



PULMÃO RJ

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

Volume 7 Número 3 Jul-Ago-Set 1998

Heparina de Baixo Peso Molecular no Tratamento da Doença Tomboembólica Pulmonar

Miguel Abidon Aidê et al...191

Do Gen ao Broncoespasmo

Hisbello S. Campos...195

Monitoração da Mecânica Ventilatória Mecânica - Parte I

Adriana Ferreira de Carvalho et al...207

Suporte Nutricional na Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

Sérgio da Cunha et al...217

Carcinóide Brônquico

Maria dos Santos Marsico et al...229

Tuberculose de Mama: Relato de Dois Casos Tratados Simultaneamente

Denise Duprat...238

Reparo Tardio de Ruptura de Brônquio Fonte Esquerdo Pós Tratamento Torácico Fechado

Eduardo Haruo Saito et al...241

Medida do Pico de Fluxo Expiratório: Três ou Cinco Sopros? De Pé ou Deitado?

Hisbello S. Campos et al...245

A Associação Vancomicina na Pneumologia Estafilocócica: Tratamento nos Episódios Agudos por Cepas Meticilino-Resistentes

Beltrão Paiva Castelo et al...252

O Papel da Fibronectina na Adesão Celular no Lavado Broncoalveolar de Paciente com Sarcoidose Pulmonar

Alessandra Alves Thole et al...260

Poliartralgia Crônica e Pneumonia em Mulher Jovem

André Luis Fávero et al...267

Linfoma Hodgkin Primário de Partes Moles

Adriana M. Pereira Meirelles et al...272

Opiniões

O Porquê da Associação Sul-Americana de Broncologia

Carlos Alberto Barros Franco...275

Avanços Terapêuticos da Asma

Alfred Lemle...277

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.



Vartuli
farm



ÍNDICE

<i>Editorial</i>	186
<i>Editorial 2</i>	187
<i>A Palavra do Presidente</i>	189
<i>Original:</i>	191
Heparina de Baixo Peso Molecular no Tratamento da Doença Tromboembólica Pulmonar <i>Miguel Abidon Aidê, Monique Silva da Costa</i>	
<i>Revisão:</i>	195
Do Gen ao Broncoespasmo <i>Hisbello S. Campos</i>	
<i>Revisão:</i>	207
Monitoração da Mecânica Ventilatória Durante Suporte Ventilatório Mecânico Parte I <i>Adriana Ferreira de Carvalho, Ailton Stingelin Crespo</i>	
<i>Revisão:</i>	217
Suporte Nutricional na Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica <i>Sérgio da Cunha, Haroldo Coelho da Silva, Luciene da Silva Araújo</i>	
<i>Revisão:</i>	229
Carcinóide Brônquico <i>Maria dos Santos Marsico, Giovanni Antonio Marsico, Domenico Capone, Jorge Montessi</i>	
<i>Relato de Caso:</i>	238
Tuberculose de Mama: Relato de Dois Casos Tratados Simultaneamente <i>Denise Duprat Neves</i>	
<i>Relato de Caso:</i>	241
Reparo Tardio de Ruptura de Brônquio Fonte Esquerdo Pós Tratamento Torácico <i>Eduardo Haruo Saito, Cláudio Higa, Anderson Nassar Guimarães, Rodolfo Acatuassu Nunes, David Nigri, Marise Pitta</i>	

<i>Investigação Clínica/Terapêutica:</i>	245
Medida do Pico de Fluxo Expiratório: Três ou Cinco Sopros? De Pé ou Deitado?	
<i>Hlsbello S. Campos, Ricardo Marques Dias</i>	
<i>Investigação Clínica/Terapêutica:</i>	252
A Associação Vancomicina à Rifampicina na Pneumologia Estafilocócica: Tratamento nos Epsódios Agudos por Cepas Meticilino-Resistentes	
<i>Beltrão Paiva Castelo Branco, Jefferson Queiroz Carneiro, Fabiana Fernandes de Araújo, Halbeeige Léa Di Pace, Ivana Silva da Crux, Marluce Vasconcelos de Castro</i>	
<i>Investigação Clínica/Terapêutica:</i>	260
O Papel da Fibronectina na Adesão Celular no Lavado Broncoalveolar de Pacientes com Sarcoidose Pulmonar	
<i>Alessandra Alves Thole, Ana Carolina Stumbo, Luís Cristovão S. Porto, Cláudia H. Costa, Guilherme Milward, Laís de Carvalho</i>	
<i>Diagnóstico Broncoscópico:</i>	267
Poliartralgia Crônica e Pneumonia em Mulher Jovem	
<i>André Luís Fávero, Jorge Ibrain F. Salluh, Luis Cláudio Lazzarini de Oliveira</i>	
<i>Imagem na Prática Pneumológica:</i>	272
Linfoma Hodgkin Primário de Partes Moles	
<i>Adriana M. Pereira Meirelles, André T. S. Siqueira, Márcio S. Martins, Flávia B. Dantas, Alice C. Coelho Brandão, Paulo B. V. Valle</i>	
Opinião 1: O Porquê da Associação Sul-Americana de Broncologia	
<i>Carlos Alberto de Barros Franco</i>	275
Opinião 2: Avanços na Terapêutica da Asma	
<i>Luiz Carlos Corrêa da Silva</i>	278
<i>Agendas:</i>	279

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 Fagundes e Walter Roriz**

Departamentos e Coordenadores

Cirurgia Torácica: **Fernando David**

Pneumologia Infantil: **Terezinha Martires Miceli**

Endoscopia Respiratória: **Walmir Sangalli**

Comissões Científicas Permanentes e Secretários Executivos

Doenças Ocupacionais e Poluição Ambiental:
Hermano Albuquerque de Castro

Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica: **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: sopterj@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:
Flávia Nogueira

Editoração Eletrônica:
Admar Augusto

Assinaturas e Distribuição:
Lindomar Augusto

Tiragem: 4500 exemplares. Publicação referente a Jul-Ago-Set, 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 Pedemeyras, 10/121 - Humaitá - Rio de Janeiro - RJ. 22261-020. E-mail: ruffino@domain.com.br

Capa: Tumor carcinóide. Células monomórficas arredondadas e dispostas em pares em torno de vasos túrgidos. Lâmina típica de tumor carcinóide, nota-se a grande relação da lesão tumoral com o sistema vascular.

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

SOPTERJ PARA SOCIEDADE

Hoje, às vésperas das eleições brasileiras, assistimos de forma quase que totalmente passiva a degradação plena do sistema de saúde do Brasil. Os horizontes são cada vez mais escuros. Toda figura simbólica da representação do médico, pessoas extremamente dedicadas ao conhecimento e estudo das doenças com o desejo de diminuir ou prevenir os sofrimentos dos pacientes, afunda junto com a saúde. A sociedade exige, com toda razão, aprofundamento científico, melhoria da qualidade assistencial, mapeamento e planejamento epidemiológicos e, sobretudo, respeito a sua existência. Nós, que nunca refutamos em dar solidariedade e amparo aos enfermos, sofremos como ouvidores constantes das dificuldades destas populações que são o pólo contrário da escala da subversão dos valores da saúde. O médico, conquistador da cura e desafiante das doenças, é o parceiro humano da vida, e como tal, tem o dever de trabalhar com vigor para que isto ocorra. Todavia, os fatos são contrários até para a sua própria existência: baixos salários provocados pelo excesso de médicos em alguns centros; falta de estruturação nacional de oferta de emprego aos recém-formados, pouca competência e combatividade dos organismos gerenciadores das Sociedades e Sindicatos; perda da autonomia dos médicos devido à criação da homicida *Managed Care* e das cooperativas; orientação das Sociedades Protetoras de Erros Médicos que visam primeiro a reparação financeira da perda através de processos civis e, depois, o real esclarecimento científico dos fatos; e, finalmente, a desrespeitosa coordenação do

gerenciamento da saúde por leigos. Estes fatos negativos, estão presentes na vida de todos os médicos que desejam uma nova ordem estrutural da saúde, porém eles só serão mudados através da integração das Coordenações Nacionais das Especialidades, Conselhos e Sindicatos. O papel da SOPTERJ, como sociedade não-governamental, é pertencer ao grupo atuante na atualização científica dos seus membros e combativo no desrespeito à saúde pulmonar. Sendo assim, a revista, em conjunto com as excelentes reuniões científicas de nossa Sociedade, está cumprindo o papel de reciclar os pneumologistas. Há, ainda, o querido desejo de proteger a população para os devaneios ou soluções "originais" de saúde. Portanto, já estão programados dois eventos de maior expressão para o próximo ano: a campanha contra as doenças do inverno divulgada por um jornal de grande distribuição nacional e um fórum multidisciplinar abordando a vacinação da terceira idade, utilizando todos os veículos de comunicação. Todos nós sabemos que isto é o início, mas, no momento, são metas prováveis de serem conseguidas que já ultrapassam os limites científicos invisíveis impostos por nós mesmos e, assim, com eles menos frágeis e pessoais para conquistas profundas da nossa especialidade à Sociedade.

Rogério Rufino
Editor Científico

EDITORIAL

ESTAFILOCOCCIA

Em geral, as infecções sistêmicas estafilocócicas são de rápida progressão e podem ter um curso devastador e fatal, se não tratadas precocemente de forma adequada. Os *Staphylococcus aureus* são responsabilizados por menos de 5% das pneumonias comunitárias, todavia estão situados em 2º lugar como causadores de infecções intra-hospitalares. Na comunidade, os *Staphylococci sp.* lideram a lista dos causadores de infecções agudas pós-traumáticas, cutâneas e de tecidos moles e se relacionam em segundo lugar na frequência de causadores de pneumonia comunitária pós-epidemia de *influenza*. Os *Staphylococci sp.* possuem três espécies de relevância clínica: *S. aureus*, *S. epidermitis* e *S. saprophyticus*.

O termo *staphylococcus* origina-se da palavra grega *staphyle* - "cachos de uvas" - por adquirirem em meios de cultura líquidos ou semi-sólidos a aparência de cachos de uvas. Todos os seres humanos são colonizados por estafilococos "não patogênicos".

Os *Staphylococcus aureus*, produtores de coagulase, são patogênicos e transitoriamente estão presentes numa alta percentagem da população normal (cerca de 15% a 30%) - os denominados "portadores". O *Staphylococcus aureus* tem a propriedade de poder ficar latente nos tecidos por vários anos, sem causar doença. Os mecanismos de desequilíbrio entre hospedeiro e parasito que resultam em infecção ainda são alvo de diversas pesquisas. De longa data sabe-se que os pacientes portadores de dermatoses estão muito densamente colonizados com *S. aureus*, assim como aqueles que frequentemente são picados por agulha. O es-

tado de "portador", especialmente de *S. aureus*, possui importância do ponto de vista clínico, já que a bactéria instalada no nariz e na garganta é, freqüentemente, da mesma cepa daquela que se isola dos sítios de infecção. Os pacientes "portadores" de *S. aureus*, ao serem submetidos a procedimentos cirúrgicos, apresentam elevadas taxas de infecção da ferida operatória por essas mesmas bactérias, freqüentemente observando-se infecções recorrentes. Os pacientes tornam-se mais densamente colonizados com *S. aureus* na medida em que permanecem mais dias hospitalizados. Quando um paciente internado torna-se "portador", os *S. aureus* localizados nas fossas nasais podem disseminar-se para outros sítios anatômicos, para as vestimentas, para outros itens do quarto ou da enfermaria, e para outros indivíduos (inclusive equipe profissional hospitalar) com os quais o paciente mantém contato. Em profissionais da equipe de saúde hospitalar a prevalência de "portadores" pode chegar a 50%. O microorganismo facilmente se transfere de pessoa a pessoa por contato manual direto, envolvendo "portadores" nasais, portanto, o ato de lavar meticulosamente as mãos, imediatamente antes e após o contato com qualquer paciente, é a técnica mais efetiva para interromper e impedir a progressão da transmissão dos *Staphylococci sp.* pessoa a pessoa. Além disso, uma série de outras recomendações e procedimentos hospitalares devem ser rigorosamente obedecidos: isolamento total dos infectados, armazenamento adequado dos catéteres intravenosos e meticuloso cuidado no manuseio com os procedimentos de infusão venosa.

A **profilaxia** do estado de portador com rifampicina reduz significativamente a incidência de infecções subseqüentes. Os *Staphylococci sp.*, especialmente o *S. aureus*, podem apresentar grande proliferação no trato gastrointestinal em consequência de antibioticoterapia que provoque desequilíbrio da flora local. A **vacinação anual anti-influenza** pode reduzir a incidência de pneumonia estafilocócica pós gripal e deve ser recomendada como medida preventiva nas pessoas idosas e nos pacientes debilitados. A **"interferência bacteriana"** é o processo de recolonização de um indivíduo por um determinado microorganismo com o intuito de competir e erradicar um microorganismo mais patogênico. O desequilíbrio quantitativo e qualitativo entre as populações microbianas, natural ou intencional, controla o crescimento de cada espécie. A nova tecnologia de **anticorpo monoclonal** revitalizará as tentativas de desenvolver imunização passiva e ativa nos pacientes com risco elevado de bacteremia por *S. aureus*.

O **efetivo tratamento** da infecção estafilocócica depende do debridamento e drenagem precoce do foco primário da infecção, além da antibioticoterapia adequada. Até os dias atuais, mais de 90% dos *Staphylococci sp.*, comunitários ou nosocomiais, são resistentes à penicilina. Entretanto, a maioria dos *Staphylococci sp.* ainda é suscetível à oxacilina. Nos pacientes alérgicos à penicilina, as cefalosporinas podem ser utilizadas desde que não haja história prévia de reação anafilática à penicilina, todavia, a alternativa mais efetiva é a vancomicina. Os *S. aureus*, **ditos resistentes à meticilina - MRSA**, devem ser considerados resistentes a todos os beta-lactâmicos, e o antibiótico de escolha nesta situação ainda continua sendo a vancomicina. As drogas alternativas são a rifampicina e a associação de sulfametoxazol com trimetoprim. Algumas cepas de *S. aureus* MRSA permanecem sensíveis aos aminoglicosídeos e estes podem prover um efeito sinérgico com qualquer um dos antibióticos acima mencionados. **Novos antibióticos** que podem ser efetivos contra os *S. aureus* MRSA são a teicoplanina e as quinolonas, embora observando-se resistência crescente às quinolonas. O ácido fusídico já foi

muito utilizado na Grã Bretanha e no Canadá e pode ser usado como alternativa nos casos graves de infecção pelo *S. aureus* MRSA em pacientes com intolerância a antibióticos glicopeptídeos ou naqueles que necessitem de tratamento por via oral.

Neste número, os médicos e professores do Hospital Universitário Lauro Wanderley da UFPB reportam os efeitos da associação Vancomicina e Rifampicina no tratamento das pneumonias estafilocócicas por cepas resistentes à meticilina. Os autores puderam verificar uma resposta animadora com esta estratégia terapêutica. No entanto, por não ter havido grupo controle, não sabemos qual teria sido a resposta às medidas clássicas de debridamento do foco primário associado à Vancomicina isolada, restando a dúvida da necessidade imperiosa da associação com a Rifampicina. Embora sejam poucas as situações semelhantes às descritas nesse trabalho, levanta-se o questionamento se, em nosso meio, não deveríamos sempre nos preocupar em "resguardar" a Rifampicina para o flagelo da Tuberculose. Fica a pergunta: em quais situações clínicas de estafilococcia por cepas resistentes à meticilina devemos associar a Rifampicina?

Gostaria de reforçar a idéia de que a frequência das estafilococcias pode ser muito reduzida com o mínimo de zelo com o asseio hospitalar e do profissional de saúde. Além da correta utilização do material médico, sobretudo os instrumentos cortantes e os catéteres, cabe também aos profissionais de saúde o empenho de cobrar dos profissionais hospitalares administrativos o cuidado rigoroso necessário na esterilização e no armazenamento desse material.

Para encerrar, devemos mais uma vez refletir que o poder médico de indicar antibióticos (isolados ou em associação) é o principal responsável pelo surgimento de resistência bacteriana adquirida aos mais variados antibióticos.

Ronaldo Nascentes

Chefe de Clínica do Serviço
de Pneumologia do HUCFF-UFRJ



A Palavra do Presidente

Com a recente regulamentação, pelo nosso governo, dos chamados planos e/ou seguros de saúde, mais uma vez importamos, como solução miraculosa, o que de pior existe nos sistemas de saúde americano.

O chamado "managed care" caracteriza-se por ser um sistema com orientação exclusivamente econômica, no qual a saúde e o tratamento médico são vistos como mercadorias e no qual se objetiva meramente o lucro. A preocupação não é garantir o tratamento do paciente e sim ganhar cada vez mais dinheiro. Nos EUA, os seguros de saúde movimentam a quantia impressionante de U\$952 bilhões por ano!

Nesse modelo - o "managed care" - os pacientes são deliberadamente direcionados para as formas mais econômicas de tratamento. Todo o espectro que vai do diagnóstico ao tratamento é pré-estabelecido pelas seguradoras, baseado na filosofia de atender cada vez mais pacientes com gastos cada vez menores. A autonomia das decisões médicas está claramente diminuída num sistema de saúde com orientação econômica e que visa o lu-

cro. O médico não mais desempenharia o papel de liderança no processo. Essa liderança seria das instituições financeiras e das companhias seguradoras - a liderança do poder econômico em detrimento da ciência.

Com a disseminação dos chamados convênios, hoje, a maioria dos médicos está, das mais diversas formas, submissa às diferentes empresas seguradoras. Todos trabalhando dentro das limitações impostas por essas empresas. Como são mal remunerados, necessitam, cada vez mais, aumentar o número de atendimentos, diminuindo o tempo dedicado a cada paciente com conseqüente queda no padrão técnico. Atender a um maior número de pacientes com o menor custo possível é um princípio dessas empresas. Obviamente, com o comprometimento do padrão mínimo de qualidade aceitável.

No "managed care", as considerações financeiras têm profundas influências no comportamento dos médicos. Seus ganhos aumentam na medida em que não solicitem exames, não realizem determinados procedimentos ou não encaminhem seus pacientes a outros es-

pecialistas. De acordo com a economia gerada com essa atitude, as seguradoras distribuem prêmios e bônus e garantem a continuidade dos seus credenciamentos. Esse mecanismo pressiona o médico a trabalhar, muitas vezes, dentro de limites éticos inaceitáveis.

Em nosso país, a implantação de um sistema mercenário como esse merece, por parte de todos nós, profunda reflexão.

A maioria da nossa população não tem acesso a nenhuma forma de atendimento à saúde. Prevenção em saúde, no nosso país, inexistente. A rede do serviço público de saúde, como que deliberadamente, foi destruída, e somente uma minoria privilegiada de nosso povo encontra-se em condições de pagar por um plano de saúde privado. Esses, como todos nós sabemos, prometem muito, cobram mais ainda, e com frequência não cumprem o contratado.

Decididamente o que temos não é um sistema de saúde justo.

Já é hora de repensarmos - as sociedades médicas, a sociedade civil e os órgãos gover-

namentais - sobre um sistema de saúde único capaz de realmente favorecer toda nossa população.

Basta de importarmos esses sistemas tidos como salvadores. Acredito termos maturidade e capacidade para solucionarmos nossos problemas.

"Managed care" - será a solução para nossa saúde? Tenho a certeza que não. Um sistema que força o médico a escolher entre seus ganhos financeiros pessoais e o bem estar de seus pacientes não é ético.

Se capitularmos à ética sobre a qual nossa profissão está sustentada desde os tempos de Hipócrates e se permitirmos que as forças do mercado distorçam nossos padrões éticos, corremos o risco de nos tornar agentes financeiros ao invés de profissionais de saúde. E, inevitavelmente, nossos pacientes sofrerão, assim como nossa profissão.

Mauro Zamboni
Presidente da SOPTERJ

Heparina de Baixo Peso Molecular no Tratamento da Doença Tromboembólica Pulmonar

Miguel Abidon Aidé (*), Monique Silva da Costa (**)

RESUMO

A doença tromboembólica pulmonar é uma das principais causas de morbidade e mortalidade em pacientes hospitalizados. A heparina de baixo peso molecular tem representado um avanço no tratamento dessa doença, por ser mais segura, apresentar melhor bioavaliabilidade, melhor ou igual eficácia, possibilidade de tratamento no domicílio, dose única, não requerendo monitoração laboratorial. Porém, um maior número de trabalhos clínicos deverá ser realizado para uma melhor conclusão com respeito à segurança e a eficácia da heparina de baixo peso molecular, em comparação com a heparina não fracionada.

ABSTRACT

Pulmonary thromboembolism is one of the most common cause of morbidity and death in hospitalized patients. Low-molecular-weight heparin has represented an advance in the treatment of this disease, because it is safer, has more superior bioavailability than unfractionated heparin, is more efficient and possible used in home care, in the once daily dosing, no laboratory monitoring. But, a number of clinical trial would be made to a better end, pertaining the safe and efficacy of low- molecular- weight heparin to compare with unfractionated heparin.

Palavras-chaves: Heparina, Trombose, Embolia Pulmonar.

Key-words: Heparin, Thrombose, Pulmonary Embolism.

Pulmão RJ 1998; 7 (3): 191-194

Introdução

A doença tromboembólica pulmonar é um dos problemas respiratórios mais comuns e preocupantes na prática médica por ser uma das principais causas de morbidade e mortalidade hospitalares. Constitue a principal causa de morte em pacientes hospitalizados necropsiados. É extremamente constrangedor para nós clínicos que a doença tromboembólica pulmonar seja diagnosticada

mais freqüentemente pelo anátomo-patologista, já que os trabalhos sobre sua incidência são baseados em séries de necrópsia.

Estima-se em mais de 500.000 casos anuais de embolia pulmonar nos EUA, sendo de que mais da metade deles não são diagnosticados, resultando numa mortalidade de 30%. A doença é tão grave que 11% dos casos de embolia pulmonar morrem dentro da primeira hora do episódio embólico (1).

*Professor adjunto da UFF e coordenador do Curso de Pós-Graduação em Pneumologia.

**Acadêmica de Medicina da UFF

Universidade Federal Fluminense (UFF), Departamento de Medicina Clínica, Disciplina de Pneumologia.

Endereço para Correspondência: Rua Gavião Peixoto, 182/604 - Icaraí - Niterói - Rio de Janeiro - RJ. CEP: 24.230-101.

Artigo recebido para publicação no dia 16/06/1998 e aceito no dia 12/08/1998, após revisão.

Os fatores de risco para doença tromboembólica são por demais conhecidos, favorecendo principalmente a estase venosa, hipercoagulabilidade e lesão da parede vascular, condições que isoladas ou em conjunto levam à formação do trombo, que em mais de 80% origina-se dos vasos venosos dos membros inferiores e região pélvica.

O diagnóstico, na grande maioria das vezes, é feito por inspeção clínica e uma simples radiografia de tórax, já que a cintilografia pulmonar de ventilação/perfusão, a tomografia helicoidal e, principalmente, a arteriografia pulmonar são exames muitas vezes não disponíveis na prática médica.

Tratamento e Profilaxia

O tratamento da embolia pulmonar é paralelo ao da Trombose Venosa Profunda (TVP). A droga de escolha é a heparina não fracionada, que diminui a mortalidade de 30% para 9%. A via de administração de preferência é a via venosa, em infusão contínua, monitorando o tempo parcial de tromboplastina ativado, mantendo-o em 2 a 2.5 vezes acima do normal.

Recentemente, outra modalidade de heparina, a heparina de baixo peso molecular ou heparina fracionada, tem representado um avanço no tratamento e profilaxia da doença tromboembólica pulmonar. Existem pelo menos oito preparados em uso em diversos países.

Vantagens em potencial sobre a heparina não fracionada justificam o intenso interesse pela heparina fracionada ou seja: eficácia igual ao superior, segurança igual ou superior, melhor biodisponibilidade, dose única ou, no máximo, duas vezes ao dia em administração subcutânea, deambulação mais precoce e possibilidade de tratamento no próprio domicílio, não requerendo monitoração laboratorial (2).

Dentre os agentes que têm sido avaliados no tratamento e profilaxia da doença tromboembólica estão a Enoxaparina (Clexane e Lovenox), Deltaparina (Fragmin), Nadroparina (Fraxiparine) e Tizamparin (Logiparin) (2). Existem dois tipos de heparina fracionada disponíveis em nosso meio: a nadroparina cálcica (Fraxiparina) nas apresentações de 0,3 e 0,6ml, correspondente a 7.500UI e 15.000UI anti-fator Xa, respectivamente, sendo que cada unidade de anti-Xa corresponde a 0,41 unidades internacional de anti-Xa. A outra é a Enoxaparina (Clexane) nas apresentações de 10 e 20mg preparadas em seringas de 0,1ml, corres-

pondente a 10mg de enoxaparina. Ambas as apresentações são para uso subcutâneo. Ainda não está bem estabelecido se a utilização da heparina fracionada deve ser feita em dose única ou fracionada em duas tomadas. Parece que a biodisponibilidade da heparina fracionada permite seu uso em uma só dose, principalmente nos casos de profilaxia da (TVP), ficando a dose fracionada a cada 12h para tratamento da embolia pulmonar.

A heparina fracionada representa 1/3 da heparina não fracionada. Essa diferença dos seus tamanhos resulta num alterado perfil anticoagulante. A interação entre a heparina não fracionada e a antitrombina III acelera a inativação da trombina, bem como, dos fatores Xa e IXa. A heparina de baixo peso molecular (menos de 18 unidades de açúcar) são incapazes de se ligar à trombina e à antitrombina III simultaneamente, excluindo a máxima aceleração da inativação da trombina pela antitrombina III. Por essa razão, a heparina fracionada tem relativamente mais atividade anti-Xa do que anti-trombina e, conseqüentemente, menor efeito sobre o tempo parcial de tromboplastina (2).

Há muitas evidências de que a profilaxia com heparina reduz a freqüência de doença tromboembólica após grandes cirurgias ou em pacientes de alto risco. Sob esse aspecto alguns trabalhos sugerem que a heparina fracionada é tão efetiva e segura quanto a heparina não fracionada (3).

A profilaxia tem sido iniciada 2 horas antes da cirurgia, na noite anterior ou no pós-operatório imediato, com uma ou duas doses ao dia via subcutânea não requerendo, na maioria das vezes, ajuste da dose (4). Em vários ensaios clínicos a profilaxia com heparina fracionada resultou numa significativa redução da doença tromboembólica no pós-operatório imediato, em comparação com placebo. Pezzuoli e cols., estudando 4.498 pacientes submetidos a cirurgia abdominal, constataram menor incidência de morte por embolia pulmonar quando utilizaram heparina fracionada (nadroparim 25.000 UI/dia) contra placebo (5).

Em outro ensaio clínico, randomizado, a heparina fracionada tem provado ser superior à heparina não fracionada em prevenir a TVP no pós-operatório da cirurgia geral sem aumento de sangramento. Quando se documentou a presença de TVP, com venografia, em pacientes submetidos a cirurgia geral, a heparina fracionada (nadroparim) provou ser superior a heparina não fracionada na prevenção daquela complicação (6).

Enoxaparina é pelo menos tão efetiva quanto à heparina não fracionada na prevenção da TVP em pacientes submetidos a cirurgia geral, sem aumento de sangramento (7). Um grande ensaio clínico, comparando o uso de enoxaparina 20mg/dia em 4.987 pacientes, iniciando a droga 2h antes da cirurgia, contra 4.920 pacientes, nos quais a droga foi administrada na noite antes da cirurgia, resultou em baixa incidência de embolia fatal e não fatal. Não havia diferenças significativas entre os dois grupos em termos de incidência de embolia pulmonar. Isso significa que não há necessidade de se usar a heparina fracionada 2h antes da cirurgia. Houve ocorrência de sangramento em menos de 4% dos casos nos dois grupos, e a trombocitopenia foi insignificante (7).

Alguns poucos estudos têm documentado aumento de complicações hemorrágicas quando se usou heparina fracionada (dalteparina), como demonstram dois trabalhos de Bergqvist e cols (7,8), utilizando-se a droga 2h antes da cirurgia e na noite anterior a ela. Quando se diminuiu a dose de heparina fracionada, em pacientes de baixo risco para TVP, a incidência de sangramento diminuiu.

Nos pacientes que se submetem a cirurgia de quadril (substituição total), a incidência de TVP chega a 50% dos casos, quando não é feita profilaxia, chegando a 6% a incidência de embolia pulmonar fatal. O uso da heparina fracionada nessas situações em prevenir TVP, tem provado ser melhor que placebo. Após a sua utilização, houve diminuição da TVP, demonstrada pela venografia, como também a incidência de sangramento, comparando-se a enoxaparina com heparina não fracionada. Colwell e cols (9) avaliaram a eficácia e a segurança de dois regimes do uso de enoxaparina comparado com 5.000UI de heparina não fracionada a cada 8h. Aqueles que receberam 30mg de enoxaparina duas vezes ao dia desenvolveram menos TVP do que com heparina não fracionada. Aqueles que receberam 40mg em dose única diária de enoxaparina não se mostraram melhor do que no primeiro regime de heparina fracionada (9). Enoxaparina foi aprovada para seu uso nos EUA para essa indicação, administrada na dose de 30mg de 12/12h via subcutânea iniciando-se no pós-operatório imediato, com duração de 7 a 10 dias, sem necessidade de monitoração da coagulação sangüínea, se isso já tenha sido realizado previamente.

Quanto ao tratamento da embolia pulmonar, recente estudo Europeu (10), comparando dose fracionada diária subcutânea de enoxaparina com infusão contínua de heparina não fracionada revelou, através da venografia, superioridade da heparina fracionada quando os dois grupos foram acompanhados por 10 dias consecutivos. O número de recorrência de eventos tromboembólicos foi menor no grupo usando heparina fracionada, sendo que a incidência de sangramento foi igual nos dois grupos. Esses resultados sugerem que a administração subcutânea da heparina fracionada a cada 12h, pelo menos é tão efetiva e segura quanto o uso contínuo da heparina não fracionada e que o regime de dose única parece ser promissor (10).

Outro estudo comparativo entre heparina fracionada (fraxiparina) e heparina não fracionada, em 101 pacientes com diagnóstico de embolia pulmonar submaciça diagnosticado através de angiografia pulmonar, utilizou-se a heparina não fracionada em infusão contínua seguida de dose em "bolus" (11). A fraxiparina foi utilizada por via subcutânea, na dose fixa de 400UI, 600UI e 900UI por quilo de peso. A angiografia pulmonar e a flebografia foram repetidas no 3º dia de tratamento, demonstrando melhora significativa da obstrução vascular em todos os grupos. Não houve recidiva da embolia pulmonar em nenhum dos grupos. Porém, o sangramento foi maior nos grupos da heparina fracionada na dose de 600 e 900UI/Kg. A relação eficácia e segurança ficou demonstrada com dose fixa de fraxiparina de 400UI/Kg subcutânea na embolia pulmonar submaciça. Alguns autores condicionam a dose da fraxiparina ao peso corporal do paciente (11). Paciente com menos de 55Kg receberiam 0,5ml (12.500UI anti-Xa); naqueles entre 55 e 80Kg, 0,6 ml (15.000UI anti-Xa), e naqueles com mais de 80 Kg, 0,7 ml (17.500UI anti-Xa) a cada 12h, sem a necessidade de monitoração laboratorial. Quanto à enoxaparina, a dose recomendada para embolia pulmonar submaciça é de 2mg por kg de peso, dividida em duas tomadas diárias por via subcutânea (12).

Para dar segmento à anticoagulação, existe quase uma unanimidade do uso dos derivados cumarínicos, em especial a warfarina sódica, após o 5º dia de iniciada a heparina.

Existem substanciais evidências de que a heparina fracionada em uso profilático e no tratamento da Doença Tromboembólica Pulmonar é, pelo menos, tão efetiva quanto a heparina não

fracionada. Porém, um maior número de trabalhos deverá ser realizado para uma melhor conclusão com respeito a segurança e eficácia da heparina fracionada em comparação com a heparina não fracionada. Há, no momento, dados insuficientes para podermos estabelecer o uso da heparina fracionada como rotina no tratamento da embolia pulmonar. A existência de vários preparados de heparina fracionada pode ser considerada como anticoagulantes distintos.

Resultados clínicos de determinado preparado de heparina fracionada não podem ser estendidos para outras heparinas fracionadas, devendo, portanto, serem interpretados individualmente e com muita cautela.

Recente consenso do "American College of Chest Physicians" para embolia pulmonar não estabeleceu o uso da heparina fracionada como droga de escolha no tratamento ambulatorial ou em regime de internação, tanto na TVP como para embolia pulmonar.

Referências Bibliográficas

- 1-Keley M, Fishman AP. Doença Pulmonar Tromboembólica. In: Fishman AP, editor. Diagnóstico das Doenças Pulmonares. São Paulo: Editora Manole, 1992; 1091-1116.
- 2-Tapson VF, Hull RD. Management of Venous Thromboembolic Disease. In: Tapson VF, Fulkerson WJ, Saltzman HA, editors. Clinics in Chest Medicine: Venous Thromboembolism. Philadelphia: WB Saunders, 1995: 281-294
- 3-Haake DA, Berkman SA. Venous thromboembolic disease after hip surgery. Clin Orthop 1989; 242:212-216.
- 4-Hull RD, Rascoe GE, Pinev GF, et al. Subcutaneous low-molecular-weight heparin compared with continuous intravenous heparin in the treatment of proximal-vein thrombosis. N Engl J Med 1992; 326:975-982.
- 5-Pezznoli G, Neri Serneri GC, Settembini P, et al. Prophylaxis of fatal pulmonary embolism in general surgery using low-molecular-weight heparin. A multicentre, double blind, randomized, controlled, clinical trial versus placebo Int Surg 1989; 74:205-210.
- 6-The European Fraxiparin Study Group. Comparison of low-molecular-weight heparin and unfractionated heparin for the prevention of deep vein thrombosis in patients undergoing abdominal surgery. Br J Surg 1988; 75:1058-1068.
- 7-Bergqvist D, Matzsch T, Burmark US, et al. Low-molecular-weight heparin given the evening before surgery compared with conventional low-dose heparin in prevention of thrombosis. Br J Surg 1988; 75:880-890.
- 8-Bergqvist D, Benoni C, Bjorgell O, et al. Low-molecular-weight heparin (enoxaparin) as prophylaxis against venous thromboembolism after total hip replacement. N Engl J Med 1996; 355: 696-700.
- 9-Colwell CW, Spiro TE, Trowbridge AA. Use of enoxaparin, a low-molecular-weight heparin for the prevention of deep venous thrombosis after elective hip replacement. J Bone Joint Surg 1994; 76 A:3.
- 10-Simonneau G, Charbonnier B, Decousus H, et al. Subcutaneous low-molecular-weight heparin compared with continuous intravenous unfractionated heparin in the treatment of proximal deep vein thrombosis. Arch Intern Med 1993; 153:1541.
- 11-Couto AA, Couto KCP, Coutinho DS, et al. Heparina de baixo peso molecular: Estado atual. Arq Bras Med 1998; 72:67-70.
- 12-Rosenfeld GM. Utilização da heparina e dos anticoagulantes orais na prevenção e tratamento da trombose venosa profunda e da embolia pulmonar. Arq Bras Cardiol 1996; 67:209-213.



Liberdade para respirar!

Liberdade para viver!

Teolong[®]

Teofilina de liberação programada

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

 CENTRO DE ATENDIMENTO
AO CONSUMIDOR
0800 21-2525
Ligação Gratuita

BASF Pharma

UM NOME POR TRÁS DE
GRANDES MEDICAMENTOS.



Como resultado de estudos na área, mapas genéticos e mapas físicos vêm sendo desenvolvidos. Para a organização de um mapa genético, usa-se a análise da *seqüência genética* que é um método para localizar gens que contribuem para doenças numa determinada região cromossomial (10). Por definição, a *seqüência genética* (articulação entre gens) existe quando dois gens herdados dos pais geram um "produto" mais freqüentemente do que o acaso determinaria, e eles estão localizados muito próximos no cromossomo. Como se forma a seqüência genética? Durante a meiose (na formação de um óvulo ou um espermatozóide) há um intercâmbio, ao acaso, do material genético entre os cromossomos homólogos (recombinação) que tende a separar regiões genéticas (gens ou marcadores). Quanto mais próximas duas regiões são, menor a chance de que elas se separem durante os eventos da meiose. Quando duas regiões são transferidas consistentemente unidas durante múltiplas meioses, descreve-se como havendo uma articulação entre elas, e isso indica que elas estão fisicamente muito próximas. Os mapas físicos são construídos através da análise de seqüências únicas de DNA, detectáveis por uma reação em cadeia da polimerase (PCR), e são úteis para determinar a posição de gens associados a doenças.

As técnicas utilizadas para identificar gens responsáveis por doenças incluem *clonagem funcional*, *abordagem de gen candidato* e *clonagem posicional*. Na primeira, parte-se do princípio de que, se a proteína anormal causadora da doença é conhecida, o gen responsável pode ser identificado (pelo conhecimento de sua "função"). É uma técnica relativamente simples, porém pouco utilizável posto que não se conhecem a(s) proteína(s) anormal(is) envolvida(s) na maior parte das doenças (11). Por essa técnica foram identificados os gens responsáveis pela fenilcetonúria, pela deficiência de alfa-1-antitripsina e pela anemia falciforme. A abordagem do gen candidato parte da premissa de que existe fundamentação genética na doença em questão. Daí, um gen ou um grupo de gens com chances de estar(em) envolvido(s) no processo é escolhido e investigado. Obviamente, a escolha não deixa de ser uma adivinhação "refinada" e é um passo fundamental no processo de investigação. O sucesso da pesquisa está diretamente relacionado com a probabilidade do(s) gen(s) candidato(s) estar(em) relacionado(s) com a patogênese da doença (12). Normalmente, a escolha é fundamentada na crença de que o(s) gen(s)

está(ão) envolvido(s) no mecanismo fisiológico ou se sabidamente causa(m) doença em cobaias. Idealmente, o(s) gen(s) estaria(m) numa área do cromossomo previamente relacionado à doença (clonagem posicional) (11). O passo seguinte é identificar os polimorfismos genéticos (variantes do gen; cada um é chamado *alelo*). Essa informação pode estar disponível numa base de dados genéticos (mapas genéticos). Os mapas genéticos são usados na identificação dos possíveis gens responsáveis por doenças. Análises da associação e da articulação entre gens em famílias afetadas pela doença em questão são empregadas para a definição inicial de uma região "candidata" onde, acredita-se, o gen responsável esteja localizado. A partir daí, tomando como base informações genéticas obtidas de portadores da doença que tenham grandes rearranjos citogenéticos e/ou deleções, a região cromossomial suspeita vai sendo estreitada. Seguem-se estudos detalhados, com análise de alta-resolução dos eventos cromossomiais que ocorrem durante a meiose, que podem reduzir ainda mais a área suspeita. Se não houver a informação em mapas genéticos, a análise do gen tem que ser feita em uma amostra de indivíduos para avaliar se existe polimorfismo. A partir daí, são conduzidos estudos de associação com os alelos. São estudos do tipo caso-controle nos quais a freqüência de cada um dos alelos é comparada em pessoas com e sem a doença em questão (afetados e não-afetados). Diz-se que o alelo está relacionado com a doença quando sua freqüência é significativamente maior entre os afetados, quando comparados aos não-afetados. É feito inventário exaustivo dos gens e seqüências expressas naquela região cromossomial suspeita e, a seguir, fazem-se *screenings* de mutações para identificar o gen causal. Cada gen "candidato" é investigado para mutações e o gen responsável é identificado por suas alterações nos indivíduos afetados pela doença em estudo. A associação positiva pode ser interpretada de diferentes maneiras (13):

1. O alelo em questão é a verdadeira causa da doença, ou seja, a variação no alelo altera a função do gen e causa a doença.
2. O alelo não causa a doença mas está relacionado à outra alteração em outro gen que causa a doença.
3. A associação positiva é um artefato e é devida à heterogeneidade genética na população estudada, na qual os casos e os controles não foram adequadamente pareados.

4. A associação positiva deveu-se ao acaso somente.

Uma vez definido(s) o(s) gen(s) suspeito(s), segue-se um teste de desequilíbrio na transmissão (TDT). Os pais e a pessoa afetada são genotipados. A premissa básica é que um pai heterozigoto - tem o alelo A1 verdadeiramente associado à doença e o alelo A2 não associado à doença - transmitiria A1 mais freqüentemente que o A2 para a criança afetada. O TDT eliminaria as associações artificiais (13,14), mas não poderia definir se o alelo A1 é a causa da doença ou apenas participa de mecanismo que levaria à formação do verdadeiro gen causal da doença (15). Finalmente, teriam que ser desenhados estudos para avaliar se o polimorfismo tem significância funcional. O gen em questão só pode ser suspeito de ser fator causal da doença se for demonstrado que o polimorfismo altera a sua função de um modo que, indubitavelmente, contribui para a doença.

Na técnica da *clonagem posicional*, os gens são identificados de acordo com sua posição no mapa genético. Nesse método, não é necessário qualquer conhecimento sobre a fisiopatologia da doença. O passo inicial é dado com a identificação de famílias com a doença e subsequente definição do fenotipo dos indivíduos. A seguir, utilizando-se marcadores genéticos, faz-se a análise da articulação entre gens a fim de estabelecer uma ligação entre um marcador e a doença, o que resulta no mapeamento do gen em uma determinada posição do genoma. Diferentes indivíduos tendem a ter diferentes variantes (alelos) do marcador, e os transmitem à sua prole. Assim, é possível traçar a linha hereditária de um marcador numa família. Quando uma doença é consistentemente transmitida junto com um determinado alelo (marcador) numa família, diz-se que a doença está ligada ao marcador e pode-se imaginar que o gen responsável esteja na área próxima a ele. Chama-se a isso *mapeamento genético da doença*. A partir daí, um mapa físico pode ser suposto e o(s) gen(s) suspeito(s) analisados com relação às mutações. Partir de uma posição num mapa para o gen ainda é um passo complexo. A técnica de mapeamento genético permite localizar regiões na faixa de 2 a 5 megabases (Mb) (16), e estima-se haver de 20 a 50 gens em cada megabase. Para identificar o gen da doença é necessário: 1) identificar os gens presentes na região; 2) decidir qual(is) gen(s) analisar quanto às mutações; 3) identificar as mutações (se houver); e 4) demonstrar que a mutação altera a

função do gen e que a função genética alterada contribui para o fenotipo da doença. Até o momento, como resultado dessa metodologia, houve sucesso na localização e na caracterização de gens responsáveis por mais de 40 doenças monogênicas (11).

Embora o interesse epidemiológico nas doenças monogênicas possa ser limitado, o sucesso inicial obtido usando a tecnologia do genoma pode ser usado como base na definição de técnicas para localizar/identificar gens que contribuam para doenças complexas. As doenças monogênicas são caracterizadas pela baixa freqüência de alelos da doença na população geral e pela alta penetrância (grande proporção de indivíduos com sinais e sintomas da doença tem o alelo). A relação entre um único gen e uma doença obedece aos padrões clássicos de herança Mendeliana (autossômica dominante, autossômica recessiva e ligada ao sexo). Como exemplos de doenças monogênicas pode-se citar a fibrose cística e a deficiência de alfa-1-antitripsina. As doenças complexas são aquelas resultantes da interação de n gens com n fatores ambientais. São caracterizadas por altos níveis de complexidade genética, dificuldades no diagnóstico precoce, início tardio dos sintomas clínicos e interações gens/meio-ambiente. Como exemplos de doenças complexas pode-se citar a asma, a hipertensão arterial sistêmica e a diabetes. A complexidade dos fatores genéticos envolvidos no processo de herança genética (quadro 1) torna ainda mais difícil a investigação genética nas doenças complexas.

Ao contrário do observado nas doenças monogênicas, os alelos associados com susceptibilidade aumentada para doenças multifatoriais são, geralmente, freqüentes na população geral, e um dado gen pode contribuir apenas em pequena proporção para a variância genética total subjacente à doença. Por isso, técnicas tradicionais para localização de gens em doenças de herança Mendeliana podem não ser aplicáveis em doenças geneticamente complexas. Na investigação dessas doenças, uma vez identificado um gen possivelmente envolvido em sua determinação, todos os gens previamente mapeados na mesma região crítica tornam-se fortes candidatos. Uma vez identificados os candidatos potenciais, inicia-se busca exaustiva de variações no DNA na região suspeita. Os métodos existentes de detecção de mutação identificam variantes do DNA, mas não oferecem informações sobre sua significância biológica. Alterações na seqüência dos desoxirribonucleotídeos podem ser ou não funcionalmente relevantes.

Distinguir variantes do DNA que contribuam para doenças de polimorfismos neutros é um dos grandes desafios com que se confrontam os geneticistas.

Avaliando a interação gen/meio-ambiente

Interação pode ser conceituada de duas maneiras: *estatística* e *biológica*. Sob a perspectiva da estatística, a interação de dois ou mais fatores de risco é simplesmente o coeficiente do produto dos fatores de risco. Desse modo, a interação é medida em termos de um modelo multiplicativo. A visão estatística tem vantagens: tem propriedades matemáticas, o que é conveniente na análise dos fatores; permite estimar o grau dos fatores de confusão, ou vieses; e torna fácil criar um modelo estatístico minimizando as interações. Entretanto, na área da Biologia, modelos interativos, sinérgicos, não seguem rígidas regras matemáticas. Sob a óptica biológica, interação entre dois fatores é definida como a co-participação desses fatores no mesmo mecanismo causal de desenvolvimento de uma doença (17,18). A interação é medida em termos de um modelo aditivo. Nesse modelo, o efeito causal interativo pode ser compreendido como a diferença hipotética do desfecho (desenvolvimento da doença) em um indivíduo, quando exposto a diferentes fatores. O exemplo a seguir tenta tornar esse ponto mais claro. Assumindo dois fatores de risco dicotômicos (A e B) para uma determinada doença, uma pessoa desenvolveria essa doença aos 70 anos se exposta a A somente; aos 60 anos, se exposta a B somente; e aos 50 anos, se exposta a A e a B. A porção do avanço de 60 para 50 anos de idade é chamada de efeito interativo de A sobre B. Em outras palavras, em níveis populacionais, se dois fatores de risco podem causar uma doença, alguns casos da doença seriam produto da exposição a ambos; na ausência de um deles, esses casos não ocorreriam.

Há evidências de que variações em alelos de muitos gens podem ter importante papel na determinação individual para câncer (19) e outras doenças crônicas (20,21). Para estimar o papel de alelos susceptíveis no risco para a doença, deve-se considerar o efeito da interação gen/meio-ambiente na etiologia da doença. Essa interação pode ser medida pelos diferentes efeitos de uma exposição sobre o risco da doença entre indivíduos com diferentes genótipos, ou pelos efeitos de diferentes genótipos no risco da doença entre indivíduos com diferentes exposições (22). O conceito de interação gen/meio-ambiente ocupa lugar especial nos estudos ecogenéticos que examinam as diferenças geneticamente determinadas entre indivíduos na susceptibilidade para fatores de riscos ambientais. Com base num modelo de interação simples (um gen / um fator ambiental) pode-se montar seis possíveis padrões de interação para estimar sua importância relativa no risco de uma doença. No modelo de interação tipo 1, o maior risco da doença só é observado quando ambos os fatores genético e ambiental co-participam no mesmo mecanismo patogênico (nem o genótipo sozinho, ou a exposição sozinha causam excesso de risco). No modelo de interação tipo 2, exposição ambiental aumenta o risco em indivíduos sem o genótipo correspondente. Na interação tipo 3, o genótipo está associado com aumento do risco, e a exposição ambiental isoladamente não. No modelo tipo 4, ambos os fatores isoladamente estão associados com maior risco da doença. Nos modelos 5 e 6, as interações ocorrem quando há reversão do efeito do genótipo, dependendo da presença ou ausência do fator ambiental, ou vice-versa com relação ao fator ambiental. Nesses casos, ou o genótipo é protetor na ausência do fator ambiental, mas é deletério na sua presença, ou a mesma coisa se dá com relação ao fator ambiental. Obviamente, transpor esses modelos para múltiplos gens e fatores ambientais,

Quadro 1 - Fatores genéticos envolvidos na herança genética

<i>Penetrância incompleta</i>	O indivíduo herda o gen anormal mas não demonstra a doença.
<i>Fenacópia</i>	O indivíduo pode herdar uma cópia normal do gen e mesmo assim demonstrar o fenotipo da doença como resultado de causas ambientais.
<i>Heterogeneidade genética</i>	Mutação em qualquer um dos vários gens pode resultar num fenotipo idêntico.
<i>Herança poligênica</i>	O fenotipo resulta da presença simultânea de mutações em múltiplos gens.
<i>Epistase (sinergismo)</i>	O efeito combinado de dois ou mais gens no fenotipo é diferente da soma de seus efeitos separadamente.

que é o caso da asma, requer experiência, tempo, *hardware*, *software* e dinheiro.

A escolha de modelos de desenhos de investigação (coortes, corte transversal ou caso-controle) e de controles (população vs familiares) vai depender do objeto em investigação. Quando um número relativamente grande de marcadores polimórficos está localizado próximo ao local do gen "candidato", o modelo de caso-controle é um meio efetivo de estudar diferenças na susceptibilidade genética e na interação com o meio-ambiente (23). Num estudo de caso-controle, os marcadores genéticos e os fatores de risco ambientais são examinados isoladamente como preditores independentes da doença e como fatores interativos com a exposição ambiental. Num estudo de coorte, a exposição ambiental e os fatores genéticos de risco são medidos em todos os indivíduos no início do período de seguimento e, possivelmente, durante o acompanhamento. Apesar das vantagens do estudo de coorte (a doença ocorre ou é detectada após a seleção e os vieses de seleção são minimizados), poucos estudos de coorte usam marcadores genéticos para testar os efeitos da interação gen/meio-ambiente na etiologia da doença. Em estudos transversais, os investigadores randomicamente sorteiam um grupo de indivíduos numa população, tomando como base uma definição única de *doentes*. Indivíduos com diferentes características de risco (genéticas e ambientais) são comparados com respeito à prevalência da condição, e a interação gen/meio-ambiente pode ser testada (24).

Também na definição dos controles, os objetivos do estudo são fundamentais. Se a investigação visa estimar a prevalência de genotipos susceptíveis para a doença na população geral, e examinar as interações desse genótipo com as exposições ambientais para o risco da doença em questão, os controles devem sair da população geral. Se a investigação visa avaliar a agregação familiar de uma doença, avaliando se essa agregação é causada pela presença da interação gen/meio-ambiente, o grupo controle deve ser tomado em grupos familiares. O propósito do estudo é examinar a agregação familiar de uma doença e não fazer inferências na população geral. Assim, apenas membros de uma família são apropriados como controles e possibilitarão a informação desejada. Para demonstrar como é complexo estudar os componentes genéticos envolvidos no desenvolvimento de doenças, vale a pena citar que, além dos fato-

res expostos acima, outros (quadro 2), também muito importantes, devem ser considerados na definição da metodologia da investigação.

Genética da atopia e da asma

A agregação familiar da asma é reconhecida há muito tempo (25,26). Salter, em 1860, publica em seu livro texto: "*A asma é hereditária? - Eu acho que não pode haver dúvida que é... o número de casos em que há uma história familiar de asma é maior do que... se daria ao acaso... Em trinta e cinco casos... achei traços de hereditariedade em quatorze... dois casos em cada cinco*" (27). Dois grandes estudos sobre o tema foram publicados em 1916 (28) e 1924 (29). O primeiro examinava asma, febre do feno, urticária, edema angioneurótico e gastroenterite aguda em 504 indivíduos. No segundo, apenas asma e febre do feno foram usados para definir atopia em 462 pessoas. Com base nos dois estudos, o autor definiu atopia como "*(um) subgrupo de hipersensibilidade... restrita ao grupo da asma e da febre do feno... hereditária, sujeita a um gen dominante...*" (30). Muitos dos estudos realizados nas décadas de 20 e de 30 replicaram o achado da agregação familiar, mas não davam consistência à hipótese de dominância simples. Na época, um autor propôs um modelo plausível de codominância (ou aditiva), com a idade de início dos sintomas inversamente proporcional ao número de alelos determinantes da doença (25). Um grande estudo feito na década de 40 (31) avaliou a asma "idiopática" e um grupo particular de asma ocupacional (do padreiro). Os asmáticos e o grupo controle foram submetidos a exames sanguíneos que incluíam contagem de eosinófilos e testes cutâneos. O autor concluiu que a asma e a doença atópica tinham agregação familiar e que algumas formas eram consistentes com a hipótese de dominância. Vale ressaltar, dentre os achados do

Quadro 2

Alguns fatores metodológicos importantes no estudo da interação gen/meio-ambiente

1. Quantificação dos efeitos isolados dos fatores genéticos e ambientais.
2. Qualidade da medida da(s) exposição(ões) ambiental (is).
3. Classificação do genótipo.
4. Fatores de confusão.
5. Confusão na interpretação de "interação" e "dose/resposta".
6. Tamanho da amostra.

estudo, que não havia diferença no risco de doença alérgica entre os familiares dos asmáticos alérgicos ou não alérgicos. Semelhantemente, nenhuma diferença na prevalência de atopia cutânea ou de eosinofilia foi encontrada entre os familiares dos asmáticos, independente de apresentarem ou não sinais clínicos de alergia. A análise do grupo com asma ocupacional e de seus familiares mostrou resultados equivalentes, confirmando que era necessária a predisposição genética para desenvolver a doença ocupacional (interação gen/meio-ambiente).

Modernamente, diversos estudos epidemiológicos vêm coletando informações sobre a história familiar de asma como um fator de risco para a doença (32,33,34,35). De um modo geral, eles sugerem que um "gen principal" pode estar envolvido na etiologia da asma. Entretanto, diversos "gens principais" já foram obtidos por diferentes estudos. A concentração sérica elevada de imunoglobulina E é interpretada como evidência de heterogeneidade genética, que é a presença de múltiplos gens de baixa frequência e de grande efeito. As análises são mais consistentes com a ação de gens específicos para formas particulares de doença atópica. Há agregação familiar mesmo na asma não alérgica, mas não está claro se ela é geneticamente diferente da asma alérgica. Num estudo recente realizado na comunidade europeia, no qual foram realizadas 13.963 entrevistas randomizadas em 30 diferentes locais (36), observou-se que:

1. A prevalência de asma na geração entrevistada foi de 6,9% (6,5 - 7,3).
2. A prevalência de asma na geração anterior foi de 6,1% (5,8 - 6,4).
3. O risco de um indivíduo ser asmático se um de seus pais fosse asmático teve grande variação regional entre os centros estudados.
4. O risco médio, se o pai fosse asmático, foi de 2,9 (2,4 - 3,5). Se a mãe fosse asmática, era de 3,2 (2,6 - 3,9). Se ambos fossem asmáticos, o risco passava para 7,0 (3,9 - 12,7). O risco de asma extrínseca, se qualquer um dos pais tivesse asma extrínseca (4,9 [3,9 - 6,0]), era maior que o de desenvolver asma intrínseca (1,5 [0,8 - 2,6]). Além disso, era maior para mulheres (4,3 [3,3 - 5,5]) do que para homens (3,6 [2,6 - 5,0]).

Uma outra forma de estudar o traço familiar de uma doença é estudá-lo em gêmeos. Essa forma de análise tem duas grandes vantagens sobre os estudos familiares convencionais: 1) permite estimar os efeitos do ambiente familiar, o que, do outro modo, pode

ser confundido com efeito genético; e 2) permite detectar efeitos genéticos não aditivos (37), seja dominância ou epistasia, o que de outra forma tornaria necessária a coleta de dados em parentes de terceiro grau (38). De maneira geral, nesse tipo de estudo, os resultados parecem indicar que os efeitos do ambiente familiar e ambiental são pequenos ou mesmo ausentes quando comparados com a contribuição genética. As formas de hereditariedade são consistentes com as sugeridas por todos os outros tipos de estudos (39,40,41,42,43).

Freqüentemente, asma, atopia e HRB coexistem num mesmo indivíduo. Isso leva à suposição de que possa haver algum tipo de inter-relação entre a codificação genética de ambas. Essa possibilidade tem direcionado diversos investigadores na busca dos gens causais dessas condições. A primeira evidência de relação entre atopia e uma determinada região cromossômica foi dada num estudo britânico (44). Inicialmente, a atopia foi fortemente ligada ao marcador D11S97 no cromossomo 11q13. Com a continuação e refinamento da investigação, chegou-se à sub-unidade β do receptor de IgE de alta afinidade (Fc ϵ RI- β) (45). O gen Fc ϵ RI compreende as cadeias α , β e γ , e é expresso em mastócitos, basófilos e monócitos. Sua ligação com a IgE e o antígeno específico leva à degranulação de mastócitos e à ativação de linfócitos T e B, amplificando a resposta alérgica. Um de seus polimorfos foi associado ao fenotipo de IgE sérica elevada (46); outro, à maior prevalência de HRB e atopia (47), e um terceiro à asma atópica, mas não à não-atópica (48). Por outro lado, não há evidências de que esses polimorfos alterem a função do receptor. Ao mesmo tempo em que é possível que eles estejam ligados a uma alteração ainda não identificada da função do receptor, sendo responsáveis por um subtipo de atopia, pode ser que eles não tenham significância funcional e sim estejam articulados com um outro mutante situado num gen próximo. Apesar de outros pesquisadores relacionarem a atopia ao cromossomo 11q (3,49), outros não conseguiram confirmar essa ligação (45,50,51). Pode ser que as discrepâncias nos resultados se devam às diferenças ambientais, à heterogeneidade genética, ou às diferenças na definição de atopia, entre outros motivos. De qualquer forma, o fato exemplifica bem as dificuldades nesse tipo de estudo.

Com base na maior parte dos estudos conhecidos, certamente a asma não é produto de um único gen. Parodiando o poeta, "a asma é a arte do encontro (de gens, de citocinas, de interleucinas, de mediadores, de células, de estímulos ambien-

tais) embora haja tanto desencontro (de abordagens terapêuticas)". Diversas regiões de vários cromossomos vêm sendo pesquisadas em busca dos gens envolvidos nessa doença (se é que o que chamamos asma seja uma única doença).

Uma outra linha de estudo mapeou os gens relacionados a diversas citocinas (interleucinas 3,4, 5,9,13 e fator estimulador de colônias de granulócitos e monócitos) a uma pequena região no cromossomo 5q31-33 (52). Com base na hipótese de que um ou mais desses gens responsáveis por essas citocinas poderia estar envolvido na atopia e/ou na asma, essa região tornou-se alvo de estudos. Ela tem cerca de 6Mb, ou seja, cerca de 300 gens estão presentes naquela área (53). Possivelmente, a produção aumentada de IgE está relacionada a essa região; porém, aparentemente, diferentes mecanismos genéticos podem estar envolvidos na elevação global da IgE sérica e nas respostas IgE específicas a determinados antígenos. No segundo caso, possivelmente os gens reguladores estão em outras regiões (54). Dentre os determinantes da resposta IgE específica estão o antígeno de leucócito humano (HLA) e os gens receptores de células T (TCR). As moléculas HLA classe II são expressas em monócitos e macrófagos. Elas apresentam peptídeos derivados dos antígenos aos linfócitos T que, através do TCR, interagem com o complexo HLA-antígeno. Essa interação resulta na ativação do linfócito T e na iniciação da resposta imune contra o antígeno. Tanto as moléculas de HLA quanto as de TCR são muito polimórficas e esse polimorfismo determina com quais antígenos elas irão interagir, influenciando a especificidade da resposta imune. O complexo genético determinante do HLA está localizado no cromossomo 6p. Numerosos estudos demonstraram associações variáveis entre determinados alelos HLA (alelos susceptíveis) e respostas específicas IgE (55, 56, 57). Outros estudos (58, 59, 60) procuraram a ligação entre HLA e asma, mas os resultados ainda são incipientes. Em 95% dos linfócitos T, o TCR é composto por cadeias α e β . A determinação da cadeia α está no cromossomo 14 e a da β no 7. Até o momento, ainda não se comprovou qualquer ligação entre as regiões responsáveis por elas com respostas IgE específicas. No cromossomo 12q também há áreas em estudo possivelmente ligadas à produção do interferon- γ (promove a diferenciação do linfócito Th1 e inibe a diferenciação e a produção da interleucina-4 pelo linfócito Th2), do

fator de crescimento de mastócitos (necessário para a proliferação de mastócitos maduros), do fator de crescimento insulina-like (promove a diferenciação dos linfócitos T e B) e da forma constitutiva da sintetase de óxido nítrico. Alguns estudos têm ligado marcadores do cromossomo 12q à asma e a níveis elevados de IgE (61,62).

Num estudo interessante, no qual o primeiro scan de um genoma foi publicado (63), oitenta famílias (364 pessoas) de uma cidade inglesa foram estudadas. Ao mesmo tempo, uma amostra de 77 famílias de outra cidade no mesmo país foi usada para tentar replicar qualquer achado positivo no primeiro grupo. As implicações já descritas do cromossomo 11 foram observadas e replicadas no grupo controle. Além disso, diferentes regiões do genoma apresentaram resultados positivos para diferentes fenotipos: responsividade brônquica inespecífica foi ligada aos cromossomos 4, 7 e 16; concentração sérica total de imunoglobulina E aos cromossomos 6, 7 e 16; eosinofilia aos cromossomos 6 e 7; e atopia (combinando testes cutâneos e imunoglobulina E) aos cromossomos 6 e 13. No segundo grupo, houve replicação da ligação da atopia ao cromossomo 13 e da asma ao cromossomo 16. Interessantemente, a ligação aos gens maternos foi maior que aos paternos.

O receptor beta-adrenérgico também é alvo dos estudos genéticos. Ele é expresso em grande número de células pulmonares, incluindo mastócitos e células musculares lisas, e alterações na sua expressão foram ligadas à asma (64). Embora não pareça haver diferenças na prevalência de alguns polimorfismos no gen do receptor beta-adrenérgico entre asmáticos e não-asmáticos, alguns desses polimorfismos são mais frequentes em asmáticos com determinadas características: resistência a corticosteróides (65), menor afinidade pela epinefrina, menor potencial de estimulação da adenil-ciclase pela epinefrina (66), *down-regulation* (44), asma noturna (67), menor grau de resposta broncodilatadora mantida ao beta 2 de longa duração (68) e hiper-responsividade brônquica (69,70). Do mesmo modo, os polimorfismos detectados nos gens responsáveis pelo 5-lipoxigenase (71), fator de necrose tumoral (72,73), fator ativador de plaquetas (74) e fator transformador de crescimento- β (75) modulam a asma ou a resposta a determinados medicamentos. Já foi descrita relação entre asma e o gen da adenosina deaminase (ADA - cromossomo 20q13) (76).

Finalmente, em diversos estudos foi descrita a ocorrência simultânea de doença alérgica com outras doenças. Tais achados, se reproduzidos, podem responder às questões sobre a evolução e a persistência de gens predisponentes para doenças alérgicas na população. Ao mesmo tempo, se houver correlação genética entre essas doenças, possivelmente o universo de "gens candidatos" será aumentado. Entre as associações documentadas, pode-se citar:

1. O número de pessoas apresentando tanto asma como diabetes juvenil é menor que o esperado (77). Entretanto, estudo mais recente não replicou esses resultados (78).
2. Vários relatos ligam a asma ao câncer (79,80,81). A correlação entre asma e câncer de pulmão parece ser a mais replicável (82), mas não parece ter base genética; possivelmente se deve à inflamação crônica.
3. A doença familiar "Febre do Mediterrâneo" (ligada ao cromossomo 16p13) foi descrita como "protetora" contra asma (83,84). Num estudo, sugeriu-se que também os heterozigotos têm menor incidência de asma (85).
4. Interpretações semelhantes foram publicadas recentemente para os portadores heterozigotos do alelo mutante DF508 do gen da fibrose cística (cromossomo 7q37) (86).

Os estudos revisados acima sugerem uma contribuição genética significativa para justificar a agregação familiar observada na asma e na atopia. Certamente, as ações de múltiplos gens estão envolvidas. O tema é extremamente complexo, as metodologias usadas nas investigações são sofisticadas e recheadas de incertezas, e o conhecimento escasso. Tem sido freqüente a inconsistência dos resultados alcançados por diversos pesquisadores. Por exemplo, os estudos que ligaram o cromossomo 11q à asma tiveram base em populações com diferenças étnicas marcadas. Entretanto, para cada estudo positivo houve um ou mais negativos nos mesmos grupos étnicos. Várias hipóteses procuram explicar o fato: mecanismos genéticos alterados, heterogeneidade genética, fatores de confusão na interação gen/meio-ambiente. O conceito de *heterogeneidade genética* postula a existência de diferentes alelos (pouco freqüentes) em diferentes locais dos cromossomos, cada um deles suficiente para causar doença de seu modo no ambiente apropriado. Há bastante evidências de que um gen no

cromossomo 11q, provavelmente a subunidade β -Fc ϵ R1, exerce alguma influência na concentração sérica total de imunoglobulina E na resposta brônquica inespecífica e na asma. A inconsistência entre os estudos significa que o risco atribuível a esse único gen pode ser grande ou pequeno. Há menos evidências, embora cada vez mais, da participação dos cromossomos 5q e 12q. As associações alélicas com o gen do beta-receptor sugerem que ele pode ser um modulador da gravidade da asma e que não tem relação com a concentração sérica total de imunoglobulina E. As associações alélicas do HLA parecem modificar a resposta a determinados alérgenos, mas não foram, até o momento, consistentemente implicados na presença ou ausência de asma, exceto por uma possibilidade relativa a uma exposição ocupacional particular (isocianato) (87).

Há um enorme esforço conjugado na busca dos gens da asma e da atopia. Em diversas regiões do mundo, pesquisadores vêm buscando identificar os gens causais (67, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96). A identificação desses gens será o primeiro passo na investigação de suas funções em modelos animais e humanos. Possivelmente, esse conhecimento permitirá esclarecer mecanismos de desenvolvimento da asma, permitindo novas e efetivas abordagens terapêuticas. Quem sabe se as diferentes apresentações da asma refletem diferentes variações genéticas que necessitam de diferentes modalidades terapêuticas? O conhecimento do genotipo poderá levar a novas classificações da asma e, talvez, em vez de definirmos a linha terapêutica segundo a gravidade da doença (intermitente, leve, moderada e grave), a codificação genética seja o indicador mais importante. Será que mais do que ajudar a definição terapêutica, o *screening* genético permitirá a identificação dos indivíduos em risco de desenvolverem a doença, fazendo deles alvos de intervenções preventivas eficazes antes que a asma se manifeste clinicamente? Será que o desenvolvimento da terapia genética fará com que nossos sucessores tenham que buscar livros de história para saber o que é asma?

Referências Bibliográficas:

- 1-Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science* 1989; 245:1073-1080.
- 2-Knudson AG Jr. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971; 68:820-823.

- 3-Morton NE. Statistical considerations for genetic analysis of atopy and asthma. In: Meyers DA, Liggett SB, eds. *The genetics of asthma*. New York; Marcel Dekker 1996; 367-378.
- 4-Green ED, Waterson RH. The Human Genome Project: prospects and implications for clinical medicine. *JAMA* 1991; 266:1966-1975.
- 5-Morton NE. Parameters of the human genome. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88:7474-7476.
- 6-Bishop JO. The gene numbers game. *Cell* 1974; 2:81-86.
- 7-Dib C, Faure S, Fizames C et al. A comprehensive genetic map of the human genome based on 5.264 microsatellites. *Nature* 1996; 380:152-154.
- 8-Verkeek AJMH, Pieretti M, Sutcliffe JS, et al. Identification of a gene (FMR-1) containing a CGG repeat coincident with a breakpoint cluster region exhibiting length variation in fragile X syndrome. *Cell* 1991; 65:905-914.
- 9-Royer-Pokora B, Kunkel LM, Monaco AP, et al. Cloning the gene for an inherited human disorder - chronic granulomatous disease- on the basis of its chromosomal location. *Nature* 1986; 322:32-38.
- 10-Ott J. *Analysis of human genetic linkage*. Baltimore, MD; Johns Hopkins University Press, 1991.
- 11-Collins FS. Positional cloning moves from perditional to traditional. *Nat Genet* 1995; 9:347-350.
- 12-Crowe RR. Candidate genes in psychiatry: an epidemiological perspective. *Am J Med Genet* 1993; 48:74-79.
- 13-Lander ES, Schork NJ. Genetic dissection of complex traits. *Science* 1994; 265:2037-2048.
- 14-Spielman RS, Ewens WJ. The TDT and other family-based tests for linkage disequilibrium and association. *Am J Hum Genet* 1996; 59:983-989.
- 15-Hodge SE. What association analysis can and cannot tell us about the genetics of complex disease. *Am J Med Genet* 1994; 54:318-323.
- 16-Schuler GD, Boguski MS, Stewart EA, et al. A gene map of the human genome. *Science* 1996; 274:540-546.
- 17-Rothman KJ, Greenland S, Walker AM. *Concepts of interaction*. *Am J Epidem* 1980; 112:467-470.
- 18-Rothman KJ. *Modern epidemiology*. Boston, MA: Little, Brown and Company, 1986.
- 19-Seminara D, Ostrams GI. Genetic epidemiology of cancer: a multidisciplinary approach. *Genet Epidemiol* 1994; 11:235-254.
- 20-Dorman JS. Genetic epidemiology of insulin-dependent diabetes mellitus: international comparisons using molecular genetics. *Ann Med* 1992; 24:393-399.
- 21-Silman AJ. The genetic epidemiology of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1992; 10:309-312.
- 22-Ottman R. Epidemiologic analysis of gene-environment interaction in twins. *Genet Epidemiol* 1994; 11:75-86.
- 23-Khoury MJ, Beaty TH. Applications of the case-control method in genetic epidemiology. *Epidemiol Rev* 1994; 16:134-150.
- 24-Khoury MJ, Beaty TH, Cohen BH. *Fundamentals of genetic epidemiology*. New York, NY: Oxford University Press, 1993.
- 25-Wiener AS, Zieve I, Fries JH. The inheritance of allergic disease. *Ann Eugen* 1936; 7:141-162.
- 26-Sakula A. A history of asthma. The FitzPatrick lecture 1987. *J R Coll Physicians Lond* 1988; 22:36-44.
- 27-Salter HH. *On asthma: its pathology and treatment*. London, England: John Churchill, 1860.
- 28-Cooke RA, Vander Veer AJr. Human sensitization. *J Immunol* 1916;201-305.
- 29-Spain WC, Cooke RA. Studies in specific hypersensitiveness. XI. The familial occurrence of hay fever and bronchial asthma. *J Immunol* 1924; 9:521-569.
- 30-Coca AF, Cooke RA. On the classification of the phenomena of hypersensitiveness. *J Immunol* 1923; 8:163-182.
- 31-Schwartz M. Heredity in bronchial asthma. *Acta Allergol* 1952; 5(Suppl II): 1-288.
- 32-Mrazek ID, Pauls D, Anderson I, et al. Segregation analysis of 145 asthmatic families. (Abstract) *Am J Human Genet* 1989; 45(Suppl):A245.
- 33-Lawrence S, Beasley R, Doull I, et al. Genetic analysis of atopy and asthma as quantitative traits and ordered polychotomies. *Ann Hum Genet* 1994; 58:359-368.
- 34-Holberg CJ, Elston RC, Halonen M, et al. Segregation analysis of physician diagnosed asthma in Hispanic and non-Hispanic white families: a recessive component? *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:144-150.
- 35-Townley RG, Bewtra A, Wilson AF, et al. Segregation analysis of bronchial response to methacholine inhalation challenge in families with and without asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 77:101-107.
- 36-Genes for asthma? An analysis of the European Community Respiratory Health Survey. *Am J Respir Crit Care Med* 1977; 156(6):1773-1780.
- 37-Penrose LS. The genetic background of common diseases. *Acta Genet Stat Med* 1953; 4:257-265.
- 38-Risch N. Linkage strategies for genetically complex traits. I. Multilocus models. *Am J Hum Genet* 1990; 46:222-228.

DIFUSÃO, PLESTISMOGRAFIA e OSCILOMETRIA COM QUALIDADE GARANTIDA TEM QUE SER :

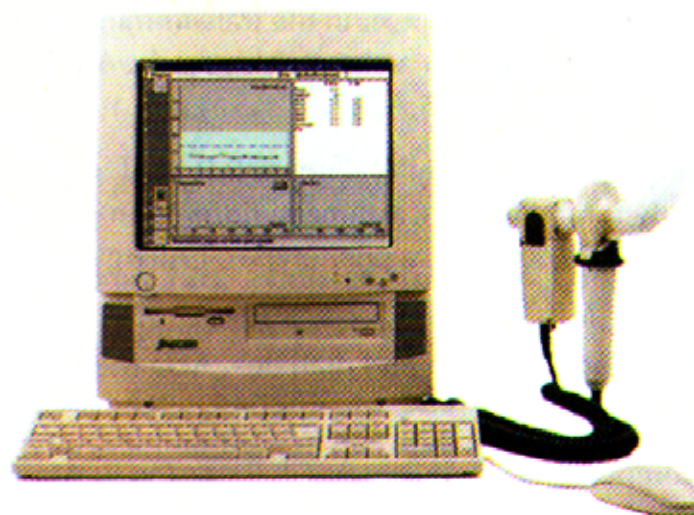
JAEGER



ESPIRÔMETROS DE ALTA PERFORMANCE QUE COM CERTEZA ATENDERÃO AS SUAS NECESSIDADES.



04 - FLOWSCREEN PRO



05 - MASTERSCOPE

ERGOESPIRÔMETROS PARA MEDICINA ESPORTIVA.

06 - OXICON DELTA



**E. TAMUSSINO
& CIA. LTDA.**

Representante Exclusivo no Brasil

DESIGN PAULA XIMENES (021) 2867841

R. Washington Luís, 97 - Centro
20230-021 - Rio de Janeiro - RJ
Tel: (021) 509-3236
Fax: (021) 509-0759

R. Camé, 943 - Moóca
03121-00 - São Paulo - SP
Tel: (011) 6128-0766
Fax: (011) 6128-0352

Av. Rep. Argentina, 2403/cj. 56 - Portão
80610-260 - Curitiba - PR
Tels: (041) 345-7117/345-3534
Fax: (041) 345-6933

Monitoração da Mecânica Ventilatória Durante Suporte Ventilatório Mecânico

Parte I

Adriana Ferreira de Carvalho (*), Ailton Stingelin Crespo (**)

RESUMO

Além do acompanhamento da troca gasosa, a avaliação do paciente em assistência respiratória compreende um largo espectro de índices e valores que vão desde a observação clínica, até dados de mecânica ventilatória, objeto desta revisão.

A obtenção de medidas intermitentes ou contínuas permite caracterizar alterações evolutivas, detectar precocemente as complicações resultantes do suporte ventilatório, definir a resolução ou progressão da doença e o resultado das manobras terapêuticas no curso da insuficiência respiratória, sendo um complemento à assistência clínica rotineira. A mais simples e valiosa monitoração do paciente consiste na observação criteriosa por pessoal qualificado. Os exames físico e radiográfico continuam a ser de suma importância na avaliação do paciente submetido a suporte ventilatório mecânico, e as novas técnicas de monitoração da mecânica respiratória, mais sofisticadas tecnicamente, devem complementar estes métodos básicos de avaliação.

ABSTRACT

Beside the follow-up of the gas exchange, the evaluation of the patient in mechanical ventilatory support includes a large spectrum of indexes and values, from clinical monitoring to ventilatory mechanics data, the scope of this publication.

The achievement of intermmitent or continuous measures allows the characterization of evolutive changes, to detect early complications from the mechanical ventilatory support, to define the cure or progression of the process and the result of therapeutical measures in the course of respiratory failure, being a complementary tool in the routine clinical management. The simpliest and valious monitoring of the patient consists in criterious observation from qualified professionals. The physical examination and laboratory data continues to be of main importance in the evaluation of the patient, and, the new technics of monitoring the respiratory mechanics, technically more sofisticated nowadays, complement these basic methods of evaluation.

Palavras-chaves: Suporte ventilatório mecânico, mecânica ventilatória, síndrome de angústia respiratória aguda, SARA, resistência, complacência estática, complacência dinâmica, pressão positiva expiratória terminal, PEEP, trabalho respiratório.

Key-words: Mechanical ventilatory support, respiratory mechanics, acute respiratory distress syndrome, ARDS, airway resistance, static compliance, dynamic compliance, positive end-expiratory pressure, PEEP, work of breathing.

Pulmão RJ 1998; 7 (3): 207-216

* Médica do Setor de Assistência Respiratória do Hospital Pró-Cardíaco

** Responsável pelo Setor de Assistência Respiratória do Hospital Pró-Cardíaco

Artigo recebido para publicação no dia 18/04/1998 e aceito após revisão no dia 10/06/1998, após revisão.

Introdução

Além do acompanhamento da troca gasosa, a avaliação do paciente em assistência respiratória compreende um largo espectro de índices e valores, que vão desde a observação clínica até dados de mecânica ventilatória, objeto desta revisão.

A monitoração da mecânica ventilatória no paciente com insuficiência respiratória pode ser definida como o inter-relacionamento das capacidades e volumes pulmonares com as pressões obtidas. A obtenção de medidas intermitentes ou contínuas permite caracterizar alterações evolutivas, detectar precocemente as complicações resultantes do suporte ventilatório, definir a resolução ou progressão da doença e o resultado das manobras terapêuticas no curso da insuficiência respiratória, sendo um complemento à assistência clínica rotineira. A mais simples e valiosa monitoração do paciente consiste na observação criteriosa por pessoal qualificado. Os exames físico e radiográfico continuam a ser de suma importância na avaliação do paciente submetido a suporte ventilatório mecânico, e as novas técnicas de monitoração da mecânica respiratória, mais sofisticadas tecnicamente, devem complementar estes métodos básicos de avaliação (1).

Volumes e Capacidades Pulmonares

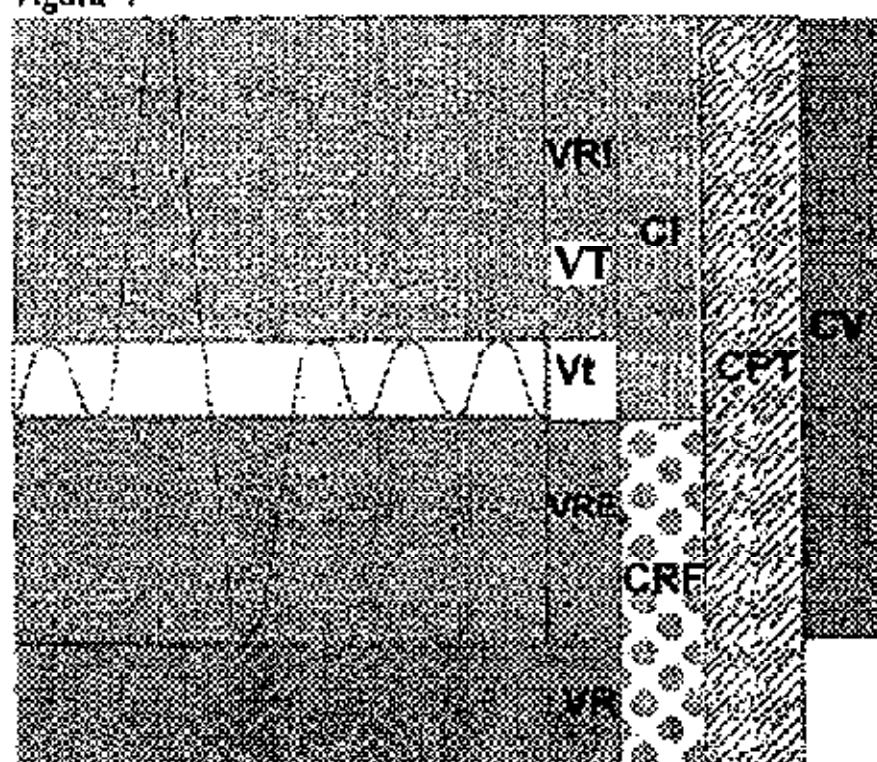
As provas de função respiratória são importantes instrumentos diagnósticos na Pneumologia. São utilizadas para medir volumes, analisar fluxos, quantificar a capacidade de difusão e refletir a distribuição da ventilação. Para uma melhor compreensão das bases fisiológicas e das propriedades físicas do sistema respiratório, toma-se necessária a conceituação dos volumes e capacidades pulmonares, cujos valores podem apresentar uma importante variação nas diversas patologias pulmonares.

Observam-se quatro volumes pulmonares que, inter-relacionados, compreendem as quatro capacidades, que são (fig. 1) (2):

- Volume corrente (VT): volume de mistura gasosa ins e expirado a cada movimento respiratório.
- Volume de reserva inspiratória (VRI): volume de gás compreendido entre o volume corrente e o limite máximo da capacidade pulmonar total (CPT).
- Volume de reserva expiratória (VRE): volume de gás expirado compreendido entre o volume corrente e o volume residual (VR).
- Volume residual (VR): volume de gás que permanece nos pulmões após uma expiração máxima.
- Capacidade inspiratória (CI): é a soma do VT com o VRI.

- Capacidade residual funcional (CRF): é a soma do VR com o VRE. Esta medida é uma das mais importantes a nível de acompanhamento, pois representa o conteúdo de gás que permanece nos pulmões ao final de uma expiração normal.
- Capacidade vital: é a soma de VRI, VRE e VT, representando a capacidade respiratória máxima do paciente.
- Capacidade pulmonar total (CPT): é a soma de todos os volumes pulmonares, ou seja, o máximo volume de gás contido nos pulmões, ou então, o valor máximo de volume após uma inspiração máxima.

Figura 1



- VT - Volume Corrente
- VRI - Volume de Reserva Inspiratório
- VRE - Volume de Reserva Expiratório
- VR - Volume Residual
- CI - Capacidade Inspiratória
- CRF - Capacidade Residual Funcional
- CV - Capacidade Vital
- CPT - Capacidade Pulmonar Total

Bases Fisiológicas da Mecânica do Sistema Respiratório

A elasticidade é uma propriedade física da matéria, responsável por fazê-la retornar à forma original (de repouso) após cessada a força externa que a distorceu. Em todos os volumes pulmonares, a força de retração elástica dos pulmões (pel) tende a trazê-los para o seu volume mínimo, ou seja, retração e colapso. Todas as estruturas dos pulmões encontram-se interligadas pela trama de tecido conjuntivo, de modo que, quando há a insuflação, todos os componentes se dilatam, sen-

do este efeito denominado **interdependência** (3). Um outro componente integrante das propriedades elásticas é o surfactante que, por sua tensão superficial, é capaz de equalizar as pressões no interior dos vários alvéolos, reduzindo a pressão motriz necessária para produzir a sua insuflação (4).

Para permitir a avaliação da mecânica pulmonar isoladamente, deve-se ter em mente o conceito da pressão transpulmonar, que é definida como a diferença entre a pressão na abertura das vias aéreas (P_{ao}) e a pressão intrapleurar (esta pode ser avaliada indiretamente através da pressão esofágica - P_{es}).

A parede torácica isoladamente exibe propriedades elásticas próprias. Existe uma tendência à expansão, exceto em volumes pulmonares superiores a 75% da capacidade vital, quando passa a existir tendência à retração. A nível da capacidade residual funcional (CRF), o sistema respiratório está em equilíbrio elástico, ou seja, para movê-lo além ou aquém desse ponto, uma força deve ser aplicada.

Avaliação da Mecânica Ventilatória à Beira do Leito

O sistema respiratório atua mecanicamente como uma bomba, com componentes resistivo e elástico conectados em série. De acordo com a terceira lei de Newton, para produzir uma alteração de volume, forças opostas devem sobrepujar estes componentes. A pressão aplicada deve sobrepor tanto as forças elásticas, para produzir uma variação de volume, como as forças resistivas, para produzir fluxo (5). Um aumento da pressão a nível da boca produz um fluxo de gás através da via aérea, que exibe resistência ao fluxo. Portanto, a medida da mecânica respiratória requer a avaliação contínua das pressões e fluxo ao longo do ciclo respiratório.

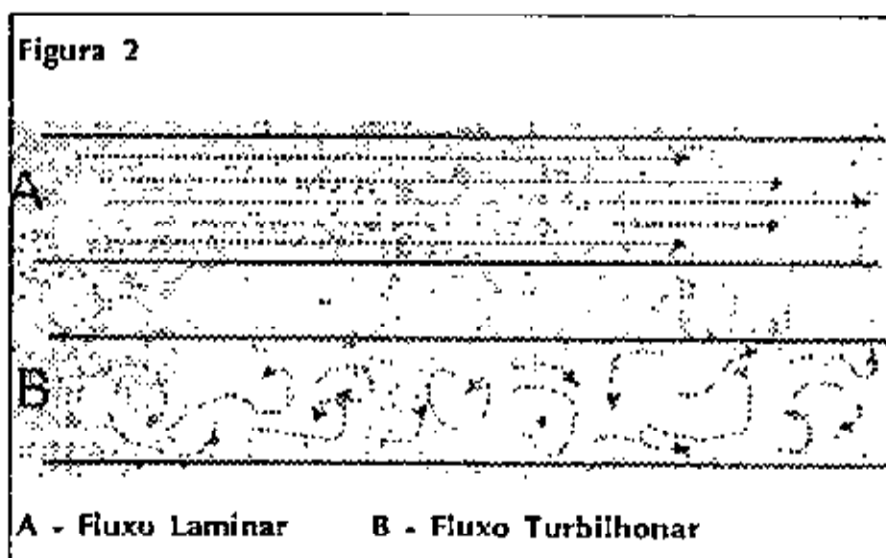
Medida das Pressões em Vias Aéreas

A medida da pressão em vias aéreas (P_{aw}) fornece informação essencial para o cálculo da complacência e resistência durante a insuflação passiva e a avaliação do esforço inspiratório durante os ciclos iniciados pelos pacientes. A avaliação gráfica das pressões nas vias aéreas é necessária para uma precisa determinação destas, podendo ser utilizado um transdutor acoplado a um monitor próprio (fig. 2).

Durante a insuflação passiva, a pressão pico (P_d) indica a pressão necessária para distender o sistema respiratório aos valores pré-determinados de volume corrente e fluxo inspiratório. A P_d é

influenciada pela impedância torácica, parâmetros ventilatórios e a resistência imposta pelo circuito do ventilador. O calibre reduzido da luz do tubo endotraqueal pela presença de secreções, ou a dobra do tubo, produzem um aumento da P_d , enquanto o esforço inspiratório e vazamentos reduzem-a (5,6,7).

A pressão **plateau** (P_s) é a soma da pressão alveolar no final da expiração (PEEP ou auto-PEEP) e a pressão adicional necessária para distender o sistema respiratório pelo volume corrente. Esta pressão é medida no final da inspiração em fluxo zero, através de uma oclusão transitória (0,5 a 1,5 segundos) da válvula expiratória. Após a oclusão, a P_{aw} decresce rapidamente para um **plateau** por 0,3 a 2,0 segundos com a redistribuição da mistura gasosa pelo pulmão. A rapidez com que esta pressão é atingida depende da constante de tempo alveolar entre as diversas regiões pulmonares, e, portanto, um paciente com doença pulmonar obstrutiva crônica atingirá o equilíbrio mais lentamente que pacientes com pulmões normais (5). A inability de atingir a pressão **plateau** pode refletir um valor inadequadamente baixo do fluxo inspiratório estabelecido no ventilador, ou a presença de vazamento no circuito ventilatório ou pulmonar (fístula bronco-pleural) (5). Mantendo-se o volume corrente constante, um aumento do valor da P_s pode indicar redução da complacência



pulmonar ou da parede torácica, atelectasia de um segmento pulmonar ou aumento da capacidade residual funcional (CRF). Os valores da P_s não sofrem variação pela presença de secreções, broncoespasmo ou outras formas de oclusão parcial.

Complacência

A pressão nas vias aéreas desenvolvida durante a fase inspiratória da ventilação por pressão positiva reflete o trabalho necessário para sobrepujar

as forças resistivas e elásticas com um componente inercial praticamente irrelevante. A complacência e resistência podem ser calculadas utilizando transdutores de pressão e fluxo incorporados aos ventiladores mecânicos modernos.

Complacência é a medida da distensibilidade do pulmão, ou deste, e da caixa torácica em série, expressa pela razão da alteração de volume sobre variação de pressão.

$$C = \Delta V / \Delta P$$

A complacência do pulmão normal é aproximadamente 200ml/cm H₂O, enquanto no paciente submetido à ventilação mecânica este valor situa-se em 70ml/cm H₂O (1). Nos pacientes em suporte ventilatório, deve-se considerar, para o cálculo da complacência, o valor da pressão positiva expiratória terminal (PEEP) e do auto-PEEP, quando presente (8).

$$C = VT \text{ expirado} / P_{pl} - (PEEP + \text{AutoPEEP})$$

Em ventilação com diferentes valores de volume corrente, as pressões pico e plateau podem ser registradas para cada um destes valores, sendo construída uma curva pressão-volume dinâmica e estática. O volume fornecido pelo ventilador dividido pela pressão pico deriva o componente dinâmico da complacência (1). A complacência estática especifica o valor obtido quando a variação de pressão é determinada em pontos de fluxo zero, ou seja, utilizando-se a pressão plateau.

A complacência total do sistema respiratório (C_{eff}) reflete a complacência da parede torácica (C_w), parênquima pulmonar (C_l) e do circuito ventilatório (9). A C_w é influenciada pelas anormalidades da parede torácica, tônus muscular e distensão abdominal, enquanto a C_l reflete a elastância do tecido pulmonar, sendo influenciada por doenças pulmonares intrínsecas, como consolidação e edema pulmonar. O aumento do volume pulmonar comparado à pressão nas vias aéreas (P_{aw}) reflete a complacência do sistema respiratório. Alterações no volume pulmonar comparadas à pressão esofágica (P_{esof}) refletem a complacência da parede torácica (C_w). Alterações do volume, em comparação com a pressão transpulmonar (P_{aw} - P_{esof}), refletem a complacência pulmonar. Uma queda na complacência com valores mais elevados de volume corrente ou PEEP, ou uma combinação destes dois fatores, pode sinalizar hiperinsuflação pulmonar e um maior risco de barotrauma (pneumotórax, pneumomediastino, enfisema subcutâneo).

Medidas acuradas da complacência são obtidas com o paciente sedado adequadamente, sem atividade espontânea. A pressão total gerada pelo ventilador para insuflar os pulmões de um paciente que resiste à ventilação mecânica será maior que em um paciente completamente relaxado. Por outro lado, se o paciente respira ativamente, a pressão desenvolvida pelo ventilador será menor que a pressão total observada com o paciente relaxado. Sendo assim, ambas as situações podem induzir ao erro no cálculo da complacência efetiva do sistema respiratório.

Para medir a complacência pulmonar isoladamente à beira do leito, um método que reflita a pressão transpulmonar deve ser utilizado. Esta pode ser realizada através de um balão esofágico, que consiste em um balonete de látex fino preso à extremidade distal de um tubo, que deve ser corretamente posicionado no interior do esôfago, através do teste de oclusão, que consiste na comparação da P_{tr} e P_{es} durante o esforço inspiratório com a oclusão das vias aéreas no final da expiração. Estas duas medidas não devem diferir em mais de 5%, requerendo um paciente cooperativo (3,5).

Dois métodos podem ser aplicados no paciente submetido à ventilação mecânica: o método da insuflação/desinsuflação e insuflação sustentada.

O método da insuflação/desinsuflação ("super-seringa") é simples e extremamente acurado, mas requer uma breve interrupção da ventilação mecânica e a sedação e curarização do paciente. Uma seringa calibrada acoplada a um transdutor de pressão e um pneumotacógrafo é utilizada para injetar gás em alíquotas de 100ml nos pulmões, de maneira progressiva, com volume e pressão plateau avaliadas a cada passo (insuflação). As alíquotas são administradas até que uma pressão de 50cm H₂O seja alcançada, ou uma estabilidade da curva P-V seja observada. De maneira similar, as medidas são obtidas durante a fase de desinsuflação. Para atingir uma condição de estabilidade, cada passo é seguido de uma pausa de 2 a 3 segundos. Deste modo, uma série de medidas de pressão e volume permitem a construção de uma curva, cuja tangente revela o valor da complacência (10). A análise da curva P-V permite o diagnóstico precoce de algumas alterações da mecânica respiratória, como broncoconstrição, broncoespasmo, secreções nas vias aéreas e atelectasias. A correção destas anormalidades mostra o retorno da curva para a conformação anterior (11). Da análise da curva, uma série

de parâmetros podem ser observados (fig.3) (8,9,12):

- Complacência total do sistema respiratório (TSLC): razão obtida entre o volume de insuflação e a diferença de pressão correspondente.
- Complacência inicial (C_{start}): razão entre a insuflação nos 100ml. iniciais e a pressão correspondente.
- Complacência de insuflação (C_{inf}): porção da curva durante a insuflação no seu segmento mais linear.
- Complacência de deflação: porção da curva durante a deflação no seu segmento mais linear.
- Complacência específica (C_{spec}): razão entre uma determinada complacência e o volume gasoso pulmonar.
- Ponto de inflexão (P_{flex}): pressão correspondente à interseção das linhas de C_{start} e C_{inf} .
- Volume não-recuperado: volume não recuperado dos pulmões após a deflação.
- Área de histerese: área compreendida entre as curvas ins e expiratórias da curva P-V.

A complacência, medida em baixos volumes pulmonares (100-250ml.), pode ser diferente daquela medida em volumes mais altos (250 a 1000ml). A baixa distensibilidade do sistema respiratório visto em baixos volumes mostra que uma maior pressão é necessária para reabrir as vias aéreas. O ponto de inflexão reflete a pressão de abertura ou um aumento súbito da complacência acima de certo volume. A curva P-V em um paci-

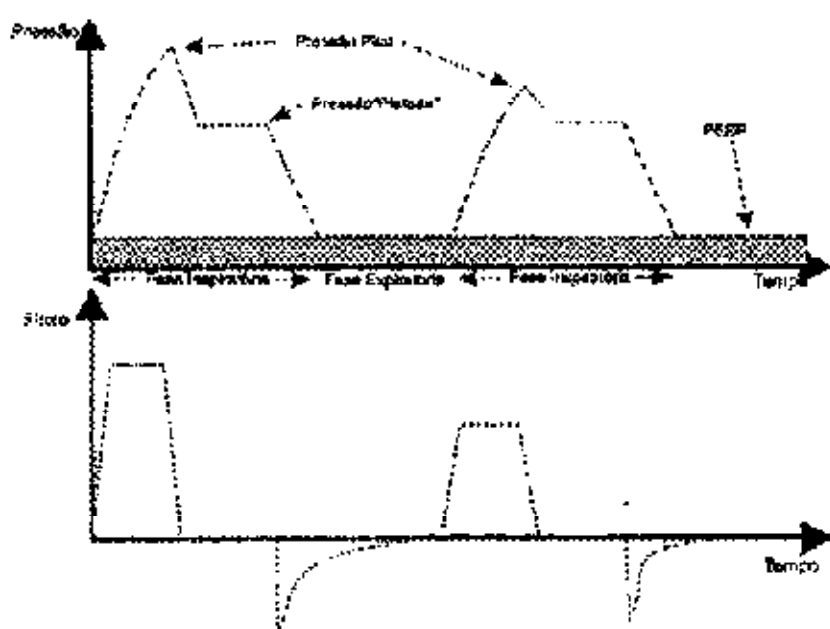
ente com Síndrome de Angústia Respiratória Aguda (SARA), caracteristicamente tem uma forma sinusoidal com ponto de inflexão inferior e superior (8,9). Tem sido proposto que, durante a ventilação sob pressão positiva, o volume corrente esteja situado entre estes dois pontos, sendo o ponto de inflexão inferior um orientador para o nível de PEEP, enquanto o superior reflete o nível seguro da ventilação alveolar (10). A curva de pressão-volume pode ser classificada em quatro categorias por valores de complacência e pela presença ou ausência de ponto de inflexão. As categorias correlacionam-se com os estágios evolutivos da agressão pulmonar aguda (APA).

Mais comumente utilizada nas Unidades de Terapia Intensiva, o método da insuflação sustentada consiste em obter-se uma pausa no final da expiração (manual ou por um ajuste dos parâmetros do ventilador) para determinar a pressão estática (plateau), sendo o volume medido por um sensor de fluxo ou espirômetro. A pausa inspiratória deve ser de 1 a 2 segundos para obter fluxo zero e uma situação de equilíbrio. Ventiladores microprocessados calculam este valor após uma pausa de 0,5 segundo. Em alguns casos, esta pausa mais curta pode ser necessária quando a demanda ventilatória do paciente não permite uma pausa mais longa. Em alguns pacientes, porém, uma pausa tão curta pode produzir resultados incorretos pela ausência de um estado de equilíbrio (por exemplo, em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica). A presença de vazamentos no circuito ventilatório, a presença de ventilações espontâneas, exalação forçada, soluços ou qualquer atividade muscular durante o período de pausa inspiratória, pode comprometer o resultado, levando a um cálculo incorreto da complacência (9).

Aplicações Práticas

- A complacência pulmonar é constante até volumes pulmonares elevados (75% da capacidade vital). A partir deste ponto, algumas regiões já atingiram seu ponto máximo de distensão elástica, e o pulmão torna-se menos complacente.
- A complacência pode ser utilizada para estabelecer a tendência do sistema respiratório, como guia de aplicação da Pressão Positiva Expiratória Terminal (PEEP) e para determinar o volume corrente adequado (9).
- Alterações da complacência ocorridas dentro de 24 horas de observação podem alertar para alterações agudas do sistema respiratório. A Diminuição

Figura 3



deste valor pode significar o desenvolvimento de edema pulmonar, pneumonia, intubação seletiva, pneumotórax ou atelectasia. A interpretação das alterações evolutivas da complacência deve levar em consideração as mudanças dos parâmetros ventilatórios. Qualquer alteração no volume corrente é capaz de modificar o grau de distensão alveolar ao final da inspiração, assim como o nível de PEEP pode alterar a capacidade residual funcional, ambos alterando o valor da complacência (9).

- O acompanhamento dos valores de complacência ao longo de vários dias pode refletir a resolução ou progressão da doença pulmonar, especialmente quando estes valores são colocados em forma de gráfico.

- Com o aumento do PEEP, a complacência estática pode ser um bom indicador da hiperdistensão alveolar. Durante incrementos iniciais do PEEP, vários alvéolos são recrutados, aumentando o valor da complacência pulmonar. Com maiores valores de PEEP, entretanto, observa-se a hiperdistensão destes alvéolos, levando o valor da complacência pulmonar a diminuir. Uma redução do valor da complacência em níveis mais elevados de PEEP sugere que este deva ser reduzido para minimizar a possibilidade de volu/barotrauma (9).

- A C_{eff} pode ser utilizada para determinar o volume corrente a ser aplicado em situações especiais como, por exemplo, após pneumectomia, em pacientes com cifoescoliose, obesos, ou quando deseja-se volumes correntes maiores sem entretanto haver hiperdistensão alveolar (por exemplo, em pacientes que apresentam repetidos episódios de atelectasia). Volumes correntes elevados podem, por si só, levar a APA por distensão do assoalho alveolar e pela liberação de mediadores inflamatórios. O valor de complacência estática deve ser determinado após cinco minutos da aplicação do novo valor do volume corrente, para permitir a estabilização (9).

Resistência ao Fluxo Aéreo

Durante a movimentação do sistema respiratório, um elemento adicional deve ser vencido pela pressão motriz: a resistência (R_{rs}). Contribuem para esta, a resistência das vias aéreas e a resistência à movimentação dos tecidos pulmonares e da caixa torácica, dividindo-se, então, em dois componentes: pulmonar (R_L) e da parede (R_w). A resistência pulmonar pode ser, por sua vez, dividida em resistência das vias aéreas e resistência

tecidual (3). A resistência das vias aéreas pode ser definida como a razão entre o gradiente de pressão necessário para levar o ar do ambiente até os alvéolos, e o fluxo aéreo. Com fluxo laminar, a R_{aw} depende diretamente do comprimento das vias aéreas e da viscosidade do gás, variando inversamente com a quarta potência do raio dos segmentos da árvore brônquica (Lei de Poiseuille) (2). Em presença de fluxos mais elevados, pode ocorrer fluxo turbilhonar, deixando a resistência de ser constante. Neste caso, as moléculas gasosas interagem de maneira desordenada, sendo a densidade do gás um fator crítico na determinação da resistência. A resistência tecidual é determinada pelas perdas energéticas geradas pela viscosidade (atrito), relacionada à movimentação das moléculas que constituem os tecidos pulmonares (fig. 4).

A resistência pulmonar varia com o fluxo aéreo e o volume pulmonar. Com a progressiva elevação do fluxo, mantido o volume constante, a resistência mostra-se inicialmente decrescente, para então tornar-se crescente. Mantido o fluxo constante, com o aumento do volume, a resistência se eleva progressivamente (9).

Embora nem sempre considerada, a resistência da parede torácica (R_w) pode chegar a 30% da resistência total do sistema. A R_w diminui com o aumento do fluxo aéreo e se eleva com o aumento do volume pulmonar.

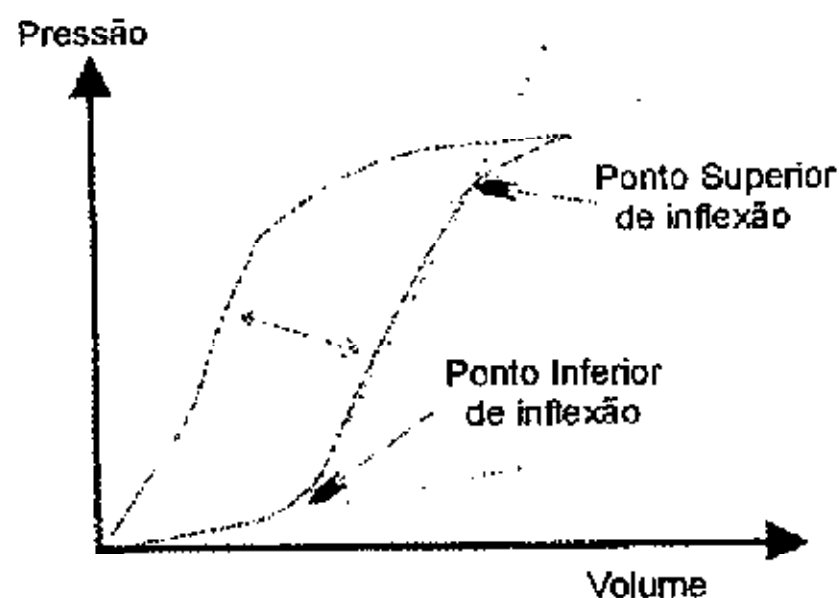
$$R_{aw} = P1 - P2 / V$$

Onde:

$P1 - P2 =$ diferencial entre o início e o fim do segmento

$V =$ fluxo de gás

Figura 4



A resistência consiste no componente de fricção da impedância do sistema respiratório, exibindo a dependência volume/fluxo (6). A resistência inspiratória é calculada estabelecendo-se o gradiente de pressão entre pressão pico e pressão **plateau**, ocorrido após a oclusão da via aérea durante um fluxo inspiratório constante. A resistência expiratória pode ser calculada com uma série de interrupções breves durante a expiração passiva completa, determinando-se a diferença entre a pressão alveolar e das vias aéreas, dividindo-a pelo valor do fluxo expiratório. O valor normal da resistência situa-se entre 2,5cm H₂O/L/s, sendo observados valores elevados em pacientes com SARA e com limitação ao fluxo aéreo (8). O aumento da resistência das vias aéreas no paciente com SARA e insuficiência ventricular esquerda deve-se ao edema da parede das vias aéreas e a presença de líquido e secreção na luz brônquica. Ainda na SARA, este valor pode ainda estar elevado devido à perda da capacidade residual funcional.

A resistência encontra-se aumentada no broncoespasmo e sua avaliação evolutiva pode refletir a resposta à terapêutica broncodilatadora instituída em pacientes submetidos a suporte ventilatório mecânico. Os valores e padrões da onda de fluxo inspiratório e o volume corrente devem permanecer constantes para uma correta avaliação. A resistência inspiratória pode ser utilizada como guia para determinar o nível de suporte ventilatório a ser instituído para evitar um trabalho respiratório resistivo excessivo durante o processo de desmame da prótese ventilatória, embora este método não leve em conta os diferentes valores de fluxo observados durante incursões mandatórias e espontâneas.

Onda Fluxo-Volume

Vários ventiladores apresentam no seu "software" a capacidade de demonstrar graficamente as curvas de fluxo ins e expiratório. Padrões anormais da curva podem alertar para a presença de secreção nas vias aéreas, PEEP intrínseco (auto-PEEP) ou limitação ao fluxo expiratório. Na presença de secreção nas vias aéreas, um padrão serrilhado é observado. Uma forma côncava em direção à linha de base na fase expiratória é um indicador sensível da limitação do fluxo aéreo e a presença de auto-PEEP.

Capacidade Residual Funcional

A capacidade residual funcional (CVF) é o volume de gás remanescente nos pulmões ao final

de uma expiração normal. Estes métodos avaliam o volume pulmonar aerado (13).

A avaliação da capacidade residual funcional durante a ventilação mecânica é de difícil realização técnica, geralmente utilizando gases inertes que não reajam com outras moléculas e que sejam insolúveis em água, sangue, tecidos e componentes do sistema respiratório. Nitrogênio e hidrogênio foram utilizados, mas o gás que melhor preenche os critérios acima citados é o hélio. Nos pacientes submetidos à ventilação mecânica, o método de diluição com hélio e nitrogênio em circuito fechado pode ser utilizado, apesar de não ser aplicado rotineiramente (9). A desvantagem deste método é que apenas aéreas bem ventiladas do pulmão são avaliadas. Se o paciente possui grandes bolhas ("blebs"), este espaço não será incluído no cálculo da CRF (2).

O efeito da PEEP no aumento da CRF pode ser medido diretamente pela técnica de diluição de gases citada acima ou por métodos indiretos, que são estimativas a partir das alterações da complacência do sistema respiratório pela análise da curva PV e pelo aumento do volume expiratório após uma retirada súbita do PEEP. Dois outros métodos, podem ser utilizados para tal fim: pletismografia e determinação do auto-PEEP.

A pletismografia respiratória utiliza duas faixas, uma no tórax e outra no abdome, para monitorar os movimentos torácicos durante as incursões respiratórias e, a partir disto, calcular a capacidade residual funcional com o processamento destas informações por um monitor microprocessado. A medida da CVF por pletismografia inclui o volume de gás contido no interior das bolhas e, assim, a diferença entre os valores de CVF medidos pelo método de diluição de gases e pela pletismografia pode ser utilizada para auxiliar na detecção de grandes bolhas.

O método da determinação do auto-PEEP pode ser utilizado para determinar a capacidade residual funcional, baseado no princípio da hiperdistensão alveolar. A hiperinsuflação dinâmica ocorre em situações em que o tempo expiratório é insuficiente para permitir a deflação completa entre os ciclos respiratórios, geralmente observada em pacientes com altos valores de volume-minuto, tempo expiratório insuficiente (ventilação com relação ins:ex invertida) ou valores de resistência das vias aéreas elevados (limitação ao fluxo aéreo) (6,10). As conseqüências clínicas deste fenômeno, produzindo o chamado auto-PEEP,

incluem barotrauma, aumento do trabalho respiratório durante ventilações espontâneas, dificuldade do paciente em iniciar ventilações assistidas e efeitos hemodinâmicos do aumento da pressão positiva (hipotensão arterial, redução do débito cardíaco, entre outros).

A presença de auto-PEEP é um indicador do aprisionamento de ar com um aumento da capacidade residual funcional. Para a sua determinação, a porção expiratória do ventilador é ocluída brevemente no fim da expiração, enquanto a frequência respiratória é estabelecida em zero, utilizando-se a válvula de Braschi (fig. 5). Sob estas condições, o valor verificado no manômetro corresponde a pressão alveolar expiratória terminal, ou seja, o nível de auto-PEEP. Exalação forçada ou esforço inspiratório invalida a avaliação do auto-PEEP.

Monitoração da Atividade e Função dos Músculos Respiratórios Durante a Ventilação Mecânica

A monitoração da função muscular respiratória inclui a avaliação da atividade muscular durante a ventilação mecânica, da força muscular respiratória e da habilidade em assumir ventilações espontâneas nas fases prévias ao desmame da prótese ventilatória. A magnitude do trabalho respiratório assumida pelo ventilador depende do modo ventilatório e da sincronia entre o paciente e a máquina. Apenas durante a paralisia por bloqueadores neuro-musculares, pode-se considerar que o paciente encontra-se absolutamente passivo. Modos como a ventilação mandatória intermitente ou ventilação sob suporte pressórico requerem uma certa magnitude de atividade muscular pela sua natureza. Um trabalho praticamente equivalente à respiração espontânea pode ser observado nos modo assistido quando a demanda

inspiratória de fluxo excede os valores fornecidos pelo ventilador.

Flutuações isométricas da P_{aw} refletem alterações das pressões intrapleural e alveolar, e, portanto, a pressão máxima gerada contra uma via aérea ocluída pode estimar a força muscular ins e expiratória. A pressão desenvolvida pelos músculos esqueléticos do sistema respiratório correlaciona-se com o comprimento da fibra muscular antes da contração. Sendo assim, a pressão inspiratória máxima é desenvolvida com a oclusão da via aérea a partir do VR, enquanto a pressão expiratória máxima é determinada sob a CPT (5).

A pressão inspiratória máxima ($P_{I\max}$) é avaliada contra a oclusão da via aérea ao final da expiração (volume residual), consistindo em uma avaliação da força muscular global, sendo um indicador favorável ao desmame da prótese ventilatória quando em valores mais negativos que $-30\text{cm H}_2\text{O}$. Esta medida requer a cooperação do paciente para obter-se um valor confiável, e, pela variabilidade deste índice em função do volume pulmonar em que a $P_{I\max}$ é medida, esta deve ser feita no volume residual. Pacientes normais podem desenvolver $-120\text{cm H}_2\text{O}$ (5,6,10,13).

A pressão expiratória máxima ($P_{E\max}$) é iniciada a partir da capacidade pulmonar total (CPT), sendo um reflexo da habilidade de tosse e da força muscular (5,10).

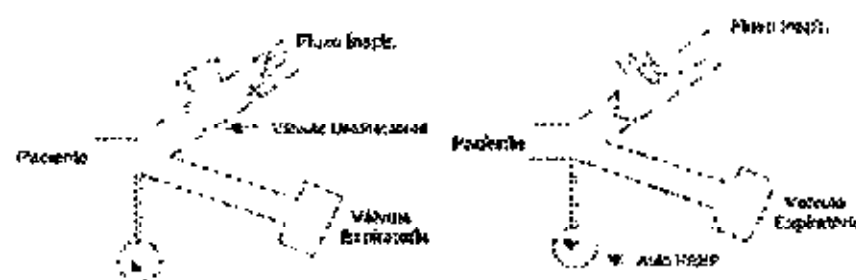
Embora a paralisia diafragmática seja uma causa incomum de insuficiência respiratória nas Unidades de Terapia Intensiva, a disfunção diafragmática é um achado comum nestes pacientes. A fraqueza muscular diafragmática deve ser suspeitada quando uma grande queda da capacidade vital é observada no momento em que o paciente assume a posição supina. A força muscular diafragmática pode ser medida através da avaliação da pressão transdiafragmática. A pressão esofágica e gástrica são obtidas utilizando-se um balão, sendo a pressão transdiafragmática a diferença entre a pressão esofágica e gástrica.

Pacientes que são submetidos a suporte ventilatório prolongado podem ainda apresentar consumo muscular, distúrbios metabólicos e doença neuromuscular secundária como a polineuropatia por bloqueadores neuro-musculares, dificultando a retirada do SVM.

Esforço Respiratório

O esforço ("drive") respiratório pode ser avaliado indiretamente pela mensuração da pressão

Figura 5



- A - Válvula de Braschi Fechada
- O Respirador funciona normalmente.
- B - Válvula de Braschi Aberta na Expiração
- O manômetro indicará o auto-PEEP.

das vias aéreas, 0,1 segundo após o início de um esforço inspiratório contra uma via aérea ocluída (pressão de oclusão ou $P_{o,1}$). Altos valores de $P_{o,1}$ refletem ativação neuromuscular aumentada do sistema respiratório e parecem relacionar-se com a fadiga ventilatória. Uma correlação entre $P_{o,1}$ e o trabalho respiratório prevê que valores baixos de $P_{o,1}$ relacionam-se a um desmame de sucesso, enquanto valores maiores que 6cm H₂O refletem reservas energéticas inadequadas para suportar o desafio da ventilação não assistida (6,10).

Sinais Clínicos de Aumento do Trabalho Respiratório, Atividade Muscular Respiratória e Fadiga

O trabalho respiratório pode ser estimado utilizando o produto do volume corrente e a alteração da pressão esofágiana, utilizando transdutores de pressão, pneumotacômetros e integradores. Devido à complexa tecnologia deste equipamento sua aplicação clínica tem sido limitada. A procura por sinais clínicos de trabalho respiratório e atividade muscular respiratória aumentados, permanece de extrema importância. É possível observar sinais de extremo esforço inspiratório, mesmo quando o paciente encontra-se conectado à prótese ventilatória. Estes sinais incluem a retração sub ou supraclavicular e extensão repetida do pescoço. Parâmetros ventilatórios inadequados, particularmente o fluxo inspiratório ou sensibilidade, podem ser a origem da descoordenação entre o paciente e o ventilador, produzindo aumento do trabalho respiratório e sinais de dispnéia. Contrações da musculatura paraesternal e do escaleno, durante a inspiração, e contrações abdominais durante a expiração são sinais de aumento do trabalho respiratório. O movimento paradoxical do abdome reflete fadiga muscular respiratória durante os modos espontâneos de ventilação. Respiração alternante, ou seja, o uso alternado do diafragma e dos músculos acessórios da respiração, é um padrão de atividade muscular associada à fadiga muscular (7, 9).

Dois métodos podem ser utilizados em pacientes sob suporte ventilatório para avaliar o trabalho respiratório (WOB) (10). O consumo de oxigênio (VO₂) dos músculos respiratórios pode ser estimado pela alteração do VO₂ total quando altera-se de um modo ventilatório com suporte pleno para um modo puramente espontâneo (7). Outro método de avaliação do WOB consiste na avaliação

da alteração da pressão pleural e do volume corrente e sua integração a uma curva pressão-volume. A pressão pleural é estimada utilizando-se um balão esofágico. O WOB normal situa-se entre 0,3 e 0,6J/L. O WOB pode estar consideravelmente aumentado em pacientes intubados e sob ventilação espontânea, devido às forças resistivas e elásticas aumentadas pela patologia de base ou pelo trabalho imposto pela ventilação espontânea, através do tubo orotraqueal, circuito do respirador e válvula de demanda (6).

Variáveis Medidas Durante a Ventilação Espontânea

A avaliação da habilidade do paciente em ser retirado do suporte ventilatório inclui a mensuração de variáveis ventilatórias, durante um breve teste em ventilação espontânea não assistida. Estas medidas (frequência respiratória espontânea, volume corrente e volume minuto) refletem a mecânica ventilatória e a função muscular de maneira simples. A medida da força inspiratória negativa (NIF), durante a oclusão rápida da via aérea, quantifica a força muscular inspiratória. O tempo mínimo de oclusão é de 20 segundos para garantir o esforço máximo, de preferência, através de peça T adaptada ao tubo orotraqueal, capaz de permitir a expiração, sem permitir o fluxo inspiratório (9). Em volume pulmonar mínimo, os músculos respiratórios podem gerar a contração de grande amplitude. Medidas adicionais do sucesso do desmame da prótese ventilatória incluem:

- Capacidade vital, um índice dependente da mecânica e do esforço, reflete a força muscular, com um valor de 10 a 15ml/kg, sendo orientador do sucesso do desmame.
- Ventilação voluntária máxima igual a duas vezes o volume minuto em repouso.
- Razão volume minuto / ventilação minuto máximo reflete indiretamente a reserva energética no paciente cooperativo. Razões menores que 1:2 indicam que a ventilação espontânea pode ser assumida após a retirada do suporte ventilatório (6).
- Razão frequência respiratória/volume corrente: em estudo por Tobin e Yang, este índice, quando menor que 105, mostrou correlação com desmame de sucesso em 90% dos pacientes (4).

Conclusão

A monitoração do paciente submetido à suporte ventilatório mecânico é caracterizada pela avaliação contínua e corretamente interpretada de vários índices ou testes, que anteriormente demandavam monitores extremamente complexos, e que hoje podem ser obtidos mais rotineiramente, estando um grande número destes já incorporados ao armamentário dos ventiladores microprocessados. Apesar dos avanços obtidos, a tecnologia envolvida na monitoração da mecânica ventilatória no paciente sob SVM tem evoluído progressivamente, com uma aplicabilidade prática limitada, persistindo como um recurso de monitoração pouco utilizado nas UTIs. No entanto, seu papel, que cresce dia-a-dia, tende a se situar não como um substituto, mas como um complemento da avaliação clínica e radiológica.

Procurou-se, na 1ª parte desta revisão, destacar os aspectos básicos mais importantes da mecânica respiratória, visando principalmente uma aplicabilidade prática. Devido a extensão do tema, seguir-se-á a 2ª parte que abrangerá detalhes mais relacionados às curvas e alças, detecção de problemas e possíveis intervenções terapêuticas, guiadas principalmente pela análise dos dados da mecânica tóraco-pulmonar.

Referências Bibliográficas

- 1-Bone RC. Monitoring ventilatory mechanics in acute respiratory failure. *Respir Care* 1983;28:597-604.
- 2-Shapiro BA, Harrison RA, Kacmarek RM, et al. In *Clinical Application of Respiratory Care*. Year Book Medical Publishers. Chicago. 1979. 3rd edition.
- 3-Zin WA. Métodos e técnicas para a monitoração das propriedades elásticas e resistivas dos pulmões e da parede torácica na insuficiência respiratória aguda. *Jornal de Pneumologia* 1990;16(2):91-96.
- 4-Yang KL, Tobin MJ. A prospective study of indexes predicting the outcome of trials of weaning from mechanical ventilation. *N Engl J Med* 1991;324:1445-1450.
- 5-Truitt JD, Marini JJ. Evaluation of thoracic mechanics in the ventilated patient. Part I: primary measurements. *Journal of Critical Care* 1988; 3:133-150.
- 6-Marini JJ. Lung mechanics determinations at the bedside: instrumentation and clinical application. *Respir Care* 1990;35:669-694.
- 7-Truitt JD, Marini JJ. Evaluation of thoracic mechanics in the ventilated patient. Part II: applied mechanics. *Journal of Critical Care* 1988; 3:199-213.
- 8-Mancebo J, Benito S. Pulmonary mechanics in acute respiratory failure. *Intensive Care World*. 1993;10:64-67.
- 9-Capps JS, Hicks GH. Monitoring non-gas respiratory variables during mechanical ventilation. *Respir Care* 1987;32:558-568.
- 10-Macnaughton PD. Assessment of lung function in the ventilated patient. *Intensive Care Med* 1997;23:810-818.
- 11-Bone RC. Pressure-volume measurements in detection of bronchoesasm and mucous plugging in acute respiratory failure. *Respir Care* 1976;21:620-626.
- 12-Gattinoni L, Pesenti A, Avali L, et al. Pressure-volume curve of total respiratory system in acute respiratory failure. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:730-736.
- 13-Fairley HB. Monitoring respiratory mechanics. *Respir Care* 1985;30:406-412.



BUSONID[®]

budesonida

A DIREÇÃO CERTA NO TRATAMENTO DA ASMA

aplicação
1

2 VEZES AO DIA

USO ADULTO
E PEDIÁTRICO



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



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

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

Biosintética
Cuidados pela vida

Suporte Nutricional na Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

Sérgio da Cunha (*), Haroldo Coelho da Silva (**),
Luciene da Silva Araújo (***)

RESUMO

A desnutrição é uma condição clínica bastante freqüente na população brasileira. A ela estão associadas diversas disfunções orgânicas, causadas ou agravadas pela deficiência nutricional, que pode envolver carência calórica, protéica e/ou de micronutrientes. Vários fatores parecem contribuir para o desenvolvimento de desnutrição na DPOC, entre eles: respiração oral crônica, dispnéia enquanto comendo ou preparando o alimento, distensão gástrica por aerofagia, necessidade de oxigênio por máscara, efeitos adversos dos medicamentos, aumento do gasto energético pela musculatura respiratória, depressão e ansiedade.

O trabalho é iniciado com uma breve revisão dos conceitos de DPOC, da sua fisiopatologia e das recomendações para o tratamento clínico, no qual está incluído o suporte nutricional e o cirúrgico, que vem ganhando campo nos últimos anos em casos mais graves.

São abordados vários aspectos sobre o suporte nutricional na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), tais como: importância clínica da desnutrição na DPOC; estado nutricional e tolerância ao exercício; avaliação nutricional; considerações especiais da dieta, com ênfase para as necessidades calóricas, protéicas e de micronutrientes, e distribuição das calorias não protéicas.

ABSTRACT

Malnutrition is a very frequent clinical condition in the Brazilian population. Many organic dysfunctions are associated with it, and such dysfunctions are caused or aggravated by nutritional deficiency, which can involve lacks of calories, proteins and of micronutrients. Many factors seem to contribute to the development of malnutrition in COPD, such as: chronic mouth breathing, dyspnea while eating or preparing food, gastric distension from aerophagia, necessity of oxygen by mask, side effects of medicaments, more energy wasted by the respiratory muscles, depression and anxiety.

The study is initiated with a brief review of the concepts of COPD, its physiopatology, and recommendations for the clinical treatment, in which nutritional support is included, as well as the surgical one, which has been gaining importance in the recent years, in severe cases.

Many aspects about nutritional support in COPD are discussed, such as: clinical importance of malnutrition in COPD; nutritional condition and exercise tolerance; nutritional evaluation; special considerations about the diet, with emphasis on the necessities of calories, proteins and micronutrients, and the distribution of non protein calories.

Palavras-chaves: DPOC, desnutrição, avaliação nutricional, suporte nutricional.

Key-words: COPD, malnutrition, evaluation of the nutritional status, nutritional support.

Pulmão RJ 1998; 7 (3): 217-228

* Médico Intensivista do CTI do Hospital Universitário Pedro Ernesto - UERJ. Especialista em Suporte Nutricional Enteral e Parenteral (SBNPE). Membro da Equipe Multiprofissional de Terapia Nutricional do HUPE.

** Médico Intensivista do CTI do Hospital Universitário Pedro Ernesto - UERJ. Especialista em Suporte Nutricional Enteral e Parenteral (SBNPE).

*** Nutricionista contratada da Equipe Multiprofissional de Terapia Nutricional do HUPE - UERJ. Pós-graduada em Nutrição Clínica pelo Instituto de Nutrição da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro - Instituto de Pós-graduação Carlos Chagas. Especialista em Suporte Nutricional Enteral e Parenteral (SBNPE).

Endereço para correspondência: Sérgio Cunha, Rua Hermengarda, 20 - sala 405 - Méier - 20710-010 - Rio de Janeiro - RJ. E-mail: sergio@netfly.com.br

Artigo recebido para publicação no dia 06/05/1998 e aceito após revisão no dia 22/05/1998, após revisão.

Introdução

A desnutrição, assim como a obesidade, podem trazer conseqüências desastrosas para os pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Todos que lidamos com esta condição clínica devemos buscar a correção desses agravantes, que podem contribuir diretamente para o aumento de morbidade e mortalidade. Essa busca pressupõe a valorização dos mesmos, pelo médico assistente, assim como inclui: 1) observação de sintomas que possam contribuir para a não aceitação da alimentação; 2) avaliação nutricional; 3) cálculo de necessidades protéicas, calóricas e de micronutrientes; 4) distribuição calórica (particularmente nos pacientes em ventilação mecânica, ou em risco iminente dela); 5) acompanhamento da resposta à dieta empregada, tanto por parâmetros objetivos quanto pela resposta funcional.

Serão abordados os mecanismos que contribuem para o aparecimento da desnutrição na DPOC, a influência que a mesma exerce sobre a função dos músculos respiratórios, os principais recursos para a avaliação nutricional e as recomendações para o suporte nutricional nessa condição clínica.

Inicialmente será feita uma breve revisão de alguns conceitos básicos sobre a DPOC, incluindo sua fisiopatologia, tratamento clínico, no qual se inclui o suporte nutricional, e o cirúrgico, que vem sendo empregado nos casos mais graves, ainda aguardando confirmação de sua verdadeira contribuição para o aumento da sobrevida e melhoria da qualidade de vida dos nossos pacientes.

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

Conceitos

A DPOC é bastante freqüente e responde por considerável morbidade e mortalidade. Está fortemente relacionada ao tabagismo e a gravidade das lesões pulmonares depende do tempo de duração deste hábito e do número de cigarros consumidos por dia. Foi estimado que 15% dos fumantes de um maço/dia e 25% daqueles de dois maços/dia, eventualmente, desenvolverão DPOC no decorrer de suas vidas (1). É uma doença predominantemente do sexo masculino, porém, vem aumentando progressivamente entre as mulheres, uma vez que estas vêm aderindo ao hábito de fumar.

Desordens genéticas como a deficiência de α_1 anti-tripsina serviram de modelo para o estudo das bases fisiopatológicas da DPOC, porém, somente uma pequena percentagem de pacientes apresen-

ta DPOC como conseqüência da deficiência de proteases séricas. Outros fatores de risco incluem tabagismo passivo, poluição do ar ambiente, exposição ocupacional e dieta (óleo de peixe diminui o risco) (2).

Dois patologias predominam no espectro de alterações conhecidas como DPOC:

- A *bronquite crônica* é definida, em termos clínicos, como um distúrbio caracterizado pela excessiva e persistente produção de muco pelo trato respiratório (tosse produtiva na maioria dos dias, por três ou mais meses por ano, por dois anos consecutivos).
- O *enfisema* é definido em termos anatômicos como dilatação dos espaços aéreos respiratórios com destruição dos septos interalveolares e outros tecidos respiratórios dos pulmões.

Ambas as doenças resultam em obstrução do fluxo de ar, especialmente durante a expiração. As anormalidades ventilatórias obstrutivas produzidas por estas duas entidades muitas vezes coexistem e não são separáveis por meios fisiológicos (2). Uma vez que as duas patologias podem estar sobrepostas, torna-se difícil distingui-las clinicamente.

Fisiopatologia

Além da obstrução ao fluxo aéreo que é a alteração fisiopatológica que caracteriza a DPOC, estes pacientes apresentam importante desequilíbrio da relação ventilação/perfusão, com áreas de baixo V/Q (troca gasosa prejudicada) e outras de alto V/Q (efeito espaço morto). Deste distúrbio V/Q resulta hipoxemia e hipercapnia. Com a evolução da doença e o agravamento das alterações pulmonares, estes pacientes não conseguem aumentar a sua ventilação alveolar, uma vez que sua musculatura respiratória trabalha em extrema desvantagem em relação à mecânica respiratória e às relações tensão-extensão, como explicaremos a seguir, evoluindo com hipercapnia mantida e acidose respiratória, que é compensada pela retenção de bicarbonato pelos rins.

O paciente com DPOC evolui com hiperinsuflação grave, com diafragma baixo e retificado, que é menos eficiente em produzir um movimento para fora da caixa torácica do que um diafragma alto e côncavo. Na verdade, quando o diafragma está baixo o suficiente pode ocorrer movimento para dentro da caixa torácica, quando ele se contrai (sinal de Hoover) (3). As costelas, ao invés de oblíquas, ficam horizontalizadas e as fibras da musculatura respiratória encurtadas, gerando menor força de con-

tração. Todas estas alterações prejudicam a dinâmica ventilatória e deslocam o balanço entre a impedância mecânica e a força muscular a favor da impedância contra a qual os músculos respiratórios devem trabalhar, produzindo fadiga.

Além dessas alterações, a obstrução dinâmica ao fluxo aéreo que esses pacientes apresentam os levam a desenvolver auto-PEEP ou PEEP intrínseco, gerando aumento do trabalho inspiratório (Wi), o que também induz à fadiga da musculatura respiratória. Esta PEEP oculta pode levar a repercussões hemodinâmicas graves, principalmente porque pulmões hiperinsuflados transmitem mais intensamente as pressões neles geradas para os espaços pleurais, do que pulmões congestionados (causa freqüente de uso desnecessário de aminas em pacientes com DPOC em ventilação mecânica).

A principal complicação cardiovascular na DPOC é o desenvolvimento de hipertensão arterial pulmonar (pressão arterial pulmonar média > 20mmHg). A vasoconstrição hipóxica, a acidose, a redução do leito vascular pulmonar por causa da destruição pulmonar ou por tromboembolismo pulmonar intercorrente, o aumento da viscosidade sanguínea pela policitemia e a pressão venosa pulmonar elevada por insuficiência cardíaca esquerda, contribuem para o desenvolvimento e a manutenção da hipertensão pulmonar (4). A hipertrofia ventricular direita se desenvolve em resposta a esta maior pós-carga e, eventualmente, ocorre insuficiência dessa câmara (*cor pulmonale*).

Tratamento

O manejo terapêutico do paciente com DPOC visa minimizar a obstrução ao fluxo aéreo com redução dos sintomas e das complicações secundárias, mantendo a capacidade funcional e melhorando a qualidade de vida.

Podemos dividir o tratamento em duas categorias: clínico e cirúrgico.

Tratamento Clínico

Suspender o fumo: a taxa anual de diminuição da VEF1 em fumantes é aproximadamente 80ml/ano, em contraste com 25-30ml/ano em não fumantes. Em pacientes que apresentam sintomas de abstinência da nicotina (irritabilidade, fadiga, perda de concentração, depressão, alterações do sono) pode ser feita reposição por aplicação transdérmica.

β -agonistas: dar preferência a drogas com ação β 2 seletiva. A via inalatória é a mais indicada, por sua

maior eficácia e menor incidência de efeitos colaterais. Mesmo nos pacientes com resposta broncodilatadora pouco significativa na espirometria simples, devemos lançar mão deste grupo de drogas.

Anticolinérgicos: o brometo de ipratrópio inalatório não sofre absorção sistêmica, ficando o paciente praticamente isento de efeitos colaterais anticolinérgicos. Pode ser usado combinado com os β 2 agonistas. Tem início de ação mais lento e maior meia-vida, devendo ser utilizado regularmente.

Teofilina: tem menor ação broncodilatadora do que os β 2 agonistas e os anticolinérgicos. Além disso, provoca mais efeitos colaterais e tem metabolismo hepático variável.

Corticosteróides: processo inflamatório de vias aéreas foi documentado em pacientes com obstrução crônica do fluxo aéreo. Alguns indivíduos com DPOC mostram melhora com o uso de esteróides por via oral, com diminuição dos sintomas pulmonares e das exacerbações agudas, aumento da VEF1 e menor hiperreatividade das vias aéreas. Após encontrar a dose ótima para cada caso, tentar usar esquema de dias alternados para diminuir a incidência de complicações. Corticosteróides por via inalatória são menos eficazes em pacientes com DPOC do que por via sistêmica.

Mucolíticos: podem melhorar a tosse, facilitar a expectoração do muco e reduzir a duração de uma exacerbação aguda.

Antibióticos: pacientes com exacerbações agudas por infecção queixam-se, geralmente, de piora da dispnéia e da tosse, aumento da quantidade e da purulência do escarro. Os antibióticos administrados devem cobrir os patógenos mais habituais das vias aéreas, como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis* (amoxicilina, ampicilina, cefaclor, doxiciclina, sulfametoxazole + trimetoprim). Se houver suspeita de infecção por organismos resistentes ou atípicos, poderá ser usado um dos novos macrolídeos (claritromicina, azitromicina) ou cefuroxima. Os pacientes devem ser vacinados contra *influenza* e pneumococo.

Oxigenioterapia: alguns trabalhos mostram que diminui a mortalidade em pacientes com DPOC avançada, provavelmente pelos efeitos benéficos na circulação pulmonar (diminui a resistência vascular pulmonar ao aliviar a vasoconstrição por hipóxia), além de reduzir o hematócrito e melhorar o quadro neuropsicológico. Tem sido sugerido o

seu uso em pacientes com PaO_2 de repouso menor que 55mmHg.

Reabilitação pulmonar: devido à hiperinsuflação, condicionamento físico ruim e desnutrição, pacientes com DPOC grave apresentam musculatura ventilatória enfraquecida, mas pode ser feito treinamento para aumento da força e da resistência destes músculos, com melhora da capacidade para exercícios e diminuição da sensação de dispnéia.

Ventilação não invasiva: geralmente aplicada durante o período noturno. Pode ser utilizada pressão positiva sob máscara ou ventilação com pressão negativa. Os resultados na DPOC são contraditórios.

Tratamento Cirúrgico

Cirurgia para redução do volume pulmonar: é uma tentativa de reduzir a hiperinsuflação severa de pacientes com enfisema pulmonar, removendo-se 20 a 30% do volume de cada pulmão. Quando se resseca uma grande bolha, o parênquima pulmonar normal que estava comprimido se expande, resultando em melhora da função pulmonar e da tolerância a exercícios.

Transplante pulmonar: tanto o transplante de um único pulmão como o bilateral resultam em melhora pós-operatória da função pulmonar, capacidade para exercícios e qualidade de vida. A escolha do procedimento deve ser individualizada.

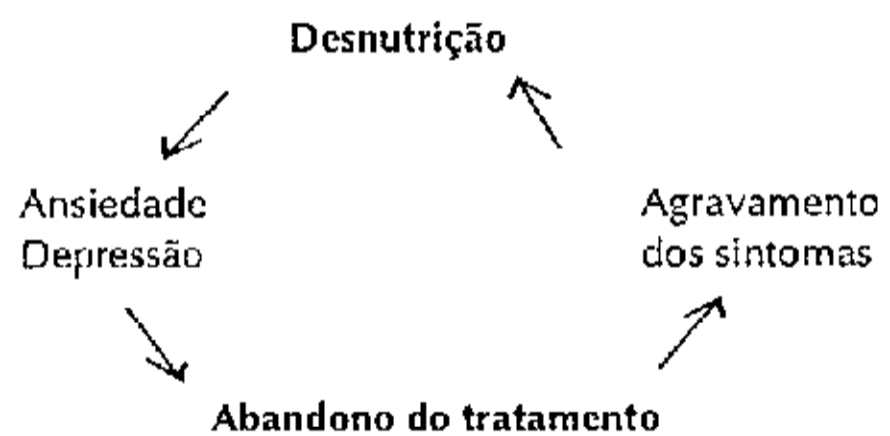
Estado Nutricional e DPOC

Importância Clínica

A desnutrição é comum em pacientes com DPOC, chegando alguns autores a relatar sua observação em dois terços dos pacientes (5). É particularmente prevalente em pacientes com enfisema pulmonar, especialmente na sua fase mais avançada. As complicações infecciosas que se repetem na evolução clínica resultam em agravamento do quadro nutricional, podendo não haver recuperação do mesmo na convalescença, levando o paciente à deterioração progressiva.

Atualmente a desnutrição é considerada um fator de risco independente para mortalidade na DPOC. Têm sido descritas (5) conseqüências físicas, metabólicas e psicológicas da desnutrição nos pacientes com DPOC. Entre as primeiras se destaca a diminuição da força dos músculos respiratórios. A ingestão inadequada de calorias leva ao catabolismo protéico, para obtenção de energia, com conseqüente comprometimento desses músculos, tanto inspiratórios quanto

expiratórios, incluindo o diafragma. Maior dificuldade ventilatória, que se reflete em dispnéia progressiva e intolerância ao exercício, menor mobilização das secreções, com maior incidência de infecções respiratórias, podem resultar desse processo. Estudo experimental com ratos (6) demonstrou o aparecimento de alterações enfisematosas pulmonares quando esses animais foram submetidos a três semanas de nutrição inadequada. Estes achados experimentais (colapso alveolar e alterações enfisematosas) também foram observados em seres humanos, em épocas de catástrofes, submetidos a desnutrição extrema (7). Isto nos faz pensar na possibilidade de agravamento das alterações anatômicas, induzida pela desnutrição. Entre as conseqüências metabólicas são descritos o comprometimento imunológico, a menor resposta ventilatória à hipóxia, o que é particularmente importante na DPOC, uma vez que nos retentores crônicos de CO_2 é a hipóxia o principal estímulo para o centro respiratório. As conseqüências psicológicas são a ansiedade e a depressão. A perda progressiva de peso pode dar ao paciente a impressão de que não vale a pena todo o esforço necessário no que diz respeito ao uso correto dos medicamentos, adesão aos exercícios fisioterápicos, criando um ciclo vicioso:



O índice de prognóstico nutricional (8) foi o melhor parâmetro para a previsão de necessidade de ventilação mecânica, seguindo-se o APACHE II, a relação $\text{VEF}_1 / \text{CVF}$, a $\text{CV} (\% \text{ do previsto})$ e a $\text{CVF} (\% \text{ do previsto})$, em estudo que teve como objetivo avaliar a contribuição dos parâmetros de mecânica respiratória, clínicos e estado nutricional nessa previsão (9). Esse índice considera dados antropométricos, sorológicos e imunológicos, e classifica o estado nutricional em bom (< 30%), ruim (30 - 59%) e muito ruim (> 60%). Nesse estudo o estado nutricional mostrou: 1) ser um fator independente que influencia o prognóstico do DPOC estável; 2) influenciar a necessidade da admissão na UTI; 3) ser um parâmetro preditivo para a evolução

da ventilação mecânica não invasiva em exacerbações da DPOC.

Qual a Causa da Desnutrição na DPOC?

As causas da desnutrição na DPOC são multifatoriais. Podem ser divididas naquelas que resultam em menor ingestão de alimentos e as que promovem um aumento do consumo de energia por esses pacientes. Vários fatores contribuem para a ingestão progressivamente menor de nutrientes, freqüente nas fases avançadas da doença, tais como:

- a respiração oral pode alterar o paladar, com diminuição do interesse pelos alimentos.
- a dispnéia pode levar à fadiga durante a alimentação, diminuindo a quantidade de alimento ingerido. Para os pacientes que preparam o seu próprio alimento, pode ser fator limitante.
- a aerofagia leva à distensão gástrica, desconforto, e menor aceitação do alimento.
- a necessidade de oxigênio por máscara pode criar a opção alimento x oxigênio.
- os medicamentos usados no tratamento podem promover alterações fisiológicas e psicológicas, contribuindo para o agravamento do processo. Os corticosteróides pelo catabolismo por eles induzido, assim como as suas complicações digestivas, o que também se aplica aos antibióticos usados no tratamento das repetidas infecções respiratórias. A alteração da flora intestinal causada pelos últimos pode resultar em diarreia, com perda líquida e eletrolítica, e menor síntese de vitamina K. Os anti-colinérgicos, mesmo quando usados por via inalatória, podem resultar em xerostomia, que pode contribuir para a recusa ao alimento. O aumento do número e doses dos medicamentos dá ao paciente uma noção de agravamento do quadro, o que pode resultar no quadro depressivo, já mencionado, com piora da hiporexia.

Por outro lado, o aumento das necessidades nutricionais tem sido descrito nos pacientes com DPOC, sugerindo-se ser resultante do maior trabalho da musculatura respiratória nas fases mais avançadas da doença. Brown e Light estimaram o custo calórico da respiração em indivíduos normais entre 36 e 72Kcal/dia, aumentando para 430 a 720Kcal/dia em pacientes com DPOC (10). Wilson e colaboradores (11) mediram e compararam o GEB em sete pacientes estáveis, desnutridos e com DPOC, oito adequadamente nutridos com DPOC, e sete voluntários normais. Verificaram que o GEB medi-

do, quando comparado com o previsto, foi significativamente mais alto nos pacientes desnutridos com DPOC, em comparação aos grupos com indivíduos com DPOC e bem nutridos e os normais. O estudo sugere que os pacientes estáveis, desnutridos e com DPOC, apresentam quadro hipermetabólico, que poderia contribuir para a perda ponderal, quando essas necessidades aumentadas não são atendidas, face aos diversos fatores indutores de hiporexia já mencionados.

Estudo recente (12) avaliou o papel da termogênese induzida pela dieta (TID) na desnutrição do paciente com DPOC. Foi avaliada a relação entre a TID e o estado nutricional, particularmente a massa magra, avaliada por bioimpedância elétrica, em vinte e seis pacientes com DPOC. Dez pacientes eram desnutridos (% PCI < 90 e/ou massa magra < 69% do PCI) e dezesseis eram bem nutridos. A TID foi determinada comparando o gasto energético pós-prandial e o gasto energético de repouso, o último sendo medido depois de um jejum noturno e o primeiro no decorrer de quatro horas após uma alimentação de teste mista, de 0,4 x GER. Nenhuma diferença estatística na TID foi encontrada entre os pacientes desnutridos e os eutróficos. Não houve qualquer relação entre TID e parâmetros nutricionais e funcionais, principalmente a massa magra. Os resultados sugerem que a desnutrição não é uma consequência de um aumento na TID.

Estado Nutricional e Tolerância aos Exercícios

Estudo recente (13) correlacionou estado nutricional com índices de troca gasosa obtidos durante exercícios em bicicleta ergométrica e com parâmetros funcionais respiratórios. Baseando-se no percentual de peso corporal ideal, os pacientes foram divididos em três grupos: grupo 1 - % PCI < 90; grupo 2 - % PCI ≥ 90 < 110; e grupo 3 - % PCI ≥ 110. Os pacientes desnutridos, do grupo 1, mostraram maior redução do nível máximo de esforço, e no pico de consumo de O₂ (pico de VO₂), com início mais precoce de acidose metabólica (limiar anaeróbico). Além disso, índices indicando um maior consumo de O₂ pela ventilação foram observados. Os autores concluíram que em pacientes com DPOC estável: 1) a desnutrição afeta significativamente a capacidade aeróbica muscular e a tolerância ao exercício; 2) o maior gasto de O₂ com a ventilação e o maior desperdício ventilatório (maior VD / VT) podem ser responsáveis pela perda de peso.

Avaliação Nutricional

O primeiro passo para a programação do suporte nutricional é a avaliação nutricional, através da qual poderemos classificar o paciente com DPOC em eutrófico ou desnutrido, assim como quantificar o grau de desnutrição, etapa fundamental para a definição do tipo e intensidade da nutrição a ser empregada.

Pode basear-se em indicadores subjetivos e/ou objetivos.

Indicador Subjetivo

Avaliação nutricional subjetiva global: é aplicada na admissão do paciente, durante a triagem nutricional, por meio de um impresso que pode ser preenchido por um integrante da equipe de saúde (quadro I); também existindo modelo que pode ser preenchido pelo próprio paciente (14). De acordo com a pontuação, os pacientes são classificados como: bem nutridos, moderadamente desnutridos e gravemente desnutridos. Além de ser usada para identificar formas subclínicas de desnutrição, é um parâmetro que prediz o risco de complicações (15). A sua associação a outros indicadores (albumina, índice creatinina-altura e antropometria) aumentou a sensibilidade do método para identificar pacientes de risco nutricional de 82 para 90%, embora o número de pacientes com "falso risco nutricional" também tenha aumentado de 25 para 30%, resultando em indicação mais elevada, e talvez desnecessária, da terapia nutricional (14,15).

Indicadores Objetivos

Dietéticos: o conhecimento da ingestão habitual do paciente (calorias, proteínas, vitaminas e minerais) ajuda a prever o grau de desnutrição que será encontrado no exame físico. Na avaliação inicial, o nutricionista tomará conhecimento do número de refeições diárias do paciente, quantidade, hábitos e intolerâncias, fatores limitantes da ingestão, atimenter (anorexia, disfagia, problemas de mastigação e/ou deglutição, dispríxia). O paciente deve ser questionado sobre o uso de medicamentos como os agentes simpaticomiméticos, que diminuem o apetite devido a seus efeitos gastrintestinais; e os corticosteróides, que promovem retenção hídrica e podem dar falsa impressão de que estes pacientes têm reservas satisfatórias de gordura e proteína, na avaliação antropométrica.

Existem vários métodos para se obter essas informações: questionário de frequência alimentar, registro diário, observação direta e recordatório de 24h:

Ectoscopia: é uma ferramenta antiga e precisa para avaliar o estado nutricional. Os sinais físicos de desnutrição protéico-calórica incluem: perda de massa corporal e gordura subcutânea; cabelos secos e arrancados com facilidade, pele seca e descamativa, estomatite, queilose e glossite. Infelizmente, a maioria desses sinais é inespecífica, podendo ser atribuídos a mais de uma deficiência nutricional, assim como a fatores não nutricionais.

Peso: o peso corporal total tem sido amplamente utilizado para se estabelecer o diagnóstico de desnutrição. O ideal é que o paciente seja pesado em jejum, após urinar, com um mínimo de roupa e, se possível, com todos os curativos e bolsas de drenagem removidos. O paciente confinado ao leito deve ser pesado em maca-balança. A obtenção da altura nesses pacientes pode ser feita através da medida da altura do joelho, que é aplicada em fórmulas para estimativa da altura total (quadro II). Vários métodos são utilizados para avaliação do peso corporal teórico, entre os quais, citamos as tabelas com valores ideais por sexo e altura, a biotipologia e o índice de massa corporal. Um problema na população idosa é a falta de uma tabela de peso e altura universalmente aceita para pessoas com mais de 65 anos, faixa etária frequente entre os pacientes com DPOC.

Outros parâmetros úteis: peso atual como porcentagem do peso ideal, peso atual como porcentagem do habitual e a mudança percentual do peso durante um período de tempo (quadro III).

Muito embora de fácil execução, muitos pacientes com DPOC não têm o seu peso aferido, mesmo após várias consultas ambulatoriais ou dias de internação hospitalar. A sua interpretação, enquanto parâmetro de avaliação nutricional, também merece atenção especial. Pacientes com peso usual muito acima do seu ideal, que se apresentam com peso atual aparentemente normal, podem nos passar a falsa impressão de boa condição nutricional, principalmente se a perda ocorreu em curto espaço de tempo. A presença de *cor pulmonale*, com consequente edema periférico, pode nos fazer subestimar a desnutrição, especialmente quando a retenção de líquido ainda não se manifesta com edema visível ou o é de forma discreta.

Índice de massa corporal ou índice de Quélet: é a razão entre o peso corporal de um paciente em quilogramas e o quadrado da sua altura, em metros. Os valores obtidos são avaliados pelos padrões estabelecidos (quadro IV).

Prega-cutânea: avalia o tecido adiposo corporal. Podem ser feitas medidas no braço (bicipital e

QUADRO III *

1. % do Peso Ideal = $\frac{\text{Peso atual}}{\text{Peso corporal ideal}} \times 100$		
80% - 90%	Desnutrição leve	
70% - 79%	Desnutrição moderada	
0% - 69%	Desnutrição grave	
2. % do peso habitual = $\frac{\text{Peso atual}}{\text{Peso habitual}} \times 100$		
85% - 95%	Desnutrição leve	
75% - 84%	Desnutrição moderada	
0% - 74%	Desnutrição grave	
3. % de mudança de peso = $\frac{\text{Peso habitual} - \text{Peso atual}}{\text{Peso habitual}} \times 100$		
Tempo	Perda ponderal importante em %	Perda ponderal grave em %
1 semana	1 - 2	> 2
1 mês	5	> 5
3 meses	7,5	> 7,5
6 meses	10	> 10

* Blackburn, G L (29)

• **Avaliação imunológica:** a deterioração do estado nutricional resulta em redução da resistência às infecções. A infecção respiratória se destaca como a principal causa de desenvolvimento de insuficiência respiratória aguda na DPOC. Os exames usados para essa avaliação são: contagem de linfócitos e hipersensibilidade cutânea retardada. Esta é pouco prática e dispendiosa. Ambas podem ser influenciadas por outros fatores não nutricionais, razão pela qual vêm perdendo a sua aplicação na prática.

Provas funcionais

A função muscular pode ser avaliada pela força de aperto de mão (*handgrip*) e pela avaliação da função dos músculos respiratórios (14). A força do aperto de mão está reduzida em pacientes desnutridos com DPOC, e melhora após o suporte nutricional adequado (18). É um método não invasivo, sensível, não dispendioso, requerendo, no entanto, a cooperação do paciente. Arora (19) avaliou a influência da desnutrição sobre os músculos respiratórios de indivíduos sem doença pulmonar. Comparou os achados de um grupo de pacientes com perda de 9 a 23 quilos por várias doenças crônicas, com os de voluntários saudáveis, pareados por idade e sexo. Cinco entre seis medidas de função respiratória foram significativamente menores no grupo desnutrido. A redução da

força muscular comprometeu tanto músculos inspiratórios quanto expiratórios.

Avaliação dos compartimentos corporais

• **Bioimpedância elétrica:** baseia-se no princípio da condução de uma corrente elétrica alternada, de baixa intensidade, pelo corpo do indivíduo, onde, dependendo da resistência oferecida pelos diferentes compartimentos corporais à passagem dessa corrente, é possível medir o compartimento gorduroso e estimar os valores para massa muscular e água corporal. Vale lembrar que a massa magra e a água são bons condutores, enquanto o compartimento gorduroso se comporta com um meio isolante. Os resultados são pouco confiáveis nos pacientes com ascite, edema periférico e desidratação.

• **Métodos de imagem:** ultra-som, tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética têm sido utilizados para medir os compartimentos corporais. Os dois últimos têm o seu uso limitado pelo elevado custo e pela necessidade de deslocamento do paciente para o local do exame, o que pode ser um obstáculo nos pacientes acamados e gravemente enfermos.

Apesar do grande número de parâmetros disponíveis para avaliação do estado nutricional, a seleção daqueles aplicáveis ao paciente em questão deve ser individualizada. Em geral, os serviços públicos não dispõem de maca-balança e adipômetros de precisão, a história ponderal é prejudicada pela falta de dados fornecidos pelos pacientes e familiares e a presença de edema e infecção podem prejudicar a interpretação dos dados. De um modo geral, devemos suspeitar de alteração do estado nutricional quando há uma perda de peso maior que 10 %, presença de anorexia, albumina menor que 3,5mg/dl e uma capacidade para o trabalho diminuída.

Considerações Especiais da Dieta na DPOC

Quociente Respiratório (QR)

É definido como a relação entre o CO₂ produzido e o O₂ consumido durante o metabolismo dos nutrientes. Normalmente os tecidos extraem cerca de 5ml de O₂ para cada 100ml de sangue, cedem 4ml de CO₂. Em condições basais de um adulto, o CO₂ produzido, VCO₂ = 200ml/min, e o oxigênio consumido, VO₂ 250ml/min, originam um QR = 200/250 = 0,8. Se o organismo está usando só glicídios para o metabolismo orgânico, QR = 1,0, e se o substrato energético for somente lipídios, o

QUADRO IV

Classificação de Desnutrição e Obesidade de acordo com Valores do Índice de Massa Corpórea

Grau de obesidade	Índice de massa corpórea
I	> 40
II	30 - 40
III	25 - 29,9
normal	≥ 18,5
desnutrição I	17,0 - 18,4
protéica II	16,0 - 16,9
calórica III	< 16

Adaptado de Heymsfield, (30).

QR pode ser tão baixo quanto 0,7. Em condições de dieta balanceada voluntária (glicídios, lipídios e proteínas), em indivíduos normais, o valor do QR é considerado como 0,80 - 0,83. Se houver excesso de oferta de glicídios pode haver lipogênese tornando o QR > 1,0, ou seja, maior produção de CO₂.

Este conceito é especialmente importante nos pacientes que estão experimentando exacerbações da DPOC, com níveis críticos de CO₂, nos quais queremos evitar a evolução para a prótese ventilatória, ou naqueles que já se encontram em ventilação mecânica e para os quais estamos programando o desmame. A oferta de uma maior proporção das calorias não protéicas sob a forma de lipídios, resultará em menor produção de CO₂, o que poderá contribuir favoravelmente na evolução do paciente.

No entanto, alguns questionamentos têm sido feitos a esse respeito. Quando pacientes ventilados de forma mecânica recebem dietas isocalóricas com proporções de carboidratos variáveis (40 a 75% das calorias em carboidratos), não houve diferença estatística na produção de CO₂ (20). Os investigadores observaram aumentos importantes na eliminação de CO₂ com incrementos progressivos nas calorias totais oferecidas aos pacientes, com a proporção de carboidratos mantida fixa. Estes achados sugerem que as calorias totais parecem ser mais importantes que a distribuição calórica entre glicídios e lipídios.

Necessidades Calóricas

O cálculo das necessidades calóricas tem sido feito, mais frequentemente, empregando-se a fórmula de Harris-Benedict (21) e por calorimetria indireta.

A fórmula de Harris-Benedict dispensa o uso de equipamentos dispendiosos, sendo de fácil execução. Considera variáveis importantes na avaliação das necessidades calóricas: P (peso habitual), A

(altura), I (idade), e sexo do paciente. Através dela obtemos o gasto energético basal do paciente. A ele acrescentamos os fatores atividade e injúria, descritos por Long (22).

Equação de Harris-Benedict:

GEB Homem = 66,47 + 13,75 P + 5,00 A - 6,76 I

GEB Mulher = 655,10 + 9,56 P + 1,85 A - 4,68 I

F.A - Fator atividade: 1,2 - confinado ao leito

- 1,3 - deambulando

F.I - Fator injúria (Long)

• cirurgias eletivas - 1,2

• trauma moderado - 1,3

• sepse - 1,6

• queimaduras extensas - 2,1

Hoje dispomos de tabelas mais detalhadas para o cálculo do fator injúria, permitindo um melhor enquadramento do paciente:

Processo Patológico	Fator Injúria
• Jejum leve	0,85 - 1,00
• Pós-operatório (não complicado)	1,00 - 1,05
• Câncer	1,10 - 1,45
• Peritonite	1,05 - 1,25
• Fratura de osso longo	1,15 - 1,30
• Infecção grave - trauma múltiplo	1,30 - 1,55
• Queimaduras (10 - 30% superfície corporal) 1,50	
• Queimaduras (30 - 50% superfície corporal) 1,75	
• Queimaduras (> 50% superfície corporal) 2,00	

GET = GEB x F.A x F.I.

GET = gasto energético total

O uso desses cálculos no paciente com DPOC pode subestimar as necessidades calóricas, especialmente nos desnutridos e com maior hiperinsuflação pulmonar (18). Neste grupo tem sido relatado um maior gasto energético com a ventilação, tendo sido registrado um gasto energético basal 15 a 17% acima do calculado pela Equação de Harris-Benedict (23).

A calorimetria indireta nos permite um cálculo preciso das necessidades calóricas diárias, assim como a distribuição das calorias entre glicídios e lipídios. Nesta técnica, a perda de calor do corpo é estimada através do registro do consumo de oxigênio (VO₂), produção de CO₂ (VCO₂) e excreção de nitrogênio. Através de fórmulas e tabelas obtemos a produção total de calor (GET) e o teor de glicídios e lipídios metabolizados para obtenção desse calor. Através do nitrogênio urinário calculamos a quantidade de proteína metabolizada (nitrogênio urinário x 6,25).

QUADRO V

Fórmulas para cálculo da área muscular do braço e da

circunferência do braço e suas respectivas faixas de normalidade

<p>CMB (cm) = circunferência do braço (cm) - [0,314 x prega cutânea tricipital (mm)]</p> <p>Normal: H = 25,3; M = 23,2</p>
<p>AMB = [circunferência do braço (cm) - (3,14 x prega cutânea tricipital (cm))]² / 4π</p> <p>π = 3,1416</p> <p>Normal: H = 28,1; M = 22,2</p>

Adaptado de Baxter (14) e Lelliffe(31)

Para os pacientes críticos submetidos à monitoração hemodinâmica invasiva, podemos lançar mão da fórmula descrita por Liggett (24) para o cálculo do gasto energético basal:

$$GEB = DC \times Hb \times (SaO_2 - SmvO_2) \times 105$$

DC - débito cardíaco
 SaO₂ - saturação arterial de oxigênio
 Hb - hemoglobina
 SmvO₂ - saturação do sangue venoso misto (percentagem/100)

No Hospital Universitário Pedro Ernesto (UERJ) é utilizada a Equação de Harris-Benedict, acrescida dos fatores atividade e injúria, para o cálculo inicial das necessidades calóricas. A evolução dos parâmetros da avaliação nutricional informa a necessidade de correção desses valores iniciais, visando a recuperação de peso ou, no caso dos pacientes submetidos à ventilação mecânica, o desmame da prótese.

Distribuição das Calorias

Apesar dos estudos citados (21,25), questionando o benefício de uma maior oferta calórica sob a forma de lipídio para o paciente com DPOC, esta ainda tem sido a recomendação citada nas publicações mais recentes sobre o assunto, parecendo-nos, no entanto, que cabe um maior aprofundamento no estudo dessa questão.

Considerando os conceitos descritos sobre o quociente respiratório, tem sido proposta a distribuição das calorias não protéicas igualmente entre glicídios e lipídios (30 a 50% de lipídios), visando uma melhor produção de CO₂. Desta forma, estaremos reduzindo o gasto energético com a ventilação, evitando a retenção aguda de CO₂ que pode levar o paciente à prótese ventilatória, ou facilitando o desmame para aqueles que já se encontram em ventilação mecânica. Estes princípios, no entanto, ainda carecem de estudos clínicos, que demonstrem, de forma clara e inequívoca, o verdadeiro papel da maior oferta de lipídios na DPOC.

Oferta de Proteína

De uma forma geral, as proteínas devem representar 15 a 20% do valor calórico total da dieta. Nos pacientes não hipermetabólicos, oferecemos 0,20 a 0,25g Nitrogênio/Kg peso teórico. Nos hipermetabólicos (sepse, trauma múltiplo, queimados, etc.), 0,25 a 0,35g N/Kg. Esta oferta inicial deve ser acompanhada pelo balanço nitrogenado, que definirá a necessidade de aumento da oferta protéica.

Balanço Nitrogenado: Nitrogênio administrado (dieta) - Nitrogênio eliminado

Nitrogênio eliminado: (uréia urinária 24h x 0,47) + Nitrogênio não uréico de urina (± 2g) + Nitrogênio eliminado nas fezes e lanfetos (± 2g)

Logo, BN = (uréia urinária x 0,47) ± 4

Obs.: O índice 0,47 da fórmula se refere ao percentual da molécula da uréia representada por nitrogênio (19/40)

- Peso atômico do Nitrogênio = 14
- Peso molecular da uréia = 60
- Molécula de uréia tem 2 átomos de Nitrogênio

Logo: 28:60 = 0,4666... = 0,47

A excreção de nitrogênio também nos permite classificar o grau de catabolismo protéico do paciente, que pode ser utilizado para a análise da adequação da dieta ou avaliação evolutiva de condições agravantes (infecção).

Micronutrientes na DPOC

Eletrolitos, oligoelementos e vitaminas podem estar depletados nos pacientes desnutridos, podendo contribuir para o maior comprometimento da função ventilatória, seja por alteração direta da membrana celular, ou por alteração da síntese

Classificação do catabolismo (26)

Grau de catabolismo	Nitrogênio uréico g/dia
• normal	2-3
• discreto	5-10
• moderado	10-15
• intenso	> 15

contratilidade muscular, seja pela indução de disfunção de outros órgãos ou sistemas.

A deficiência de sódio irá acarretar menor hidratação, com ressecamento das secreções respiratórias, resultando em maior trabalho respiratório para expectoração, retenção de secreção e infecção respiratória. As deficiências de potássio, magnésio e cálcio estão associadas, entre outras complicações, à redução da força muscular, com conseqüências desastrosas na DPOC. A hipofosfatemia leva à redução do 2,3-difosfoglicerato das hemácias, com conseqüente aumento da afinidade da hemoglobina pelo oxigênio, menor oferta de O₂ para os tecidos e acidose metabólica, resultante do metabolismo anaeróbico celular (acidose láctica). Também ocorre redução do ATP tissular, a principal fonte de energia para a função celular. Considerando a hipóxia crônica característica da DPOC, trata-se de distúrbio eletrolítico que deve ser controlado rapidamente com reposição venosa nas deficiências moderadas e graves (fósforo sério < 1,5mg/dl). As causas de hipofosfatemia grave incluem: uso prolongado de antiácidos que promovem ligação intestinal com fósforo (hidróxido de alumínio), anabolismo ("síndrome da recuperação nutricional"), recuperação de queimaduras graves, alcoolismo e alimentação com dietas com alto teor de carboidratos.

Comentários Finais

Como vimos, alguns aspectos do suporte nutricional na DPOC ainda são controversos. No entanto, sua importância é inquestionável, não se justificando qualquer tentativa de relegá-lo a um segundo plano no tratamento clínico dessa condição clínica. Pensar na possibilidade do estado nutricional poder estar influenciando a evolução da função respiratória do paciente é o primeiro passo. Confirmar a presença da desnutrição, quantificando-a, o seguinte. Revertê-la nem sempre será possível, especialmente se tivermos o ganho ponderal como objetivo principal. Em muitos pacientes conseguiremos uma resposta funcional e/ou do estado psicológico sem mudanças significativas do peso. Se isto vier acompanhado de uma melhora da qualidade de vida, teremos atingido nosso principal objetivo.

Referências Bibliográficas

- 1-Cordova FC, Criner GJ. Management of advanced chronic obstructive pulmonary disease. *Compr Ther* 1997; 23(6):413-424.
- 2-Snidem GL. Patogênese do enfisema e da bronquite crônica. *Clín Med Am Norte* 198; 649-667.
- 3-Bone RC. Insuficiência respiratória aguda e DPOC: progressos recentes. *Clín Med Am Norte* 198; 563-579.
- 4-Mathay RA, Bergon HJ. Desempenho cardiovascular nas doenças pulmonares obstrutivas crônicas. *Clín Med Am Norte* 198; 487-523.
- 5-Chapman KM, Winter L. COPD: Using nutrition to prevent respiratory function decline. *Geriatrics* 1996; 51(12): 37-42.
- 6-Sahebjami H, Wirman JÁ. Emphysema-like changes in the lungs of starved rats. *Am Rev Respir Dis* 198; 124: 619-624.
- 7-Stein J, Fenigstein H. Anatomie pathologique de la maladie de famine. In: Apfelbaum E, ed. *Maladie de famine. Recherches cliniques sur la famine exécutées dans le ghetto de Varsovie en 1942*. Warsaw: American Joint Distribution Committee; 1946: 21-77.
- 8-Mullen JL, Buzby GP, Woldman MT. Prediction of operative morbidity and mortality by preoperative nutritional assessment. *Surg Forum* 1979; 30: 80-82.
- 9-Vitacca M, Clini E, Porta R, Foglio K, Ambrosino N. Acute exacerbations in patients with COPD: predictors of need for mechanical ventilation. *Eur Respir J* 1996; 9:1487-1493.
- 10-Brown SE, Light RW. What is now known about protein-energy depletion: When COPD are malnourished. *J Respir Dis* 1983; 4: 36-50.
- 11-Wilson DO, Donahoe M, Rogers RM, et al. Metabolic rate and weight loss in chronic obstructive lung disease. *JPEN* 1990; 14: 7-11.
- 12-Doré MF, Laaban JP, Orvoën-Frija E, et al. Role of the thermic effect of food in malnutrition of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Crit Care Med* 1997; 155:1535-1540.
- 13-Palange P, Forte S, Falli A, et al. Nutritional state and exercise tolerance in patients with COPD. *Chest* 1995; 107: 1206-1212.
- 14-Baxter YC. Avaliação Nutricional do Cardíopata. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo* 1997; 4: 445-457.
- 15-Klein S, Kinney J, Jeejeebhoy K, et al. Nutritional support in clinical practice: Review of published data and recommendations for future research directions. *JPEN* 1997; 21: 133-156.
- 16-Braun MD, Dixon MD, et al. Physiologic determinants of nutritional abnormalities in the outpatient COPD population. *Chest* 1984; 85(suppl 6): 69.
- 17-Bassoul E. Nutrição do paciente sob ventilação artificial. In Gonçalves JL. *Ventilação Artificial*, 1ª.edição, editora Lovise, 1991: 305-321.

- 18-Donahoe M, Rogers RM. Nutritional assessment and support in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 1990; 11(3): 487-504.
- 19-Arora NS, Rochester DP. Respiratory muscle strength and maximal voluntary ventilation in undernourished patients. *Am Rev Resp Dis* 1982; 126:5-8.
- 20-Taipers SS, Romberger DJ, Bunce SB, et al. Nutritionally associated increased carbon dioxide production. *Chest* 1992; 102:551.
- 21-Harris JÁ, Benedict TC. Biometric studies of basal metabolism in man. Washington, DC: Carnegie Institute of Washington, Publication No. 279, 1919.
- 22-Long CL, Schaffel N, Geiger JW, et al. Metabolic response to injury and illness: estimation of energy and protein needs from indirect calorimetry and nitrogen balance. *JPEN* 1979; 3: 452-456.
- 23-Rochester DF, Braun NMT. Determinantes of maximal inspiratory pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132:42-47.
- 24-Liggett SB, St John RE, Lefrak SS. Determination of resting energy expenditure utilizing the thermolulution pulmonary artery catheter. *Chest* 1987; 91:562-566.
- 25-Wilson DO, Rogers RM, Hoffman RM. Nutrition and chronic lung disease. *Am Ver Respir Dis* 1985; 132:1347.
- 26-Riella MC. Suporte Nutricional Parenteral e Enteral, 2ª edição, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1993:39.
- 27-DeHoog S. The assessment of nutritional status. In: Mahan LK, Escott-Stump S. *Krause's Food, Nutrition and Diet Therapy*. 9ed. Philadelphia: W B Saunders Co., 1996: 361-378.
- 28-Chumlea WC, Roche AF, Steinbaugh ML. Anthropometric approaches to the nutritional assessment of the elderly. In: *Nutrition, aging and the elderly*. New York: HN Munro and DE Danford, 1989: 335-361.
- 29-Blackburn GL, Bistran BR, Maini BS, et al. Nutritional and metabolic assessment of the hospitalized patient. *JPEN* 1997; 1: 15.
- 30-Heymsfield SB, Williams PJ. Nutritional assessment by clinical and biochemical methods. In: Zaloga G. *Modern Nutrition in Health and Disease*. Edited by M E Shils and V R Young, 1988: 817-860.
- 31-Lelliffe DB. The assessment of nutritional status of community. Geneve: WHO, 1996.

Carcinóide Brônquico

Maria dos Santos Marsico (*), Giovanni Antonio Marsico (**),
Domenico Capone (***), Jorge Montessi (****).

RESUMO

A literatura sobre o tumor carcinóide brônquico foi revisada, assim como as controvérsias existentes sobre determinados aspectos desses tumores, particularmente quanto ao seu tratamento e as suas características clínicas e patológicas.

ABSTRACT

The literature on bronchial carcinoid tumor has been reviewed and controversy found to exist about certain aspects of these tumors, particularly their treatment and clinicopathologic characteristics.

Palavras-chaves: tumor carcinóide brônquico

Key-words: bronchial carcinoid tumors

Pulmão RJ 1998; 7 (3): 229-237

Generalidades

Em 1831, Laennec descreveu massa brônquica compatível com tumor carcinóide. Kramer, em 1930, utilizou o termo adenoma brônquico para diferenciar um grupo de tumores de comportamento distinto do carcinoma brônquico, definindo-o como uma entidade clínica e patológica, cujas características principais eram: localização endobrônquica, crescimento lento, baixo potencial de malignidade e longa sobrevida. Este comportamento justificou a permanência do tumor carcinóide brônquico no grupo dos adenomas durante longo período (1,2).

Em 1963, Wilkins et al. (3) ressaltaram as diferenças histológicas encontradas em 82 "adenomas". O estudo mostrou que, na realidade, tratava-se de 69 carcinóides, 7 cilindromas e 6 mucoepidemóides. Em 1967, a Organização Mundial de Saúde separou os carcinóides brônquicos dos adenomas e os classificou como malignos (4).

Em 1972, Arrigoni et al. (5) descreveram as características histológicas que permitiram a individualização dos carcinóides brônquicos típicos e atípicos, além do diagnóstico diferencial do carcinóide atípico com o do carcinoma indiferenciado de pequenas células. O conceito de

* Pneumologista do Instituto de Doenças do Tórax - UFRJ.

** Cirurgião de Tórax do Instituto de Doenças do Tórax - UFRJ, Cirurgião de Tórax do Hospital do Andaraí, RJ - Ministério da Saúde.

*** Chefe do Setor de Radiologia do Instituto de Doenças do Tórax - UFRJ, Professor Auxiliar da Disciplina de Pneumologia - UFRJ.

**** Cirurgião de Tórax do Instituto de Doenças do Tórax - UFRJ, Professor Assistente da Disciplina de Cirurgia do Tórax - Universidade Federal de Juiz de Fora.

Endereço para correspondência: Instituto de Doenças do Tórax - UFRJ - Instituto de Tisiologia e Pneumologia - UFRJ

Rua Carlos Seidl, 813 - Caju - 20931-000 - Rio de Janeiro-RJ

Artigo recebido para publicação no dia 15/06/1998 e aceito no dia 22/06/1998, após revisão.

carcinóide atípico foi introduzido, em 1944, por Engelbreth-Holm (6), que verificou o comportamento agressivo de alguns tumores carcinóides com características histológicas diferentes daquelas até então descritas.

Em 1991, Travis et al. (7), embasados na microscopia eletrônica, em técnicas de imunohistoquímica e de fluxocitometria, sugerem a inclusão de um tipo intermediário, situado entre o carcinóide atípico e o carcinoma indiferenciado de pequenas células. Entretanto, apesar das técnicas avançadas utilizadas, afirmavam que a classificação e o prognóstico devem ser realizados a partir da microscopia ótica.

A Organização Mundial de Saúde utiliza, desde 1981, a tipagem histológica à microscopia ótica para a classificação dos tumores pulmonares, incluindo os tumores carcinóides entre os tumores malignos de linhagem epitelial (8).

O tumor carcinóide brônquico incide em 1 a 2% das neoplasias pulmonares, preferencialmente, nos pacientes entre 40 e 50 anos. Em algumas séries nota-se ligeira predominância do sexo feminino. Embora raro, é descrito na infância como o tumor brônquico mais freqüente (2, 9, 10).

Os carcinóides brônquicos são compostos de células claras, argirófilas, lembrando as células de Kulchitsky, descritas inicialmente no intestino. Mais tarde, estas células foram identificadas também na mucosa brônquica, onde se localizam nas glândulas submucosas e no epitélio dos brônquios e bronquíolos. Estes achados levantaram a hipótese quanto à origem dos tumores carcinóides a partir das células de Kulchitsky (7, 11).

As células de Kulchitsky fazem parte de um sistema composto por células dispersas pelo organismo, capazes de realizar a captação e a descarboxilação de precursores de aminas, descrito por Pearse, denominado APUD ("Amine Precursor Uptake Descarboxilase"). Inicialmente, atribuiu-se uma origem embrionária comum, a partir da crista neural, para todos os componentes do sistema APUD. Atualmente, sabe-se que os três folhetos embrionários podem originar células que compõem esse sistema, sendo elas preferencialmente denominadas de células neuroendócrinas. Acredita-se que as células precursoras dos carcinóides brônquicos têm origem endodérmica, com via preferencial de diferenciação neuroendócrina. Estas células são capazes de produzir e liberar uma variedade de peptídeos e aminas com atividades biológicas. Não foram encontradas relações com o tabagismo, desconhecendo-se, até o

momento, o fator desencadeante desses tumores (11,12). Alguns autores (7,11) crêem que o carcinóide típico e o carcinoma brônquico, indiferenciado de pequenas células, são os extremos de um amplo espectro de variação de malignidade, onde o carcinóide atípico ocupa uma posição intermediária.

Patologia

Cerca de 20% dos carcinóides típicos são encontrados nos brônquios principais; 60% nos lobares e segmentares e 20% na periferia do pulmão. Mais de 50% dos carcinóides atípicos são periféricos. O achado do carcinóide na traquéia é raro e, em geral, situa-se no seu terço inferior (2,5,10,13).

Os carcinóides de localização central, independente do tipo, crescem na camada submucosa para o interior da luz brônquica, possuem estrutura sésil ou pediculada, com superfície lisa, eventualmente irregular. A ulceração na mucosa que o recobre é rara. A extensão do tumor para as estruturas peribrônquicas, em forma de iceberg, pode ocorrer. As formas nodulares ou de massa predominam nos tumores periféricos, são bem circunscritos e, eventualmente, infiltram para os tecidos adjacentes (2,10).

O diagnóstico histopatológico do carcinóide brônquico, através da microscopia ótica, habitualmente, não é difícil. Geralmente, os carcinóides típicos são os tumores neuroendócrinos mais fáceis de serem diagnosticados (7).

O estudo histológico, após coloração pela hematoxilina-eosina, mostra um arranjo ordenado das células separadas por septos de estroma vascularizado e de espessura variada. As células isoladas são poliédricas e pequenas, com citoplasma ligeiramente granular e acidófilo. O citoplasma pode variar de claro a oxifílico, como na variedade oncocítica. Células tumorais fusiformes são encontradas na minoria dos carcinóides brônquicos típicos; este padrão, isoladamente, não indica atipia. As células fusiformes aparecem especialmente nos carcinóides periféricos. Os padrões de crescimento do tumor carcinóide típico são: organóide, sólido, trabecular, fusiforme, pseudoglandular, paliçada, oxifílico, papilar e roseta (5,7,8,14).

O diagnóstico diferencial entre carcinóide típico e atípico foi bem estabelecido por Arrigoni et al. (5). À microscopia ótica, as principais características histológicas dos carcinóides atípicos são: aumento da atividade mitótica, presença de um reconhecido padrão organóide, pleomorfismo e irregularidade do núcleo ou nucléolo proeminente, relação núcleo-citoplasma anormal, com áreas de aumento

da celularidade, desorganização da arquitetura e áreas de necrose tumoral.

Na maioria das células endócrinas a coloração pela prata revela grânulos neurosecretores; entretanto, no carcinóide brônquico, a argirofilia varia e áreas de células não argirófilas podem ser observadas (15).

A manutenção do padrão organóide permite distinguir o carcinóide atípico do carcinoma indiferenciado de pequenas células. O pleomorfismo e o grande número de mitoses, a necrose difusa e a invasão vascular são, comparativamente, mais freqüentes nos carcinomas pulmonares de pequenas células. Warren et al. (16), reavaliaram o diagnóstico de 46 carcinomas neuroendócrinos de pequenas células e reclassificaram 12 como carcinóides atípicos, por eles denominados de carcinomas neuroendócrinos bem diferenciados (14,17).

A citologia do escarro e do broncoaspirado, na maioria dos casos, são negativos ou erroneamente tipados. Geralmente, a mucosa brônquica que recobre o carcinóide brônquico se mantém intacta, o que impede o derramamento de células neoplásicas na luz dos brônquios (2,3).

A principal característica das células do tumor carcinóide brônquico, à microscopia eletrônica, é o grânulo neurosecretor. Em 1965, Bensch et al. (18), examinando células de tumores carcinóides brônquicos, observadas à microscopia eletrônica, encontraram grânulos que variavam de 1100 a 2000 Å (média de 1700 Å), semelhantes aos das células argentafins intestinais. O citoplasma mostrava-se claro, com retículo endoplasmático escasso. Os grânulos apresentavam variações nas células de um mesmo tumor e nas dos tumores de diferentes pacientes. Em 1968, esses mesmos autores, baseados em observações multicêntricas, que incluíam 18 carcinóides brônquicos e 22 carcinomas de pequenas células, chegaram à conclusão de que a principal característica das células dos tumores carcinóides brônquicos é a presença de grânulos neurosecretores, que variam em tamanho e número, localizados, principalmente, juntos à membrana basal. Os grânulos foram encontrados também nos carcinomas pulmonares de pequenas células. Baseados na semelhança entre os achados da microscopia eletrônica, microscopia ótica e distúrbios hormonais, levantaram a hipótese de uma origem comum nas células de Kultchitsky da árvore brônquica. Os grânulos neuroendócrinos estão presentes tanto nos carcinóides típicos quanto nos

atípicos, nestes, porém, em menor número (7,18,19).

Os grânulos neurosecretores encontrados nos carcinomas de pequenas células, geralmente, são menores e menos numerosos, aumentando progressivamente em número e tamanho nos carcinóides brônquicos típicos e atípicos. Estes aspectos analisados isoladamente não são suficientes para estabelecer o diagnóstico diferencial entre eles (7).

Os métodos imuno-histoquímicos mostraram-se úteis para determinar a natureza neuroendócrina do carcinóide brônquico, anteriormente constatada à luz da microscopia ótica, através dos métodos tradicionais de coloração. A maioria das células destes tumores mostram uma forte coloração aos múltiplos marcadores neuroendócrinos já identificados, pois, os tumores carcinóides produzem uma grande variedade de aminas e peptídeos. Até o momento, não existe um marcador específico que permita o diagnóstico dos carcinóides brônquicos, motivo pelo qual recomenda-se o uso de um painel de marcadores (11,20,21).

Manifestações Clínicas

As manifestações clínicas dos carcinóides brônquicos são conseqüentes da ação local do tumor ou dos efeitos sistêmicos decorrentes da liberação de hormônios e aminas vasoativas por eles secretadas (2,5,10,22).

Cerca de 20% dos carcinóides brônquicos estão localizados na periferia do pulmão; a maioria sob a forma nodular que, dificilmente, provocará compressão. Geralmente, são assintomáticos. Os carcinóides centrais são responsáveis por 80% dos casos. Provocam obstrução parcial ou total, causam freqüentemente tosse, infecções pulmonares de repetição e hemoptise. O sangramento é causado pela ulceração da mucosa que recobre o tumor, altamente vascularizado, ou por inflamação crônica. Com menor freqüência são encontrados: perda ponderal, febre, diarreia, dor torácica, sibilos e dispnéia. Os carcinóides localizados na traquéia quase sempre cursam com hemoptise, dispnéia e sibilos. Habitualmente, o diagnóstico é estabelecido após um longo período de evolução (2,3,5,10,11,14,15,23,24,25).

As manifestações clínicas decorrentes da obstrução brônquica podem iniciar-se de forma insidiosa e o diagnóstico de carcinóide brônquico ser retardado. Nestes casos, os sinais e sintomas são atribuídos a bronquiectasia, bronquite crônica, pneumonia de evolução arrastada, pneumonia de repetição, abscesso pulmonar, asma brônquica, tuberculose pulmonar

e outras. O sibilos, quando presente, geralmente é unilateral, sendo encontrado em menos de 3% dos pacientes com carcinóide brônquico. O quadro clínico é semelhante nos adultos e nas crianças. A evolução pode ser longa, encontramos relatos cujos sintomas persistiam há 32 anos (1,26,27).

Síndromes endócrinas

A síndrome carcinóide, a síndrome de Cushing e a acromegalia, são as principais manifestações endócrinas provocadas pelo carcinóide brônquico, são raras e correspondem, aproximadamente, a 2% dos casos. As manifestações costumam regredir após a retirada do tumor. São esporádicos os casos de associação com adenomatose pluriglandular e hiperpigmentação por secreção de hormônio estimulante de melanócitos (10,22,28,29).

Síndrome carcinóide

Ocorre em 2% a 7% dos casos de tumores carcinóides brônquicos. A serotonina é sintetizada pelo tumor carcinóide a partir do triptofano, cuja captação pela célula tumoral está aumentada. Quando a síndrome se manifesta encontramos altas concentrações de serotonina no tumor carcinóide, no sangue periférico, e do seu metabólito, o ácido 5-hidroxi-indolacético, na urina. Sabe-se que os tumores carcinóides são capazes de produzir várias aminas e peptídeos. A relação entre a síndrome e as substâncias produzidas pelo tumor continua sendo objeto de discussão (2,10,12,22,30).

A síndrome carcinóide dificilmente surge sem a existência de metástases hepáticas. Elas aumentariam a concentração das substâncias ativas lançadas no sangue e comprometeriam o funcionamento normal do fígado, dificultando a inativação de substâncias liberadas pelo tumor (12,30).

As crises são caracterizadas por rubor facial cutâneo, edema da face e da metade superior do tronco, lacrimejamento, sialorréia, sudorese, taquicardia, hipotensão arterial, diarreia, náuseas, vômitos, broncoespasmo e, ocasionalmente, hipertensão arterial. Progressivamente, as crises tornam-se mais frequentes e mais prolongadas. Os pacientes com metástases disseminadas podem desenvolver desnutrição ou pelagra, causadas pela espoliação do triptofano (22,30).

As crises podem ser desencadeadas durante as refeições, ingestão de álcool, estimulação da laringe, manipulação cirúrgica do tumor, anestesia com halotano, raqueanestesia, bloqueio peridural,

administração de substâncias beta-adrenérgicas, aspirina, pentagastrina, cálcio, morfina e nos primeiros dias de pós-operatório (12).

Nos casos de evolução protraída existe a possibilidade de surgirem lesões cardíacas. Semelhante às síndromes originadas por tumores carcinóides de outras localizações, o carcinóide brônquico, quando acompanhado de metástase hepática, é capaz de determinar incompetência tricúspide e estenose pulmonar. Quando o tumor brônquico evolui sem metástase hepática, as estruturas comprometidas serão as valvas aórtica e mitral. Supõe-se que a serotonina lançada diretamente nas veias pulmonares e não inativada no pulmão pela monoaminoxidase seria responsável pelas lesões cardíacas, que são irreversíveis (31).

A característica marcante da síndrome carcinóide é a dosagem do ácido 5-hidroxi-indolacético na urina. Os valores elevados desta substância podem ocorrer após ingestão de alimentos que contenham serotonina, como a banana, nozes etc., e medicamentos como os xaropes que contêm guaiacolato e acetaminofen. As fenotiazidas podem interferir no teste colorimétrico para a detecção da serotonina (22,31).

O tratamento da síndrome carcinóide consiste na retirada do tumor. A persistência dos sintomas após a ablação total do carcinóide brônquico é justificada pela presença de metástases não identificadas no pré-operatório (12,25,30).

O tratamento farmacológico nem sempre é eficaz; freqüentemente requer a associação de múltiplas drogas. Os antagonistas H_1 e H_2 podem ser úteis nos casos em que há liberação de histamina. A diarreia, inicialmente, deve ser tratada com medicação sintomática, como a loperamida ou a associação de difenoxilato com atropina. Antagonistas da serotonina também podem ser utilizados. O uso da somatostatina parece ser útil para o controle da "crise" carcinóide, decorrente da liberação maciça do mediador. As fenotiazidas e os glicocorticóides seriam úteis especialmente nos casos de carcinóide brônquico (31).

O octreotide é um análogo da somatostatina, sendo um potente inibidor da secreção de hormônios pelo carcinóide. Controla a diarreia, a ruborização e o broncoespasmo em mais de 75% dos casos; ele é eficaz para o controle de episódios de hipotensão ou angina, e também nas crises de exacerbação causadas durante a indução anestésica. A hipotensão também pode ser tratada com expansores de volume, evitando-se o uso de catecolaminas que estimulam a

liberação de substâncias vasoativas pelo tumor. O uso de niacina previne o desenvolvimento de pelagra (31,32).

Síndrome de Cushing

Apenas 2% dos tumores carcinóides brônquicos são capazes de provocar síndrome de Cushing pela produção excessiva de ACTH. Ela foi descrita por Brown (24), em 1928 e, a partir de 1960, a sua associação com o tumor carcinóide brônquico foi estabelecida. Até 1990, foram encontrados relatos de 72 casos de síndrome de Cushing. Eram pacientes jovens e a síndrome de longa duração, havendo dificuldade em identificar o foco ectópico do ACTH, justificando assim a alta frequência de hipofisectomia e adrenalectomia, sem que ocorresse regressão da manifestação sindrômica (28,33,34).

O lento crescimento do tumor carcinóide brônquico propicia o surgimento dos aspectos típicos da síndrome de Cushing: distribuição anormal de tecido adiposo, estrias purpúreas, astenia muscular, osteoporose, amenorréia, fadiga e distúrbios mentais. Contudo, o diagnóstico etiológico da síndrome de Cushing pode ser retardado porque, radiologicamente, os carcinóides brônquicos não apresentam lesões específicas e/ou patognomônicas. Além disso, o tumor nem sempre é visualizado à radiologia convencional, neste caso, o teste de supressão pela dexametasona e o teste de estímulo pela metirapona pode sugerir doença hipofisária, ao invés de produção ectópica de ACTH (28,34). Segundo Odell (27), 40 a 50% dos carcinóides brônquicos com síndrome de secreção ectópica de ACTH, mimetizam a doença de Cushing nos testes de estímulo e de supressão, pela secreção ectópica de hormônio liberador de corticotrofina (CRH), principal regulador da liberação de ACTH.

Pass et al. (34), observaram 13 casos associados a Síndrome de Cushing, 12 deles com diagnóstico de carcinóide brônquico típico e 1 atípico. O tumor era periférico em todos os casos, com tamanho médio de 1,1 cm, variando de 0,3 a 2,5cm. Metástases para linfonodos regionais estavam presentes em 54% dos casos. O nível de ACTH regrediu 24 a 36h após a cirurgia e o padrão cushingóide, em 6 a 8 meses. A tomografia computadorizada e a ressonância magnética são os métodos mais eficazes na detecção de pequenos tumores (35).

Acromegalia

A associação entre tumor carcinóide brônquico e acromegalia é rara. Ela resulta da síntese do

hormônio de crescimento ou do fator de liberação do hormônio de crescimento. Este último, a princípio exerce sua ação na hipófise, provocando um excesso de secreção do hormônio de crescimento (29,30).

Em trabalho de revisão, Scheithauer et al. (29), até 1984, encontram apenas 13 casos de acromegalia, nos quais em 9, o carcinóide brônquico típico foi o responsável; em outros 2, o tumor estava localizado no pâncreas; em 1, no duodeno e em outro, no reto.

A remoção cirúrgica do tumor carcinóide determina a cura da acromegalia (29).

Aspectos Radiológicos

Na maioria das vezes, a radiografia convencional do tórax, realizada em pacientes com carcinóide brônquico, mostra alguma alteração (2,10,36,37,38).

A reunião de quatro grandes séries, totalizando 475 casos, mostrou que 32 (6,7%) das radiografias de tórax foram considerados normais. Eram tumores pequenos, localizados em brônquio principal e identificados através da broncoscopia (2,27,36,38).

O carcinóide brônquico freqüentemente é responsável por imagens de atelectasia lobar ou segmentar, por imagens sugestivas de pneumonia, de massa ou de nódulo. São habituais as imagens de massa ou nódulo, localizadas junto ao hilo pulmonar ou próximo dele, com atelectasia distal. Nos casos de evolução prolongada, podem ser observadas bronquiectasias distais ou abscessos. É raro o alçapamento aéreo localizado, causado por mecanismo valvular, geralmente, o crescimento tumoral obstrui totalmente a luz do brônquio. Cerca de 20% dos carcinóides brônquicos são periféricos, identificados sob a forma de nódulo ou de massa. Comprometem preferencialmente o pulmão direito e raramente são múltiplos. Os carcinóides brônquicos periféricos representam 1% a 5% dos nódulos solitários do pulmão (2,10,14,27,36).

A ossificação metaplásica no interior do tumor carcinóide, gerando imagem de calcificação tumoral, é rara. O diagnóstico diferencial deve ser feito com hamartoma e granulomas. As formas difusas são raríssimas. Embora pouco freqüente, o derrame pleural pode surgir como conseqüência de atelectasia ou empiema. Foram relatados casos esporádicos de tumor carcinóide, com citologia positiva no líquido pleural. Metástases ósseas, líticas ou osteoblásticas, eventualmente ocorrem, e os locais mais afetados são as vértebras, costelas e crânio (10,12,17).

A broncografia é útil no mapeamento do tumor e no planejamento cirúrgico. A imagem gerada pela obstrução brônquica corresponde a de um defeito de enchimento provocado por um tumor de superfície lisa. As bronquiectasias, distais ao tumor, potencialmente são reversíveis em sua fase inicial, uma vez cessada a obstrução brônquica (2).

A tomografia linear pode detectar a lesão não identificada ao exame radiográfico comum, pondo em evidência o componente endobrônquico do tumor (12,34).

A tomografia computadorizada é capaz de substituir a broncografia no estudo da maioria dos casos. Através dela é possível a localização de tumores pequenos, definir com maior segurança o limite endobrônquico e parenquimatoso do tumor. As linfadenomegalias hilares ou mediastinais detectadas merecem interpretação criteriosa, pois, em sua maioria, são reacionais a processos inflamatórios (34).

Broncoscopia

Cerca de 80% dos casos de carcinóide brônquico são encontrados nos brônquios principais, lobares e segmentares, sendo, portanto, visíveis à broncoscopia rígida e à flexível. O exame define a extensão e a localização precisa do tumor, determina a natureza, o tipo e a extensão da cirurgia. A broncoscopia, os carcinóides possuem forma arredondada, superfície lisa brilhante, de coloração rósea ou vermelho purpúrea. Mantêm-se quase sempre ligados ao brônquio por uma base larga ou, eventualmente, por um pedículo que permite seu deslocamento, à respiração ou à instrumentação. Habitualmente, o tumor projeta-se além da sua base, no sentido proximal ou distal; com frequência são visualizados vasos sanguíneos em sua superfície, a mucosa que o recobre geralmente se mantém íntegra, a ulceração é rara, sendo comum no carcinoma brônquico. A obstrução brônquica, por compressão extrínseca, bem como a fixação ou rigidez da parede brônquica, sem a visualização do carcinóide, dificilmente ocorrem. Os aspectos endoscópicos característicos do carcinóide brônquico são altamente sugestivos e diferenciam-no muito bem de um carcinoma que, com frequência, encontra-se ulcerado e produz fixação e (ou) infiltração do brônquio (1,2,25,26,36,38).

Com o intuito de evitar hemorragias importantes, alguns autores, excepcionalmente, executam a biópsia do carcinóide brônquico. Realizam o diagnóstico baseado apenas nos aspectos endoscópicos. Em crianças a biópsia é formalmente contra-indicada (10,24,25,32).

As biópsias com o broncoscópio possibilitam o diagnóstico de carcinóide em 85% a 100% dos casos. Alguns autores atribuem a ocorrência de grandes sangramentos ao uso das pinças de biópsia utilizadas à broncoscopia rígida, que permite a retirada de grandes fragmentos. Afirmam que a certeza diagnóstica pode ser obtida com as pequenas e múltiplas biópsias, obtidas através das pinças do broncofibroscópio flexível, sem hemorragia importante. Nos tumores localizados na traquéia, o risco de asfixia, em caso de sangramento, é muito grande (1,2,10,38,39,40).

A tipagem histológica de um tumor localizado centralmente na árvore brônquica é importante. Enquanto o carcinóide típico permite ressecções menores com preservação de tecido pulmonar, o carcinoma brônquico exige ressecção ampla. A "palpação" cuidadosa do tumor carcinóide com o broncoscópio é manobra importante: verifica a mobilidade, localiza com precisão a sua base e avalia a sua implantação no brônquio. Os dados orientam o cirurgião no procedimento cirúrgico (1,40).

O desenvolvimento agudo da síndrome carcinóide durante manipulação endoscópica é muito raro, mas a possibilidade deve ser aventada quando o paciente apresenta subitamente, rubor facial, taquicardia, dispnéia, broncoespasmo ou outros sintomas e sinais pertinentes a síndrome (12).

A ressecção endoscópica do carcinóide brônquico não é considerada curativa. Ela é útil na desobstrução da árvore brônquica, no preparo pré-operatório ou nos pacientes sem possibilidade cirúrgica. A recorrência local, após ressecção endoscópica, atinge até 70% dos casos. Além disso, o estadiamento é incompleto, não permite acesso aos linfonodos hilares e mediastinais e nem avaliar as margens de ressecção (10,19,38,41).

Com o "Nd-YAG laser" é possível atingir apenas a região comprometida, realizar hemostasia mais facilmente, podendo ser aplicado através do broncoscópio rígido ou flexível. O tumor carcinóide polipóide é considerado ideal para excisão endoscópica com pequeno índice de recorrência, a base de implantação estreita facilita a sua ressecção. O laser, quando aplicado previamente à cirurgia para desobstruir a luz brônquica, permite o tratamento adequado das infecções pulmonares distais, possibilitando assim, ressecções econômicas (32).

Tratamento

A ressecção cirúrgica é a única terapia adequada para o tratamento do tumor carcinóide brônquico. A mortalidade operatória varia de 0% a 3,6%. O

prognóstico costuma ser bom, mesmo com disseminação linfática regional, se o tumor e os tecidos comprometidos forem retirados. O procedimento mais empregado é a lobectomia, indicada principalmente pela presença de infecção crônica, distal ao tumor carcinóide, do que pela extensão tumoral. Os carcinóides atípicos exigem cirurgias mais extensas e cerca de 60% requereram pneumonectomia (1,2,7,24,25,41).

Cerca de 75% dos carcinóides brônquicos localizam-se nos brônquios lobares ou próximos a sua origem, o que permite a realização de ressecção em manga, de broncotomia (nos tumores polipóides) e broncoplastias. As técnicas são empregadas principalmente nos casos com função pulmonar comprometida. Em virtude do baixo potencial de malignidade e a pequena invasão local do carcinóide brônquico, atualmente, a pneumonectomia é pouco utilizada. A recidiva local e o aparecimento de metástases à distância são raras (1,2,24,25,39,41,42).

Ressecções em cunha são consideradas mais adequadas para os casos de carcinóide brônquico típico periférico e segmentectomias, para os localizados em brônquio segmentar. A variante atípica contra-indica a ressecção em cunha. Neste caso o procedimento mínimo aceitável é a lobectomia, por permitir uma dissecação linfática adequada. Os carcinóides periféricos raramente são diagnosticados antes da toracotomia. O exame histopatológico pré-operatório, por congelação, diferencia em 60% dos casos o carcinóide brônquico do carcinoma (10,24,41,43).

Linfonodos metastáticos, restritos ao tórax, são encontrados em 2,3% a 11% dos carcinóides brônquicos típicos, e em 46% a 70%, dos atípicos. A detecção de metástase para linfonodo regional não impede a ressecção, pois, mesmo sob esta condição, a sobrevida em geral é longa. O estadiamento dos linfonodos regionais deve ser feito durante a toracotomia, com exploração ampla do mediastino e retirada de todos os linfonodos para exame microscópico. A conduta torna a mediastinoscopia dispensável. O achado de linfonodomegalia não significa comprometimento dos mesmos (2,5,19,38,39,41,43).

Metástase e Prognóstico

O comportamento do tumor carcinóide brônquico é comprovadamente maligno. Embora com caráter invasivo local baixo, são capazes de propagar-se por via linfática e hemática para linfonodos regionais e,

com menor frequência, atingir outros órgãos (2,5,7,19).

Os locais preferenciais das metástases são os linfonodos intratorácicos, fígado, ossos, supra-renais e cérebro. Com menor incidência, podem ocorrer metástases para o pulmão oposto, pleura, medula óssea, rins, parede torácica, tecido celular subcutâneo, parótida e coração. As metástases ósseas podem ser osteoblásticas ou osteolíticas; os locais mais afetados são as vértebras, os arcos costais e o crânio (2,7,19).

As metástases à distância do carcinóide brônquico típico são raramente detectadas à época do diagnóstico, ocorrem em 5,4% dos casos. A disseminação para os linfonodos regionais se faz em 4% a 11% dos casos. As metástases à distância podem surgir anos após o diagnóstico inicial, mesmo naqueles pacientes cujo tratamento cirúrgico foi considerado curativo. Até nos casos com doença disseminada, o prognóstico quanto à sobrevida no momento do diagnóstico; para os linfonodos regionais, em 46% a 70% dos pacientes. No carcinóide atípico, além das metástases serem mais frequentes, surgem em um intervalo de tempo menor que nos carcinóides típicos (20,36).

O acompanhamento, após a ressecção cirúrgica do tumor carcinóide, deve ser por um longo período pois as metástases podem ocorrer tardiamente. O seguimento implica na dosagem urinária do ácido 5-hidroxi-indolacético que, na maioria dos casos, está aumentado em presença de metástases. Todavia, cabe assinalar que o próprio tumor brônquico é capaz de causar a elevação, e que valores de ácido 5-hidroxi-indolacético normais podem ocorrer mesmo em presença de metástases disseminadas (12,22,24).

Os métodos mais eficazes para detectar metástases no fígado são a tomografia computadorizada, a ultra-sonografia e a angiografia seletiva. A cintigrafia com I-131 meta-iodo-benzilguanidina, substância captada pelas células neuroendócrinas e que se acumula nos carcinóides, parece sensível para detectar metástases e tumores carcinóides primitivos, mas ainda necessita de melhor avaliação (12,23).

O tratamento ideal para a metástase isolada do carcinóide brônquico é a ressecção cirúrgica. No caso de metástases hepáticas múltiplas a cirurgia paliativa, com ressecção até de um lobo hepático, tem sido realizada com resultado satisfatório, sobretudo nos pacientes que apresentam síndrome carcinóide. A ligadura ou embolização da artéria hepática constitui forma alternativa de tratamento. Se as metástases são múltiplas o paciente deve ser avaliado individualmente (10,22,27,45,46).

O tumor carcinóide brônquico, assim como suas metástases, aparentemente não responde ao tratamento radioterápico. Entretanto, alguns poucos relatos mostram resultados satisfatórios (32).

De um modo geral, a resposta à quimioterapia é ineficaz. O uso do interferon em casos de metástases disseminadas vem sendo observado, porém, sem conclusões definitivas (26,32).

Casos isolados de carcinóide brônquico típico, com metástases à distância que evoluíram sem tratamento, tiveram sobrevida de 2 a 8 anos (27,40). Na série de Attar et al. (47), a média de sobrevida dos doentes com metástase à distância, de carcinóide típico, foi de 4 anos, e de 2,5 anos para os atípicos.

O carcinóide típico costuma ter excelente evolução e prognóstico: 90% a 100% dos doentes sobrevivem 5 anos após o tratamento cirúrgico e, após 10 anos, 87% a 90% deles estarão vivos. Seu tempo de dobra varia de 45 a 120 meses. Nos pacientes com carcinóide atípico, 55% a 70% sobrevivem aos 5 anos de pós-operatório e, em 52% a 60% dos casos, aos 10 anos. Para os carcinóides atípicos o tempo de dobra é de 6 a 20 meses, seis vezes menor que os típicos. São descritos casos isolados de carcinóide típico, sem tratamento e com sobrevida longa (2,24,27,37,42,47).

O prognóstico do carcinóide atípico localiza-se numa posição intermediária entre o carcinóide típico e o carcinoma brônquico de pequenas células. Os casos de carcinóide atípico com metástase disseminada vivem, em média, de 27 a 33 meses. O achado de linfonodos regionais metastáticos, nos pacientes com carcinóide típico, diminui o tempo de sobrevida. Em 5 anos estarão vivos 70% a 74% dos casos, após a ressecção cirúrgica. Os de pior prognóstico são aqueles em que encontramos as seguintes características: carcinóide atípico, tumor maior que 3cm e metástase para linfonodo regional (7,10,26,32,38).

Referências Bibliográficas

- 1-Okike N, Bernatz PE, Payne WS, Woolner LB, Leonard PF. Bronchoplastic procedures in the treatment of carcinoid tumors of the tracheobronchial tree. *Thoracic Cardiovasc Surg* 1978; 76: 281-291.
- 2-Okike N, Bernatz PE, Woolner LB. Carcinoid Tumors of the Lung. *Ann Thorac Surg* 1976; 22:270-277.
- 3-Wilkins EW, Darling RC, Souter L, Sniffen CA. Continuing Clinical Survey of Adenomas of the Trachea and Bronchus in a General Hospital. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1963; 46:279-291.
- 4-Kreyberg L. Histological typing of lung tumours: In *International Histological Classification of Tumors*, Geneva: World Health Organization 1967; 1:1-28.
- 5-Arrigoni MG, Woolner LB, Bernatz PE. Atypical carcinoid tumors of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1972; 64: 413-421.
- 6-Engelbreth-Holm J. Benign Bronchial Adenomas. *Acta Chir Scand* 1944; 90: 383.
- 7-Travis WO, Linnoila RI, Tsokos MG, et al. Neuroendocrine Tumors of the Lung with Proposed criteria for Large-Cell Neuroendocrine Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1991; 15:529-553.
- 8-World Health Organization. *Histological Typing of Lung Tumours*. *Am J Clin Pathol* 1982; 77:123-136.
- 9-Hartman GE & Shochat SJ. Primary Pulmonary Neoplasms of Childhood: A Review. *Ann Thorac Surg* 1983; 36: 108-119.
- 10-McCaughan BC, Martini N, Bains MS. Bronchial Carcinoids. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 89:8-17.
- 11-Gould VE, Linnoila RI, Menoli VA, Warren WH. Neuroendocrine components of the bronchopulmonary tract: hyperplasias, dysplasias, and neoplasmas. *Lab Invest* 1983; 49:519-537.
- 12-Marsico RMS. *Carcinóide Brônquico Aspectos Clínicos e Radiológicos*. Tese Rio de Janeiro: UFRJ; 1993.
- 13-Funa K, Erikson B, Wilander E, Oberg K. In situ hybridization study of chromogranin A and B mRNA in Carcinoid tumors. *Histochemistry* 1991; 95: 555-559.
- 14-Bonikos DS, Bensch KG, Jamplis RW. Peripheral Pulmonary Carcinoid Tumors. *Cancer* 1976; 37:1977-1998.
- 15-Blondal T, Grimelius L, Nou E, Wilander E, Aberg T. Argrophil Carcinoid Tumors of the Lung. *Chest* 1980; 78:840-844.
- 16-Warren WH, Memoli VA, Jordan AG, Gould VE. Reevaluation of Pulmonary Neoplasms Resected as Small Cell Carcinomas. *Cancer* 1990; 65:1003-1010.
- 17-Vanmale L, Noppen M, Frecourt N, Impens N, Welch B, Schamdevijl W. Atypical ossification in bronchial carcinoid. *Eur Resp J* 1990; 3:927-929.
- 18-Bensch KG, Gordon GB, Miller LR. Electron Microscopic and Biochemical Studies on the Carcinoid Tumor. *Cancer* 1965; 18:592-602.
- 19-Paladugu RR, Bemfield JR, Ross RK, Teplitz RL. The Bronchopulmonary Kulchitzky cell carcinomas. *Cancer* 1985; 55:1303-1311.
- 20-Bonato M, Cerati M, Pagani A, et al. Differential diagnostic patterns of lung neuroendocrine tumours. *Virchows Archiv A Pathol Anat* 1992; 420:201-211.
- 21-Suresh UR, Wilkes S, Hasleton PS. Prealbumin in the diagnosis of bronchopulmonary carcinoid tumours. *J Clin Pathol* 1991; 44: 573-575.

- 22-Ricci C, Patrassi N, Massa R, Mineo C, Benedetti-Valentini F. Carcinoid Syndrome in Bronchial Adenoma. *Am J Surg* 1973; 126: 671-677.
- 23-Adolph JMC, Kimmig HN, George P, Winkel K. Carcinoid Tumors: CT and I-131 meta-iodobenzylguanidine Scintigraphy. *Radiology* 1987; 164:199-203.
- 24-Rea F, Binda R, Spreafico G, et al. Bronchial Carcinoids: A Review of 60 Patients. *Ann Thorac Surg* 1989; 47:412-414.
- 25-Todd TR, Cooper JD, Weissberg D, Delarue NC, Pearson FG. Bronchial Carcinoid Tumors. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 1980; 79:532-536.
- 26-Grote TH, Macon WR, Davis B, Greco FA, Johnson DH. Atypical Carcinoid of the Lung: A Distinct Clinopathologic Entity. *Chest* 1988; 93:370-375.
- 27-Hurt R & Bates M. Carcinoid Tumours of the bronchus: a 33 year experience. *Thorax* 1984; 39:617-627.
- 28-Odell WD. Bronchial and Thymic Carcinoids and the Ectopic ACTH Syndrome. *Ann Thorac Surg* 1990; 50:5-11.
- 29-Scheithauer BW, Block B, Brazeau P. Ectopic Secretion of a Growth Hormone-Releasing Factor. *Am J Med* 1984; 76:605-616.
- 30-Merlier M, Cerrina J, Rojas-Miranda H. Carcinoid pulmonary tumors with endocrine manifestation. In: Martini N & Vogt-Mykoff I (ed.): *Thoracic Surgery: Frontiers and uncommon neoplasms*. C.V. Mosby; 1989; 258-262.
- 31-Melmon KL, Sjodersma A, Mason DT. Distinctive Clinical and Therapeutic Aspects of the Syndrome Associated with Bronchial Carcinoid Tumors. *Am J Med* 1965; 39:568-581.
- 32-Harpole DH, Feldman JM, Buchanan S, Young WG, Wolfe VG. Bronchial Carcinoid Tumors: A Retrospective Analysis of 126 Patients. *Ann Thorac Surg* 1992; 54:50-55.
- 33-Cohen RB, Toll GD, Castleman B. Bronchial Adenomas in Cushing's Syndrome. *Cancer* 1960; 13: 812-817.
- 34-Pass HJ, Doppman JL, Nieman L, et al. Management of the Ectopic ACTH Syndrome Due to Thoracic Carcinoid. *Ann Thorac Surg* 1990; 50:52-57.
- 35-Doppman JL, Pass HJ, Nieman L, et al. Detection of "ACTH-Producing" Bronchial Carcinoid Tumors: MR Imaging vs CT. *AJ R* 1991; 56:339-43.
- 36-Bertelsen S, Asted A, Lund C, et al. Bronchial Carcinoid Tumors. *Scand J Thor Cardiovasc Surg* 1985; 19:105-111.
- 37-Choplin RH, Kawamoto EH, Dyer RB, Geisinger KR, Mills SE, Pope TL. Atypical Carcinoid of the Lung: Radiographic Features. *AJ R* 1986; 146:665-668.
- 38-Torre M, Barberis M, Barbieri B, Bonacina E. Typical and atypical bronchial carcinoids. *Resp Med* 1989; 83:305-308.
- 39-Toledo J, Roca R, Anton JA, Martin NJL, Varela C, Yuste P. Conservative and bronchoplastic resection for bronchial carcinoid tumours. *Eur J Cardio Thorac Surg* 1989; 3:288-291.
- 40-Warren WH, Faber P, Gould VE. Neuroendocrine neoplasms of the lung. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 1989; 200:821-832.
- 41-Stamatis G, Freitag L, Greschuchna D. Limited and radical resection for tracheal and bronchopulmonary carcinoid tumours: Report on 227 cases. *Eur J Cardio-Thorac Surg* 1990; 4:527-533.
- 42-Ginsberg RJ, Shennib H, Paulson DL. *Bronchial Adenomas and Carcinoids*. In: W. W. C. General Thoracic Surgery (3rd ed). Philadelphia: Lea & Febiger, 1989; 875-889.
- 43-Wilkins EW, Grillo HC, Moncure AC, Scarnell JG. Changing Times in Surgical Management of Bronchopulmonary Carcinoid Tumors. *Ann Thorac Surg* 1984; 38: 339-344.
- 44-Doppman JL, Loughlin T, Miller DJ, et al. Identification of ACTH-producing Intra-thoracic Tumors by Measuring ACTH levels in Aspirated Specimens. *Radiology* 1987; 163:501-503.
- 45-Gordon DL, Shea JJ, Badrinath K, Fine M, Gujrati MA. Hyperdense Intracranial Metastatic Carcinoid Tumor. *Am J Med* 1990; 88:314-316.
- 46-Martin JK, Mørstel CC, Adson MA, Shutt AJ. Surgical Treatment of Functioning Metastatic Carcinoid Tumors. *Arch Surg* 1983; 118:537-542.
- 47-Attar S, Miller JE, Hankins J, et al. Bronchial Adenoma: A Review of 51 Patients. *Ann Thorac Surg* 1985; 40:126-132.

Referências Bibliográficas

Tuberculose de Mama:

Relato de Dois Casos Tratados Simultaneamente

Denise Duprat Neves (*)

RESUMO

A tuberculose pode acometer qualquer órgão, no entanto, existem poucos casos, aproximadamente 700 descritos na literatura, comprometendo a mama, sendo os relatos mais frequentes antes do surgimento dos antibióticos específicos. O atraso no reconhecimento e tratamento adequado pode ter como consequência a destruição da mama e a necessidade, muitas vezes, da mastectomia total.

Caso 1: Há 6 meses em investigação para mastite. Apresentava lesão ulcerada em mama esquerda associada a emagrecimento e dor torácica esquerda. Submetida à biópsia que mostrou mastite crônica granulomatosa compatível com tuberculose. PPD de 0 mm.

Caso 2: Há 4 meses com lesão eritematosa e nódulos em mama esquerda que posteriormente fistulizou e pequeno gânglio axilar. A mamografia foi classe II, evidenciando espessamento cutâneo areolar, desorganização do tecido glandular e 3 grandes imagens oblongas mais densas em quadrantes internos, sem calcificação. A punção evidenciou células inflamatórias e ausência de malignidade, cultura para BK positiva. PPD de 15 mm. Ambas as pacientes eram brancas, de 33 e 37 anos, do lar, negavam doença pulmonar prévia ou contato com tuberculose, apresentavam raio X simples de tórax normal, teste anti-HIV negativo. Responderam bem ao tratamento convencional, com regressão quase total das lesões já no segundo mês, e sem necessidade de intervenção cirúrgica. Optou-se por um tratamento prolongado, 2 RJP + 4 RI + 6 INH, e não houve evidência de recidiva, local ou à distância da doença até, pelo menos, 2 anos após a alta.

Palavras-chaves: tuberculose, mama, diagnóstico.

Key-words: tuberculosis, breast, diagnostic.

Pulmão RJ 1998; 7 (3): 238-240

Introdução

A tuberculose pode acometer qualquer órgão, já tendo sido descrita em diversas localizações; no entanto, apesar da incidência da doença ter apresentado uma queda após o surgimento de medidas terapêuticas eficazes, estas formas raras continuam existindo e podem, até mesmo, tornar-se mais comuns devido a disseminação da AIDS, quando é mais frequente o surgimento de formas extrapulmonares e atípicas. A tuberculose de mama foi descrita pela primeira vez em 1829, mas, até o momento, existem aproximadamente apenas 700 casos descritos na literatura (1,2), sendo estes mais frequentes antes do surgimento e uso dos antibióticos especí-

ficos. A tuberculose foi a causa de doença em apenas 0,025% dos casos de lesão em mama, tratada cirurgicamente na França (3), e representa menos do que 0,1% dos casos de tuberculose inscritos por um hospital do Qatar, num período de 11 anos (1). Esta não é uma doença tão entre outros, com variada prevalência de tuberculose e hábitos de vida, tornando difícil, assim, traçar um perfil e caracterizar a doença desta localização. A atual era de globalização, com frequentes migrações, pode contribuir para que a tuberculose de forma atípica surja em qualquer região.

Ambas as pacientes eram jovens, com menos de 40 anos, como descrito em outro levantamento onde

* Médica da Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro e Professora Assistente da UNI-RIO.

Endereço para correspondência: Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, Pneumologia, Rua Mariz e Barros 775, 2º 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.

a média de idade foi de 42,8 anos (8), mas já foi relatada em mulheres de 27 (5) a 89 anos (9). Predomina nas mulheres, mas já foi descrita em homens; jovens, entre 20 a 40 anos (1); múltiparas; com comprometimento unilateral, mas podendo existir como lesão bilateral (3); e mais freqüentemente como lesão secundária, associada ao comprometimento pulmonar, pleural ou de parede torácica (1). No entanto, a forma dita primária, que ocorre isoladamente como único sítio de lesão, foi a observada nestes 2 casos e em 10 dos 16 casos (62,5%) com relato recente na literatura, dificultando ainda mais a suspeita do diagnóstico.

Podemos sugerir que as pacientes apresentavam a forma isolada da doença, pois apesar de viverem numa cidade com alta prevalência de tuberculose, negavam contato prévio com doentes, não exibiam alteração pulmonar à radiologia simples do tórax e uma delas tinha, inclusive, PPD não reator, apesar de referir sintoma constitucional, e emagrecimento compatível com tuberculose. Embora outros testes de imunidade não tenham sido realizados, as pacientes não apresentavam sinais de comprometimento da imunidade e eram, ambas, HIV negativo no teste sorológico pelo ELISA. Pode-se prever um aumento de formas atípicas e disseminadas nos pacientes HIV+, principalmente naqueles em fase de doença. Mesmo assim, possivelmente pelo fato da mama apresentar uma resistência natural a tuberculose (1), esta permanece rara, e a mastite por esta etiologia só foi descrita em uma paciente HIV+, em 1992 (10).

Clinicamente a enfermidade se apresenta, geralmente, como uma protuberância, com ou sem ulceração, mas também é comum a presença de nódulo único ou múltiplos, ou a mastite difusa. Além da massa, podem estar presentes a dor, crisma, calor e alteração cutânea local, com ou sem aderência. Não é infreqüente a presença de comprometimento ganglionar axilar, podendo ocorrer em 1/3 dos casos (4) ou mais (8 de 14 casos, 57%, relatados no levantamento recente). Uma das nossas pacientes apresentava gânglio pequeno e, provavelmente, não presente na época da realização da mamografia, podendo ter aumentado após, enquanto aguardava o resultado da cultura para BK.

A evolução da lesão pode ser aguda ou subaguda, como nos abscessos piogênicos, e a etiologia tuberculosa deve ser suspeitada naqueles que não respondem aos antibióticos ou que apresentam recidiva precoce. Se existir pus, a possibilidade do exame direto (BAAR) para a tuberculose ser positivo é grande, no entanto, seu rendimento em aspirados

obtidos por punção fica abaixo dos 25% (8), tendo sido relatado rendimento em torno de 12 a 14% (4,11). A cultura para BK tem uma sensibilidade um pouco maior, mas o tempo necessário para o resultado é elevado. A realização da punção, com exame citológico do material, pode não ser de grande ajuda no diagnóstico de certeza da tuberculose, mas auxilia na exclusão de neoplasia como hipótese principal.

A mamografia é um exame fundamental na investigação do diagnóstico, pois, além do aspecto da lesão e da presença ou não de outras alterações, mostra a correta localização, auxiliando numa futura punção e/ou biópsia. Só é sugestiva de lesão inflamatória em 14% das pacientes com tuberculose de mama (4). Pacientes com lesões inflamatórias só apresentaram alterações em 63% das mamografias realizadas, sendo a lesão tipo massa a mais comum, presente em mais da metade dos casos, e não auxiliando no diagnóstico diferencial com neoplasia (12). O aumento de densidade assimétrica focal ou difusa foi descrito em 22% dos exames, enquanto que a distorção da arquitetura foi observada em 5% dos casos de lesões inflamatórias (12). A ultrassonografia pode ser útil nos casos de abscesso específico ou não, mostrando massa com eco no interior (12). Estes exames não permitem a diferenciação com o câncer, no entanto, a presença de gânglio denso associado ao espessamento difuso da pele, quando presentes, sugerem a possibilidade de neoplasia, doença mais amida observada, ou infecção não usual, como a tuberculose (12), e a biópsia se torna necessária para a definição da etiologia. As lesões espiculadas podem estar presentes tanto em lesões benignas quanto nas malignas e este aspecto não pode, portanto, ser conclusivo de nenhuma etiologia em especial, apesar de nas neoplasias existir com maior freqüência microcalcificações e imagens de massa com centro opaco (13). Sendo assim, apesar do aspecto inflamatório da tuberculose, mas, devido a sua evolução clínica subaguda ou crônica, a não melhora com antibióticos, a presença de gânglios, a dificuldade de diferenciação pelo aspecto ao exame por imagem, associada à preocupação com uma doença potencialmente letal e mais freqüente, como o câncer, é que as pacientes habitualmente são encaminhadas aos serviços de investigação de neoplasias para esclarecimento diagnóstico. A maioria dos relatos de casos é oriunda destes serviços. Colabora, ainda, para isto ocorrer, o fato da alta confirmação diagnóstica pelo exame histopatológico. Este é conclusivo de comprometimento pela tuberculose, evidenciando formação de granuloma caseoso característico em mais de 60%

dos casos, sendo relatado positividade em até 88% (12) e 91,6% (8), dependendo da amostra avaliada e do procedimento realizado para obtenção do material a ser examinado.

Outros diagnósticos podem ser pensados, como por exemplo, o fibroadenoma e a mastite fibrocística, e a possibilidade de não valorizar os achados e não acompanhar a evolução da lesão pode predispor a disseminação local da tuberculose, com possibilidade de destruição da mama e necessidade de cirurgia como complemento do tratamento. A Sarcoidose, outra doença granulomatosa e de diagnóstico diferencial histopatológico com a tuberculose nem sempre fácil, já foi descrita com envolvimento de mama. Ocorre em menos de 1% dos casos de sarcoidose e somente em 1/3 destes como manifestação principal. De 1921 a 1993 só tinham sido descritos 23 casos na literatura (14) e, geralmente, a lesão de mama estava associada ao comprometimento sistêmico da doença. Em 4 casos a doença co-existia com doença maligna (14), fato também já descrito com a tuberculose, em que uma paciente apresentava lesão em mama e gânglio compatível com câncer ductal e tuberculose (15).

A realização de cirurgia em pacientes com tuberculose de mama tem sido relatada em um número variável de 14 a 63% dos casos (4,8). A mastectomia simples foi indicada em 10% dos casos por não resposta ao tratamento e, em apenas 4%, por destruição da glândula nas pacientes avaliadas na Índia (4), em 11% numa avaliação incluindo 9 casos, também por comprometimento destrutivo (2). Em um relato no qual 63% (7 em 11 casos) foram a cirurgia, 58% das pacientes tinham, como forma de apresentação, o abscesso (8), podendo estar aí incluídos cirurgia co-adjuvante, como drenagem deste abscesso, mas sem a necessidade de mastectomia.

Nos casos descritos a evolução foi prolongada e com algumas características de inflamação, apesar da hipótese de neoplasia não poder ser descartada, e ambas terem sido encaminhadas para um serviço especializado para investigação diagnóstica. Apesar do tempo de evolução, e de já haver lesão em pele em um dos casos, a resposta à terapêutica clínica, esquema tríplex com rifampicina, isoniazida e pirazinamida, foi boa e não houve necessidade de tratamento cirúrgico complementar ou recidiva até dois anos após a alta. Esta é a evolução esperada e observada nos casos descritos na literatura mais recente, havendo apenas um caso de eritema endurecido que surgiu 6 anos após o tratamento para mastite tuberculosa (16).

Referências Bibliográficas

- 1-Alsoub H, Chacko K. Tuberculous mastitis: a rare disease. *Br J Clin Pract* 1996; 50(1):50-51.
- 2-Goksoy E, Duren M, Durgun V, Uygun N. Tuberculosis of the breast. *Eur J Surg* 1995; 161(7): 471-473.
- 3-Ducroz B, Nael LM, Gautier G, Monreal JM, Marquet M, Cloup N. Tuberculose mammaire bilaterale: un cas. *Revue de la littérature. J Gynecol Obstet Biol Reprod Paris* 1992; 21(5): 484-488 (resumo).
- 4-Shinde SR, Chandawarkar RY. Tuberculosis of the breast masquerading as carcinoma: a study of 100 patients. *World J Surg* 1995; 19(3): 379-381.
- 5-Estrin J, Bernstein M. Tuberculous mastitis. *South Med J* 1994; 87(11): 1151-1152.
- 6-Haagensen CD. Infection in the breast. In: *Diseases of the breast*, 2nd ed. Philadelphia: Saunders 1971; 335-336.
- 7-Hale JA, Peters GN, Cheek JH. Tuberculosis of the breast: rare but still existant. *Am J Surg* 1985; 150: 620-624.
- 8-Fukuoka K, Choh S, Hamada K, Yoneda T, Narita N. A case of tuberculosis of the breast-review of the literature published during the last 10 years in Japan. *Kekkaku* 1995; 70(2): 111-115 (resumo).
- 9-Benz D, Diener PA, Wurth R, Fehr P, Lorenz U. Tuberculosis of the breast. *Gynakol-Geburtshilfliche-Rundsch* 1993; 33(2): 107-110 (resumo).
- 10-Hartstein M, Leaf HL. Tuberculosis of the breast as a presenting manifestation of AIDS. *Clin Infect Dis* 1992; 15(4): 692-693.
- 11-Sharma PK, Babel AL, Yadav SS. Tuberculosis of breast (study of 7 cases). *J Postgrad Med* 1991; 37(1): 24-26.
- 12-Crowe DJ, Helvie-MA, Wilson TE. Breast infection. Mammographic and sonographic findings with clinical correlation. *Invest Radiol* 1995; 30(10): 582-587.
- 13-Franquet T, De Miguel C, Cozcolluela R, Donoso L. Spiculated lesions of the breast: mammographic-pathologic correlation. *Radiographics* 1993; 13(4): 841-852.
- 14-Donaldson BA, Polynice A, Oluwole S. Sarcoidosis of the breast: case report and chart review. *Am Surg* 1995; 61(9): 778-780.
- 15-Das DK, Mohil-RS, Kashyap V, Khan IU, Mandal AK, Gulati SM. Colloid carcinoma of the breast with concomitant metastasis and a tuberculous lesion in the axillary lymph nodes. A case report. *Acta Cytol* 1992; 36(3): 399-403.
- 16-Collins P, Clancy L, Barnes L. Erythema induratum (Bazin's disease). *Ir Med J* 1991; 84(3): 96-98.

Reparo Tardio de Ruptura de Brônquio Fonte Esquerdo Pós Traumatismo Torácico Fechado

Eduardo Haruo Saito (*), Cláudio Higa (**), Anderson Nassar Guimarães (***)
Rodolfo Acatuassu Nunes (****), David Nigri (*****), Marise Pitta (*****)

RESUMO

Os autores relatam um caso de ruptura de brônquio fonte esquerdo tratado cirurgicamente com sucesso, vinte e três dias após a contusão torácica.

ABSTRACT

The authors describe a case of traumatic rupture of the left-main bronchus successfully repaired, twenty three days after blunt trauma.

Palavras-chaves: Lesões de brônquios

Key-word: Bronchi-injuries

Pulmão RJ 1998; 7 (3): 241-244

M.O.S., 31 anos, masculino, branco, sofreu queda de motocicleta no dia 02/09/97 e foi atendido no setor de emergência de um hospital público da cidade do Rio de Janeiro. Neste hospital, foi constatado, após realização de telerradiografia de tórax, fraturas de arcos costais e hemopneumotórax à esquerda. O paciente foi submetido à drenagem torácica em selo d'água e evoluiu com expansão total do pulmão esquerdo, tendo alta no 7º dia de internação.

O paciente evoluiu com dor torácica principalmente em hemitórax esquerdo, e no 15º dia após o acidente, a telerradiografia de tórax evidenciou velamento de todo o hemitórax esquerdo com diminuição dos espaços intercostais, sugerindo atelectasia de todo este pulmão (Foto 1). A tomografia computadorizada helicoidal e ressonância magnética do tórax demonstraram esta atelectasia e oclusão total de

brônquio fonte esquerdo (Fotos 2, 3). A broncôfibroscopia confirmou estenose total da luz do brônquio fonte esquerdo situada a 2 cm da carina principal.

A cirurgia foi realizada no dia 09/10/97 e o paciente foi submetido a uma anestesia geral com utilização de um tubo endotraqueal direito de dupla luz. Realizou-se uma toracotomia postero-lateral esquerda com abertura ao nível do 5º espaço intercostal, e se constatou um pulmão esquerdo atelectasiado, mas com bom aspecto. Havia algumas frouxas aderências entre o pulmão e a parede torácica. A exploração do hilo revelou integridade dos vasos pulmonares e a dissecação do brônquio fonte esquerdo foi muito dificultada pela presença de aderências e fibrose dos tecidos circunvizinhos. Uma vez individualizado o brônquio fonte, foi possível localizar a área estenosada que se iniciava a 2,0cm da carina prin-

* Médico da Cirurgia Torácica do HUPE-UERJ e do IDT-UFRJ. Mestrado - Cirurgia Torácica - FM-UFRJ.

** 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.

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

**** Professor Adjunto, em Cirurgia FCM-UERJ. Doutorad. em Cirurgia Torácica - FM-UFRJ.

***** Médicos do Instituto do Pulmão - RJ.

Endereço p/Correspondência: Dr. Eduardo Haruo Saito - R. Tiradentes, 200/403. Cep:24210-510, Ingá, Niterói-RJ. Tel.: (021) 719-0253
Artigo recebido para publicação no dia 21/08/1998 e aceito no dia 31/08/1998, após revisão.



Foto 1- Telerradiografia de tórax PA, 15º dia após o acidente.

cipal e se estendia por 1,0cm, até próximo a bifurcação dos lobos superior e inferior. Realizou-se a ressecção de todo o segmento estenosado, com aspiração dos orifícios dos lobos superiores e inferiores, com uma sonda de Levine 10 Fr., com saída de secreção mucóide clara. A anastomose foi feita com pontos simples de fio prolene 4-0, intercalados com fio de vicryl 4-0, com o cuidado de deixar os nós voltados para fora da luz do brônquio (Foto 4). Esta anastomose ficou bem próxima da divisão dos lobos superior e inferior. Uma vez terminada a reaproximação dos cotos brônquicos, iniciou-se a ventilação também para este lado e se constatou a reexpansão pulmonar. A anastomose foi testada colocando soro fisiológico no interior da cavidade pleural e, realizando a ventilação deste pulmão, se constatou ausência de fuga aérea (manobra do borracheiro). Optou-se por realizar um reforço da anastomose envolvendo-a com um segmento de musculatura intercostal pediculado e sem periósteo.

A broncofibroscopia realizada no pós-operatório imediato demonstrou certa estenose por edema dos orifícios segmentares do lobo superior esquerdo (Foto

5). Foi instituído no pós-operatório corticoterapia com hidrocortisona 400mg/dia. A telerradiografia de tórax do primeiro dia pós-operatório já evidenciava expansão total do pulmão esquerdo (Foto 6). Uma nova broncofibroscopia foi realizada com 48 horas de pós-operatório, e já evidenciava diminuição do edema ao nível da anastomose (Foto 7).

Teve alta hospitalar no 10º dia de pós-operatório com expansão completa do pulmão esquerdo. No acompanhamento ambulatorial se encontra assintomático.

Comentários

A ruptura brônquica por traumatismo torácico fechado foi pela primeira vez descrita por Webb em 1848. Sanger, em 1945, descreveu dois casos de correção cirúrgica de ruptura de brônquio principal. Griffith, em 1948, descreveu o primeiro caso de tratamento de ruptura tardia de brônquio oito meses após o acidente, onde se realizou a ressecção do segmento estenosado e a anastomose brônquica. Neste mesmo caso, tentou-se as dilatações antes da cirurgia sem sucesso (1,2).

Os casos mais notáveis de tratamento com sucesso de ruptura tardia de brônquio foram relatados por Sanson e Evans, em 1955, e Mahaffey e cols., em 1956, com 15 e 11 anos após o trauma, respectivamente (2).

As lesões traqueobrônquicas provocadas por ferimentos penetrantes permitem um diagnóstico precoce e relativamente fácil, ao contrário das dificuldades encontradas quando a lesão é causada por trauma fechado (3).

Em uma revisão de 183 casos de ruptura traqueobrônquica por trauma fechado, publicados na literatura, em língua inglesa, de 1970 à 1990, feita por Symbas e cols., encontrou-se: 7 casos (4%) de

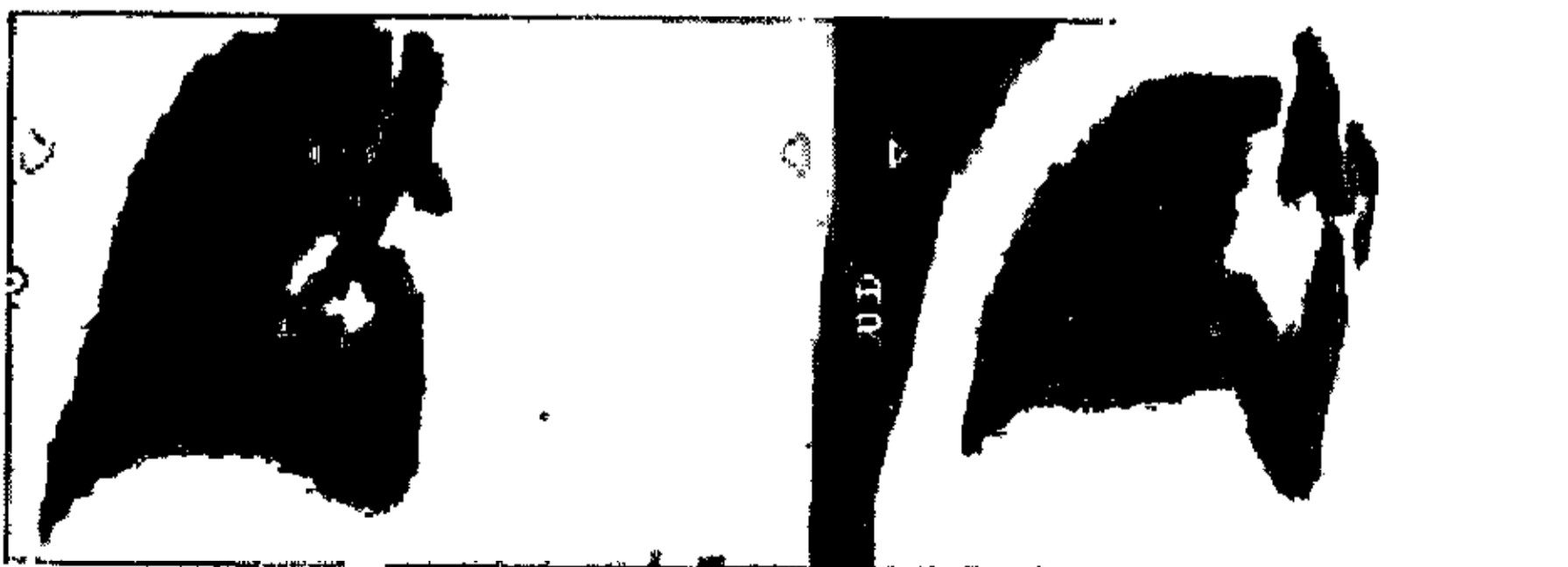


Foto 2 - Tomografia de tórax helicoidal, demonstrando a estenose de brônquio fonte esquerdo e a atelectasia.



Foto 3 – Ressonância magnética do tórax, demonstrando o pulmão esquerdo atelectasiado e a estenose do brônquio.

ruptura de traquéia cervical, 22 (12%) de traquéia torácica, 47 (25%) de brônquio principal direito, 31 (17%) de brônquio principal esquerdo e 29 (16%) de brônquios lobares (4).

As rupturas de brônquios cujo diagnóstico não se faz de imediato tendem a evoluir com formação de tecido de granulação com estenose, que pode ser total ou parcial. Nos casos de estenose parcial do brônquio, as infecções de repetição são frequentes, com seqüelas pulmonares. Quando ocorre secção completa do brônquio com estenose total, há um preenchimento da luz brônquica por muco e absorção gradativa do ar com atelectasia pulmonar, que geralmente não infecta e pode se manter preservado em boas condições por longo período, uma vez que haja integridade da sua vascularização (2,5).

Os sinais e sintomas que podem acompanhar os pacientes com ruptura traqueobrônquica são: dispnéia, enfisema subcutâneo, hemoptóicos ou hemoptise, e pneumotórax ou hemopneumotórax. O pneumomediastino e o enfisema cervical são os mais sensíveis achados na telerradiografia de tórax que falam a favor de rupturas traqueobrônquicas, sendo que, estes achados, sem a presença de pneumotórax estão mais comumente associados com ruptura traqueal e, com a sua presença, estão mais associados à ruptura brônquica (4,6 e 8).

Com relação aos outros exames complementares, a broncoscopia se destaca como o método diagnóstico principal e ela deve ser sempre indicada em todas as situações em que se suspeita de lesão da árvore traqueobrônquica com uma redução da morbidade e mortalidade que estão relacionadas com o diagnóstico tardio dessas lesões (3,4,5,7).

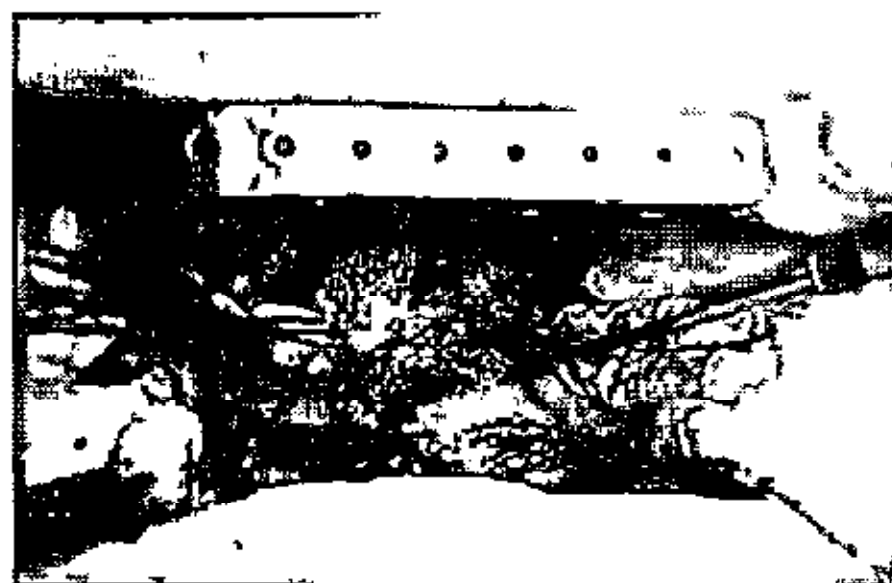


Foto 4 – Anastomose brônquica, após a ressecção da estenose.

A broncografia, a tomografia computadorizada convencional ou helicoidal e a ressonância magnética, são também úteis para avaliar a extensão e a localização da estenose nos casos de diagnóstico tardio da ruptura brônquica, podendo auxiliar na avaliação do parênquima pulmonar distal (ver presença de fibrose e bronquiectasias, por exemplo). Esta avaliação é muito importante na decisão entre a ressecção e a reanastomose (8).

Alguns cirurgiões utilizaram a cirurgia torácica vídeo-assistida (CTVA) para a confirmação de lesões traqueais, e observaram que este novo método não conseguiu melhorar o diagnóstico, não superando uma boa avaliação broncoscópica (1).

Apesar de haver todos estes exames complementares para concluir o diagnóstico de lesão traqueobrônquica, eles só têm a devida importância quando existe pelo menos a suspeita. Devido a falta de achados específicos nos sinais e sintomas, o di-

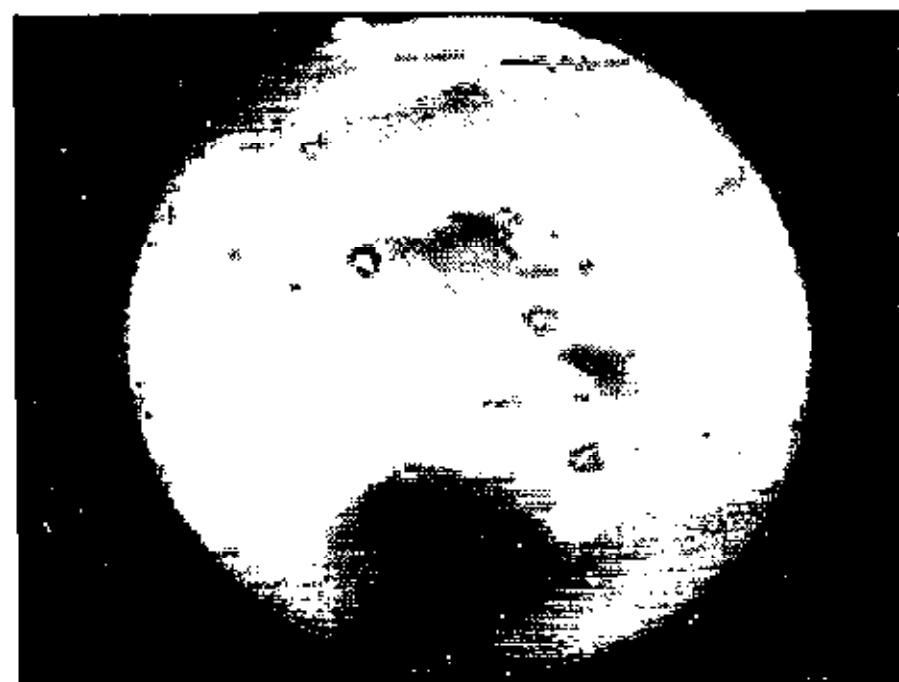


Foto 5 – Broncoscopia no pós-operatório imediato, demonstrando certo edema dos orifícios segmentares do lobo superior esquerdo.

agnóstico de lesão traqueobrônquica muitas vezes é tardio, chegando a 25% ou até a 68% dos casos. Geralmente, o que ocorre nestes casos é que o tecido peribrônquico nestas lesões se mantém intacto o suficiente para permitir a expansão do parênquima pulmonar, e a formação de tecido de granulação se faz em 2 a 6 semanas, levando a graus variáveis de estenose (6).

A abordagem para uma correção cirúrgica de uma lesão aguda ou crônica, dependerá da sua precisa localização. As torcotomias direita são indicadas para as lesões das traquéias intratorácicas, brônquio principal direito e segmento proximal do brônquio principal esquerdo (8).

Podemos nos deparar com vários tipos de lesões, como lineares ou complexas, inclusive, com perda de parte da parede de traquéia e brônquio.

As suturas destas lesões traqueais ou brônquicas podem ser realizadas com pontos separados de fios inabsorvíveis (prolene 4-0 ou 5-0, aço 5-0) ou fios absorvíveis (daxon ou vicryl 3-0s ou 4-0), com vários relatos de sucesso utilizando tanto um como o outro, e os nós destes pontos são sempre deixados para fora da luz (4,6,7,9). Alguns cirurgiões utilizam a sutura contínua nas rupturas longitudinais (4). Muitos também concordam em sempre que possível proteger as suturas com retalhos de pleura, ou músculo intercostal sem periósteo, ou pericárdio, ou gordura pericárdica, objetivando prevenir as fístulas (3,4,7,9,10). Nos casos onde exista perda de parte da parede traqueobrônquica, ou quando se suspeita que a sutura vai ficar com muita tensão, é recomendá-

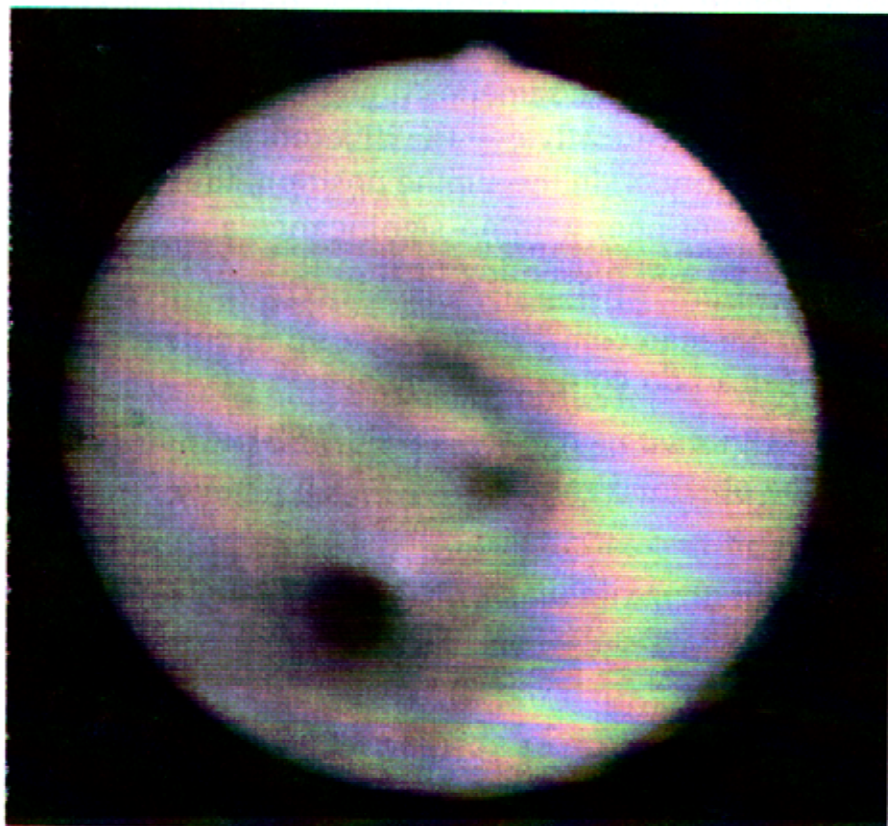


Foto 7 – Broncoscopia no 2º dia de pós-operatório, com melhora do edema dos orifícios segmentares do lobo superior esquerdo.

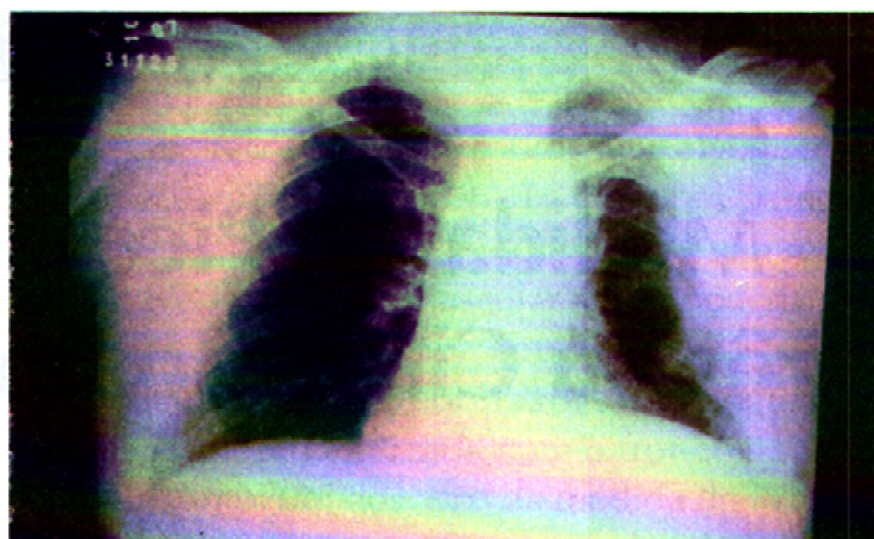


Foto 6 – Telerradiografia de tórax PA, 1º dia de pós-operatório.

vel, também, a utilização de um destes tecidos para a reconstrução (9,10).

Nas lesões diagnosticadas tardiamente, o segmento estenosado é completamente ressecado, os brônquios distais são aspirados e se faz a anastomose término-terminal. Quando temos um segmento extenso de estenose ou a presença de destruição ou infecção severa do parênquima pulmonar, ou ainda, uma ruptura situada em pequenos brônquios, a ressecção pulmonar se faz necessária (6).

Referências Bibliográficas

- 1-Lee RB. Traumatic Injury of the Cervicothoracic Trachea and Major Bronchi. In: Ferguson MK. Trauma of the Chest. Chest Surgery Clinics of North America, Philadelphia: W. B. Saunders, 1997 May; 7(2): 285-304.
- 2-Mahaffey DE, Creech O, Boren IG. Traumatic Rupture of the Left-Main Bronchus Successfully Repaired Eleven Years after Injury. J Thoracic Surg 1955; 32(3): 312-331.
- 3-Marsico GA, Montessi J, Vieira JP. Trauma de Traquéia e Grandes Brônquios. JBM 1995; 68(5): 147-158.
- 4-Symbas PN, Justicz AG, Ricketts RR. Rupture of the Airways From Blunt Trauma: Treatment of Complex Injuries. Ann Thorac Surg 1992; 54: 177-183.
- 5-Hood RM, Sloan HE. Injuries of the Trachea and Major Bronchi. J Thoracic and Cardiovasc Surg 1959; 38(4): 458-480.
- 6-Taskinen SO, Salo JÁ, Halttunen PE, et al. Tracheobronchial Rupture due to Blunt Chest Trauma: A Follow-up Study. Ann Thorac Surg 1989; 48: 846-849.
- 7-Baumgartner F, Sheppard B, Virgilio C, et al. Trachea and Main Bronchial Disruptions After Blunt Chest Trauma: Presentation and Management. Ann Thorac Surg 1990; 50:569-574.
- 8-Guest JL, Anderson JN. Major Airway Injury in Closed Chest Trauma. Chest 1977; 72: 63-66.
- 9-Rosbach MM, Johnson SB, Gomez MA, et al. Management of Major Tracheobronchial Injuries: A 28-Year Experience. Ann Thorac Surg 1998; 65:182-186.
- 10-Crouch RD, Nelson LE, Hawley PC, et al. Onlay Patch Repair of Tracheobronchial Rupture. Ann Thorac Surg 1997; 64:1158-1160.

máxima, a partir do ponto de inflação pulmonar máxima (5). Assim, o termo PFE também se aplica a outras medidas do fluxo máximo, obtidas por equipamentos diferentes, o que implica em valores diferentes para o mesmo parâmetro. A medida pelo pneumotacógrafo é direta, de fluxo, entretanto, é dependente da frequência da leitura do sinal; enquanto aquela aferida por espirógrafos é dependente da derivação do sinal, sendo ambas influenciadas por filtros. Ao mesmo tempo, a medida do PFE, obtida pelo PFM, é mais simples e mais prática e, provavelmente, satisfatória para a maior parte das necessidades de medidas rápidas, podendo refletir mudanças agudas mais consistentemente que o VEF₁ (6). A dependência do esforço dá à medida do PFE um outro uso, como índice para avaliar a colaboração do examinando, na fase precoce da expiração, já que seu valor correlaciona-se bem com a pressão transpulmonar máxima (7).

Do mesmo modo que outros instrumentos, a calibração do aparelho usado para a medida é fator importante no resultado final. O instrumento de medida deve ser calibrado por um aparelho capaz de gerar fluxos acurados entre 0 e 900 l/min, e fatores corretivos que considerem a altitude devem ser considerados (8,9,10). Os PFM portáteis devem ser robustos e fáceis de conservar. Devem ser usados e guardados em ambientes com temperatura entre 15 e 30° C, já que a temperatura influencia a densidade gasosa e, conseqüentemente, a leitura do teste. Seu desempenho deve acompanhar suas especificações durante toda a sua vida útil. A leitura na escala deve acompanhar linearmente o fluxo gerado pelo sistema de calibração. Os PFM devem ser capazes de registrar valores numa faixa de 60 a 800 l/min, e a escala deve ser graduada com intervalos de 10 l/min para permitir estimativas de 5 l/min.

É fundamental acompanhar atentamente a execução do teste. Se o paciente está fazendo a medida pela primeira vez, deve ser orientado sobre a finalidade do exame e assistir a uma demonstração prévia de como executá-lo. A seguir, deve fazer, pelo menos, duas manobras de medida como treinamento prévio. Deve estar descansado antes de realizar a medida. O teste é melhor feito na posição sentada, e o pescoço não pode estar flexionado. Após uma inspiração máxima, seguida por uma pausa de até 2 segundos, em capacidade pulmonar total (CPT), sopra-se o mais forte possível, com os lábios firmemente aderidos ao bocal do aparelho. Diferentemente da manobra de medida

da capacidade vital forçada (CVF), o sopro não precisa durar mais de um segundo; dentaduras não precisam ser removidas, a não ser que estejam mal fixadas. Valores surpreendentemente altos podem ser causados por descompressão explosiva durante a expiração forçada, devido tanto à abertura súbita de uma glote previamente fechada, como à retirada da língua que previamente estava obstruindo a peça bucal, ou por tosse dentro do PFM. Por essas razões, é importante a observação próxima da manobra de exame, prestando atenção a esses pontos e à maneira correta de segurar o aparelho. Se o teste provocar tosse, os resultados só devem ser rejeitados se a tosse ocorrer no início do sopro, ou se interferir com a inspiração máxima. Medidas posteriores podem ser desnecessárias se a manobra por si só induzir ou potencializar a limitação ao fluxo aéreo (11,12). Essa circunstância pode ser suspeitada se há queda progressiva nas leituras sucessivas.

O maior de 3 ou de 5 sopros bem conduzidos é registrado. Por razões práticas, se os dois maiores valores obtidos numa seqüência têm mais de 40 l/min de diferença, quando o paciente faz as medidas por conta própria, recomenda-se fazer mais duas medidas para melhor avaliação da concordância. 95% das pessoas normais e portadores de doenças pulmonares podem reproduzir as medidas com PFM numa faixa de até 40 l/min de diferença; 90% pode fazê-lo numa faixa de 30 l/min, com 3 sopros sucessivos e tecnicamente aceitáveis (13).

Fatores fisiológicos e fisiopatológicos podem afetar o PFE (quadro 1). Em pessoas normais, o valor do PFE é influenciado pela: 1) área transversa das vias aéreas, ou seja, dimensão dessas vias, intra e extratorácicas, inversamente relacionada à resistência ao fluxo aéreo. A dimensão é influenciada pelo desenvolvimento orgânico, pelas propriedades elásticas das vias aéreas e pela elasticidade pulmonar ou complacência, geradora da pressão transbrônquica. Ambos, o diâmetro da via aérea e a complacência, são influenciados pela extensão/flexão do pescoço (14)? O tempo de pausa entre a inspiração máxima e a expiração forçada também é um fator capaz de alterar o valor obtido. O relaxamento dos elementos visco-elásticos pulmonares é dependente do tempo; dessa forma, o valor da medida do PFE imediatamente após a distensão máxima do pulmão é maior do que aquele feito após uma pausa prolongada em capacidade pulmonar total (15,16). 2) Força gerada pela musculatura expiratória, em intensidade e rapidez;

portanto, pela velocidade com que a pressão alveolar máxima é atingida. Tanto a força gerada pela musculatura expiratória, principalmente a abdominal, dependente da relação força/comprimento da fibra muscular, que varia com o grau de inflação pulmonar, como a velocidade com a qual a pressão alveolar máxima é atingida, que depende das propriedades musculares de força e velocidade (17), podem influenciar o valor do PFE. 3) Volume pulmonar. O fluxo expiratório é a razão entre o volume eliminado e o tempo de eliminação; assim, habitualmente, em razão do desenvolvimento orgânico, grandes volumes produzem altos fluxos. Há, também, certa proporcionalidade inversa, a perda de volume acarreta redução do fluxo. Esta relação não é linear, uma vez que o desenvolvimento brônquico e pulmonar se faz em épocas diferentes e são diversos os mecanismos de perda volumétrica. Em processos restritivos, devidos à doença intersticial pulmonar, o efeito da perda de volume no PFE pode ser suprimido pelo aumento da pressão de recolhimento elástico pulmonar. Em pessoas com intensa obstrução brônquica, o valor do PFE pode ser influenciado pelo ar vindo das vias aéreas em processo de colapsamento, conjugando-o ao que vem das outras áreas pulmonares, o que aumenta o volume expirado, subestimando o grau da obstrução brônquica (18,19). Portanto, variações do PFE podem ocorrer por diversos mecanismos, de difícil identificação pelo próprio teste.

Um valor único de PFE é de uso limitado, embora, em algumas oportunidades, seja suficiente para excluir a presença de limitação ao fluxo aéreo no momento do exame. Seu maior valor está nas medidas seqüenciais, monitorando a evolução de uma doença e os efeitos de um tratamento. O

índice mais valioso para comparação é o maior valor já obtido pelo indivíduo em suas condições ideais. Esse parâmetro é superior ao uso de valores teóricos para comparação com o obtido. No caso de asmáticos, o melhor valor pessoal (MVP) deve ser definido durante um período de remissão de sintomas ou quando em uso do esquema terapêutico máximo. Como o declínio do PFE com a idade é pequeno, em adultos normais, o MVP permanece válido por pelo menos 5 anos, depois de definido. Entre adolescentes e adultos jovens, entretanto, o valor do PFE aumenta com o crescimento, e a validade do MVP passa a ser de 6 meses (referência).

A variabilidade do valor do PFE é uma característica da asma (20). Medidas seriadas do PFE podem ser úteis para confirmar o diagnóstico de asma; para definir "gatilhos" desencadeadores de sintomas asmáticos; para definir fatores de risco em medicina ocupacional; para avaliar a efetividade do tratamento em asmáticos mal controlados, especialmente os que apresentam o "morning dip" (piora aguda durante a noite ou ao acordar). Geralmente, os valores do PFE tendem a ser menores durante a noite e ao acordar e alcançam seus melhores níveis entre meio-dia e o entardecer. Para uso diagnóstico ou no monitoramento, a variabilidade deve ser expressa como um índice, cuja amplitude (diferença entre o maior e o menor valor) é dividida pela média de todas as medidas registradas durante o dia. Uma média inicialmente baixa, excessiva variabilidade, ou ambos, pode mudar para médias mais elevadas ou menor variabilidade, à medida em que a asma melhora; o contrário pode ocorrer significando piora da doença.

A medida do PFE tem particular importância no monitoramento de asmáticos. A subjetividade dos sin-

Quadro 1 - Alguns fatores que afetam o PFE

Fatores fisiológicos	
•	Dimensões das vias aéreas intra e extratorácicas,
•	Propriedades elásticas das vias aéreas,
•	Recolhimento elástico pulmonar,
•	Resistência das vias aéreas,
•	Modo como o volume pulmonar máximo é atingido pré-manobra de medida do PFE,
•	Força gerada pela musculatura expiratória,
•	Velocidade com que a pressão alveolar máxima é atingida,
•	Volume pulmonar.
Fatores fisiopatológicos	
•	Obstrução das vias aéreas,
•	Alteração do sistema neural/muscular,
•	Redução do volume pulmonar.

tomas, principalmente a dispnéia, faz da medida objetiva da obstrução aérea uma necessidade para a avaliação acurada das condições ventilatórias do asmático (21,22,23,24). A presença de sibilos está associada a valores significativamente reduzidos de PFE (25). Num estudo (26), no qual 45 asmáticos foram avaliados, a dispnéia era inversamente proporcional ao VEF₁ e, embora houvesse correlação linear próxima entre os dois parâmetros, observou-se significativa variabilidade na gravidade referida da dispnéia para qualquer grau de obstrução. Além disso, a capacidade de detectar a dispnéia era inversamente proporcional à hiper-responsividade brônquica (HRB), expressa pelo teste de provocação brônquica. Em outro estudo(27), observou-se que não havia qualquer sintoma e o exame físico era totalmente normal quando a função pulmonar atingia valores iguais a 60-70% do predito. Opressão torácica subesternal foi o único sintoma objetivo que consistentemente identificava as pessoas com disfunção ventilatória severa.

Sob a óptica do asmático, o uso do PFE pode ser relacionado à progressão da doença e aos resultados definidos para o tratamento. No manejo domiciliar da terapêutica, a detecção e o tratamento precoces da broncoconstrição, especialmente em pacientes assintomáticos; a fundamentação na tomada de decisões com base em critérios objetivos (incluindo a de ir para o Pronto-Socorro); a capacidade de monitorar sua HRB medindo a variação circadiana de seu PFE; e a melhora da comunicação médico-paciente usando as medidas do PFE como base da interação são vantagens importantes associadas ao uso da medida regular do PFE. Finalmente, tratar asma é também modificar comportamento, o PFE pode ser usado como indicador objetivo das vantagens em realizar as mudanças prescritas, reforçando a relação médico-paciente.

Casuística e métodos

O desenho do presente estudo visava: 1) avaliar se havia diferença estatisticamente significativa nos valores máximos de PFE obtidos com 3 ou 5 sopros; 2) verificar se a realização do teste em posição supina e deitada trazia diferença significa-

tiva no resultado final e, caso essa diferença existisse, se era previsível; e 3) avaliar as possíveis diferenças obtidas fazendo o teste com 3 diferentes PFM's.

Com esses objetivos, 24 pessoas (13 homens e 11 mulheres), com idade média de 34 anos (17-57 anos); altura média de 1,70m (1,50 - 1,89m); 21 caucasianos e 3 mestiços de raça negra; 15 fumantes; sem doença pulmonar clinicamente suspeitável, foram examinados. Todos foram previamente esclarecidos sobre os objetivos do desenvolvimento do estudo e treinados e aferidos na técnica de medir o PFE com os três instrumentos utilizados. Os PFM's utilizados foram das marcas mini-Wright®, Vitalograph® e Assess®. Todas as possíveis seqüências, considerando o PFM e as posições supina e deitada foram definidas, e os indivíduos testados eram randomicamente alocados em cada uma delas. Todas as medidas foram feitas de forma sucessiva na mesma oportunidade. Na análise dos dados, 1) o maior valor de PFE obtido com os 3 primeiros sopros foi comparado com a maior das cinco medidas; 2) diferenças de até 20% entre os valores obtidos não foram consideradas.

Resultados

O quadro 2 resume os resultados encontrados, através da faixa e da média dos valores obtidos com os testes. A análise destes dados permitiu constatar que as diferenças entre os valores máximos obtidos com 3 ou 5 sopros foram desprovidas de significado clínico, em média inferiores a 3%. Em apenas 2 ocasiões (2/72), a diferença individual foi superior a 10%, sendo inferior a 50 l/min. Considerando o melhor valor obtido de 3 sopros, os valores obtidos na posição sentada foram, em média, maiores que os obtidos na posição deitada, menos de 5%; contudo, houve maior variabilidade e os resultados não devem ser intercambiáveis, devendo-se sempre referir a posição de realização do teste. Os resultados individuais variaram, tendo como referência a posição supina, de +90ml (19%) a -130ml (26%); o que não se alterou com valores obtidos de uma série de 5 sopros, +90ml (19%) e -160ml (31%). Finalmente, comparando os valores obtidos com os três PFM's, pode-se constatar que os valores obtidos com

Quadro 2 - Valores mínimo, máximo e média, obtidos com três diferentes PFM's nas posição sentada e deitada.

PFM	3S Sentada	5S Sentada	3S Deitada	5S Deitada
Assess	320 - 650 (548)	320 - 650 (557)	280 - 650 (516)	290 - 650 (535)
Mini Wright	280 - 640 (501)	310 - 650 (514)	270 - 630 (489)	270 - 630 (494)
Vitalograph	270 - 630 (474)	270 - 630 (483)	340 - 600 (456)	340 - 670 (474)

o modelo Assess® foram sempre maiores, a diferença entre eles situou-se entre 12,9 e 15,6%, o que mostra que o aparelho influencia o teste.

Discussão

PFMs portáteis e baratos foram introduzidos na prática clínica a partir de 1976, primariamente para uso individual, domiciliar e no manejo da asma (28). Com esse objetivo, o atributo mais importante do PFM é a consistência das medidas. Para a acurácia, os aparelhos deveriam correlacionar-se intimamente com algum padrão definido. O primeiro padrão escolhido foi o Wright PFM, que foi introduzido em 1959 (29=4). Desde então, os diversos modelos foram desenhados de modo a correlacionar-se com aquele padrão. Com a disseminação de seu uso, diferentes modelos de PFMs passaram a ser usados, em grande número de pacientes, e o mesmo indivíduo pode ser avaliado por diferentes instrumentos, em momentos distintos. Assim, a consistência entre instrumentos tornou-se tão importante quanto as considerações intra-instrumento. A verdadeira variação entre os diferentes aparelhos é de difícil determinação e não pode ser precisamente avaliada por esforços repetidos, o que limita a utilização dos valores agora apresentados. Contudo, já está demonstrado que os PFM portáteis têm alto grau de reprodutibilidade interna. Em estudo utilizando um sistema computadorizado de medida, as leituras foram iguais, ou seja, diferenças na faixa dos 5 l/min. Os limites de confiança da medida (95%) usando um mini-Wright PFM foram de $\pm 8,5$ l/min; Vitalograph ($\pm 7,9$ l/min) e Ferrari ($\pm 6,4$ l/min). Nesse estudo, também a influência da angulação do aparelho no momento da medida (horizontal x 45°) foi investigada e a conclusão foi de que não provocava diferenças na medida (30). Em estudos realizados para determinar diferenças entre as medidas com diferentes PFMs (31,32,33,34), o mini-Wright PFM mostrou uma tendência a registrar valores superiores aos obtidos com o Wright PFM padrão (35).

Conclusões

Deve-se procurar utilizar sempre o mesmo aparelho, já que o principal atributo do PFM é a sua reprodutibilidade; assim como, assinalar a posição do paciente no momento do teste. O impacto de utilizar o maior de 3 ou 5 sopros é pequeno e desprovido de significado clínico, em indivíduos treinados e estimulados para a execução de um bom teste.

Referências Bibliográficas

- 1-Orehek J, Beaupré A, Badier M, Nicoli MM, Delpierre S. Perception of airway tone by asthmatic subjects. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1982; 18: 601-7.
- 2-Burdon JG, Juniper EF, Killian KJ, Hargreave FE, Campbell EJ. The perception of breathlessness in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 825-8.
- 3-Pratter MR, Hingston DM, Irwin RS. Diagnosis of bronchial asthma by clinical evaluation. An unreliable method. *Chest* 1983; 84: 42-7.
- 4-Wright BM, McKerrow CB. Maximum forced expiratory flow rate as a measure of ventilatory capacity. With a description of a new portable instrument for measuring it. *Br Med J* 1959; (2) Nov 21: 1041-7.
- 5-Quanjer PH, Lebowitz MD, Gregg I, Miller MR, Pedersen OF. Peak expiratory flow: conclusions and recommendations of a Working Party of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1997; 10: Suppl 24: 2s-8s.
- 6-Mitchell DM, Gildeh P, Dimond AH, Collins JV. Value of serial peak expiratory flows measurements in assessing treatment response in chronic airflow limitations. *Thorax* 1986; 41: 606-10.
- 7-Krowka MJ, Enright PL, Rodart J, Hyatt RE. Effect of effort on measurement of forced expiratory volume in one second. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 829-33.
- 8-Pedersen OF, Naera N, Lyager S, Hillberg C, Larsen L. A device for evaluation of flow recording equipment. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1983; 19: 515-20.
- 9-Thomas PS, Harding RM, Milledge JS. Peak expiratory flow at altitude. *Thorax* 1990; 45: 620-2.
- 10-Pedersen OF, Miller MR, Sigsgaard T, Tidley M, Harding RM. Portable peak flow meters: physical characteristics, influence of temperature, altitude and humidity. *Eur Respir J* 1994; 7: 991-7.
- 11-Gimeno F, Berg WC, Sluiter HJ, Tammeling GJ. Spirometry-induced bronchial obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1972; 105: 68-74.
- 12-Gayraud P, Orehek J, Grimaud C, Charpin J. Bronchoconstrictor effect of a deep inspiration in patients with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1975; 111: 443-9.
- 13-Pedersen OF, Rasmussen TR, Omland O, Sigsgaard T, Quanjer PH, Miller MR. Peak expiratory flow and the resistance of the mini-Wright peak flow meter. *Eur Respir J* 1996; 9: 828-33.
- 14-Melissinos CG, Mead J. Maximal expiratory flow changes induced by longitudinal tension on trachea in normal subjects. *J Appl Physiol: Respir Environ Exercise Physiol* 1977; 43: 537-44.

- 15-D'Angelo E, Prandi E, Marazzini L, Milic-Emili J. Dependence of maximal flow-volume curve on time course of preceding inspiration in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1581-6.
- 16-Kano S, Burton DL, Lanteri CJ, Sly PD. Determination of peak expiratory flow. *Eur Respir J* 1993; 6: 1347-52.
- 17-Potter WA, Olafson S, Hyatt RE. Ventilatory mechanics and expiratory flow-limitation during exercise in patients with obstructive lung disease. *J Clin Invest* 1971; 50: 910-8.
- 18-Tammeling GJ, Berg WC, Sluiter HJ. Estimation of the extrathoracic collapse of the intrathoracic airways: a comparative study of the value of forced spiograms and flow curves in health and in obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1969; 93: 238-50.
- 19-Knudson RH, Mead J, Knudson DE. Contribution of airway collapse to supramaximal expiratory flows. *J Appl Physiol* 1974; 36: 643-7.
- 20-Brand PLP, DeGooijer A, Postma DS. Changes in peak expiratory flow in healthy subjects and in patients with obstructive lung disease. *Eur Respir J* 1997; 10: Suppl 24, 69s-71s.
- 21-Ferguson AC. Persisting airway obstruction in asymptomatic children with asthma with normal peak flow rates. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 19-22.
- 22-Bennett E, Jayson MIV, Rubenstein, et cols. The ability of man to detect added non-elastic loads to breathing. *Clin Sci* 1962; 23: 155-62.
- 23-Rubinfeld AR, Pain MCF. Perception of asthma. *Lancet* 1976; 1: 882-4.
- 24-Shim CS, Williams MH. Evaluation of the severity of asthma: patients versus physicians. *Am J Med* 1980; 68: 11-3.
- 25-Shim CS, Williams MH. Relationship of wheezing to the severity of obstruction in asthma. *Arch Intern Med* 1983; 143: 890-2.
- 26-Burdon JGW, Juniper EF, Killian KJ, Hargreave FE, Campbell EJM. The perception of breathlessness in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 825-8.
- 27-McFadden ER. An analysis of exercise as a stimulus for production of airway obstruction. *Lung* 1981; 159: 3-11.
- 28-McNaughton JP. Portable peak flow meters. *Eur Respir J* 1997; 9 Suppl: 26s-28s.
- 29-Miller MR, Dickinson SA, Hitchings DJ. The accuracy of portable peak flow meters. *Thorax* 1992; 47: 904-9.
- 30-Chiaramonte LT, Prabhu SL. Comparative evaluation of five peak flow devices. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 69: 509-15.
- 31-Shapiro SM, Hendler JM, Ogirala RC, Aldrich TK, Shapiro MB. An evaluation of the accuracy of Assess and mini-Wright peak flow meters. *Chest* 1991; 99: 358-62.
- 32-Eichenhorn MS, Beauchamp RK, Harper PA, Ward JC. An assesment of three portable peak flow meters. *Chest* 1982; 82: 306-9.
- 33-Perks WH, Tams IP, Thompson DA, Prowse K. An evaluation of the mini-Wright peak flow meter. *Thorax* 1979; 34: 79-81.
- 34-Brown LA, Sly RM. Comparison of mini-Wright and standard Wright peak flow meters. *Ann Allergy* 1980; 45: 72-4.

A Associação Vancomicina à Rifampicina na Pneumonia Estafilocócica:

*Tratamento nos Episódios Agudos por Cepas Meticilino-Resistentes **

Beltrão Paiva Castelo Branco (**), Jefferson Queiroz Carneiro, Fabiana Fernandes de Araújo, Halblege Léa Di Pace, Ivana Silva da Cruz (***), Marluce Vasconcelos de Castro (****)

RESUMO

Os efeitos da associação Vancomicina à Rifampicina (V+R) no tratamento de infecções bacterianas agudas por cepas Meticilino-resistentes em pneumonias estafilocócicas foram estudados em 28 pacientes adultos, hospitalizados no HULW/UFPB, no interregno de 1989-1996. Verificou-se uma boa eficácia terapêutica com esta associação de antibióticos, em que ocorreu apenas um óbito. Os efeitos colaterais desses fármacos se mostraram pouco intensos e transitórios, não implicando na interrupção do tratamento.

ABSTRACTS

The effects of association vancomycin and rifampin (V+R) in treatment of acute bacterial lung infections by methicillin-resistant staphylococci are studied in twenty-eight hospitalized adult patients at HULW/UFPB from 1989 to 1996. This association of antibiotic have been good and effective, occurring just one death. The adverse effects by the use of such drugs were little important and transient enough not to require discontinuation of therapy in any case.

Palavras-chaves: Pneumonia estafilocócica. Antibioticoterapia. Cepas resistentes.

Key-words: Staphylococic pneumonia. Antimicrobial Therapy. Resistant strains.

Pulmão RJ 1998; 7 (3): 252-259.

1. Introdução

A Vancomicina, glicopeptídeo complexo extraído de cultura de *Streptomyces orientalis*, inibe a ação da glicopeptidossintetase. Sua ação bactericida se faz por inibição da polimerização dos precursores dissacarídicos a peptídeoglicanos (transglicosilação), conseqüentemente por inibição da síntese da parede celular bacteriana. Ao que

parece, seu sítio de ação é a porção terminal D-alanina do precursor pentapetideoglicano. É um fármaco rapidamente bactericida para microorganismos em multiplicação. Sua fórmula estrutural só foi determinada recentemente e seu peso molecular é de aproximadamente 1.500 d. Geralmente é administrado por via intravenosa (IV), tendo em vista que a administração intramuscular é bastante dolorosa e o

* Trabalho realizado no Hospital Universitário Lauro Wanderley/Universidade Federal da Paraíba.

** Professor Adjunto da Disciplina de Pneumologia - Hospital Universitário Lauro Wanderley - UFPB.

*** Médica-residente do Hospital Universitário Lauro Wanderley - UFPB.

**** Professora Adjunta da Disciplina de Microbiologia - Hospital Universitário Lauro Wanderley - UFPB.

Artigo recebido para publicação no dia 16/06/1998 e aceito no dia 12/08/1998, após revisão.

fármaco não é absorvido pela mucosa gastrintestinal, embora seja ativa na luz do tubo digestivo. A dose venosa de 500mg produz taxas sanguíneas de 06 a 10mg/ml, ao final de 1 a 2 horas. Após 12 horas, a concentração sanguínea é bastante pequena. A dose de 1 a 2g IV produz concentração de 25 a 40mg/ml respectivamente, sendo encontrada atividade antibacteriana após 24 horas. Sua meia vida é de aproximadamente 6 horas, liga-se às proteínas plasmáticas em cerca de 55%, sendo um fármaco de eliminação renal em 90% por filtração glomerular. Pode acumular concentrações sanguíneas perigosamente elevadas se houver dano renal subjacente. Não é removida por hemodiálise e diálise peritoneal. Quando há disfunção hepática concomitante, a eliminação do fármaco é mais lenta. Dentre suas reações adversas podem ser citadas: exantema cutâneo macular, anafilaxia e a "síndrome do homem vermelho" no decorrer da infusão venosa. É um fármaco nefrotóxico e ototóxico, devendo-se evitar seu uso concomitante a outros fármacos com reações similares (1-7).

A Vancomicina vem sendo considerada, ao lado da Teicoplanina, como um dos fármacos de primeira eleição e como um dos mais potentes, "in vitro", no tratamento das estafilococcias diagnosticadas clínico-laboratorialmente por cepas Meticilino-resistentes, e dotadas de espectro antimicrobiano mais amplo que outros análogos, como as isoxazolil-penicilinas (Oxacilina e Dicloxacilina). A Vancomicina, como a Teicoplanina, é particularmente indicada quando as cepas são resistentes às Oxacilina-resistentes (8-10).

A Rifampicina é um antibiótico macrocíclico complexo obtido de culturas do *Streptomyces mediterranei*. Foi descoberta em 1966 e introduzida na terapêutica anti-tuberculose em 1971. Atua por inibição da síntese do ácido ribonucleico (RNA), sendo bactericida tanto para bacilos intracelulares como extracelulares e, inclusive, para aqueles em crescimento intermitente, o que lhe confere intensa ação esterilizante. É também ativa contra algumas Micobactérias atípicas, contra o *Mycobacterium leprae* e várias bactérias gram-positivas e gram-negativas. A Rifampicina é bem absorvida no tubo digestivo mas a absorção pode ser prejudicada pelo uso concomitante do ácido para-amino-salicílico (PAS). Doses usuais de Rifampicina produzem um pico sérico de 0,5 a 0,7mg/ml em duas a cinco horas, sendo a maioria das bactérias sensíveis à concentração de 0,5mg/ml. Distribui-se bem em todo o organismo, inclusive no líquido, e é desacetilada ao nível do fígado, produzindo um metabólito ativo. É rapida-

mente eliminada pela bile e sofre o ciclo entero-hepático. A sua meia-vida é de uma hora e meia a cinco horas, podendo se reduzir em até 40% após 14 dias de tratamento por indução de enzimas hepáticas. Não é necessário o ajuste de doses em caso de insuficiência renal. A urina, as fezes, o escarro e a lágrima costumam tingir-se da cor vermelho-alaranjada. Efeitos adversos ocorrem em menos de 4% dos pacientes, sendo erupções cutâneas, náuseas e vômitos os mais frequentes. No entanto, a toxicidade hepática é o efeito adverso mais importante, principalmente em idosos hepatopatas e durante o uso concomitante de outros fármacos tóxicos para o fígado, como a Isoniazida. Com a Rifampicina, as alterações verificadas são geralmente laboratoriais, não requerendo a suspensão do fármaco, mas quadros graves de hepatite podem ocorrer eventualmente. Deve-se fazer dosagens de aminotransferases séricas sempre que o paciente apresentar sintomas como anorexia, náuseas e vômitos. Uma síndrome semelhante à gripe (febre, calafrios, cefaléia e mialgias) pode ocorrer com o uso de doses elevadas do fármaco (1.200mg/dia ou mais). Anemia hemolítica e insuficiência renal aguda também têm sido relatadas com o uso da Rifampicina (10-13).

Observações clínicas de que a Rifampicina foi empregada em infecções ósseas são largamente descritas na literatura médica. Antigamente, ela era usada no tratamento da tuberculose pulmonar como fármaco de reserva para tratamento alternativo quando ocorria a falência do esquema convencional de primeira linha Estreptomina + Isoniazida + PAS, inicialmente instituído para a Tuberculose pulmonar e extrapulmonar. A Rifampicina foi também largamente empregada em infecções urinárias. Atualmente, ela é considerada um dos fármacos mais potentes do atual esquema tríplice tuberculostático instituído pelo Plano Nacional de Controle da Tuberculose

Tabela 1
Casuística: distribuição dos pacientes segundo a faixa etária

Idade dos pacientes	Nº de casos	%
Até 10 anos	02	07,14
De 11 a 20 anos	06	21,43
De 21 a 30 anos	15	53,57
De 31 a 40 anos	04	14,29
40 ou mais anos	01	03,57
Total	28	100

(PNCT) no Brasil. Não devemos esquecer que a Rifampicina já foi igualmente empregada em Traumatologia e Ortopedia como o segundo fármaco de melhor concentração sérica em nível ósseo. É comprovada a sua superioridade farmacoterápica em relação a outras associações no tratamento da estafilococcia produzida por cepas Meticilino-resistentes às oxacilinas (12,13).

Em função da ação hospitalar, nossos pacientes estavam naturalmente expostos a um ambiente compreensivelmente contaminado, dando oportunidade à instalação de germes difíceis de se erradicar, particularmente as cepas Meticilino-resistentes. A associação entre a Vancomicina e a Rifampicina tem sido preconizada para o tratamen-

to das pneumonias estafilocócicas dependentes de cepas Meticilino-resistentes (14).

Além disso, nesses casos, o estudo bacterioscópico e bacteriológico do escarro desses pacientes deve ser avaliado cuidadosamente, pois, com frequência, não se vê correlação entre o resultado desses exames e a etiologia da infecção. Objetivando um melhor rendimento diagnóstico dos exames supracitados, convém repetir consecutivamente a obtenção de amostras do escarro, a fim de se identificar fatores de considerável importância, tais como, uso prévio de antibióticos, colonização, presença de contaminantes orificiais (boca e nariz) e a eficácia da técnica de colheita do material.

Tabela II - Casuística: sexo, idade e características clínicas

Nº de ordem	Nome	Sexo	Idade	Diagnóstico
01	MBL	F	32	Pneumonia
02	BMN	F	41	Derrame pleural e broncopneumonia.
03	SRG	M	22	Septicemia e psoíte.
04	VCS	M	17	Pleuropneumonia e lesão cutânea infectada em membro inferior.
05	CMP	F	33	Septicemia e abscesso dentário.
06	CLP	M	38	Hepatopatia crônica, ICC e septicemia.
07	RFL	M	18	Broncopneumonia, derrame pleural e lesão cutânea infectada em membro inferior.
08	SMM	F	28	Septicemia, derrame pleural e psoíte.
09	BMA	M	27	Pleuropneumonia
10	EFP	F	25	Septicemia e corticosteróide dependente.
11	PHN	M	48	Septicemia, alcoolismo e abscesso pulmonar.
12	NJE	F	26	Septicemia, lesão cutânea infectada em membro inferior, alcoolismo e marasmo.
13	OSP	F	27	Septicemia, ICC e HAS.
14	LFF	F	21	Asma brônquica corticosteróide dependente, alcoolismo e septicemia.
15	JPF	M	30	Derrame pleural e broncopneumonia intersticial difusa.
16	ICA	M	15	Piopneumotórax
17	FFA	M	12	Derrame pleural e piopneumatocele.
18	HFF	M	18	Sepse miliar e lesão cutânea infectada em membro inferior direito.
19	FAA	M	19	Psoíte e disseminação de padrão miliar.
20	RNP	M	34	Septicemia e tabagismo.
21	HIP	M	23	Pleuropneumonia e alcoolismo.
22	RPF	M	18	Septicemia, psoíte e lesão cutânea infectada em membro inferior.
23	HPI	M	19	Septicemia
24	UMM	M	35	Alcoolismo, tabagismo, diabetes e septicemia.
25	HCM	M	31	Septicemia, escaras infectadas e diabetes.
26	RCM	M	20	Septicemia e miíase infectada.
27	FM	M	21	Septicemia e tungiase.
28	WAC	M	42	Diabetes, abscesso dentário e monilíase.

No presente trabalho, foram avaliados os resultados clínicos, laboratoriais e funcionais pulmonares obtidos com a utilização da associação V + R em pneumonia estafilocócica, dependentes de cepas Meticilino-resistentes, com surtos agudos de infecção septicêmica de origem bacteriana (15).

2. Casuística e Métodos

2.1. Casuística

Constou de vinte e oito pacientes hospitalizados, portadores de pneumonia estafilocócica aguda grave (sepsis) por cepas Meticilino-resistentes. Vários desses pacientes apresentaram infecções intervenientes, tais como, lesões cutâneas nos membros inferiores, abscessos dentários, psoríase ou infestação por tungíase etc. Vários deles eram portadores de doenças metabólicas, como diabetes mellitus. Dez pacientes eram do sexo feminino e dezoito do sexo masculino. As idades variavam entre 18 e 45 anos, com a média de 26,42 anos (tabelas I e II).

2.2. Métodos

2.2.1. Diagnóstico e seleção da casuística

O diagnóstico fundamentou-se na história clínica; exame físico; exames complementares radiográficos convencionais do tórax; em alguns dos pacientes, tomografia computadorizada axial de alta resolução, o exame bacterioscópico do escarro e cultura do escarro, obtidos por eliminação espontânea induzida por nebulização e, eventualmente, por via fibrobroncoscópica e aspiração transtraqueal; cultura do líquido pleural; hemocultura e cultura do material obtido das infecções associadas (tabelas III, IV e V).

2.2.2. Antibioticoterapia

Todos os pacientes foram tratados com a associação V + R, com Vancomicina por via intravenosa na dose de 30mg/kg/dia em quatro doses igualmente divididas durante, pelo menos, 60 minutos em uma solução diluída 2,5ml a 5,0ml de diluente por vinte e um dias, associada a uma dose ótima de Rifampicina oral de 600mg a cada 12 horas durante um tempo não inferior a vinte e oito dias. No caso dos pacientes estarem sendo submetidos a algum outro tipo de antibioticoterapia prévia, observou-se o critério de suspender estes outros antibióticos durante 72 horas para só então iniciar a associação de antibióticos aqui preconizada.

2.2.3. Avaliação da evolução clínica dos pacientes

2.2.3.1. - Evolução clínica diária, muito especialmente do aparelho respiratório, incluindo a determinação do volume e aspecto do escarro expectorado na primeira hora da manhã e observação das eventuais lesões infectadas associadas.

2.2.3.2. - Registro de eventuais efeitos adversos decorrentes ou, supostamente, da antibioticoterapia instituída.

3. Resultados

Afora a presença de infecção respiratória aguda (sepsis), de que estavam todos acometidos, foi firmado o diagnóstico de doença broncopulmonar obstrutiva crônica (DBPOC) em cinco casos, nos quais se detectou uma insuficiência ventilatória aguda grave e de difícil compensação.

Oito pacientes apresentavam doenças subjacentes, tais como diabetes mellitus descompensado.

Em doze pacientes foram observadas lesões infectadas nos membros inferiores, particularmente na região anterior da tíbia, fator sugestivo de que, quando associadas com pneumonia, seria de natureza estafilocócica por disseminação hematogênica.

Três pacientes apresentaram abscesso dentário cuja manipulação por parte de conduta intempestiva deu ensejo ao surgimento de um quadro septicêmico, tendo falecido por pulmão séptico não cardiogênico.

Por ocasião da administração da associação V + R, doze pacientes do total apresentaram derrame pleural pós-pneumonia que necessitou de drenagem pleural subaquática.

Oito do total realizaram hemoculturas na forma disseminada da estafilococcia séptica, demonstrando em mais de 60% positividade ao exame. Em 100% dos casos deveu-se a uma forma disseminada, bacterêmica e difusa da septicemia estafilocócica.

Houve franca melhora do quadro infeccioso pulmonar com a associação V + R já perceptível a partir do sétimo dia de tratamento. Vinte e sete pacientes receberam alta do HULW/UFPB como curados de sua enfermidade de base, exceto um óbito acima registrado.

Os efeitos adversos foram pouco significativos e desprovidos de uma importância maior (neutropenia, síndrome do homem vermelho,

flebite, crises malariformes, eosinofilia, perturbações visuais, reação febril, síndrome da dor e espasmo), não tendo sido necessária a interrupção do tratamento em nenhum dos pacientes em estudo (tabela VI).

4. Discussão

A pneumonia aguda estafilocócica, acompanhada de septicemia, constitui uma infecção mórbida bastante grave e comumente resistente a uma

gama de antibióticos, inclusive às penicilinas semi-sintéticas anti-estafilocócicas, como a Dicloxacilina, já retirada do mercado, a Oxacilina e a Meticilina, bem como resistente às cefalosporinas, como a Cefalotina.

Com a crescente prevalência das infecções por *Staphylococcus aureus*, resistentes às meticilinas (MRSA), descritas em grandes hospitais urbanos e hospitais de ensino no fim da década de 70 e inf-

Tabela III - Casuística: sinais e sintomas

Nº de ordem	Sinais e Sintomas
01	Febre alta, dispnéia, expectoração mucopurulenta, anorexia, respiração superficial, calafrios tremulantes e cianose.
02	Febre alta, expectoração purulenta, anorexia, respiração superficial, calafrios, tremulantes e cianose.
03	Febre, dispnéia, expectoração purulenta, anorexia, prostração e cianose.
04	Febre alta, dispnéia, expectoração purulenta, quadros confusionais e cianose.
05	Febre, dispnéia, anorexia, prostração, calafrios tremulantes e cianose.
06	Febre alta, dispnéia, dor pleurítica, sinais e sintomas relacionados à hipoxia e cianose.
07	Febre, dispnéia progressiva, expectoração mucopurulenta, apatia, prostração, astenia e cianose.
08	Dispnéia, expectoração purulenta, anorexia, respiração superficial, prostração e cianose.
09	Febre alta, expectoração mucopurulenta, respiração superficial, intensa prostração, anorexia, insuficiência respiratória aguda e cianose.
10	Febre alta, dispnéia progressiva, expectoração mucopurulenta, anorexia intensa, taquicardia em repouso, calafrios tremulantes e cianose.
11	Febre alta, expectoração serosa, anorexia intensa, apatia, prostração, taquicardia em repouso e cianose.
12	Febre alta, expectoração mucopurulenta, dispnéia progressiva, anorexia intensa, taquicardia em repouso e cianose.
13	Febre alta, apatia, prostração, calafrios tremulantes, taquicardia em repouso e cianose.
14	Febre alta, dispnéia, expectoração mucopurulenta, mioclonia, calafrios tremulantes difusos, dor ventilatório dependente e cianose.
15	Febre alta, prostração, anorexia, confusão mental, taquicardia em repouso e cianose.
16	Febre alta, taquicardia em repouso, sinais e sintomas relativos à hipoxemia e cianose.
17	Febre alta, expectoração mucopurulenta, anorexia, apatia, taquicardia em repouso, sinais e sintomas relacionados à hipoxemia e cianose.
18	Febre alta, dispnéia progressiva, expectoração purulenta, ataxia, sinais e sintomas relacionados à hipoxemia e cianose.
19	Febre alta, hiperventilação, expectoração mucopurulenta, anorexia intensa, prostração intensa, taquicardia em repouso, confusão mental, insuficiência cardiorrespiratória, choque e óbito.
20	Febre alta, dispnéia progressiva, anorexia, calafrios tremulantes e cianose.
21	Febre alta, expectoração mucopurulenta, anorexia, apatia, confusão mental, ataxia e cianose.
22	Dispnéia progressiva, prostração, anorexia, calafrios tremulantes e cianose.
23	Dispnéia, prostração, apatia, sinais e sintomas relacionados à hipoxemia, taquicardia em repouso e cianose.
24	Febre alta, secreção purulenta, prostração, apatia, intensa astenia, confusão mental e cianose.
25	Expectoração serosa, trismo, tetania, confusão mental, insuficiência cardiorrespiratória e cianose.
26	Febre alta, dispnéia, expectoração purulenta, calafrios tremulantes, sinais e sintomas relacionados à hipoxemia e cianose.
27	Apatia, anorexia, taquicardia em repouso, insuficiência respiratória aguda e cianose periférica.
28	Febre alta, dispnéia progressiva, apatia, anorexia intensa, taquicardia em repouso e insuficiência respiratória aguda.

Tabela IV

Diagnóstico radiográfico convencional		
Alterações radiográficas	Nº	%
Micronodular disseminada	12	42,86
Reticulonodular disseminada	08	28,57
Micronodular disseminada e derrame pleural	05	17,86
Piopneumotórax	01	03,57
Pneumatocele e derrame pleural	02	07,14
Total	28	100

cio da década de 80, a eficácia da Vancomicina foi sendo confirmada nestas infecções. Foi observado sinergismo farmacoterápico com a associação da Vancomicina à Rifampicina no caso de pneumonias estafilocócicas Meticilino-resistentes (PEMR). A moderna antibioticoterapia representada pela associação V + R vem sendo administrada desde o fim da década de 70 e início da década de 80, contribuindo significativamente para os objetivos terapêuticos nesses tipos de pneumonias. Nos pacientes em que o emprego da associação V + R obedeceu ao tempo preconizado de vinte e oito dias consecutivos à resolução das pneumonias estafilocócicas Meticilino-resistentes (PEMR), a terapia se mostrou bastante eficaz, apesar de seqüelas anátomo-radiológicas irreparáveis, evidenciadas radiograficamente na textura do parênquima pulmonar (tabela VII).

O emprego de V + R nos vinte e oito pacientes portadores de PEMR, constantes deste ensaio clínico, nos permite confirmar aquela opinião favorável

Tabela V - Diagnóstico bacteriológico do escarro e sensibilidade à terapia antibiótica

Nº de ordem	Amostra	Aspecto	Germe identificado	Sensibilidade à associação vancomicina à rifampicina
01	A	P	<i>S. aureus</i>	sensível
02	A	MP	<i>S. aureus</i> / <i>B. difteróides</i>	sensível
03	A	MP	<i>S. epidermidis</i> / <i>N. catarralis</i>	sensível
04	A	P	<i>S. aureus</i> / <i>S. não hemolítico</i>	intermediário
05	A	S	<i>S. aureus</i> / <i>N. catarralis</i>	sensível
06	A	P	<i>S. aureus</i> / <i>E. coli</i>	sensível
07	A	P	<i>S. epidermidis</i> / <i>S. não hemolítico</i>	sensível
08	A	M	<i>S. epidermidis</i> / <i>N. catarralis</i>	sensível
09	A	MP	<i>S. aureus</i>	sensível
10	A	MP	<i>S. aureus</i> / <i>S. não hemolítico</i>	sensível
11	A	P	<i>S. aureus</i> / <i>N. catarralis</i>	sensível
12	A	S	<i>S. epidermidis</i> / <i>S. não hemolítico</i>	sensível
13	A	MP	<i>S. aureus</i>	sensível
14	A	MP	<i>S. epidermidis</i> / <i>H. influenza</i>	sensível
15	A	P	<i>S. aureus</i>	intermediário
16	A	P	<i>S. epidermidis</i> / <i>N. catarralis</i> <i>H. influenza</i>	sensível
17	A	MP	<i>S. aureus</i> / <i>H. influenza</i>	sensível
18	A	MP	<i>S. epidermidis</i> / <i>N. catarralis</i>	sensível
19	A	MP	MRSA (óbito)	sensível
20	A	S	<i>S. aureus</i> / <i>N. catarralis</i> <i>S. não hemolítico</i>	sensível
21	A	P	<i>S. aureus</i> / <i>S. pneumoniae</i>	intermediário
22	A	P	<i>S. aureus</i> / <i>N. catarralis</i>	sensível
23	A	MP	<i>S. aureus</i>	sensível
24	A	MP	<i>S. aureus</i>	sensível
25	A	MP	<i>S. aureus</i>	sensível
26	A	P	<i>S. aureus</i> / <i>N. catarralis</i>	sensível
27	A	P	<i>S. epidermidis</i> / <i>N. catarralis</i>	sensível
28	A	MP	<i>S. aureus</i> / <i>S. não hemolítico</i>	sensível

A antes do tratamento MP mucopurulento M mucóide P purulento

Tabela VI
Antibioticoterapia: efeitos colaterais

Nº de ordem	Reação colateral
01	Neutropenia (2º ao 9º dia)
02	Síndrome do homem vermelho (2º ao 9º dia)
03	-
04	Síndrome da dor e espasmo (2º ao 9º dia)
05	-
06	-
07	-
08	-
09	-
10	-
11	-
12	-
13	-
14	-
15	Flebite (2º ao 9º dia)
16	-
17	Crises malariformes
18	-
19	Eosinofilia e perturbações visuais (7º ao 14º dia)
20	Reação febril (3º e 4º dias)
21	-
22	-
23	-
24	-
25	-
26	-
27	-
28	-

* Com o surgimento destes efeitos colaterais manifestados transitoriamente com a administração de V + R não levou a suspensão do esquema proposto (vide os artifícios usados no texto para supressão desses efeitos).

** As eventuais manifestações de intolerância à rifampicina estão listadas nos números 17, 19 e 20. As eventuais manifestações de intolerância atribuíveis à vancomicina estão listadas nos pacientes de número 1, 2, 4 e 15.

quanto a esta associação medicamentosa, já manifestada por diversos autores na literatura médica. A administração deste esquema terapêutico é simples e o seu uso não apresenta riscos elevados. Sua principal propriedade é uma ação sinérgica aditiva contra aquelas cepas bacterianas metilino-resistentes.

As cepas metilino-resistentes de *staphylococcus aureus*, diferentemente dos demais que produzem a pneumonia aguda, mostram peculiaridades clínico-laboratoriais desta afecção como a sepsis estafilocócica acutíssima, bem como, nestes casos, existem dificuldades na identificação do agente microbiano pelas técnicas convencionais de laboratório ou outros métodos diagnósticos mais sofisticados. Os estados de comprometimento imunitário certamente predisõem o organismo a estas afecções estafilocócicas e, entre elas, as Meticilino-resistentes. As PEMR não são complicações raras nestas infecções bacterianas.

Vale ainda salientar que nos nossos casos, visando aumentar a confiabilidade etiológica de natureza estafilocócica (Meticilino-resistente), tendo em vista a possibilidade de eventual contaminação por esses específicos germes do material orgânico, utilizado para o diagnóstico bacteriológico, convencionou-se colher em cada paciente uma amostra independente do escarro durante três dias consecutivos.

De qualquer forma, até o momento, não existe um consenso em termos de tratamento com a associação V + R, uma vez que os trabalhos já publicados até onde pudemos consultar sequer envolvem uma casuística representativa, tanto retrospectiva quanto prospectiva.

5. Conclusões

5.1. Não houve dificuldade no diagnóstico da PMER; a história clínica exuberante e os exames complementares utilizados foram bastante elucidativos, permitindo iniciar precocemente o esquema terapêutico

Tabela VII

Seqüelas pulmonares radiográficas pós terapêutica		
Seqüela radiográfica	Nº	%
Diminuição volumétrica do pulmão e espessamento pleural	08	28,57
Pneumatocèles	03	10,71
Mistas (bolhas e fibrose)	17	60,72
Total	28	100,00

aqui preconizado em pacientes que vinham sem melhora com outros antibióticos.

5.2. A associação terapêutica aqui proposta revelou-se de elevada eficácia nos pacientes com PEMR, dos quais apenas uma parte parcimoniosa apresentou efeitos colaterais que não chegaram a obrigar a interrupção do tratamento.

Referências Bibliográficas

- 1-Acocella G, Conti R. Interaction of rifampicin with other drugs. *Tubercle* 1980; 61: 171-177.
- 2-Anderson JS, Matsushashi M, Haskin MA, et al. Lipid-phosphoacetylmuramyl-pentapeptide and lipid-phosphodisaccharide-pentapeptide: Presumed membrane transport intermediates in cell synthesis. *Proc Natl Acad USA* 1965; 53: 881.
- 3-Archer GL, Johnston JL, Vasques GL, et al. Efficacy of antibiotic combinations including rifampin against methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* in vitro and in vivo studies. *Rev Infect Dis* 1983; 5 (Suppl): 538.
- 4-Berland CDR, Farrar WE. Reversible neutropenia from vancomycin. *Jama* 1979; 242: 2392.
- 5-Branco BC, et al. Aulas e reuniões no Serviço de Pneumologia do HULW/UFPB.
- 6-Cunha BA, Ristuccia AM. Clinical usefulness of vancomycin. *Clin Pharm* 1983; 2: 417-424.
- 7-Ellis C, Fidler J. Drugs in pregnancy: adverse reactions. *B Med J* 1982; 2: 575-584.
- 8-Fonseca AL. Antibiótico na Clínica diária. 4ª ed. Rio de Janeiro, 1991.
- 9-Garrelts JL, Peterie JD. Vancomycin and the "red man's syndrome". *N Engl J Med* 1985; 312: 245.
- 10-Goodman LS, Gilman AG. As bases farmacológicas da terapêutica. Ed. Guanabara e Koogan. Rio de Janeiro, 1996.
- 11-Hadfield JW. Rifampicin-induced thrombocytopenia. *Postgrad Med J* 1980; 56: 59-60.
- 12-Jordan DC, Mallony HDC. Site of action of vancomycin on *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1985; 15:773.
- 13-Karchmer, Adolf W. Antibacterial therapy. In: Cecil, Russel L, et al. *Text book of Medicine*. 20th ed. 1995; 1558-1569.
- 14-Kesarwala HH, Rahill WJ, Amaram N. Vancomycin induced neutropenia. *Lancet* 1981; 1: 1423.
- 15-Levine FJ. Vancomicina uma revisão. In *Atualização em antibioticoterapia I*. *Clin Med N* 1989; 6: 1195-1205.
- 16-Manual do Plano Nacional de Controle de Tuberculose (PNCT). Bases farmacológicas da Quimioterapia 1994; 29-31.
- 17-Mellor JA, Kingdom J, Cafferkey M, et al. Vancomycin toxicity: a prospective study. *J Antimicrob Chemother* 1985; 15:773
- 18-Newfield P, Roizen MF. Hazards of rapid administration of vancomycin. *Ann Intern Med* 1979; 91: 581.
- 19-Sheldrick GM, Kennard O, Williams DH, et al. Structure of vancomycin and its complex with acyl-D-alanyl-D-alanina. *Nature* 1975.
- 20-Watanakunakorn C, Guerriero JC. Interaction between vancomycin and rifampin against *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1981; 19: 1089.




ASMAALERGIN

CETOTIFENO

PREVINE AS CRISES DE ASMA



LEADERART

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



POSOLOGIA DIÁRIA

Crianças 6 meses a 5 ano

0,25 ml/ kg de peso*

Acima de 5 anos

1 comprimido ou 5 ml*

Adultos

1-2 comprimidos*

* A cada 12 horas e sempre às refeições

MERCK

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

aderidas foi retirado e foi então adicionado meio Eagle sem soro. Em seguida as células foram incubadas a 37°C por 1 hora e posteriormente fixadas com PF 4% em PBS;

- c) T₄ - foi realizado o mesmo procedimento do T₁, porém, o tempo de incubação das células em meio Eagle sem soro foi de 4 horas e fixadas.

Após a incubação nos tempos T₀, T₁ e T₄, as células foram fixadas por 30 minutos a temperatura ambiente, e foi realizada a imunomarcação para localização da fibronectina onde as células foram incubadas com anticorpo monoclonal anti-fibronectina humana, obtido em camundongo (SIGMA) na diluição 1:100 em PBS pH 7,2 durante 1h e, posteriormente, revelada através de métodos imunocitoquímicos de imunoperoxidase e imunofluorescência.

Para contagem das células imunomarcadas com FN através do método da peroxidase, foram analisadas 3 lamínulas de cada tempo de incubação (T₀, T₁ e T₄). Em cada lamínula foram observados 20 campos, com aproximadamente 50 células, corridos em horizontal, e foram relacionados os dados como número de células isoladas e agrupadas e número de grupos celulares que apresentavam marcação para FN na região de contato. Aplicou-se o teste x² para comparar a significância destas ocorrências nos diferentes tempos de plaqueamento.

b) Laminina

Para a verificação de laminina na superfície dos macrófagos alveolares, foi realizada imunomarcação com anticorpo anti-laminina. Células do LBA foram plaqueadas em lamínulas de vidro por 30 minutos a 37°C, o sobrenadante foi descartado, as células aderidas foram fixadas e em seguida processadas para imunofluorescência. As células foram incubadas com anticorpo monoclonal anti-laminina humana (DAKO) na diluição 1:100.

Imunofluorescência

As células plaqueadas por 30 minutos foram fixadas em paraformaldeído a 4% em PBS pH 7,2, e

parte foi incubada com anticorpo monoclonal anti-laminina humana (DAKO) na diluição 1:100 em PBS pH 7,2 por 1 hora, e a outra parte foi incubada com anticorpo monoclonal anti-fibronectina humana, obtido em camundongo (SIGMA), na diluição 1:100 em PBS pH 7,2 durante 1h. Posteriormente todas as lamínulas foram incubadas com anticorpo secundário anti-IgG de camundongo conjugado com FITC (SIGMA), na diluição 1:80 em PBS pH 7,2 por 1 hora, posteriormente lavado e montado.

Imunoperoxidase

Após a incubação nos tempos T₀, T₁ e T₄, as células aderidas às lamínulas foram fixadas com paraformaldeído a 4% em PBS pH 7,2 por 30 minutos à temperatura ambiente. As células foram incubadas com anticorpo monoclonal anti-fibronectina humana, obtido em camundongo (SIGMA), na diluição 1:100 em PBS pH 7,2 durante 1h, posteriormente incubadas com anticorpo secundário biotínilado (SIGMA) na diluição 1:80 e, em seguida, incubada com Streptavidina conjugada com peroxidase (SIGMA) na diluição 1:80 e revelada com AEC (DAKO). Não foi realizada imunomarcação pelo método da peroxidase para LN, uma vez que não houve marcação para esta proteína na imunofluorescência.

Resultados

Lavado Broncoalveolar

A contagem diferencial das células do LBA dos 5 pacientes está exposta na tabela 1.

Padrão da imunocitoquímica e imunofluorescência

Macrófagos alveolares obtidos do LBA apresentaram uma marcação pericelular para fibronectina enquanto os linfócitos não demonstraram tal marcação. Nos métodos de imunoperoxidase e imunofluorescência foram observadas marcações intensas para fibronectina na região de contato entre as células (Figuras 1a-c, 2a-b). A imunofluorescência

Tabela 1: Contagem diferencial das células do LBA

Paciente	Total de Células X10 ⁶	Macrófagos alveolares	Linfócitos	Neutrófilos	Eosinófilos
1	2,3	57%	41%	<1%	<1%
2	1,8	47%	51%	<1%	1%
3	1,8	67%	32%	-	-
4	2,1	54%	41%	3%	-
5	1,9	56%	41%	<1%	<1%

para laminina não demonstrou marcação nos macrófagos alveolares ativados.

Relação entre células isoladas e agrupadas que apresentaram marcação para FN

Os resultados mostraram que, em média, 60% das células plaqueadas por 30 minutos apresentaram-se de forma isolada, e 40% agrupadas. No entanto, após 1 e 4 horas do plaqueamento, a média de células isoladas (90%) e agrupadas (10%) não mostrou alterações significativas ($p > 0,05$) (Tabela 2). Através do teste χ^2 observamos que as médias obtidas em T_0 eram significativamente diferentes dos Tempos T_1 e T_4 , onde $p < 0,05$. Entre os grupos de células observados em 30 minutos de plaqueamento, pudemos observar grupos com muitas células (Figura 1a); já nos tempos de 1 e 4 horas de plaqueamento, a observação de grupos com um grande número de células tornava-se difícil e, em média, eram observados grupos de 2 a 3 células (Figura 1b-c).

Relação entre os grupos celulares que apresentavam ou não marcação para fibronectina na região de adesão

Em alguns grupos de células pudemos observar a presença de uma forte marcação para FN na região de contato entre as células. Estes grupos podiam se apresentar constituídos por um único tipo celular (apenas macrófagos) (Figura 1a-c), ou ainda apresentar outros tipos celulares (linfócitos interagindo com macrófagos) (Figura 3a-b). A partir desta observação, determinamos a relação dos grupos com ou sem FN na região de adesão. Os resultados mostraram que, em média, 15% das células agrupadas apresentavam FN na região de adesão, independentemente do tempo de plaqueamento, ou seja, essas médias não apresentaram diferenças significativas ($p > 0,05$) (Tabela 3).

Relação entre os linfócitos e FN

Os linfócitos obtidos do LBA não apresentaram marcação para FN. No entanto, algumas vezes, quando em contato com macrófagos, estes linfócitos apresentaram uma intensa marcação na região de contato entre estas duas células (Figura 3b).

Discussão

Já está bem estabelecido que monócitos e macrófagos aderem a células (linfócitos, células endoteliais e outros tipos celulares) e a componentes da matriz extracelular (fibronectina e laminina), através de estruturas adesivas específicas da superfície celular (13). Estudos sobre os efeitos de proteínas da matriz extracelular em macrófagos de-

monstram que a FN, LN, colágeno tipo I e tipo IV afetam profundamente o desenvolvimento e a funcionalidade dos macrófagos (14).

A FN foi encontrada em níveis elevados no fluido do LBA de pacientes com sarcoidose (12). Para a verificação do papel da FN entre as células do LBA foram realizados métodos imunocitoquímicos para localizar esta glicoproteína adesiva. Nossos resultados demonstraram uma marcação pericelular para FN nos macrófagos alveolares. Já foi demonstrado que macrófagos derivados de monócitos em cultura sintetizam e secretam FN mas não depositam uma matriz pericelular (15). Em nossos estudos também observamos que linfócitos não apresentam marcação pericelular para FN, porém, quando em contato com macrófagos alveolares, podem exibir uma marcação na região de adesão. Existem evidências de que linfócitos produzam FN ou moléculas FN-like (16, 17), mas a habilidade da síntese estaria relacionada com o estado de ativação destas células (18). Linfócitos CD4+ podem fazer ligações estáveis com o complexo MHC e, através da ligação com receptores de células T (TCR), podem exibir auto-regulação a adesão por integrinas ligantes de FN e ICAM-1. Foi demonstrado que a adesão das células T pela FN e ICAM-1 aumenta fortemente a liberação de citocinas e proliferação das células T (19).

Em nossos resultados também pudemos observar que macrófagos alveolares são capazes de formar grupos entre si ou com linfócitos, e que muitas vezes esta associação era mediada pela FN. Um evento semelhante foi demonstrado entre células dendríticas e células T, em cultura. Tais células demonstravam uma agregação típica e esta associação física era relacionada a um mecanismo antígeno-independente o qual facilitaria o reconhecimento de moléculas HLA e peptídeos antigênicos por receptores da célula T (20, 21).

Outro resultado que parece ser relevante é a manutenção da porcentagem de células agrupadas que apresentavam marcação para FN na região de adesão. Estes grupos se mantiveram constantes nos tempos de 30 minutos, 1 hora e 4 horas de plaqueamento. Desse modo, pode-se concluir que a FN possui um importante papel na manutenção da interação celular. Se isso é verdade, é possível que os grupos de células que se formaram na ausência de FN na região de adesão, logo se desfizeram, aumentando assim o número de células isoladas encontradas nos tempos de 1 e 4 horas após o plaqueamento. Sabe-se que a apresentação de antígenos é um evento

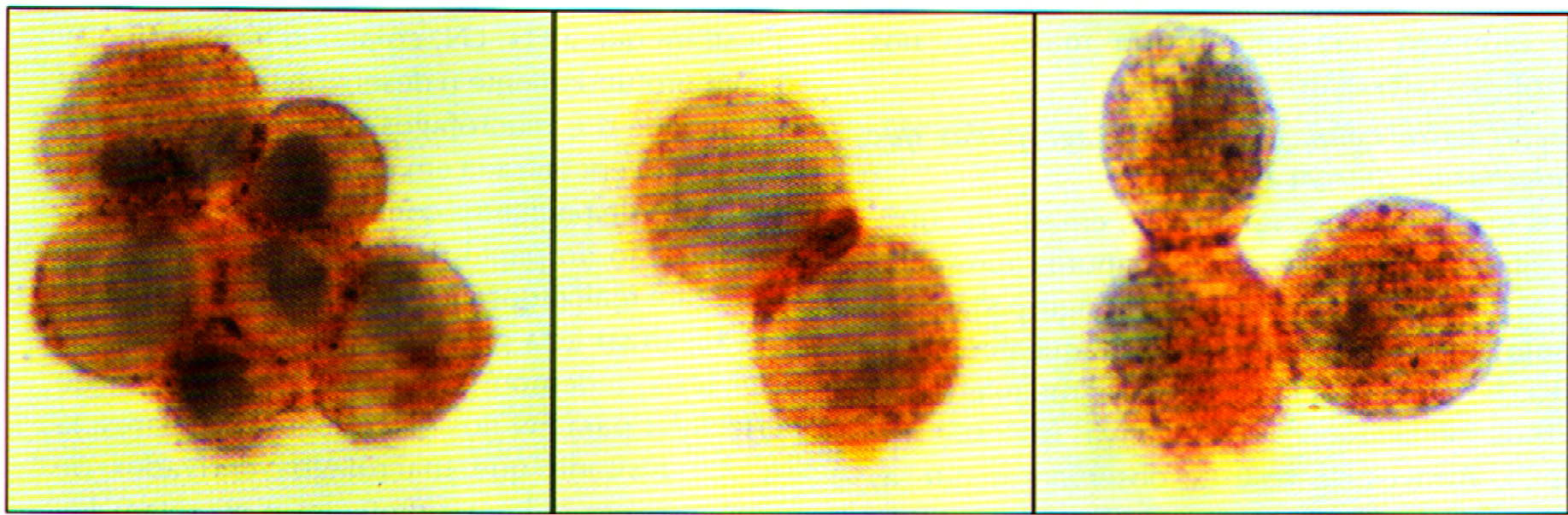


Figura 1a

Figura 1b

Figura 1c

Figuras 1a (2.150 X), 1b (2.150 X) e 1c (2.150 X) - Macrófagos alveolares marcados através de métodos de imunoperoxidase apresentam uma marcação pericelular para FN. Esta imunomarcação apresentou-se bastante intensa na região de contato entre os macrófagos alveolares.

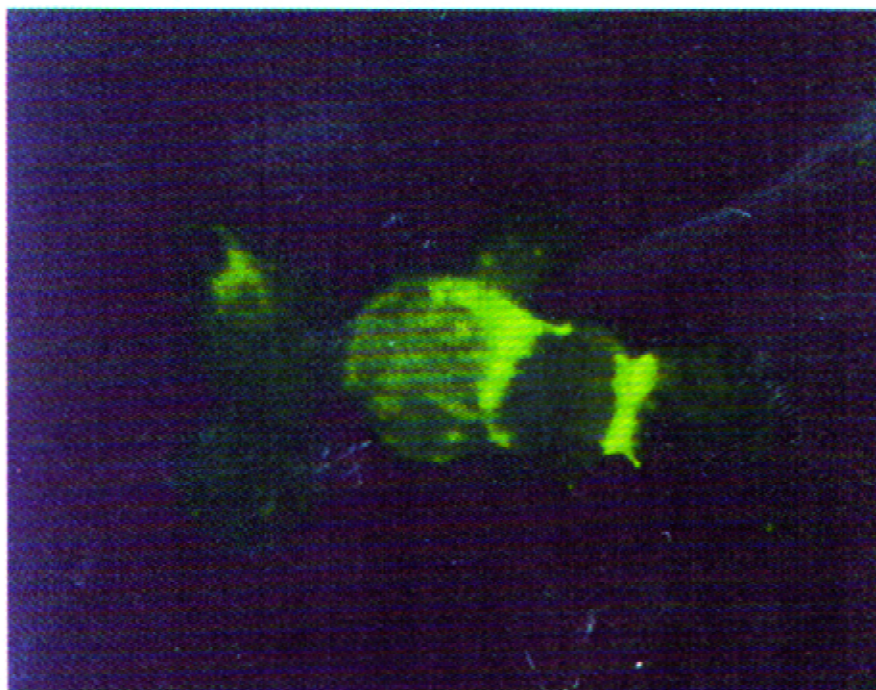


Figura 2a

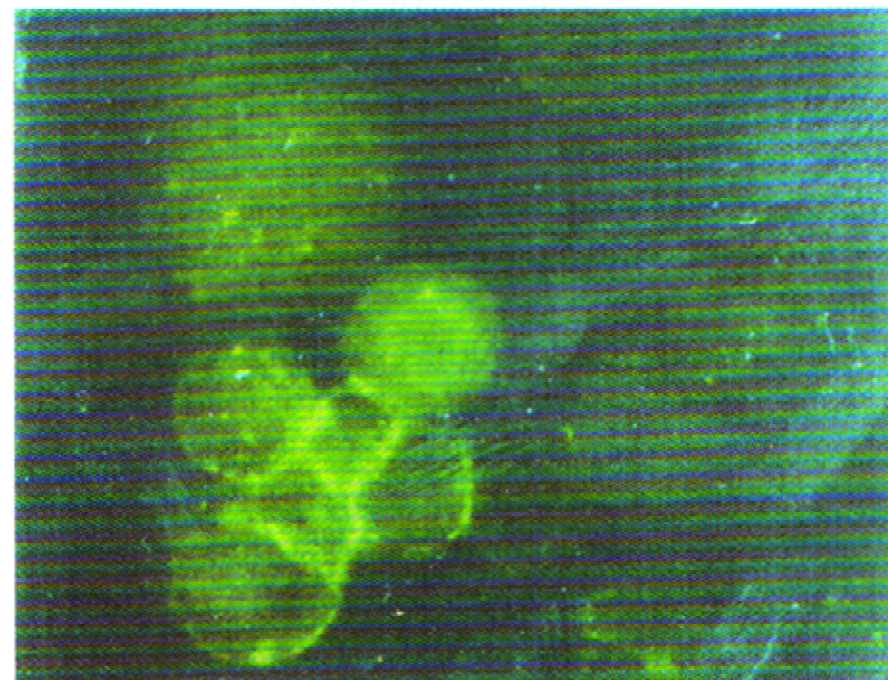


Figura 2b

Figuras 2a (860 X) e 2b (860 X) - Através do método de imunofluorescência também é observada uma forte marcação para FN na região de adesão entre grupos de macrófagos alveolares.

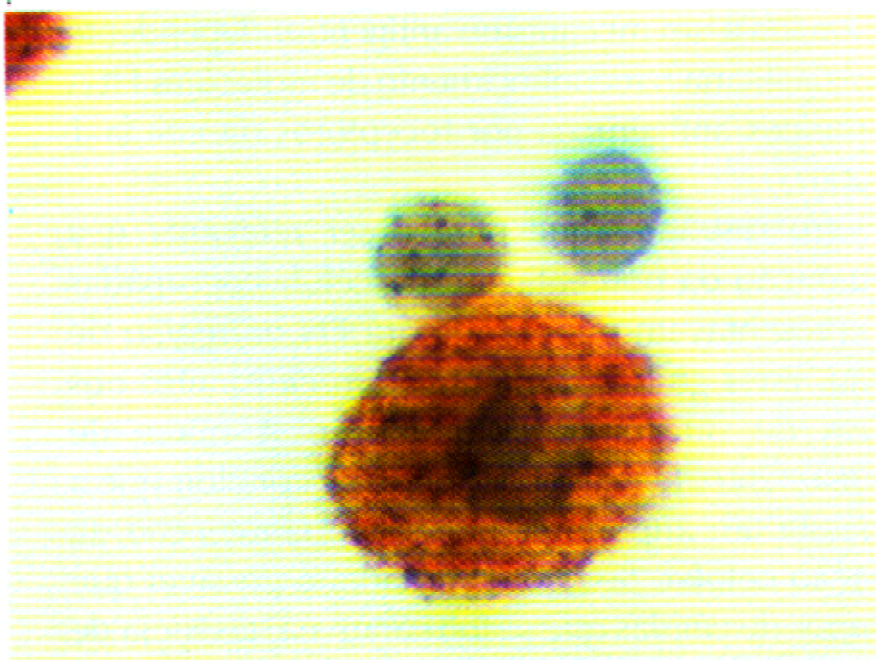


Figura 3a

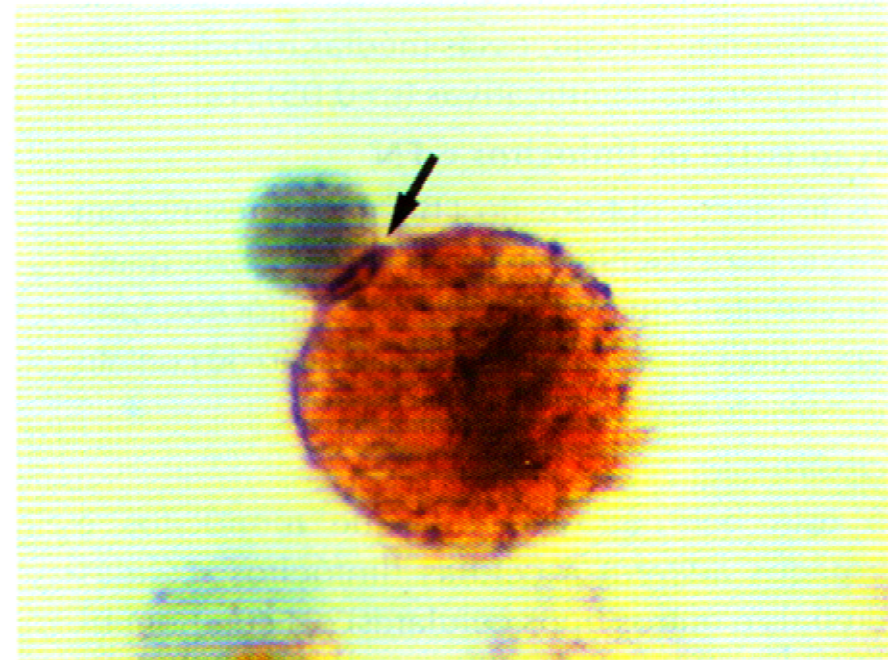


Figura 3b

Figuras 3a (2.150 X) e 3b (2.150 X) - Interação entre macrófagos alveolares e linfócitos T. Método de imunoperoxidase. Linfócitos T não apresentam marcação para FN, porém, quando interagem com macrófagos alveolares podem apresentar uma forte marcação para FN na região de adesão entre estas células (seta).

Tabela 2

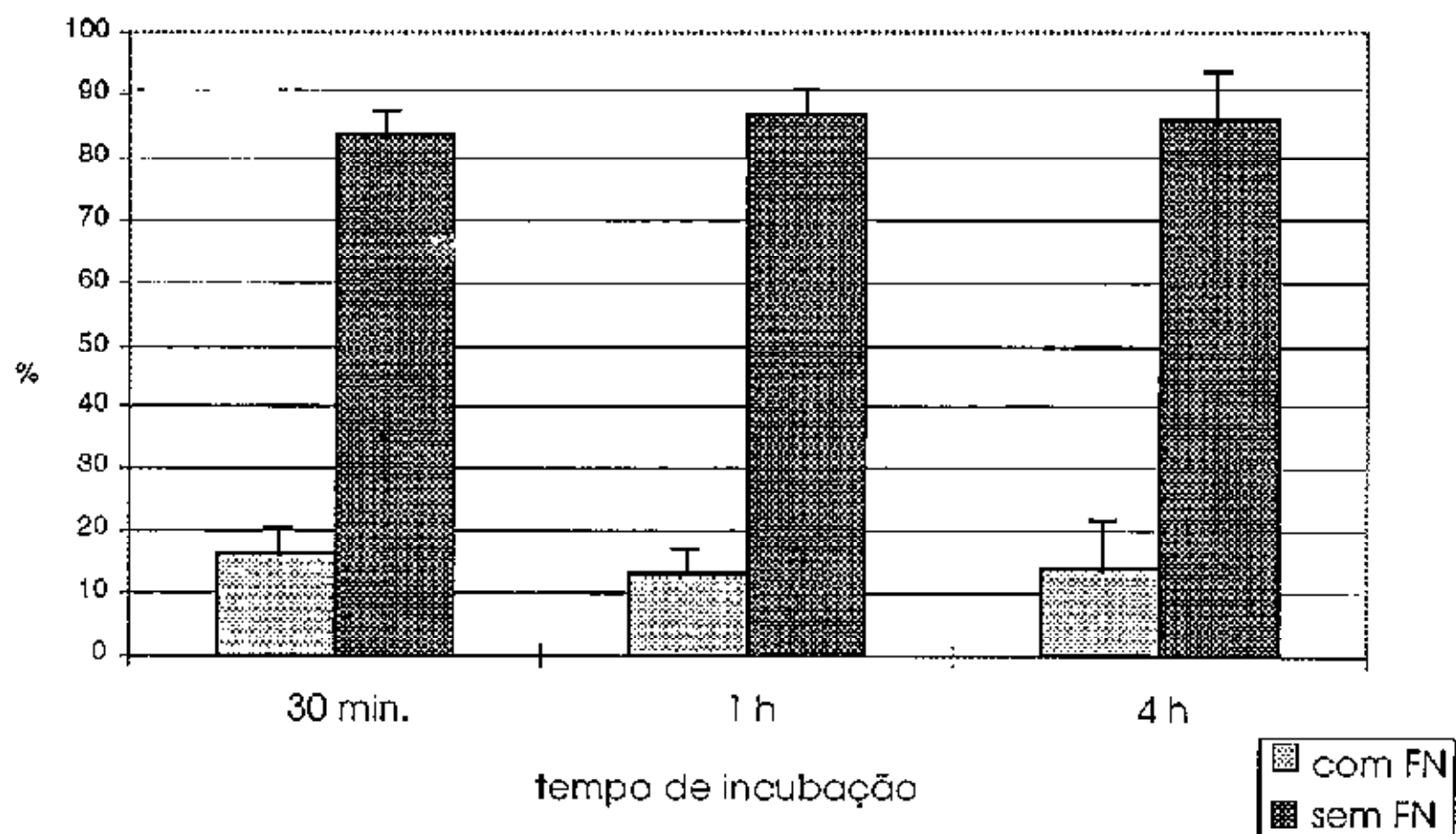
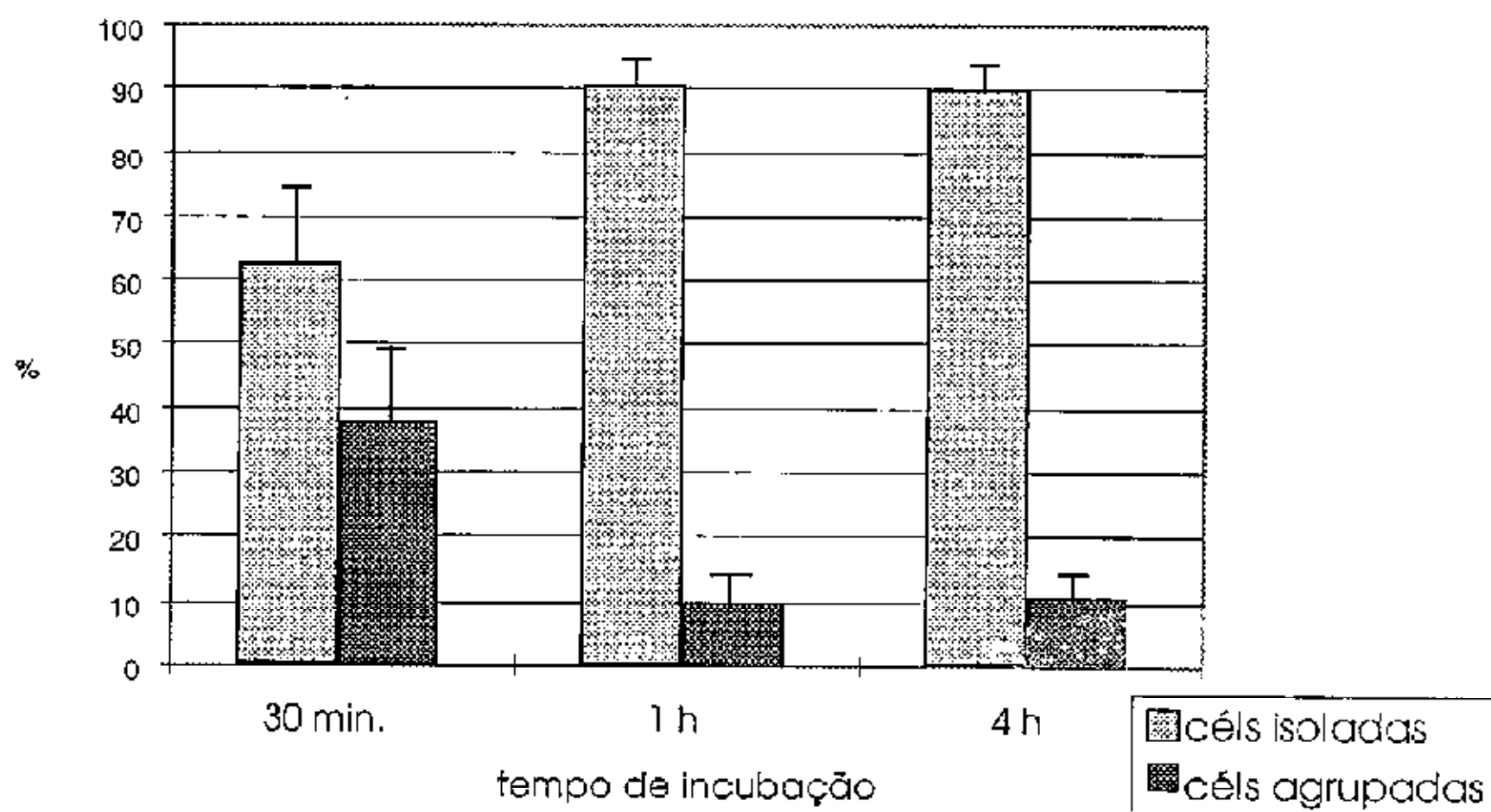


Tabela 3



dependente de tempo (22). Portanto, estes resultados sugerem que a FN pode estar envolvida no mecanismo que envolve a ativação de linfócitos T por macrófagos alveolares através de contato direto, e também que esta glicoproteína possa contribuir para um mecanismo de apresentação de antígenos entre estas duas células.

Macrófagos têm a habilidade de se ligar a laminina exógena através de receptores específicos

e a responder a laminina *in vitro*. Enquanto a FN possui um importante papel na ativação dos macrófagos, a laminina apresenta falhas na ativação destas células. Também já foi descrito que a laminina inibe a adesão das células da série mononuclear fagocítica e aumenta a atividade fagocítica dos macrófagos (2). Apesar da presença de receptores para laminina em macrófagos, nossos resultados não a demonstraram em macrófagos alveolares ativados

humanos. Esta glicoproteína não participa nos processos de interação entre macrófagos alveolares e linfócitos T de pacientes com sarcoidose pulmonar ativa. Assim, concluímos que a fibronectina participa na interação de macrófagos alveolares e linfócitos T, servindo como uma molécula acessória na apresentação de antígenos.

Referências Bibliográficas

- 1-Pilewsky JM, Albeida SM. Adhesion molecules in the lung. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148 (suppl: S):31-37.
- 2-Ohki K, Kohashi O. Laminin promotes proliferation of bone marrow-derived macrophages and macrophage cell lines. *Cell Struct Funct* 1994; 19:63-71.
- 3-Lundahl J, Eklund A, Halldén G, Sköld CM. Adhesion properties of human alveolar macrophages with respect to extracellular matrix components and chemotactic agonists. *Immunol Lett* 1996; 53:121-124.
- 4-Akiyama SK, Nagata K, Yamada KM. Cell surface receptors for extracellular matrix components. *Biochim Biophys Acta* 1990; 1031:9*-110.
- 5-Fireman EM, Ben Efrain S, Greif J, Kivity S, Topilsky MR. Suppressor cell activity of human alveolar macrophages in interstitial lung diseases. *Clin Exp Immunol* 1988; 73:111-116.
- 6-Strausz J, Mannel DN, Pfeifer S, Borkowski A, Ferlinz R, Müller-quernheim J. Spontaneous emonokine release by alveolar macrophages in chronic sarcoidosis. *Int Arch Allergy Immunol* 1991; 96:68-75.
- 7-Lem VM, Lipscomb MF, Weissler JC, et al. Bronchoalveolar cells from sarcoid patients demonstrate enhanced antigen presentation. *J Immunol* 1985; 135:1766-1771.
- 8-Striz I, Wang YM, Kalaydoglu O, Costabel U. Expression of alveolar macrophage adhesion molecules in pulmonary sarcoidosis. *Chest* 1992; 102:882-886.
- 9-Striz I, Wang YM, Svarcová I, Trnka L, Sorg C, Costabel U. The phenotype of alveolar macrophages and its correlation with immune cells in bronchoalveolar lavage. *Eur Respir J* 1993; 6:1287-1294.
- 10-Lohmann-Mathes ML, Steinmüller C, Franke-Ullmann G. Pulmonary macrophages. *Eur Respir J* 1994; 7:1678-1689.
- 11-Dayer J-M, Isler P, Nicod LP. Adhesion molecules and cytokine production. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:570-574.
- 12-Rennard SI, Hunnughake GW, Bitterman PB, Crystal RG. Production of fibronectin by the human alveolar macrophage: mechanism for the recruitment of fibroblast to sites of tissue injury of the interstitial lung diseases. *Proc Natl Acad Sci* 1981; 78:7147-51.
- 13-Pietro J, Eklund A, Patarroyo M. Regulated expression of integrins and other adhesion molecules during differentiation of monocytes into macrophage. *Cell Immunol* 1994; 156 (1): 191-211.
- 14-Armstrong JN, Chapes SK. Effects of extracellular matrix proteins on macrophage differentiation, growth, and function. Comparison of liquid and agar culture systems. *J Exp Zool* 1994; 269(3): 178-187.
- 15-Alitalo A, Hovi T, Vaheri A. Fibronectin is produced by human macrophages. *J Exp Med* 1980; 151:602-613.
- 16-Godfrey HP, Canfield LS, Haak-Frendscho M, Melancon-Kaplan J. Relationship of human macrophage agglutination factor to other fibronectins. *Immunol* 1989; 67:321-327.
- 17-Sundqvist KG, Wanger L, Heimdahl A, Lönnqvist B, Hauzenberger D. Fibronectin associated with infiltrating T lymphocytes. Evidence for in situ localization in biopsies and synthesis in vitro. *Eur J Immunol* 1991; 21: 299-303.
- 18-Hauzenberger D, Martin N, Johansson S, Sundqvist K-G. Characterization of lymphocyte fibronectin. *Exp Cell Res* 1996; 222:312-318.
- 19-Brunmark A, O'Rourke AM. Augmentation of mature CD4+ T Cell responses to isolated antigenic class II proteins by fibronectin and intercellular adhesion molecule-1. *J Immunol* 1997; 159(4): 1676-1685.
- 20-Inaba K, Romni N, Steinman RM. An antigen-independent contact mechanism as an early step in T-cell proliferative responses to dendritic cell. *J Exp Med* 1989; 170:527-542.
- 21-Steinman RM. The dendritic cell system and role in immunogenicity. *Annu Rev Immunol* 1991; 9:271-296.
- 22-Mellman I, Turley SJ, Steinman RM. Antigen processing for amateurs and professionals. *Trends in Cell Biol* 1998; 8:231-237.

Poliartralgia Crônica e Pneumonia em Mulher Jovem

André Luis Fávero (*), Jorge Ibrain F. Salluh (*),
Luiz Claudio Lazzarini de Oliveira(**)

Introdução

A associação de doenças pulmonares e manifestações articulares é uma situação clínica infrequente e desafiadora. O diagnóstico diferencial desta associação é bastante amplo (1), sendo necessário uma atenção especial a anamnese, ao exame físico do paciente e ao direcionamento dos exames complementares para o seu diagnóstico preciso. Embora esta lista de diagnósticos seja extensa, deve-se lembrar que patologias comuns na prática pneumológica podem cursar com sintomas reumatológicos, levando a dificuldades e atrasos no diagnóstico final e no início da terapêutica.

Aqui apresentamos o caso de uma paciente jovem que evoluiu com sintomas articulares crônicos, caracterizados por poliartralgia e pneumonia.

Caso clínico

Paciente feminina, 23 anos, negra, solteira, natural do RJ, comerciária. Relata início dos sintomas em dezembro de 1997 com aparecimento de poliartralgia assimétrica, migratória, não cumulativa, acometendo predominantemente grandes articulações, não respondendo ao uso de anti-inflamatórios não esteróides. Em março de 1998 iniciou quadro de tosse seca, dispnéia aos médios esforços e febre não

aferida, acompanhado de imagem radiológica de pneumonia e persistência dos sintomas de artralgia. Foi internada para tratamento de pneumonia comunitária inespecífica, sendo prescrito ampicilina por 14 dias, tendo recebido alta sem melhora clínica ou radiológica significativas. Realizou 3 baciloscopias de escarro a nível ambulatorial que foram negativas, sendo então internada no HUCFF-UFRJ para investigação diagnóstica e tratamento. Negava outras doenças prévias, comportamento de risco, contato com BK, etilismo ou tabagismo. Ao exame físico, apresentava-se em bom estado geral, taquipnéica, hipocorada, hidratada, acianótica, anictérica, febril (Tax 38^o C). Sinais vitais: FC - 80 bpm; FR - 28 irpm; PA - 130 x 80 mmHg. ACV: RCR 2T, sem sopros ou atrito pericárdico. Ictus cordis tópicos. AR: Presença de estertores creptantes em 1/3 inferior de HTD, com expansibilidade, FTV e percussão normais. Poliartralgia intensa de articulações de tornozelos, joelhos, ombros, cotovelos, punhos e interfalangeanas proximais e distais.

Exames complementares: hemograma evidenciou uma anemia normocrômica e normocítica (Ht 29%; Hb 10,0 mg/dl); série branca normal; plaquetas normais; VHS: 70 mm na 1^a hora; bioquímica normal; FAN neg.; anti-DNA neg.; Látex

*Residente em Pneumologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro.

** Professor Auxiliar de Pneumologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho/UFRJ. Chefe do Setor de Endoscopia Respiratória do HUCFF/UFRJ.

Endereço para correspondência: Prof. Luiz Claudio Lazzarini de Oliveira.

Hospital Universitário Clementino Fraga Filho- Secretaria de Pneumologia - Av. Brig. Trompowski s/nº- Ilha do Fundão - Rio de Janeiro - RJ - CEP 21949-900 - Tel(fax): 250-8099

Artigo recebido para publicação no dia 09/08/1998 e aceito no dia 18/08/1998, após revisão

neg.; anti-HIV neg.; EAS normal; teleradiografia de tórax mostrou condensação alveolar em LID; tomografia computadorizada de tórax confirmou infiltrado alveolar com broncograma aéreo em LID, sem derrame pleural ou adenopatias hilar ou mediastinal (figura 1).

Broncofibroscopia: Presença de mucosa infiltrada e edemaciada na parede ântero-lateral, no terço distal da traquéia, recoberta por placas esbranquiçadas que se estendiam até a carina. Carina principal era móvel, porém alargada em sua porção anterior. A carina secundária entre o BLS e o brônquio intermediário estava alargada por edema e infiltração de mucosa. Formação de pseudo-membrana esbranquiçada que se estendia por toda parede do BFD, brônquio intermediário, brônquio do lobo médio e entrada do segmento superior do lobo inferior e dos brônquios da pirâmide basal, ocluindo quase que completamente a sua luz (figuras 2a e b).

As lesões apresentavam-se extremamente sangrantes e friáveis ao toque do aparelho. Foi realizado lavado brônquico e várias biópsias da carina 2ª e da pseudo-membrana. A baciloscopia do lavado foi positiva em +3 e houve crescimento de 6 colônias de BAAR na cultura. Na histopatologia foi identificada presença de necrose caseosa e bacilos álcool-ácido resistentes. Concomitantemente, o resultado da baciloscopia de escarro mostrou-se também positivo em 2+ e com crescimento de 9 colônias de BAAR, após 19 dias de cultivo. Foi iniciado esquema RIP associado a prednisona na dose de 0,5 mg/kg/dia, com excelente resposta clínica no primeiro mês de tratamento. Nesta ocasião, a teleradiografia de tórax de controle evidenciou o desenvolvimento de uma lesão cavitária de paredes espessas em segmento superior do lobo inferior direito, sem grande melhora do infiltrado alveolar em LID. Foi realizada nova broncoscopia que mostrou importante regressão do processo endobrônquico, com desaparecimento das lesões infiltrativas descritas no exame anterior (figura 3a e b).

A paciente apresentou grande melhora dos sintomas após o início do esquema RIP, com rápido ganho ponderal, melhora da anemia sem necessitar de hemotransfusão e desaparecimento do quadro articular. No entanto, a resolução do processo endobrônquico através de intensa fibrose levou a obstrução mecânica da drenagem do segmento superior do lobo inferior direito, com conseqüente formação de uma lesão cavitária. O uso do corticóide na dose de 0,5 mg/kg/dia, levou ao desenvolvimento, nesta paciente, de fácies cushingóide, porém, foi incapaz

de evitar a formação das extensas seqüelas endobrônquicas após o início do esquema tuberculostático.

Discussão

O diagnóstico diferencial de doenças pulmonares associadas a processos articulares é extenso. São citadas causas inflamatórias, tais como a artrite reumatóide e a sarcoidose; causas neoplásicas como a doença de Hodgkin, o carcinóide e o carcinoma primário de pulmão; doenças do colágeno como o lúpus eritematoso sistêmico, a esclerodermia e a dermatomiosite, e doenças infecciosas causadas por estrepto e estafilococcias, micoplasma, influenza, actinomicose, histoplasmose, blastomicose, criptococose e tuberculose (1).

A tuberculose endobrônquica (TBEB) é uma manifestação pouco freqüente da tuberculose pulmonar, ocorrendo em 10 a 38% dos pacientes submetidos a broncoscopia (2,4). Independentemente da faixa etária e sexo, tem havido uma maior descrição destas alterações em indivíduos soropositivos para o HIV (5). A TBEB apresenta grande importância clínica, uma vez que freqüentemente leva a seqüelas funcionais e radiológicas significativas, resultantes do processo de cura através de estenose brônquica cicatricial. A etiopatogenia da TBEB parece estar relacionada a dois mecanismos principais: implantação dos bacilos nos brônquios por disseminação

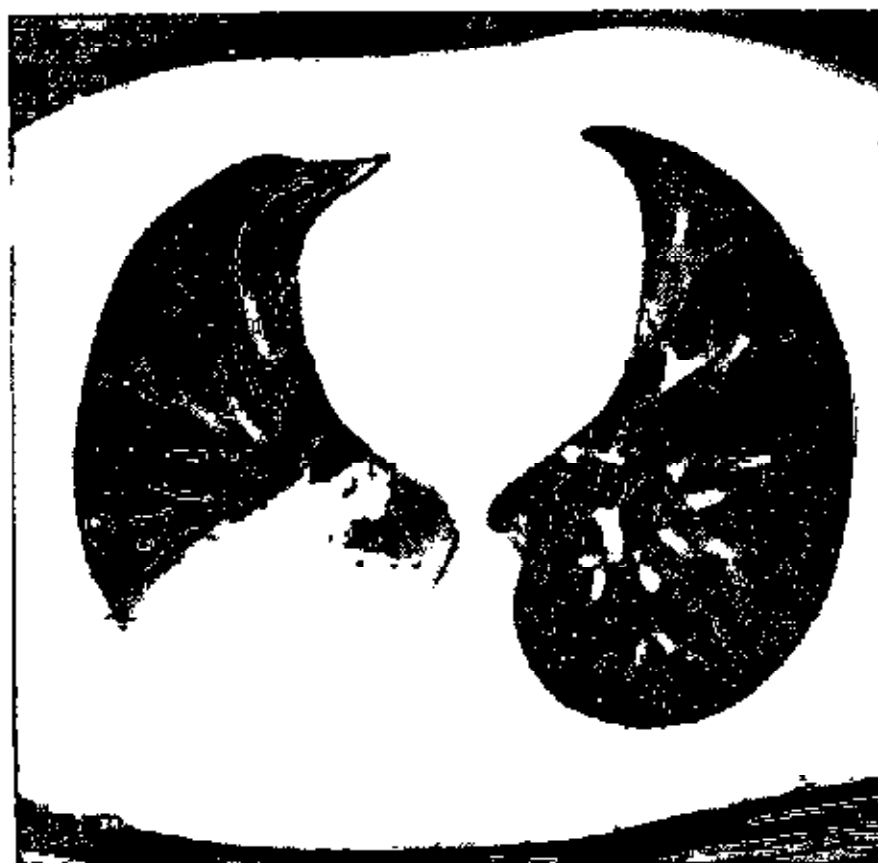


Figura 1 - Tomografia computadorizada de tórax, ao nível dos lobos inferiores, mostrando condensação lobar com presença de broncograma aéreo em segmento posterior de lobo inferior direito.

hematogênica, linfática ou por contigüidade a partir de lesões parenquimatosas e pela eliminação do conteúdo de linfonodos peri-brônquicos para a luz brônquica, associada a infiltração da mucosa brônquica.

A apresentação clínica da TBEB habitualmente é semelhante a da tuberculose pulmonar co-exis-

tente, podendo, no entanto, variar desde quadro de tosse não produtiva crônica até formas pneumônicas graves (6). Lee et al. (7), em uma análise de 121 pacientes com TBEB, encontraram uma predominância dessa apresentação na segunda década de vida, com uma proporção de pacientes do sexo feminino cerca de quatro vezes

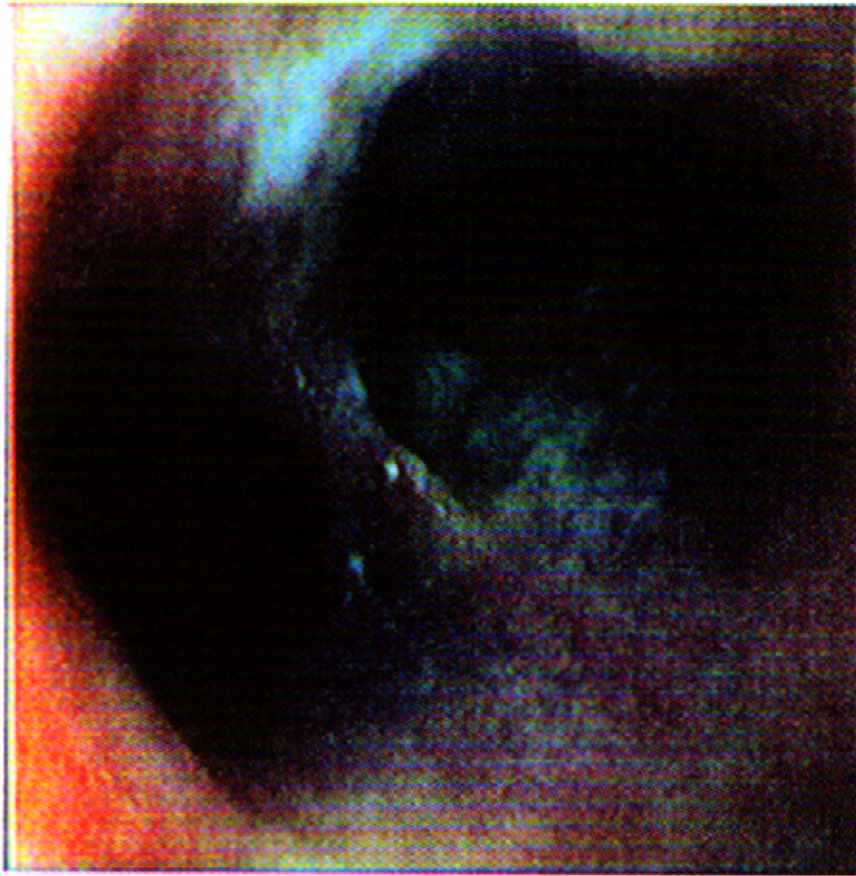


Figura 2a

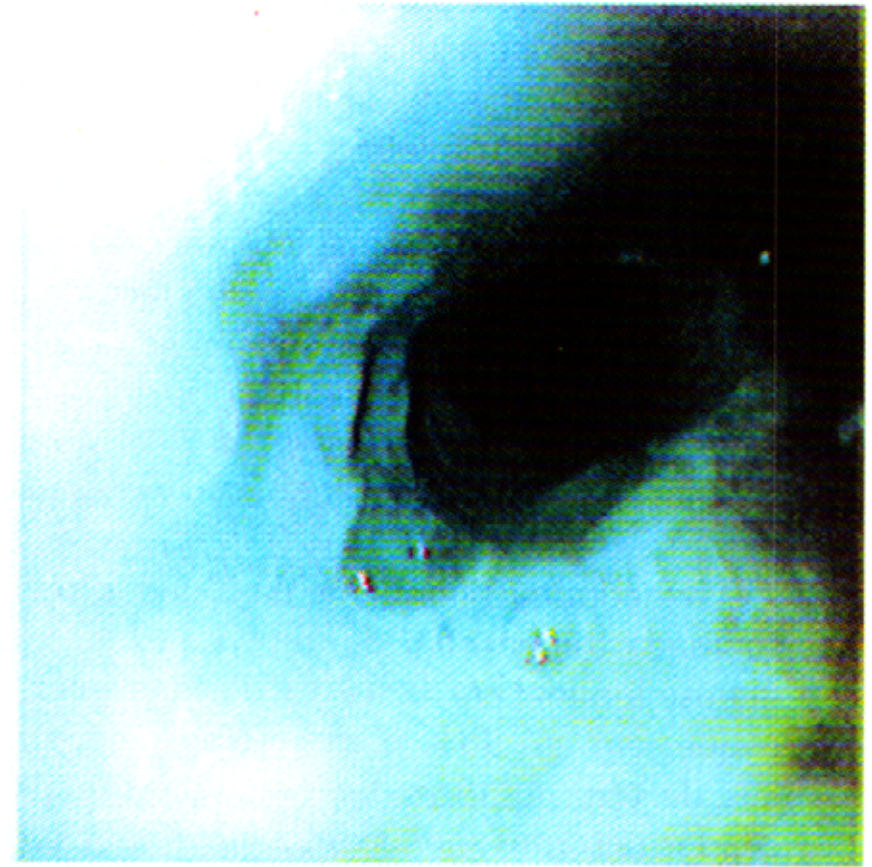


Figura 2b

Figura 2 – Broncoscopia ao nível de terço distal de traquéia e brônquio principal direito, mostrando lesão brancacenta cobrindo a mucosa brônquica em toda sua extensão a partir da traquéia.

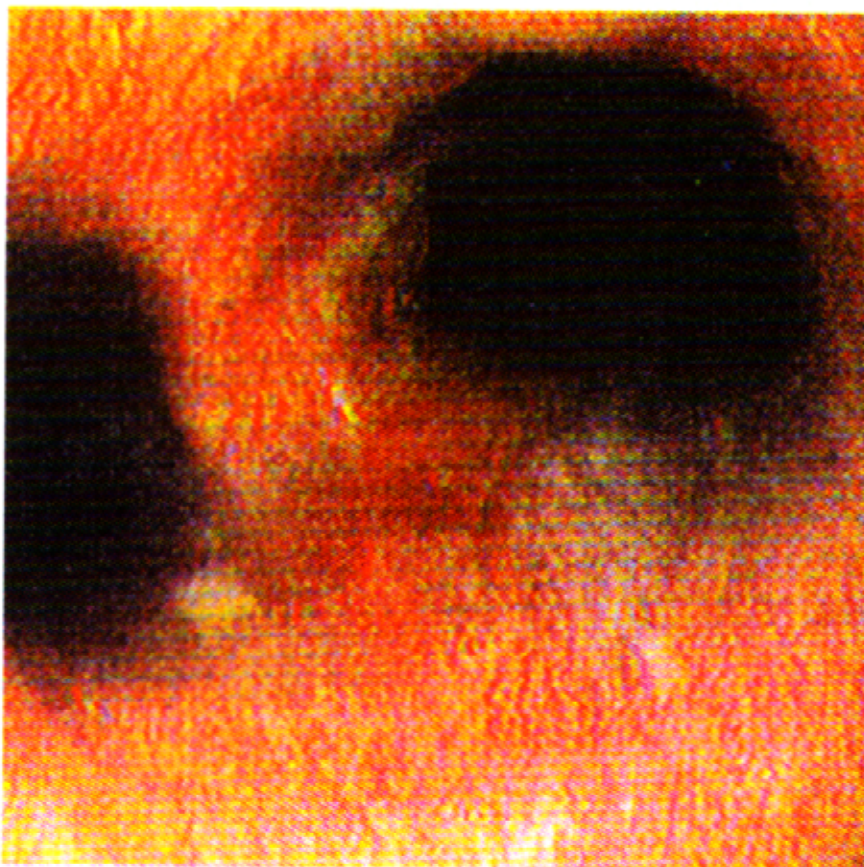


Figura 3a

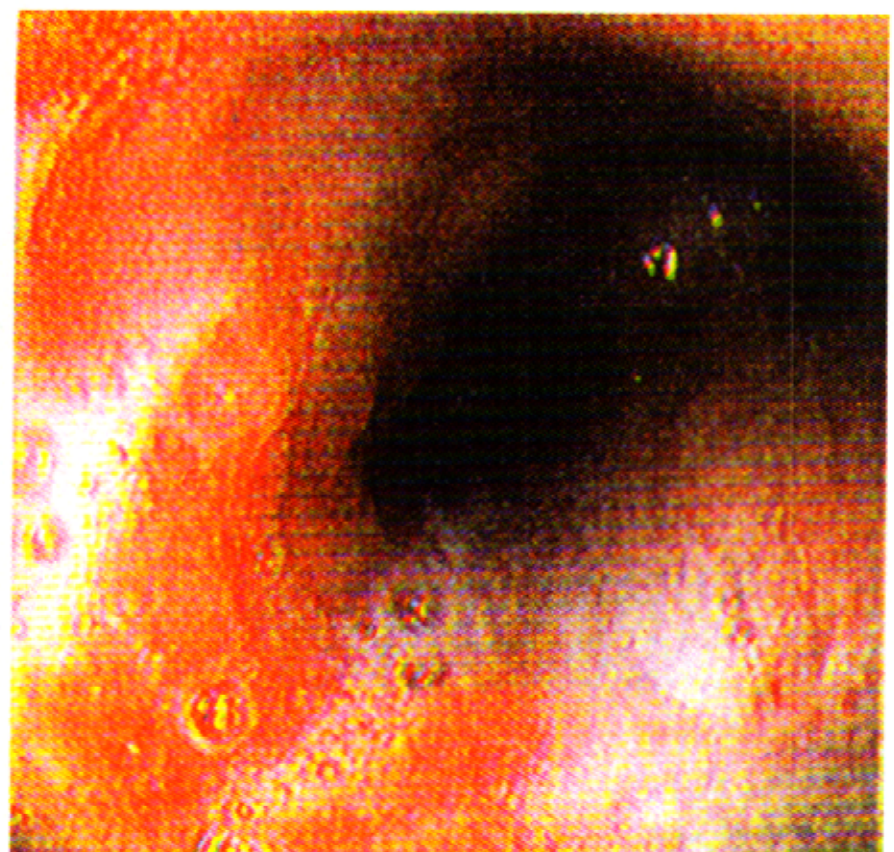


Figura 3b

Figura 3 – Broncoscopia de controle após o início do tratamento nos mesmos níveis que na figura 2. Observa-se melhora significativa das lesões com a terapia específica.

maior que a de pacientes do sexo masculino. A maioria destes pacientes (61%) apresentava tosse com expectoração e febre por pelo menos 14 dias.

Os achados radiológicos associados a TBEB são variados. A forma pneumônica com consolidação lobar ocorre em até 36% dos casos (8). Quando considerado especificamente o acometimento isolado dos lobos inferiores, essa cifra cai para 0,85% dos casos de tuberculose pulmonar, como sugere um estudo de 10.962 pacientes publicado por Serraga et al. (9). Outras formas descritas são infiltrados alveolares apicais, colapso lobar, lesões cavitárias e, até mesmo, radiografia de tórax normal em até 8% dos casos (8,10). Recentemente, a tomografia computadorizada tem sido utilizada como método auxiliar no diagnóstico da TBEB. Foram descritos com maior frequência o colapso segmentar ou subsegmentar, que ocorrem em até 54% dos pacientes, além de estenose brônquica e espessamento peri-brônquico (8).

O achado mais freqüente na broncoscopia é a acentuada hipertrofia de mucosa que leva a estenose luminal em 43 a 78% dos pacientes, sendo que, em até 58% destes, foram encontradas mais de uma lesão endobrônquica (11). Outros achados descritos são: edema, hiperemia, erosão, ulceração e a presença de pseudo-membrana (7). Esta última ocorre em aproximadamente 20% dos casos. A estenose de mais de 75% da luz foi encontrada em 10 a 15% dos pacientes. Os segmentos superiores, em especial os do pulmão direito, são os mais comumente atingidos.

O diagnóstico bacteriológico pode ser feito através do exame direto do escarro pela coloração de Ziehl-Neelsen. Porém, a maioria dos estudos demonstra uma positividade de apenas 17-28% (7,11). Esse valor se eleva até 78% quando realizado o lavado broncoalveolar ou o exame de escarro colhido na manhã seguinte ao exame broncoscópico (6,7). A baixa sensibilidade do exame direto de escarro na TBEB parece ser devido ao aprisionamento do muco, que contém os bacilos álcool-ácido resistentes, pelo tecido de granulação ou pela presença de pseudo-membrana íntegra, sem que tenha ocorrido ainda a ulceração da mucosa (3,6). A ruptura desses mecanismos de contenção durante a broncoscopia, possivelmente seria responsável pelo aumento do rendimento da baciloscopia.

Determinados autores sugerem que deve ser utilizada uma abordagem terapêutica específica para a TBEB, com o objetivo de reduzir as seqü-

las funcionais e radiológicas usualmente encontradas. As principais opções terapêuticas propostas na literatura são: o uso de corticosteróides em doses imunossupressoras por até 8 semanas, a partir do início do tratamento tuberculostático (12); o uso de laser com o objetivo de corrigir lesões estenosantes cicatríciais (13) e a realização de dilatação ou curetagem por via endoscópica (14,15). A corticoterapia atuaria diminuindo a proliferação fibroblástica, evitando assim a instalação das seqüelas anatômicas, enquanto as outras medidas se propõem somente a corrigir as seqüelas já formadas. A inexistência de trabalhos randomizados no que concerne a utilização de qualquer das opções terapêuticas citadas anteriormente, não nos permite utilizar essas medidas rotineiramente nos casos de TBEB, entretanto, tendo em vista a gravidade das seqüelas que podem ocorrer ainda durante a fase de cura bacteriológica, essas opções devem ser consideradas em casos selecionados como o que relatamos.

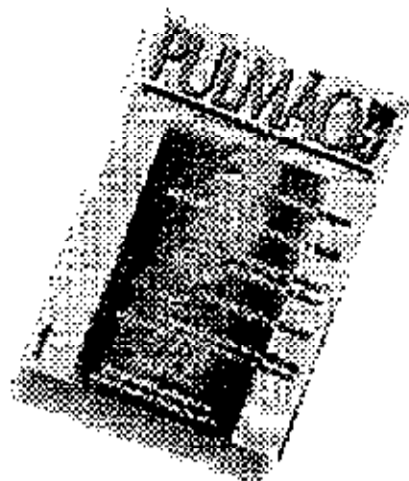
Conclusão

O caso atual ilustra que uma doença comum, na prática pneumológica como a tuberculose, por vezes apresenta-se com quadro clínico e radiológico pouco característicos, mesmo em indivíduos imunocompetentes. Esta apresentação pode levar a uma investigação diagnóstica por vezes prolongada. A infecção tuberculosa deve ser lembrada no diagnóstico diferencial das pneumopatias que cursam com sintomas articulares. A associação de corticosteróides ao tratamento tuberculostático, com o intuito de diminuir as seqüelas endobrônquicas, é ainda controversa na literatura.

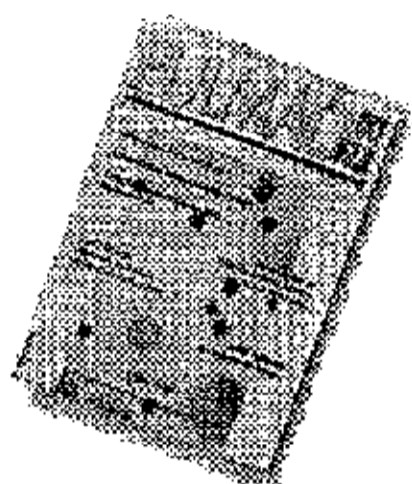
Refêrencias Bibliográficas

- 1-Amâncio A. *In* Causas de... Um guia de diagnóstico diferencial. 2ª ed. Editora Ateneu 1988, pg 27-32.
- 2-Ip MSM, So SY, Lam WK. Endobronchial tuberculosis revisited. *Chest* 1986; 88:727-30.
- 3-Salkin D, Cadden AV, Edson RC. The natural history of tuberculous tracheobronchitis. *Am Rev Tuberc* 1943; 47: 351-59.
- 4-Jokinen K, Palva T, Nuutinen J. Bronchial findings in pulmonary tuberculosis. *Clin Otolaryngol* 1977; 2: 139-48.
- 5-Calpe JL, Chiner E, Larramendi CH. Endobronchial tuberculosis in HIV-infected patients. *AIDS* 11:59-64, 1995.

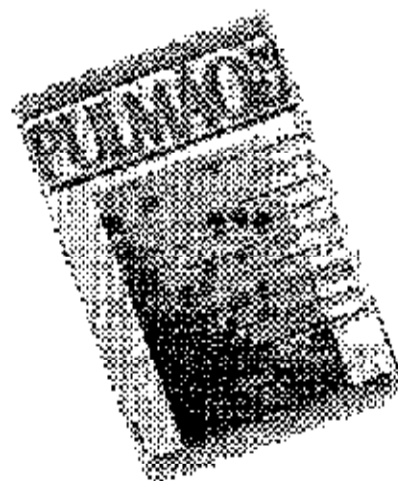
- 6-Hoheisel G, Chan CHS, Costabel U. Endobronchial Tuberculosis: diagnostic features and therapeutic outcome. *Respiratory Medicine* 1994; 88: 593-597.
- 7-Lee JH, Sung SP, Lee D, Shin DH, Yoo BM. Endobronchial Tuberculosis. *Chest* 1992; 102: 990-94.
- 8-Werf T, van Altena R. Community acquired pneumonia caused by *M. tuberculosis* diagnosis with CT. *Eur J Radiol* 1997; 24: 253-56.
- 9-Serraga F, Sherman DS. Lower lung field tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1963; 87: 37-40.
- 10-Lee KS, Kim NP. Endobronchial tuberculosis: CT features. *J Comput Assist Tomog* 1991; 15(3): 424-428.
- 11-Berger HW, Granada MG. Lower lung field tuberculosis. *Chest* 1974; 65: 522-26.
- 12-Toppet M, Malfroot A, Spehl M. Corticosteroids in primary tuberculosis with bronchial obstruction. *Arch Ris Child* 1990; 65: 1222-26.
- 13-Ball JB, Delaney JC, Evans CC, Hind CRK. Endoscopic bougie and balloon dilatation of multiple bronchial stenosis: 10 year follow-up. *Thorax* 1991; 46: 933-35.
- 14-Liu AC, Mehta AC, Galish JA. Upper airway obstruction due to tuberculosis. Treatment by photocoagulation. *Postgrad Medicine* 1985; 78: 275-78.
- 15-Albert RK, Petty TL. Endobronchial tuberculosis progressing to bronchial stenosis. *Chest* 1976; 70: 537-39.



A Vitrô Comunicação orgulha-se em editar uma das mais importantes publicações da especialidade.



Congratula-se com os editores científicos que fazem da Pulmão RJ um dos principais veículos de consulta do especialista.



E divide com seus anunciantes a honra de proporcionar aos leitores uma Revista de Educação Continuada de padrão internacional.

**Vitrô Comunicação edita a
Pulmão RJ desde 1995.**

Linfoma Hodgkin Primário de Partes Moles

Adriana M. Pereira Meireles (***), André Teixeira S. Siqueira (***),
Márcio S. Martins (***), Flávia B. Dantas (***),
Alice C. Coelho Brandão (**), Paulo B. Villar Valle (*).

RESUMO

Os autores apresentam o caso de um paciente de 36 anos, com linfoma de Hodgkin acometendo partes moles da parede torácica lateral direita ao nível do sétimo, oitavo e nono arcos costais, sem lesão óssea ou intratorácica. A incidência desta lesão sem acometimento intratorácico é extremamente rara.

São discutidos os aspectos radiológicos, utilizando, principalmente, os recursos da tomografia computadorizada com base na revisão da literatura.

ABSTRACT

The authors present the case of a 36-year-old patient with Hodgkin lymphoma affecting soft tissues of the right lateral thoracic wall by the seventh, eighth and ninth ribs without bone or intrathoracic injury. The incidence of this lesion without intrathoracic onset is extremely rare.

The radiological aspects are discussed using mainly computerized tomography resources based on literature review.

Palavras-chaves: Tumor de partes moles; Linfoma Hodgkin; Radiologia músculo-esquelética.

Key-words: Hodgkin's Lymphoma; Tumors of soft tissue; Radiographic of musculoskeletal.

Pulmão RJ 1998; 7 (3): 272-274

Relato do Caso

Identificação: C.A.B., masculino, branco, 36 anos, solteiro, construção civil, natural e residente no RJ.

Queixa principal: "Caroço no tórax"

História da doença atual: Há 2 meses notou aparecimento de nódulo endurecido na região torácica direita com presença de discreto calor local e ardência. Nega febre e dor à palpação. Relata emagrecimento de 12Kg em 3 meses,

tabagista e usuário de cocaína endovenosa. Informa também blenorragia aos 20 anos e contato familiar com tuberculose há 10 anos.

Ao exame físico encontrava-se hidratado, hipocorado (+ / 4+), anictérico, acianótico, afebril. Aparelho cardiovascular, respiratório e abdome sem alterações. Nódulo endurecido, medindo cerca de 7cm de diâmetro, com sinais flogísticos, localizado no 1/3 inferior da parede torácica direita.

Exames complementares: hemograma e bioquímica sem alterações. Sorologia para anti-HIV

* Chefe do Serviço de Radiodiagnóstico do Hospital da Lagoa - Rio de Janeiro.

** Médica Radiologista do Hospital da Lagoa - Rio de Janeiro.

*** Médicos Residentes do Serviço de Radiodiagnóstico do Hospital da Lagoa - Rio de Janeiro.

Endereço para correspondência:

Dra. Alice Brandão, Rua Baronesa de Paconé 71/501 - Fonte da Saudade - Lagoa - Rio de Janeiro - RJ. CEP 22471-270.

Artigo recebido para publicação no dia 31/08/1998 e aceito no dia 13/09/1998, após revisão.



Fig.1 - Aumento das partes moles da parede torácica direita

positiva. A radiografia do tórax revelou pulmões hiperaerados às custas de lobos superiores e aumento de partes moles da parede costal direita, abaixo da axila, ao nível de sétimo e oitavo arcos costais. À ultra-sonografia: massa sólida levemente heterogênea sem componentes císticos, de contornos lobulados, em contato direto com arcos costais. Na tomografia computadorizada de tórax observou-se lesão expansiva hipodensa com captação irregular do meio de contraste, predominando na periferia, localizando-se entre os planos musculares e a parede costal adjacente ao oitavo arco costal lateral direito, que se encontrava íntegro. Não havia lesão intratorácica.

Discussão

O linfoma não-Hodgkin é tumor mais freqüente em pacientes com SIDA do que na população ge-



Fig.2 - TC de tórax (reconstrução no plano coronal)

ral, sendo 40 a 100 vezes mais comum, ao contrário do linfoma de Hodgkin, que tem incidência semelhante, sendo ambos altamente agressivos com freqüência de acometimento extranodal maior, atingindo principalmente o sistema nervoso central (SNC), fígado, intestino e medula óssea.

O linfoma músculo-esquelético representa apenas 1,4% de todos os linfomas e pode se apresentar nas formas: primária (extranodal), secundária com doença disseminada ou secundária por contigüidade óssea.

O acometimento secundário com doença disseminada é o tipo mais comum, derivando, na maioria das vezes, de linfonodos da cadeia mamária interna, raramente ocorre por extensão de gânglios mediastinais posteriores após envolvimento da coluna torácica. Pode ocorrer, também, por extensão direta de massa pleural.



Fig.3 - TC de tórax (Corte axial) - A mesma lesão hipodensa apresentando captacional irregular entre os planos musculares e gradil costal



Fig.4 - TC de tórax (Corte axial ao nível dos hilos pulmonares) - Não foi evidenciado linfonodomegalia ou lesão parenquimatosa



Fig.5 - Uso da parede torácica massa sólida, heterogênea.

A doença secundária com lesão óssea se dá por contigüidade, provocando alargamento muscular difuso ou massa direta. Na maioria das vezes, o linfoma de Hodgkin tem por associação com doença intratorácica.

O aspecto tomográfico é de lesão expansiva isodensa ou hipodensa, com impregnação do meio de contraste, por vezes heterogênea com áreas de necrose. Na ressonância magnética a lesão apre-

senta sinal variável, podendo ser isointenso ou levemente hiperintenso nas imagens pesadas em T1, e hiperintenso nas seqüências pesadas em T2.

Dentre os diagnósticos diferenciais das lesões expansivas da parede torácica temos: sarcoma, condrossarcoma mixóide esquelético, elastofibroma, sarcoidose, miopatia inflamatória idiopática, infarto muscular, hipertrofia ou pseudo-hipertrofia por denervação, schwannoma, tumores de células granulares malignas, além do rabdomiossarcoma, que tem sua freqüência aumentada em pacientes com SIDA.

Referências Bibliográficas

- 1-North LB, Libshitz HI, Lorigan JG. Thoracic lymphoma. *Radiol Clin North Am* 1990; 28(4):745-762.
- 2-Malloy PC, Fishman EK, Magid D. Lymphoma of bone, muscle and skin: CT findings. *AJR Am J Roentgenol* 1992; 159(4): 805-9.
- 3-Bertoni F, Sanna P, Zucca E, Roggero E, Cavalli F. Primary extranodal lymphoma of skeletal muscles: a report of four cases. *Oncol Rep* 1998; 5(3): 605-7.
- 4-Salamao DR, Nascimento AG, Lloyd RV, Chen MG, Habermann TM, Strickler JG. Lymphoma in soft tissue: a clinicopathologic study of 19 cases. *Hun Pathol* 1996; 27(3): 253-257.



O Porquê da Associação Sul-Americana de Broncologia

Carlos Alberto de Barros Franco

Presidente da Associação Sul-Americana de Broncologia

No ano de 1995, em conversa com o Dr. Rafael Perrone, durante sua passagem pelo Rio de Janeiro para participar do Congresso Brasileiro de Endoscopia Respiratória, surgiu a idéia da criação de uma Associação que reunisse todos os praticantes da Endoscopia Respiratória na América do Sul.

Os praticantes da Endoscopia Respiratória são oriundos de várias especialidades, principalmente a pneumologia, cirurgia de tórax, otorrinolaringologia e cirurgia de cabeça e pescoço. Esses profissionais têm em comum o interesse pela prática da broncoscopia, seja ela do tipo diagnóstica, geralmente praticada com broncoscópio flexível, seja ela do tipo terapêutica, freqüentemente utilizando o broncoscópio rígido.

A broncoscopia, utilizada como método complementar do diagnóstico ou da terapêutica da especialidade, sofreu um enorme avanço nos últimos anos com o aparecimento de novas aparelhagens e técnicas, como o laser, o eletrocautério, a crioterapia, os "stents", a braquiterapia intraluminal, a terapia fotodinâmica, as técnicas de fluorescência para o diagnóstico precoce do câncer, o lavado broncoalveolar, o uso dos catéteres telescópicos com escova protegida, catéteres com balão para tratamento de hemoptise, o ultra-som endobrôn-

quico, as agulhas de Wang para punção transbrônquica e muitos outros.

A endoscopia respiratória ampliou significativamente suas indicações, mas, por outro lado, tornou-se mais complexa, exigindo um grau de conhecimentos e de habilidades muito maiores do que anteriormente. O especialista na prática de endoscopia respiratória necessita, nos dias de hoje, de um amplo acesso a informações, relativas ao procedimento, e um intercâmbio permanente com os praticantes do método em outros países, para manter-se atualizado e habilitado.

Considerando que os praticantes da endoscopia respiratória são oriundos de várias especialidades, como já foi dito, nos parece importante que exista uma Associação que permita o convívio dos praticantes desse método, cujo número vem se tornando cada dia maior.

Com esse mesmo pensamento, já haviam sido criadas a Associação Americana de Broncologia e a Associação Mundial de Broncologia, e um importante veículo de difusão de conhecimentos, o *Jornal de Broncologia* nos Estados Unidos da América do Norte.

A criação da Associação Sulamericana de Broncologia, ocorrida em Buenos Aires, em 1995, permitiu que os praticantes da endoscopia respiratória na América do Sul

passassem a ter um elo de ligação, permitido entre os profissionais dos países co-irmãos da América do Sul, possibilitando a troca de experiências e o conhecimento do que vem sendo feito nos outros países co-irmãos. Além disso, essa associação passou a representar os interesses de seus associados nos eventos mundiais da especialidade, já que conseguiu ser o representante oficial da Associação Mundial de Broncologia, passando seus sócios, inclusive, a receber o *Jornal de Broncologia*, órgão oficial da Associação Mundial da especialidade.

A Associação Sulamericana de Broncologia já realizou dois congressos da especialidade, o primeiro em Buenos Aires, em 1995, e o segun-

do em 1997, no Rio de Janeiro. O terceiro congresso já está programado para 1999, no Chile.

A Associação Sulamericana de Broncologia está ciente da importância de manter íntimo contato com as Associações de especialidades afins, inclusive dando apoio e participando de eventos como, recentemente, do Congresso da Associação Latino-Americana de Tórax.

Convidamos aos interessados na prática da endoscopia respiratória, a associar-se à essa entidade, tendo em mente que o objetivo da Associação Sulamericana de Broncologia é o progresso da especialidade, de forma harmoniosa, sempre em colaboração com as Associações de especialidades correlatas.



Avanços na Terapêutica da Asma

Luiz Carlos Corrêa da Silva

*Presidente da Sociedade
de Pneumologia do Estado
do Rio Grande do Sul*

O enfoque atual no tratamento da asma centraliza-se no controle da inflamação crônica das vias aéreas, através do uso continuado de antiinflamatórios, constituindo-se este o recurso mais efetivo de que se dispõe atualmente. Os antiinflamatórios costumam ser utilizados por via inalatória, sendo preferidos os esteróides; os não-esteróides, embora menos potentes, constituem-se em alternativa particularmente para os pacientes pediátricos. Os antileucotrienos, recém lançados no país, também têm papel no controle da doença. Por sua vez, o uso de broncodilatador inalatório, preferencialmente beta-2 de curta duração, e de corticóide sistêmico, restringe-se às crises.

Para os próximos anos alguns recursos são apontados como capazes de trazer novas perspectivas na assistência da asma, devendo ser destacados entre eles:

- Broncodilatadores com maior eficácia e/ou tempo de ação mais prolongado, sejam beta-adrenérgicos, anticolinérgicos, ou mesmo um grupo novo de fármacos. Aqui devem ser incluídos produtos assemelhados aos beta-2 de longa duração ou aos anticolinérgicos, como o tiotrópio.
- Produtos que atuem nos mecanismos bioquímicos da asma, particularmente novos

corticóides inalatórios, antileucotrienos, imunomoduladores como as interleucinas, e outros grupos que estejam por surgir.

- Melhor utilização dos recursos terapêuticos existentes como consequência de estudos clínico-epidemiológicos mais consistentes, e do melhor desempenho dos profissionais e da maior adesão dos pacientes, que podem ser estimulados pela "educação apropriada" de ambos.
- Prevenção mais adequada: controle ambiental e outros recursos que atuem sobre fatores desencadeantes.
- Controle genético da doença: este será o limiar para a solução da asma.

Em qualquer circunstância, a assistência da asma deve sustentar-se em três itens fundamentais e indissociáveis - medicamentos, controle ambiental e educação. De nada adiantará contarmos com ótimos fármacos se os pacientes não os usarem adequadamente. Da mesma forma, se continuarem se expondo aos fatores desencadeantes, o tratamento medicamentoso terá limitações. É fundamental que o médico e sua equipe informem seus pacientes e familiares sobre os aspectos fundamentais da doença e sobre os recursos de que se dispõe para seu controle - deve ser praticado um Programa de Edu-

cação em Asma adaptado às circunstâncias individuais/locais.

A seguir, são abordados sucintamente os antileucotrienos, já que estes produtos recentemente entraram no mercado brasileiro. Os leucotrienos (LT) são substâncias provenientes do metabolismo dos lipídios da membrana de células da linhagem mielóide como mastócitos, eosinófilos, neutrófilos e basófilos, constituindo-se em potentes mediadores da resposta inflamatória, e tendo como principais efeitos: broncoespasmo, vasoconstrição, vasodilatação, secreção de muco, recrutamento de eosinófilos e ativação de leucócitos. Os LT mais conhecidos são LTA_4 , LTB_4 , LTC_4 , LTD_4 e LTE_4 . Os que têm efeitos mais importantes na asma são os últimos três (LTC_4 , LTD_4 e LTE_4), através de sua ação sobre os receptores cisteínicos (cysLT1 e cysLT2). Enquanto os efeitos do estímulo do receptor cysLT1 são mais conhecidos (já mencionados acima), os do estímulo do receptor cysLT2 ainda são pouco conhecidos (efeitos vasculares).

Há duas décadas, a indústria farmacêutica está perseguindo a produção de medicamentos que antagonizem a ação dos leucotrienos em duas linhas principais: (1) inibidores da síntese e (2) antagonistas de receptores de leucotrienos. Desta forma, surgiram inibidores da 5-lipoxigenase, como o zileuton, e inibidores da FLAP (proteína ativadora da 5-lipoxigenase), como o MK-591. Atualmente, os antiLT mais conhecidos e com melhor desempenho terapêutico são os bloqueadores do receptor cysLT1, devendo ser destacados montelukast (Singulair), pranlukast e zafirlukast (Accolate).

Sobre os antileucotrienos, devem ser feitas algumas considerações de ordem prática imediata para o melhor posicionamento dos médicos que atendem pacientes com asma:

- Foram estudados principalmente em pacientes adultos acima de 15 anos, tendo-se menos experiência na faixa de 6 a 15 anos, e praticamente nenhuma experiência abaixo dos 6 anos;
- Foram estudados principalmente em pacientes com asma leve a moderada, havendo pouca experiência na asma grave;
- Seus efeitos são melhores que placebo e assemelhados a cromoglicato e antiinflamatórios inalatórios esteróides como beclometasona em "baixas doses" (abaixo de 400 mg/dia);
- Possibilitam a redução da dose de corticóide inalatório no tratamento de manutenção para o controle da asma.

Por outro lado, estes produtos apresentam a vantagem operacional de serem usados por via oral, em apenas uma tomada diária (montelukast) ou duas (zafirlukast). Assim, favorecem a adesão de pacientes que tenham dificuldade de aceitar/usar bombinha ou que falhem muito no uso prolongado de medicamentos de várias tomadas diárias.

Decidindo-se pelo seu uso, recomenda-se tratar durante 3-6 semanas, no mínimo, observando a resposta através de espirometria e escore de sintomas. Assim, ficará caracterizado se o paciente responde ou não ao fármaco.

Como são produtos novos, não se tem experiência a longo prazo que possibilite avaliar seu efeito na progressão da doença e no remodelamento das vias aéreas, o que exigirá estudos a longo prazo.



Programação Científica da SOPTERJ

Data	Horário	Local	Assunto
17/10	19h30-21h30	Região Norte e Campos	Casos Clínicos / Palestras - Insuficiência respiratória Aguda: Tratamento do mal asmático, da SARA e indicações da ventilação não-invasiva na IRA.
04/11	19h30-21h30	Anfiteatro da Clínica Sorocaba) (Rua 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 epapel da broncoscopia intervencionista.

**agende-se
para 1999**

VII Congresso da SOPTERJ

Hotel Glória-RJ, de 14 a 17 de outubro de 1999

Convidados estrangeiros já confirmados:

- Dean Chamberlain, MD - Patologista do Hosp. de Toronto, Canadá.
- Marvin I. Schwarz, MD - Especialista em doenças intersticiais difusas da Universidade do Colorado, EUA.
- Jordi Rello, MD, PhD - Especialista em infecções respiratórias. Médico do Departamento de terapia Intensiva do Hospital de Sabadell, Barcelona, Espanha.
- D. Branscheid, MD - Cirurgião de tórax do Hosp. de Grobansdorf, Alemanha.

Cursos Pré-Congresso

vão ser realizados no dia 13 de outubro |

1. Broncoscopia (Dr. Mauro Zamboni e Atul C. Mehta, MD)
2. Doenças ocupacionais pulmonares (Dr. Eduardo Algranti)
3. Provas de função pulmonar (Dr. Ricardo Marques Dias)
4. Infecções respiratórias (Dr. Rogério Rufino)
5. Cirurgia de tórax (Dr. Carlos Alberto Guimarães)
6. Asma (Dr. Ronaldo Nascente)

7. Ventilação mecânica (Dr. Arthur O. de Abreu Vianna)

Prova para Técnico em Espirometria (12 de outubro)

Prova para Especialista em Pneumologia (12 de outubro)

Comissão Organizadora

Miguel Abidon Aidê (presidente); Alexandre Pinto Cardoso (vice-presidente); Arthur O. de Abreu Vianna (secretário geral); Ângela Santos Ferreira (primeiro secretário); Rita Motta (Tesoureiro); Carlos Alberto Guimarães; Cláudia Henrique da Costa; Cyro Teixeira da Silva Júnior; Denise Duprat Neves; José Luiz Cordeiro Tavares; Terezinha Martires.

Secretaria Executiva: JZ Promoções e Assessoria do Congresso LTDA.

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

**NÃO PERCA O ÚLTIMO
CONGRESSO DA SOPTERJ DO MILÊNIO**

Convocação ao Associado

Colega associado,

Estamos chegando ao final de mais um ano e é com grande satisfação que estamos recebendo inúmeras manifestações de parabenização pela política de "interiorização" e pela qualidade técnica da nossa sessão científica mensal. Esse mérito não pertence apenas à diretoria da SOPTERJ, mas pertence sobretudo ao colega que prepara as sessões e aqueles que lá comparecem para contribuir com sua presença e sua opinião.

Até o presente momento, essas sessões enriqueceram o nosso conhecimento médico com a apresentação e discussão de casos como: hemorragia alveolar difusa auto-imune, hipertensão arterial pulmonar secundária, empiema pleural pós-pneumônico, tuberculose extra-pulmonar, paracoccidiodomicose pulmonar complicada com tuberculose pulmonar, trombo-embolia pulmonar, vasculite de hipersensibilidade, carcinoma de células germinativas, etc.

Essa atividade permitiu também um estreitamento de relação médica e social entre os associados das diversas localidades do Estado do Rio de Janeiro.

Por fim, através do poder de congregação da sessão científica, obtivemos a força necessária para pleitear brindes junto aos patrocinadores, que nos permitiu sortear entre os associados presentes à sessão, um livro texto de pneumologia e mais recentemente um aparelho de telefone celular de tecnologia digital. Estamos ainda articulando com empresas, o fornecimento gratuito de condução coletiva confortável (com ar condicionado) com motorista, para ficar a disposição dos associados que queiram ser conduzidos às sessões científicas sediadas nas cidades do interior.

Colega, participe! Traga seu caso resolvido ou aquele caso de difícil solução, para ilustrar e para ouvir as opiniões dos seus pares. Compareça! Traga suas sugestões.

Até a próxima sessão.

Ronaldo Nascentes
Secretário Científico da SOPTERJ

XXIX Congresso Brasileiro de Pneumologia e Tisiologia

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

Informações: 021 286-2846 • fax: 021 537-9134 • e-mail: mail@jz.com.br

Cursos Pré-Congresso

1. Curso de Metodologia da Investigação Científica, Aplicada à Pneumologia (Coord.: Antônio Ruffino Neto)
2. Aspectos Atuais da Tuberculose (Coord.: Miguel Aiub Hijjar)
3. Prática em Provas de Função Respiratória (Coord.: Rogéria Rufino)
4. Abordagem Diagnóstica do Líquido Pleural (Coord.: Cyro T. do Silva Jr)
5. Espirometria na Diagnóstico da Dispnéia (Coords.: Luiz Paulo S. Verbeicário e José A. Caldas)
6. Capacidade de Difusão (Coords.: Alfred Lemle, Laura Andrea Cassabian e Roberto Brava de Souza)
7. Aspectos Atuais em Patologia Pleural (Coord.: Antônio M. S. Chibante)
8. Atualização em Asma Brônquica (Coord.: Décio Horta Jr.)
9. Cirurgia na Tuberculose Pleuro-Pulmonar (Coord.: Carlos Alberto Guimarães)
10. DPOC Atualização Terapêutica (Coord.: Paulo Cesar de Oliveira)
11. Cirurgia Torácica Minimamente Invasiva (Coords.: Rui Haddad e Luis Carlos Lasso)
12. Atualização no Diagnóstico e Tratamento do Câncer do Pulmão (Coords.: Mauro Zamboni / Walter Roriz)
13. Apoio Cardiológico em Pneumologia (Coords.: Ademir Cunha)
14. Imunologia Aplicada ao Pulmão (Coord.: Henrique Eisemberg)
16. Atualização em Radiologia do Tórax (Coord.: Amarino C. Oliveira Jr e Denise Madeira Moreira)
17. Noções Básicas de Anátomo- Patologia para o Pneumologista (Coord.: Carlos Alberto Basilio)
18. Pneumoconioses e Classificação da OIT para as Pneumopatias Ocupacionais (Coords.: Eduardo Algranti e Hemano Castro)
19. Curso Prático de Espirografia e Broncoprovocação (Coord.: Ricardo Marques Dias)
20. Tópicos Especiais em UTI (Coord.: Agnes Teixeira)
21. Curso de Reabilitação Respiratória (Coord.: Arnaldo Noronha)

II Congresso Brasileiro de Ventilação Mecânica

De 01 a 03 de outubro de 1998 - Salvador - BA

Informações: 071 386-2075

para internautas

Congresso Virtual Mundial - Chest

World wide web, 24 horas por dia, GRÁTIS - Para os Sócios do ACCP - <http://www.chestnet.org>



ENDEREÇOS ELETRÔNICOS

PARA ENTRAR EM REVISTAS:

AIDS Weekly Plus: www.homepage.holowww.com
Annals of Thoracic Surgery: www.sts.org
Annals of Internal Medicine: www.acponline.org
Archives Internal Medicine: www.ama.assn.org
British medical Journal: www.bmj.com

JAMA Homepage: www.ama.assn.org
New England Journal of Medicine: www.nejm.org
Lancet Interactive: www.thelancet.com
Tuberculosis & Airbone Disease Weekly: www.newsfile.com
American Journal of Respiratory and Critical Care Disease: www.ajrcm.org

Agenda Internacional

Tuberculose no Milênio: Debates das Controvérsias

15 a 19 de outubro - Colorado (EUA)
Tel.: 1.303.3981000 - Fax: 1.303.2702171

III Congresso Internacional de Câncer de Pulmão

31 de outubro a 4 de novembro - Rodas (Grécia)
Tel.: 30.81392747

29º Congresso Mundial da União Contra a Tuberculose e Doenças - Congresso Global sobre Saúde Pulmonar

23 a 26 de novembro - Bangkok (Tailândia)
Tel.: 2.662.270.1033 - Fax: 2.662.271.1547

XIX Congresso Mundial das Doenças do Tórax

8 a 12 de dezembro - Toronto (Canadá)
www.chestnet.org

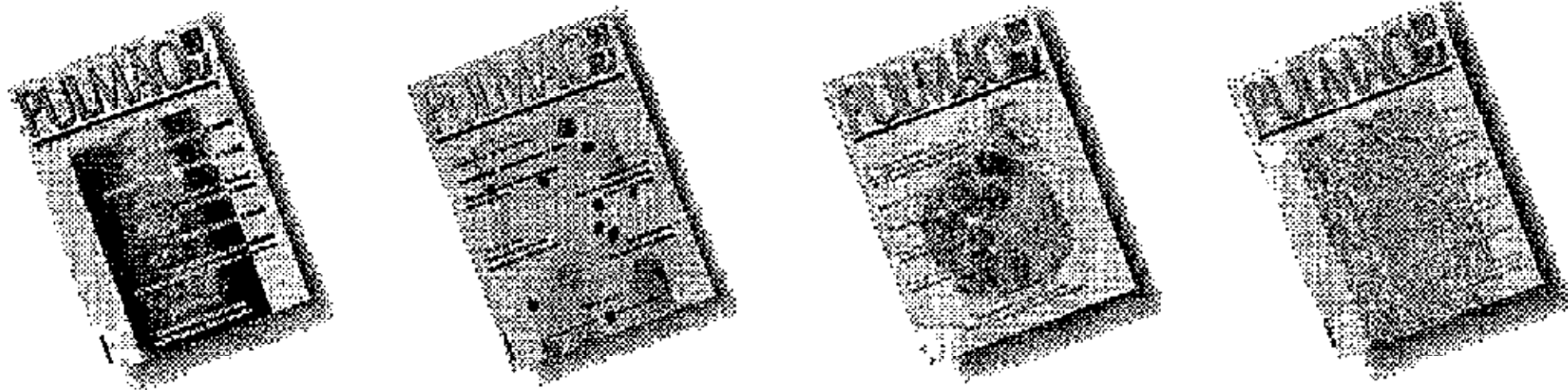
Encontro Mundial de Asma

10 a 13 de dezembro - Barcelona (Espanha)
Tel.: 41.216130202 - Fax: 41.216172865



A Asma Para o Próximo Milênio

8 a 10 de junho (Londres)
IX Congresso da European Respiratory Society
Língua oficial: Inglês
9 a 13 de outubro - Madri (Espanha)
Tel.: 41.216130202 - Fax: 41.216172865



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

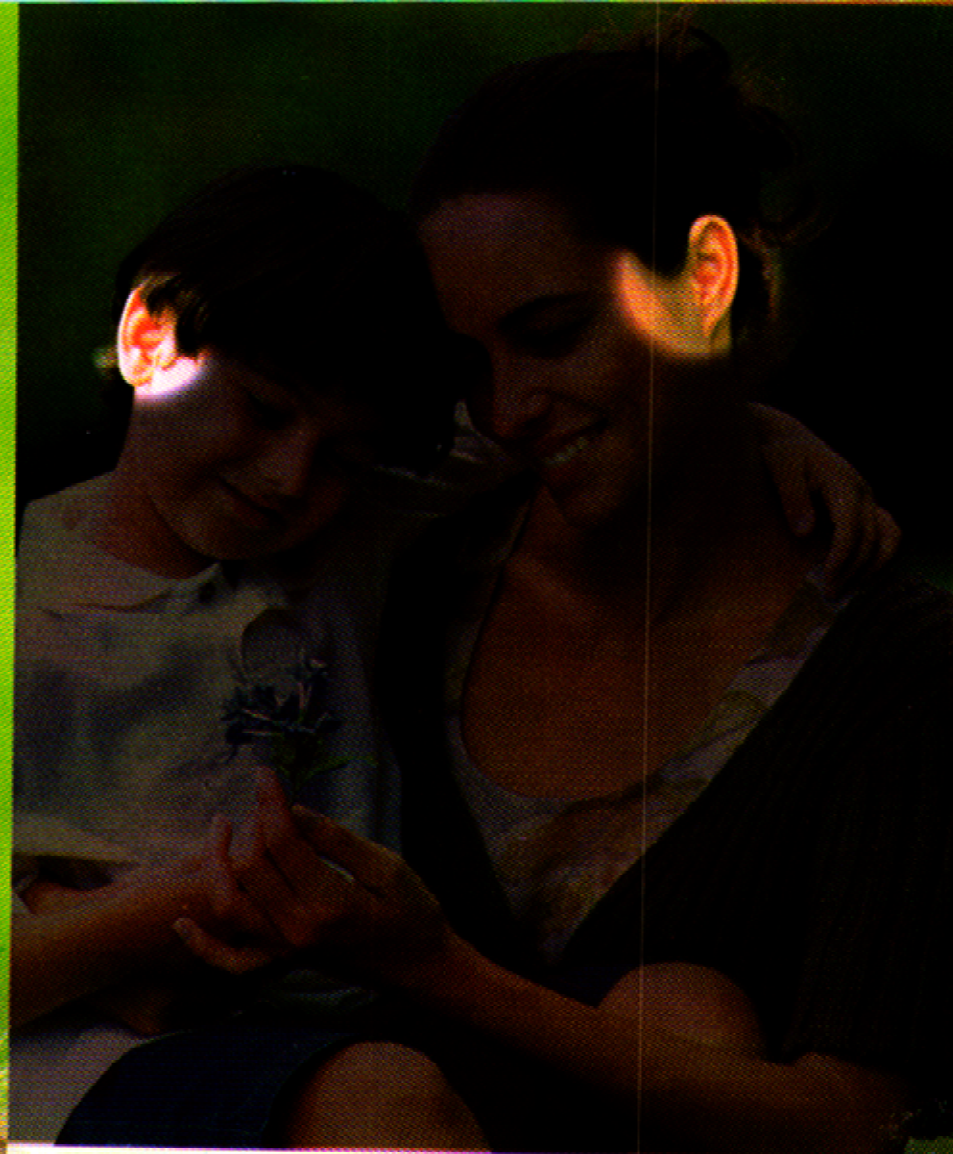
FICHA DE ASSINATURA

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.

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

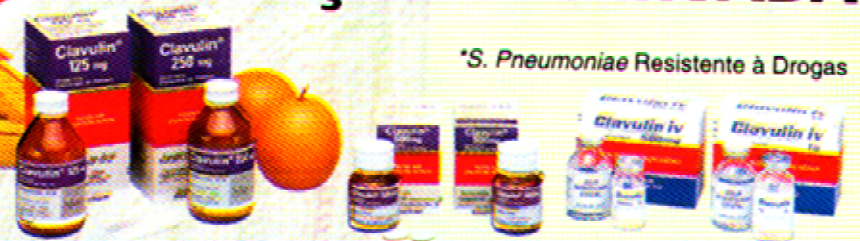
▲
EFICAZ EM OTITE MÉDIA, PNEUMONIA, SINUSITE,
AMIGDALITE RECORRENTE, INFECÇÕES DA PELE,
INFECÇÕES GENITURINÁRIAS²

▲
PERFIL DE SEGURANÇA DAS PENICILINAS²

CLAVULIN[®]
Amoxicilina/Clavulanato de Potássio

CONFIANÇA PRESERVADA

*S. Pneumoniae Resistente à Drogas



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

Composição: Comprimido revestido de 500mg, contendo Amoxicilina 500mg e Ácido Clavulânico (sob a forma de Clavulanato de potássio) 125mg. Suspensão oral de 125 e 250mg, contendo: Amoxicilina 125 e 250mg e Ácido Clavulânico (sob a forma de Clavulanato de potássio) 31,25 e 62,50mg. **Indicações:** Infecções do trato respiratório superior e inferior, do trato geniturinário, pele e tecidos moles e causadas por germes sensíveis aos componentes da fórmula. **Posologia:** Adultos e crianças acima de 12 anos: 1 comprimido revestido de 500mg, 3 vezes ao dia por 5 a 10 dias de tratamento. Crianças: 6 a 12 anos - suspensão oral de 250mg/5ml - 5 ml 3 vezes ao dia por 5 a 10 dias de tratamento; 1 a 5 anos - suspensão oral de 125mg/5ml - 5ml 3 vezes ao dia por 5 a 10 dias de tratamento; Menores de 1 ano - suspensão oral de 125mg/5ml - 2,5 ml 3 vezes ao dia por 5 a 10 dias de tratamento. **Dose ponderal:** Usar 25mg/kg/dia baseado no conteúdo de amoxicilina em doses divididas a cada 8 horas. Nos casos de otite média, sinusite e infecção do trato respiratório inferior, usar 40mg/kg/dia, baseado no conteúdo de amoxicilina em doses divididas a cada 8 horas. **Contra-indicação:** Clavulin é contra indicado a pacientes com história de reações alérgicas, hipersensibilidade às penicilinas, disfunção hepática/icterícia associadas a Clavulin ou a outras penicilinas. Deve ser dada atenção a possível sensibilidade cruzada com outros antibióticos beta-lactâmicos, exemplo as cefalosporinas. **Efeitos Adversos:** Clavulin é geralmente bem tolerado. A maioria das reações adversas observadas em estudos clínicos são de natureza transitória e leve e menos de 3% dos pacientes descontinuaram o tratamento em função destas reações. As mais frequentes reações relatadas foram: diarreia, colite pseudomembranosa, candidíase, indigestão, náusea, vômitos, rash cutâneo, urticária e vaginite. Hepatite e icterícia colestática 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 - Jacarepaguá - Rio de Janeiro - 22275-610 - Discagem Direta Gratuita 0800 253388

MucoFlux[®]

carbocisteína

*liberdade de
expressão para
as vias aéreas*

Pode ser prescrito
para diabéticos

Auxilia a reativação
do transporte mucociliar

Possui maior ação
fluidificante

Embalagem plástica
com tampa de rosca



Xarope Pediátrico
Sabor Cereja

Xarope Adulto
Sabor Tutti-Frutti

MERCK

Merck S.A. Indústrias Químicas
Estrada dos Bandeirantes, 1.099
22710-571 - Rio de Janeiro - RJ