatória responde por cerca de 30% do sucesso do procedimento. Os seguintes pontos técnicos devem ser cuidadosamente observados:

Anestesia

- Cateter epidural torácico alto colocado no pré-operatório imediato para uso inicial de morfina e morfina ou fentanil em infusão contínua, permitindo desta forma o uso de mínimas doses de drogas anestésicas durante a cirurgia, para que o paciente saia extubado da sala e possa fazer fisioterapia assim que chegar no CTI.

- Anestesia geral e intubação traqueal com tubo de duplo lume.

- Regime ventilatório com VAC 7-8ml/Kg - I/E: 1/3 e pressão de ventilação menor que 25 cmH₂O,

- Interrupção do uso de halogenados cerca de uma hora antes do final do procedimento para permitir a desintubação precoce na SO

- é preferível se ter hipercapnia do que fazer hiperventilação, com aumento consequente da hiperinsuflação.

Via de Acesso

A escolha da via de acesso é decisão do cirurgião. Atualmente são utilizadas a esternotomia mediana, a toracotomia bilateral e a videopleuroscopia com cirurgia vídeo-assistida.

- Esternotomia mediana: permite acesso bilateral simultâneo. Suas limitações principais são o tratamento adequado de aderências pleurais não previstas no pré-operatório e as ressecções de segmentos em lobo inferior esquerdo. Possivelmente apresenta menor morbidade pós-operatória do que a toracotomia bilateral

- Toracotomia bilateral anterior: Permite acesso bilateral simultâneo. Há boa apresentação e conforto no trabalho nas estruturas intratorácicas.

A morbidade pós-operatória nas toracotomias é, geralmente, maior do que as observadas nas esternotomias medianas.

- Videopleuroscopia com cirurgia vídeo-assistida: a mais recente alternativa de abordagem às estruturas intratorácicas, permite acesso bilateral seqüencial no mesmo ato operatório, através de incisões menores e com pequena agressão ao arcabouço ósseo. As alterações funcionais que ocorrem são rapidamente resolvidas nos primeiros dias de pós-operatório. A morbidade operatória parece ser menos intensa do que as verificadas nas esternotomias e toracotomias.

Redução do Volume Pulmonar

Uma vez escolhida a via de acesso, o lado mais comprometido, selecionado pela cintilografia quantitativa, deve ser tratado em primeiro lugar. São tempos operatórios:

- Descolamento da pleura parietal apical, com objetivo de reduzir o espaço pleural e diminuir a perda aérea no pós-operatório - "*pleural tent*".
- Ressecção não anatômica de 20 a 30% de parênquima pulmonar periférico não funcionante (quatro a cinco cunhas de cada lado). Estas áreas não funcionantes são definidas previamente por tomografia computadorizada, cintilografia e arteriografia pulmonar. No intra-operatório, estas áreas podem ser confirmadas pela desconexão com camplamento da cânula de intubação de duplo lume, do pulmão que está sendo operado. As áreas mais comprometidas não se desinsuflam após 5 a 10 minutos de não ventilação. As ressecções pulmonares são realizadas com uso de grampeadores e suturas mecânicas protegidas com pericárdio bovino, seguindo-se a circunferência do pulmão ("*remodelamento pulmonar*"). Se bolhas estiverem presente, pode ser associada a bulectomia.
- Liberação dos ligamentos pulmonares inferiores para facilitar a acomodação do pulmão reduzido à cavidade pleural.
- Teste de aerostasia da suturas. Caso haja perda aérea, utilizar novamente a sutura mecânica e/ou associar cola biológica ou laser Nd Yag para minimizar o borbulhamento.
- Colocação de dois drenos torácicos (28 e 32 FR) em cada hemitórax.
- Fechamento das pleuras mediastinais o mais completamente possível.
- Fechamento da parede torácica
- Desintubação na sala de operação

Medidas médicas e fisioterápicas:

- a) Maximizar broncodilatação e desobstrução brônquica.
- b) Programar exercícios para membros superiores, cintura escapular e membros inferiores.
- c) Exercícios em esteira ou bicicleta durante 30 minutos/dia. Durante o exercício, a frequência cardíaca deve ser monitorada e não passar o valor obtido pela fórmula: $220 - \text{idade} \times 0,8$.

A oximetria de pulso deve ser realizada e mantida igual ou superior a 90% durante os exercícios. Frequentemente, há necessidade de oxigênio suplementar para esse fim.

Informações ao Paciente

É fundamental que seja feita uma explanação minuciosa sobre a cirurgia para que o paciente se integre ao programa e não tenha expectativas irreais. Assim, o paciente deve ser informado.

- 1) A cirurgia não cura o enfisema e sim melhora a qualidade de vida.
- 2) A melhora da função pulmonar, geralmente, está em torno de 70%.
- 3) Cerca de 75% dos operados que dependem de oxigênio deixam de ter essa dependência, mas não todos.
- 4) É indispensável suspensão do fumo antes e depois da cirurgia.
- 5) Mesmo após a cirurgia, o paciente continuará a fazer uso de remédios.
- 6) O paciente deve se submeter a programa de reabilitação seis semanas antes da cirurgia a, no máximo, três meses depois.
- 7) A cirurgia dura, em média, três horas e o tempo de hospitalização e em média duas semanas.
- 8) Há necessidade de permanecer na cidade em que foi feita a cirurgia por quatro semanas.
- 9) Os resultados completos não são imediatos, podendo atingir o máximo de resultado depois de três a seis semanas.

Cuidados Pós-operatórios

1º Dia da cirurgia - UTI

- a) Ao término da cirurgia, deve ser realizada broncoscopia para toaleta brônquica.
- b) Mantido com broncodilatadores em doses máximas.
- c) Realizadas técnicas de desobstrução brônquica a cada quatro horas.
- d) Utilização de inspirômetro de incentivo horário.

e) Manter paciente com cabeceira da cama a 45 graus.

2º) Dia 1 do pós-operatório

- Manter todas as medidas acima.
- transferir paciente para poltrona.
- Iniciar exercícios para membros superiores, inferiores e diafragma.

3º) Dia 2 de pós-operatório até a data

- Manter todas as medidas anteriores.
- Iniciar e aumentar, progressivamente, caminhadas, de preferência com uso de esteira e oxigênio suplementar.

Obs: O programa de reabilitação com exercício para membros superiores, inferiores e exercícios em esteira ou bicicleta deverá ser mantido após a alta hospitalar por três a seis semanas.

As complicações mais freqüentemente observadas em cirurgias de redução de volume são:

- Perda aérea persistente	46%
- Pneumonia	9%
- Re-operação	8%
- Insuficiência respiratória	7%
- Empiema	6%
- Mortalidade	5-10%

Perspectivas

1) Cirurgia de redução volumétrica pulmonar versus transplantes de pulmão

A cirurgia de redução volumétrica de pulmão é um procedimento que já tem o seu lugar no armamentário terapêutico do doente com enfisema pulmonar. O procedimento pode, atualmente, ser indicado com várias finalidades, a saber:

- Paliativa: em doentes sem resposta ao tratamento clínico.
- Expectativa: em candidatos a cirurgia de transplantes pulmonar, pois oferece aos doentes operados melhora dos sintomas clínicos em cerca de 80% dos casos, melhora da qualidade de vida. Não impede o transplante posterior e está disponível a um grande número de doentes.
- Alternativa: ao transplante pulmonar se for considerado que 50% dos transplantados morrem em cinco anos, o para-efeito das drogas imunossupressoras é alto e a relação receptores potenciais/doadores efetivos é inadequada.
- Definitiva: aos doentes excluídos dos protocolos de transplante pulmonar, neste caso, como tratamento definitivo.

2) Cirurgia pneumorredutora versus programa de reabilitação física

Em vista dos resultados animadores com o programa de reabilitação feito no preparo pré-operatório dos pacientes a serem submetidos a cirurgia pneumorredutora, muitos têm interrogado se um programa permanente de reabilitação não substituiria com vantagens a cirurgia. Na realidade, a resposta a essa pergunta é **não**.

Essa conclusão pode ser tirada da análise dos resultados de centros com longa experiência em transplante e que utilizam nos pacientes na fila de espera para a cirurgia de programas de reabilitação bem conduzidos.

Em vista da longa espera para transplante, esses pacientes têm sido acompanhados por períodos de nove meses ou mais com programa contínuo de reabilitação. O que é observado nesses casos é que eles apresentam uma melhora significativa nos primeiros dois meses do programa, quando atingem um "plateau", sem nenhuma melhora daí em diante.

Ao contrário, observa-se que esses pacientes com o passar do tempo aumentam gradualmente a dependência do oxigênio à medida que a doença progride. Por esse motivo, para a população de enfisematosos que se enquadra nos critérios de indicação de cirurgia pneumorredutora não há outra alternativa a não ser a cirurgia de transplante para a qual, por motivos diversos, mesmo nos grandes centros, 2/3 dos pacientes não se qualificam.

3) Aplicação de Critérios mais Refinados na Avaliação para indicação do Procedimento

A continuarem os bons resultados e, caso confirmados a longo prazo, as perspectivas quanto à avaliação pré-operatória são de que poucos exames deverão ser adicionados aos atualmente recomendados. - espirografia, determinação de volumes pela pletismografia e pela diluição de hélio ou análise do N₂ expirado, gasometria arterial e teste da marcha. Tecnicamente, os testes com maior potencial de serem incluídos caso haja necessidade de estratificar fisiopatologicamente os doentes são:

- Os que detalham a estratificação da compressão das vias aéreas - análise da morfologia da espirografia, prova broncodilatadora, prova broncoconstritora.
- Os que avaliam os efeitos toraco-diafragmáticos da hiperinsuflação - P_{lmax}, complacência torácica e pulmonar.
- Os que avaliam o grau de irregularidade da relação V/Q - cintilografia ventilatória, nitrografia, diluição do hélio.

4) Avaliação de hipertensão pulmonar - ecocardiografia e ecodopplermetria. Não seria surpresa se o resíduo da D_L , tornada mais possível após reabilitação pulmonar, acabasse conquistando o seu lugar. É um método da rotina dos laboratórios, e de custo razoável. Também não seria surpresa para identificar doentes cuja hipertensão pulmonar responde a vasodilatadores, não para empregar essas drogas, mas porque nos vasodilatadores a significação da hipertensão pulmonar é menor.

Conclusões Finais

A cirurgia de redução de volume pulmonar é um procedimento que deve ser indicado com o máximo critério na seleção dos candidatos, uma vez que o sucesso do tratamento depende da precisa identificação dos doentes que poderão se beneficiar com a operação.

Há necessidade de equipe médica multidisciplinar bem treinada e de hospital equipado para oferecer exames e cuidados pré e pós-operatórios complexos, usualmente necessários aos doentes.

A cirurgia de redução de volume é, ainda, um procedimento caro, fundamentalmente em consequência de exames complexos necessários no pré e pós-operatório, alto custo do instrumental descartável, assistência médica multidisciplinar e internação prolongada, inclusive em CTI.

Pesquisas clínicas prospectivas, multiinstitucionais e controladas devem ser encorajadas. Estudos randomizados comparando séries de cirurgias bilaterais ou unilaterais, com acesso por esternotomia por toracotomia bilateral - pósterolateral, anterior ou "clam-shell", por videopleuroscopia com cirurgia vídeo-assistida ou ainda outras vias, como as toracotomias com preservação muscular, necessitam ser estimulados.

A cirurgia de redução de volume pulmonar pode oferecer a única e promissora abordagem terapêutica para doentes selecionados com enfisema pulmonar difuso severo. As indicações ideais, os critérios de seleção dos candidatos, a melhor técnica operatória e a via de acesso mais adequada, a preferência por ressecção pulmonar uni ou bilateral simultânea, os resultados a curto e longo prazo e as complicações serão melhor definidas à medida que séries mais extensas forem feitas, analisadas, apresentadas e publicadas.

Referências Selecionadas

- 1-Abbot OA, Hopkins WA, Guilfoil PH. Therapeutic status of pulmonary autonomic nerve surgery. J Thorac Surg 1950; 20: 571.
- 2-Albert RK, Lewis S, Wood D e Beneditt JO. Economic aspects of lung volume reduction surgery. Chest 1996; 110: 1068-1071.
- 3-Brantigan OC, Mueller E, Kress MB. A surgical approach to pulmonary emphysema. Am Rev Resp Dis 1959; 80: 194.
- 4-Brantigan OC, Mueller E. Surgical treatment of pulmonary emphysema. Am Surg 1957; 23: 789.
- 5-Brantigan OC. Surgical treatment of pulmonary emphysema. West Virginia MJ 1954; 50: 283.
- 6-Brenner M, Mackenna R, Fischel R e cols. Assessment of response in a large prospective trial of bilateral stapled lung volume reduction surgery. Chest 1996; 110 (Suppl.): 49S.
- 7-Briffa NP, Dennis C, Higenbottam T e cols. Single lung transplantation for end stage emphysema. Thorax 1995; 50: 562.
- 8-Cooper JD, Patterson AG, DeMeester SR e cols. Lobectomy combined with lung volume reduction for high lung cancer pts with severe emphysema. Chest 1996; 110 (Suppl.): 49S.
- 9-Cooper JD, Trulock EP, Triantafyllou AN e cols. Bilateral pneumectomy (volume reduction) for COPD. J Thorac Cardiovasc Surg 1994; 109: 106.
- 10-Cooper JD, Trulock EP, Triantafyllou AN e cols. Bilateral pneumectomy (volume reduction) for chronic obstructive lung disease. 74th Annual Meeting American Association for Thorac Surgery, New York, Apr. 26, 1994.
- 11-Cooper JD. Technique to reduce air leaks after resection of emphysematous lung. Ann Thorac Surg 1994; 57: 1038.
- 12-Crenshaw GL, Rowles DF. Surgical management of pulmonary emphysema. J Thorac Surg 1952; 24: 328.
- 13-Criner GJ, O'Brien G, Furukawa S, e cols. Lung volume reduction surgery in ventilator-dependent COPD patients. Chest 1996; 110: 887-884.
- 14-Crosa-Dorado VL, Pomi J, Pérez-Penco EJ, e Carriquiry G. Treatment of dyspnea in emphysema: pulmonary remodeling. Hemo and pneumostatic suturing of the emphysematous lung. Research Surg 1992; 4: 152.
- 15-Freund WA. Zur operativen Behandlung gewisser Lungenkheiten, insbesondere des auf starrer Thoraxdilatation beruhenden alveolären Emphysems. Pathologie and Therapie 1906; 3: 479.
- 16-Juettner FM, Kohek P, Pinter H, e cols. Reinforced staple line in severely emphysematous lungs. J Thorac Cardiovasc Surg 1989; 97: 362.

- 17-Kaiser LR, Cooper JD, Trulock EP e cols. The evolution of single lung transplantation for emphysema. The Washington University Lung Transplant Group. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 102: 333.
- 18-Keller CA, Naunhein K, Osterlioh J, e Ruppel G. Improved exercise capacity following unilateral thoracoscopic lung volume reduction in severe emphysema. *Chest* 1996; 110 (Suppl.): 49S.
- 19-Lefrak SS. 3rd Lung Volume Reduction Surgery Seminar, Washinhton University Scholl of Medicine - St Louis, Nov. 2, 1995.
- 20-Low DE, Trulock EP, Kaiser LR e cols. Morbidity, mortality and early results of single versus bilateral lung transplantation for emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 103: 1119.
- 21-Marinelli WA, Hertz MI, Shumway SJ e cols. Single lung transplantation for severe emphysema. *Heart Lung Transplant* 1992; 11: 577.
- 22-Martinez FJ, Whyte BJ, Gay SE e cols. Bilateral lung volume reduction surgery: mechanisms of improvement. *Chest* 1996; 110 (Suppl.): 50S.
- 23-McKenna RJ, Fischel RJ, Brenner M e Gelb AF. Combined operations for lung volume reduction surgery and lung cancer. *Chest* 1996; 110: 885-888.
- 24-Mehran RJ e Deslauriers J. Indications for surgery and patients work-up. *Chest Surg Clin N Amer* 1995; 4: 717.
- 25-Nakamura T, Shimizu Y, Mizuno H e cols. Clinical applications of bioabsorbable PGA sheets for suture reinforcement and use artificial pleura. *Japan Lung Surg* 1992; 40: 1826.
- 26-Nakayama K. Surgical removal of the carotid body for bronchial asthma. *Dis Chest* 1961; 132: 946.
- 27-Ogawa J, Tsurumi T, Yamada S e cols. Surgical treatment of bullous emphysema using Gore-Tex sheet. *Kyobu Geka* 1990; 43: 864.
- 28-Pariente R, Mal H, Anderssian B. Unilateral lung transplantation in panlobular emphysema. *Presse Med* 1989; 18: 374.
- 29-Parmar JM, Hubbard WG, Mathews HR. Teflon strips pneumostasis for excision of giant emphysematous bullae. *Thorax* 1987; 42: 114.
- 30-Patterson AG. Complications of volume reduction surgery for diffuse emphysema. 3rd Lung Volume Reduction Surgery Seminar. Washington University School of Medicine - St Louis, Nov. 2, 1995.
- 31-Pearson EF. Cystic disease of the lung. *Illinois Med J* 1935; 67: 28.
- 32-Scott JP, Gillespie DJ, Peters SG e cols. Reduced work of breathing after single lung transplantation for emphysema. *Heart Lung Transplat* 1995; 14: 39.
- 33-Seidel H. Bemerkungen zur chondrektomie bei emphysem infolge starrer thorax dilatation. *Beitr Klin Chir* 1908; 58: 808.
- 34-Trulock EP. 3rd Lung Volume Reduction Surgery Seminar, Washington University School of Medicine - St Louis, Nov. 2, 1995.
- 35-Wakabaiashi A. Unilateral thoracoscopic laser pneumoplasty of diffuse bullous emphysema. *Chest Surg Clin N Amer* 1995; 4: 833.
- 36-Whyte RJ, Kazerooni EA, Christensen PJ e cols. Optimizing selection criteria for lung volume reduction surgery. *Chest* 1996; 110 (Suppl.): 57S.
- 37-Zannini P, Biasi A, Melloni G e cols. Single lung transplantation for emphysema. Lessons learned on the field. The lung Transplant Gruop of the Ospedale Maggiori of Milan. *Int Surg* 1992; 77: 28.

Derrame Pleural de Causa Indeterminada (DPCI)

Antonio M. S. Chibante*
Simone Miranda**

RESUMO

Os autores abordam o problema dos derrames pleurais (DPs) rotulados como de causa indeterminada (DPCI), habitualmente classificados como "Pleurite Inespecífica". Fazem considerações apontando a falta de uma anamnese detalhada, os vícios na interpretação dos derrames linfocíticos e a valorização desnecessária do teste cutâneo. Ao mesmo tempo chamam atenção para a variedade de causas capazes de desenvolverem DP na SIDA, o efeito de novas drogas sobre a pleura e o acometimento abdominal como causa de derrame uni ou bilateral. São tecidas algumas recomendações básicas antes e durante a abordagem da cavidade, assim como enunciados os parâmetros necessários que são submetidos a uma análise crítica dos seus resultados. A sugestão de uma conduta de pesquisa frente ao DPCI é complementada por uma estratégia classificatória dos DPs, assim como suas particularidades.

ABSTRACT

The authors focus the problem of unidentified causes of pleural effusions labelled as "Inespecific Pleuritis". They make some considerations pointing to an incomplete anamnesis, some viciious on the interpretation of lymphocytic fluids and over consideration given to skin test. They also allert to the wide variety of causes that may develop pleural effusion in AIDS patients, the effect of new drugs over the pleura and abdominal problems driving fluid to the pleural space. Some basic recomendations before and during the access to the effusions and selection of necessary parameters for the diagnosis are considered and analised in a critical away. They present a path on the attempt to identify the primary cause of pleural fluids and suggest a classificatory strategy of the effusions and their particularities.

Palavras-chaves: Derrame pleural; diagnóstico.

Key words: Pleural effusion; diagnosis.

Pulmão-RJ 1998; 7 (2): 115-123.

O derrame pleural (DP) continua sendo um desafio diagnóstico apesar do fácil acesso à cavidade pleural. Calcula-se que a incidência de Derrame Pleural de Causa Indeterminada (DPCI) possa oscilar de 13 a 24%, apesar dos métodos atuais empregados tanto para o estudo do líquido como do fragmento de tecido pleural (1, 2, 3).

Observa-se certa comodidade por parte do profissional frente ao resultado de um DP do tipo transudato. No entanto, alguns processos inflamatórios e, até mesmo, neoplásicos podem cursar, inicialmente, sem padrões bioquímicos de inflamação (4). Por outro lado, é comum, por parte do patologista, o diagnóstico de pleurite inespecífica

(* Professor Adjunto de Pneumologia (UNI-RIO). Pneumologista do Hospital de Cardiologia de Laranjeiras (RJ).

(**) Pneumologista da Secretaria Municipal de Saúde (RJ). Diretora Técnica do Centro de Investigações Pneumológicas (RJ).

Endereço para correspondência: Antonio Chibante - Rua Sorocaba, 477/601 - Botafogo - Rio de Janeiro - RJ. CEP: 22271-110.
Artigo recebido para publicação no dia 09/05/1998 e aceito no dia 29/05/1998, após revisão.

em derrames cardiogênicos, tipicamente não inflamatórios (transudatos), podendo conduzir o profissional a outro raciocínio.

Um erro freqüentemente observado é o tratamento com esquema antituberculoso ministrado a indivíduos com DP inflamatório, linfocitário, de etiologia não identificada pela biópsia, com ou sem reação de Mantoux positiva. Em países onde a tuberculose é infreqüente, tal conduta talvez seja compreensível nos casos de reação positiva, mas, naqueles onde esta infecção é comum, não se justifica, paradoxalmente, o tratamento, uma vez que o número de indivíduos hiperérgicos ao teste é flagrantemente maior, sem que a doença esteja presente (5). Acredita-se que, em nosso meio, mais de 40 milhões de pessoas sejam reativas ao teste cutâneo pelo PPD (6).

O derrame lúpico, de volume variável, costuma cursar com dor e febre, porém sem particularidades histopatológicas, e é outro exemplo que pode induzir à suspeita de tuberculose e ao emprego irracional de esteróides para acelerar a reabsorção do líquido. Neste caso, várias situações negativas se estabelecem: falso diagnóstico frente às melhoras clínico-radiológicas, retorno ao ponto de partida com a suspensão do esteróide, possível piora do quadro clínico pelo emprego de isoniazida, indutora de quadro "lupus like" e perda de tempo.

Também entre os cardiologistas não é raro categorizar de DP de origem tuberculosa os líquidos pós-embólicos, freqüentes nos pacientes com insuficiência cardíaca congestiva. DP pós-revascularização miocárdica ocorre, rotineiramente, a ponto de já ser assimilado pelos cardiologistas com naturalidade.

A Síndrome de Imunodeficiência Adquirida é uma situação clínica que pode cursar com acometimento pulmonar por causas infecciosas e neoplásicas, assim como hipoproteinemia, às vezes, associadas e capazes de desenvolverem DP.

Raramente, observa-se qualquer preocupação em se registrar o histórico profissional do paciente. No entanto, as complicações pleurais ligadas ao asbesto só se desenvolvem, em média, 15 a 20 anos após o contato com a substância (7).

O DP actínico costuma ser tardio, vindo a se desenvolver meses após a radioterapia e possibilitando confusão com etiologia neoplásica.

A expectativa de um diagnóstico depende da capacidade técnica dos patologistas e citologistas, uma vez que tanto a biópsia quanto a citologia,

podem esclarecer, em mais de 80% das vezes, o quadro de câncer ou tuberculose.

Poucos estudos têm posto em evidência o problema do derrame pleural idiopático, ou de causa indeterminada, fato que requer atenção mais cuidadosa por se tratar de um problema que pode ser atenuado, uma vez tomada a conduta correta e lançando-se mão de dosagens laboratoriais mais atualizadas.

É importante não esquecer que o portador de DP deve ser visto como um todo e não estudado apenas uni-setorialmente.

Por outro lado, após terem sido empregados sem êxito todos os meios passíveis de fornecer um diagnóstico, a etiologia pode ser detectada com o passar do tempo, como se o derrame "amadurecesse", estabelecendo parâmetros até então não obtidos.

Ferrer e col. (1) ao estudarem 40 DPs idiopáticos constataram que, pelo menos, 20% deles podem ser reclassificados e que o tempo de resolução dos mesmos é, em média, de 5,6 meses. Os mesmos autores chamam a atenção de que, apesar da reação de Mantoux ter sido positiva em 47,4% dos pacientes, nenhum deles tinha o bacilo da tuberculose como agente etiológico. Estudando 171 derrames, Marel e col. (2) apenas consideraram dois casos como de causa desconhecida, no entanto, rotularam 32 líquidos como para-neoplásicos, simplesmente porque acompanhavam algum tipo de neoplasia, pulmonar ou extrapulmonar, sem que a cavidade pleural apresentasse acometimento maligno. A rigor, estes autores não classificaram, quanto à origem, 20% dos derrames.

Acredita-se que uma série de DPCI tenha um curso benigno, tendendo a desaparecer espontaneamente ou mantendo-se em equilíbrio com o organismo. Algumas vezes evoluem para a formação de lojas pleurais ou, ainda, podem ser reabsorvidos após a instituição de corticosteróides. Da mesma forma, o emprego preventivo de esteróides parece prevenir o desenvolvimento de DP pós-cirurgia de revascularização do miocárdio.

Parece que o emprego de um número maior de novas drogas em medicina vem colaborando para o desenvolvimento de inflamações pleuro-pulmonares, abrindo o leque das causas de DP (8).

O acondicionamento do líquido não requer cuidados especiais para a manutenção da fidelidade bioquímica (9). No entanto, a avaliação citológica exige cuidados maiores e um lapso de tempo menor para o preparo ideal.

Uma única abordagem à cavidade pleural, às vezes, não é suficiente para se estabelecer um diagnóstico que pode ser obtido numa segunda ou, até mesmo, terceira vez.

Recomendações Básicas para o Estudo de DP

Pré-abordagem da cavidade

- **Anamnese minuciosa** - é fundamental para configurar uma situação aguda, subaguda ou crônica ou possibilidades de seqüelas, assim como identificação de tratamentos concomitantes ou anteriores.
- **Exame físico** - fornece informações semiológicas importantes tanto na abordagem torácica como do organismo em geral.
- **Telerradiografia do tórax** - Em PA, incidência lateral e em decúbito com raios horizontais (se necessário). Uma boa análise pode sugerir o diagnóstico, se levarmos em consideração aspectos particulares de determinadas situações clínicas (Quadro I).
- **Ultra-sonografia e Tomografia Computadorizada** - podem ser necessárias para o esclarecimento de derrames pequenos, identificar lojas pleurais ou suspeita de espessamentos, entre outros.

Durante Abordagem da Cavidade

- **Líquido** - a amostra inicial deve ser obtida com agulha fina para não ser contaminado com sangue da parede. Não usar heparina quando se avaliar PCR para *M. tuberculosis* e não esquecer de usá-la na determinação do pH. Puncionar sempre nas zonas mais baixas do tórax.
- **Biópsia pleural por agulha** - pelo menos três amostras são recomendáveis, obtidas em pontos diferentes. O tecido pleural deve ser recolhido em formol a 10% e costuma afundar, mantendo sempre sua tonalidade clara.

Parâmetros Solicitados

Bioquímicos

- proteínas - proteínas (p)/proteínas (s)
- DLH - DLH (p)/DLH (s)
- colesterol
- glicose
- amilase
- triglicerídeos
- ADA (Adenosina Desaminase)
- pH*

Quadro I - Características Radiológicas Habituais nos Derrames Pleurais

Tipos de Derrame	Localização	Volume	Vascularização	Hilos	Área Cardíaca	Pulmões	Mediastino	Pleura	Diafragma
Neoplásico	Uni ou Bilateral	Grandes	-	Normal ou Aumentados	-	Linfangite Nódulos Atelectasias Infiltrações	Alargado Desviado	-	-
Tuberculoso	Unilateral	Variável	-	-	-	Infiltrações Cavitações	Repuchados	-	-
Parapneumônico	Unilateral	Pequeno	-	-	-	Condensações adjacentes	-	-	Elevado
Colágeno-Vascular	Uni ou Bilateral	Variável'	-	-	↑ (Pericardite)	Infiltrações	-	Espessamentos (Ar)	-
Embólico	Uni ou Bilateral	Pequeno	↓ Regional ou difusa	↑	↑ (corpulmonale)	Infiltrações Atelectasias finas	-	-	Elevado (comum)
Insuficiência Cardíaca	Uni ou Bilateral (>D)	Variável	↑	↑	↑	↓ Transparência	-	-	-
Doenças Ocupacionais	Uni ou Bilateral	Pequeno	Normal ou Indefinida	Variável	Variável	Infiltrações Fibrose	-	Espessada Placas Tumorações	-

Marcadores

- tumorais (CEA, outros)*
- imunológicos (FAN, Waaler-Rose, complemento, PCR-titulado, anti-HIV)*

Citológicos

- hematimetria
- leucometria
 - global
 - específica
- céls. mesoteliais
 - quantitativo
 - qualitativo
- céls. neoplásicas
- céls. LE *

Microbiológicos

- gram
- cultura para germes comuns
- BAAR **
- cultura para BAAR **
- fungus ***
- cultura para fungus ***
- vírus

Biópsia Pleural

- histopatológico
(com ou sem estudo imunohistoquímico)
- cultura para BAAR
(maior positividade do que no líquido)

* Opcionais em função da anamnese e exame físico.

** Positividade extremamente baixa, maior na SIDA.
Cultura positiva em menos de 25% dos casos.

*** Mais freqüente nos imunossuprimidos.

Análise Crítica Frente aos Resultados Obtidos

Os critérios de Light para separar transudato de exsudato (proteína (p)/proteína (s) > 0,5 e DLH (p)/DLH (s) > 0,6) se equivalem ao valor do colesterol no líquido (>50 mg%) para exsudatos (6). Pacientes espoliados podem cursar com diminuição protéica e colesterol elevado no líquido. Níveis muito elevados de colesterol podem traduzir pseudoquilotórax se o derrame for antigo (10, 11).

A queda da glicose, na realidade, serve para monitorar a cronicidade de um derrame, do mesmo modo que a elevação da DLH. Vale lembrar que os pseudoquilotórax, comumente ligados à tuberculose pleural crônica e artrite reumatóide, cursam com

níveis muito baixos de glicose, assim como os empiemas, e são situações que podem se confundir ao exame macroscópico do líquido (12, 13).

Processos infecciosos arrastados costumam evidenciar níveis elevados de DLH, da mesma forma que derrames neoplásicos avançados.

Em 10% de DP neoplásicos, a amilase pode se apresentar elevada sem que o pâncreas esteja envolvido (14).

A adenosina desaminase (ADA) desempenha bem seu papel de marcador enzimático nos processos tuberculosos, no entanto, também apresenta atividade elevada nos empiemas, artrite reumatóide e doenças neoplásicas linfo-proliferativas. Valores > 50 U devem ser considerados como alterados (15).

Triglicerídeos com valores > 110mg%, ou acima dos plasmáticos, costumam acompanhar os derrames quilosos na maioria das vezes (16). A cirrose hepática, uma das causas de DP, pode evoluir com quilotórax (6, 7).

Embora não seja obrigatório, a presença de pH < 7,20 está ligada à indicação de drenagem torácica por tubos nos derrames para-pneumônicos.

Os DPs neoplásicos estão ligados à presença de Antígeno Cárcino-Embrionário > 10mg/ml em, aproximadamente, metade dos casos; no entanto, quando o predomínio é de adenocarcinoma, a incidência aumenta (17). Miranda e cols. (18) constataram 53% de sensibilidade e 95% de especificidade para neoplasias, quase exclusivamente representadas por adenocarcinomas. Parece que outros marcadores tumorais apresentam maior especificidade na identificação do DP neoplásico, principalmente quando associados aos valores elevados do CEA (19). LeuM1 e B72.3 são considerados como os melhores marcadores para adenocarcinoma quando associados entre si (20). Outros marcadores podem ser utilizados em reações imuno-histoquímicas de modo a classificar a etiologia neoplásica de um líquido pleural (21, 22).

Quando o derrame é de origem colágeno-vascular, podemos obter confirmação através de parâmetros específicos (23). No entanto, em fase menos exacerbada de uma colagenopatia, tanto o FAN como a reação de Waaler-Rose podem não estar alterados. Por vezes, só as frações do complemento se apresentam aumentadas. Tais valores negativos não excluem a origem colágeno-vascular, que deve ser perseguida se o paciente tiver algum sinal que corrobore esta suspeita.

Alguns pacientes com quadro clínico de imunossupressão também podem ter o diagnóstico de SIDA

confirmado pelo teste anti-HIV no líquido pleural. Neste caso, a atenção deve ser redobrada porque este tipo de paciente pode apresentar mais de um acometimento pulmonar e, assim, atingir a pleura de uma maneira particular. A SIDA é uma situação clínica onde bactérias, fungos, parasitas e vírus, além de processos neoplásicos, podem acometer os pulmões simultaneamente (24).

Sabe-se que a proteína C reativa titulada se apresenta elevada nos processos inflamatórios e infecciosos, tornando-se, deste modo, um marcador interessante na diferenciação dos exsudatos de transudatos. Valores maiores que 0,8ng/dl costumam estar presentes tanto nos derrames neoplásicos como nos tuberculosos e parapneumônicos. Parece que, nestes dois últimos grupos, as taxas são mais elevadas do que nas sufusões malignas. Em 21 exsudatos de diversas etiologias constatamos PCR titulado > 0,8ng/dl em 16 (75%).

A contagem de hemácias só é valorizada quando não ocorre acidente de punção, por isso, deve-se sempre iniciar a abordagem pleural com agulha fina. Derrames sangüíneos recentes são desprovidos de hemácias crenadas, ao contrário dos mais protraídos e, na ausência de traumatismos deve-se considerar as hipóteses neoplásica, embólica, discrásica ou pós-operatória.

Existe uma tendência a se classificar os derrames como de predomínio linfocitário ou neutrofílico, sem que as demais células sejam computadas. Em certas ocasiões, os leucócitos podem estar em minoria, sendo ultrapassados pela contagem de outras células: macrófagos, histiócitos, células mesoteliais, etc. É interessante lembrar que o DP neutrofílico pode se instalar na fase inicial de determinados derrames que,

habitualmente, cursam com predomínio linfocítico. Embolia pulmonar e algumas colagenoses são exemplos desta situação. A idéia de que derrames eosinofílicos costumam estar mais ligados a processos neoplásicos carece de fundamento (25). Parece, no entanto, que indivíduos com este tipo de derrame e biópsia descrita como pleurite inespecífica, têm sobrevida maior do que aqueles sem eosinofilia (26).

Células mesoteliais em número inferior a 5% parecem combinar com a etiologia tuberculosa, embora alguns derrames possam cursar com índices mais elevados. Quando ativadas, em maior número ou até mesmo em grumos, costumam significar processo inflamatório agudo. Sua concentração também diminui nos líquidos parapneumônicos. Quanto menor a porcentagem de células mesoteliais, mais difusamente as pleuras estão acometidas.

Não se deve esperar identificação bacteriana nos empiemas (27, 28). A prática mostra que as formas parapneumônicas são mais passivas de identificação do agente infeccioso.

Na artrite reumatóide é relativamente freqüente a ocorrência de empiema (por necrose de nódulo reumatóide subpleural), sem que haja grande acometimento dos pulmões, ao contrário dos empiemas bacterianos, nos quais infecções parenquimatosas apresentam-se de modo mais flagrante.

Vale a pena reforçar que, mesmo nos transudatos, é comum a descrição histopatológica de pleurite inespecífica, fato que pode deixar desorientado o profissional menos familiarizado com a patologia pleural.

O Quadro II demonstra algumas particularidades no diagnóstico diferencial dos DPs.

Quadro II - Particularidades Etiológicas

	Tuberculose	Neoplasia	Parapneumônico	Colágeno-vascular
Localização	unilateral	variável	unilateral	variável
Leucometria	variável	variável	elevada	elevada
Leucócitos	L > 70%	L > 50%	↑ PMN	L/PMN
C.Mesoteliais	< 5%	variável	ativadas	ativadas
Glicose	(normal)	normal	normal/↓	normal/↓ (AR)
DLH	+++	+ / ++	++++	++
ADA	+	- / + (linfoma)	- / + (empiema)	- / + (AR)

L-linfócitos

PMN-polimorfonucleares

(normal)-limites baixos de normalidade

AR- artrite reumatóide

Conduta Frente ao DPCI

Se a causa de um DP não for identificada numa primeira etapa, deve-se partir para nova abordagem, desta vez mais ampla e decisiva.

Num estudo recente, Capelozzi e cols. (29) conseguiram resgatar o diagnóstico em cerca de metade da revisão de material biopsiado rotulado como pleurite inespecífica. Dados morfológicos específicos sugeriram etiologia tuberculosa e neoplásica na ausência tanto de granuloma como de células malignas.

As etapas que se seguem na procura de uma situação causal podem ser seguidas pela ordem, isoladamente, ou combinadas.

1. Repetição da punção-biópsia pleural

Processos tuberculosos são diagnosticados, na melhor das hipóteses, em cerca de 88% dos casos, deixando uma margem de 12% de insucesso, enquanto que nos DP malignos tais incidências são, respectivamente, 79% e 21%. Numa segunda abordagem por agulha, a persistência de pleurite inespecífica enfraquece a hipótese daquelas duas patologias, ainda mais se o intervalo de tempo entre a primeira e segunda abordagens não for pequeno (30). Maior número de fragmentos aumenta as chances da identificação etiológica.

Derrames embólicos, colágeno-vasculares, pós-pancreatite, virais e traumáticos, cursam com o substrato de pleurite inespecífica, de modo que a clínica apresentada pelo paciente deve ser reavaliada e a anamnese esmiuçada.

Deve ser ressaltado que as biópsias feitas com agulha de Cope costumam oferecer maior índice de diagnóstico do que as executadas com outras agulhas (30).

O estudo citológico consegue demonstrar a presença de células neoplásicas, numa primeira fase, em 60% a 70% das vezes mas, numa segunda abordagem, este índice pode subir a 80% ou mais. Quanto mais arrastado o derrame neoplásico, maior a positividade citológica. Derrames linfomatosos são mais difíceis de serem diagnosticados pela análise celular.

2. Reavaliação e estudo de novos parâmetros

Parâmetros básicos, anteriormente dosados, costumam modificar-se na evolução de um derrame, direcionando para uma suposição diagnóstica.

A necessidade de novos parâmetros, às vezes, deve ser considerada na reavaliação de um líquido.

A dosagem da atividade da ADA, infelizmente, ainda não é considerada como parâmetro básico,

apesar de ser bastante útil, método fácil e de baixíssimo custo (15). Células LE, FAN e ANA, raramente, são solicitados na abordagem inicial, porém podem fechar o diagnóstico numa segunda fase. Do mesmo modo, a PCR (reação em cadeia pela polimerase) para *M. tuberculosis* pode oferecer o diagnóstico de tuberculose pleural quando a pesquisa direta e, tardiamente, a cultura foram negativas; a inconveniência do custo o torna um exame menos acessível (31, 32). IgA e IgM anti-antígenos *M. tuberculosis* também podem ser úteis apesar da sensibilidade não ser boa (33, 34, 35, 36).

3. Tomografia computadorizada do tórax

Estudos direcionados conseguiram mostrar pequenas lesões subpleurais e periféricas não detectadas pela radiografia do tórax em DPs tuberculosos. Da mesma forma, tanto a pleura parietal, como a visceral, são avaliadas com detalhes, assim como possíveis lojas e a densidade de seus conteúdos. Ao favorecer a identificação de pequenas bolhas, a TC orienta o profissional sobre cuidados a tomar na abordagem do tórax.

4. Ultra-sonografia

É um exame pouco empregado e extremamente útil na diferenciação entre espessamento pleural e coleção líquida (37). Detecta lojas mal definidas na telerradiografia do tórax, a localização exata, volume aproximado e modificação da densidade do líquido. Pode sugerir o local ideal para a exploração da cavidade.

5. Cintilografia pulmonar

Fundamental para diagnosticar o DP de causa embólica. Importante lembrar que a simples presença de líquido no hemitórax pode simular ausência de captação pulmonar, devendo o exame ser solicitado em curto espaço de tempo e após esvaziamento da cavidade. O DP de causa embólica é freqüente, embora sua participação seja pouco lembrada.

6. Estudo do abdômen

Tanto a ultra-sonografia como a tomografia computadorizada do abdômem podem ser de grande utilidade na identificação de alterações nos órgãos infradiafragmáticos. Por outro lado, a presença de adenomegalias ou de imagens sugestivas de metástases sugerem uma causa neoplásica para o DP em questão.

7. Pleuroscopia

Indicada quando a abordagem pleural foi feita mais de uma vez sem sucesso. É um procedimento

seguro que oferece a vantagem de se selecionar não só o local da pleura a ser biopsiado como o estudo de outras estruturas intratorácicas. Às vezes, torna-se, além de um método diagnóstico, um procedimento terapêutico.

8. Toracotomia

É o último recurso a se lançar mão no diagnóstico das doenças pleurais, pois envolve manobras de abordagem de porte maior.

Estratégia de Conduta nos DPs Não-Identificados

Ao nos depararmos com um DPCI é aconselhável classificá-lo quanto ao tempo de instalação e

aos sintomas decorrentes de sua presença. No entanto, podemos nos deparar com DPs crônicos, silenciosos, antigos, às vezes com "ossificação" pleural, sem que o mesmo tenha sido evidenciado ou suspeitado na sua fase inicial. A persistência de um DP de causa aparentemente determinada nos obriga a desconfiar do tratamento ou do diagnóstico e procurar uma outra etiologia.

Derrames intensamente estudados e sem uma causa identificada podem: reverter espontaneamente, tender à formação de lojas ou, simplesmente, persistir com volumes fixos ou variáveis. Alguns exsudatos desaparecem após a instituição de esteróides ou antiinflamatórios não-esteróides.

Os DPCI podem ser divididos, quanto ao tempo de existência, em **agudos** e **crônicos** e, dependendo da presença, ou não, de sintomas, em **silenciosos** e **sintomáticos**. Alguns devem ser rotulados como **tardios** por se desenvolverem muito tempo após estabelecida a causa desencadeante:

Agudos - Os transudatos podem se instalar agudamente por aumento da pressão hidrostática, queda da pressão osmótica ou hiper-hidratação. Nestas situações, estariam os não inflamatórios acrescidos dos derrames pós-cirurgia abdominal, pós-atelectasia pulmonar ou pós-parto. Já os inflamatórios, sejam eles infecciosos, não infecciosos, iatrogênicos e pós-cirúrgicos, desenvolvem-se em função do aumento da permeabilidade capilar. A passagem de líquido inflamatório ou não, do abdômen para o tórax deve também ser considerada (Quadros III e IV).

Crônicos - Por serem na maioria das vezes assintomáticos, os DPs crônicos podem ser detectados como simples achados radiológicos e costumam ser de pequeno a moderado volume, uni ou bilaterais. Em certas ocasiões são de grandes proporções, mas com reação fibrosa pleural progressiva que permite uma adaptação do tórax ao volumoso conteúdo nele encarcerado. Nestas situações, o líquido costuma ser mais escuro e de maior densidade. Os derrames não inflamatórios costumam ser bilaterais e é freqüente se perceber oscilação dos mesmos.

Uma boa parte de líquidos deste grupo está ligada a causas pouco habituais como encarceramento pulmonar, quilotórax traumático, atelectasia crônica, asbestos etc (Quadro V).

Tardios - Podem ser assim rotulados em função de sua causa desencadeante se iniciar, pelo menos, algumas semanas antes do aparecimento do líquido. Derrame pós-radioterapia, pós-exposição a asbestos e pós-diálise peritoneal estão ligados a uma

Quadro III - DP Agudo-Silencioso

TRANSUDATOS	PARTICULARIDADES
I.C.C.	bilateral, mais à direita
hiperhidratação	bilateral
hipoproteinemia	anasarca, bilateral,
infrapulmonar	
cirrose hepática	ascite
pós-cir. abdominal	instalação rápida
pós-derrame pericárdico	bilateral, dispnéia
pós-parto	pequenos volumes, não é raro
obst. veia cava sup.	bilateral, às vezes QTX
pós-atelectasia	volumes variáveis c/
atelectasia	
pós-glomerulonefrite	bilateral, maior à direita
EXSUDATOS	PARTICULARIDADES
vírus	pequenos volumes
pós-cirurgia cardíaca	à esquerda, sero-hemático
pós-patologia abdominal	com ou sem ascite
iatrogênicos	variáveis
hemorrágicos	neoplásicos

QTX - Quilotórax

Quadro IV - DP Agudo-Sintomático

Particularidades

traumáticos	hemotórax, pneumotórax
infecciosos	para-pneumônicos, dor
pós-embólico	dor súbita, dispnéia
pós-pneumotórax	dor súbita, dispnéia, timpanismo
pós-pancreatite	maior à esquerda, dor bdominal
pós-perfuração do esofago	neoplasia, trauma, pneumomediastino
quilotórax	traumatismo, neoplasia de mediastino
	s. de veia cava superior
iatrogênico	variável

Quadro V - DP Crônico

Particularidades

I.C.C	bilateral, maior à direita, transudato
s. nefrótica	bilateral, infra-pulmonar, transudato
cirrose hepática	maior à direita, ascite, transudato
mixedema	bilateral, transudato
drogas	associado a acometimento parenquimatoso
neoplásico	volumes maiores
pós-radioterapia	unilateral, sinais de pneumonite ou fibrose pulmonar
uremia	raro, sero-hemático
pulmão encarcerado	transudato de volume fixo
pós-atelectasia crônica	transudato de volume fixo
quilotórax	pós-manuseio do mediastino
empiema	febre, emagrecimento
pseudoquilotórax	espessamento pleural, volumes fixos

causa estabelecida meses ou anos antes de seu desenvolvimento. A anamnese é fundamental para se considerar um DP tardio (Quadro VI).

Conclusões

O diagnóstico causal do DP deve ser perseguido, insistindo-se na biópsia pleural e no estudo mais detalhado do líquido, que deve ser enriquecido com novos parâmetros capazes de definir ou conduzir à etiologia do mesmo.

É fundamental a obtenção de uma boa amostra de tecido pleural para que o patologista conclua com maior facilidade seu parecer. Dados clínicos, tanto ligados à anamnese quanto ao exame físico, devem ser associados ao material biopsiado de modo a favorecer o patologista com o maior número de informações.

Uma série de estudos ressalta a incidência dos derrames ligados à exposição ao asbestos, que podem ser detectados pela análise do líquido, alterações pleuro-pulmonares compatíveis e passado ocupacional. Da mesma maneira, um número cada vez maior de drogas parece estar relacionado ao desenvolvimento de líquido no espaço pleural.

Apesar do fácil acesso à cavidade pleural, a falta de um diagnóstico etiológico em até 24% das vezes deixa o especialista frustrado seja por não

Quadro VI - DP Tardio*

Particularidades

pós-radioterapia	pequenos volumes, pneumonite, fibrose pulmonar
por asbesto	pequenos volumes, eosinofílico
pós-diálise peritoneal	maior à direita, volumes variáveis
s. Dressler	acometimento cardíaco prévio
mixedema	transudato quando há derrame pericárdico
uremia	raro, sero-hemático
colágeno-vascular	febre, dores articulares

* se a causa desencadeante existe há mais de 1 mês.

dispor da possibilidade de avaliação de novos parâmetros ou porque terá que aguardar a evolução do derrame que, frequentemente, reverte espontaneamente ou exige estudo pleuroscópico complementar decisivo.

Referências Bibliográficas:

- 1-Ferrer JS, et al. Evolution of idiopathic pleural effusion. A prospective long-term follow-up study. *Chest* 1996; 109 (6):1508-1513.
- 2-Marel M, et al. Diagnosis of pleural effusions. *Chest* 1995; 107 (6): 1598-1603.
- 3-Chibante AMS, et al. Derrame Pleural de Causa Indeterminada. *Ars Curandi* 1997 jun; 30: 46-53.
- 4-Ashchi M, et al. Transudative malignant pleural effusions: prevalence and mechanisms. *South Med J* 1998; 91 (1):23-26.
- 5-Seibert AF, et al. Tuberculous Pleural Effusion - Twenty-Year Experience. *Chest* 1991; 99 (4):883-886.
- 6-Light RW. *Pleural disease* 1995. Philadelphia, Williams & Wilkins.
- 7-Chibante AMS. *Doenças da pleura*. Rio de Janeiro, Revinter, 1992.
- 8-De Groot RE, et al. Interstitial lung disease with pleural effusions caused by Simvastatin. *J. Intern Med* 1996; 239 (4):361-363.
- 9-Morrone N, et al. Exames bioquímicos do líquido pleural - Adição de anticoagulantes, conservação em geladeira e retardo de 24h para a realização não influenciam os resultados. *J Pneumol* 1996; 22 (4):181-184.
- 10-Kalayci AG, et al. Significance of pleural fluid cholesterol and beta-2 microglobulin levels for the differentiation of pleural effusions in childhood. *Clin Pediatr* 1996; 35 (7):353-358.

- 11-Garcia-Pachon E, et al. Pleural fluid to serum cholinesterase ratio for the separation of transudates and exudates. *Chest* 1996; 110:97-101.
- 12-Chibante AMS. Doenças da pleura. *Pneumologia, Bethlem N - São Paulo, Atheneu*, 1996; 478-99.
- 13-Chibante AMS, et al. Aspectos Pleurais na Artrite Reumatóide. *Pulmão RJ* 1991;1 (3):100-102.
- 14-Lemle A, et al. Derrame pleural. *ARS Cvrandi* 1996; (6): 55-80.
- 15-Duprat-Neves D, et al. Evaluation of adenosine deaminase (ADA) in 84 lymphocitic pleural effusion. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141 (4): A798.
- 16-Sahn SA. The pleura. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 184-234.
- 17-Lakhotia M, et al. Comparison of biochemical parameters in pleural effusion. *J Assoc Physicians India* 1996; 44 (9):612-614.
- 18-Miranda S, et al. Valor da dosagem do Antígeno Carcinoembrionário (CEA) no diagnóstico diferencial dos derrames pleurais. *Pulmão RJ* 1996; 5 (3):78-80.
- 19-Salama G, et al. Evaluation of pleural CYFRA 21-1 and carcinoembryonic antigen in the diagnosis of malignant pleural effusions. *Br J Cancer* 1998; 77 (3):472-476.
- 20-Hasleton PS. Pleural Disease.s *Spencer's Pathology of the Lung*, 5th ed. McGraw-Hill, 1996.
- 21-Yang CT, et al. Telomerase activity in pleural effusion:diagnostic significance. *J Clin Oncol* 1998; 16 (2):567-573.
- 22-Yuh-Min C, et al. Elevation of interleukin-10 levels in malignant bv b pleural effusion. *Chest* 1996; 110:433-436.
- 23-Heffner JE, et al. Diagnostic value of tests that discriminate between exsudative and transudative pleural effusions. *Chest* 1997; 111:970-980.
- 24-Marchi E, et al. Mechanisms of pleural liquid formation in pleural inflammation. *Curr Opin Pulm Med* 1997 Jul; 3 (4): 305-309.
- 25-Fitzgerald DJ, et al. Eosinophilic pleural effusion: is it always nondiagnostic? *J. Farm. Pract* 1996 Apr; 42 (4):405-407.
- 26-Rubins JB, et al. Etiology and prognostic significance of eosinophilic pleural effusions. A prospective study. *Chest* 1996; 110:1271-1277.
- 27-Mattison LE, et al. Pleural effusions in the medical ICU prevalence, causes and clinical implications. *Chest* 1997;111 (4): 1018-1023.
- 28-David SG, et al. Derrame pleural: estudo retrospectivo de 82 crianças em hospital público. *Arq Bras Pediat* 1995; 2 (2): 41-44.
- 29-Capelozzi VL, et al. Quantitation in inflammatory pleural disease to distinguish tuberculous and paramalignant from chronic non-specific pleuritis. *Journal of clinical pathology* 1997; 50 (11):935-940.
- 30-Chibante AMS. A biópsia pleural por agulha. *F Med (Br)*1983; 87 (5/6):263-268.
- 31-Querol JM, et al. The utility of Polymerase Chain Reaction (PCR) in the Diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Chest* 1996; 107:1631-1635.
- 32-Yuen KY, et al. Use of PCR in routine diagnosis of treated and untreated pulmonary tuberculosis. *Clin Pathol* 1993; 46: 318-322.
- 33-Kallenius G, et al. Novel approaches to the diagnosis of mycobacterial infections. *The European Respiratory Journal* 1994; 7 (11): 1-M.
- 34-Hoheisel G, et al. Compartmentalization of pro-inflammatory cytokines in tuberculous pleurisy. *Respir Med* 1998; 92 (1):14-17.
- 35-Zou YL, et al. Serological analysis of pulmonary and extrapulmonary tuberculosis with enzyme-linked immunosorbent assays for anti A-60 immunoglobulins. *Clin Infect Dis* 1994; 19:1084-1091.
- 36-Hoffmann JC, et al. Detection of soluble adhesion molecules in pleural effusions. *Chest* 1996; 110:107-113.
- 37-Kohan JM, et al. Value of chest ultrasonography versus decubitus roentgenography for thoracocentesis. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:1124-1126.

Dosagem do Gama Interferon no Diagnóstico do Derrame Pleural: Avaliação Inicial de Desempenho

Denise Duprat Neves, Ciro Teixeira da Silva Júnior, Paulo César de Amorim Preza, Ricardo Marques Dias e Miguel Aidé (*)

RESUMO

O Gama-Interferon (IFN), linfocina que auxilia os macrófagos na eliminação intracelular da micobactéria, tem sido testado em pacientes com derrame pleural de várias etiologias a fim de se avaliar sua utilidade no diagnóstico diferencial da tuberculose pleural. A sensibilidade de 94 a 100% e a especificidade de 91,8% e 100%. Nosso **objetivo** é observar sua utilidade em uma população com alta prevalência de tuberculose. **Método:** Foram avaliados 45 líquidos pleurais de diferentes pacientes: 34 tuberculose, 5 metástase pleural, 5 transudado 1 LES. A dosagem do IFN foi pela técnica ELISA. **Resultados:** Considerando 500pg/ml como valor de descricione, obtivemos uma sensibilidade = 94,1%, especificidade = 90,9%, valor preditivo positivo = 96,7% e negativo = 75%. A concentração foi significativamente maior no grupo da tuberculose (média de 4.648,82 DP 7.435,86 variando de 100 a 40.364), do que nos grupo dos demais pacientes (média de 247,64 DP 381,73 variando de 67 a 1.318). A adenosina desaminase (ADA), em 21 pacientes, mostrou sensibilidade de 81,7% e especificidade de 100%, considerando-se valores maiores que 40 U/L como indicativo de tuberculose. O antígeno carcino-embrionário (CEA) estava maior 10 ng/L em 3 de 5 pacientes com neoplasia, mas também em 2 de 16 pacientes sem a doença. Não houve correlação entre os valores do INF e da ADA ($r = 0,103$). **Conclusão:** O IFN é um método simples e útil no auxílio para o diagnóstico da tuberculose pleural. Nós não observamos correlação entre os valores da ADA e IFN, o que ainda é controverso pelo descrito na literatura.

ABSTRACT

The interferon gamma (IFN-gamma), a cytokine that helps macrophages to eliminate the bacilli intracellular, is being measured in patients with pleurisy of various causes to evaluate their diagnostic utility to tuberculosis pleurisy. The sensitivity ranged from 94 to 100 and specificity from 91,8 to 100%. Our **goal** is to test IFN-gamma in a high prevalence area of tuberculosis. **Method:** We studied 45 pleural fluid samples of different patients: 34 patients with tuberculosis, five with neoplastic disease, five with transudate and one with LES. The concentration of IFN-gamma was determined by ELISA method. **Results:** Using a cut off value of $> 500\text{pg/ml}$ gate the assay a sensitivity of 94,1%, a specificity of 90,9%, positive and negative predicitive values of 96,7% and 75%, respectively. The value of IFN-gamma were significantly higher in tuberculosis (median of 4648.82 SD 7435.86, varying from 100 to 40364 pg/ml than those in non-tuberculosis (median 247.64 SD 381.73, varying from 67 to 1318). The adenosine deaminase (ADA) activity was verified in 21 patients with a sensitivity of 81.7% and a specificity of 100%, using a cut-off value of $> 40\text{U/L}$. The carcino-embriogenic-antigen (CEA) was great than 10 ng/l in 3 of 5 patients with neoplastic disease and in 2 of 16 patients without it. There were not correlation with the values of INF-gamma and ADA ($r=0,103$). **Conclusion:** The IFN-gamma level is simple and helpful in distinguishing tuberculosis in pleura. We did not observed correlation between ADA and IFN-gamma value, but it is still controversial in the medical literature.

Palavras-Chaves: Gama Interferon (IFN); Adenosina Desaminase (ADA); Antígeno Carcino-Embrionário (CEA); Derrame Pleural; Tuberculose; Diagnóstico.

Key-Words: IFN-gama; Adenosina deaminase (ADA); Carcinoembryonic antigen; Pleural effusion; Tuberculosis; Diagnosis.

Pulmão-RJ 1998 7 (2); 124-129.

* **Instituições:** Universidade Rio de Janeiro (UNI-RIO), Universidade Federal Fluminense (UFF).

Endereço para correspondência: Prof. Denise Duprat Neves. Rua Mariz e Barros 775, Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, Pneumologia, segundo andar. Tijuca, Rio de Janeiro. CEP 20270-004.

Artigo recebido para publicação no dia 22/04/1998 e aceito no dia 22/05/1998, após revisão.

Introdução

A tuberculose continua sendo um grave problema de saúde pública. Existe uma relação inversa entre o risco de infecção e os índices sócio-econômicos, mas mesmo nos países desenvolvidos onde a tuberculose estava sob controle ou em declínio, a prevalência voltou a aumentar na última década, provavelmente em decorrência do surgimento e disseminação da AIDS (1, 2). O controle adequado da doença depende basicamente de um diagnóstico precoce e do tratamento correto, o que induzirá benefício não só ao paciente em questão, mas também permitirá uma diminuição da transmissibilidade do bacilo, evitando-se novos casos. Atualmente, já dispomos de um tratamento eficaz, mas falta-nos meios de diagnóstico mais acurados (2, 3, 4).

Devido às dificuldades encontradas, na prática clínica, para a elucidação diagnóstica de uma doença que é uma endemia mundial, têm-se realizado diversas pesquisas na busca de novos métodos para o diagnóstico da tuberculose (2, 3, 4), baseados na identificação de produtos do bacilo ou em alterações imunobioquímicas induzidas por estes. Mais apesar de todo o avanço tecnológico das últimas décadas, e após mais de 100 anos da identificação do bacilo por Koch, o diagnóstico bacteriológico rápido da tuberculose, na prática, ainda é realizado, na maioria das vezes, pelo encontro do bacilo no material testado pela antiga técnica de Ziehl-Neelsen, que tem uma sensibilidade baixa.

Nas formas extrapulmonares a dificuldade em se confirmar o diagnóstico é ainda maior, pois o isolamento do bacilo nem sempre é possível, quer pela inacessibilidade ao local da lesão, quer por estas serem paucibacilares. Na maioria destes casos o diagnóstico de certeza é baseado no exame histopatológico. Assim, os novos métodos poderão ser de grande ajuda ao diagnóstico. Por ser o derrame pleural a manifestação extrapulmonar mais comum da tuberculose, é, conseqüentemente, um dos mais estudados.

O Gama Interferon (IFN) é uma linfocina que auxilia os macrófagos na eliminação intracelular da micobactéria. Sua dosagem no líquido pleural tem mostrado-se útil no diagnóstico diferencial da tuberculose desta localização (5, 6, 7, 8, 9, 10).

O **objetivo** deste trabalho é avaliar a utilidade da dosagem do IFN, no líquido pleural, em uma população com alta prevalência de tuberculose.

Material e Método

Foram avaliados 45 pacientes de dois Hospitais Universitários do Estado do Rio de Janeiro, sendo a maioria do sexo masculino (32 homens e 13 mulheres), com média de idade de 43,2, desvio padrão (DP) 18,0, variando de 16 a 83 anos. Esta média foi significativamente menor nos pacientes com tuberculose do que no grupo dos com as demais doenças (37,18 DP 14,07 *versus* 62,00 DP 15,49, respectivamente).

A amostra foi dividida, quanto ao diagnóstico etiológico do derrame pleural, em 34 casos de tuberculose e 11 no grupo controle, composto de casos assim distribuídos: 5 com metástase pleural, 5 com transudado e 1 secundário ao lúpus eritematoso sistêmico (LES).

A dosagem do gama IFN foi realizada por técnica de ELISA, utilizando-se um kit para dosagem de gama IFN humano, da Genzyme, adquirido através da GIBCO. A técnica é simples e o tempo para sua execução é de um dia de trabalho (devido a necessidade de diversas incubações). Pode ser realizado em até 4 dias diferentes, pois vem com 4 placas para 24 dosagens cada, num total de 96 dosagens por kit. A cada dia de dosagem devem ser feitos dosagens de controle, o que diminui o número total de amostras testadas. Valores maiores do que 5.000 pg/ml devem ser repetidos com amostras diluídas, eventualmente por mais de uma vez, para determinação do real valor. O preço médio, de custo, de cada dosagem é de aproximadamente R\$ 15,00 (quinze reais), sem a repetição com amostra diluída. Inicialmente, com a primeira placa, realizamos o teste com amostras em duplicata, mas devido a reprodutividade dos resultados obtidos, optamos pela dosagem simples de cada amostra e um melhor aproveitamento do material.

A adenosina desaminase (ADA) foi dosada pela técnica de Giusti, com pequenas modificações (11, 12). Sabemos que a adenosina desaminase pertence a um grupo de enzimas que agem no metabolismo das purinas, atuando como catalisadora da reação que transforma adenosina em inosina e libera amônia. Esta pode ser facilmente medida por reação colorimétrica e representa a atividade enzimática. Sua dosagem, a preço de custo para um laboratório de pesquisa, é de aproximadamente R\$ 3,00 (três reais)

A pesquisa do antígeno carcino-embrionário (CEA), foi realizado pela rotina dos laboratórios dos hospitais de origem dos pacientes, com kit próprio disponível, também por técnica de ELISA.

Resultados

Considerando-se como valor de descricione para o gama IFN o valor de 500 pg/ml, o que representa o 95º percentil inferior no grupo da tuberculose, nesta amostra, observamos, uma sensibilidade = 94,1%, especificidade = 90,9%, valor preditivo positivo = 96,7% e negativo = 83,3%.

A média no grupo da tuberculose foi de 4.648,82 com um grande DP de 7.435,86, e variando de 100 a 40.364, enquanto nos demais pacientes obtivemos média de 247,64 com DP 381,73 variando de 67 a 1.318 (este maior valor foi obtido do paciente com LES). Estes valores podem ser melhor avaliados, individualmente, no gráfico I, onde identificamos dois resultados falsos negativos e um falso positivo.

Não houve correlação entre os valores do gama INF e da ADA nesta amostra ($r = 0,103$), como pode ser avaliado no gráfico II.

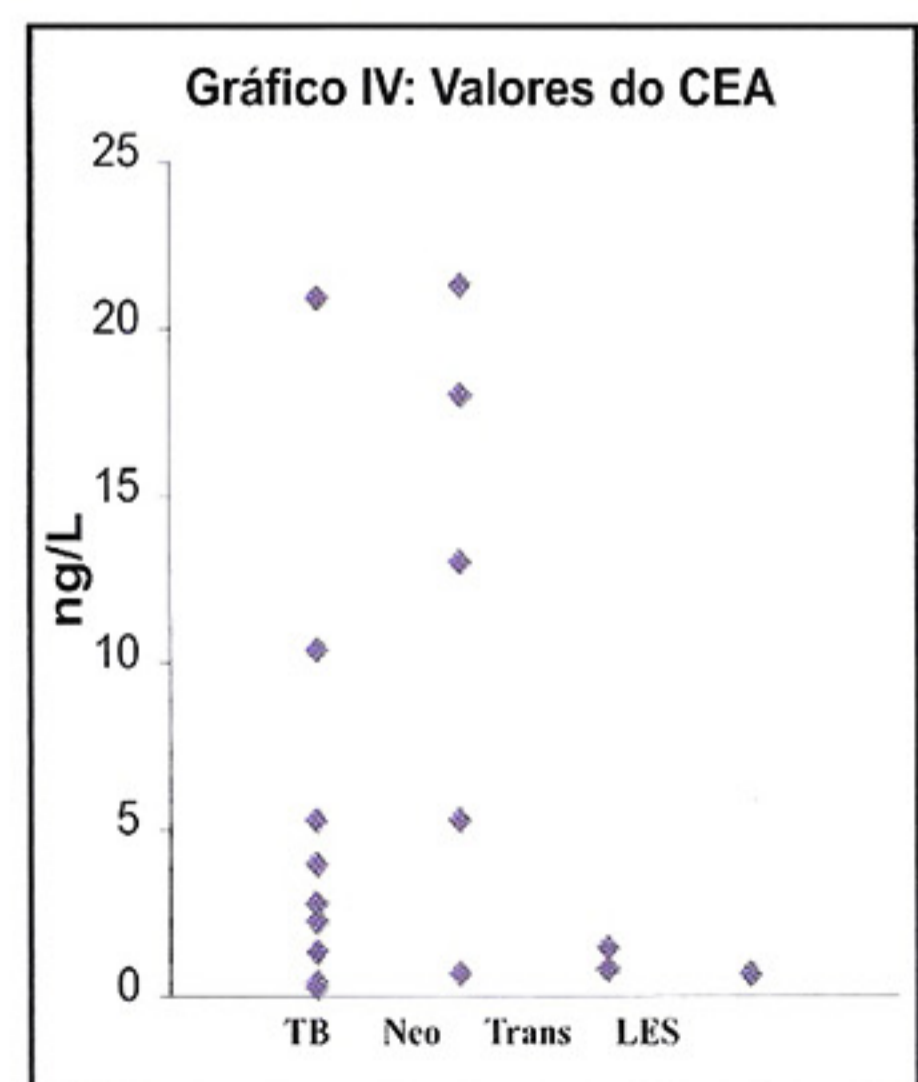
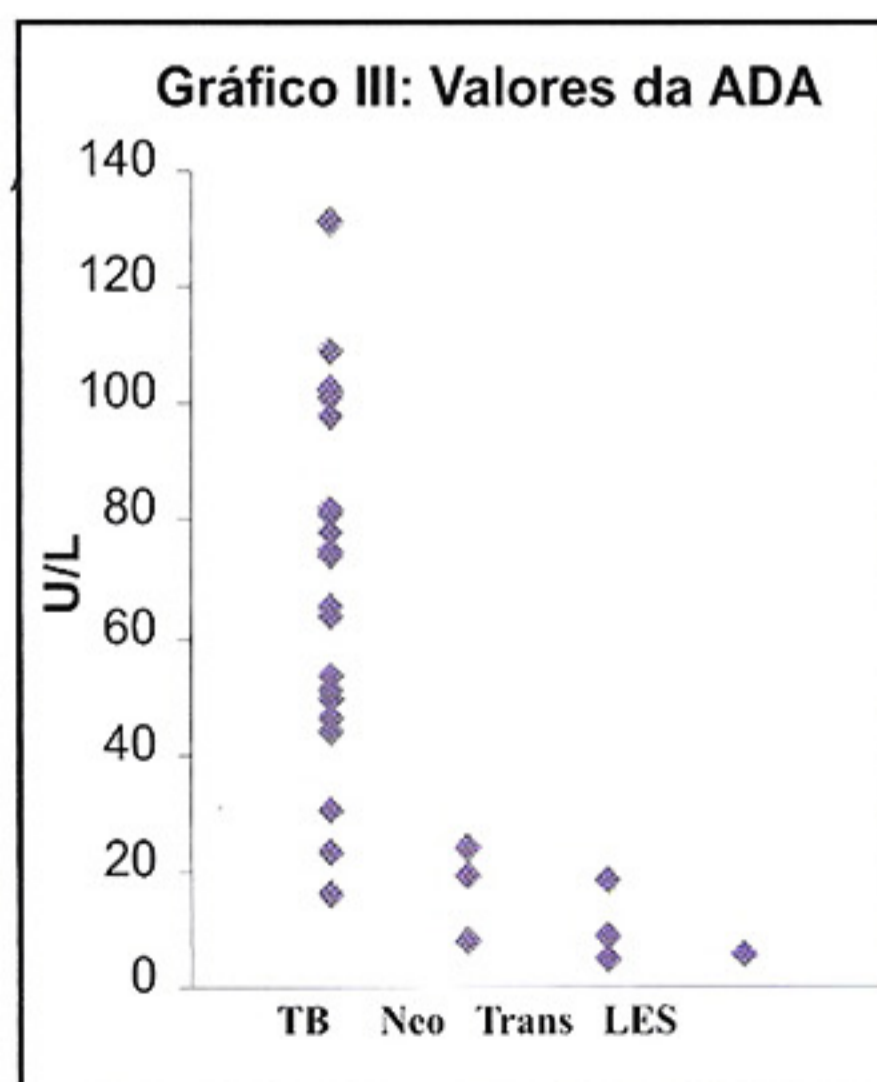
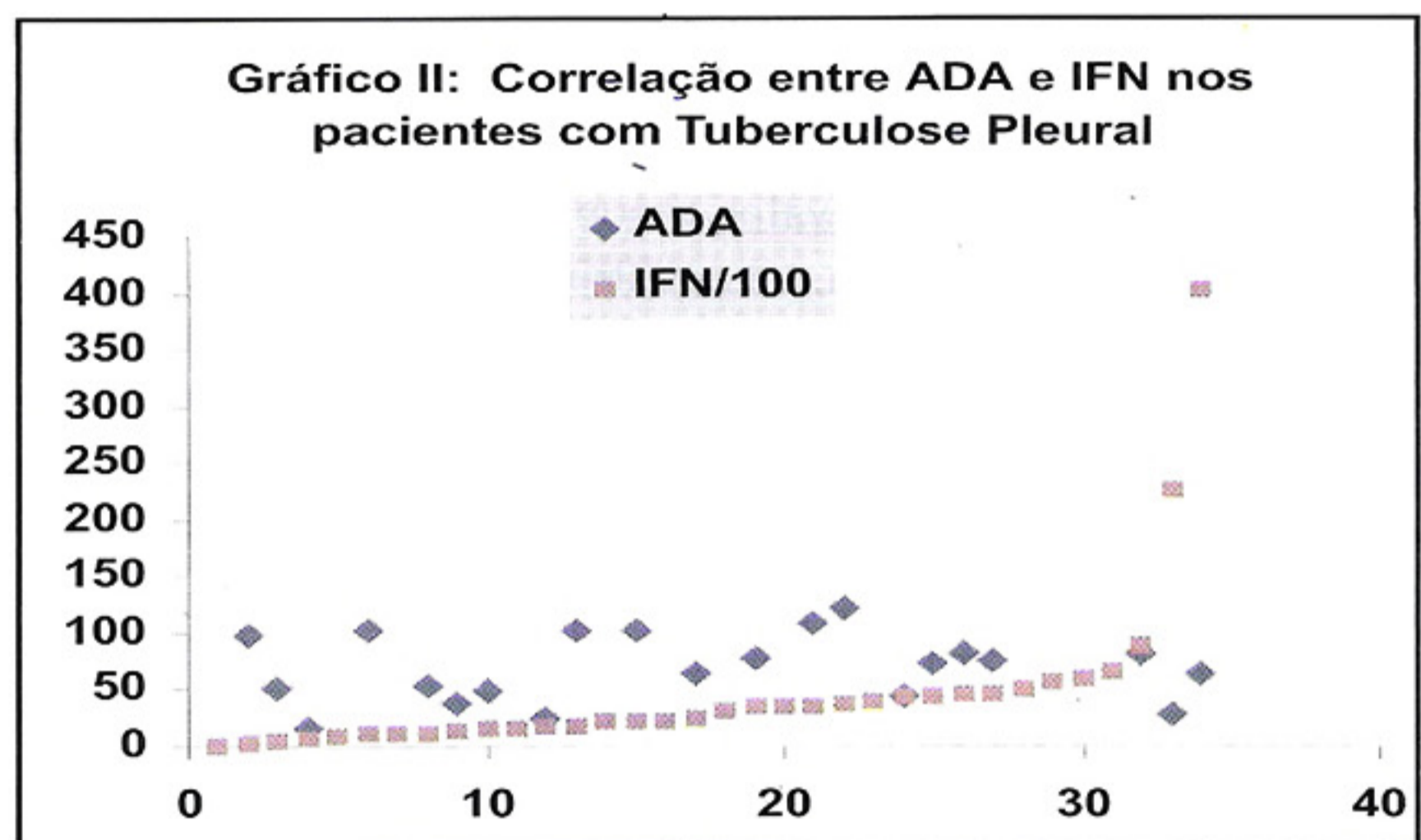
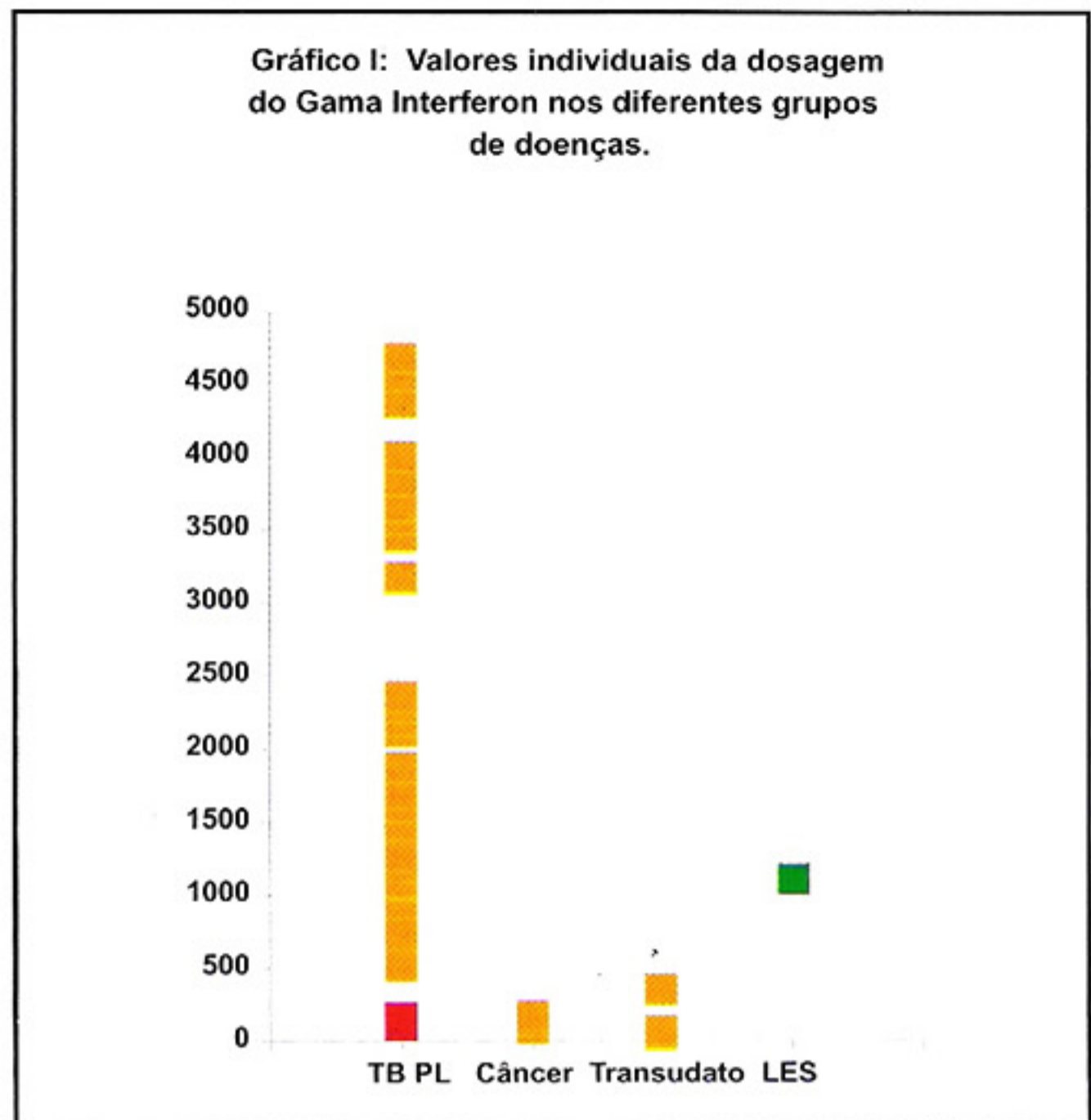
A dosagem da ADA, disponível em alguns pacientes, pode ser avaliada para comparação. Em 21 casos de tuberculose, a média foi de 69,4 U/L, enquanto em 7 pacientes com outros diagnósticos foi de 12,7 U/L. Os valores podem ser vistos no gráfico III.

Utilizando-se, o valor de descricione de 40 U/L, o valor mais citado na literatura, a sensibilidade foi de 81,7%, enquanto a especificidade foi igual a 100%.

O CEA estava elevado, acima de 10 ng/L, em 3 de 5 pacientes com neoplasia, mas também em 2 de 16 pacientes sem a doença, como pode ser observado no gráfico IV. Isto nos permite calcular uma sensibilidade de apenas 60% e a ocorrência de 12,5% de falsos positivos.

Discussão

O Gama Interferon é uma linfocina, produzida e liberada principalmente pelos linfócitos CD₄, que auxilia os macrófagos, principal célula efetora da imunidade contra o *Mycobacterium tuberculosis* na eliminação intracelular da micobactéria. Sua concentração no líquido pleural tem mostrado alta sensibilidade, especificidade, valor



preditivo positivo e negativo para o diagnóstico diferencial dos derrames pleurais, estando elevada nos casos de tuberculose. A sensibilidade, relatada na literatura, variou de 94 a 100%, enquanto a especificidade ficou entre 91,8% a 100% (5, 7, 10).

Como este trabalho tinha o objetivo de avaliar o desempenho inicial deste método, optamos por incluir um número maior de pacientes com tuberculose (3/4 da amostra), frequência de casos um pouco maior do que o observado na nossa população (20) e, não foi possível observar pacientes com outras doenças infecciosas, não tuberculosa. O resultado encontrado por nós, sensibilidade = 94,1%, especificidade = 90,9%, valor preditivo positivo = 96,7% e negativo = 83,3%, foi semelhante ao observado por outros autores (5, 6, 7).

Dosado por técnica ELISA ou RIA, de modo simples e custo relativamente baixo. O kit que utilizamos, com capacidade para 96 dosagens incluindo os controles, se mostrou bastante simples de usar, com resultados reprodutíveis, dispensando a dosagem em duplicata. Valores acima de 5.000 pg/ml necessitam ser repetidos com diluição da amostra para determinação do real valor, o que aumenta o custo do exame. Na prática, o encontro de valores acima deste pode dispensar este procedimento por já estar bastante acima do ponto de discrimine.

Com relação aos demais marcadores de tuberculose ou neoplasias também existem dúvidas, apesar do seu uso mais amigável. Tem-se observado que o CEA, o marcador tumoral mais estudado e utilizado, pode estar elevado em pacientes que não apresentam neoplasia. Em nossa pequena amostra, a sensibilidade foi de apenas 60%, no que está de acordo com a literatura (13, 14), que refere uma grande variabilidade, e observamos resultados falsos positivos em 12,5%, todos em casos de tuberculose. Apesar de já ter sido relatado resultados falso positivos até em transudatos, a causa mais importante destes tem sido a infecção, especialmente nos empiemas. A causa deste aumento é desconhecida e não parece haver correlação com os parâmetros bioquímicos ou número de leucócitos (14). A elevação do CEA tem sido descrita como infreqüente na tuberculose, em torno de 0 a 2% dos casos, mas já foi observada em até 33% dos derrames secundários a esta doença (13,14). Em exames para o diagnóstico de neoplasias, espera-se uma alta especificidade, pois um resultado falso positivo pode implicar em sérias conseqüências para o paciente em questão.

A ADA, um dos principais marcadores da tuberculose em serosas, já foi pesquisada por diversos autores, e a maioria dos trabalhos comprovam sua utilidade e recomendam seu uso na rotina de investigação do derrame pleural. Mostrando uma sensibilidade que varia de 92 a 100% e especificidade de 85 a 97%, dependendo do limiar de discrimine e da amostra de pacientes estudada. Na população por nós avaliada não houve resultado falso positivo, especificidade de 100%, mas foram poucos os casos estudados e não incluímos pacientes com doenças que podem cursar com elevação da ADA, a saber: empiema, alguns linfomas e a artrite reumatóide. Obtivemos 15% de resultados falso negativos, o que nos permite calcular uma sensibilidade de 85%, um pouco abaixo do esperado (12, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23).

Atualmente, atenção maior tem sido dado as isoenzimas da ADA como auxílio complementar ao diagnóstico diferencial dos derrames pleurais (24). A ADA₁ está presente em todos os tecidos, sendo a única observada nos eritroblastos e no timo, sendo essencial a uma resposta imune eficiente; por outro lado, a ADA₂ é encontrada nos macrófagos que a liberam quando estimulados pela presença de microorganismos no seu interior (23, 25), sendo a responsável por quase a totalidade da ADA dosada nos materiais testados quando a etiologia é inflamatória (pesquisa em andamento).

A concentração da ADA é mais elevada no material testado, líquido pleural, do que no sangue do mesmo paciente. Já se verificou que a atividade da enzima nos derrames é diferente e independente da concentração sérica, indicando que existe síntese local (24, 26, 27). A sensibilidade sérica não é tão boa, provavelmente porque apenas espelhe algo ocorrendo em outro local, através de células que recirculam entre o sangue e a cavidade pleural, por exemplo; e a especificidade não é ideal, pois outras doenças que alteram o sistema imune podem ter elevação da atividade sérica da ADA (16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23).

O IFN já foi pesquisado, a exemplo da ADA, em outros líquidos de serosas com os mesmos bons resultados (8,9), e também apresenta maior concentração no local da inflamação. Sua comparação com a ADA é importante, pois parece que ambos estão aumentados nos líquidos orgânicos em função da resposta imunológica ao processo infeccioso, possivelmente atuando em sinergismo. Estudos mostram, no entanto, não haver correlação entre o

número e o tipo de linfócitos presentes no líquido pleural e a dosagem da ADA (8, 26, 28) ou do INF (7) e ainda existe controvérsias sobre a correlação entre os valores da ADA e do IFN em um mesmo paciente (27, 28). Em nossa amostra não observamos correlação entre os valores destes e pode-se supor que estas enzimas atuam em momentos diferentes da resposta imunológica.

Curioso ainda é o fato de que, apesar de estarem ligadas a resposta imunológica celular, a mais comprometida nos pacientes com imunodeficiência adquirida secundária ao vírus da imunodeficiência humana (HIV), ambas as dosagens parecem ser úteis no diagnóstico da tuberculose em pacientes com HIV+ / AIDS. O IFN mostrou-se útil, mesmo em pacientes imunocomprometidos (8, 9). A presença do HIV no líquido parece não alterar o valor da ADA (29), que pode estar elevada no soro de alguns pacientes com HIV+ ou outras doenças hematológicas (23, 30, 31, 32, 33). A dosagem da ADA em casos comprovados de tuberculose meníngea e pleural em pacientes HIV positivos apresentou valores elevados, apesar do número significativo de depleção de células T encontrada em alguns destes pacientes, o que confirma inicialmente a possibilidade de se utilizar este método também nos pacientes com AIDS (34, 35). Maiores estudos são necessários, especialmente neste grupo de pacientes.

Outro marcador que tem merecido destaque é o Fator de Necrose Tumoral (TNF), também uma citocina liberada pelas células mononucleares, que estimula a fagocitose pelos macrófagos e possivelmente aumenta a sua capacidade microbicida. A necrose caseosa, característica da tuberculose, pode ser devida a seus efeitos em resposta a componentes da parede da micobactéria (6). Assim como a ADA e INF, sua concentração no líquido pleural secundário a tuberculose é de 5 a 30 vezes maior do que no soro do mesmo paciente (35). Seu aumento também não é específico da tuberculose, mas a associação destes métodos indiretos, decorrentes da resposta imunológica do hospedeiro, mas agindo em diferentes etapas do processo, podem se complementar no auxílio do diagnóstico e, possivelmente, até mesmo no melhor entendimento da interação entre bacilo e hospedeiro.

Vale comentar que recente estudo preliminar, com 5 pacientes, evidenciou ser o gama IFN, via inalatória, útil e seguro como auxiliar no tratamento de pacientes com tuberculose resistente ao tratamento, com negativação mais rápida do BAAR, tempo necessário para o crescimento do bacilo maior, as-

sociada a melhora clínica e radiológica após 2 meses de observação (29).

Nas últimas décadas, vários autores têm-se dedicado à busca e ao aperfeiçoamento de métodos alternativos para o diagnóstico da tuberculose. O teste ideal deve possuir as seguintes características: alta sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo; resultado rápido; técnica simples e baixo custo; resultado idêntico na mesma amostra em testes diferentes e, principalmente, em diferentes laboratórios. Nenhum dos métodos existentes até o momento pode ser considerado ideal, pois não apresentam eficiência diagnóstica tal que permita seu emprego de modo isolado. Contudo, a associação de métodos com características diferentes, com os métodos tradicionais e, associada a história clínica, pode ser de grande auxílio para um diagnóstico mais rápido e seguro. A média de idade dos pacientes com tuberculose foi menor que no grupo controle, composto em sua maioria por pacientes com neoplasia e transudatos secundários, principalmente a insuficiência cardíaca, caracteristicamente enfermidades que acometem indivíduos com idade mais avançada. Em contraste, a tuberculose predomina nos adultos jovens, especialmente em regiões com elevada prevalência da doença.

A dosagem da ADA, apesar de indireta, cada vez mais confirma sua utilidade como método auxiliar simples e rápido no diagnóstico da tuberculose pleural, principalmente nas regiões de alta incidência da doença. Contudo, outros métodos, semelhantes ou não, devem ser avaliados na tentativa de melhorar o desempenho diagnóstico. O IFN pode ter uma melhor performance do que a ADA, no entanto seu custo é mais elevado. Há necessidade de continuarmos este estudo, com número maior de casos antes de recomendar o seu uso na rotina de investigação do derrame pleural, associado ou em substituição a ADA, especialmente nos pacientes imunocomprometidos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1-Styblo K. Aspecto sobre la tuberculosis y la infeccion VIH a nivel mundial. Bol Union Tuberc y Enfermed Respir 1990; 65 (1): 30-35.
- 2-Controle da Tuberculose: Uma proposta de integração ensino-serviço. 2ª ed. Ministério da Saúde, Secretaria Nacional de Programa Especiais de Saúde, Fundação Universitária José Bonifácio e Universidade Federal do Rio de Janeiro, 1989.

- 3-Daniel TM. Rapid diagnosis of tuberculosis: laboratory techniques applicable in developing countries. *Reviews Infect Dis* 1989; II (52): S 471-477.
- 4-L'Herminez RH. Urgent need for a new approach to the diagnosis of tuberculosis in developing countries in the decade of AIDS. *Tropical and Geographical Medicine* 1993; 45 (4): 145-149.
- 5-Aoki Y, et al. A comparison study of IFN-gama, ADA and CA125 as the diagnostic parameters in tuberculous pleuritis. *Resp Med* 1994; 88: 130-143.
- 6-Barnes PF, et al. Local production of tumor necrosis factor and IFN-gama in tuberculous pleuritis. *J Immunol* 1990; 145 (1): 149-151.
- 7-Ribera E, et al. High level of Interferon Gamma in tuberculous pleural effusion. *Chest* 1988; 93 (2): 308-311.
- 8-Ribera E, et al. Diagnostic value of ascites gamma interferon levels in tuberculous peritonitis. Comparison with adenosine deaminase activity. *Tubercle* 1991; 72: 193-197.
- 9-Sathar MA, et al. Ascitic fluid Gamma Interferon concentrations and Adenosine Deaminase activity in tuberculous peritonitis. *GUT* 1995; 36: 419-421.
- 10-Valdés L, et al. Diagnosis of tuberculous pleurisy using the biologic parameters Adenosine Deaminase, Lysozyme, and Interferon Gamma. *Chest* 1993; 103: 458-465.
- 11-Giusti G. Adenosine deaminase. In: *Methods of Enzymatic Analysis*. New York: H. U. Bergmeyer, Academic Press, 1974. Yokoyama MM, Tsuboi I. Adenosine deaminase isoenzymes and HIV/HTLV-1 infections. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80 (9): 698.
- 12-Neves DD. O valor da adenosina desaminase no diagnóstico diferencial dos derrames pleurais. *Pulmão-RJ* 1994; IV (2): 17-24.
- 13-Mckenna JM, Chadrsekhar AJ, Henkin RE. Diagnostic value of carcinoembryonic antigen in exudative pleural effusions. *Chest* 1980; 78: 587-590.
- 14-Pachon EG, et al. Elevated level of carcinoembryonic antigen in nonmalignant pleural effusions. *Chest* 1997; 111: 643-647.
- 15-Banales JL, et al. Adenosine deaminase in the diagnosis of tuberculous pleural effusions. A report of 218 patients and review of the literature. *Chest* 1991; 99 (2): 355-357.
- 16-Hankiewicz J, Koterwa A. Adenosine deaminase in effusions. *Mat Med Pol* 1978; 3 (36): 180-183.
- 17-Maritz FJ, Malan C, Roux I. Adenosine deaminase estimations in the differentiation of pleural effusions. *S Afr Med J* 1982; 62: 556-558.
- 18-Ocanã I, et al. Adenosine deaminase in pleural fluids. *Chest* 1983; 84 (1): 51-53.
- 19-Piras MA, et al. Adenosine deaminase activity in pleural effusions: an aid to differential diagnosis. *Brith Med J* 1978; 2 (6154): 1751-1752.
- 20-Strankinga WFM et al. Adenosine deaminase activity in tuberculous pleural effusions. A diagnostic test. *Tubercle* 1987; 68:137-140.
- 21-Vidal R et al. Adenosina deaminase (ADA) como marcador de pleuritis tuberculosa. *Bol Union Intern Contra Tuberc* 1986; 61 (3):32.
- 22-Vidal RP, Broquetas J. High adenosine deaminase activity level in pleural effusion. *Chest* 1986, 90: 625.
- 23-Yokoyama MM, Tsuboi I. Adenosine deaminase isoenzymes and HIV/HTLV-1 infections. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80 (9): 698.
- 24-Jacobus PJ, et al. Significance of adenosina deaminase activity and its isoenzymes in tuberculous effusions. *Chest* 1994; 94: 33-37.
- 25-Gakis C, et al. Serum and pleural adenosine deaminase activity. Correct interpretation of the findings. *Chest* 1991; 99 (6): 1555.
- 26-Baganha MF, et al. Serum and pleural adenosine deaminase. Correlation with lymphocytic population. *Chest* 1990; 97 (3): 605-610.
- 27-Pettersson T, Ojala K, Weber TM. Adenosine deaminase in the diagnosis of pleural effusions. *Acta Med Scand* 1984; 215: 299-304.
- 28-Ocanã I, et al. Adenosine deaminase activity in the diagnosis of lymphocytic pleural effusions of tuberculous, neoplastic and lymphomatous origin. *Tubercle* 1986; 67: 141-145.
- 29-Condors R, Rom WN, Schluger NW. Treatment of multidrug-resistant pulmonary tuberculosis with interferon-gama via aerosol. *Lancet* 1997; 349: 1513-1515.
- 30-Christensen LD, et al. Decreased B lymphocyte ecto-5' nucleotidase and increased adenosine deaminase in mononuclear cells from patients infected with human immunodeficiency virus. *APMIS* 1988; 96 (10): 882-888.
- 31-Clotet B, et al. Adenosina deaminase (ADA) values in cerebrospinal fluid of asymptomatic HIV infected patients. Trabalho apresentado na Conferencia Internacional de AIDS/SIDA de 1990.
- 32-Delia S, et al. Adenosine deaminase activity and acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Clin Chem* 1987; 33 (9): 1675.
- 33-Murray JL, et al. Elevated adenosine deaminase and purine nucleoside phosphorylase activity in peripheral blood null lymphocytes from patients with acquired immune deficiency syndrome. *Blood* 1985; 65 (6):1318-1323.
- 34-Ena J, et al. Adenosina deaminase activity in cerebrospinal fluid: A useful test for meningeal tuberculosis, even in patients with AIDS. *J Infect Dis* 1988; 158 (4): 896.
- 35-Richter C, Perenboom R, et al. Diagnosis of tuberculosis in patients with pleural effusion in an area of HIV infection and limited diagnostic facilities. *Trop & Geograf Med* 1994; 46 (5): 293-297.

Metodização da Técnica da Timectomia Radical por Videotoracoscopia Bilateral Associada a Cervicotomia Transversa na Miastenia Gravis

Eduardo Haruo Saito (1), Cláudio Higa (2), Rodolfo Acatauassu Nunes (3), Antônio Ribeiro-Netto (in memoriam), Anderson Nassar Guimarães (4), Rui Haddad (5), Célio Pacheco Chaves (6)

RESUMO

Os autores propuseram uma técnica, utilizando a videotoracoscopia bilateral, objetivando uma ressecção mais completa possível não só do timo, como também de toda gordura pericárdica direita e esquerda, associada a uma exploração cervical para localização e ressecção de tecido tímico ectópico. Utilizaram esta técnica em cinco pacientes miastênicos, um operado no Hospital da Força Aérea do Galeão - RJ, três operados no Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro e um operado no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro, no período de março de 1995 a março de 1997. Através de uma descrição detalhada desta técnica no sentido de obter sua metodização, ressaltaram a excelente recuperação pós-operatória dos pacientes que, apesar de serem submetidos a uma timectomia radical, não sofreram das desvantagens de um acesso invasivo, como a esternotomia total. Concluíram que, realmente, é possível realizar a timectomia nos moldes da ressecção "máxima" pela associação da videotoracoscopia e cervicotomia no tratamento da *miastenia gravis*.

ABSTRACT

The authors proposed the use of bilateral videothoracoscopy aiming at the most complete resection as possible not only of thymus but the pericardial right and left fat pad as well, along with a cervical exploration to detect ectopic thymic tissue. They used this technique in five myasthenic patients, one operated on at Hospital da Força Aérea do Galeão - RJ, three at Hospital Universitário Pedro Ernesto, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, and one at Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, from May 1995 to March 1997. They described in detail this technique aiming at methodizing it and underlines the patients excellent postoperative recovery that, although having received a radical thymectomy, did not suffer the disadvantages of an invasive approach, such as total sternotomy. They concluded that there is a real possibility to perform a thymectomy that conforms to "maximal" resection using cervicotomy and videothoracoscopic technique in the treatment of myasthenia gravis.

Palavras-Chaves: Timectomia; Miastenia gravis; Toracoscopia vídeo-assistida.

Key-words: Thymectomy; Myasthenia Gravis; Video-assisted Thoracoscopic.

Pulmão-RJ 1988; 7 (2): 130-140.

1. Professor Substituto - FCM-UERJ. Mestrado - Cirurgia Torácica - FM-UFRJ. Médico da Cirurgia Torácica do IDT-UFRJ. Pesquisador da CIC - Hosp. Univ. Clementino Fraga Filho - UFRJ.

2. Professor Assistente em Cirurgia - FCM-UERJ. Mestrado - Cirurgia Torácica - FM-UFRJ. Especialista em Cirurgia Torácica - SBPT - Setor Torácico. Responsável pelo Setor de Cirurgia Torácica - HUPE-UERJ.

3. Professor Adjunto em Cirurgia - FCM-UERJ. Doutorado - Cirurgia Torácica - FM-UFRJ.

4. Médico da Cirurgia Torácica do Hosp. dos Servidores do Estado-RJ.

5. Professor Adjunto de Cirurgia - FM-UFRJ. Doutorado - Cirurgia Torácica - FM-UFRJ. Chefe da Seção de Cirurgia Torácica - HUCCF-UFRJ.

6. Professor Titular de Cirurgia - FM-UFRJ. Coordenador do Curso de Pós-Graduação em Cirurgia da FM-UFRJ.

Artigo recebido para publicação no dia 27/03/1998 e aceito no dia 10/05/1998, após revisão.

1. Introdução

A *miastenia gravis*, por ser uma patologia complexa que envolve o interrelacionamento de várias especialidades médicas, sempre nos despertou interesse sobre sua terapêutica. Por definição, é uma doença autoimune decorrente de alterações da junção neuromuscular, caracterizada, clinicamente, por uma fadigabilidade anormal prolongada dos músculos estriados que pioram com a ação repetitiva ou tensão e recuperam a força com o repouso ou com o uso de inibidores da colinesterase. Sua relação com o timo é evidente e o tratamento atual da sua forma generalizada inclui a timectomia.

Reverendo a experiência do Hospital Universitário Pedro Ernesto, da timectomia na *miastenia gravis*, foi evidente a necessidade da adoção de uma técnica mais radical, uma vez que o levantamento dos últimos casos operados (a maioria pela técnica supraesternal) demonstrava um aparente menor benefício com relação ao controle da doença (1). Os resultados da utilização de uma técnica cirúrgica podem variar de acordo com o cirurgião, mesmo empregando técnicas idênticas; assim, as mudanças são importantes, visto que se objetiva sempre obter melhores resultados.

A cirurgia torácica vídeo-assistida (CTVA) veio nos trazer uma nova opção com a possibilidade de se realizar uma ressecção mais radical com uma técnica menos invasiva e, conseqüentemente, causar menor morbidade e mortalidade. Com isto, iniciamos no setor de cirurgia torácica do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, uma nova era da timectomia no controle da *miastenia gravis*, que, após ser cuidadosamente analisada, e se demonstrar ser eficiente, será mantida como nossa técnica de escolha, para a timectomia radical no tratamento cirúrgico da *miastenia gravis*.

Para analisar os resultados da timectomia no controle da *miastenia gravis* é necessário um longo seguimento de pacientes submetidos a esse tipo de tratamento, pois alguns respondem quase que imediatamente após a cirurgia e outros podem levar até 10 anos para demonstrar algum benefício. O objetivo maior de nosso trabalho foi metodizar esta nova técnica, descrevendo os principais passos, facilitando ao máximo esta ressecção, sem o intuito, ainda, de comparar resultados com outras cirurgias, mas demonstrar que é possível a realização de uma timectomia radical pela utilização desta nova técnica.

2. Casuística

A presente casuística é representada por cinco pacientes submetidos a timectomia radical por videotoracoscopia bilateral associada à cervicotomia transversa, sendo que, em um caso, tivemos também que realizar uma minitoracotomia complementar, de necessidade à esquerda. Três casos foram operados no Hospital Universitário Pedro Ernesto, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ) um foi operado no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), e o outro no Hospital da Força Aérea do Galeão do Rio de Janeiro, no período de maio de 1995 a março de 1997.

Todos os pacientes eram portadores de *miastenia gravis*; um era do sexo masculino e os demais eram do sexo feminino; quatro dos nossos pacientes se encontravam na segunda ou terceira década de vida e todos tinham início recente do quadro miastênico. A maioria dos nossos pacientes apresentava a *miastenia* generalizada com acometimento da musculatura com inervação bulbar, caracterizando a classe 2B de Osserman. Quanto a histopatologia do timo, dois apresentavam hiperplasia linfóide e três, involução (Tabela I).

Tabela I - Casuística da Timectomia.

N	Nome	Registro	Idade	Sexo	Cor	Início doença	Class	Data	Histo
1	LJM	75757	68	M	B	3 meses	3	16/5/95	Hiperplasia tímica
2	VOF	1105488	30	F	P	8 meses	2B	07/1/97	Involução tímica
3	BAA	692681	18	F	P	1 ano	2B	15/1/97	Involução tímica
4	RCJF	1105934	26	F	B	1 ano	2A	14/2/97	Hiperplasia tímica
5	SMS	3231936	16	F	B	11 meses	2B	14/3/97	Involução tímica

N-número dos casos, Class -classificação de Osserman, Data-data da cirurgia, Histo-histopatologia

O longo período de intervalo entre o primeiro caso e os demais é explicado pelo simples fato de que neste período não tivemos casos que se enquadrassem para esta nova técnica cirúrgica (excluímos pacientes miastênicos com timomas ou pacientes miastênicos tipo 4 de Osserman).

Pré-operatório

Todos os pacientes foram submetidos à eletromiografia e os traçados mostraram diminuição progressiva da amplitude de contração a partir do terceiro estímulo, quando se utilizou uma estimulação de duas a três vezes por segundo durante três segundos, com uma voltagem de 4 a 15 mV (demonstrando um decremento > 10% na amplitude da resposta elétrica muscular), compatível com *miastenia gravis*.

Para estudo de associações com outras doenças imunológicas foram pesquisados níveis séricos de T3, T4 e TSH; células LE; fator antinuclear; fator anti-DNA e provas de atividade reumática (látex, proteína C reativa, Waaler-Rose, anti-estreptolisina, dosagem de ácido úrico e velocidade de hemossedimentação). Não foi possível realizar a dosagem de anticorpos anti-receptores de acetilcolina e de anticorpos anti-músculo estriado, pela inexistência destes exames nas instituições onde foram realizados o acompanhamento dos casos.

A telerradiografia de tórax na incidência pósterio-anterior e perfil esquerdo, juntamente com a tomografia computadorizada do tórax foi realizada em todos os casos para o estudo do mediastino. Com exceção do caso 1, onde a telerradiografia do tórax demonstrava uma hiperinsuflação dos pulmões e a tomografia computadorizada demonstrava um aumento da gordura pericárdica à esquerda com suspeita de um aumento do timo, em todos os outros casos estes exames foram normais.

Com relação às provas funcionais respiratórias, somente o caso 1 não conseguiu realizar a mesma, por dificuldades em controlar a *miastenia gravis*; em todos os outros, a espirometria foi realizada, sendo que no caso 2 a capacidade vital estava diminuída por síndrome restritiva (CV=2.16L-60.8%, CVF=1.74L-49% e VEF1=1.63L-53.6%), no caso 3 a capacidade vital estava reduzida por distúrbio obstrutivo acentuado (CV=2.11L-58.4%, CVF=2.11L-58.4% e VEF1=2.11L-54.3%) e nos demais casos a espirometria foi normal. No entanto, a cirurgia proposta não foi contra-indicada em nenhum deles. Com exceção do caso 1, todos os outros tiveram a medida do "peak flow" realizadas

pré-operatoriamente e tiveram os valores normais, já que estavam com a doença miastênica compensada.

Uma vez estabelecido o diagnóstico de *miastenia gravis*, os pacientes foram encaminhados, pelo Serviço de Neurologia, para serem submetidos à cirurgia. Em todos, foi realizada avaliação com exames pré-operatórios de rotina, como hemograma completo; glicose; uréia; creatinina; coagulograma; elementos anormais e sedimento urinário; parasitológico de fezes; classificação sanguínea; eletrocardiograma e avaliação de risco cirúrgico.

Com exceção do caso 1, todos os outros foram operados com a doença controlada, usando uma associação de anticolinesterásico (brometo de piridostigmina) e corticóide (prednisona) na seguinte dose: caso 2 - 240mg/dia e 20mg/dia; caso 3 - 120mg/dia e 50mg/dia; caso 4 - 240mg/dia e 40mg/dia; e caso 5 - 240mg/dia e 20mg/dia, respectivamente. O caso 1 só pode utilizar anticolinesterásico (brometo de piridostigmina - 240mg/dia), pois, além de ser hipertenso, era diabético.

Como preparo pré-operatório, todos foram submetidos a plasmaferese, da seguinte forma: nos casos 1 e 2 - três sessões com intervalo de 48 horas entre elas, sendo a última realizada na véspera da operação; nos casos 3 e 4 - somente uma sessão realizada na véspera da cirurgia e no caso 5 - duas sessões com intervalo de 24 horas, sendo a última realizada na véspera. Com exceção do caso 5, todas as plasmafereses foram realizadas pelo Serviço de Nefrologia da instituição correspondente, com um volume de troca de 40mL/Kg de peso com reposição feita, nos casos 1, 3 e 4, com 2/3 de Ringer Lactato, solução fisiológica a 0.9% e solução albuminosa (com solução fisiológica) a 4%, e, o restante, 1/3 do volume total, com plasma (reposição dos elementos da coagulação que são retirados também com a plasmaferese) e, no caso 2, a reposição foi realizada somente com plasma.

No caso 5, a plasmaferese foi realizada pelo Serviço de Hemoterapia do Hospital Clementino Fraga Filho, utilizando um processador (Haemonetics V50) que retirou um volume total de plasma correspondente a 2.5 volemias plasmáticas do paciente, em duas sessões, com reposição com solução fisiológica a 0.9% e solução albuminosa (com solução fisiológica) a 4%. A única complicação observada neste preparo foi no caso 2, onde a colocação do cateter de dupla luz via veia subclávia foi acompanhada

do de um pequeno pneumotórax (não necessitou de drenagem) e houve também infecção do cateter por *staphylococcus* (constatado por hemoculturas). Conseqüentemente, a cirurgia foi suspensa e o mesmo teve que fazer uso de oxacilina por cerca de 21 dias (com novas hemoculturas negativas). Neste caso realizou-se, também, um ecocardiograma, que foi normal.

Naquele paciente onde não se conseguia um controle da *miastenia gravis* pelos medicamentos (caso 1), a plasmaferese ofereceu uma boa melhora da sintomatologia e, desta forma, foi submetido ao procedimento cirúrgico. Este paciente, além de ser hipertenso e diabético, era idoso e o seu risco cirúrgico o liberava para a cirurgia com muitos cuidados com relação à fisioterapia respiratória e ao rigoroso controle dos níveis pressóricos e da glicemia. Conseqüentemente, permaneceu internado por cerca de 60 dias fazendo este preparo e tentando o melhor controle da *miastenia gravis*. Todos foram acompanhados pelo Setor da Fisioterapia Respiratória, pré-operatoriamente.

3. Método

No dia da operação, os pacientes não utilizaram anticolinesterásico e, em todos, foi analisado o tempo e atividade de protrombina, tempo parcial de tromboplastina, ambos colhidos na manhã da cirurgia para avaliação da coagulação devido à plasmaferese. Somente no caso 5 foram constatadas alterações nos valores destes exames e, então, foi administradas duas unidades de plasma fresco logo no início da operação, sem constatar nenhum aumento do sangramento durante e após a cirurgia.

Antibioticoterapia profilática foi utilizada em todos os pacientes (cefalosporina de 1ª geração - Cefalotina) uma hora antes da operação e, somente no caso 1, o antibiótico foi mantido por mais de 48 horas no pós-operatório. Naqueles que estavam fazendo uso de corticóides, a forma venosa correspondente desta droga foi administrada pré, per e no pós-operatório.

Na sala de operação, todos os pacientes foram monitorados com cardioscópio, pressão arterial média, diurese horária e oxicapnógrafo. Em todos, a reposição volêmica foi realizada por uma veia periférica no antebraço.

Todos os pacientes foram intubados com tubo endotraqueal de duplo-lúmen: tubo de Carlens, nos casos 1, 2, 3 e 4 e tubo de Robertshaw, no caso 5. Somente neste último caso não se utilizou qualquer

relaxante muscular, nos demais houve a necessidade de pequena dose de atracurium para realização da intubação. A seletividade dos tubos foi testada ocluindo e auscultando o tórax, tanto à direita como à esquerda, uma de cada vez. Atualmente, contamos com um aparelho de escopia na sala de operação para visualizar a posição do tubo seletivo.

A posição do paciente para a realização da cirurgia foi de decúbito dorsal horizontal com os braços abertos, com um "coxim" (circular, de cerca de 30cm de comprimento, com um diâmetro de 10 a 15cm, variável com o tamanho do tórax) colocado no meio da coluna, longitudinalmente, de modo a deixar o lado a ser operado mais elevado e permitir o revezamento desta elevação. Inicialmente, o hemitórax direito é abordado e, posteriormente, o hemitórax esquerdo.

3.1. Equipamento Utilizado

- a) Elevador de esterno que se encaixa na fúrcula esternal, regulável de forma que se possa adequar a elevação (especialmente construído para esta finalidade, por um de nós - HIGA C).
- b) Arco de metal, para encaixar o elevador de esterno.
- c) Câmera Dx - cam ntsc, modelo 20230120 da *Karl Storz Endoscopy - America* (Culver City, CA).
- d) Vídeo Monitor GP - CM 1450 Panasonic 20'.
- e) Fonte de luz fria para vídeo Xenon 175, modelo 20132020 da *Karl Storz Endoscopy - America* (Culver City, CA).
- f) Laparoscópio de fibraóptica rígido (Hopkins rod.) de 30cm com lente de 30 graus da *Karl Storz Endoscopy - América* (Culver City, CA).
- g) "Clipador" da *Karl Storz Endoscopy - America* (Culver City, CA).
- h) Trocartes (não é necessário ser valvulado), de 5 e de 10mm, de metal ou de plástico, curtos ou longos, estes últimos mais utilizados em pacientes com grande espessura de parede torácica.
- i) Instrumental de videolaparoscopia como tesoura, pinça de apreensão, aspirador e afastadores.
- j) Instrumental de cirurgia convencional como tesouras, afastadores, pinças hemostáticas curvas tipo Crille 5 1/2", foster e triangular de Duval.
- k) Uma caixa completa de material para a realização de uma estenotomia, a qual deve estar sempre na sala de operação, para qualquer eventualidade.

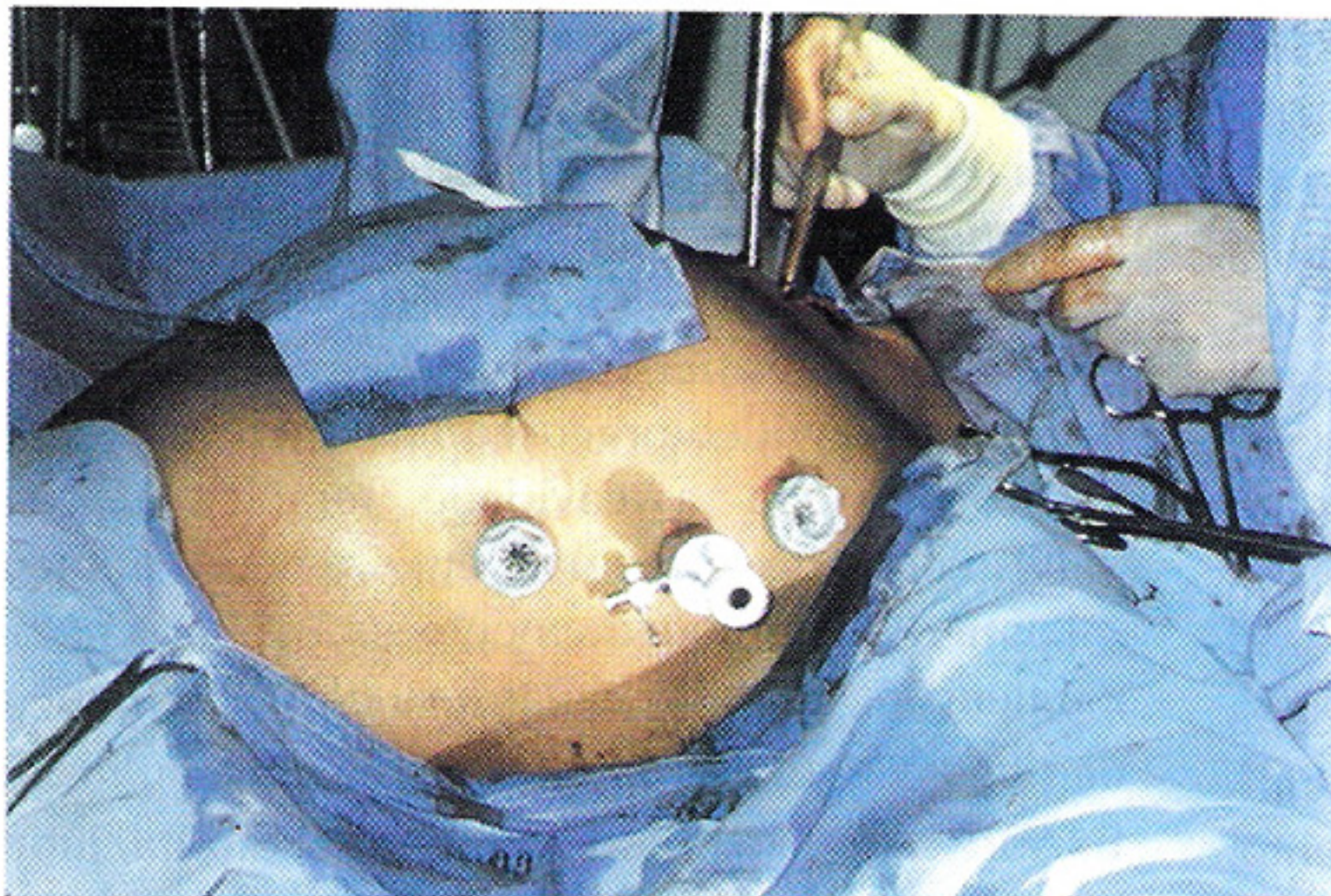


Foto 1 – Localização dos trocarter no hemitórax esquerdo para a videotoracoscopia e o elevador de esterno.

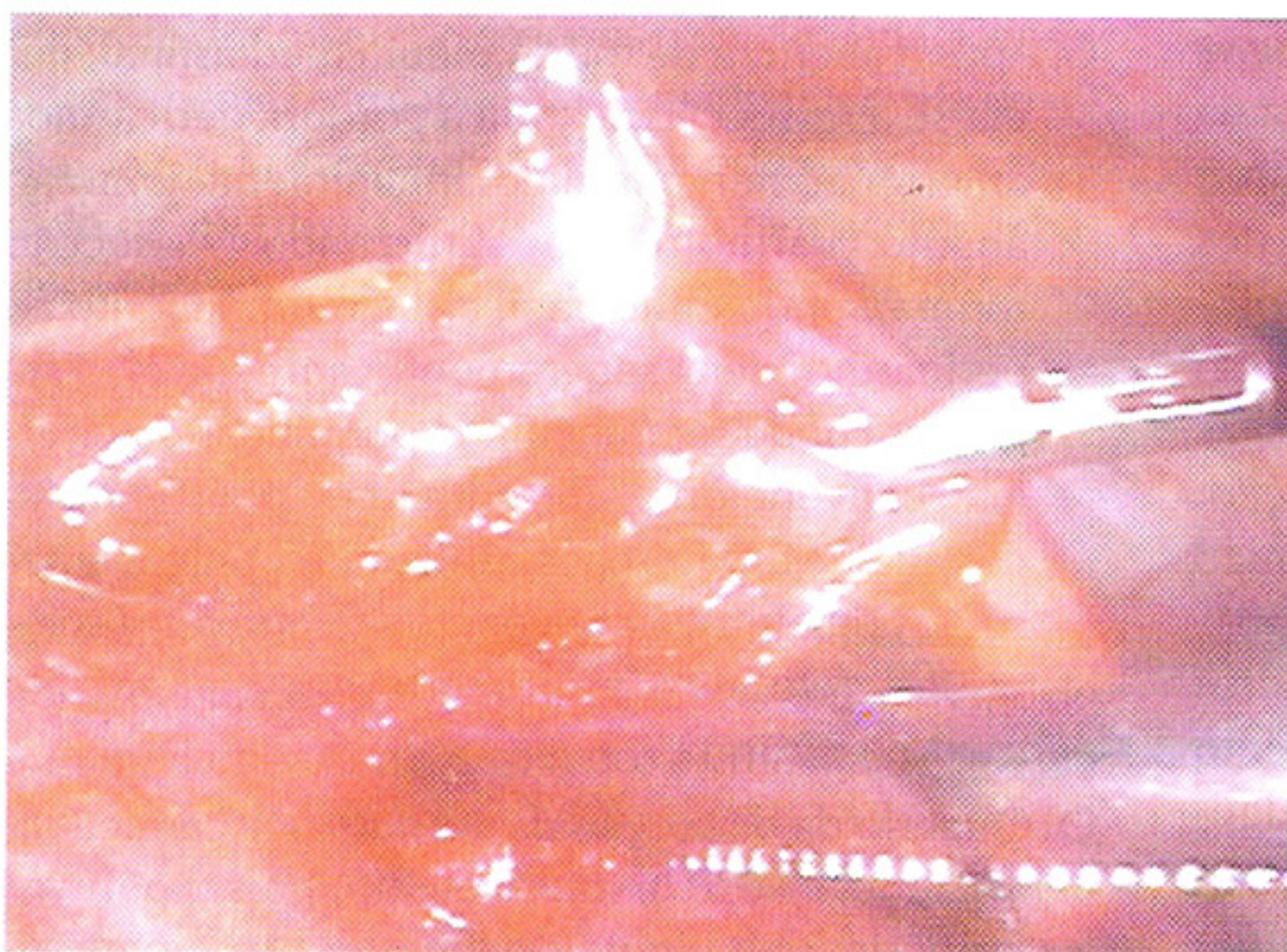


Foto 2 – Gordura pericárdica esquerda sendo tracionada e dissecção romba para a sua separação do pericárdio.

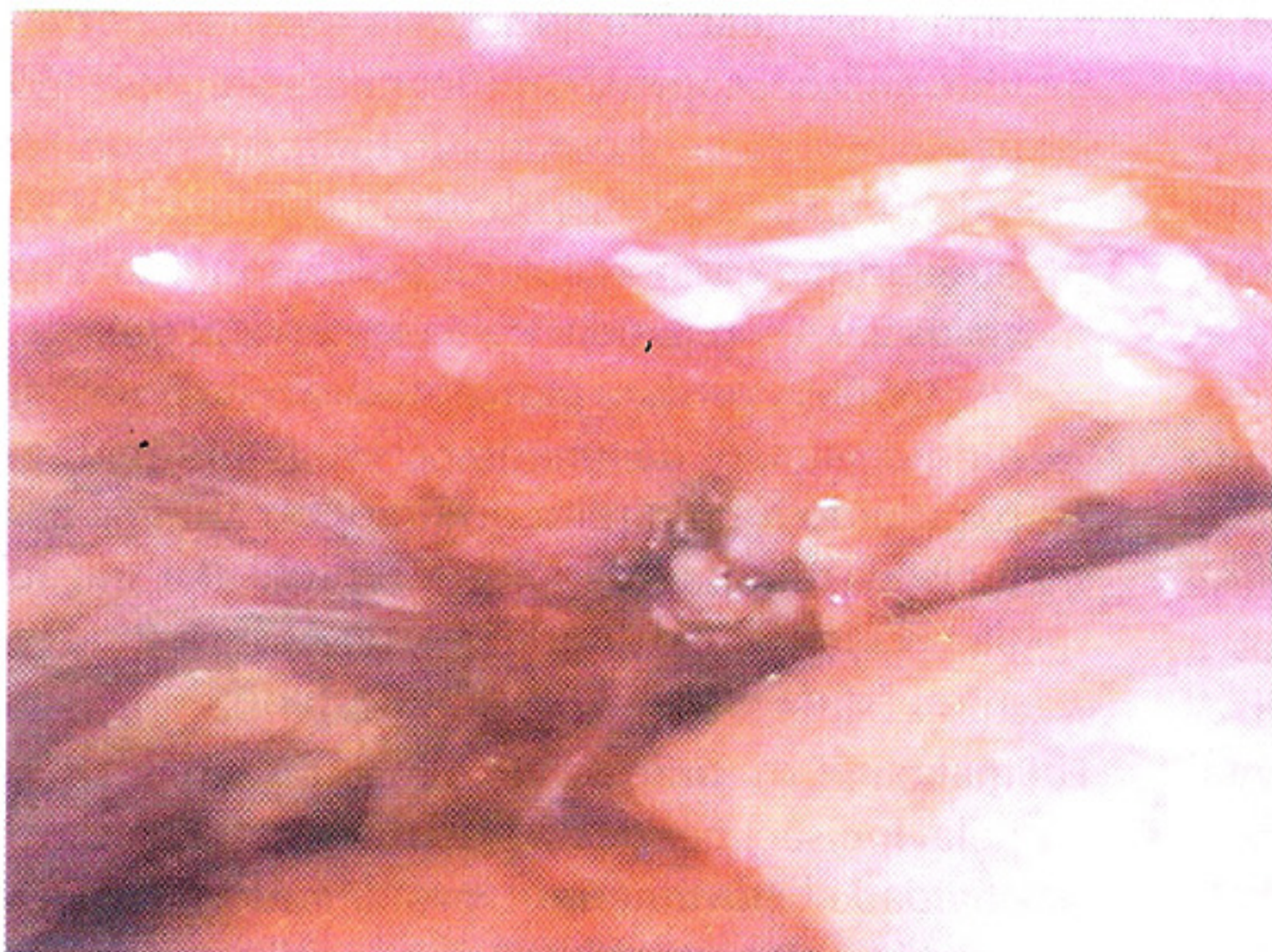


Foto 3 – Visão do mediastino anterior sem timo e sem gordura pericárdica pelo toracoscópio que foi introduzido através da incisão cervical.

espaço, sob visão toracoscópica e após a aspiração de secreções pelo tubo orotraqueal correspondente ao pulmão direito, reinicia-se sua ventilação.

A última etapa da cirurgia compreende a videotoracoscopia à esquerda, após induzir atelectasia deste pulmão, com as mesmas incisões correspondentes à cirurgia da direita (Foto 1). Desta forma, seguem-se as seguintes etapas:

- A. Inventário de toda a cavidade torácica esquerda, com visualização do nervo frênico esquerdo. Com a presença do coração deste lado, às vezes, torna-se mais trabalhosa a videotoracoscopia, sendo que no paciente 1 foi necessário a realização de uma minitoracotomia complementar (7cm de extensão no 5º espaço intercostal) para ressecção de volumosa gordura pericárdica.
- B. Como toda pleura mediastinal já se encontra parcial ou totalmente aberta, o tempo cirúrgico deste lado é quase sempre mais rápido. Isto ocorreu na nossa casuística em todos os casos, com exceção do paciente 1. Parte-se para a ressecção da gordura pericárdica, junto ao ângulo cardiofrênico. Neste lado, observa-se maior quantidade de gordura junto à entrada do nervo frênico no diafragma e procura-se não ressecá-la totalmente, pelo risco de lesão.
- C. Da mesma forma que, à direita, a gordura é tracionada e separada do pericárdio por dissecção romba (Foto 2). O mesmo cuidado deve ser tomado quando se inicia a ressecção do terço superior da gordura, que deve sempre auxiliar a ressecção via cervical do pólo inferior do lobo esquerdo do timo. Pela posição mais baixa do nervo laríngeo recorrente deste lado, deve-se evitar sua lesão ou trauma.
- D. E, finalmente, todo o lobo esquerdo do timo é retirado pela incisão cervical. A gordura pericárdica esquerda, assim como a direita, podem ser retiradas através das incisões da toracoscopia ou através da incisão cervical (junto ou separado do lobo esquerdo do timo). Uma visão final toracoscópica à esquerda deve ser

realizada à procura de gordura pericárdica ou tecido tímico residuais e também para uma revisão da hemostasia. Em seguida, coloca-se o dreno pela incisão do 5º espaço, sob visão toracoscópica.

Antes de voltar a ventilar o pulmão esquerdo, a câmara é sempre introduzida pela incisão cervical e com o auxílio do elevador de esterno é possível constatar mais uma vez toda a radicalidade da cirurgia até o ângulo cardiofrênico (Foto 3).

4. Resultados

Somente o paciente 1 necessitou de suporte ventilatório por cerca de 10 dias, sendo traqueostomizado no sétimo dia de pós-operatório, permanecendo 20 dias no centro de terapia intensiva. Neste período de pós-operatório, necessitou de mais duas sessões de plasmaferese e foi acrescentado corticóide. Somente no décimo dia de pós-operatório é que se conseguiu descontinuar o suporte ventilatório. Os drenos de tórax, neste caso, foram retirados, com três dias de pós-operatório. Houve desenvolvimento de derrame pleural à esquerda, onde foi puncionado cerca de 500mL de líquido seroso, no quinto dia de pós-operatório.

Todos os outros casos foram extubados ainda na sala de operação, permaneceram cerca de 24 horas em centro de terapia intensiva ou unidade intermediária. Os drenos foram retirados, em média, com dois dias de pós-operatório e o tempo de permanência hospitalar variou de quatro a cinco dias. Uma sessão de plasmaferese foi realizada, 24 horas após a operação, nos pacientes 3 e 4, por apresentarem dispnéia, embora de pequena intensidade, mas se optou por fazê-la de forma precoce como precaução.

Com relação à dor no pós-operatório, os pacientes 4 e 5 foram os que apresentaram maiores queixas. O paciente de número 4 se queixou muito de dor no local onde ficou posicionado o "coxim", porém relatou já apresentar dor em coluna torácica previamente à cirurgia. Houve fácil controle da dor, neste paciente, com analgésicos comuns e antiinflamatórios não hormonais, que foram mantidos regularmente nos primeiros dois dias do período pós-operatório. Este esquema de analgesia foi feito em todos os pacientes, juntamente com bloqueios com bupivacaína a 0.5% dos nervos intercostais correspondentes, feito bilateralmente, no final da operação (exceto no paciente de nº5). Acredita-se que como não foi feito o bloqueio anestésico no paciente 5, a queixa algica neste caso foi maior, principalmente no período de

pós-operatório imediato. Porém, o seu controle não foi difícil quando se iniciou o esquema regular de analgésicos comuns e antiinflamatórios não hormonais. Foi utilizado, também no paciente 3, analgesia pós-operatório peridural com bupivacaína, com boa resposta, mantida somente no pós-operatório imediato e no primeiro dia de pós-operatório.

Uma alteração observada nos pacientes 1, 2 e 3 foi a presença de uma disфонia leve, logo nos primeiros dias de pós-operatório, que progressivamente foi melhorando. Acredita-se que essa disфонia tenha sido decorrente da manipulação do nervo laríngeo recorrente à esquerda, uma vez que ele se situa numa posição mais baixa para contornar o arco da Aorta.

Em todos os pacientes houve o retorno de toda a medicação em sua dose plena (a mesma utilizada no pré-operatório), logo no primeiro dia de pós-operatório, sendo que, no paciente 1, o brometo de piridostigmina foi feito via sonda nasogástrica, triturado.

Ainda é muito precoce analisar os resultados da tímectomia como tratamento da *miastenia gravis* por esta nova técnica operatória. Porém, o acompanhamento, ainda que por um curto período, mostra uma boa resposta.

Desta forma:

- o paciente 1, com um ano de pós-operatório, fazia uso de 120mg/dia de brometo de piridostigmina (metade da dose pré-operatória) e apresentava queixas ainda de diplopia ao final do dia. Fez uso também de Mitelase 10mg, com melhor resposta. Atualmente, já com dois anos de pós-operatório, está sem qualquer medicação e se encontra assintomático, inclusive voltou a exercer sua profissão como médico ginecologista, realizando cirurgias ginecológicas.
- o paciente 2, com quatro meses de pós-operatório, faz uso de 180mg/dia de brometo de piridostigmina (antes fazia uso de 240mg/dia) e 20mg/dia de prednisona (a mesma dose pré-operatória) e relata boa melhora nas atividades do lar, comparando com antes da operação.
- o paciente 3, com três meses de pós-operatório, faz uso de 120mg/dia de brometo de piridostigmina (a mesma dose pré-operatória) e 40mg/dia de prednisona (antes fazia uso de 50mg/dia) e relata, também, boa melhora da força muscular, comparando com antes da operação, não sentindo mais a necessidade freqüente da medicação.

- o paciente 4, com dois meses de pós-operatório, faz uso de 180mg/dia de brometo de piridostigmina (antes fazia uso de 240mg/dia) e 30mg/dia de prednisona (antes fazia uso de 40 mg/dia) e relata uma excelente melhora da força muscular, proporcionando a realização de várias tarefas do lar.
- o paciente 5, com apenas 45 dias de pós-operatório, vem fazendo uso de brometo de piridostigmina, 1/4 da dose pré-operatória e de prednisona, 10mg/dia (antes fazia uso de 30mg/dia) com melhora da força muscular, não sentindo mais a necessidade constante da medicação.

Com relação aos achados anatomopatológicos das peças cirúrgicas ressecadas, observou-se que em dois casos (pacientes 1 e 5) foi encontrado tecido tímico na gordura pericárdica esquerda. No paciente 1 havia presença de grande quantidade de tecido tímico hiperplasiado e no paciente 5 havia mais uma "fragmentação" da porção inferior do lobo esquerdo da glândula junto à gordura pericárdica. Em todos os casos as peças cirúrgicas foram enviadas para anatomia patológica separadamente, com a identificação de timo, gordura pericárdica direita e esquerda.

5. Comentários

Das várias técnicas realizadas para a ressecção da glândula tímica, a que realmente proporciona a total radicalidade é a cirurgia proposta por Jaretzki (tímectomia "máxima" por cervicotomia e esternotomia mediana total) com excelentes resultados no controle da *miastenia gravis* (2). Desta forma, baseando-se na experiência deste cirurgião, foi proposta uma técnica alternativa objetivando esta radicalidade, porém sem a invasividade do acesso por esternotomia, com menos dor e menor risco de infecção no pós-operatório e, sem dúvida, melhor resultado estético: a tímectomia radical por videotoracoscopia bilateral associada a uma cervicotomia transversa.

Na revisão da literatura, encontramos um relato de uma técnica semelhante, com apenas algumas pequenas diferenças na colocação dos trocartes (3). Isso vem reforçar não a intenção da originalidade, mas que é possível a realização da tímectomia radical na *miastenia gravis* utilizando a cirurgia torácica vídeo-assistida. Os nossos achados de tempo de internação e de menos dor no período pós-operatório foram semelhantes quando comparados aos casos operados por Novelino e cols (3), o que vem reforçar as vantagens desta nova técnica.

Por se tratar de uma técnica ainda não muito bem estabelecida, foi dada preferência a casos de pacientes miastênicos, graus 2A ou 2B da classificação de Osserman modificada, ou seja, de aparecimento recente, sem timoma, ou outras patologias associadas e em indivíduos relativamente jovens (com exceção do caso 1).

Em busca da radicalidade da tímectomia, a cervicotomia se fez necessária para se explorar todos os possíveis locais de existência de tecido tímico ectópico, muito bem descrito por Jaretzki (2), sendo impossível no nosso ponto de vista, sua realização completa somente pela videotoracoscopia. Outra importância deste acesso seria na facilitação da dissecação dos pólos superiores do timo, seccionando os ligamentos tireotímicos direito e esquerdo bem junto à tireóide, certificando-se de que não foi deixado nenhum fragmento do timo nesta topografia. A visão da inserção deste ligamento junto aos pólos inferiores da tireóide é muito difícil pela videotoracoscopia, que teria que alcançar a região cervical para localizar este ligamento e sua inserção. Alguns autores realizam a tímectomia sem esta incisão cervical e relatam conseguir uma boa liberação dos pólos superiores até o pescoço por dissecação romba (4, 5, 6, 7, 8).

O acesso por videotoracoscopia para a ressecção somente da glândula tímica pode ser tanto pela direita, mais comum (4,5,7,8), quanto pela esquerda (9,10). Estas técnicas fazem a ressecção do timo e perdem a chance de ressecar a gordura mediastinal e pericárdica bilateralmente, locais de tecido tímico ectópico e que, de acordo com o estudo de Jaretzki, ocorre em 52% dos casos. Esta ressecção da gordura, que deve ser a nosso ver bilateral e anterior ao nervo frênico, é fácil de ser realizada, pois, uma vez no plano correto, a simples dissecação romba faz o descolamento da gordura da superfície pericárdica, com pouco sangramento, pela inexistência de vasos calibrosos nesta topografia.

A ressecção dos pólos inferiores do timo com uma tripla visão, uma transcervical e as outras videotoracoscópicas direita e esquerda, é de fundamental importância, pois dá a certeza da retirada completa e, se houver a "fragmentação" da glândula, esta pode ser ressecada sem problemas quando se retira o bloco da gordura pericárdica. Esta "fragmentação" ocorreu no último caso operado, onde parecia ser certa a retirada de todo o timo. Para a surpresa de todos, havia um segmento do pólo inferior esquerdo junto ao bloco de gordura

pericárdica esquerda. Este segmento foi retirado em seguida e, certamente, iria ser deixado, caso tivesse sido realizada somente uma videotoracoscopia direita sem a ressecção bilateral da gordura pericárdica. Assim, para facilitar ainda mais a ressecção, libera-se os pólos inferiores separadamente, isto é, o pólo inferior direito é liberado quando se faz a videotoracoscopia direita e o pólo inferior esquerdo, quando se faz a videotoracoscopia esquerda. Desta forma é muito mais confiável a radicalidade da timectomia. Em todos os cinco casos, o timo, a gordura pericárdica direita e, a gordura pericárdica esquerda foram enviadas, separadamente, para a anatomia patológica. A constatação da presença de tecido tímico na gordura pericárdica em dois pacientes de nossa casuística reforça os achados de Jaretzki (2) e justifica a realização da videotoracoscopia bilateral, uma vez que é impossível a ressecção completa e bilateral da gordura pericárdica por uma videotoracoscopia realizada em um só hemitórax.

A timectomia por videotoracoscopia segue os mesmos princípios da cirurgia convencional, como:

1. constante observação da integridade dos nervos frênicos direito e esquerdo, e dos nervos laríngeo recorrentes direito e esquerdo;
2. não abertura do pericárdio (evitando a síndrome pós-pericardiotomia);
3. tração cuidadosa da glândula para não ocorrer a temida avulsão da veia tímica da veia inominada, que certamente necessitará de abertura imediata do esterno e;
4. cuidado particular desta técnica seria na entrada de trocartes e de qualquer pinça dentro da cavidade torácica.

Nos três primeiros pacientes, observou-se uma pequena disфонia, sendo que apenas no segundo caso ainda persiste, com melhora. Houve extrema cautela na dissecação próxima aos nervos recorrente direito e esquerdo, principalmente este último, que tem uma posição mais inferior, nos últimos dois casos e houve sucesso em não se ocasionar qualquer alteração na voz.

Conseguiu-se diminuir bastante o tempo operatório desde o primeiro caso, que levou cerca de seis horas, até o último, que levou apenas três. As principais razões da demora, principalmente nos primeiros casos, foram a dificuldade de localizar bem os trocartes com freqüente colisão de pinças, com limitado movimento externo (dado pelo próprio arco de sustentação do elevador de esterno ou a

mesa de cirurgia e, principalmente, porque as pinças são muito longas, as mesmas da videolaparoscopia) e a hipoxemia freqüente com a ventilação seletiva, necessitando-se ventilar o pulmão colapsado, sendo obrigatória, por várias vezes, a interrupção da operação. Somente a partir do terceiro paciente é que se conseguiu localizar melhor os trocartes, colocados bem mais anteriormente, ficando mais distantes da mesa cirúrgica e mais próximas, internamente, do mediastino anterior. A presença do arco de sustentação do elevador de esterno junto à mesa cirúrgica limitando a movimentação das pinças e da câmera foi recentemente substituída por um arco mais amplo, com pontos de apoio colocados mais distantes da mesa cirúrgica, com boa melhora da mobilidade externa das pinças e, principalmente, da câmera. A dificuldade de ventilação com pulmão único foi muitas vezes contornada instalando-se a pressão positiva contínua em vias aéreas, mantendo um fluxo contínuo de oxigênio no pulmão colapsado. Porém, várias vezes a pressão positiva contínua em vias aéreas tinha que ser interrompida, pois o pulmão se tornava insufinado, dificultando a cirurgia.

Como o tubo de Carlens, de ventilação seletiva, apresenta um esporão que repousa na carina quando em posição correta, parece ser mais fácil o seu posicionamento. Porém, sendo mais "grosseiro", obriga o anestesista a utilizar um relaxante muscular na intubação, sem problemas para os casos apresentados, visto que foram todos preparados com plasmaferese. Já o tubo de Robertshaw (utilizado no paciente 5), sem o esporão, sendo mais fino, não necessita muito de relaxamento muscular. Seu posicionamento, entretanto, às vezes é difícil, necessitando de uma broncofibroscopia para sua inserção correta.

Atualmente, com esta técnica mais estabelecida (equipe mais treinada para a cirurgia conjunta e redução do tempo operatório) com certeza poderá ser indicada nos pacientes mais idosos, com maior duração da doença e com doenças mais graves, com classificação de Osseman modificada grau 3 ou até grau 4 e naqueles que apresentam uma gordura pericárdica muito aumentada de tamanho (às vezes, com necessidade de minitoracotomia como no paciente 1). Finalmente, pode ser indicada para ressecção de pequenos timomas não invasivos, como já foi realizado em outras instituições (4,5,6,7,9,10,11,12).

A plasmaferese foi de grande auxílio na condução destes pacientes no pós-operatório, sendo esta

a técnica de escolha no preparo dos pacientes miastênicos que apresentam um comprometimento dos músculos com inervação bulbar (deglutição e respiração).

Analisando o pós-operatório dos casos, não foi encontrado, em nenhum deles, queixa algica por compressão dos nervos intercostais pela manipulação dos trocartes durante a cirurgia. Esta complicação que pode ser comum pós-videotoracoscopia (13,14,15,16), não ocorreu nos casos apresentados, provavelmente, porque a entrada dos trocartes se faz mais anteriormente, onde o espaço intercostal é mais amplo que posteriormente.

A presença de drenagem bilateral (utilizaram-se drenos 28 a 30 FR) não agravou, em nenhum deles, a dor e todos foram retirados, precocemente, entre o segundo e o terceiro dia de pós-operatório. Para analgesia foi utilizado, além dos analgésicos comuns e antiinflamatórios não hormonais, o bloqueio dos nervos intercostais com Bupivacaína a 0.5%, feito no final da operação, bilateralmente (exceto no paciente 5). Houve com isto uma mobilização muito precoce dos pacientes sem necessidade de suporte ventilatório e com uma menor permanência hospitalar (exceto no paciente 1, que, além de ser portador de uma *miastenia gravis* grau 3, apresentava doença pulmonar obstrutiva crônica).

A complicação que mais foi encontrada na Timectomia "Máxima" de Jaretzki foi a infecção (empiema e osteomielite de esterno) (17) e que nesta nova técnica poderá ser reduzida pela não abertura do esterno e por não se tratar de uma cirurgia de campo exposto sem contato direto das estruturas com as mãos dos cirurgiões.

Finalmente, usufruindo dos avanços da tecnologia, há como oferecer aos pacientes uma técnica alternativa para a realização da timectomia radical com um bom resultado estético, principalmente quando a maior parte dos pacientes miastênicos é do sexo feminino e jovem. Em todos os pacientes operados foi informada, detalhadamente, a nova técnica e alguns assistiram previamente a uma fita de vídeo. Todos sabiam da possibilidade de converter a videotoracoscopia para uma esternotomia, caso não se conseguisse realizar a ressecção ou houvesse alguma complicação.

Certamente, sempre que se utiliza uma nova técnica, haverá discussões e só o tempo mostrará os verdadeiros resultados, principalmente na *miastenia gravis*, onde os pacientes devem ser

acompanhados por mais de 10 anos, inclusive com possibilidade de recaídas. Logo, não há a intenção, neste trabalho, de analisar os resultados definitivos devido à reduzida casuística (atualmente contamos com um total de 11 casos operados) e a recente realização das operações, mas se objetiva metodizar esta nova técnica que se acredita ser de fácil execução e de custo aceitável.

6. Conclusão

É possível a realização da timectomia "máxima" por combinação de cervicotomia com cirurgia torácica vídeo-assistida bilateral, nos mesmos moldes daquela realizada por esternotomia total, desde que sejam seguidas as normas de metodização aqui descritas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1-Higa C, Nunes RA, Saito EH, et al. Timectomia "Máxima" para Miastenia Grave. *Pulmão RJ* 1997; 6 (1): 34-40.
- 2-Jaretzki III A, Wolff M. "Maximal" Thymectomy for Myasthenia Gravis. *Surgical Anatomy and Operative Technique. J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 96: 711-716.
- 3-Novellino L, Longoni M, Spinelli L, et al. "Extended" Thymectomy, without Sternotomy, Performed by Cervicotomy and Thoracoscopic Technique in the Treatment of Myasthenia Gravis. *Int Surg* 1994; 79: 378-381.
- 4-Acuíff TE. Thoracoscopy for mediastinal masses and thymectomy. In: Brown WT (Ed.) *Atlas of Video-Assisted Thoracic Surgery*. Philadelphia: WB Saunders, 1994; 245-249.
- 5-Landreneau RJ, Mack MJ, Hazelrig SR, et al. Video-Assisted Thoracic Surgery: Basic Technical Concepts and Intercostal Approach Strategies. *Ann Thorac. Surg* 1992; 54: 800-807.
- 6-Naunheim KS. Mediastinal Masses. In: Kaiser LR, Daniel TM (Eds.) *Thoracoscopic Surgery*, 1 st ed. Boston: Little Brown, 1993; 163-165.
- 7-Sugarbaker DJ. Thoracoscopy in the Management of Anterior Mediastinal Masses. *Ann Thorac Surg* 1993; 56: 653-656.
- 8-Yim APC, Kay RLC, Ho JKS. Video-Assisted Thoracoscopic Thymectomy for Myasthenia Gravis. *Chest* 1995; 108: 1440-1443.
- 9-Kaiser LR. Video-Assisted Thoracic Surgery. Current State of the Art. *Ann Surg* 1994; 220 (6): 720-734.

- 10-Kaiser LR, Shrager JB. Video-Assisted Thoracic Surgery: The Current State of the Art. *Am J Respir Dis* 1995; 165: 1111-1117.
- 11-Kaiser LR. Thoracoscopic Resection of Mediastinal Tumor and the Thymus. In: Ferrgusson MK (Ed.) *Techniques of Mediastinal Surgery*. Philadelphia: WB Saunders, Chest Surgery Clinics of North America 1996 Feb; 41-52.
- 12-Landreneau RJ, Dowling RD, Castillo WM. Thoracoscopic Resection of an Anterior Mediastinal Tumor. *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 142.
- 13-Lewis RJ, Caccavale RJ, Sisler GE, et al. One Hundred Consecutive Patients Undergoing Video-Assisted Thoracic Operations. *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 421-426.
- 14-Liu HP, Lin PJ, Chang JP, et al. Video-Assisted Thoracic Surgery. Manipulation Without trocar in 112 Consecutive Procedures. *Chest* 1993; 104: 1452-1454.
- 15-Mulder DS. Pain Management Principles and Anesthesia Techniques for Thoracoscopy. *Ann Thorac Surg* 1993; 56: 630-632.
- 16-Richardson J, Sabanathan S. Pain Management in Video Assisted Thoracic Surgery: Evaluation of Localised Partial Rib Resection. A new technique. *J Cardiovasc Surg* 1995; 36: 505-509.
- 17-Jaretzki III A, Penn AS, Younger DS, et al. "Maximal"Thymectomy for Myasthenia Gravis. Results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 95 (5): 747-757.

O que é absoluto, o mundo reconhece.

AMOXIL[®]
AMOXICILINA



Amoxicilina
1ª escolha da literatura médica mundial⁽¹⁾

Nova apresentação:
Suspensão 500 mg
com 150 ml

- Fácil de preparar
- Atende as necessidades de tratamento



delicioso
sabor
tutti-frutti

Exclusiva tempo
cápsula proof



Prescrição mundial para amigdalites e faringites

COMPOSIÇÃO: Suspensão oral: amoxicilina 125 mg, 250 mg e 500 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 - 5 ml de 8 em 8 horas; de 3 a 12 anos 250 mg/5 ml - 5 ml de 8 em 8 horas; adultos 500 mg/5 ml - 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, rickettsias 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: 125 mg com 80 ml e 150 ml, 250 mg com 150 ml e 500 mg com 150 ml. Cápsulas: embalagens com 15 e 21 cápsulas de 500 mg. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Referências Bibliográficas 1. Sanford guide, 1997 - Pág. 7 2. Close up. Out./1997 - JIC.

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 0800-253388

Avaliação Funcional Respiratória após Cirurgia da Gaiola no Mesotelioma Maligno de Pleura

Rogério Rufino (1), Rodolfo Acatauassú Nunes (2), Cláudio Higa (3), José Manoel Jansen (4), Eduardo Haruo Saito (5), Rômulo Ribeiro do Amaral (6), Istvan Pal Urmengi (6), Gustavo Freitas Nobre (7), Wagner Malheiros (7), Márcio Júdice (7), Alexandre Rossini (8)

RESUMO

Os autores relatam um caso de mesotelioma pleural maligno tratado com cirurgia radical. O artigo discute a importância da prova função pulmonar pré e pós-operatória.

ABSTRACT

The authors describe a case of malignant mesothelioma that received treatment with radical surgery. The article discuss the importance of preoperative pulmonary function test.

Palavra-Chave: Mesotelioma maligno

Key-Word: Malignant mesothelioma

Pulmão-RJ 1998; 7 (2): 141-146.

Introdução

Mulher de 47 anos, branca, professora, natural do Rio de Janeiro, referindo início do quadro clínico, em março de 1997, quando começou apresentar dispnéia aos médios esforços, posteriormente associada a tosse seca. Em junho, o quadro dispnéico evoluiu para os mínimos esforços. Procurou, então, auxílio médico que diagnosticou opacidade completa do hemitórax direito por provável derrame pleural. Sendo realiza-

da toracocentese e biópsia pleural, com drenagem de 6 litros de líquido sero-sangüinolento. A partir deste procedimento, iniciou dor torácica direita, de forte intensidade, não relacionada à respiração, que permaneceu até a internação, em julho. Referiu perda de 6 Kg nesse período e rouquidão transitória há 1 mês.

Era diabética não-insulino dependente controlada com hipoglicemiante oral e também era portadora de hipertensão arterial sem tratamento farmacológico.

1. Professor Assistente de Pneumologia e Tisiologia da FCM/UERJ. Chefe do Setor de Provas de Função Respiratória do HUPE.
2. Professor Adjunto de Cirurgia Geral, Setor Torácico do FCM/UERJ.
3. Professor Assistente de Cirurgia Geral, Setor Torácico do FCM/UERJ. Coordenador do Serviço de Cirurgia de Tórax do HUPE.
4. Professor Titular de Pneumologia e Tisiologia da FCM/UERJ.
5. Professor Substituto de Cirurgia Geral, Setor Torácico do FCM/UERJ. Cirurgião de Tórax do Instituto de Doenças do Tórax.
6. Residentes da Cirurgia de Tórax do HUPE.
7. Residentes do Serviço de Pneumologia e Tisiologia do HUPE.
8. Residente do Serviço de Anatomia Patológica do HUPE.

Trabalho realizado com o serviço de Pneumologia e Tisiologia, setor de Cirurgia Torácica do serviço de Cirurgia Geral do HUPE/UERJ e serviço de Anatomia Patológica da FCM/UERJ.

Endereço para Correspondência: Rua Mário Pederneras, 10/121. Humaitá. Rio de Janeiro. CEP 22261-020. E-mail: ruffino@domain.com.br

Artigo recebido para publicação em 20/05/1998 e aceito em 22/05/1998, após revisão.

Realizou várias cirurgias: três cesarianas, colecistectomia e plástica do abdomen há 7 anos. A sua história familiar era rica em doenças neoplásicas: avô falecido de câncer cervical; avó, de câncer gástrico; um tio, de câncer de esôfago e outro tio, de câncer de ósseo. Havia, também, uma prima com leucemia. Socialmente, era tabagista de 3 maços por dia, durante 20 anos.

Ao exame físico, estava hipertensa (180/100 mmHg), taquipnéica (22 irpm), taquicárdica (108 bpm) e sem febre (36,5°C). No exame do aparelho respiratório, apresentava diminuição da elasticidade e expansibilidade à direita. FTV e MV diminuídos em 1/3 médio e abolidos nas bases. A percussão era maciça nos 2/3 inferiores à direita. Não havia evidências clínicas de linfadenopatia cervical e periférica, e o exame do aparelho neurológico, cardíaco, vascular e abdominal eram condizentes com a normalidade.

Para o esclarecimento diagnóstico, realizou biópsias pleurais, novamente com a agulha de Cope, que demonstrou células mesoteliais hiperplásicas, ausência de células malignas no líquido sero-hemorrágico, e a bioquímica com glicose 276 mg% e LDH 1220 UI. Não houve crescimento de microorganismos. Os exames laboratoriais sangüíneos demonstravam glicose de 231 mg%, hematócrito de 43,9%, hemoglobina 14,5 g/dL, plaquetas 270.000/mm³, uréia 21mg/dL, creatinina 0,7mg/dL, TAP 86%, TGO 32 UI e TGP 48 UI. O exame de urina estava normal, o eletrocardiograma apresentava alterações difusas da repolarização e o ecocardiograma, redução do relaxamento do ventrículo esquerdo e derrame e leve espessamento pericárdico. Após o procedimento, foram feitos RX e TC de tórax (figuras 1, 2, 3 e 4). Depois disto, realizou-se nova biópsia pleural para o esclarecimento diagnóstico, esta agora, a céu aberto. O resultado foi

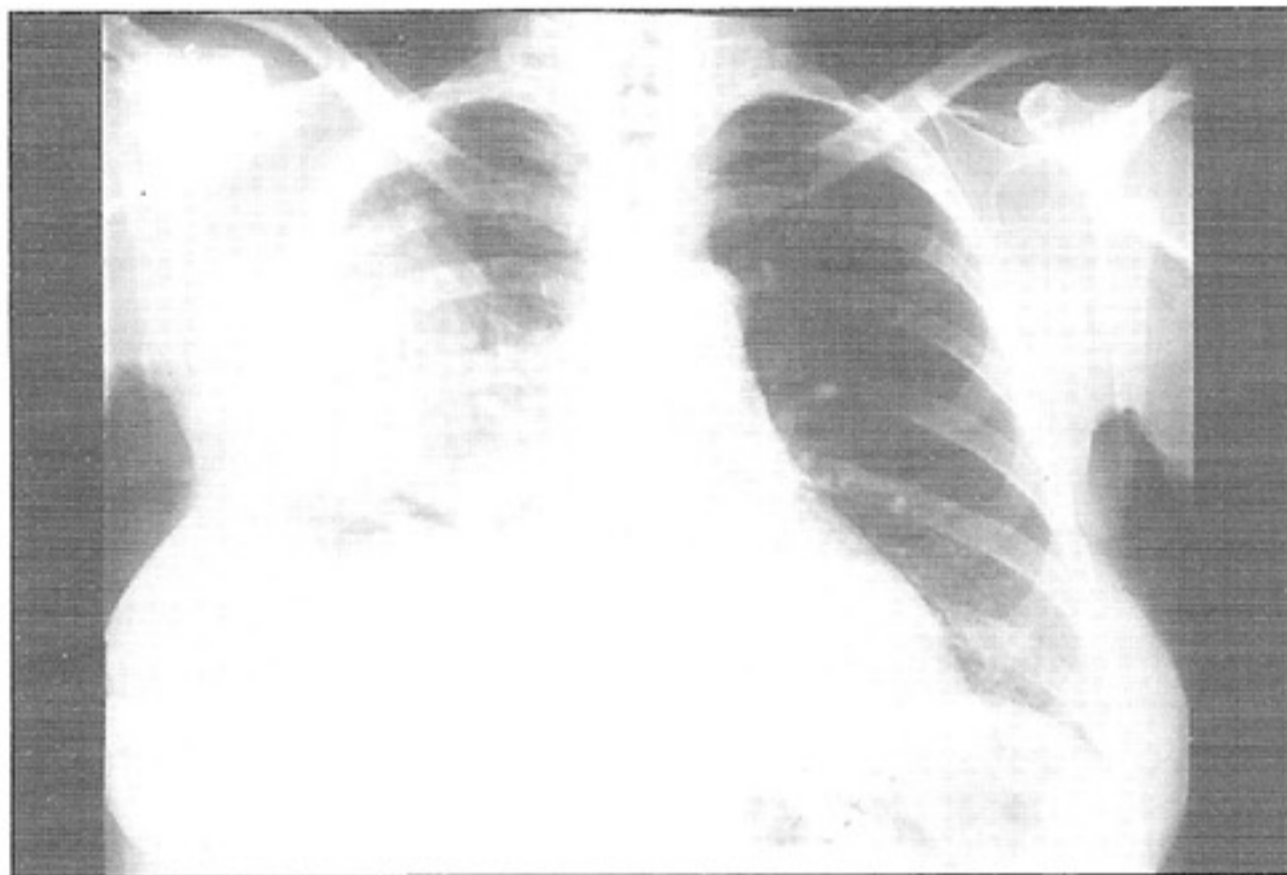


Figura 1 - Radiografia de Tórax em PA com velamento do seio costofrênico e condensação homogênea justapleural à direita



Figura 2. Radiografia de tórax de perfil com imagem de condensação posterior ("em barriga de grávida") e derrame pleural direito.

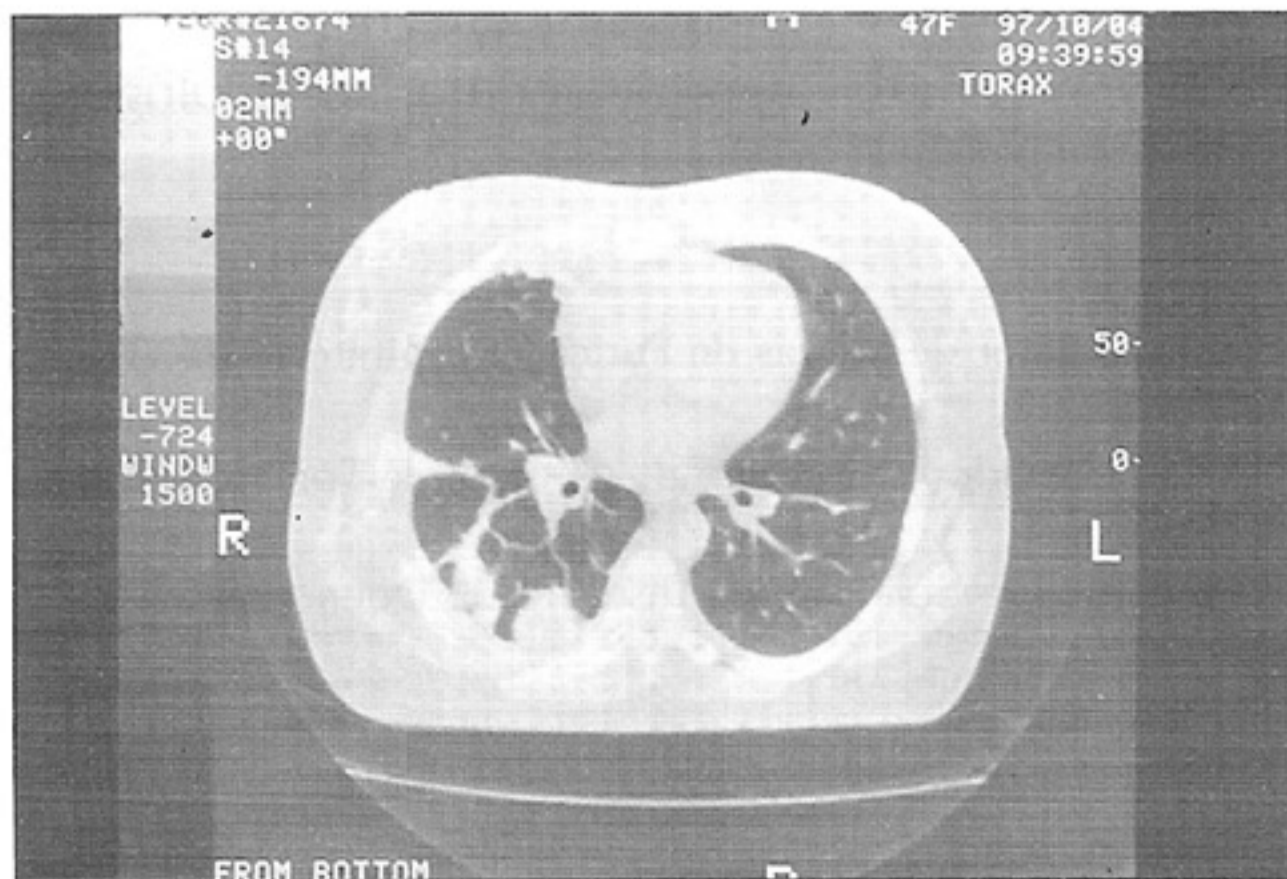


Figura 3. Tomografia de tórax com nodulações pleurais à direita (imagem em "escalope").

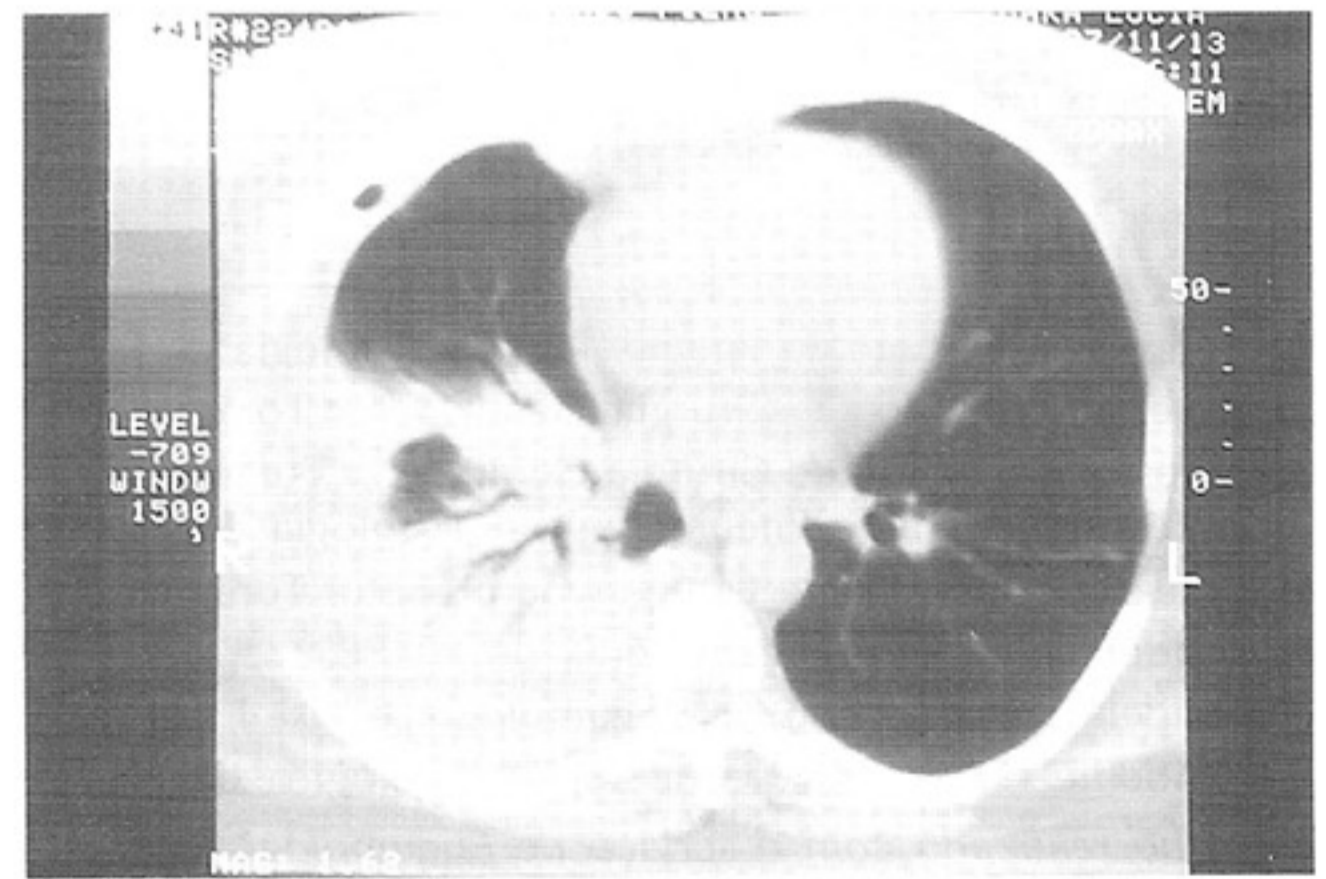


Figura 4. Tomografia de tórax com aerobroncograma proveniente do encarceramento pulmonar direito, além do derrame pleural.

de neoplasia pleural de possível origem mesenquimal. Após este laudo, foram realizados outros exames para estadiamento como: broncoscopia, ultra-sonografia, tomografia computadorizada do abdomen. Foi concluído que a doença estava alocada no hemitórax direito, sem metástases ou comprometimento extra-pleural, sendo classificada no Estágio I da classificação de Butchart e colaboradores (1), modificada por Sugarbaker e colaboradores (2).

Na prova de função pulmonar havia distúrbio ventilatório restritivo acentuado, precisando de outros exames para complementar a liberação cirúrgica, como a cintilografia perfusional quantitativa e a capacidade de difusão pulmonar (quadro 1). Apesar do alto risco de desenvolvimento de insuficiência respiratória aguda no pós-operatório imediato, foi liberada para cirurgia de pleuropneumectomia.

A cirurgia somente conseguiu ser plenamente realizada, após dois tempos cirúrgicos distintos. No primeiro tempo cirúrgico, se confirmou o diagnóstico de neoplasia mesenquimal, mesotelioma pleural maligno, e foi tentada a realização da terapêutica cirúrgica radical, com pleuropneumectomia direita associada à ressecção diafragmática direita e a pericardiectomia. Não foi possível esta conclusão cirúrgica, por causa da instabilidade hemodinâmica promovida pelo grande sangramento proveniente do descolamento do plano extra-pleural. A paciente permaneceu na UTI e, depois, na enfermaria até a segunda cirurgia, 15 dias após. Nesta, foi realizada a ressecção extra-músculo periostal associada a pleuropneumectomia direita com ressecção do hemidiafragma e pericárdica parcial. Permaneceu em ventilação mecânica por 12 horas na UTI, e obteve alta hospitalar, após 7 dias, com orientações de

complementar o tratamento cirúrgico, através de quimioterapia e radioterapia.

Comentários

O mesotelioma maligno foi primeiramente descrito em 1797, por Lieutand, e a sua relação com a poeira contendo asbesto descrita por Wagner, em 1960, com base no estudo de 33 casos. Este é a neoplasia primária mais comum na pleura. Ocorre em pessoas entre a 5ª e 7ª décadas de vida, sendo mais freqüentes em homens, 3 a 4 vezes, do que nas mulheres. Clinicamente, se manifesta por dispnéia (60 a 70%) e dor torácica (20 %) com característica contínua, piorando à noite, pela invasão da parede torácica (nervo intercostal, músculo e osso). A dispnéia ocorre devido à síndrome restritiva, provocada pelo derrame pleural ou pelo encarceramento pulmonar proveniente da expansão neoplásica. Outros achados como a ocorrência de osteoartropatia hipertrófica e hipoglicemia estão relacionados, preferencialmente, ao mesotelioma pleural benigno (subtipo histológico fibroso). A tromboflebite migratória, anemia hemolítica, trombocitose e hipercalcemia (produção de PTH-like) também podem existir (3, 4, 5).

A manifestação radiológica mais comum é o derrame pleural, em torno de 75% dos casos. Os subtipos histológicos do mesotelioma maligno, epitelial (mais freqüente -50 a 60%), sarcomatoso e bifásico ou misto, podem apresentar diferenciação na radiografia de tórax. O subtipo epitelial apresenta volumoso derrame pleural e comprometimento hilar. No subtipo sarcomatoso o derrame pleural é de menor volume, porém as lesões pleurais (nódulos ou massas), a disseminação por contigüidade e hemática são mais freqüentes. Pode ter placas pleurais em até

Quadro 1. Prova de Função Respiratória

	Pré-broncodilatador	Pós-400 µm de salbutamol spray
CVF	1.54 L (46,8%)	1.52 L (46.2%)
VEF1	1.20 L (44 %)	1.25 L (45.8%)
VVM	44.5 L/min (44%)	46.1 L/min (46.1%)
Índ.de Tiffeneau	78.3 %	81.9%
PaO2	86 mmHg	
PaCO2	32 mmHg	
saturação de O2	97 %	
DLCO		48%

30% e, raramente, há infiltrado intersticial basal sugestivo de asbestose (menos de 20%). A tomografia de tórax é imprescindível, porque permite identificar a invasibilidade da neoplasia pleural na parede torácica, estruturas mediastinais e infradiafragmáticas. A ressonância magnética coronal demonstra com maior nitidez a progressão da doença através do diafragma (6, 7).

O estudo do líquido pleural pode auxiliar no diagnóstico: exsudato rico em proteínas, LDH elevada (superiores aos dos tumores pleurais metastáticos), líquido bastante viscoso (aumento do ácido hialurônico), mesoteliase reativa ou presença de células neoplásicas (difícil diferenciação com adenocarcinoma metastático), hialuronidase maior que 75mg (sensibilidade 56% com especificidade 100%) e a alta concentração de interleucina 6 (associada a manifestações sistêmicas de febre, caquexia e trombocitose) podem ser vistos.

O diagnóstico definitivo, na maioria dos casos, é através da biópsia pleural, de preferência à céu aberto (sensibilidade de 90%). Isto se deve à baixa sensibilidade conseguida através da agulha de Cope (20%) e a possibilidade de disseminação para a parede torácica, que pode ocorrer durante esta técnica. O material da biópsia pode ser analisado pela histologia, histoquímica, microscopia eletrônica (padrão ouro) e imunohistoquímica. (Quadro 2) (8, 9).

O prognóstico do mesotelioma depende diretamente do estadiamento (atualmente utiliza o do Grupo de Interesse Internacional de Mesotelioma, no qual se baseia na extensão da doença e no comprometimento linfonodal), da idade (> 65 anos), do

subtipo histológico (sarcomatoso ou misto), no aparecimento de febre sem esclarecimento (origem desconhecida) e da trombocitose sangüínea (10).

A paciente não possuía história ocupacional para exposição de asbesto. Normalmente, consegue-se determinar uma relação com exposição com asbesto em até 70%. Outros fatores predisponentes ao mesotelioma são a radioterapia, uso de dióxido de tório intrapleural, inalação de silicatos (erionite ou zeolite) e a ausência da enzima glutatônica-S-transferase M1 (10).

O primeiro grande desafio deste caso, foi a liberação da cirurgia, sob o aspecto funcional. Com o VEF1 pré-operatório igual a 1.20 L (44%) e a cintilografia demonstrando 33% de perfusão à direita, havia risco cirúrgico acima do aceitável. Isto significava 400mL de VEF1 à direita e 800 ml à esquerda, quando analisados conjuntamente com a cintilografia. Todavia, existiam dados da troca gasosa como a PaCO₂ e a PaO₂, além da capacidade de difusão ao monóxido de carbono (D_LCO) que permitiam a cirurgia. Na literatura, com valores da D_LCO acima de 40%, há possibilidade de cirurgia pulmonar amputativa, mas o risco de complicações, como atelectasias, pneumonias, hipoxemias, hipertensão arterial pulmonar severa e *cor pulmonale* agudo, que evidentemente, aumentam com valores mais baixos, o que ficou confirmado no pós-operatório imediato, pela necessidade de manutenção da utilização de respirador artificial nas primeiras 24 horas. Depois deste período, com reestruturação do novo modelo da relação ventilação-perfusão pulmonar, procedeu-se à retirada do respirador. Um mês após a cirurgia, efetuou-

Quadro 2. Métodos de diagnóstico diferencial do mesotelioma para o adenocarcinoma

	Mesotelioma	Adenocarcinoma
Histologia	sarcomatoso- células fusiformes que mimetizam outros tumores mesenquimais	
Histoquímica	(fibrosarcoma e leiomiosarcomas) Coloração pelo ferro coloidal ou azul de Alcian - devido a presença do ácido hialurônico	Coloração pelo PAS fortemente positivo
Microscopia eletrônica	epitelial- células longas e finas, proeminentes desmossomas e numerosos tonofilamentos. Relação comprimento/diâmetro das vilosidades maior que 15.	Microvilosidades curtas e espessas com alta concentração na superfície apical.
Imunohistoquímica	WT-1	CEA, LEU-M1, B72.3

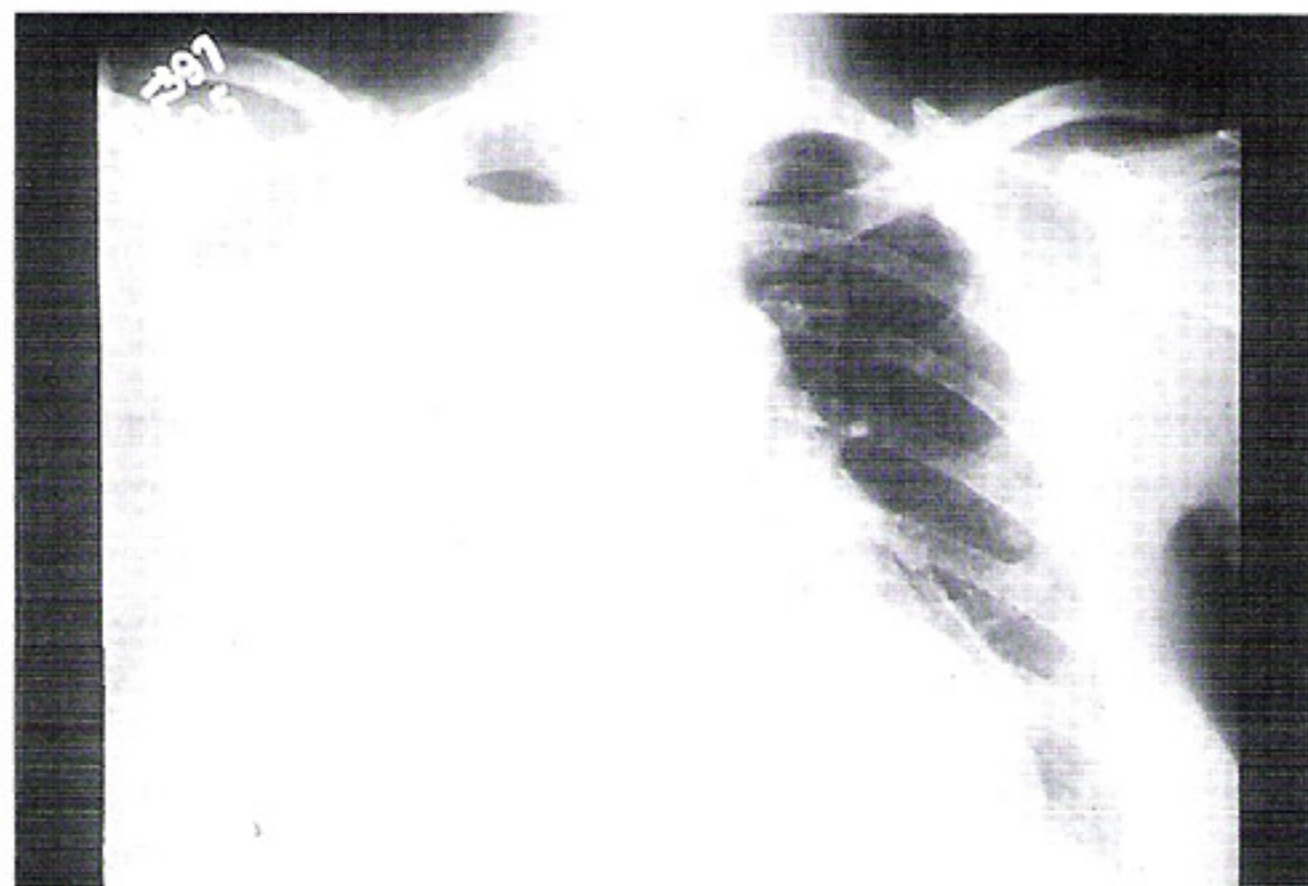


Figura 5

Radiografia de tórax após 1 mês da cirurgia, com pequeno nível hidro-aéreo no ápice direito, pneumopericárdico e opacidade do restante do hemitórax direito.

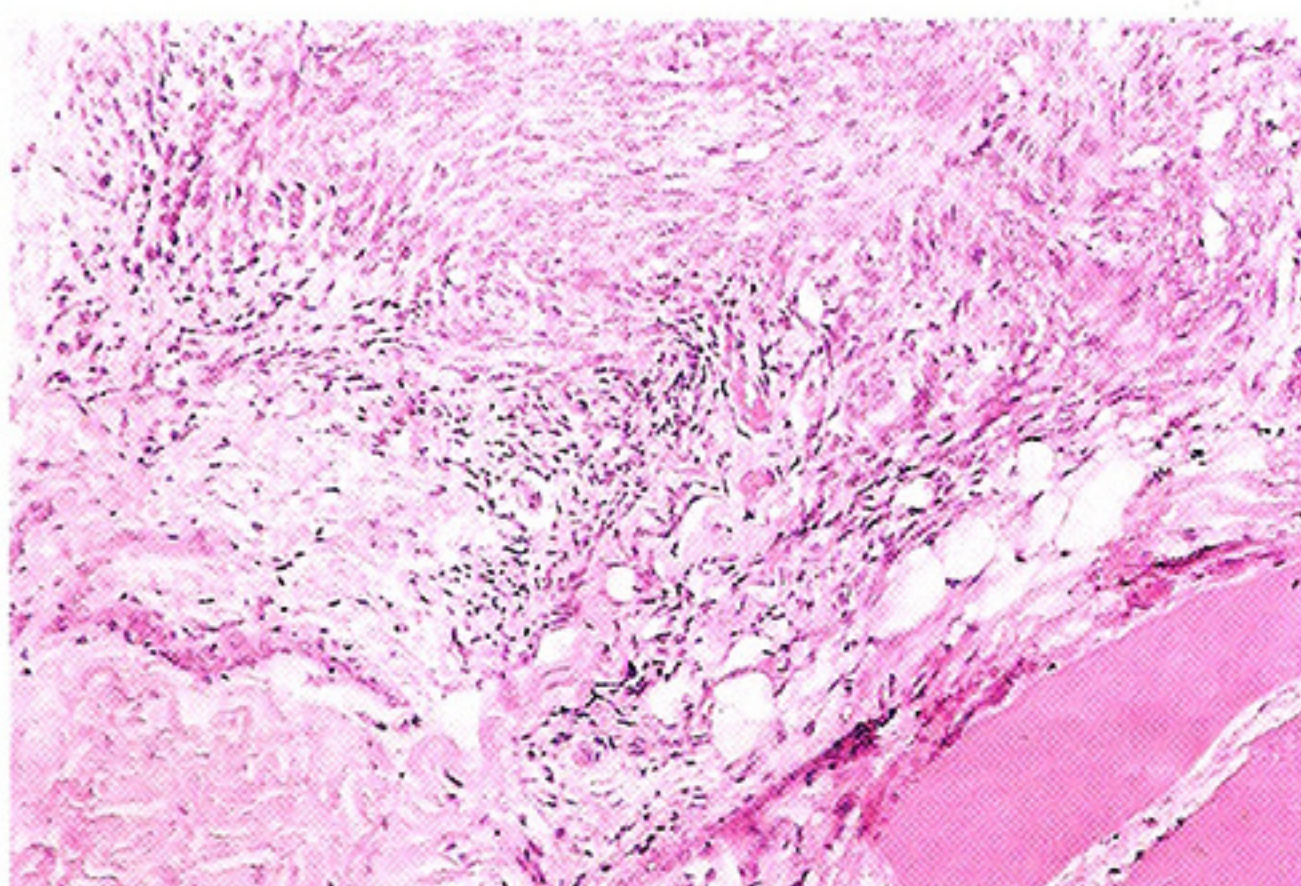


Figura 6

Tecido mesenquimal esquelético infiltrado pela neoplasia.

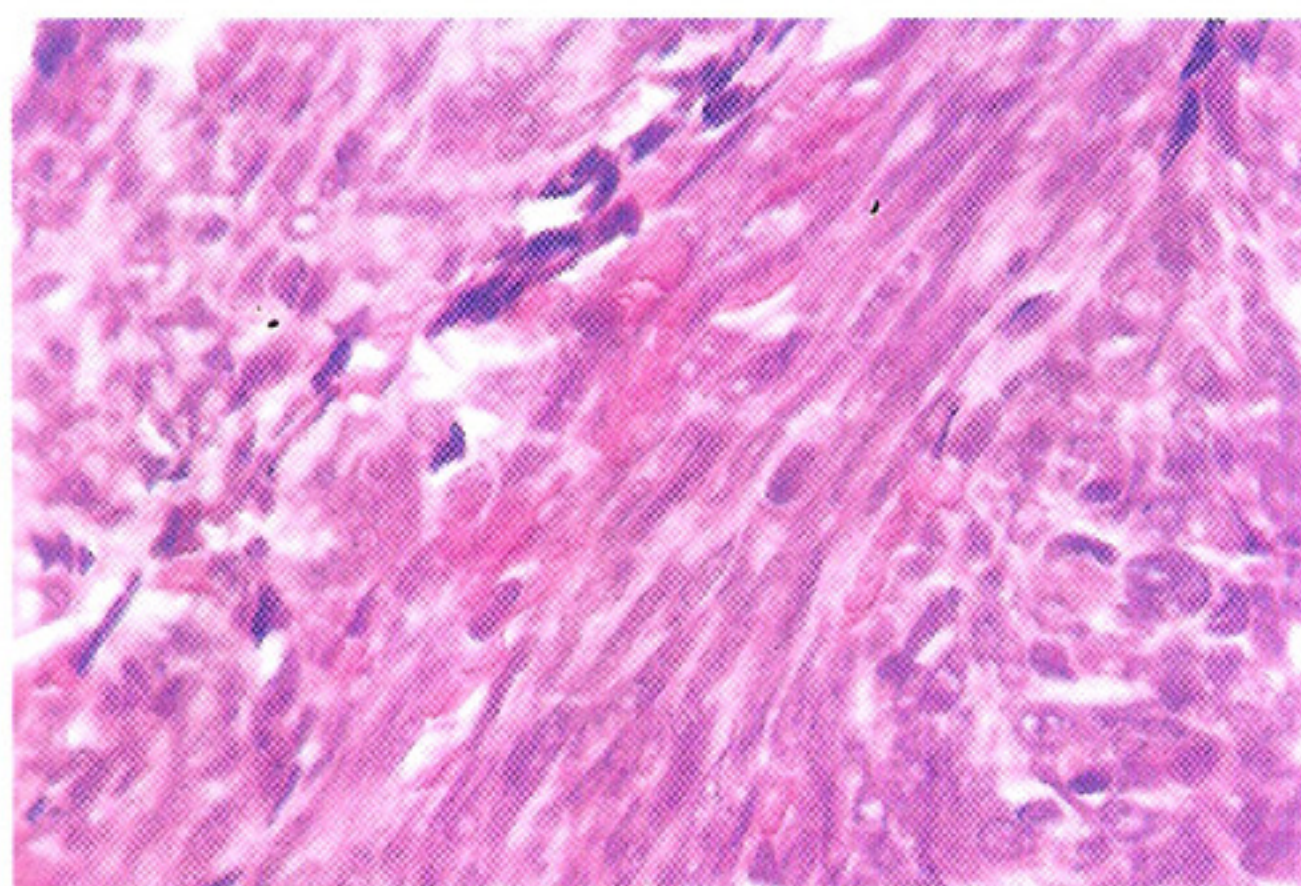


Figura 7

Neoplasia de células fusiformes com figuras de mitose, caracterizando mesotelioma pleural difuso maligno, tipo sarcomatóide.

se nova espirometria é gasometria, que demonstravam perda de 12% do VEF1 (1.04 L) e de 20% da CVF (1.28 L), sem alteração significativa das pressões parciais sanguíneas de oxigênio e dióxido de carbono (figura 5). Estes dados são importantes para questionar a precisão na análise pré-operatória, quando realizadas em pacientes críticos, ou seja, naqueles com VEF1 menor que 1L ou menor que 60% do valor previsto, utilizando somente a espirometria e cintilografia perfusional. A D_1CO , que é um exame realizado com maior frequência nesta década, está assumindo na literatura atual, importante papel para interpretação de ressecabilidade cirúrgica. Quando este for menor que 40 %, o risco de mortalidade é extremamente elevado. Outro aspecto de relevância, é a avaliação respiratória pós-cirúrgica de pacientes com a chamada cirurgia da "gaiola" (ressecção extra-músculo-periosteal da parede torácica) associada a pleuropneumonectomia, frenectomia e pericardectomia (ressecção diafragmática) (11, 12, 13) (figuras 6 e 7).

Desta forma, pela raridade do Mesotelioma e pela sua infreqüente abordagem cirúrgica radical através da cirurgia da gaiola (procedimento de Ribeiro-Netto) (14) que abrange a ressecção das partes moles da parede torácica incluindo o periosteio, musculatura intercostal e seu feixe vaso-nervoso, fáscia endotorácica e pleura parietal, conjugada também neste caso à ressecção pulmonar, do hemidiafragma e pericárdica parcial, acreditamos que esta avaliação funcional tenha um grau de ineditismo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1-Butchart EG, Ashcroft T, Barnsley WC, and Holden MP. Pleuropneumonectomy in the management of diffuse malignant mesothelioma of the pleura. Experience with 29 patients. *Thorax* 1976; 31: 15.12
- 2-Sugarbaker DJ, Strauss GM, Lynch TJ, et al. Node status has prognostic significance in the multimodality
- 3-Antman KH, Pass HI, Li FP, et al. Benign and malignant mesothelioma. In: De Vita Jr, Hellman S, Rosenberg AS (eds). *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 4 th ed. Philadelphia, Lippincott, 1993: 1489-1508.
- 4-Antman KH. Malignant mesothelioma: Prognostic variables in registry of 180 patients the Dana-cancer Institute and Brigham and women's Hospital experience over two decades, 1965-1985. *J Clin Oncol* 1988; 6: 147-153.
- 5-Aisner J. Current approach to malignant mesothelioma of the pleura. *Chest* 1995; 107: 332S-344S.

- 6-Miller WT Jr, Gefter WB, Miller WT Sr. Asbestos-related chest diseases: pleural radiographic findings. *Semin Roentgenol* 1992; 27: 102-120.
- 7-Kawashima A, Libshitz HI. Malignant pleural mesothelioma: CT manifestations in 50 cases. *Am J Roentgenol* 1990; 155: 965-969.
- 8-Gottehrer A, Taryle DA, Reed CE, et al. Pleural fluid analysis in malignant mesothelioma. *Chest* 1991; 100:1003-1006.
- 9-Light RW. Malignant and benign mesotheliomas. In: _____ *Pleural Disease*, 3rd ed. Maryland, Williams & Wilkins, 1995: 117-128.
- 10-Albeda MA, Serman DH, Litzky LA. Malignant mesothelioma and other primary pleural tumors. In: Fishman AP, *Pulmonary disease and disorders*, 3rd ed. Philadelphia, MacGraw-Hill, 1998: 1453-1466.
- 11-Epstein SK, Failing JL, et al. Predicting complications after pulmonary resection. *Chest* 1993;104: 694-700.
- 12-Reilly JJ. Preparing for pulmonary resection preoperative evaluation of patients. *Chest* 1997; 112: 206S-208S.
- 13-Miller JL. Preoperative evaluation. *Chest Surg Clin North Amer* 1992; 2: 701-711.
- therapy of diffuse malignant mesothelioma. *J Clin Oncol* 1993;11: 1172.
- 14-Ribeiro-Netto A. A ressecção extra-músculo-periostal "em gaiola de passarinho" (procedimento de Ribeiro-Netto) dos tumores malignos da face costal da parede torácica, dos tumores secundários ou primários da parede torácica de pulmão patológico e dos empiemas pleurais crônicos. Tese. Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), 1988.

Infiltrado Alveolar Difuso em Jovem

Sonia Regina da Silva Carvalho, Denise Duprat Neves,
Carlos Alberto Basílio de Oliveira, Maria Ribeiro Morad,
Iducler Rodrigues Leite, Ricardo Marques Dias (*)

Palavras-Chaves: Diagnóstico; Proteinose alveolar pulmonar.
Key words: Diagnostic; Pulmonary alveolar proteinosis.

Pulmão-RJ 1998; 7 (2): 147-151.

Relato do Caso

Paciente internado em 16/02/1995, no Serviço de Pneumologia do HUGG, com registro geral 448.698, procedente de Petrópolis para investigação diagnóstica.

EGC, 18 anos, masculino, negro, solteiro, estudante, natural de Petrópolis - RJ, cuja queixa principal era de cansaço. Há cerca de dois anos iniciou

quadro de dispnéia aos esforços, ao praticar esportes, acompanhada de pródomos de estado gripal. A dispnéia progrediu lentamente, e surgiu febre, tosse não produtiva e queda do estado geral. Foi tratado empiricamente para tuberculose, e posteriormente para paracoccidiodomicose, sem melhora clínica ou radiológica. Negava exposição a produtos químicos ou inorgânicos (gases ou poeira), doenças

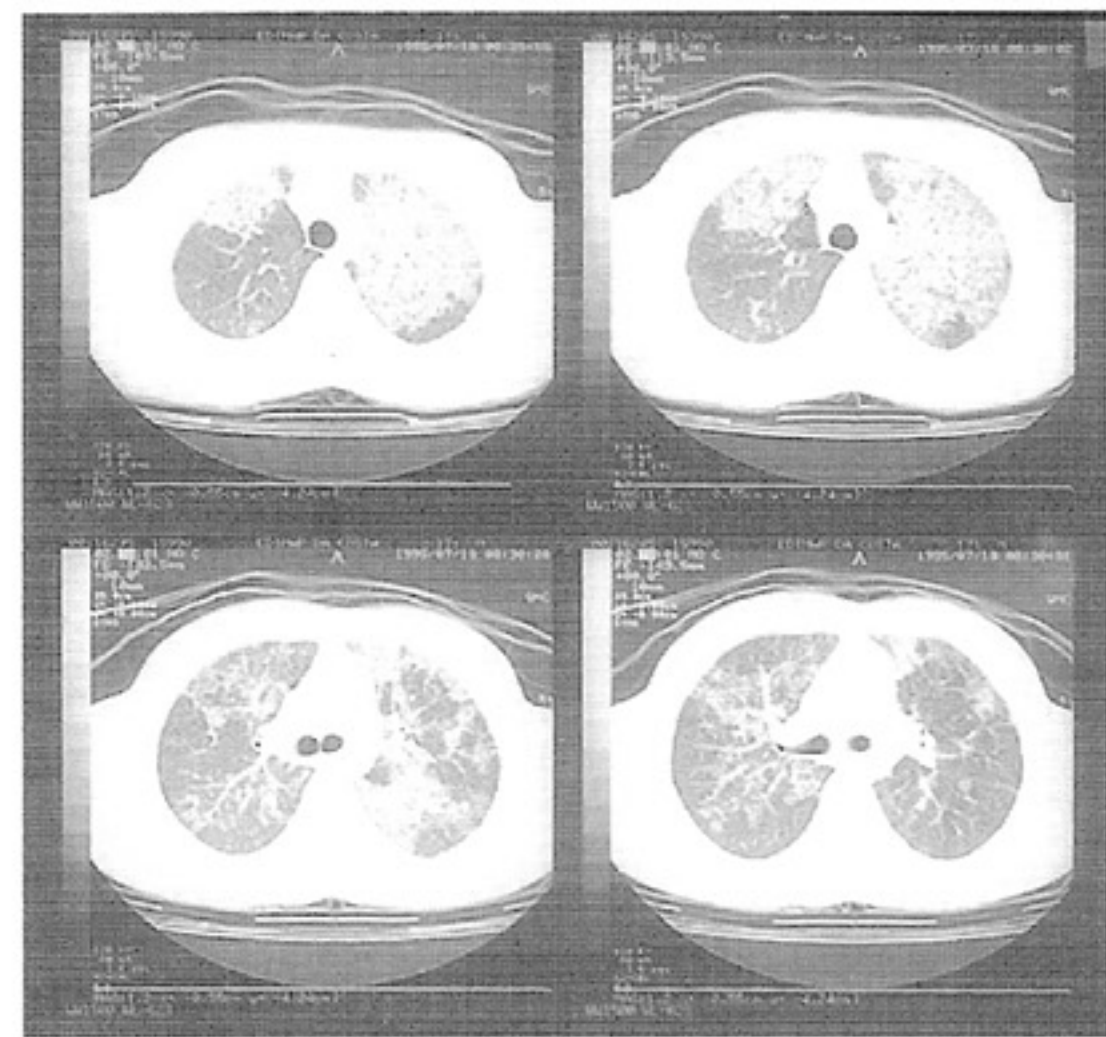
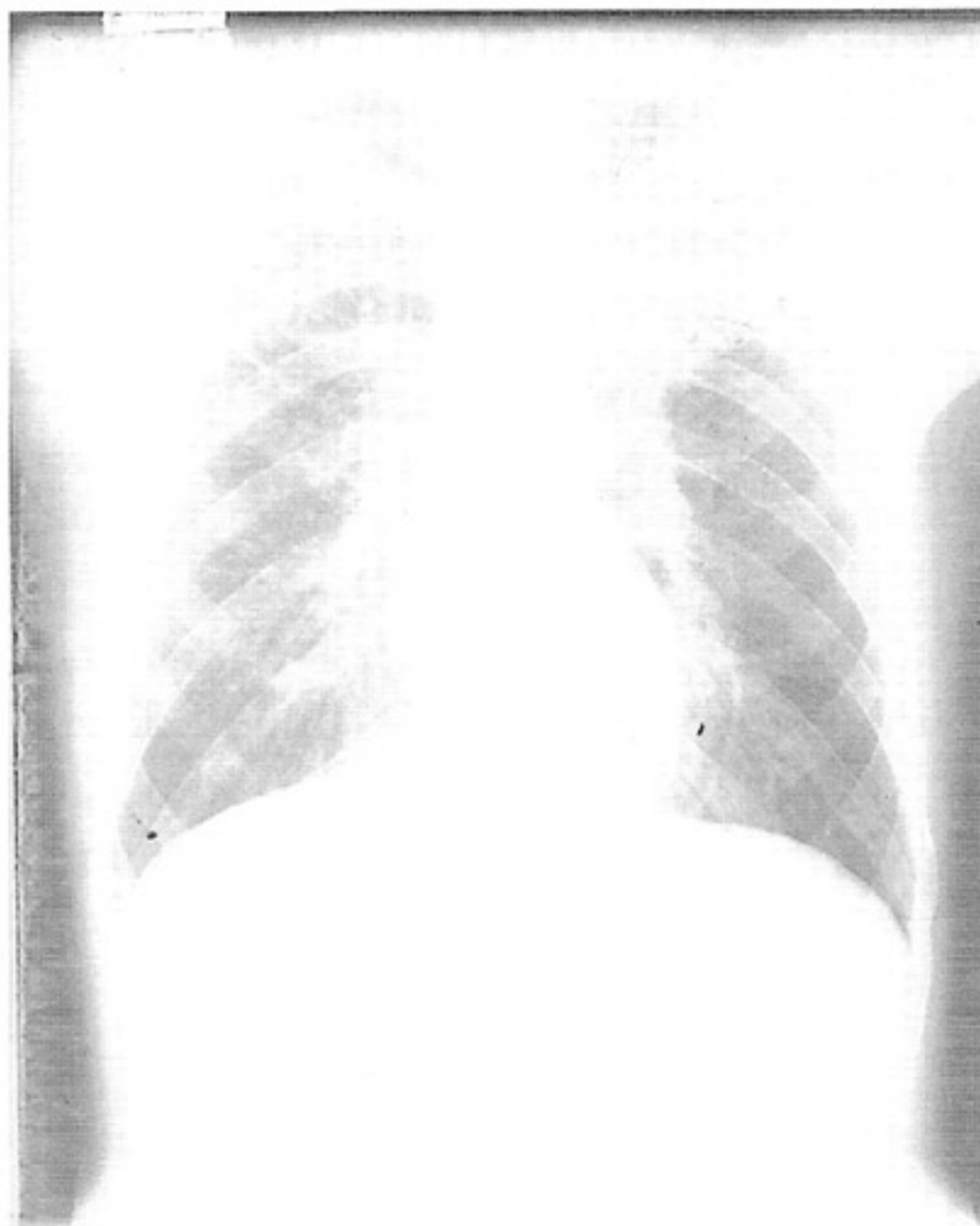


Figura 1 (a e b)
RX de tórax e TC de tórax com infiltrado alveolar difuso comprometendo, principalmente, o pulmão esquerdo.

(*) Hospital Universitário Gaffrée e Guinle da Universidade do Rio de Janeiro (UNI-RIO)

Endereço para correspondência: Mariz e Barros, 775, Pneumologia, Tijuca, Rio de Janeiro.

Artigo recebido para publicação no dia 30/01/1998 e aceito no dia 16/03/1998, após revisão.

prévias relevantes, contato com pessoas doentes ou quadro semelhante na família.

Ao exame físico: bom estado geral, corado, apirético, anictérico, acianótico, perfusão periférica satisfatória, eupnéico ao repouso; cabeça e pescoço sem alterações; tórax aspecto normal, expansibilidade diminuída, murmúrio vesicular diminuído nos ápices e sem ruídos adventícios; aparelho cardiovascular, abdome e membros, sem alterações.

Os exames laboratoriais de rotina estavam dentro da normalidade, inclusive a LDH (363 U/l), e a gasometria arterial em repouso com pH=7.40, P02= 84,4, PCO₂= 44,6, HCO₃= 27,4, saturação de 96,2%; ECG normal; raio X de tórax e tomografia computadorizada evidenciavam infiltrado alveolar difuso, predominando nos 1/3 superiores (Figura 1); prova de função respiratória com distúrbio ventilatório restritivo grau IV (Tabela 1). Realizada broncofibroscopia.

Tabela 1
Valores obtidos na Prova de Função Respiratória após internação.

Parâmetro	Valor em litros	% do Teórico
CVF	1.63	34.5%
VEF1	1.40	34.4%
VEF1/CVF	86.2	100%

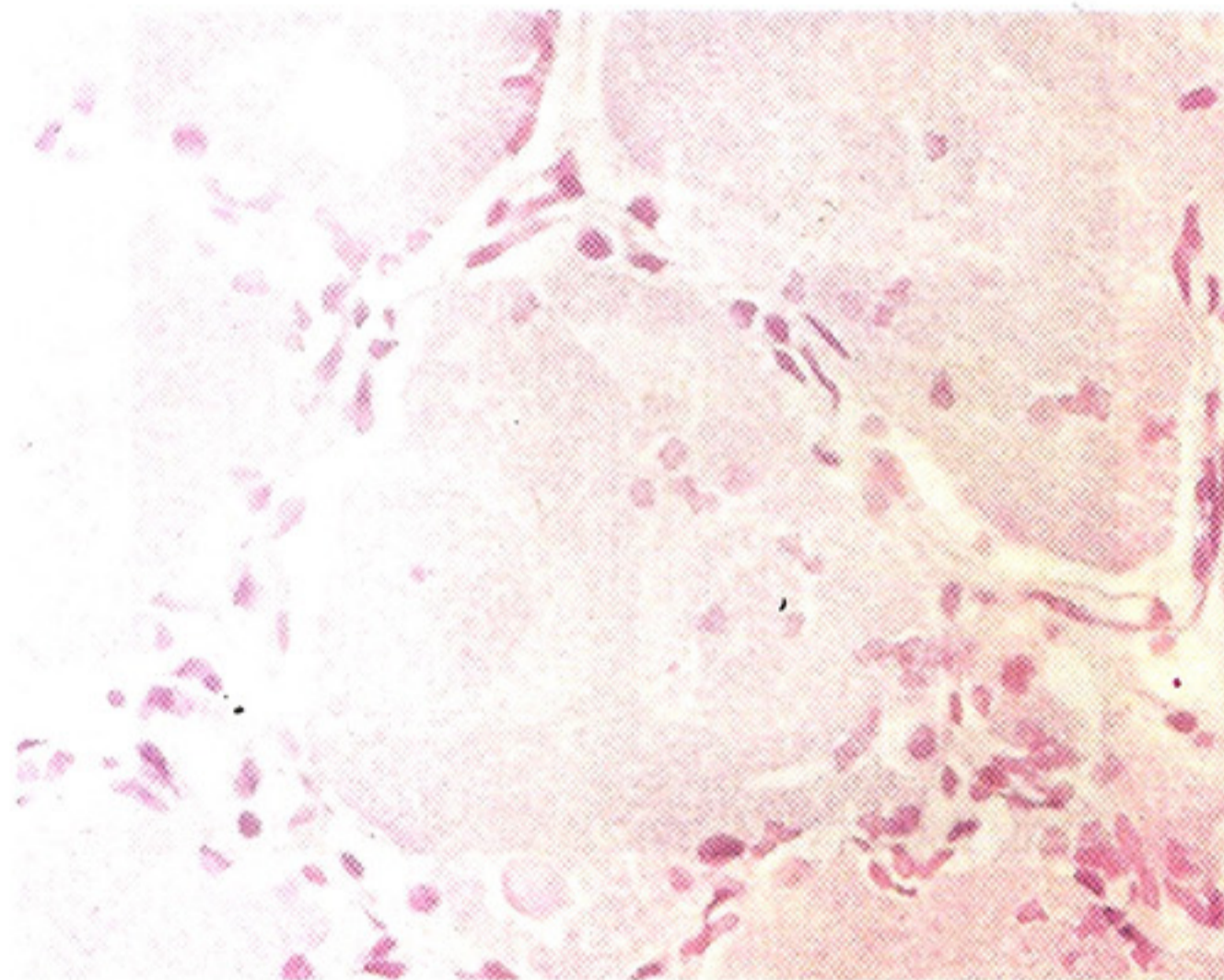


Figura 2

Biópsia pulmonar transbrônquica - Achados histopatológicos da proteinose alveolar pulmonar. Os alvéolos estão preenchidos com material corado pelo PAS e HE, sem resposta inflamatória. Os septos parecem normais ou têm número aumentado de células septais, como descrito por Rosen e colaboradores. Os septos são livres de fibrose

O exame anatomopatológico do fragmento obtido por biópsia transbrônquica, revelou: espaços alveolares ocupados por material protéico, levemente granuloso, PAS positivo, diastase resistente, com discreto infiltrado intersticial, compatível com Proteinose Alveolar Pulmonar (PAP) (Figura 2).

O paciente foi submetido a lavagem pulmonar com soro fisiológico aquecido a 37°C, através do tubo de Carlens (com dupla luz), primeiramente a direita e, sete dias após, a esquerda. Evoluiu satisfatoriamente, sendo realizada nova prova funcional respiratória que mostrou distúrbio ventilatório restritivo grau I; e os exames de imagem (raio X e TC de tórax) também evidenciaram melhora significativa (Figura 3). Paciente recebeu alta para acompanhamento ambulatorial e, até a presente data, dois anos após, não necessitou de nova lavagem pulmonar.

Discussão

A proteinose alveolar pulmonar (PAP) é uma doença rara, não inflamatória, na qual existe comprometimento primário do alvéolo, com acúmulo de material amorfo, proteináceo, rico em fosfolipídeos. Foi primeiro descrita por Rosen, Castleman e Liebow (1), em 1958, e permanece até hoje com etiologia incerta e pequeno número de casos descritos. Acomete principalmente adultos jovens, mas já foi descrita numa extensa faixa etária, predominando no sexo masculino (2).

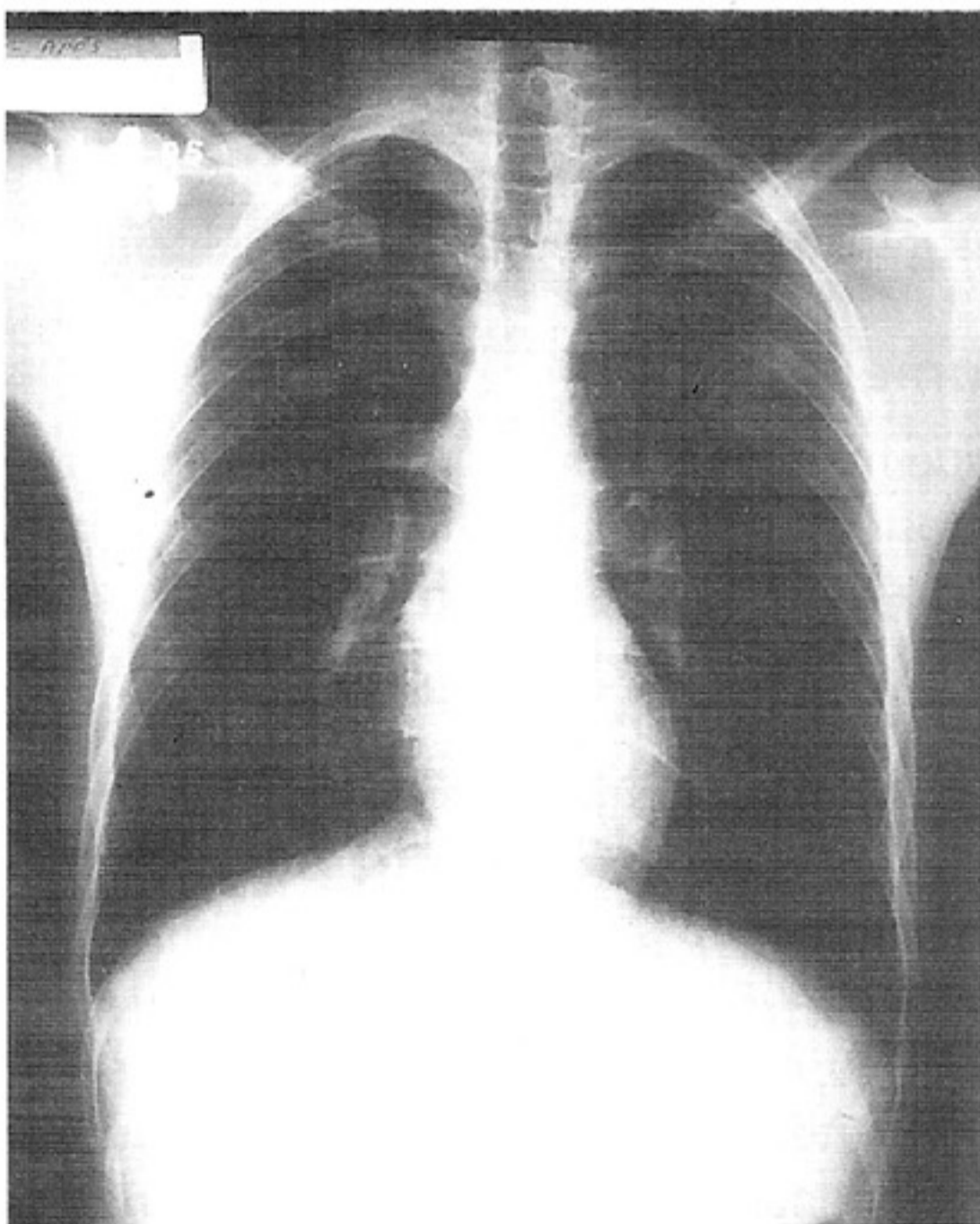
Várias são as hipóteses levantadas para a etiologia desta doença, de modo geral há uma tendência em associar seu desenvolvimento com: resposta à infecção, imunodeficiência, disfunção dos macrófagos alveolares, alteração na produção do surfactante, resposta à antígenos inalados e diminuição da velocidade de remoção do material surfactante (3). Grosseiramente, haveria um aumento de produção ou uma diminuição da remoção do surfactante (4), que então se acumularia nos alvéolos, e sugerindo um envolvimento direto dos pneumócitos do tipo II (1). A possibilidade de alteração genética não foi ainda confirmada ou negada, mas existe uma tendência em classificar a PAP como primária, idiopática, ou secundária, associada a agressão pulmonar por gases, poeiras ou microorganismos.

Existe um caso relatado no Brasil de paciente com proteinose, exposta a sílica e sem evidência desta no material obtido por biópsia pulmonar a céu-aberto. A ausência destes cristais já foi referi-

da em casos de silico-proteinose, que habitualmente surgem após exposição curta, com rápida instalação dos sintomas e prognóstico ruim (5).

Rosen especulou a associação com o *P. carinii*, mas não conseguiu isolá-lo; o *M. tuberculosis* e micobactérias do complexo avium, assim como a nocardia. Já foram suspeitas como possível agente causal. Como pode haver comprometimento dos mecanismos de defesa pulmonar, ocorrerá, com maior frequência, infecções por patógenos comuns e até mesmo por oportunistas. Já foi constatada uma disfunção dos macrófagos alveolares, que tornam-se praticamente imóveis, e este fato pode ocorrer como uma conseqüência, devido a ingestão excessiva de material alveolar, como sugerido por Golde (6), já que os monócitos periféricos nestes doentes são funcionalmente normais. Apesar da PAP já ter sido descrita nos pacientes portadores de HIV, a teoria imunológica não tem recebido grande respaldo (3).

Não existe quadro clínico, laboratorial ou radiológico patognomônico, mas o somatório de evidências, alteração radiológica + aumento da LDH + *shunt* com OZ a 100%, pode sugerir o diagnóstico. No entanto, este deve ser confirmado pelo lavado bronco-alveolar (BAL) ou biópsia transbrônquica associada ao aspecto na tomografia computadorizada. No entanto, a biópsia pulmonar a céu-aberto, permanece como "padrão-ouro" para o diagnóstico da PAP.



Aspectos clínicos e laboratoriais

O sintoma dominante é a dispnéia aos exercícios, acompanhada ou não de tosse não ou pouco produtiva, com expectoração clara e mais raramente de aspecto leitoso e viscosa. A dor torácica e hemoptise são incomuns, ao contrário dos sintomas gerais, como adinamia, emagrecimento e mal-estar geral, que frequentemente se associam ao quadro dominante de dispnéia aos esforços. O aparecimento de febre no decorrer da doença deve levar a suspeição de infecção associada. Nosso paciente queixava-se de dispnéia e adinamia no início do quadro, não valorizada pelos familiares e professores, que avaliavam seu estado geral como bom. Por apresentar febre baixa e discreta perda de peso transitória, associada a alteração radiológica, foi tratado empiricamente para tuberculose e paracoccidioidomicose, doença comum na região onde mora, mas sem resposta clínica ou radiológica.

O exame clínico também é pobre e inespecífico, no entanto, em casos crônicos e com lesão extensa, pode-se observar cianose e baqueteamento digital, frequentemente associada a policitemia e hipertensão-pulmonar. O exame do tórax pode ser normal ou apresentar estertores finos, localizados ou esparsos, e a expansibilidade pode estar diminuída.

É comum, em torno de aproximadamente 70% dos casos, observar elevação moderada (aumento em torno de 25% do normal) da LDH, sem alterações de suas isoenzimas (3). Esta é observada principal-

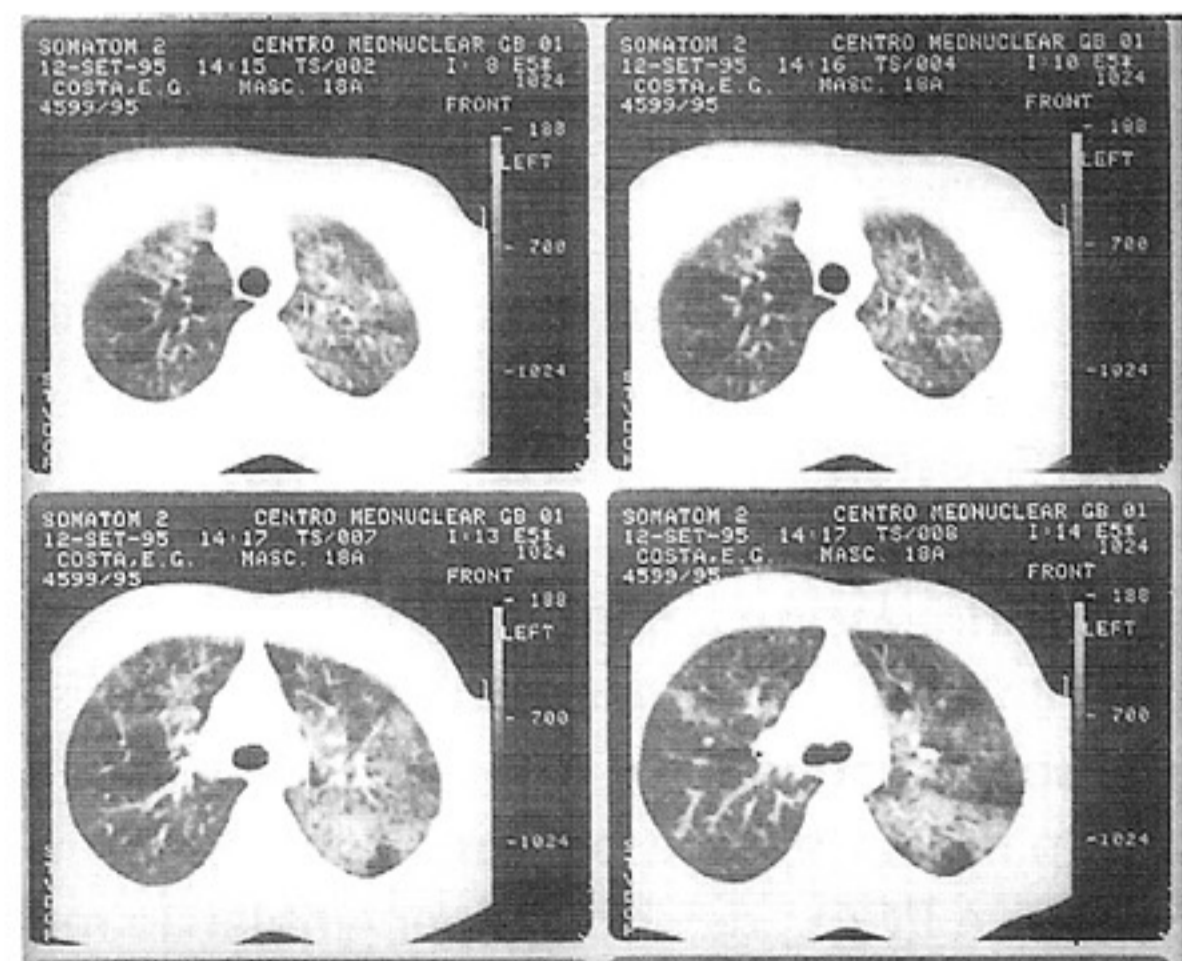


Figura 3 (a e b)

RX de tórax em PA e TC de tórax pós-lavagem pulmonar ainda com infiltrado alveolar, porém com melhora significativa em relação a anterior.

mente nas formas primárias. O exame do escarro pode mostrar a presença de material PAS +, semelhante ao material intra-alveolar, mas este também pode ser observado em outras doenças pulmonares (bronquite crônica, bronquiectasia, pneumonia, neoplasia, entre outras) e pode ter resultados falsos negativos, inclusive pela presença não comum de expectoração.

Aspecto radiológico

O padrão típico da PAP é o de preenchimento alveolar, acometendo ambos os pulmões de maneira uniforme, sendo mais exacerbados próximo as regiões peri-hilares, formando o aspecto de asa de borboleta, semelhante ao edema pulmonar (3). Raramente acomete os gânglios hilares ou a pleura. O diagnóstico diferencial radiológico deve ser feito com: edema pulmonar não cardiogênico; infecção bacteriana, virótica, por fungos e parasitas, especialmente com o *P. carinii*; neoplasia, principalmente do tipo bronquíolo alveolar; pneumoconiose e doenças intersticiais difusas.

A tomografia computadorizada mostra com maior detalhe o preenchimento alveolar causado pela doença. A opacificação do espaço aéreo, geralmente, é bem demarcada e com tecido normal ao redor, criando um padrão "geográfico". Utilizando-se a alta-resolução, observa-se o padrão em "vidro-fosco", com espessamento dos septos intralobulares e interlobulares, formando polígonos (3). Estes padrões também são descritos na pneumonia por *P. carinii* e na Sarcoidose. Este exame é também de grande utilidade no acompanhamento da evolução e da resposta ao tratamento, dispensando procedimentos mais invasivos.

Função pulmonar

Como reflexo da ocupação alveolar a capacidade de difusão do monóxido de carbono e sua relação com o volume alveolar estão diminuídas (7), refletindo a presença de bloqueio alvéolo-capilar e justificando, assim, a queda nos valores da capacidade vital e da capacidade pulmonar total. Estes transtornos funcionais são responsáveis pela baixa pressão parcial de O_2 e pela insaturação arterial observada. A PCO_2 , devido a hiperventilação reflexa, costuma estar diminuída, enquanto o pH apresenta-se normal ou baixo. No exercício, a insaturação aumenta progressivamente. O *shunt* observado na PAP é geralmente maior que o das

doenças pulmonares com comprometimento intersticiais difuso. Na forma avançada da doença, o aumento da concentração de CO_2 é responsável pelo quadro de acidose respiratória.

Exames invasivos (lavado bronco-alveolar e biópsia)

O diagnóstico da PAP pode ser feito através do lavado BAL e/ou biópsia pulmonar transbroncoscópica, sendo desnecessários, habitualmente, procedimentos mais invasivos como a biópsia a céu-aberto. O BAL pode confirmar o diagnóstico. O líquido drenado é tipicamente leitoso. A contagem diferencial de células não auxilia no diagnóstico (número de macrófagos e linfócitos variáveis), assim como o tipo de linfócito (se CD_4 ou CD_8), mas a presença de quantidade de material amorfo, lipoprotéico, caracteristicamente eosinofílico, granular e PAS+, semelhante ao observado no material obtido por biópsia, permite selar o diagnóstico em associação com os demais exames. A pesquisa de CEA e CA 19-9 e de SP-A e SP-D foram descritas em alguns pacientes e, após maiores pesquisas, poderão auxiliar num diagnóstico mais rápido e preciso (3).

Por ser uma doença rara, que nem sempre figura entre as hipóteses diagnósticas, pode ser diagnosticada como um achado anatomopatológico, e, portanto, os patologistas devem estar atentos. A PAP caracteriza-se pelo acúmulo excessivo de material fosfolipídico, semelhante à substância surfactante, PAS +, nos alvéolos, sem que ocorra modificação da arquitetura dos mesmos. Observa-se grande concentração de proteínas específicas do surfactante, albumina e imunoglobulinas, sem aumento de células inflamatórias, na ausência de infecção associada. Na PAP secundária, observa-se alterações inflamatória e de fibrose no interstício.

Tratamento

Pode haver regressão espontânea, em torno de 25% dos casos (2), mas como nosso paciente já tinha uma evolução de pelo menos dois anos, sem melhora, optamos pela lavagem pulmonar que foi inicialmente proposta por Ramirez e colaboradores (8) e posteriormente modificada por Wasserman (9). Esta lavagem pulmonar é realizada sob anestesia geral e utilizando-se um tubo de dupla luz, tipo Carlens, possibilitando ventilar um pulmão enquanto no outro é introduzido uma solução salina, a $37^\circ C$, ficando o pulmão totalmente inundado. Posteriormente, a solução é drenada, sendo o as-

pecto inicial leitoso e que, com o prosseguimento da lavagem, torna-se mais claro. Quando estes vidros de material drenado são deixados em repouso acontece a sedimentação da substância. O procedimento deve ser realizado em ambos os pulmões, preferencialmente em dias diferentes. O paciente referido neste trabalho tolerou muito bem os dois procedimentos, não havendo qualquer complicação durante ou após a realização de ambas as lavagens. Cogitou-se repetir a lavagem no pulmão com maior comprometimento, por ainda mostrar lesão visível ao raio X, mas, apesar da ausência de complicações, como houve significativa melhora funcional respiratória, optou-se por acompanhamento ambulatorial.

Referência Bibliográfica:

- 1-Rosen SH, Castleman B, et al. Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 1958; 258: 1123-1142.
- 2-Beers M, Tino G. Pulmonary alveolar proteinosis, in Fishman, AP - *Pulmonary Diseases and Disorders Companion Handbook*, 2nd ed, McGraw-Hill, 1994.
- 3-Wang BM, Stern EJ, et al. Diagnosing pulmonary alveolar proteinosis: a review and a update, *Chest* 1997; 111: 460-466.
- 4-Larson RK, Gordinier R. Pulmonary alveolar proteinosis: report of six cases, review of literature and formulation of a new theory. *Ann Intern Med* 1965; 62: 292-312.
- 5-Paschoal IL, Santos JG, et al. Proteínose alveolar - relato de um caso associado a exposição à sílica. *J Pneumol* 1987; 13 (2): 144-147.
- 6-Golde DW, Territo M, et al. Defective lung macrophages in pulmonary alveolar proteinosis. *Ann Intern Med* 1976; 85: 304-309.
- 7-Selecki PA, Wasserman K, et al. The clinical and physiological effect of whole-lung lavage in pulmonary alveolar proteinosis: a ten year experience. *Ann Thorac Surg* 1977; 24: 451-461.
- 8-Ramirez RJ, Kieffer RF Jr, Ball D Jr. Bronchopulmonary lavage in man. *Ann Intern Med* 1965; 63: 819-828.
- 9-Wasserman K, Blank N, Fletcher G. Lung lavage (alveolar washing) in alveolar proteinosis. *Am J Med* 1968; 44: 611-617.



BUSONID[®]

budesonida

A DIREÇÃO CERTA NO TRATAMENTO DA ASMA

aplicação
1

2 VEZES AO DIA



Potente ação Antiinflamatória
local com atividade
sistêmica muito baixa⁽¹⁾



Biosintética
ASSISTANCE
0800-15-1036
www.biosintetica.com.br

(1) PIPKORN, U; Runderantz, H - Budesonide and Beclomethasone dipropionate in hay fever a single blind comparison.

Biosintética
Cuidados pela vida

Pseudocisto Pulmonar Pós-Traumático: *Uma Rara Complicação do Trauma Torácico*

Marcos Eduardo Machado Paschoal (1), Daniel Ferreira Alves Cutrim, Jorge Ibrain Figueira Salluh (2), Carlos Alberto de Barros Franco (3)

RESUMO

É relatado um caso de múltiplos pseudocistos pulmonares pós-traumáticos. Esta rara complicação do trauma fechado de tórax ocorre em jovens nas primeiras horas após o trauma e sua evolução costuma ser benigna. Seu diagnóstico diferencial é vasto e o método de imagem com maior sensibilidade para o diagnóstico é a tomografia computadorizada. A conduta deve ser expectante, ficando a abordagem cirúrgica reservada para os casos onde infecção ou aumento progressivo do pseudocisto venham a ocorrer. O reconhecimento desta patologia evita abordagens invasivas que podem elevar à morbidade destes pacientes.

ABSTRACT

A case of multiple post-traumatic pulmonary pseudocysts is reported. Such rare complication of the blunt chest trauma occurs mainly in young adults and children. The CT scan has the highest yield for its diagnosis and is also helpful in the patients follow-up. A conservative approach is successful in most of the cases, though surgical resection is needed whenever uncontrolled infection or progressive enlargement of the cyst (s) is present.

Palavras-Chave: Pseudocisto pulmonar pós-traumático; trauma de tórax; laceração pulmonar; cisto pulmonar.
Key words: post-traumatic pulmonary pseudocysts; blunt chest trauma; Pulmonary laceration; Lung cysts.

Pulmão-RJ 1998; 7 (2): 152-155.

Relato de Caso

Um jovem, de 13 anos deu entrada no serviço de emergência após ter sido vítima de atropelamento por automóvel. Encontrava-se hemodinamicamente estável, taquipneico, com dor lombar e hematúria macroscópica. Havia escoriações apenas em hemi-abdome direito e sua ausculta pulmonar indicava redução do murmúrio vesicular e frêmito toraco-vocal a direita.

Ao exame do abdome observava-se dor à palpação de flanco direito sem sinais de irritação peritoneal. Os exames neurológico e cardiovascular eram normais.

Na admissão seu hematócrito era de 32% e havia 11500 leucócitos com desvio para a esquerda e o EAS revelava hematúria isomórfica acentuada. A radiografia de tórax (fig. 1) mostrou área de condensação heterogênea em lobo inferior do pulmão direito, velamento do seio costo-frênico direi-

1. Médico do Serviço de Pneumologia do HUCFF da UFRJ.

2. Residentes do Serviço de Pneumologia do HUCFF da UFRJ.

3. Professor Adjunto do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFRJ; Chefe do Serviço de Pneumologia do HUCFF da UFRJ.

Serviço de Pneumologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho - Universidade Federal do Rio de Janeiro

Endereço para correspondência: Avenida Brigadeiro Trompowsky, s/número - Ilha do Governador, Rio de Janeiro.

Artigo recebido para publicação no dia 05/06/1998 e aceito no dia 15/06/1998, após revisão.

to e integridade de arcos costais. O paciente evoluiu nas primeiras 48 horas com elevação da temperatura corporal e da frequência respiratória, sem sinais de comprometimento hemodinâmico, tendo sido medicado com analgésicos e antitérmicos. Uma tomografia computadorizada realizada nesta fase (fig.2) revelou área de condensação alveolar em lobo inferior direito contendo múltiplas cavidades com presença de nível hidro-aéreo em seu interior, havia ainda pequeno derrame pleural e hematoma subcapsular renal a direita. Nos cinco dias subsequentes houve persistência de febre, no entanto, melhora progressiva do leucograma, curva térmica e EAS se seguiram. Não houve crescimento bacteriano ou fúngico nas três amostras de hemoculturas e na urinocultura. Após oito dias de internação o paciente encontrava-se assintomático do ponto de vista respiratório e urinário e recebeu alta.

O acompanhamento tomográfico no décimo (fig. 3) e sexagésimo quinto (fig. 4) dias pós-trauma evidenciou respectivamente resolução espontânea parcial e completa das lesões pulmonares.

Discussão

Contusão e hematoma são reconhecidamente as lesões do parênquima pulmonar mais frequentemente associadas ao trauma fechado de tórax (1). O pseudocisto pulmonar pós-traumático é uma condição rara encontrada em 2,9% das injúrias do parênquima pulmonar, com maior prevalência em pacientes jovens (1, 2, 3). Powell e cols constataram em uma serie de casos uma incidência de

85% em pacientes com menos de trinta anos, fato que pode ser atribuído a maior elasticidade da caixa torácica, bem como a integridade da pleura visceral (2). A intensidade do trauma que ocasiona o pseudocisto é variável, havendo, até mesmo, relatos de traumas leves levando a sua formação (4).

Há dois mecanismos fisiopatológicos propostos, no primeiro Sorsdahl postulou que uma força externa aplicada ao tórax, geraria um mecanismo de cisalhamento que seria transmitido ao parênquima pulmonar culminando em ruptura alveolar (2). No segundo, Fagan propôs que uma compressão súbita da parede torácica, levaria a um aumento excessivo da pressão distal a um brônquio segmentar fechado, promovendo a explosão do mesmo (mecanismo do balão) (5). O fim de ambos seria a ruptura alveolar, e uma vez concretizada, há formação do nível hidro-aéreo desde de que haja sangramento das paredes alveolares (liquido) e comunicação com a árvore bronquica (ar). Os pseudocistos são formados por paredes finas, compostas essencialmente de remanescentes alveolares. Por não haver células epiteliais a denominação cisto pulmonar é incorreta (6).

Os sintomas clínicos mais comumente encontrados são dispnéia leve, tosse, dor torácica e hemoptise, os mesmos sintomas relatados pelo paciente que descrevemos (1,7). Febre e leucocitose ocorrem na maior parte dos casos, representando em geral a reabsorção de hematomas. Em uma série de vinte e cinco pacientes, 56% destes apresentavam hemoptise, em geral de pequena monta (2). A formação do pseudocisto ocorre

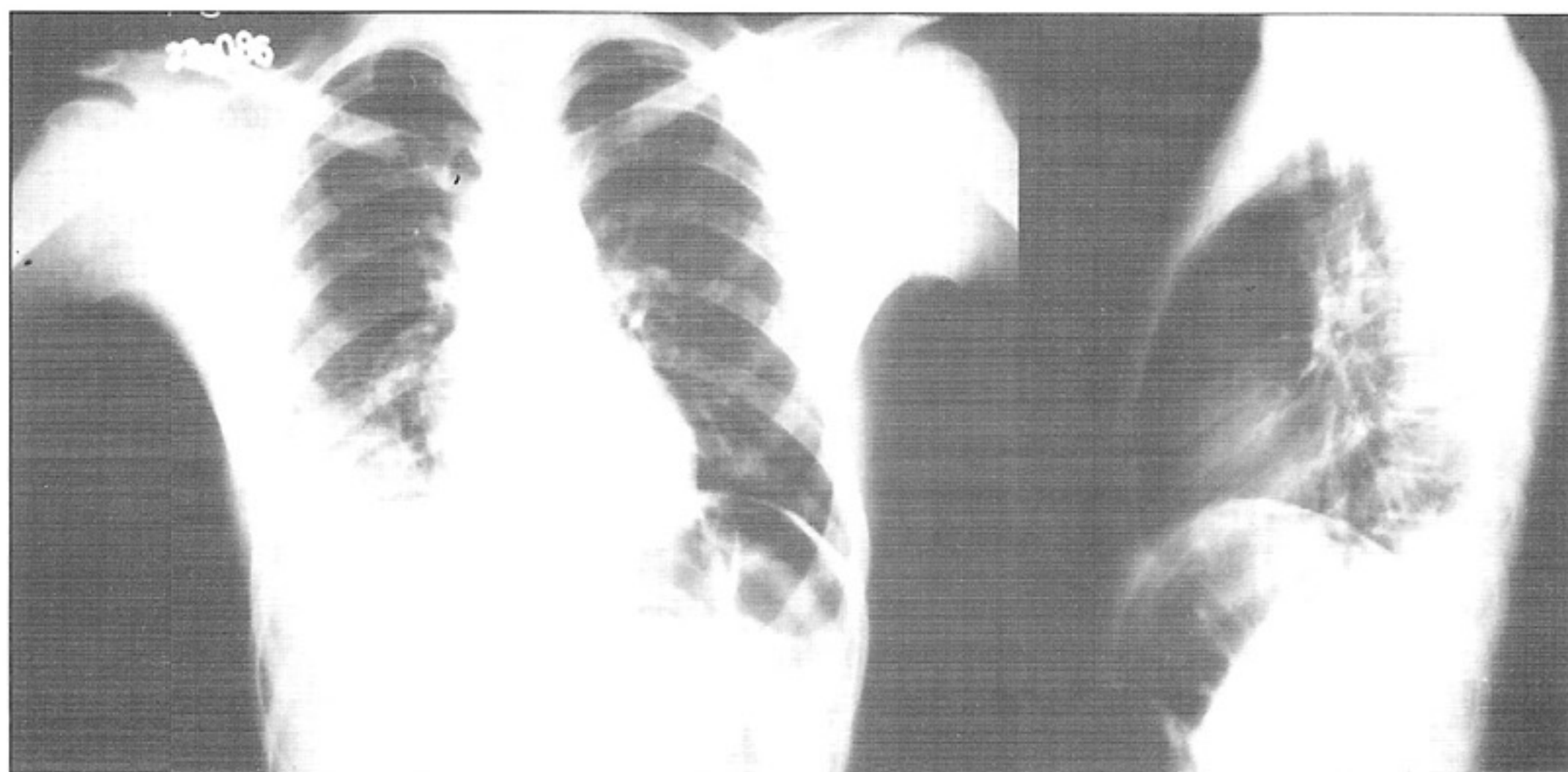


Figura 1

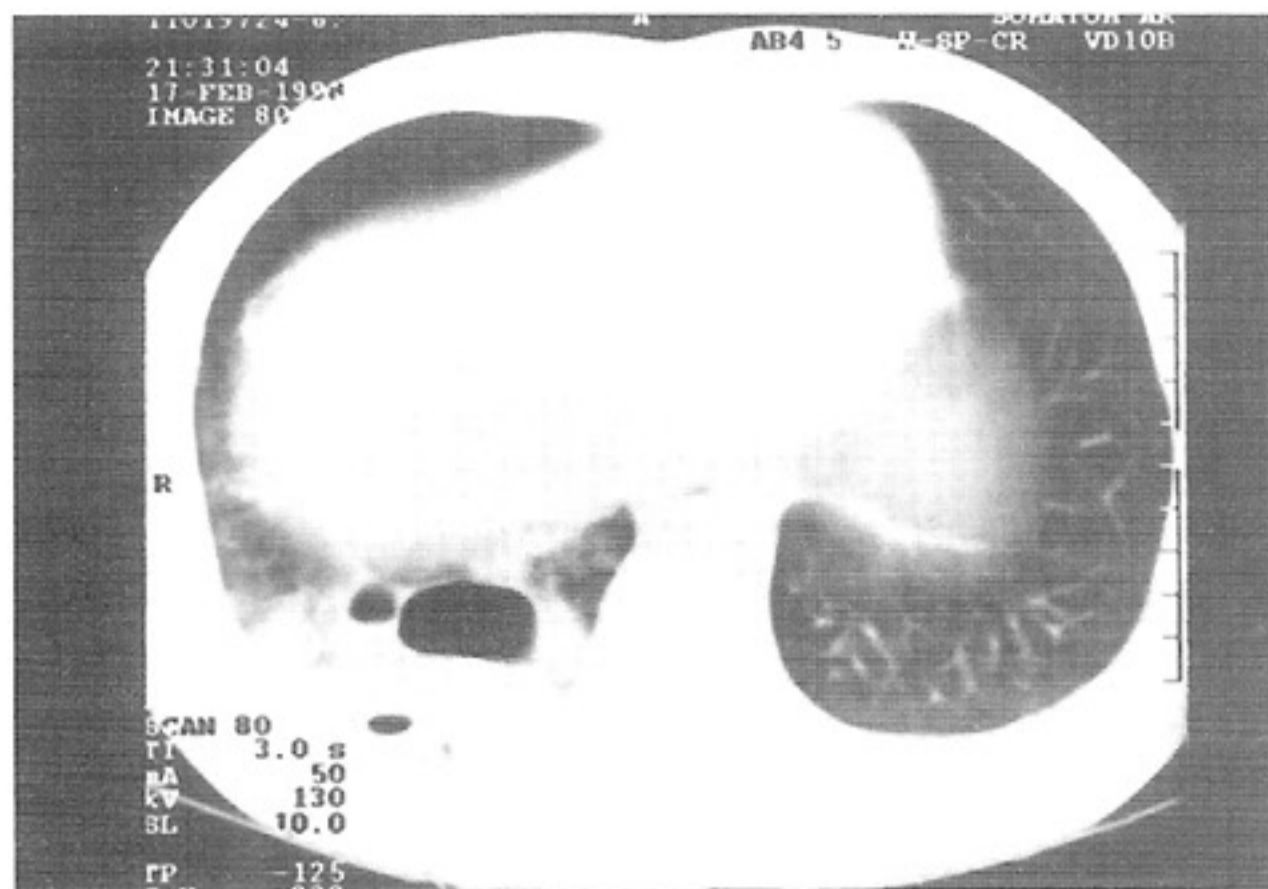


Figura 2

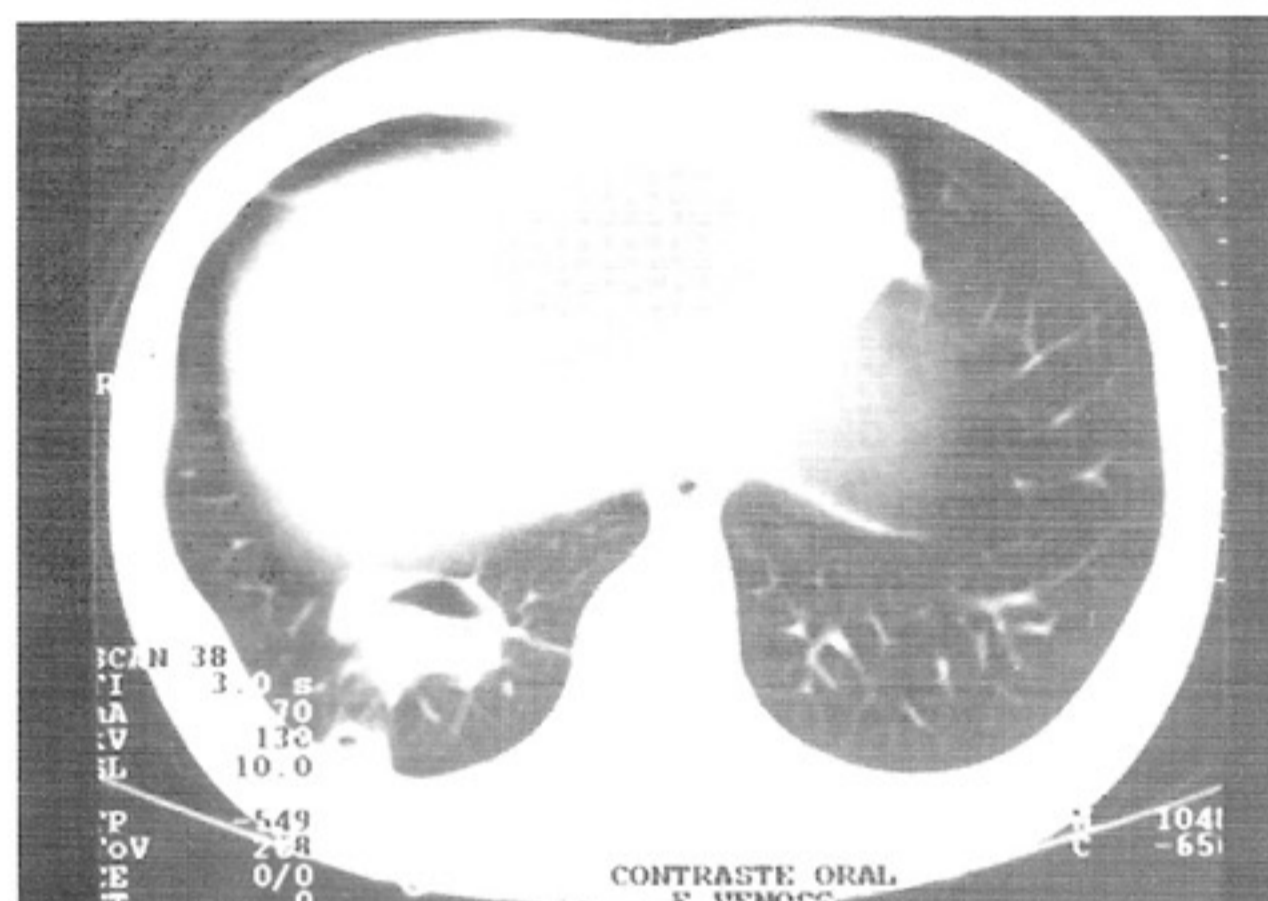


Figura 3

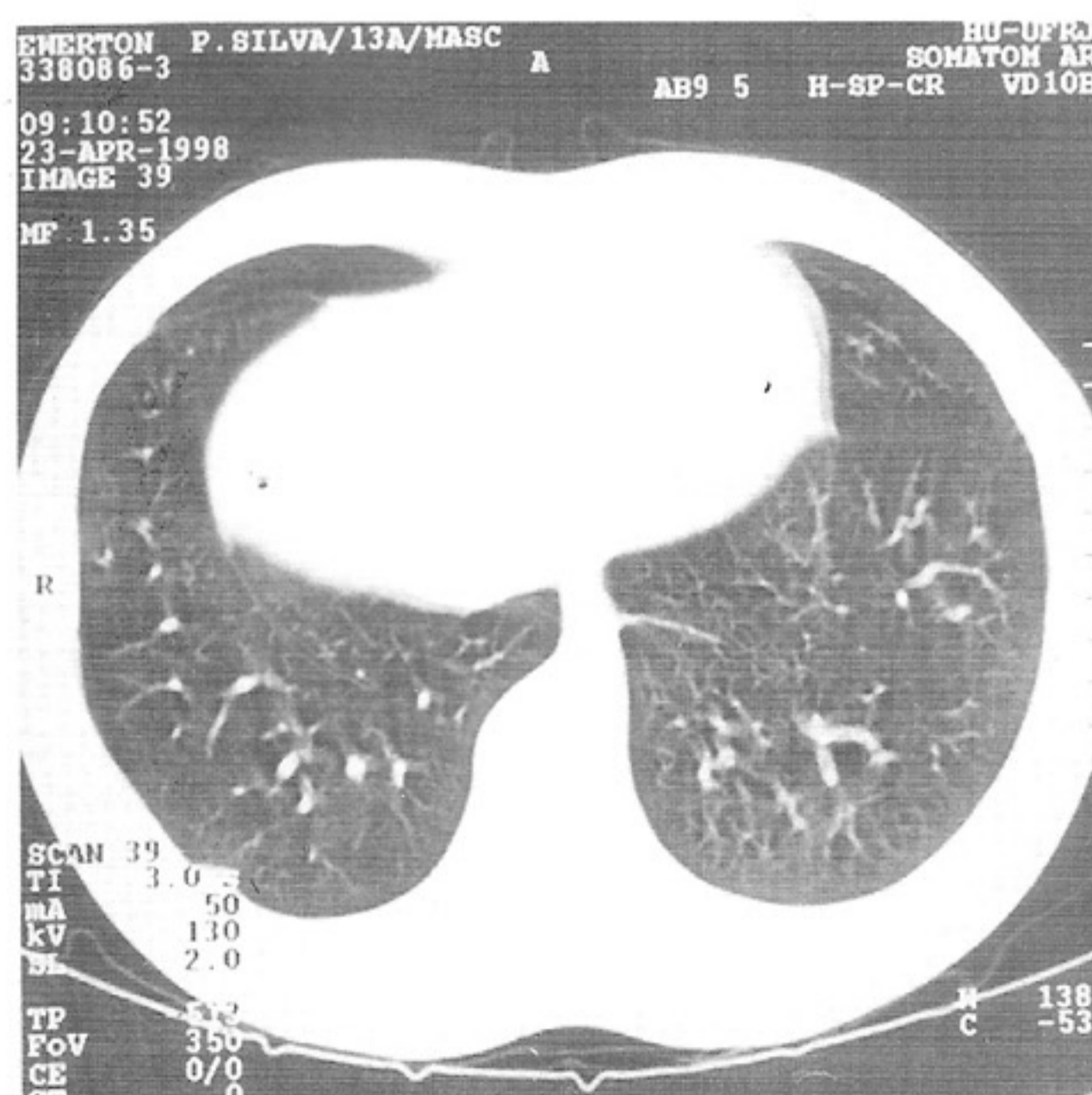


Figura 4

nas primeiras horas após o trauma (3,8,9), podendo estes serem redondos ou ovais, únicos ou múltiplos, variando de dois a quatorze centímetros em seu maior diâmetro. Múltiplas lesões cavitárias como as encontradas em nosso paciente constituem uma pequena parcela desta patologia incomum. As lesões podem ocorrer em qualquer parte do parênquima pulmonar sendo os ápices freqüentemente poupados (10). Uma área de contusão pulmonar adjacente é observada na maior parte dos casos e fraturas de arcos costais são incomuns. O método diagnóstico de maior sensibilidade é a tomografia computadorizada que define com precisão o número e tamanho das cavidades, tal exame se presta não somente para o diagnóstico, mas para o acompanhamento evolutivo de lesões (10) como demonstrado em nosso paciente. O diagnóstico diferencial destas imagens é amplo, passando por tuberculose, pneumatoceles, carcinoma com cavitação, cistos, bola fúngica e seqüestro pulmonar, no entanto, a história bem como a seqüência temporal da evolução das lesões definem o diagnóstico (1,11).

O tratamento é em geral conservador, uma vez que o curso da doença costuma ser benigno (1,6,7). A maior parte dos pacientes tem alta em sete a dez dias e a resolução radiológica completa das lesões se dá em um período que varia de duas semanas a quatro meses, tendo ocorrido ao final de três meses, no caso relatado. A abordagem cirúrgica está indicada sempre que houver infecção ou aumento progressivo da cavidade. Nos casos de infecção a ressecção da lesão deve ser feita não somente para eliminar um foco de sepsis, mas também para minimizar o risco de formação de uma fístula bronco-pleural (1,3,7,12). O uso profilático de antimicrobianos é controverso, entretanto a maior parte dos autores concorda que não há evidência científica para justificar sua utilização. Assim, apesar de se tratar de uma complicação rara do trauma torácico, o pseudocisto pós-traumático deve ser incluído no diagnóstico diferencial das lesões parenquimatosas pulmonares, uma vez que isso evitaria intervenções terapêuticas desnecessárias. Tal questão é comprovada, não só pela evolução clínica favorável do nosso paciente, no qual foi adotada uma conduta expectante, bem como, pelas complicações de procedimentos invasivos descritas em diversos artigos (12).

Conclusão

Apesar de ser reconhecido como complicação infreqüente, o pseudocisto pós-traumático, deve

sempre ser mencionado entre os diagnósticos diferenciais das lesões parenquimatosas que se seguem ao trauma torácico visto que, a conduta na grande maioria dos casos é expectante e com isso os pacientes que se apresentam com esta patologia são poupados de procedimentos invasivos, por vezes, desnecessários. O caso relatado exemplifica a evolução benigna que se observa na ampla maioria dos casos. Este é o primeiro caso publicado na América Latina (LILACS), que seja do nosso conhecimento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1-Ganske JG, et al. Traumatic lung cyst: A case report and literature review. *J Trauma* 1981; 21: 493-496.
- 2-Sorsdahl OA, Powell JW. Cavitory pulmonary lesions following non-penetrating chest trauma in children. *Am J Radiol* 1965; 95: 118-124.
- 3-Blane CE, et al. Immediate traumatic pseudocyst formation in children. *Surgery* 1981; 90 (5): 872-875.
- 4-Cochlin DL, Shaw MRP. Traumatic lung cyst following minor blunt chest trauma. *Clin Radiol* 1978; 29: 151-154.
- 5-Fagan CJ, et al. Traumatic lung cyst and paramediastinal pneumatocele. *Radiology* 1976; 120:11-18.
- 6-Santos GH, Maherdra T. Traumatic pulmonary pseudocyst. *Ann Thorac Surg* 1979; 27: 359-362.
- 7-Sharkusa T, et al. Traumatic lung pseudocyst. *Thorax* 1987; 42: 516-519.
- 8-Versteyleen RJ, Van Leeuwen PAM. A rare acute pulmonary lesion after blunt chest trauma: a case report. *Eur J Radiol* 1990; 11: 156-158.
- 9-Robin J, White R. Formation and resolution of bilateral traumatic pulmonary pseudocysts. *Australasian Radiol* 1995; 39: 292-295.
- 10-Shin MS, Ho KJ. Computed tomography evaluation of pulmonary pseudocysts. *Clin Imaging* 1993; 17: 189-192.
- 11-Pearl M, et al. Pseudocyst of the lung due to traumatic non-penetrating lung injury. *J Ped Surg* 1973; 8 (6): 967-969.
- 12-Cisternino S, et al. Thoracotomy for infected traumatic lung cyst: A case report. *MD State Med J* 1983; 1: 29-31.
- 13-Moore FA, et al. Post traumatic pulmonary pseudocyst in the adult: Pathophysiology, Recognition and Management. *Journal of trauma* 1989; 29 (10): 309-312.

Infiltrado Intersticial Difuso e Cistos Pulmonares

Paloma Ferreira Meireles (1), Domenico Capone (2),
Sonia Catarina de Abreu Figueiredo (3), Amir Szklo (4),
Giovanni Marsico (5), Carlos Eduardo de Carvalho (6)

Caso Clínico

Mulher, 45 anos, parda, natural do Rio de Janeiro, queixando-se de dispnéia progressiva há cinco anos. Há um mês apresentou dor pleurítica à esquerda e pneumotórax homolateral drenado em outro hospital. Cinco dias antes da admissão hospitalar houve recorrência da dor torácica, porém de menor intensidade. Emagrecimento de 5kg em um ano e anorexia. Tuberculose pulmonar tratada em 1990. Ex-fumante de 20 cigarros/dia por dez anos. Seus ciclos menstruais eram regulares, gesta IV, dois partos normais e dois abortos espontâneos. Usou anticoncepcional oral durante 16 anos, sendo suspenso há três anos. Ao exame físico encontrava-se levemente dispnéica, com murmúrio vesicular diminuído difusamente e discretos estertores crepitantes de base pulmonar esquerda. Presença de baqueteamento digital.

Diagnóstico radiológico

Infiltrado intersticial difuso com imagens aureolares de perimeio e hiperinsuflação pulmonar (Fig.1).

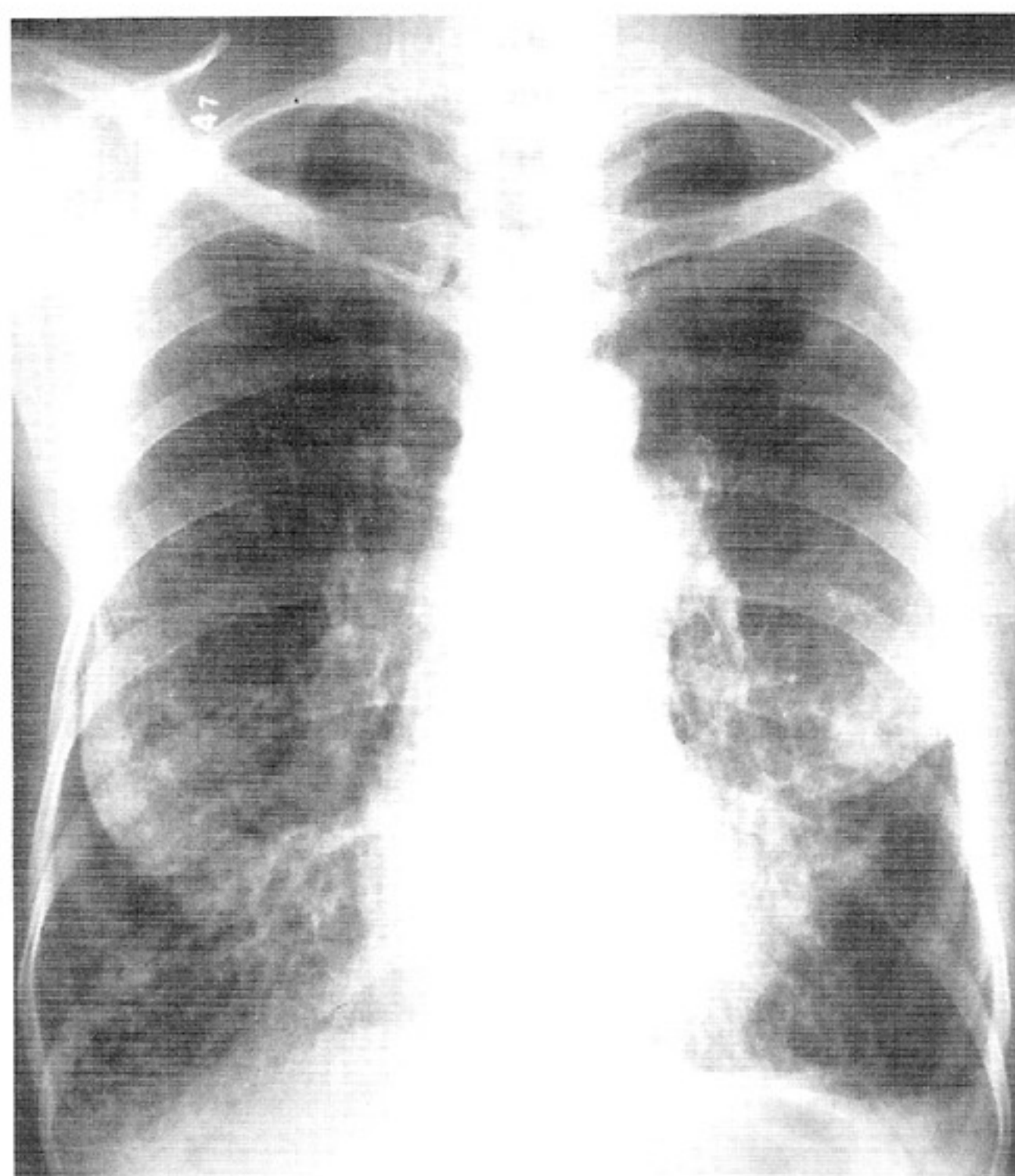


Figura 1

1. Médica-Residente do Instituto de Doenças de Tórax da UFRJ (IDT-UFRJ).
2. Professor de Pneumologia da UERJ. Chefe do setor de Radiodiagnóstico do IDT-UFRJ.
3. Professora Assistente do IDT-UFRJ.
4. Médico do IDT-UFRJ.
5. Cirurgião do Tórax do IDT-UFRJ.
6. Chefe do Setor de Patologia IDT-UFRJ.

Artigo recebido para publicação no dia 05/06/1998 e aceito no dia 10/06/1998, após revisão.

Diagnóstico tomográfico

Tomografia computadorizada de alta resolução do tórax (TCAR) evidenciou múltiplos cistos de paredes finas e bem definidas, tamanhos variados, distúrbios por todo o parênquima pulmonar compatível com granuloma eosinofílico ou linfangioleiomiomatose (Fig. 2). Tomografia de abdome mostrou massa lobulada retroperitoneal (Fig. 3).

Diagnóstico funcional

Padrão obstrutivo muito acentuado, prova broncodilatadora negativa e capacidade de difusão para o monóxido de carbono acentuadamente reduzida.

Diagnóstico histopatológico

Foi submetida à toracotomia mínima com biópsia pulmonar a céu aberto, confirmando o diagnóstico final de linfangioleiomiomatose (LAM). Linfangioleiomiomatose (LAM) é uma doença intersticial pulmonar rara, de etiologia desconhecida, progressiva, que ocorre em mulheres na idade reprodutiva, na maioria das vezes com evolução devastadora. A ocorrência de LAM em mulheres na pré-menopausa e a aceleração do processo da doença durante a gravidez, bem como terapia estrogênica exógena, aumento da frequência de abortos espontâneos e a associação com mioma uterino, apontam para o fato de que influências hormonais parecem ser importantes na patogênese (1). Vários esquemas terapêuticos têm sido utiliza-

dos desde a primeira descrição da doença há mais de 40 anos, pouco influenciando, contudo, no curso da doença. Geralmente, a maioria das pacientes morre de insuficiência respiratória num período de dez anos, uma vez iniciados os sintomas (2).

Caracteriza-se por proliferação difusa e não neoplásica de células musculares lisas imaturas do tecido pulmonar e vasos linfáticos. Estudos imunohistoquímicos das células musculares lisas da linfangioleiomiomatose exibem peculiar e distinto fenótipo. Essas células são positivas não apenas para actina e miosina (marcadores típicos de células musculares) mas também para marcadores melanogênicos (3).

Clinicamente, os sítios mais frequentemente envolvidos são os pulmões, mediastino e retroperitônio. Quando afeta os pulmões, a proliferação de células musculares lisas atípicas ou normais atinge o feixe broncovascular, obstruindo bronquíolos, vênulas e linfáticos levando às principais manifestações da doença. Observa-se frequentemente pneumotórax recorrente, derrame pleural quiloso e dispnéia. Há um predomínio de padrão obstrutivo na espirometria.

Os achados na TCAR na linfangioleiomiomatose são muito sugestivos, se não específicos para essa doença. Em torno de 80% dos pacientes, a TCAR mostra múltiplos cistos de paredes finas, que são difusamente distribuídos pelo parênquima pulmonar (4). O tamanho dos mesmos se correlaciona com a extensão da doença, variando de poucos milímetros a 5cm de diâmetro. Os cistos são cercados por parênquima pulmonar normal. Opacidade



Figura 2



Figura 3

em vidro fosco foi notada em 59% dos 37 pacientes estudados por Kitaichi et al, devendo corresponder à hemossiderose ou à relativa proliferação difusa das células musculares lisas imaturas (5,6). Nodularidade é infreqüente e espessamento pleural é mínimo ou ausente. Fibrose intersticial é normalmente ausente (6).

Do ponto de vista tomográfico, a LAM deve ser distingüida de outras doenças que se caracterizam pela presença de formações císticas, entre elas o Granuloma Eosinofílico e a Esclerose Tuberosa. Na primeira, os cistos são maiores, de forma bizarra, com certo predomínio nos terços superiores dos pulmões. Um número considerável de casos apresenta pequenos nódulos associados ou não a alterações reticulares. O padrão funcional é variado, porém há predomínio de padrão obstrutivo na espirometria. Ocorre mais em homens com história de tabagismo. A segunda, caracteriza-se clinicamente pela presença de angiofibroma facial, retardo mental e calcificações cerebrais. Lesões tipo LAM ocorrem em menos de 1% dos pacientes com Esclerose Tuberosa. Achados clínicos, patológicos e tomográficos do envolvimento pulmonar são indistingüíveis da LAM e, além disso, angiomiolipomas renais podem ser encontrados em 80% dos pacientes com Esclerose Tuberosa. Recentemente, um estudo de Maziak e col. mostrou forte associação de angiomiolipomas extratorácicos com linfangioleiomiomatose pulmonar, mais do que previamente acreditado (57%). Por essas razões alguns autores consideram que a LAM é uma forma frusta da Esclerose Tuberosa (7,8).

Referências Bibliográficas

- 1-Taylor JR, Ryu J, Colby TV. Lymphangiomyomatosis: clinical course in 32 patients. *N Engl J Med* 1990; 323:1254-1260.
- 2-Kalassian KG, Doyle R, Kao P, et al. Lymphangiomyomatosis: New Insights. *Am J Resp Crit Care Med* 1997; 155: 1183-1186.
- 3-Bonetti F, Chiodera PL, Pea M, et al. Transbronquial biopsy in lymphangiomyomatosis of the lung: HMB 45 for diagnosis. *Am J Surg Patho* 1993; 17: 1092-1102.
- 4-Müller NL, Chilos C, Kulling P. Pulmonary lymphangiomyomatosis: correlations of CT with radiographic and functional findings. *Radiology* 1990; 175: 335-339.
- 5-Kitaichi M, Nishimura K, Itoh H, et al. Pulmonary Lymphangiomyomatosis: a report of 46 Patients Including a Clinicopathologic Study of Prognostic Factors. *Am J Resp Crit Care Med* 1995; 151: 527-533.
- 6-Guinee DG, Feurstein I, Koss MN, et al. Pulmonary Lymphangiomyomatosis: Diagnosis based on Results of Transbronquial and Immunohistochemical Studies and Correlation with High-Resolution Computed Tomography Findings. *Arch Pathol Lab Med* 1994; 118: 846-849.
- 7-Maziak DE, Kersten S, Rappaport DC, et al. Extrathoracic angiomyolipoma in lymphangiomyomatosis. *Eur Resp J* 1996; 9: 406-405.
- 8-Berstein SM, Newell JD, Adamczyk RJ, et al. How Common are Renal Angiomyolipomas in Patients with Pulmonary Lymphangiomyomatosis? *Am J Resp Crit Care Med* 1995; 152: 2138-2143.

Resplicilin

Amoxicilina

EFICÁCIA CLÍNICA COMPROVADA NAS INFECÇÕES DO TRATO RESPIRATÓRIO

Apresentações:

Resplicilin 125mg - sachê + diluente

para obter 150 ml de suspensão reconstituída.

Resplicilin 250mg - sachê + diluente para obter

150ml de suspensão reconstituída.

Resplicilin 500mg - embalagem com 21 cápsulas.

Posologia:

Crianças até 3 anos : RESPICILIN 125mg

5ml de 8 em 8 horas

Crianças de 3 até 12 anos : RESPICILIN 250mg

5ml de 8 em 8 horas.

Adultos : RESPICILIN 500mg

Uma cápsula de 8 em 8 horas.



**UM TRATAMENTO MUITO
MAIS ECONÔMICO**

Clavoxil

AMOXICILINA + ÁCIDO CLAVULÂNICO

**RESPOSTA TERAPÊUTICA NA
ERRADICAÇÃO DAS BETA-LACTAMASES**

Apresentações:

Clavoxil 500 mg

Comprimido Revestido : Embalagens com 12 unidades

Clavoxil 250 mg e 125 mg

Suspensão Oral: Frasco com 75 ml de suspensão

Posologia:

Adultos: 1 comprimido CLAVOXIL 500 , 3 vezes ao dia.

Crianças de 6 a 12 anos: 5ml de suspensão oral.

CLAVOXIL 250, 3 vezes ao dia.

Crianças de 1 a 5 anos: 5ml de suspensão oral.

CLAVOXIL 125, 3 vezes ao dia.

Crianças de 03 meses a 01 ano: 2,5ml de suspensão oral

CLAVOXIL 125, 3 vezes ao dia.



Tumor Carcinóide

Mauro Zamboni (*)

Relato do Caso

Paciente do sexo feminino de 30 anos, não fumante, portadora de endometriose, diagnosticada há dois anos. Nos últimos dez meses apresentou vários episódios da tosse associados a escarros com raias de sangue. Seu exame físico era normal. A radiografia do tórax, nas incidências PA e perfil esquerdo, era normal. A tomografia computadorizada do tórax mostrou pequena lesão polipóide, homogênea, de contornos regulares, com 12mm de diâmetro, em parede ântero-lateral do brônquio principal esquerdo, logo após a sua abertura (Fig.1).

Na videobroncofibroscopia, observou-se uma lesão polipóide, vinhosa, de superfície lisa e brilhante, bastante vascularizada, localizada na parede ântero-lateral do brônquio principal esquerdo, a aproximadamente 2cm da carina principal (Fig.2). A paciente foi submetida a toracotomia esquerda com ressecção segmental do brônquio principal esquerdo e broncoplastia. O diagnóstico histopatológico foi de tumor carcinóide típico.

Discussão

O carcinóide é um tumor neuroendócrino, de baixo grau de malignidade, que se origina das células de Kultschitzky. É o segundo tumor mais freqüente da árvore traqueobrônquica e representa 0,5 a 1% de todos os tumores brônquicos. Os carcinóides são divididos em típicos e atípicos. Os carcinóides atípicos representam 11 a 24% de todos

os tumores carcinóides e têm um comportamento de maior malignidade quando comparados aos carcinóides típicos (1, 2, 3). Aproximadamente 50% dos pacientes com tumor carcinóide são assintomáticos.

As manifestações clínicas mais importantes são a hemoptise, a pneumonia pós-obstrutiva e a dispnéia (4). Várias síndromes paraneoplásicas estão associadas aos tumores carcinóides: a síndrome carcinóide, a síndrome de Cushing - associada a produção ectópica do ACTH e a acromegalia - secundária a produção ectópica do hormônio do crescimento (4). Os tumores carcinóides são os tumores malignos pulmonares mais comuns nas crianças (5).

Nas radiografias e tomografias computadorizadas do tórax, as calcificações puntiformes ou difusas podem estar presentes em aproximadamente 30% dos casos desses tumores (6).

O diagnóstico citológico, através do exame do escarro ou através da punção aspirativa com agulha fina, raramente é possível (7).

Setenta e cinco por cento de todos os tumores carcinóides são visíveis endoscopicamente e a biópsia, usualmente, fornece o diagnóstico. O aspecto endoscópico da lesão é o de um tumor arredondado, de superfície lisa e brilhante, bastante vascularizado, com a cor da cereja, e às vezes, polipóide.

O tratamento ideal dos tumores carcinóides do pulmão é o cirúrgico. A linfadenectomia mediastinal está recomendada nos casos dos tumores carcinóides

(*) Presidente da Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Estado do Rio de Janeiro; Presidente da Comissão de Câncer do Pulmão da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia; Secretário Científico da Sociedade Sul Americana de Broncologia.

Caso da Clínica de Doenças Respiratórias Dr. Mauro Zamboni.

Artigo recebido para publicação no dia 08/06/1998 e aceito no dia 12/06/1998, após revisão.



Figura 1

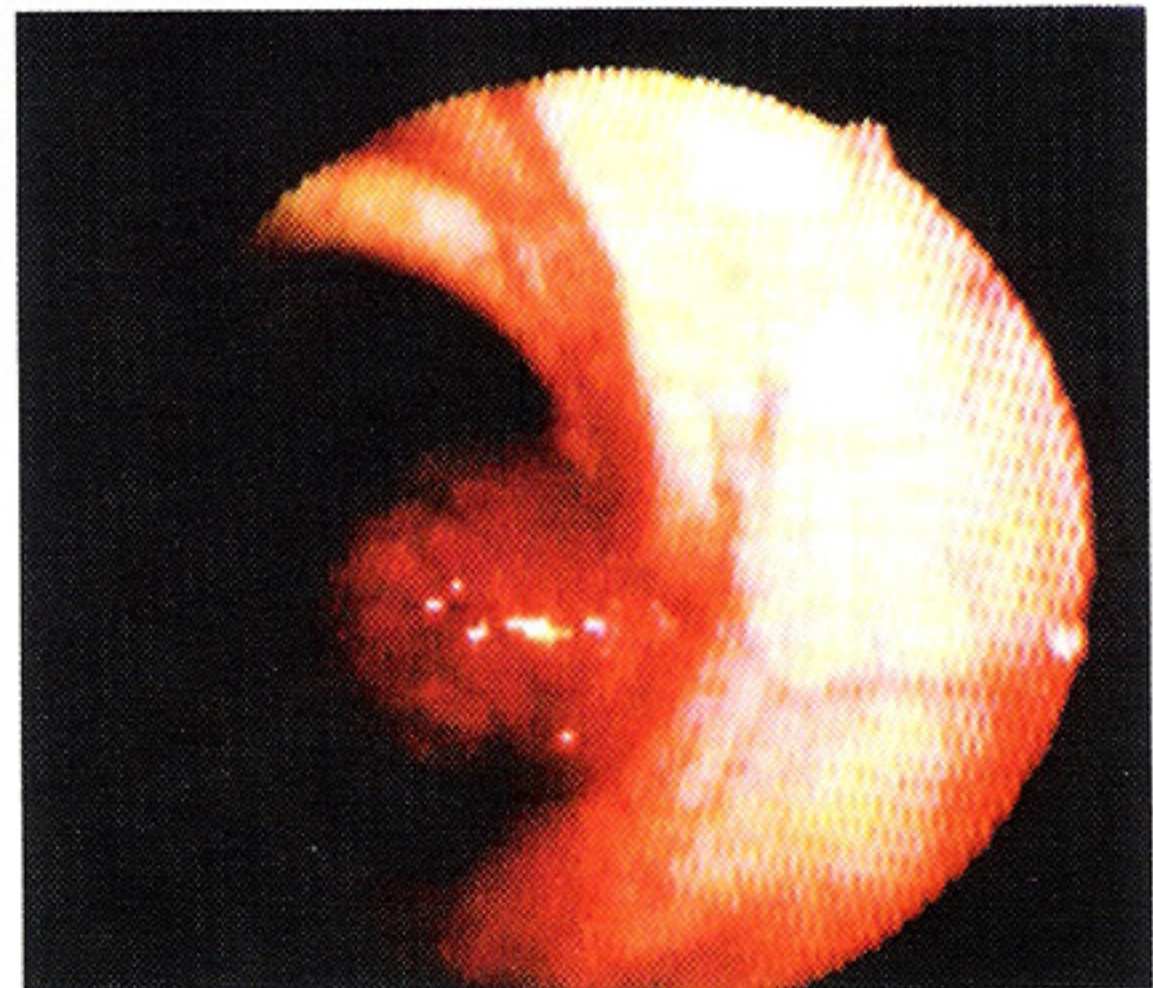


Figura 2

atípicos. A lobectomia é a cirurgia mais frequentemente realizada e a pneumectomia é rara. Ocasionalmente, nas lesões centrais, a ressecção brônquica em manga com broncoplastia é a melhor opção porque se pode evitar, assim, a pneumectomia. A ressecção endoscópica pode ser considerada naqueles casos nos quais a cirurgia esteja contra indicada. A radioterapia pós-operatória está indicada para os portadores de tumores carcinóides atípicos com metástase linfonodal. A quimioterapia, semelhante à utilizada para o tratamento dos carcinomas indiferenciados de pequenas células do pulmão, tem uma resposta em torno de 50% dos pacientes. A sobrevida em cinco anos para os pacientes com carcinóides típicos é maior do que 90% e é menor do que 60% nos casos de carcinóides atípicos (4, 8, 9,10).

Referências Bibliográficas

- 1-Arrighoni MG, Woolner LB, Bernatz PE. Atypical carcinoid tumors of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1972; 64: 413-421.
- 2-Colby TV, Koos MN, Travis WD. Tumors of the lower respiratory tract. *Atlas of tumor Pathology*, 3d. series. Washington, DC, Armed Forces Institute of Pathology, 1995.
- 3-McCaughan BC, Martini N, Bain MS. Bronchial Carcinoids: Review of 124 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 89:8-17.
- 4-Rea F, Binda R, Spresfico G, et al. Bronchial carcinoids: a review of 60 patients. *Ann Thorac Surg* 1989; 47: 412-414.
- 5-Lack EE, Harris GBC, Eraklis AJ, Vawter GF. Primary bronchial tumors in childhood. A clinico pathologic study of six cases. *Cancer* 1983; 52:492-497.
- 6-Magid D, Siegelman SS, Eggleston JC, et al. Pulmonary carcinoid tumors: CT assessment. *J Comp Assist Tomogr* 1988; 13: 244-247.
- 7-Szyferbein WK, Ross JS. Carcinoids, atypical carcinoids and small cell carcinomas of the lung: differential diagnosis of fine needle aspiration biopsy specimens. *Diagn Cytopathol* 1988; 4: 1-8.
- 8-Deschamps CR, Jey R, Fetsch J, et al. Bronchial carcinoid: Effect of stagion on later survival. *Chest* 1992; 102:103s.
- 9-Harpole DH, Feldman JM, et al. Bronchial carcinoid tumors: A retrospective analysis of 126 patients. *Ann Thorac Surg* 1992;54: 50-55.
- 10-Martensson H, Bottchwe G, Hambralus G, et al. Bronchial carcinoids: An analysis of 91 cases. *World J Surg* 1984; 11:356-364.



Um Congresso Brasileiro

José Manoel Jansen

*Presidente do
XXIX Congresso da SBPT*

Durante todos estes anos de vivência profissional em que venho realizando atividades médicas na área assistencial, preparando e ministrando aulas, elaborando projetos e realizando pesquisas, coordenando cursos e redigindo trabalhos científicos, nem de leve poderia imaginar ou supor o quanto é laboriosa e complicada a tarefa de organizar um Congresso Nacional.

Passados vários meses depois de iniciados, de forma concreta, os trabalhos da comissão constituída para idealizar e construir a programação do próximo evento científico da SBPT, estamos ainda hoje e a cada momento, descobrindo caminhos, garimpando idéias, pesquisando soluções.

Desde as primeiras horas, após ver confirmada a indicação de meu nome para a Presidência do **XXIX Congresso da SBPT**, venho dedicando esforços, tempo, razão e emoção para o desempenho da tarefa que me foi confiada. Com entusiasmo e vontade de acertar.

Consegui reunir um abnegado grupo de colegas que, abrindo mão de horas e dias de suas atividades profissionais, têm se reunido com regularidade e freqüência, cumprindo, junto comigo, um extenso cronograma de tarefas, sugerindo planos, entabulando contatos, pesquisando assuntos, telefonando, conversando, reunindo, viajando. Um trabalho coletivo e bem intencionado, que, a meu juízo, vem produzindo resultados muito positivos.

Desde as conversas iniciais acerca da concepção do que seria a "grade" temática do congresso,

passando pela compilação e análise das indicações e sugestões colhidas junto às Comissões Científicas e Departamentos da SBPT, às Sociedades Regionais e mesmo às contribuições individualizadas de diversos colegas, chegando até à fase de seleção de convidados estrangeiros, temos sentido, ao longo do tempo, que a dedicação, o entusiasmo, a seriedade de propósitos, o desejo de realizar um evento de bom nível, tem sido a tônica.

Nossa expectativa é a de poder oferecer no Rio de Janeiro, aos colegas de todo o Brasil, um congresso à altura das tradições de nossa Sociedade. Programação científica atualizada, diversificada, com profundidade e abrangência. Atividades interativas, intensamente co-participadas, com amplo debate. Aproveitamento do tempo com racionalidade e eficiência. Congraçamento, troca de vivências, compartilhamento de experiências. Ciência e lazer. Amizade e crescimento cultural.

A formatação dada à programação científica é absolutamente inovadora e deverá permitir que o participante assista às sessões dos temas de sua preferência com mais tranqüilidade, em um período corrido, sem o usual atropelo de troca de salas. Estamos chamando de "sistema de imersões" este modelo de grade. Durante uma manhã, em uma determinada sala, um grande tema - por exemplo: asma - é discutido em seus mais diversos aspectos, com atividades diferentes - uma conferência, um simpósio de quatro expositores, uma sessão de tópicos (temas livres) selecionados e uma sessão de ilustração complementar (casos clínicos).

O aproveitamento dos trabalhos científicos enviados será feito de uma forma que valorize a competência, a experiência e o empenho dos pesquisadores. Os assuntos serão abordados com ênfase para o atual e o específico, mas sem deixar de lado o básico, o genérico, a reciclagem e a consolidação dos conhecimentos.

A escolha dos convidados estrangeiros foi feita com base nas indicações dos Departamentos, das Comissões Científicas e das Sociedades Regionais. E eles virão de vários centros internacionais para abrilhantar o evento, de forma a complementar à participação dos pneumologistas brasileiros. A nomeação dos convidados nacionais segue critérios que são calcados na experiência de cada um em cada área da especialidade. Sem excluidências, com participação ampla e abrangente. A essência deste Congresso será a intensa participação nacional, mostrando que a Pneumologia brasileira é fértil, produtiva, vibrante.

Se uma Sociedade deve ser, por definição, uma entidade para todos os sócios, este congresso de nossa Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia será um congresso para todos os congressistas, para todos os associados. Os pesquisadores,

os docentes, os recém formados, os médicos do interior, os profissionais dos grandes, médios e pequenos centros, todos terão seus interesses e expectativas contemplados.

O Congresso já está com seu orçamento financeiro assegurado. E vale assinalar que a colaboração dos nossos patrocinadores foi feita de uma forma absolutamente ética e respeitosa, sem vinculações inadequadas. Com seriedade, profissionalismo e, também, com ausência total de compromissos duvidosos.

A montagem deste evento, desde seus momentos mais iniciais, se constituiu para mim e, por extensão, para a comissão organizadora, um grande desafio. Hoje, vencidas sucessivas etapas, estamos satisfeitos. As dificuldades foram grandes, mas a sensação do cumprimento do dever também. É alentador poder constatar que, com vontade política e com firmeza de propósitos pode-se construir uma obra para uma coletividade. Um Congresso de bom nível e dedicado a todos os congressistas. Este é o objetivo final do nosso trabalho, fazendo valer a tônica de que uma Sociedade Médica deve existir para todos os seus sócios. Das mais diversas regiões, com ou sem titulações, de todos os Serviços, com qualquer idade.



Provas de Função Pulmonar: De Volta ao Século Passado ou no Umbral do ano 2000?

Alfred Lemle

Professor Titular de
Tisiopneumologia da Faculdade
Medicina da UFRJ

No final do século XIX, Hutchnison idealizou o espirógrafo de campânula.

Na década de 1940, com o acréscimo do quimógrafo e da cronometragem da Capacidade Vital Forçada (CVF), graças a Tiffeneau Gaensler e outros, o espirógrafo saiu da bancada científica e muito devagar, aninhou-se no laboratório clínico. Era a Prova de Função Pulmonar. Cinquenta anos depois, após um dos mais espetaculares circuitos vistos na prática médica, o espirógrafo, embora agora entronizado no próprio consultório médico, e apesar de graves problemas técnicos, volta a ser a grande Prova de Função Pulmonar. Aliás, espirografia passou, para efeitos de cobrança financeira, a ser quase um sinônimo de Prova de Função Pulmonar.

A Saga

O que se passou nesses cinquenta anos é uma verdadeira saga. A espirografia foi muito desenvolvida, seja na análise dos fluxos expiratórios máximos, seja pelo acréscimo da Ventilação Voluntária Máxima (VVM), e ainda pelas provas farmacológicas. Dentre os fluxos, sobressaiu-se o então chamado Fluxo Máximo Expiratório, valorizado por Fowler, e hoje conhecido por Fluxo Expiratório Forçado entre 25% e 75% da CVF (FEF_{25-75}). A espirografia foi completada pela medida da Capacidade Residual Funcional (CRF), que permitia calcular o Volume Residual (VR), graças a vários métodos, dentre os quais se fixou o da

diluição de hélio, introduzido por Meneely e Kaltreider. Consolidou-se, assim, a espirometria.

A distribuição do ar inspirado preocupou os fisiologistas, e vários métodos foram ensaiados, sobressaindo-se os baseados na análise do N_2 expirado, de Darling. Contudo, estes não se fixaram na prática, sendo definitivamente suplantados, mais tarde, pelos métodos cintilográficos.

As trocas gasosas é que receberam a maior atenção dos cientistas, e depois dos médicos. Gigantes da fisiologia, como Lilienthal, Riley e Dickinson Richards, desenvolveram equações matemáticas e métodos que permitiam medir com precisão a Ventilação Alveolar (VA), do (VD) e a total (VT).

Isso foi possível graças à introdução de eletródios revolucionários por Astrup, Clarke e outros, que permitiram a determinação da pressão parcial dos gases respiratórios nos líquidos, e do aparelho de Scholander, que o fazia nos gases.

Enquanto isso, o estudo espirométrico da mecânica ventilatória foi enriquecido pelos métodos de investigação da complacência pulmonar e da resistência das vias aéreas. Surgiu um espetacular aparelho, o plestimógrafo de corpo inteiro de Comroe, Dubois e outros, que permitia tais determinações quando o exame espirométrico necessitava melhor esclarecimento.

Contudo, a menina dos olhos, a grande vedete dos laboratórios de fisiopatologia respiratória nas décadas de 1950 e 1960 era a Capacidade de Difusão Pulmonar (DL). Quando fiz meu *Fellowship*

no Hospital Mount Sinai, em 1964, os jovens residentes e *Fellows*, em suas conversas de corredor, hierarquizavam seus grandes hospitais pelo laboratório de provas de função pulmonar, especialmente segundo possuísem ou não equipamento para DL!

Imaginado por Krogh, ainda no final do século passado, e usando o próprio O_2 como gás teste, o método foi sendo aperfeiçoado por Bates, Filley e outros, que passaram a usar o CO como gás teste. O aperfeiçoamento final foi a idealização do teste da respiração única, por Ogilvie e outros.

No esplendor da especialidade, a PFP básica consistia do estudo dos volumes, fluxos máximos, distribuição, ventilação, perfusão (através do shunt e da relação ventilação/perfusão - V/Q) e difusão. Alguns casos requeriam o estudo da mecânica fina, provas de esforço e estudo da regulação dos centros respiratórios.

A Queda

Como é que hoje estamos de volta a 1900, e a PFP básica é o espirograma (e sem VVM)?

É uma longa e irrefutável história, que não está documentada e nem publicada. Contudo, todos aqueles que vêm militando na especialidade a conhecem. É justo que todos os colegas, pneumologistas ou não, participem dessa saga.

A lenta "demise" do laboratório de PFP clássico tem dois grandes nêmesis: o processo de tomada de decisão médica e a relação custo (tempo) - benefício.

Não estávamos conscientes da importância do processo de tomada de decisão médica, no idos de 50, 60. A demanda de PFP era muito pequena, ninguém as conhecia direito. Estávamos inebriados pela elegância das equações e métodos. Ao final da PFP de um doente, a função do aparelho respiratório estava ali, inteira, em seus mínimos detalhes. Ninguém se preocupava com o impacto dessas informações sobre a condução dos casos. Tenho grande curiosidade em saber como se saíam aqueles nossos exames nos modernos cálculos de sensibilidade, especificidade e poderes preditivos!

As grandes vítimas desse nêmesis foram as medidas de ventilação e shunt. Trabalhosas e demoradas, raramente tinham seus resultados incluídos nas discussões de casos.

Mais tarde, a própria gasometria do sangue arterial saiu do laboratório de PFP (que passou a ser "seco"), e foi para o laboratório geral de análises clíni-

cas e para o CTI. Este, aliás, é o grande herdeiro do que resta dos antigos estudos de ventilação e perfusão.

As provas de mecânica fina (complacência e plestismografia), bem como os testes de esforço e de regulação da respiração, nem chegaram a ter grande presença na prática.

O outro fator, o custo (tempo) - benefício, foi ainda mais decisivo. A demanda pelos exames se massificou, como de resto toda a demanda por atenção médica. Por outro lado, exceto nos países sub-desenvolvidos, os salários dos técnicos especializados tenderam a crescer, inclusive devido ao pequeno número desses profissionais. Isso tornou utópica a determinação por exemplo da complacência pulmonar, a não ser em situações investigacionais.

Renascimento à Vista?

Nós fisiopatologistas talvez tenhamos sido omisso, ou pior, meio retraídos. Quem sabe aceitamos muito passivos a redução de demanda de nossos exames?

Alguns de nós lutamos para mostrar, por exemplo, que a evolução espirográfica da DPOC é muito lenta e gradual, e a progressão da doença é também documentada pela desorganização da relação VD/VT. Discutimos, embora na defensiva, que a transição da asma brônquica leve intermitente para a crônica (hoje chamada "remodelada") também se acompanha de marcadores nas trocas gasosas, além dos da mecânica. Mas estávamos, nitidamente, na defensiva.

Hoje, novos herdeiros estão vindo "pescar os salvados" no Grande Laboratório Clássico de PFP.

Nosso maior herdeiros, sem dúvida, é o CTI. Conceitos como complacência, CRF, VD/VT, shunt, são moeda corrente no intensivismo. Temo que nem sempre a metodologia seja tão prístina, calma (e distante?) como no Velho Laboratório, mas está aí, e, ao contrário do que ocorreria nos velhos tempos, influenciando fortemente na conduta.

Outro herdeiro forte é a medicina ocupacional. Não só a espirografia virou lei, como a DL já desponta como essencial. É questão de tempo. A prova de esforço, talvez com oximetria transcutânea, também deverá explodir, talvez a níveis superiores ao do período clássico (e romântico?) da fisiopatologia pulmonar.

Na mesma linha geral de desempenho, as PFP têm grande futuro na avaliação da reabilitação de

doentes crônicos e na medicina desportiva, em que protocolos diversos de PFP já são indispensáveis.

Mas no próprio campo da clínica, algumas áreas estão retomando o estudo mais detalhado da PFP. A avaliação do risco cirúrgico, por exemplo, já não prescinde de uma boa DL, senão mesmo de uma prova de esforço. A pneumoplastia redutora poderá precisar de avaliação funcional detalhada para estratificar os doentes, caso os resultados a médio prazo não sejam tão espetaculares quanto os de curto prazo.

E o consultório? Como estão as PFP no consultório?

Como dissemos no início, reduzidas à espirografia simples, sem VVM e, às vezes, até sem CV "lenta" (embora a diferença CV - CFV em obstruídos possa superar 30%!). A prova broncodilatadora faz parte da rotina da maioria dos consultórios. O teste de bronco-provocação, embora solidamente embasado na teoria não deverá sair dos laboratórios terciários; a metodologia é complexa, e mesmo as provas mais rápidas, baseadas em doses cumulativas do fármaco, são ainda muito longas, considerando a informação que fornecem.

Uma Palavra de Cautela

O ano 2000 é uma incógnita para a área da saúde no mundo inteiro, e mais ainda no Brasil. O SUS e os planos de saúde se articularão? O "Managed Care" vai acabar com toda a prática médica que desenvolvemos nos últimos 150 anos?

As respostas a essas questões incidem diretamente sobre o uso de procedimentos complementares,

inclusive as PFP. Será impulsionado ou abortado o renascimento do Velho Laboratório da PFP, através de seus herdeiros?

Seja qual for o destino da medicina, uma coisa é certa - será necessário preservar o rigor de técnica que os Velhos Laboratórios defendiam com unhas e dentes.

Aos herdeiros do Velho Laboratório de PFP diremos que só se satisfaçam com o melhor. Isso vale, em particular, para os usuários dos modernos espirógrafos computadorizados, especialmente os baseados em pneumotacógrafos. Exijam do fabricante a comprovação da calibração e linearidade do instrumento. Exijam do fabricante certificados do Ministério de Ciência e Tecnologia, baseados nas normas técnicas, ou similares. Exijam também a comprovação da linearidade do instrumento de sua calibração no ponto zero. Leiam o máximo possível sobre o uso de seus aparelhos em outros hospitais. E não só isso. Certifiquem-se de que a qualidade de seus exames é perfeita. Não serve nada menos, porque temos os erros acidentais a administrar. Somando os eventuais erros acidentais e os sistemáticos, poderemos cometer erros médicos irremediáveis.

Treinem-se, e a seus auxiliares, em laboratórios qualificados. Testem continuamente a calibração de seus instrumentos. Confiram os critérios de aceitabilidade das curvas espirográficas.

Lembremo-nos sempre, nesses fluxos e refluxos da História, de que nosso compromisso é anterior e muito superior a tudo isso - é com o doente, e para o doente o nosso melhor!



Programação Científica da SOPTERJ

Data	Horário	Local	Assunto
01 de julho	19:30-21:30	Anfiteatro da Clínica Sorocaba R.Sorocaba 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
13 e 14 de agosto	08:00-12:00 e 14:00-16:00	Espaço Jayme Landmann. Centro Blomédico - Disciplina de Pneumologia da FCM-UERJ. Tel.: 587-6537 / 6357 / 6348.	Curso de Atualização Prática em Pneumologia Correlação: Clínica-Imagem-Patologia
02 de setembro	19:30-21:30	Anfiteatro da Clínica Sorocaba R.Sorocaba 464-térreo. Botafogo - Rio de Janeiro	Casos Clínicos INCA e do Hospital Samaritano Palestras Pneumopatas 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.Sorocaba 464-térreo. Botafogo - Rio de Janeiro	Casos Clínicos ITP e da Casa de Saúde São Vicente de Paula Palestras Carcinoma Brônquico: Marcadores tumorais, tratamento do estágio IIIB e papel da broncoscopia intervencionista

II Congresso Brasileiro de Ventilação Mecânica

De 01 a 03 de outubro de 1998
Salvador - BA

Informações: 071 386.2075

XXIX Congresso Brasileiro de Pneumologia e Tisiologia

De 28 a 31 de outubro de 1998
Hotel Intercontinental, Rio de Janeiro



Assinalamos, para conhecimento dos associados da SOPTERJ, algumas informações importantes acerca da montagem do nosso próximo congresso nacional.

1. Confirmação de datas

- Abertura do Congresso - dia 27 de outubro - 20 horas - no Scala.
- Atividades científicas - dias 28, 29, 30 e 31 de outubro.
- Atividades pré-congresso:
Dia 26/10: provas para obtenção de títulos de especialista em Pneumologia / Cirurgia Torácica / Endoscopia.
Dias 26 e 27/10: serão realizados vários cursos, em locais diferentes, com temas diversos.
- Atividades pós-congresso - estão programadas atividades de conagração e mesas redondas em alguns locais do estado do RJ.

2. Local

As atividades científicas do Congresso serão realizadas em salas do Hotel Inter-Continental e em Salas dos Cinemas do Shopping Fashion Mall. Ambos (o Hotel e o Shopping) estão localizados - muitíssimo próximos - no bairro de São Conrado.

3. Apresentação de trabalhos científicos

A data limite para o envio dos trabalhos científicos é 15 de agosto de 1998 - improrrogavelmente. Dos trabalhos encaminhados, serão selecionados alguns para apresentação oral, dentro de sessões específicas no corpo do Congresso. Os demais serão apresentados sob a forma de posters ou vídeos.

4. Convidados estrangeiros

Está confirmada a participação dos seguintes convidados:

Noé Zamel - Universidade de Toronto - Canadá (**Asma Brônquica**); **Michel Niederman** - Universidade do Estado de Nova Iorque - EUA (**Infecções Respiratórias e CTI**); **Ronald Grossman** - Universidade de Toronto - Canadá (**DPOC**); **Charles Putman** - Universidade de Duke - Carolina do Norte - EUA (**Imagenologia**); **Griffith Pearson** - Universidade de Toronto - Canadá (**Cirurgia do Tórax e Câncer do Pulmão**); **Jean Claude Yernault** - Universidade de Bruxelas - Bélgica (**Infecções e Fisiopatologia Respiratória**); **Dan Stanescu** - Universidade de Louvain - Bélgica (**Fisiopatologia respiratória e DPOC**); **Ganesh Raghu** - Universidade de Washington - EUA (**Doenças Intersticiais Pulmonares**); **Henri Colt** - Universidade da Califórnia - EUA (**Endoscopia Respiratória**); **James Martin** - Universidade McGill - Canadá (**Asma Brônquica e Fisiopatologia Respiratória**); **Lewis Rubin** - Universidade de Maryland - EUA (**Doenças Vasculares Pulmonares**); **Jonh R. Stradling** - Universidade de Oxford - Inglaterra (**Doenças Relacionadas com o Sono**); **John Parker** - NIOSH - EUA (**Doenças Ocupacionais**); **Henrich Matthys** - Universidade de Freiburg - Alemanha (**Asma Brônquica**); **Fabio Luelmo** - Programa Global de Tuberculose da OMS (**Tuberculose e AIDS**); **Rodolfo Rodriguez** - Organização Panamericana de Saúde (**Tuberculose**); **Alejandro Teper** - Universidade de Buenos Aires - Argentina (**Pneumopatias na Infância**)

5. Simpósios Satélites

Já estão agendados 9 (nove) simpósios patrocinados pela indústria farmacêutica.

6. Jornada de Pneumologia Pediátrica

Nos dias 30 e 31 de outubro será realizada, dentro do Congresso, uma Jornada específica com temas de pneumologia pediátrica, com inscrições diferenciadas.

7. Curso de Atualização de Fisioterapia Respiratória

Será realizado no dia 31 de outubro, pela manhã, um encontro destinado aos fisioterapeutas respiratórios, com temas selecionados e, também, com inscrição diferenciada.

8. Atividades sociais

Está sendo elaborada uma excelente programação de lazer e conagração, com atividades esportivas, encontros musicais, "happy hours" e passeios turísticos.

9. Programação científica

Neste congresso estará sendo apresentada uma formatação inusitada para o desenvolvimento de toda programação científica. É o que resolvemos chamar de "sistema de imersões". Os diversos assuntos serão discutidos, cada um em uma sala específica, ao longo de um período, com atividades seqüenciais que abordarão diferentes aspectos destes grandes temas, sob a forma de conferências, simpósios, sessão de tópicos selecionados e ilustrações complementares.

Exemplificando uma "imersão":

Tema: Asma

Horário	Sala A
08:00 às 09:00	Conferência
09:00 às 11:00	Simpósio
Intervalo	Coffee-break
11:30 às 12:30	Sessão de Tópicos Selecionados
12:30 às 13:00	Ilustração Complementar

10. Taxas de Inscrição:

Categoria	até 08/10/1998	No Local
<input type="checkbox"/> Médicos Sócios (SBPT)	R\$ 160,00	R\$ 180,00
<input type="checkbox"/> Médicos não Sócios	R\$ 180,00	R\$ 200,00
<input type="checkbox"/> Residentes/Pós-Graduandos (com comprovação)	R\$ 60,00	R\$ 80,00
<input type="checkbox"/> Estudantes (com comprovação)	R\$ 40,00	R\$ 60,00
<input type="checkbox"/> Outros Profissionais	R\$ 100,00	R\$ 120,00
Jornada e Curso		
<input type="checkbox"/> Jornada de Pneumologia Pediátrica	R\$ 100,00	R\$ 100,00
<input type="checkbox"/> Curso de Fisioterapia (Fisioterapêutas)	R\$ 60,00	R\$ 60,00
<input type="checkbox"/> Curso de Fisioterapia (Estudantes)	R\$ 40,00	R\$ 40,00

Total R\$

Obs: Só podemos garantir o convite para o Coquetel e Show de Abertura no Scala aos Pré-escritos até 08 de outubro, que receberão o convite e a confirmação da inscrição pelo correio.

Esta Inscrição (*) pode ser feita separadamente, porém não dará direito a participação no restante do Congresso.

Informações: **JZ Promoções e Assessoria de Congressos Ltda.**

Rua Conde de Irajá, 260 - 2º andar - Botafogo - Cep. 22271-020 - Rio de Janeiro-RJ.

Tel.: (021) 286-2846 - Fax: (021) 537-9134. e-mail: mail@jz.com.br

11. Maiores informações estão sendo divulgadas através das "malas diretas" que estamos encaminhando, periodicamente, aos sócios da **SOPTERJ** e da **SBPT**.

Jose Manoel Jansen
Presidente do Congresso

Informe da **SOPTERJ**



"A IV Sessão Científica mensal da **SOPTERJ**, organizada pela vice-presidência da Região Sul, foi realizada em 13/6/1998 na simpática cidade de Barra Mansa. Contou com a presença de ilustres palestrantes, como o Prof. José Roberto Lapa e Silva - de renome internacional, e excelente platéia. Um sucesso a ser repetido."

Agenda Internacional

• **X Congresso Mundial de Broncologia e Broncoesofagologia**

14 a 17 de junho - Budapeste (Hungria)

Tel.: 36.1.1131086 ou Fax: 36.1.1337969

• **Transplante Pulmonar**

22 a 23 de junho - Londres (Inglaterra)

Tel.: 44.181.3833118 ou Fax: 44.181.7436764

• **VI Conferência Internacional sobre Lavado Broncoalveolar**

24 a 27 de junho - Corfu (Grécia)

Tel.: 30.65199228 ou Fax: 30.65146618

• **Seminário Europeu em Medicina Respiratória**

27 de junho a 2 de julho - Courmayeur (Itália)

Tel.: 39.2.48.013492 ou Fax: 39.2.48.013498

• **Ventilação Mecânica**

9 a 11 de julho - Baltimore (EUA)

<http://www.chestnet.org>

email: registration@chestnet.org

• **XLVII Encontro Anual da Associação Escandinava de Cirurgia Torácica**

20 a 22 de agosto - Helsinque (Finlândia)

Tel.: 358.9.8183382 ou Fax: 348.9.4775811

• **V Conferência Européia de Câncer do Pulmão**

13 a 16 de setembro - Praga (República Tcheca)

Tel.: 420.2.297271 ou Fax: 420.2.294610

• **Tuberculose no Milênio: Debates das Controvérsias**

15 a 19 de outubro - Colorado (EUA)

Tel.: 1.303.3981000 ou Fax: 1.303.2702171

• **III Congresso Internacional de Câncer de Pulmão**

31 outubro a 4 de novembro - Rodes (Grécia)

Tel.: 30.81392747

• **XIX Congresso Mundial das Doenças do Tórax**

8 a 12 de dezembro - Toronto (Canadá)

www.chestnet.org

• **Encontro Mundial de Asma**

10 a 13 de dezembro - Barcelona (Espanha)

Tel.: 41.216130202 ou Fax: 41.216172865

para internautas

Congresso Virtual Mundial - Chest

World wide web, 24 horas por dia, GRÁTIS

Para os Sócios do ACCP - <http://www.chestnet.org>



Congresso da Associação Latino-Americana de Tórax

de 28 a 30 agosto de 1998 - São Paulo (Brasil)

Informações: (011) 575-6847

Agenda para 1999

IX Congresso da ERS

9 a 13 de outubro - Madri - Espanha

Tel.: 41.21.6130202 ou Fax: 41.21.6172865

VII Congresso da SOPTERJ

15 a 17 de outubro

Rio de Janeiro

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 frequência de, pelo menos, 75% dos dias de exame no mês

B) O estagiário deverá ter frequência 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

Curso e Estágio

CURSO DE ATUALIZAÇÃO PRÁTICA PNEUMOLÓGICA

INTERAÇÃO: CLÍNICA - IMAGEM - PATOLOGIA

13 de agosto - Quinta-feira

8h **Asma**

DPOC

14h **AIDS**

Pneumonia

14 de agosto - Sexta-feira

8h **Tuberculose**

Câncer

14h **PID**

Micoses

Encerramento: II Encontro de Ex-residentes, Estagiários e Pós-graduandos em Pneumologia

Coordenação: Prof. José Manoel Jansen, Prof. Munir Rafful, Profa. Teresinha Y. Maeda, Prof. Arnaldo José Noronha Filho, Prof. Domenico Capone

Informações e Inscrições:

- Secretaria da Disciplina de Pneumologia HUPE/UERJ:
Av. 28 de Setembro, 77/2º andar - Vila Isabel - RJ. Telefax: (021) 587-6357 - Tel.: (021) 587-6348.
- Simposius Eventos Design & Multimídia: Telefax: (021) 288-1270. E-mail: simpodm@olimpo.com.br

Profissionais: R\$ 40,00

Estudantes: R\$ 20,00

IV WORLD FOOTBALL

Championship for Medical Teams

Barcelona 1998

From 5th to 12th July 1998

*Organized by Hospitals Vall d'Hebron
and Universitat Autònoma de Barcelona*

Information: Servei de Pneumologia
Hospital General Vall d'Hebron
Pg. Vall d'Hebron, 119
08035 - Barcelona - Spain.
Tel.: 34-3-274.61.57
Fax: 34-3-274.60.83





Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia

SEPS 714/914, Bloco E - Salas 116/117 - Asa Sul - Brasília - DF.

CEP 70390-145 - Telefax: (061) 245-6218/245-1030. E-mail: sbpt@nutecnet.com.br

PROVA PARA ESPECIALISTA EM PNEUMOLOGIA /TISIOLOGIA

Metodologia

- Data Limite para Inscrições:
26 de setembro de 1998

Obs.: *será considerado carimbo com data de postagem nos correios.*

As inscrições deverão ser feitas junto a secretaria da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, sendo necessário para tal o envio de:

- Carta do candidato solicitando sua inscrição para a prova;
- Curriculum com documentação pertinente;
- Pagamento de taxa de inscrição: R\$ 65,00.

A prova para Título de Especialista, segundo as normas estabelecidas pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, nos termos do Convênio CFM/AMB, compreende:

- Prova de Títulos:
julgamento do Curriculum Vitae;
- Prova Teórica/Escrita:
80 (oitenta) questões de múltipla escolha;
- Prova Prática (Dissertativa):
Versará sobre aspectos diagnósticos e terapêuticos de 10 (dez) casos clínicos pré-selecionados, ilustrados através de diapositivos, com respostas descritivas.
- Data da Prova: 26 de outubro de 1998, às 8h.
- Local da Prova: Hotel Intercontinental, RJ.

Programa

1. Fisiopatologia Respiratória
2. Tabagismo
3. Métodos Diagnósticos em Pneumologia
4. Pneumonias Bacterianas e por Outros Agentes Infecciosos
5. Infecções Respiratórias Virais
6. Micobacterioses
7. Micoses Pulmonares
8. Bronquiectasias e Abscessos de Pulmão
9. Asma Brônquica
10. Bronquite Crônica, Enfisema Pulmonar, Cor Pulmonale
11. Insuficiência Respiratória
12. Tromboembolismo Venoso
13. Câncer de Pulmão
14. Outros Tumores do Tórax
15. Doenças Pleurais
16. Pneumotórax e Pneumomediastino
17. Doenças Pulmonares Intersticiais Difusas
18. Sarcoidose
19. Trauma Torácico
20. Imunodeficiências
21. Doenças Ocupacionais
22. Malformações Congênitas
23. Hipertensão Pulmonar
24. Vasculites
25. Síndromes Pulmonares Eosinofílicas
26. Distúrbios Respiratórios do Sono
27. Anomalias da Caixa Torácica e do Diafragma
28. Farmacoterapia

PROVA PARA TÍTULO DE ESPECIALISTA EM CIRURGIA TORÁCICA

Metodologia

- Data da Prova:
26 de outubro de 1998.
- Local da Prova:
Sede do CREMERJ, Botafogo - Rio de Janeiro.
- Data Limite para Inscrições:
26 de julho de 1998
Obs.: Será considerado carimbo com data de postagem nos correios).

As inscrições deverão ser feitas junto a secretaria da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, sendo necessário para tal o envio de:

- Carta do candidato solicitando sua inscrição para a prova;
- Curriculum com documentação pertinente;
- Relação de 50 operações de grande e médio porte assinada por diretor do serviço ou SAME do hospital;
- Pagamento de taxa de inscrição: R\$ 65,00.



Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Estado do Rio de Janeiro (SOPTERJ)

REGIONAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Ficha de Inscrição para Novo Sócio

DADOS PESSOAIS

Código

Nome:

Sexo: M F Data de Nascimento: ___/___/___

Endereço Residencial:

Bairro: CEP:

Cidade: UF: DDD: Tel.: Fax:

Local de Trabalho:

Endereço Profissional:

Bairro: CEP:

Cidade: UF: DDD: Tel.: Fax:

Endereço para correspondência: Residencial Profissional CRM: UF:

Endereço Eletrônico:

FORMAÇÃO

Nome da Instituição: Ano:

	Especialidade	Nome da Instituição	Cidade	Ano Conclusão
Residência Médica				
Mestrado				
Doutorado				
Especialização				
Pós-doutorado				
Outros				

PROFISSIONALIZAÇÃO

• Tem Título de Especialista na SBPT? Sim Não Ano:

• Especialidade em exercício:
Pneumologia Cirurgia Torácica Outra

Envolvimento no Ensino Médico

Faculdade: Cargo:

Área de Pesquisa:

Há interesse em vinculação a algum dos departamentos da SOPTERJ?

Sim Não Especificar:

Pneum. Infantil

Cirurgia Torácica

Endoscopia Respiratória

Assinatura do Proponente

Assinatura do Secretário da SOPTERJ

Data: ___/___/___

Secretaria da SOPTERJ: Sociedade de Medicina e Cirurgia - Av. Mem de Sá, 197
20230-150 - Rio de Janeiro-RJ
Tel.: (021) 507-3353 - Fax: (021) 509-0333



Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia

SEPS - Entrepradra 714/914 - Sul - Bloco "E" - Sala 116
Fone: (061) 245-6218 - Telefax: (061) 245-1030 - CEP 70390-145 - Brasília-DF

Ficha de Inscrição para Novo Sócio

DADOS PESSOAIS

Código

Nome:

Sexo: M F Data de Nascimento: ___/___/___

Endereço Residencial:

Bairro: CEP:

Cidade: UF: DDD: Tel.: Fax:

Local de Trabalho:

Endereço Profissional:

Bairro: CEP:

Cidade: UF: DDD: Tel.: Fax:

Endereço para correspondência: Residencial Profissional CRM: UF:

Endereço Eletrônico:

FORMAÇÃO

Nome da Instituição: Ano:

	Especialidade	Nome da Instituição	Cidade	Ano Conclusão
Residência Médica				
Mestrado				
Doutorado				
Especialização				
Pós-doutorado				
Outros				

PROFISSIONALIZAÇÃO

• Tem Título de Especialista na SBPT? Sim Não Ano:

• Especialidade em exercício:
Pneumologia Cirurgia Torácica Outra

Envolvimento no Ensino Médico

Faculdade: Cargo:

Área de Pesquisa:

Há interesse em vinculação a algum dos departamentos da SBPT?

Sim Não Especificar:

Pneum. Infantil Ensino Cirurgia Torácica

Endoscopia Respiratória Fisiopatologia

Assinatura do Proponente

Assinatura do Secretário da SBPT

Data: ___/___/___

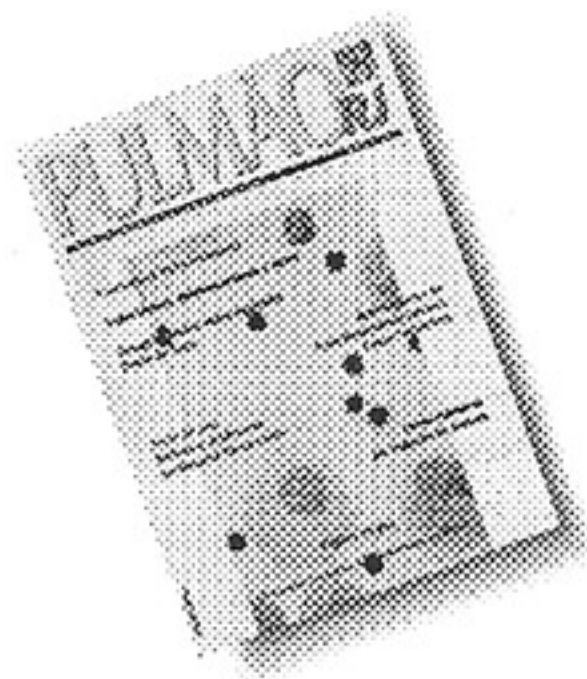
PULMÃO RJ

**Atualização
Científica
ao seu alcance**

VITRÔ
COMUNICAÇÃO


SOPTERJ

Assine e garanta seus exemplares
Maiores informações: (021) 548-4303



PULMÃO

Em 1998, Pulmão RJ busca alcançar um universo de leitores especializados cada vez maior. Garanta seus exemplares preenchendo a ficha abaixo e remetendo para:

VITRÔ Comunicação - - - - -
Pulmão RJ - Assinaturas

Rua Siqueira Campos, 43/805 - Copacabana
22031-070 - Rio de Janeiro -RJ

Assinatura Anual
Periodicidade Trimestral
4 exemplares **R\$ 30,00**

ou ligue para: (021) 548-4303

FICHA DE ASSINATURA

PREENCHA AQUI OS SEUS DADOS

Nome: _____

Endereço: _____

Bairro: _____ CEP: _____ Cidade: _____ UF: _____

DDD: _____ Tel.: _____ Fax: _____

Especialidade: _____ É sócio de alguma entidade? _____

Qual? _____ Data: ____/____/____

Assinatura: _____

* Estou anexando cheque nominal à Vitrô Comunicação Ltda, no valor correspondente à assinatura anual de Pulmão RJ, para: Rua Siqueira Campos, 43/805 - Copacabana - 20031-070 - Rio de Janeiro - RJ.

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