

# PULMÃO RJ



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

Volume 8 Número 1 Jan-Fev-Mar 1999



## Mecanismos da inflamação na fibrose pulmonar idiopática

*Maria de Fatima do Amparo Teixeira et al...12*

## Esclarecer o asmático melhora sua adesão ao tratamento? Estamos agindo da maneira correta?

*Hisbello S. Campos...15*

## Atualização no uso das heparinas de baixo peso molecular - 1999

*Luiz Claudio Lazzarini de Oliveira et al...25*

## Distúrbios respiratórios do sono

*Flávio Magalhães et al...35*

## Ventilação não invasiva com pressão positiva

*Arthur Vianna et al...43*

## Plumbagem extraperiosteal com esferas de "Lucite Ball"

**Relatos de três casos singulares**

*Beltrão Paiva Castello Branco et al...52*

## Tuberculose em um hospital geral

**Aspectos clínico-laboratoriais, epidemiológicos e terapêuticos**

*Beltrão Paiva Castello Branco et al...59*

## Talidomida reduz a produção de fator de necrose tumoral alfa por macrófagos alveolares

*José Luiz Tavares et al...65*

## Síndrome de veia cava superior

*Rogério Rufino et al...74*

## Carcinoma adenóide cístico da traquéia

*Mauro Zamboni et al...76*

## Opinião

**O Papel dos Congressos Regionais**

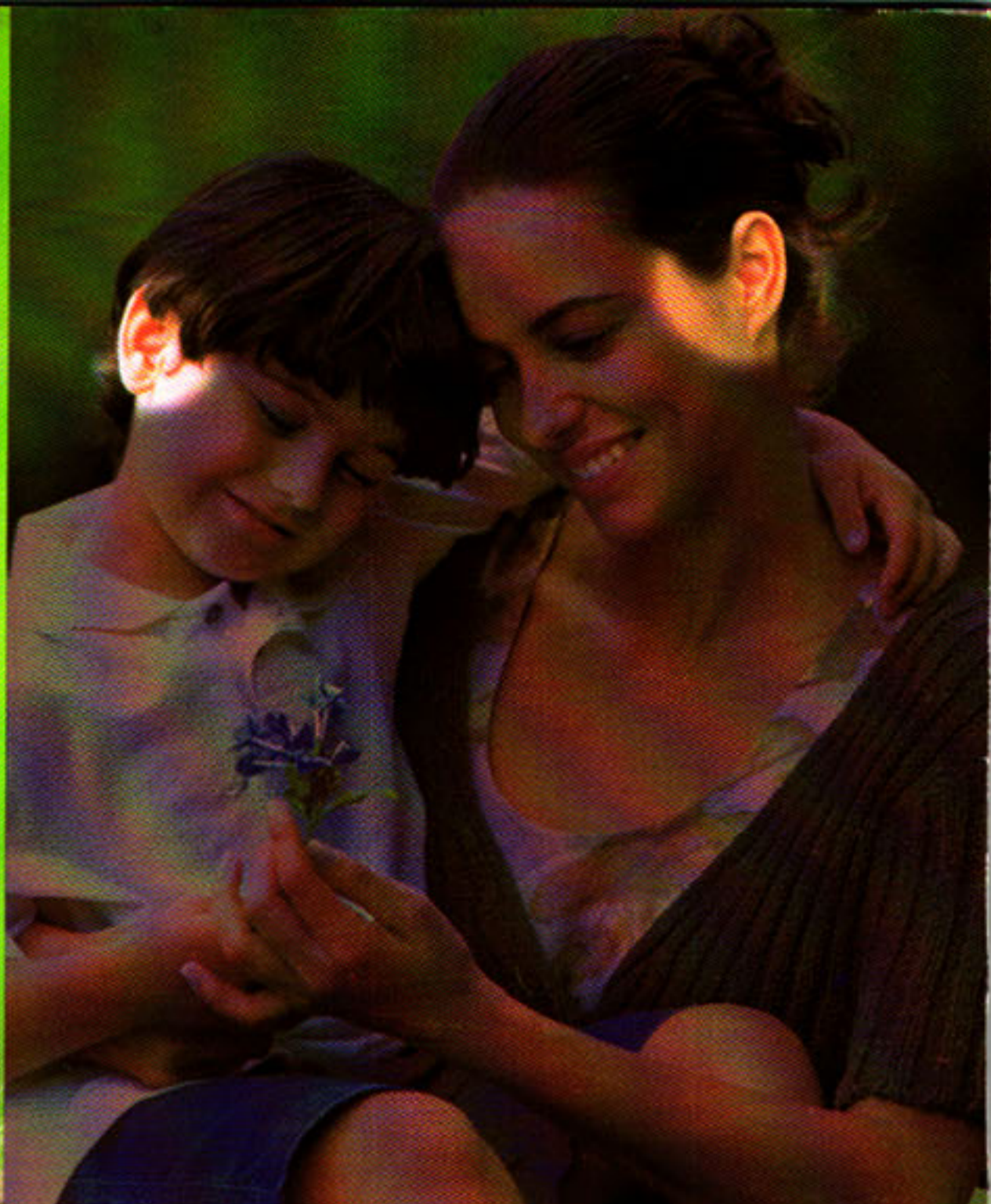
*Miguel Aidê... 80*

© 2007 BEECHAM

# AÇÃO EFICAZ NO FOCO DA INFECÇÃO EM OTITE MÉDIA



AGRADÁVEL  
SABOR  
DE FRUTAS



EFICÁCIA COMPROVADA CONTRA O DRSP\*  
E AS BETA-LACTAMASES<sup>1</sup>

▲  
AMPLO ESPECTRO DE AÇÃO

▲  
ELEVADOS ÍNDICES DE CURA NAS INFECÇÕES

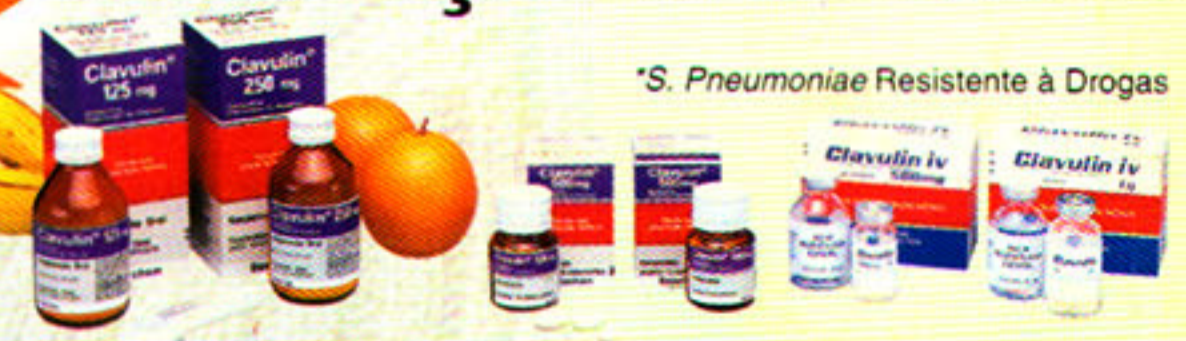
▲  
EFICAZ EM OTITE MÉDIA, PNEUMONIA, SINUSITE,  
AMIGDALITE RECORRENTE, INFECÇÕES DA PELE,  
INFECÇÕES GENITURINÁRIAS<sup>2</sup>

▲  
PERFIL DE SEGURANÇA DAS PENICILINAS<sup>2</sup>

## CLAVULIN<sup>®</sup>

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 - Jacarecanga - Rio de Janeiro - 22775-610 - Discagem Direta Gratuita 0800 253388

058 AUG 2/96 JAV



# ÍNDICE

<i>Editorial</i> .....	8
<i>Editorial 2</i> .....	9
<i>A Palavra do Presidente</i> .....	11
<i>Original:</i> .....	12
<b>Mecanismos da inflamação na fibrose pulmonar idiopática</b> <i>Maria de Fatima do Amparo Teixeira, Sonia Catarina de Abreu Figueiredo</i>	
<i>Original:</i> .....	15
<b>Esclarecer o asmático melhora sua adesão ao tratamento?</b> <b>Estamos agindo da maneira correta?</b> <i>Hisbello S. Campos</i>	
<i>Revisão:</i> .....	25
<b>Atualização no uso das heparinas de baixo peso molecular - 1999</b> <i>Luiz Claudio Lazzarini de Oliveira e Ana Paula Machado de Lacerda</i>	
<i>Revisão:</i> .....	35
<b>Distúrbios respiratórios do sono</b> <i>Flávio Magalhães, Michele Dominici, Daniel de Souza e Silva e Marcello A. de Oliveira</i>	
<i>Revisão:</i> .....	43
<b>Ventilação não invasiva com pressão positiva</b> <i>Arthur Vianna, Paula Werneck e Marcelo Vieira Gomes</i>	

---

<i>Relato de Caso:</i> .....	52
<b>Plumbagem extraperiosteal com esferas de "Lucite Ball": Relatos de três casos singulares</b>	
<i>Beltrão Paiva Castello Branco, Radamés Vieira Diniz, Gerlânia Simplício Souza, Jéferson Queiroz Carneiro, Fernando Antônio Carvalho, Caio César Henrique de Siqueira</i>	
 <i>Investigação Clínica / Terapêutica:</i> .....	59
<b>Tuberculose em um hospital geral: Aspectos clínico-laboratoriais, epidemiológicos e terapêuticos</b>	
<i>Beltrão Paiva Castello Branco, Antônio Carlos Allassia Drebes e Luciana de Sá Quirino</i>	
 <i>Investigação Clínica/Terapêutica:</i> .....	65
<b>Talidomida reduz a produção de fator de necrose tumoral alfa por macrófagos alveolares</b>	
<i>José Luiz Tavares, Aron Wangoo, P. Dilworth, Ben Marshall, S. Kotecha, Rory Shaw</i>	
 <i>Imagem na Prática Pneumológica:</i> .....	74
<b>Síndrome de veia cava superior</b>	
<i>Rogério Rufino, Cláudia Henrique da Costa, Mário Alberto Dantas L. da Costa</i>	
 <i>Diagnóstico Broncoscópico:</i> .....	76
<b>Carcinoma adenóide cístico da traquéia</b>	
<i>Mauro Zamboni, Walter Roriz e Edson Toscano</i>	
 <b>Opinião 1: O Papel dos Congressos Regionais</b>	
<i>Miguel Aidê</i> .....	80

## **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

Domenico Capone

Eduardo Bethlem

Hélio Ribeiro de Siqueira

João Carlos Corrêa

João Negrelros 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 Ruriz**

## **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](mailto:sopterj@iis.com.br)

## **PULMÃO RJ**

Uma realização de:

### **VITRÔ** COMUNICAÇÃO

**Fundador**

Luis Fernando Rocha  
(1963-1999)

**Vitrô Comunicação:** Rua Siqueira Campos, 43/805 - Copacabana - 22031-070 - Rio de Janeiro - RJ. **Telefax:** (021) 548-4303.

**E-mail:** [vitrô@montreal.com.br](mailto:vitrô@montreal.com.br); [comercial-vitrô@montreal.com.br](mailto:comercial-vitrô@montreal.com.br)

**Diretora**

Rijardo Aristóteles

**Editor Responsável**

Flávio Nogueira

**Departamento Comercial**

Ieda Álvares e Romeu Zattar

**Tiragem:** 4500 exemplares. Publicação referente a Jan-Fev-MAR, 1999

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 Pederneiras, 10/121-Humaitá-Rio de Janeiro-RJ. 22261-020. E-mail: [ruffino@domain.com.br](mailto:ruffino@domain.com.br)

Capa: Pneumonia Intersticial Aguda. Aumento dos septos intersticiais. Reação inflamatória por exposição à fumaça química.

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 em disquete (*Word 6.0* ou superior ou *PageMaker 5* ou superior), acompanhados de duas cópias impressas e de boa qualidade.

4. Os artigos devem conter, sucessivamente:

- a) título, em português e 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 aparecem 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* [abstract]. *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.

# Linha respiratória Biosintética.

# TEODEN

para crises asmáticas

SALBUTAMOL

Mais econômico do que o principal  
concorrente.

Tratamento das crises asmáticas  
e na asma induzida por exercícios.

Apresenta atividade broncodilatadora  
similar ao salbutamol de referência  
e superior ao placebo.<sup>(1)</sup>

Frascos com  
200 doses  
de 100 mcg

# BUSONID<sup>®</sup>

para tratamento da asma

budesonida

**Busonid**  
200 mcg + Espaçador

NOVO

Reduz significativamente  
a ocorrência e severidade  
das crises asmáticas.<sup>(2)</sup>

**BIOSINTÉTICA**

ASSISTANCE

0800-15-1036

www.biosintetica.com.br

**30%**  
DE DESCONTO

**BIOSINTÉTICA**

Cuidados pela vida



# EDITORIAL

## OBRIGADO LUÍS FERNANDO

Quando assumi a responsabilidade de ser o secretário de divulgação e editor científico do Pulmão RJ, em outubro de 1997, obtive um enorme auxílio do editor responsável, o jornalista Luís Fernando. A primeira reunião entre nós aconteceu no consultório do Dr. Mauro Zamboni. Insegurança e desconfiança foram os adjetivos que emanavam em meus pensamentos, porque eu estava com idéias bem definidas e desejava que elas fossem aceitas sem recusas pelo Luís Fernando. Ele interpretou as minhas propostas com tranquilidade e me ajudou a consegui-las sem cerceamento.

Foi assim que, durante o ano de 1998, aprendi a admirar o seu modo de trabalhar e dinamismo. Idealizou a Campanha de Inverno, que foi publicada pelo jornal O Globo e que será novamente realizada este ano; do Fórum de Vacinação com a presença do Secretário de Saúde do Estado do Rio de Janeiro, do Deputado Estadual Sérgio Cabral, autor da lei de obrigatoriedade de vacinação em idosos no Estado do Rio e do Presidente do Conselho Regional de Medicina. Era uma pessoa iluminada, de fácil convívio e foi desta maneira que me tornei amigo e admirador do sonhador Luís Fernando.

Infelizmente, aos 34 anos, ele faleceu devido à sua delicada saúde. Mas muitas idéias compartilhadas, desde a primeira reunião por nós três, já estão concretizadas ou desenvolvidas, como:

- 1) O organograma de patrocinadores. Enviamos nos meses de julho a setembro mais de 50 cartas a várias indústrias farmacêuticas, empresas médicas, bancos, empresas estatais, firmas de turismo para poder manter a distribuição nacional da revista aos pneumologistas e alergistas e, também, o seu baixo custo aos assinantes. Contudo, nós não previmos a turbulência cambial que se asestou no Brasil. Isto dificultou o planejamento anual da revista, devido à retração do mercado propagandista. Porém, conseguimos mais de 10 patrocinadores para o Pulmão RJ, para o ano de 1999. Demonstrando que atualmente a revista tem potencial ao

*marketing;*

- 2) Trazer assinantes para o Pulmão RJ. Esta é a mais valiosa conquista que a revista conseguiu, pois é a comprovação do seu conteúdo científico. Iniciamos sem nenhum assinante e, agora, já temos quase 100, de vários estados, sendo que muitos são estudantes de medicina;
- 3) Modificar o enfoque regionalizado da revista, visando a divulgação da especialidade e das sociedades brasileira e do Rio de Janeiro;
- 4) Aumentar a interação da revista com o leitor, através das seções integradas com a prática pneumológica;
- 5) Ter indexação científica. Adquirimos o ISSN e estamos na segunda e última fase da avaliação do conteúdo científico pela BIREME;
- 6) Produzir suplementos para reciclagem médica, como o de doenças intersticiais pulmonares. Estes projetos foram importantes, no primeiro estágio, para a consolidação do Pulmão RJ, no meio acadêmico, no seu oitavo ano de existência.

Outros objetivos, provenientes do desenvolvimento científico da revista estão vindo, com a diminuição do enfoque clínico pneumológico, para maior ênfase nas áreas da cirurgia torácica, terapia intensiva, broncoscopia e radiologia. Falta, ainda, estimular as produções científicas na área de patologia torácica e pneumologia pediátrica.

Num futuro próximo, acredito que devemos ampliar o enfoque científico da revista, para as doenças que afetam o tórax. Desta forma, deve-se aumentar o número de trabalhos de investigação científica, permitindo sonhar com outras indexações internacionais. O Pulmão RJ agradece ao Luís Fernando todo o seu amparo e a sua dedicação à revista, tornando-a viável e bem recebida nacionalmente.

**Rogério Rufino**  
Editor Científico

# EDITORIAL

## PRECISAMOS DESPERTAR PARA OS DISTÚRBIOS RESPIRATÓRIOS DO SONO

Pense rápido. Quantos diagnósticos de Distúrbios Respiratórios do Sono (DRS) você fez no último ano? E nos últimos cinco ou dez anos? Quantas vezes você lidou com esse problema desde que se tornou médico?

A asma brônquica incide em cerca de 5 a 7% da população. Aproximadamente 10% dos homens acima de 40 anos de idade têm DPOC. Os números do câncer bronco gênico se situam entre 50 e 100 casos por 100.000 habitantes, atualmente, conforme a população estudada. Perto de 10% das internações em hospitais gerais são devidas a pneumonias bacterianas.

Os DRS, notadamente a Síndrome de Apnéia Obstrutiva do Sono (SAOS), não são problemas infreqüentes, pelo contrário. A SAOS incide em 3 a 5% da população geral, alcançando 9% em pacientes acima dos 40 anos de idade, envolvendo predominantemente o sexo masculino.

O ronco, isoladamente, ocorre em 27% dos homens e 9% das mulheres com idade entre 20 e 40 anos. Após os 40 anos, em 36% dos homens e 25% das mulheres. Tem conotação de gravidade quando esta associado a DRS, representando importante manifestação para a suspeita de SAOS.

Essas entidades são, entretanto, subdiagnosticadas, pouco discutidas e lembradas por nós.

Levantando os registros das discussões de casos nas sessões pneumológicas rotineiras de um hospital universitário no Rio de Janeiro, no decorrer de 16 anos, entre julho de 1982 e dezembro de 1998, verificamos a existência de mais de três mil casos clínicos. Rarissimamente se toca no tema DRS durante essas discussões.

Nas reuniões informais, pelos corredores, entre residentes, internos, alunos e professores, que

são sinalizadoras dos ares científicos aspirados no hospital, quase nunca esse assunto é debatido.

Nas sessões científicas da SOPTERJ, sejam de atualizações, sejam de apresentação de casos, creio que nunca discutimos a matéria.

Seriam banais as conseqüências dos DRS a ponto de não merecerem a nossa atenção?

Estudos correlacionando a SAOS a problemas cardiovasculares mostram que em portadores dessa síndrome a incidência de hipertensão arterial é duas a quatro vezes maior; que a freqüência de infarto do miocárdio chega a ser vinte e três vezes maior; e que o acidente vascular cerebral incide quatro a dez vezes mais.

Nos casos de SAOS de maior gravidade, ou seja, que apresentem índices de apnéia/trisopnéia acima de vinte eventos por hora, a mortalidade em 8 anos alcança 40% dos pacientes.

Acidentes de trabalho e de trânsito chegam a ser quatro a sete vezes mais freqüentes em portadores de SAOS. Têm sua origem na hipersonolência diurna causada pela ruptura da arquitetura normal do sono, sua fragmentação devida aos freqüentes microdespertares que podem ocorrer dezenas a centenas de vezes durante a noite.

A fragmentação do sono, que deveria ser reparador, acarreta também cefaléia matinal, irritabilidade, depressão, alterações hormonais como redução da produção de hormônio de crescimento e testosterona, redução da libido, queda na produtividade no trabalho, no poder de concentração, no rendimento escolar, etc.

Fisiopatologicamente, além da fragmentação do sono na SAOS, ocorrem alterações nas pressões intratorácicas e nas pressões dos gases

sangüíneos. Há redução do débito cardíaco, excitação simpática, vasoconstricção pulmonar e hipertensão pulmonar, aumento da resistência periférica e hipertensão arterial sistêmica e arritmias.

A explicação para a subvalorização de patologia tão freqüente e recheada de potenciais complicações de gravidade é a "atrofia por desuso".

Existem poucos centros no Brasil que se dedicam à investigação do sono e das doenças com ele relacionadas.

Nas universidades e grandes hospitais do Rio de Janeiro, ambientes de formação, discussão e sedimentação de conceitos, não existem laboratórios que estudem os DRS. Conseqüentemente, não há pesquisas, pesquisadores, debates, aulas, enfim, não há contato com a matéria que, lenta e progressivamente, vai sendo obscurecida, atrofiada na memória, relegada a planos inferiores.

Sabemos de poucos recursos que, cronicamente, a saúde e a educação dispõem no nosso país. Os investimentos na estruturação de um laboratório de sono, entretanto, não precisam atender a só uma especialidade. O interesse é dividido pela Pneumologia, Neurologia, Cardiologia, Otorrinolaringologia, pelo menos. É inadmissível a manutenção desse deserto de idéias e experiências nessa área de conhecimento. Fica prejudicada uma cadeia de formação de recursos humanos, indelevelmente.

Também na prática pneumológica privada, ou melhor, conveniada com grupos empresariais, há distorções dificultadoras para quem, raramente, procura diagnosticar os distúrbios respiratórios

do sono. Várias das grandes empresas de seguro saúde adotam tabelas de procedimentos pneumológicos que são anacrônicas e vilipendiam a nossa ação.

Para a tabela AMB90, por exemplo, não existem os DRS, visto que nela não está listada a "polissonografia respiratória", o procedimento adequado para a investigação.

Esse fato pode gerar tamanha dificuldade na prática que, muitas vezes, o especialista abdica do exame complementar e violenta o seu próprio raciocínio clínico.

Aliás a SOPTERJ (e outras sociedades médicas, também) está devendo uma postura mais aguerrida e efetiva na defesa de seus associados nessas questões de convênios médicos, tabela de procedimentos, remuneração, etc.

O artigo sobre DRS apresentado nesta edição é, portanto, bastante oportuno. Trata-se de um texto de revisão e atualização; na verdade, para muitos, uma iniciação. Aborda definições, aspectos clínicos, métodos diagnósticos e terapêuticos, com destaque para a polissonografia e sua estrutura e para a CPAP nasal, que é o padrão para o tratamento da SAOS.

Esse artigo precisa ser seguido de apresentação de casos, vários casos.

É isso que confere a realidade ao tema, torna-o atraente e estimulante. E próximo de nós.

**Arnaldo José Noronha Filho**

Professor Auxiliar de Ensino FCN/UERJ  
Vice-presidente da Região da Capital e  
Baixada Fluminense da SOPTERJ

### **Agradecimento**

Durante toda nossa gestão, dedicamos um carinho e uma atenção especiais para a nossa revista Pulmão/RJ. Foi um árduo trabalho que teve início nas gestões anteriores à nossa e que prosperou de maneira alvissareira com a ajuda inestimável do editor anterior, Prof. Dr. José Luiz Tavares e do editor atual, Prof. Rogério Rufino. Entretanto, indubitavelmente, nossa revista não existiria sem a dedicação imensurável do nosso editor responsável, o jornalista Luís Fernando Rocha. Sua relação com a Pulmão/RJ era como o de um pai para uma filha: criterioso, cuidadoso, amoroso, carinhoso, enérgico e cheio de minúcias.

Lamentavelmente, de maneira súbita e precoce, Luís Fernando nos deixou. Temos a certeza que, de onde ele estiver, estará nos observando, nos iluminando e nos guiando, para que continuemos a cuidar bem dessa sua filha muito especial.

Registramos, nesse momento, nossos mais sinceros sentimentos pela sua passagem.

Não tenha dúvida, Luís Fernando, que sua esposa, Rijarda, continuará seu trabalho profícuo junto a SOPTERJ e a Pulmão/RJ.

**Mauro Zamboni**  
Presidente da SOPTERJ

Por uma vida com maior liberdade.

# Beclotamol<sup>®</sup>

Dipropionato de Beclometasona / Salbutamol **SPRAY**

O tratamento completo da asma.

■ **Simple**

Em um único spray, ação broncodilatadora e antiinflamatória.

■ **Seguro**

Mínima incidência de efeitos colaterais.

■ **Econômico**

### Posologia

**Adultos e crianças acima de 12 anos:**  
2 inalações - 3 ou 4 X ao dia.

**Crianças abaixo de 12 anos:**  
1 ou 2 inalações - 2, 3 ou 4 X ao dia.

Uso infantil sempre supervisionado por um adulto.

O aumento da dosagem somente com prescrição médica.



Maior adesão ao tratamento.

Menor custo<sup>(\*)</sup>  
**18%**



# A Palavra do Presidente

Há dois anos, quando lançamos nossa candidatura à presidência da Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Estado do Rio de Janeiro, havia, dentre nossas diversas propostas, uma que, naquela ocasião, nos parecia a mais ambiciosa, a mais trabalhosa e a mais difícil de se realizar. Poderíamos dizer, àquela época, que era o nosso mais acalentado sonho. Esse sonho era a sede própria para a SOPTERJ.

Um antigo provérbio árabe diz que não existe religião sem templo.

Uma sociedade sem sede não tem alicerces firmes, fica sem uma base sólida para se sustentar e se desenvolver, para frutificar e para difundir suas idéias. Como o templo para a religião e o lar para a família, a sede de uma instituição lhe dá real existência, identidade, personalidade, caráter, proporcionando e facilitando o amadurecimento e a disseminação das suas idéias e dos seus conceitos.

A SOPTERJ, hoje, tem sua própria sede !

Concretizamos, em 15 de janeiro do ano em curso, a aquisição da sede para a nossa Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Estado do Rio de Janeiro. Situada na Rua da Lapa 120, grupo 301 e 302, possui uma área de 66m<sup>2</sup>, num edifício exclusivamente de escritórios comerciais, no centro do Rio de Janeiro, com amplas facilidades de estacionamento.

Sonhando grande e acreditando no sonho conseguimos importante conquista para nossa sociedade.

Lembramos que o mérito dessa significativa vitória

deve ser dividido igualmente por todos os membros da nossa diretoria. Tivemos, em todos os momentos, o apoio irrestrito de todos os nossos diretores e, sem nenhuma dúvida, não teríamos conseguido se não fosse dessa maneira.

Os custos com a compra da nossa sede foram: R\$ 40.000,00, valor da sala; R\$ 3.000,00, corretagem; R\$ 1.500,00; documentos e legalização; o que perfaz um total de R\$ 44.500,00. A SOPTERJ tinha, em sua conta corrente no Banco do Brasil, a importância de R\$ 80.000,00. Após esse investimento, restaram R\$ 35.500,00. Vale lembrar que nesse montante não está incluído o percentual do lucro auferido pelo congresso nacional da SBPT, realizado no Rio de Janeiro, em outubro de 1998, que quando repassado para a SOPTERJ, resultará em um saldo de caixa de aproximadamente R\$ 55.500,00.

Muito ainda temos a realizar. Precisamos, agora, preparar nossa sede para a inauguração. Nesse momento, é fundamental a ajuda e a participação de todos os nossos sócios.

Sonhando grande e acreditando no sonho !

A SOPTERJ começará o terceiro milênio na sua própria casa.

Um grande abraço

**Mauro Zamboni**  
Presidente da SOPTERJ



# Mecanismos da inflamação na fibrose pulmonar idiopática

Maria de Fatima do Amparo Teixeira (1)  
Sonia Catarina de Abreu Figueiredo (2)

## RESUMO

A fibrose pulmonar idiopática é doença de etiologia desconhecida, desencadeada por agressão às células endoteliais e epiteliais. Há liberação de mediadores biológicos, com lesão de membrana basal alveolar e vascular, e conseqüente aumento da permeabilidade vascular e acúmulo de células no interstício pulmonar. Os autores descrevem os mecanismos envolvidos neste processo, desde a alveolite neutrofílica inicial até a formação progressiva da fibrose do parênquima pulmonar.

## ABSTRACT

Idiopathic lung fibrosis is a disease of unknown etiology. It begins with aggression of the endothelial and epithelial cells, liberation of biological mediators and lesion of alveolar and vascular membrane basal. The result is increase of vascular permeability and consequent accumulation of inflammatory cells in the interstitium. The authors describe the mechanisms involved in this process, from the initial neutrophilic alveolitis to the progressive fibrosis of the lung.

**Palavras-chaves:** Fibrose pulmonar idiopática, inflamação.

**Key-words:** Idiopathic pulmonary fibrosis, inflammation.

A fibrose pulmonar idiopática (FPI) ou alveolite fibrosante criptogênica é uma doença definida histopatologicamente como pneumonia intersticial descamativa e/ou pneumonia intersticial comum ou usual. A correlação entre uma doença viral e a FPI não está claramente definida e a sua causa permanece até hoje desconhecida (1). A susceptibilidade genética e os fatores ambientais podem ter um papel importante na sua patogenia (2). A figura 1 mostra a representação esquemática da

patogenia da FPI (3).

Nos estágios iniciais da doença existe uma agressão (injúria) das células endoteliais e das células epiteliais, resultando em morte celular e liberação de mediadores biológicos. Concomitantemente há lesão das membranas basais alveolar e vascular, determinando um aumento da permeabilidade vascular e a migração de proteínas, plaquetas, células inflamatórias e metabólitos ativos que vão se localizar no alvéolo e no interstí-

Trabalho realizado no Instituto de Doenças do Tórax da Universidade Federal do Rio de Janeiro (IDT-UFRJ) - Rio de Janeiro  
1.Médica do Serviço de Clínica do IDT-UFRJ, Mestre em Fisiologia e Pneumologia pela UFRJ.

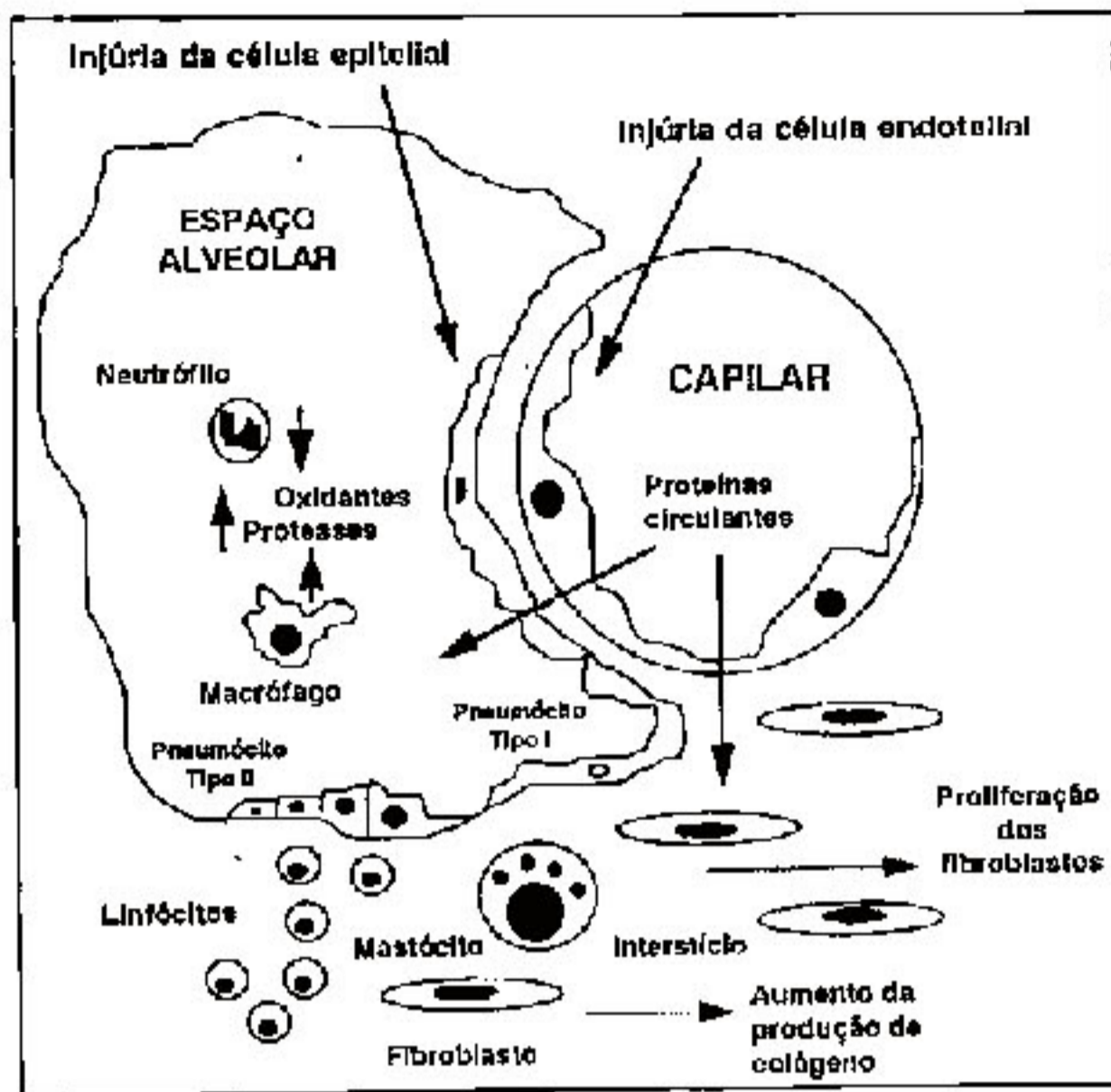
2.Professora-Assistente de Pneumologia do IDT-UFRJ, Mestre em Fisiologia e Pneumologia pela UFRJ.

Correspondência: Dra. Maria de Fatima Teixeira. Rua Gomes Carneiro, 126/704 - Ipanema - CEP 22071-110 - Rio de Janeiro - RJ.

Siglas utilizadas: FPI: fibrose pulmonar idiopática; PDGF: *platelet derived growth factor*; TGF $\beta$ : *transforming growth factor*  $\beta$ ; EGF: *epidermal growth factor*; IGF L: *insulin-like growth factor*; LBA: lavado broncoalveolar; TNF- $\alpha$ : *tumour necrosis factor*  $\alpha$ ; b-FGF - *basic-fibroblast growth factor*.

Artigo recebido para publicação no dia 15/12/1998 e aceito no dia 24/01/1999, após revisão.

**Figura 1**  
Representação esquemática da  
patogenia da fibrose pulmonar idiopática.



cio pulmonar (4,5).

A agregação plaquetária ocorre para o reparo vascular e leva à liberação local de citocinas potentes, tais como o *platelet derived growth factor* (PDGF), o *transforming growth factor*  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) e o *epidermal growth factor* (EGF), os quais contribuem para a reação inflamatória e a fibrose (5).

A regeneração do endotélio se faz a partir de áreas intactas, mas o ciclo crônico de agressão e reparo determina disfunção vascular progressiva. Os pneumócitos do tipo I são células vulneráveis e são lesadas pela presença de oxidantes; o reparo do epitélio resulta na proliferação e na

hiperplasia do pneumócito tipo II, que é uma característica histológica da doença (5). A alveolite que se segue após a agressão do tecido pulmonar é do tipo neutrofílica (figura 2); em horas e dias, acumulam-se os neutrófilos polimorfonucleares e, em dias e semanas, os monócitos circulantes se transformam, no tecido pulmonar, em macrófagos alveolares e intersticiais (figura 3) (5). A alveolite neutrofílica vista na FPI se diferencia da linfocítica, que é encontrada na sarcoidose e na pneumonia por hipersensibilidade (6).

As células inflamatórias têm uma função de defesa como a fagocitose e a opsonização dos corpos estranhos e dos debris celulares, no entanto, acumulam-se sobre as células que formam o tecido e liberam citocinas, fatores de crescimento e radicais oxidantes que potencializam a ruptura da arquitetura pulmonar (5,7). Os neutrófilos e os macrófagos liberam oxidantes altamente reativos ( $H_2O_2$ ,  $O_2^{\cdot-}$ ,  $OH^{\cdot}$ ) que causam injúria às células epiteliais; proteases e collagenases liberadas pelos neutrófilos degradam a matriz do tecido conectivo (4,5,8). Dentre as citocinas liberadas pelos macrófagos, destacam-se: interleucina 8 (IL-8), que é um fator quimiotático para neutrófilos; interleucina 1 (IL-1) e o *tumour necrosis factor*  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) que contribuem para a agressão tissular; PDGF e *insulin-like growth factor* (IGF-I), os quais estimulam o processo fibrótico (4,5,8). Na FPI os macrófagos alveolares recuperados por lavado broncoalveolar (LBA) produzem espontaneamente quatro vezes mais PDGF que os macrófagos alveolares normais (5).

O papel dos mastócitos na FPI é pouco compreendido, mas sabe-se que eles liberam TNF- $\alpha$ , o qual promove a ativação de polimorfonucleares e

**Figura 2**  
Pneumonia intersticial comum. Fibrose septal frouxa (\*).  
Alveolite neutrofílica (→) com células mononucleares  
descamadas (HE, 250X).



**Figura 3**  
Pneumonia intersticial comum. Fibrose colágena  
intersticial (\*); macrófagos intraalveolares (→);  
congestão vascular (HE, 40X).



a sua adesão às células endoteliais (5).

Os linfócitos se acumulam no tecido pulmonar logo após os monócitos e liberam interferon  $\gamma$  que é uma citocina que ativa os macrófagos e suprime a replicação dos fibroblastos (4,5). A linfocitose no líquido do LBA, segundo alguns autores, implica num prognóstico melhor dos pacientes (9). Os eosinófilos desempenham, em proporção menor, um papel similar ao dos neutrófilos, também liberando oxidantes e colagenases (4,5). A eosinofilia no LBA pode sugerir pior prognóstico (9).

Os macrófagos alveolares e intersticiais, as células epiteliais e endoteliais regeneradas e as plaquetas liberam citocinas que desencadeiam a fibrose (4,5). Estas citocinas comandam o recrutamento e a migração das células mesenquimais para o parênquima pulmonar, provocam a sua replicação local exagerada e o aumento da sua produção de matriz extracelular.

O fibroblasto no tecido normal é uma célula de "repouso" e sua divisão se faz pela ação combinada de mediadores denominados fatores de crescimento. Assim, sob a ação de fatores de crescimento de "competência", tais como PDGF e *basic-fibroblast growth factor* (b-FGF), a célula deixa seu estado quiescente e entra no ciclo mitótico e sob a ação dos fatores de crescimento de "progressão" (ex. IGF-L), o fibroblasto completa o ciclo e se divide. A mitose não ocorre na ausência de um destes grupos de fatores de crescimento (5).

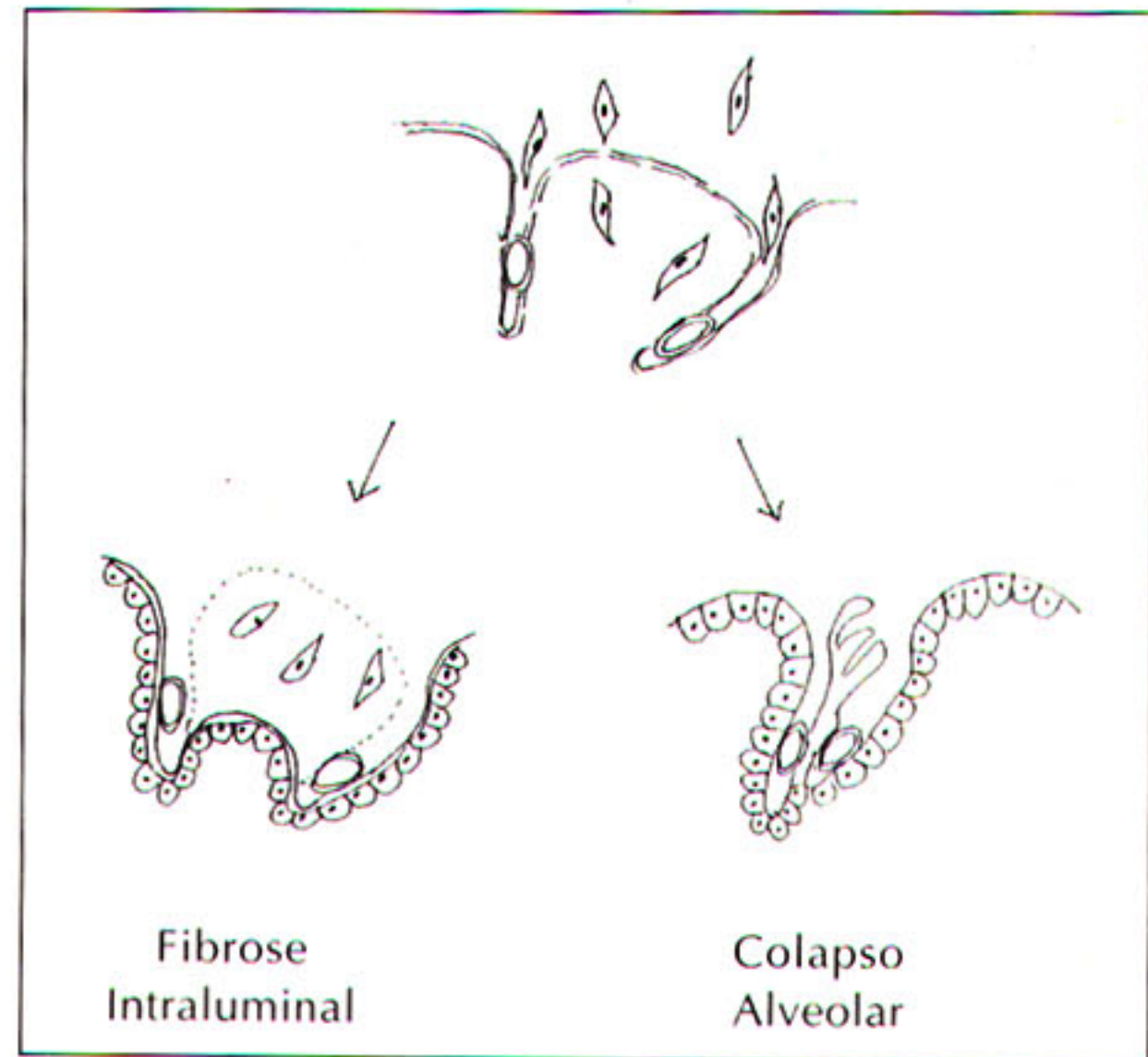
Os fibroblastos quando sofrem a ação do *transforming growth factor*  $\beta$  (TGF $\beta$ ) aumentam a produção da matriz extracelular, levando ao depósito progressivo de colágeno, elastina, fibronectina e *proteoglicans* (5), o que determina a fibrose.

Na FPI o acometimento pulmonar é focal e heterogêneo, coexistindo áreas de alveolite e áreas de fibrose junto ao parênquima normal; o predomínio das lesões nas regiões inferiores e posteriores dos pulmões é achado freqüente, especialmente nas fases iniciais da doença (3).

A figura 4 mostra alguns dos aspectos morfológicos da FPI (10). A destruição das células epiteliais e a rotura da membrana basal provoca a migração dos fibroblastos para a luz alveolar, onde produzem a matriz extracelular determinando a fibrose intraluminal ou intraalveolar. A expansão intersticial e o espessamento dos septos alveolares, decorrentes da produção aumentada dos elementos matriciais pelos fibroblastos, provocam o colapso dos alvéolos contribuindo para a diminuição das unidades alveolares. Assim, na fase

Figura 4

Aspectos morfológicos da fibrose pulmonar idiopática.



avançada desta doença, o exame histopatológico pode evidenciar somente fibrose pulmonar.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Egan JJ, Woodcock AA, Stewart JP. Viruses and idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 1997;10:1433-1437.
2. Lympny PA, du Bois RM. Interstitial lung disease: basic mechanisms and genetic predisposition. *Monaldi Arch Chest Dis* 1997;52(1): 33-36.
3. Teixeira MFA. Fibrose pulmonar idiopática. Tese de Mestrado. Universidade Federal do Rio de Janeiro, 1994.
4. Sheppard MN, Harrison NK. Lung injury, inflammatory mediators, and fibroblast activation in fibrosing alveolitis. *Thorax* 1992;47:1064-1074.
5. Vaillant O, Menard O, Vignaud J-M, Martinet M, Martinet Y. The role of cytokines in human lung fibrosis. *Monaldi Arch Chest Dis* 1996;51(2): 145-152.
6. Mepherson D, Buchalter SE. The role of bronchoalveolar lavage in patients considered for open lung biopsy. *Clin Chest Med* 1992;13(1): 23-31.
7. Saleh D, Barnes PJ, Giad A. Increased production of the potent oxidant peroxynitrite in the lungs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1763-1769.
8. Cherniack RM, Crystal RG, Kalica AR. Current concepts in idiopathic pulmonary fibrosis: a roap map for the future. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:680-683.
9. Haslan PL, Turton CWG, Lukoszek A, et al. Bronchoalveolar lavage fluid cell counts in cryptogenic fibrosing alveolitis and their relation to therapy. *Thorax* 1980;35:328-339.
10. Oliveira Neto AA. Fibrose pulmonar idiopática - estudo morfológico. Tese de Mestrado. Universidade Federal do Rio de Janeiro, 1988.





# Esclarecer o asmático melhora sua adesão ao tratamento?

Estamos agindo da maneira correta?

Hisbello S. Campos

## RESUMO

O autor comenta a abordagem educativa do asmático, enfocando os obstáculos à adesão ao tratamento. Apresenta e discute os processos habituais de esclarecimento ao asmático, encarados como fundamentais para aumentar os níveis de adesão ao tratamento, colocando em dúvida sua efetividade e propondo sua rediscussão.

## ABSTRACT

The author comments the educations of the asthmatic, focusing on the barriers to the adherence to the treatment. He presents and discusses the habitual processes for educating the asthmatic, seen as vital steps for enhancing compliance, raising questions about its efficacy and proposing its rediscussion.

*Palavras-chaves:* Aderência ao tratamento; educação em asma.

*Key-words:* Enhancing compliance; asthma education.

## Introdução

Muito se fala do "paradoxo da asma": apesar do desenvolvimento de fármacos efetivos para o tratamento da asma e do crescente conhecimento sobre os mecanismos celulares envolvidos, tanto a morbidade como a mortalidade da doença vêm aumentando em diversos locais e em determinados grupos etários. Possivelmente, nossa falência em conseguir que cada asmático identificado siga as orientações terapêuticas é um dos fatores envolvidos não apenas na mortalidade por asma como na baixa qualidade de vida dos asmáticos,

sujeitos às limitações impostas pela doença mal controlada. É óbvio que o custo da medicação inalatória é um obstáculo significativo à adesão ao tratamento para parcela significativa da população. Entretanto, mesmo entre aqueles que podem pagar por seu tratamento, a adesão é baixa. Quais seriam as outras razões para os baixos índices de cumprimento das orientações/prescrições médicas na maior parte do mundo. Certamente, conceitos errôneos (como "asma não tem cura", por exemplo), o longo tempo necessário de tratamento medicamentoso, a complexidade dos es-

1. Pneumologista.

2. Neurologistas.

Consultores do SLEEP - Laboratório de Estudos do Distúrbios do Sono - Centro Médico BarraShopping - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.  
Correspondência: Av. Américas 4666 clínica 306A. E-mail: sleep@cmb.com.br - Home Page: www.cmb.com.br

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

Artigo recebido para publicação no dia 13/09/1998 e aceito no dia 20/12/1998, após revisão.

quemias terapêuticas e das técnicas de administração dos remédios, as mudanças comportamentais e ambientais necessárias e imprescindíveis, aliados a algumas particularidades da doença, como a) períodos espontâneos de remissão total dos sintomas; b) cronicidade da sintomatologia levando o asmático a "conviver naturalmente" com restrições leves da doença são importantes razões envolvidas. Excetuando-se o problema "custo da medicação", como contornar os demais para assegurar adesão satisfatória ao tratamento por parte do asmático? Acredita-se que o esclarecimento adequado do asmático, conscientizando-o da importância de sua participação ativa na condução do manejo de sua doença, e capacitando-o para tal, seja uma boa resposta para essa questão. Entretanto, mesmo nos locais onde as ações educativas desenvolvem-se regularmente, as taxas de adesão podem ser baixas. Então, educar/esclarecer não basta? Ou será que as estratégias educativas empregadas são inadequadas para o objetivo final?

### O processo de educação/esclarecimento na adesão ao tratamento

Um dos principais fatores responsáveis por não se atingir os resultados desejados no tratamento da asma é a não adesão do asmático à rotina terapêutica. É indiscutível que inúmeros fatores induzem ao seu abandono (Quadro 1). Por essa razão, nos Consensos, é dada ênfase ao aspecto educacional, através do qual o asmático deveria adquirir a competência necessária para participar ativamente da condução de seu tratamento. Acredita-se que, de posse do conhecimento necessário, o asmático compreenda a necessidade de seguir as recomendações médicas com maior fidelidade. Entretanto, não estamos atingindo resultados favoráveis na maior parte das vezes. Talvez, mesmo

se excluídos o custo e a complexidade do tratamento, ainda assim os objetivos não seriam alcançados. E quais as razões? Um profissional de saúde não consciente de seu papel de educador, e apenas um artífice do diagnóstico e prescritor de remédios? Em grande parte das situações, o melhor remédio não é um fármaco. Raramente os asmáticos recebem material escrito (impressos educativos), informações sobre os remédios que serão prescritos. A ausência de possibilidades técnicas de educar o asmático de forma a capacitá-lo da forma ideal seria uma outra razão? Alguns relatos na literatura contradizem essa questão. Poderia ser a não personificação dos objetivos a serem alcançados com cada paciente? De modo geral, todos os que trabalham com asma conhecem os "Objetivos do tratamento" definidos em todos os Consensos (Quadro 2). Será que objetivos assim definidos, sem consulta prévia ao maior interessado, são os reais objetivos do paciente asmático com seu tratamento? O próprio esquema terapêutico empregado na asma é um fator importante de abandono. Fazer uma inalação correta a partir de um nebulímetro não é simples e requer adestramento psicomotor. A via inalatória não é uma boa maneira de administrar remédios, sob o ponto de vista do usuário. A complexidade do esquema, com múltiplos remédios, doses e horários diferenciados, eficácia nem sempre perceptível, efeitos indesejáveis aparentes são fatores importantes na decisão de parar com a medicação. O longo tempo (meses a anos) necessário para assegurar qualidade de vida aceitável em parcela significativa dos asmáticos é outro fator importante. Como focar essas questões de modo a garantir que o asmático continue usando a medicação prescrita por períodos longos. Essas, e muitas outras questões devem estar envolvidas na maior parte de nossos fracassos terapêuticos. Ocupar parte de nosso tempo refletindo sobre elas, promovendo experi-

Quadro 1

*Alguns fatores relacionados com a não-adesão ao tratamento da asma*

Custo	Definição imprópria dos objetivos do tratamento
Medo da "bombinha"	Expectativas diferentes (profissional de saúde/paciente)
Medo de efeitos indesejáveis	Falhas na comunicação médico-paciente
Gravidade dos efeitos indesejáveis	Falhas na relação médico-paciente
Complexidade do esquema terapêutico	Dificuldade na localização do remédio
Tempo de tratamento	Subestimação da gravidade da doença
Não gostar de remédios	Estigmatização
Medo de interações com outros medicamentos	Revolta com a condição ou com o tratamento
Esquecimento	Fatores culturais
	Fatores religiosos

Quadro 2  
Objetivos do tratamento da asma (GINA, Consensos) (1)

Sintomas crônicos mínimos (idealmente nenhum), incluindo sintomas noturnos.	Sem limitação de atividades físicas, incluindo o exercício.
Crises mínimas (infreqüentes).	Variabilidade do pico de fluxo expiratório < 20%.
Sem necessidade de idas ao Pronto-Socorro.	Função pulmonar normal (ou próxima).
Necessidade mínima de b2 de alívio.	Efeitos adversos mínimos (ou ausentes) da medicação.

mentações controladas, certamente auxiliará a todos. Fazer com que nossos pacientes sintam que estamos comprometidos com seu bem-estar, com o controle de sua doença com certeza melhorará nossa relação com eles e aumentará o grau de seguimento completo de nossas recomendações.

O processo educacional inclui o processo de comunicação. De nada adianta definir exatamente quais as aptidões e os conhecimentos necessários, se não são transmitidos da maneira correta. Considera-se que o processo de educar, de esclarecer o asmático sobre os complexos mecanismos envolvidos em sua doença e em seu tratamento deva ser produto de um trabalho de equipe: médicos, enfermeiras, terapeutas, educadores, psicólogos, sociólogos e comunicólogos. Diz-se que os elementos básicos nesse processo são: 1) Desenvolvimento de parceria; 2) Aceitação de que é um processo continuado; 3) Troca de informações; 4) Discussão ampla das expectativas e 5) Expressão dos medos e preocupações. Define-se que o paciente requer informações sobre: 1) Diagnóstico; 2) Diferenças entre remédios de "alívio" e "preventivos"; 3) Treinamento para usar os inaladores; 4) Aconselhamento sobre prevenção (higiene ambiental); 5) Indicativos de piora da asma; 6) Treinamento no monitoramento e 7) Como e quando procurar atendimento médico. Assim, nesse processo, o paciente requereria: 1) um plano de auto-manejo e 2) supervisões, revisões, reforços e encorajamento periódicos. Na teoria, tudo isso é perfeito, cobre todas as áreas importantes; na prática, não vem alcançando os resultados desejados. Por quê? Será que isso indica que deveríamos repensar algumas de nossas ações nesse sentido, avaliar outras perspectivas de comunicação? Quem sabe não importa tanto explicar sobre patologia do broncoespasmo, sobre inflamação, etc? Nenhuma publicidade de Coca-Cola fala sobre as características do produto, apenas liga seu uso a coisas agradáveis e desejáveis; e é um dos produtos mais consumidos no mundo.

O primeiro passo no processo de "convencimento" do asmático deveria ser a "negociação" sobre os resultados esperados com seu tratamento. Classicamente, prevenir os sintomas agudos e crônicos, mantendo a função pulmonar o mais próxima possível do normal e permitir atividades físicas rotineiras, com poucos efeitos indesejáveis da medicação utilizada, são os objetivos definidos habitualmente. Definidas as "medidas de desfecho" a serem atingidas, traça-se a "estratégia" para alcançá-las. Nesse ponto, deve-se aliar a prevenção dos fatores ambientais desencadeadores de sintomas asmáticos à terapia medicamentosa. A partir daí, a maior parte dos "ensinamentos" segue-se naturalmente. Eles incluem "que remédio usar", "como usar", "quando usar esse ou aquele medicamento", "como reconhecer a deterioração da doença", "como monitorar sua evolução" e "o que fazer durante uma agudização". Entretanto, a incorporação desse conhecimento por parte dos asmáticos parece deixar a desejar. Onde estão as falhas? Na transmissão ou na recepção? A relação ensino-aprendizagem é uma via de mão-dupla, embora grande parte dos profissionais de saúde a encare como uma rua de mão única: um só ensina e o outro só aprende. Aceitar isso como correto significa crer que o asmático, ao consultar um profissional de saúde, não traz consigo uma carga respeitável de experiências, algumas positivas e outras negativas, de expectativas, de preocupações, etc. Diversos fatores - vergonha, timidez, medo - fazem com que a maior parte delas seja omitida durante a consulta.

Os dois lados da mesa são objeto das ações "educativas" na asma. Para os profissionais de saúde, os consensos (*guidelines*) são os instrumentos mais utilizados. Por definição, consensos em asma são um conjunto de recomendações que visam oferecer um "padrão ouro" para o atendimento ao asmático contra o qual as ações rotineiras assistenciais devem ser balisadas e adaptadas de acordo com a situação local. Essas recomenda-

ções visam padronizar o atendimento, nivelando-o por cima; permitir a incorporação dos novos conhecimentos na medida em que eles vão sendo adquiridos; permitir a troca de informações e de experiências entre diferentes centros e profissionais. São produto da experiência profissional de grupos de peritos, técnicos renomados na área; entretanto, nenhum foi validado cientificamente e ainda são recomendações complexas. De qualquer forma, é inegável seu impacto favorável. Resultados de algumas avaliações bem conduzidas sobre seu efeito são sumarizadas no quadro 3. Para os asmáticos, as ações educativas visam, principalmente, promover a adesão ao tratamento, estimulando-os a seguir integralmente as recomendações médicas. Teoricamente, promover a adesão ao tratamento inclui conscientizar o asmático de que: 1) é importante que ele saiba o que fazer, dependendo da situação; 2) vale a pena seguir as prescrições, pois elas possibilitarão seu bem-estar e 3) ele é capaz de fazê-lo. Diferentes formas de atividades educativas podem ser aplicadas: entrevistas individuais, reuniões em grupo, fornecimento de impressos, etc. O principal objetivo é capacitar o asmático para participar ativamente do manejo de sua doença. Os resultados de algumas avaliações dessas atividades são apresentados nos quadros 4, 5 e 6. Considera-se que a estimulação deva ser repetida rotineiramente e que isso é importante para conseguir maiores graus de adesão ao tratamento. Entretanto, alguns estudos sobre o tema apresentam resultados contraditórios. Por exemplo, foi aplicado um questionário a 399 asmáticos visando estudar o papel do esclarecimento ao asmático no auto-manejo de sua doença (2). A partir daí, um terço deles foi submetido a um programa intensivo de educação em asma, com entrevistas, apostilas, consultas periódicas nas quais eram encorajados a seguir as orientações e prescrição de medicamentos por 6-8 semanas. A seguir, por duas semanas, assistiam a vídeos sobre asma com 35 minutos de duração. Subseqüentemente, compareciam a consultas médicas trimestrais por um ano. Um segundo grupo, recebia somente uma apostila e a prescrição medicamentosa. O terceiro grupo agiu como controle, sendo atendido de acordo com a rotina ambulatorial (prescrição medicamentosa). A avaliação final demonstrou que o conhecimento sobre os mecanismos envolvidos na asma e sobre a ação dos remédios (mas não sobre os efeitos colaterais) foi significativamente maior no grupo de educação máxima, mas isso não levou a dife-

renças entre os dois grupos no que se refere a: a) ações intervencionistas para auto-manejo das agudizações; b) adesão relatada ao tratamento e c) técnica de uso do aerossol.

Num outro estudo, realizado entre adolescentes, procurou-se avaliar o grau do conhecimento do jovem asmático sobre sua doença, e como esse conhecimento influenciaria suas atitudes com relação à asma. Utilizando-se um questionário auto-administrado cujo score máximo era 31, foram entrevistados 4.000 jovens, asmáticos e não-asmáticos, e 1.000 professores, em 32 escolas australianas (3). Os scores obtidos pelos asmáticos foram baixos (14 em média) e apenas pouca coisa superior aos atingidos pelos não-asmáticos. Os pontos atingidos pelos professores foram equivalentes aos dos asmáticos. O nível do conhecimento sobre a doença entre os jovens de 13 a 14 anos e de seus professores foi consideravelmente menor que o encontrado anteriormente, em outro estudo realizado com pais de asmáticos informados sobre a asma (25 pontos) (4). A falta de conhecimento era particularmente chocante na questão sobre *asma induzida pelo exercício*, que é um importante e freqüente fator desencadeador de crises de asma em jovens. Apenas 1% dos adolescentes asmáticos responderam corretamente sobre como evitar os sintomas asmáticos desencadeados pelo esforço físico. Outro ponto avaliado foi "se os asmáticos ficavam viciados nos remédios para a asma". Cerca de 60% dos asmáticos acreditavam que podiam tornar-se viciados em seus remédios, e essa proporção foi maior do que a encontrada entre os não-asmáticos e professores. Entretanto, 50% dos professores pensavam assim. Na avaliação sobre a relação conhecimento/attitudes, constatou-se que quanto mais informados/esclarecidos, maior a capacidade dos asmáticos de manejarem sua doença sem serem dependentes de outros. Entre os não-asmáticos e professores, o conhecimento sobre a doença estava associado com uma atitude mais positiva com relação a asma e à maior aceitação das pessoas asmáticas.

No meio de tantas incertezas, uma coisa está clara: "Tratar asma é muito mais do que prescrever remédios; tratar asma é modificar comportamento; tratar asma é conquistar a confiança do paciente."

Adesão a um tratamento pode ser definido como a extensão com a qual o comportamento de um indivíduo (em termos de tomar remédio, promover mudanças dietéticas ou no estilo de vida) coincide com o aconselhamento médico. Já está

**Quadro 3**  
Algumas avaliações do impacto de guidelines

**Objetivo:** Comparar os efeitos do manejo ambulatorial com ações educativas intensivas, enfocando plano de auto-manejo, instruções para início de cursos rápidos de Prednisona, consultas médicas regulares, uso do medidor de pico de fluxo expiratório (PFE) e ênfase no uso regular de esteróide inalatório vs atendimento ambulatorial rotineiro.

**Resultado:** Redução no número de re-hospitalizações (19 vs 70), na duração da hospitalização (144 vs 384 dias) (5) (Quadro 4).

**Objetivo:** Comparar os efeitos de ações educativas (reuniões semanais de 90 minutos com pequenos grupos de asmáticos durante as quais eram dadas informações sobre a asma e sobre seu manejo), 3 a 5 aulas individuais de 45 minutos com módulos instrucionais dadas por uma enfermeira treinada vs reunião em grupo na qual era dada apostila desenhada para estudo individual.

**Resultado:** (Indicadores: Questionário diário e exame físico) Melhor controle dos sintomas asmáticos, melhor técnica de uso do inalador, melhor controle ambiental, melhor exame clínico e maior grau de atividade física no primeiro grupo. Não houve diferença significativa na taxa de utilização de cuidados médicos por agudizações entre os dois grupos (Quadro 5) (6).

**Objetivo:** Comparar a efetividade do auto-monitoramento pelo PFE, atenção médica integrada (médicos nos cuidados primários e nos secundários) com reforço das mensagens educativas durante as consultas vs educação baseada no uso de computador no manejo da asma, personalizada.

**Resultado:** Não houve evidência conclusiva sobre a efetividade do uso do PFE no manejo da asma (7). Não houve diferença significativa, considerando parâmetros clínicos e psicológicos, entre a atenção médica integrada e a convencional (8). O programa educacional baseado em apostilas computadorizadas produziu melhores parâmetros clínicos, reduzindo significativamente os distúrbios do sono e as hospitalizações nos pacientes mais graves (Quadro 6) (9).

**Quadro 4**  
Comparação de manejo intensivo ambulatorial com tratamento de rotina na extensão e duração das hospitalizações por asma (6).

Medida de desfecho	Cuidado ambulatorial intenso (n = 47)	Cuidado ambulatorial de rotina (n = 57)
Nº total de admissões	19	70
Admissão / paciente	0,4	1,2
Nº total de dias hospitalizado	144	384
Nº total de dias hospitalizado/ paciente	3,1	6,7

**Quadro 5**  
Efeitos de diferentes estratégias de auto-manejo na asma (7).

Medida de desfecho	Grau de melhora (%)			
	Educação em grupo	Educação individual	Apostila auto-aprendizado	Cuidados de rotina
Sintomas	55	50	38	25
Atividade física	48	48	37	25
Controle ambiental	62	53	28	32
Técnica de inalação	93	83	54	62

**Quadro 6**  
Efeito da educação do paciente na asma grave (8).

Medida de desfecho	Educação em grupo (n = 315)	Grupo controle (n = 323)
% pacientes hospitalizados por asma	0,09	0,19
Nº médio de noites c/ distúrbios do sono	1,6	2,1

demonstrado que não se pode prever a adesão baseado na familiaridade com o paciente (10). Avaliar a adesão de um paciente a seu tratamento é complexo e difícil; diferentes métodos foram usados para medi-la e suas vantagens e desvantagens estão apresentadas no quadro 7. Na rotina, no dia-a-dia de um ambulatório, perguntas ao paciente são o método aplicável para avaliar a adesão. Alguns estudos comparando perguntas verbais a questionários por escrito demonstraram que há super-estimativas da adesão aferida por perguntas verbais que podem atingir 30%. Talvez melhorar as perguntas habituais possa permitir uma medida da adesão mais próxima do real. Questões como "Com que frequência você lembra de tomar os remédios" talvez obtenham respostas mais realistas do que perguntar "Você está tomando os remédios como prescrevi, não está?". Com relação à adesão ao tratamento, os pacientes poderiam ser divididos em três grupos: a) aderentes totais; b) aderentes parciais e c) não-aderentes. Adesão total é rara e, possivelmente, "patológica". Possivelmente, a maior parte das pessoas se enquadra no grupo dos "parciais". O grau da adesão vai variar de acordo com vários fatores, alguns dos quais já comentados anteriormente. Ao mesmo tempo, a "adesão" e a "não-adesão" não são situações estáveis. O humor, a frequência/gravidade dos sintomas, a interferência da doença com a rotina de vida, entre outros fatores modulam a adesão ao longo do tempo. Estudos que procuraram medi-la encontraram variações entre 4 e 93% (11). Usualmente, ela é menor nas doenças crônicas. Num estudo que procurava avaliar o uso de um aerossol de salbutamol em 51 asmáticos adultos, e que usava a dosagem da substância na urina como indicador de uso (12), 5 pessoas apresentaram níveis abaixo do esperado e 11 muito acima. Como todos haviam sido capacitados para a técnica correta de inalar o aerossol, os resultados não podem ser imputados à técnica de uso. Outro estudo, também entre asmáticos, sobre a adesão à medicação pro-

filática inalatória mostraram taxas da ordem de 50% em ambulatórios gerais (13) e em serviços especializados em asma (14). Avaliações semelhantes entre crianças mostraram índices de 54 a 68% (15,16). Falhas na comunicação, gerando desinformação, também são fatores responsáveis por problemas na adesão. Como exemplo, pode-se citar dois estudos britânicos nos quais 1.417 e 11% (18) dos pacientes pensavam que os corticosteróides inalatórios deviam ser usados para alívio imediato dos sintomas. Falhas na comunicação, não permitindo identificar e esclarecer as expectativas do asmático que procura auxílio médico também são responsáveis pelos baixos índices de adesão ao tratamento. Determinado paciente pode ter a expectativa de que o médico vai curar sua asma ou dar uma lista de circunstâncias que devem ser evitadas para evitar suas agudizações. Raramente essas expectativas podem ser preenchidas e ao paciente é dado, sem maiores explicações, um corticosteróide inalável para ser usado por longo tempo. Outro paciente tem medo dos efeitos colaterais da medicação prescrita e não lhe é dada a oportunidade de expressá-lo. É claro que a adesão tem que ser baixa.

Há relatos na literatura de que parcela significativa das pessoas não segue a prescrição médica, parcial ou totalmente (13). De forma alguma, esse comportamento é intencional. Enquanto o profissional de saúde baseia sua decisão terapêutica nas medidas de desfecho desejadas e, por vezes, no custo da medicação, o paciente faz sua própria análise de custo-benefício para determinar qual, se alguma, medicação tomar. Diversos fatores estão incluídos nessa análise: percepção e compreensão da doença e sua gravidade, desvio provocado na qualidade de vida esperada, relação médico-paciente e processo de comunicação empregado, custo dos remédios, tempo de tratamento, frequência das tomadas, entre outros. Se ele considera que "acordar à noite com falta de ar e/ou com tosse", "não tolerar atividades físicas",

Quadro 7  
Métodos para aferir adesão ao tratamento (19)

Método	Vantagem	Desvantagem
Relato do paciente	Fácil de usar	Inacurado
Contagem/pesagem da medicação	Objetivo	Não diferencia uso "real" do "referido"
Monitoramento da medicação	Objetivo	Não diferencia uso "real" do "referido"
Monitoramento do nível sérico da medicação	Acurado	Disponibilidade limitada, invasivo, insensível para agentes inaláveis

"ir ao Pronto-Socorro de madrugada" como normais e esperados no seu caso, essa baixa qualidade de vida não será estímulo para que ele siga todas as recomendações médicas. Um paciente pode não seguir a prescrição médica porque ele não a compreendeu, por falha na comunicação entre ele e seu médico. Outro, por razões econômicas, físicas, ambientais ou por barreiras pessoais (as quais normalmente passam despercebidas, já que ele evita comentá-las com o profissional de saúde por medo de que elas possam envergonhá-lo). Um outro, acha-se capaz de fazer escolhas pessoais para alterar a prescrição, e que não precisa comentá-las com seu médico. Na maior parte das vezes, o paciente acha que sabe melhor que seu médico quando pode parar de tomar a medicação prescrita. O medo dos efeitos indesejáveis pode fazer com que interrompam a medicação precocemente ou com que aumentem o intervalo entre as doses, ou as próprias doses. O tratamento pode ser interrompido por causa do sabor do remédio, da complexidade do esquema terapêutico, ou mesmo porque ele interfere tanto com a rotina diária do paciente, que os benefícios do tratamento podem ser superados pelas suas "desvantagens".

### **Tratando o asmático**

As particularidades da asma em cada grupo etário fazem com que seu trato deva ser cercado de cuidados específicos a cada idade. Atualmente "consensos" e "padronizações" são as palavras da moda em grande parte das doenças. As razões para buscá-los são válidas e, certamente, os benefícios para os doentes serão inquestionáveis. Entretanto, não se pode interpretá-los como regras rígidas, fixas. Cada indivíduo é diferente; a mesma doença pode se apresentar de diversas maneiras em pessoas diferentes, ou no mesmo indivíduo em momentos diferentes. Cabe ao profissional de saúde adaptar as propostas padronizadas a cada paciente, alterando-as conforme a necessidade.

Num estudo britânico que incluía crianças com doenças crônicas, observou-se que as asmáticas apresentavam mais problemas cognitivos - depressão, raiva e ansiedade - que seus controles normais (20). Num outro, 130 crianças asmáticas foram divididas de acordo com a gravidade de sua doença. Aqueles com asma leve não apresentavam diferenças no que toca suas características emocionais, quando comparados com controles não-asmáticos. Entretanto, grande proporção da-

queles com asma grave tinham crenças irracionais sobre sua asma, expressando altos níveis de doença neurótica, ansiedade, depressão, raiva e hostilidade (21).

Na adolescência, época de nossa vida em que somos chamados de "rebeldes sem causa", a asma pode ser um motivo a mais de revolta. As experimentações e as descobertas normais nesse período da vida chocam-se, na maior parte das vezes, com as possíveis restrições decorrentes da asma. É nessa época em que os paradoxos são frequentes. É nessa época em que, ao mesmo tempo que quer liberdade, independência dos pais e da família, o jovem quer agregar-se a grupos de pessoas da mesma faixa etária, quer estabelecer amizades e intimidades baseadas em experiências pré-adolescentes. E nesse panorama entra a asma, uma doença que definitivamente interfere na progressão normal para a vida adulta. Uma doença que torna mais difícil para um jovem tornar-se independente de seus pais. Uma doença que o torna diferente de seus pares, que interfere com suas atividades esportivas e sociais (bailes, etc). Uma doença que o identifica (inalar um medicamento é bem visível) e o discrimina. Uma doença que pode afetar sua sexualidade, por vezes causando atraso fisiológico do início da puberdade e menor desenvolvimento físico. Por razões ainda não compreendidas, a hiper-responsividade brônquica (HRB), os sintomas asmáticos e as diferenças na prevalência e na gravidade da asma entre os sexos reduzem-se na adolescência. Especula-se se isso se deve a mudanças hormonais (22) ou por fatores ligados ao sexo (23); mas, aparentemente, a maior gravidade da doença na infância está ligada ao maior risco de sua persistência. Se por um lado a possibilidade de regressão espontânea dos sintomas é um fator positivo, por outro, especialmente se ela ocorre em um membro de uma família e não em outro, pode ser mais um motivo de revolta. Todas essas, entre outras, são possíveis razões para a negação da doença e para o repúdio ao seguimento das orientações terapêuticas, tão frequentes entre os adolescentes. Ainda está por esclarecer se esses fatos justificam os aumentos nas taxas de mortalidade detectados em diversos países nesse grupo etário; mas, certamente, as mudanças fisiológicas e psicológicas que ocorrem nessa fase da vida têm impacto no manejo da asma. Adolescentes nem são crianças nem são adultos; seus médicos assistentes devem adaptar sua práti-

ca clínica para reconhecer as particularidades desse grupo etário. Pressões de seus pares, ressentimentos com condutas autoritárias e atrasos fisiológicos na puberdade modulam a aceitação da doença e de seu tratamento.

Na idade adulta, as preocupações com o sustento de seus familiares, com o bem-estar de sua família e com o trabalho, costumam ocupar a maior parte do pensamento. A rotina atarefada de vida pode fazer esquecer a medicação ou mesmo a doença, se essa não estiver se fazendo presente de forma a incomodar as tarefas diárias. Na velhice, fatores orgânicos e mentais degenerativos, por vezes aliados ao costume com as manifestações da asma, contribuem para não seguir as orientações médicas.

Particularmente na infância tardia e no início da adolescência, o asmático deve ser estimulado a assumir responsabilidade gradativamente maior com a condução de seu tratamento. Todo o tratamento deve ser diretamente "negociado" com o paciente, e os possíveis conflitos abordados resolutivamente. Por exemplo, se uma razão para não aceitar o uso regular do corticosteróide for a possibilidade de redução no crescimento, deve-se explicar que o uso do corticosteróide inalável por aerossol dosimetrado, através de um espaçador e seguido pela higiene oral, reduz significativamente o risco. Quando necessário, deve-se fazer concessões visando assegurar a adesão. Se o plano terapêutico for "imposto", certamente a adesão será fraca.

Se um dos principais objetivos do tratamento do asmático é prevenir os sintomas e as agudizações, o tratamento profilático (medicamentoso e ambiental) é um dos pilares da terapia. Esse é um ponto crítico na manutenção do asmático seguindo as determinações médicas. A maior parte dos asmáticos, particularmente os adolescentes, prefere ver a asma como uma doença episódica o que torna difícil aceitar a necessidade de usar medicação regularmente. Numa fase em que o asmático está sintomático, são maiores as chances de ele segui-las; porém, após algum tempo assintomático, sem limitações físicas, são pequenas as chances de ele continuar usando uma medicação que, sob sua óptica, o "escraviza", o faz diferente de seus pares, faz correr o risco de "viciá-lo" e custa "caro". Um primeiro passo vital para assegurar a adesão do asmático ao seu tratamento é descobrir quais suas ansiedades e expectativas sobre a asma e seu tratamento. Perguntas fechadas, com respostas tipo "sim" ou "não" dificilmente

te permitirão ao asmático falar mais abertamente sobre suas preocupações. Talvez perguntas abertas, como "O que lhe preocupa na asma?", "Que problemas a asma te causa?", "O que você já tentou fazer? Adiantou?", "O que você espera de seu tratamento?" ou "Muitos clientes meus dizem que não gostam de estar sempre usando bombinhas. O que você pensa sobre isso? Esse tipo de coisa te incomoda?" Esse tipo de abordagem facilita o estabelecimento de um canal de informações que leva à negociação de um plano terapêutico de comum acordo entre o asmático e seu médico. Se o paciente for uma criança ou um jovem, essa negociação é importante porque lhe dá mais autoridade e reduz o sentimento de que a asma e seu tratamento vão dificultar sua passagem para a vida adulta; no adulto, afasta a idéia de que a asma interferirá negativamente com sua rotina de vida. Quando o asmático é uma criança, ele e sua família têm que ser convidados a participar do manejo do tratamento. Seus responsáveis têm que ser informados sobre as possíveis disfunções psicológicas ligadas à superproteção da criança asmática; sobre as dificuldades na sua socialização com outras crianças; sobre o reconhecimento da deterioração da doença, etc.

O plano de tratamento, para ser efetivo, deve sempre ser o mais simples possível. Ele precisa combinar 3 elementos essenciais: 1) o que fazer se a asma piorar; 2) como reduzir a medicação se a asma melhorar e 3) como manejar as crises. Ao mesmo tempo, a frequência de administração da medicação deve ser a menor possível. A adesão a um regime de medicação inalável profilática, em um grupo de asmáticos com idade entre 9 e 16 anos, foi inversamente proporcional ao número de doses prescritas ao dia. A proporção de dias que a medicação foi usada como prescrita diminuiu de 71% (duas vezes ao dia) para 18% (quatro vezes ao dia) (24).

As chances de sucesso aumentam muito se o manejo da asma for combinado à maior das influências: o apoio de seus pares. Grupos de apoio dão ao asmático a oportunidade de compartilhar o peso de sua doença e aprender com outros asmáticos como eles lidam com sua doença. Uma comprovação prática da importância dessa iniciativa pode ser dada pelo "Apoio para a Asma na Juventude" promovido pela Fundação Americana de Asma e Alergia. Nesse programa, grupos de adolescentes são ligados a uma equipe composta por um médico, um educador e uma enfermeira espe-



cializada. A equipe produz material educativo impresso, aconselha pelo telefone, e organiza reuniões de grupo para aumentar a compreensão da doença. Nas reuniões, "dicas práticas" sobre o manejo da asma são trocadas, materiais educativos são criados, usados e testados, experiências são trocadas.

Habitualmente, o tratamento preventivo, que visa reduzir/acabar com a inflamação brônquica, deve ser mantido por períodos longos (meses a anos). Na maior parte das vezes, o remédio usado no tratamento preventivo é um corticosteróide. Além disso, idealmente é usado pela via inalatória. Somam-se dois "medos": o "medo da bombinha" ao "medo da cortisona". Não é fácil contornar esses obstáculos, e apenas a comunicação clara e objetiva, aliada a resultados favoráveis no tratamento, com controle da sintomatologia crônica e anulação das restrições físicas e mentais, poderá colaborar na adesão do paciente ao seu tratamento. Deve ser comentado que a via inalatória, apesar de complexa e "visível", é superior a qualquer outra; por ela, doses menores são usadas fazendo com que as chances de efeitos indesejáveis aparecerem sejam menores. O uso do espaçador também deve ser objeto de discussão com o asmático. Se, por um lado, torna a inalação mais fácil e reduz a deposição oral do fármaco, por outro é um "trabalho" e embaraçante. O asmático, excetuando-se as crianças menores, deve ser estimulado a reservar seu uso para a medicação inalável que é usada em horários fixos, em geral ao acordar e ao deitar, o que pode ser feito em casa. Nas outras situações, o nebulímetro dosificador, ou o *turbohaler*, ou equivalente, por ser mais "discreto", costuma ser mais popular. Entretanto, raramente o nebulímetro é usado corretamente. Mais de dois terços dos adultos (25,26) e metade das crianças asmáticas (27) não o usam corretamente mesmo após instruídos.

Dentre as formas atualmente disponíveis de tratamento medicamentoso da asma, o corticosteróide inalável é a mais efetiva, mostrando bons resultados em todas as apresentações da asma, e basta ser usado duas vezes ao dia, na maior parte dos casos. Entretanto, a adesão à corticoterapia é muito influenciada pela ansiedade com relação aos efeitos indesejáveis dos corticosteróides. Não apenas o asmático, como seus pais (nos casos de crianças e adolescentes), têm preocupações com os possíveis efeitos deletérios do

tratamento medicamentoso. Deve ser claramente explicado que o medo de efeitos da corticoterapia inalatória, nas doses habituais, sobre o crescimento é infundado, e que a asma por si só é fator causal de retardo no crescimento e pode ser causa de problemas no desenvolvimento físico e mental. Esses e outros "medos" devem ser ampla e abertamente discutidos, sua fundamentação explicada, colocados em sua dimensão real. Devem ser claramente expostos e "pesados" os danos advindos de uma asma mal tratada, e contrapostos aos possíveis riscos inerentes ao tratamento proposto. Perguntas como "Que problemas você teve com os remédios?", "Você tem algum tipo de preocupação com os remédios?", "O que acontece quando você pára de usar os remédios?" ou "Você parou de usar os remédios?" ajudam a identificar barreiras à adesão ao tratamento. O controle ambiental, particularmente quando envolve o afastamento de animais domésticos, ou o ambiente de trabalho, é outro ponto importante de não seguimento das orientações médicas. Enfim, todas as possíveis barreiras ao seguimento das orientações e prescrições médicas devem ser objeto de discussão e de esclarecimento ao asmático e a seus familiares. Resta por definir qual (quais) a(s) melhor(es) maneira(s) de fazê-lo.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1-Global Initiative for Asthma. National Heart, Lung and Blood Institute, World Health Organization.
- 2-Hilton S, Sibbald B, Anderson HR, Freeling P. Controlled evaluation of the effects of patient education on asthma morbidity in general practice. *Lancet* 1986; i: 26-29.
- 3-Gibson PG, Henry RL, Vimpani GV, Jalliday J. Asthma knowledge, attitudes and quality of life in adolescents with and without bronchial asthma. *Arch Dis Child* 1994; 121: 199-207.
- 4-Fitzclarence CAB, Henry RL. Validation of an asthma knowledge questionnaire. *J Paediatr Child Health* 1990; 26: 200-204.
- 5-Mayo PH, Richman J, Harris HW. Results of a program to reduce admissions for adult asthma. *Ann Intern Med* 1990; 112: 864-871.
- 6-Wilson SR, Scamagas P, German DF et al. A controlled trial of self-management education for adults with asthma. *Am J Med* 1993; 94: 564-576.
- 7-Drummond N, Abdalla M, Beattie JAG, et al. Effectiveness of routine self-monitoring of peak flow in patients with asthma. *Br Med J* 1994; 308: 564-567.

- 8-Drummond N, Abdalla M, Beattie JAG, et al. Integrated care for asthma: a clinical, social and economic evaluation. *Br Med J* 1994; 308: 559-564.
- 9-Osman LM, Abdalla MI, Beattie JAG et al. Reducing hospital admission through computer supported education for asthma patients. *Br Med J* 1994; 308: 568-571.
- 10-Mushlin AI, Appel FA. Diagnosing partial noncompliance. *Arch Intern Med* 1977; 137: 318-321.
- 11-Greenberg RN. Review of patient compliance with medication dosing: a literature review. *Clin Ther* 1984; 6:5.
- 12-Horn GR, Essex C, Hill P, Cochrane GM. Does urinary salbutamol reflect compliance with aerosol regimes in patients with asthma? *Resp Med* 1989; 83: 15-18.
- 13-Turner-Warwick M. Nocturnal asthma: a study in general practice. *J Roy Coll Gen Pract* 1989; 39: 239-243.
- 14-Horn GR. Compliance by asthmatic patients - how much of a problem? *Res and Clin Forums* 1986; 8:47-53.
- 15-James PNE, Anderson JB, Prior JG, et cols. Patterns of drug taking in patients with chronic airflow obstruction. *Postgrad Med J* 1985; 61: 7-10.
- 16-Smith NA, Scale JP, Ley P, et al. Effects of intervention on medication compliance in asthmatic children. *Med J Aust* 1986; 144: 119-122.
- 17-Crompton CK. Problems patients have using pressurized aerosol inhalers. *Eur J Respir Dis* 1982; 63: 101-104.
- 18-Partridge MR. Asthma education: more reading or more viewing? *J R Soc Med* 1986; 79: 326-328.
- 19-Cochrane GM. Compliance in asthma: a European perspective. *Eur Respir J* 1995; 5:(26): 116-119.
- 20-Seigel WM, Golden NH, Gouch JW, Lashley MS, Sacker IM. Depression, self-esteem and life events in adolescents with chronic diseases. *J Adolesc Health Care* 1990; 11: 501-4.
- 21-Silverglade L, Tosi DJ, Wise PS, D'Costa A. Irrational beliefs and emotionality in adolescents with and without bronchial asthma. *Arch Dis Child* 1994; 121: 199-207.
- 22-Hill DJ, Hosking CS, Shelton MJ, Turner MW. Growing out of asthma: clinical and immunological changes over 5 years. *Lancet* 1981; ii: 1359-1362.
- 23-Redline S, Gold D. challenges in interpreting gender differences in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1219-1221.
- 24-Coutts JAP, Gibson NA, Paton JY. Measuring compliance with inhaled medication in asthma. *Arch Dis Child* 1992; 67: 332-333.
- 25-Kemp D, Meltzer EO. Beta adrenergic agonists: oral or aerosol for the treatment of asthma? *J Asthma* 1990; 27:149-157.
- 26-Sibbald B. Patient self care in acute asthma. *Thorax* 1989; 44: 97-101.
- 27-Pedersen S, Frost L, Arnfred T. Errors in inhalation technique and efficacy of inhaler use in asthmatic children. *Allergy* 1986; 41: 118-124.



# Atualização no uso das heparinas de baixo peso molecular - 1999

Luiz Claudio Lazzarini de Oliveira (1)  
Ana Paula Machado de Lacerda (2)

## RESUMO

As heparinas de baixo peso molecular (HBPM) mostraram, nos últimos anos, serem compostos no mínimo tão eficazes quanto a heparina não fracionada na profilaxia e tratamento das doenças tromboembólicas. Elas trazem vantagens pela facilidade da administração, melhor biodisponibilidade, resposta anticoagulante mais previsível, possibilidade de administração ambulatorial, além de menor incidência de efeitos colaterais quando comparada à heparina não fracionada. Recentes estudos indicam que as HBPM possam ter um importante papel nas tromboes arteriais. Atualmente, as HBPM já são drogas de primeira escolha na profilaxia de determinadas cirurgias e opção vantajosa no tratamento e profilaxia da doença tromboembólica.

## ABSTRACT

The low molecular weight heparins (LMWH) have been shown, in recent years, to be at least as effective as standard heparin (SH) in the prophylaxis and treatment of thromboembolic diseases. They show advantages due to easy of administration, better bioavailability, more predictable anticoagulant response, outpatient administration, besides lesser side effects incidence, comparing to SH. Recent studies showed that LMWH should have an important role in arterial thrombosis. Nowadays, the LMWH are the drugs of choice in the prophylaxis of some surgeries and an advantageous option in the treatment and prophylaxis of thromboembolic diseases.

**Palavras-chaves:** Heparina de baixo peso molecular, tromboembolismo venoso, profilaxia.

**Key-words:** Low molecular weight heparin, venous thromboembolism, prophylaxis.

## Introdução

O tromboembolismo pulmonar (TEP) continua a ser uma patologia bastante comum porém pouco diagnosticada. Embora no Brasil não haja estatísticas oficiais, estima-se que nos Estados Unidos pelo menos 5 milhões de episódios de trombose venosa profunda (TVP) ocorram anualmente e que pelo

menos 10% destes episódios, isto é 500.000 casos, desenvolvam TEP, sendo que aproximadamente 10% destes casos, ou seja 50.000, morrerão anualmente em decorrência desta patologia (1,2). O tromboembolismo venoso pode inclusive matar pacientes que não são considerados de risco para morte (3).

1. Professor Auxiliar de Pneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Hospital Universitário Clementino Fraga Filho.

2. Residente de Pneumologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

**Correspondência:** Prof. Luiz Claudio Lazzarini de Oliveira. Hospital Universitário Clementino Fraga Filho. Secretaria de Pneumologia. Av. Brig. Trompowski s/n. 3º andar. Ilha do Fundão. Rio de Janeiro - RJ. CEP 21949-900.

Artigo recebido para publicação no dia 13/11/1998 e aceito no dia 10/12/1998, após revisão.

A heparina é o agente anticoagulante de escolha nos casos em que há necessidade de anticoagulação rápida devido ao seu início imediato de ação quando administrado por via venosa. Ela pode ser usada tanto em baixas doses para profilaxia quanto em altas doses para o tratamento do tromboembolismo venoso e patologias cardiovasculares, sendo quase sempre utilizada em pacientes internados. Administração ambulatorial de heparina a longo prazo é indicada quando há necessidade de anticoagulação em pacientes grávidas e nos casos de tromboembolismo venoso recorrente em vigência de doses apropriadas de anticoagulação oral (4).

As heparinas de baixo peso molecular (HBPM) foram desenvolvidas a partir da década de 1970, estimuladas por uma série de observações que demonstraram vantagens em relação à heparina não fracionada (HNF). As principais vantagens são: atividade anti-fator II menor que a atividade anti-fator X, menor ligação às proteínas plasmáticas, meia-vida plasmática mais longa, melhor biodisponibilidade e relação custo-benefício mais favorável. Além disto, as HBPM permitem uma administração ambulatorial, sem necessidade de controle dos parâmetros da anticoagulação, com efeito anticoagulante mais previsível e com menor incidência de trombocitopenia induzida pela heparina (5-15).

As HBPM estão aprovadas nos Estados Unidos para a profilaxia do TEP e deverão ser brevemente liberadas para o tratamento ambulatorial das TVP. A sua liberação para o tratamento da EP ainda necessita de maior quantidade de estudos demonstrando a sua eficácia, embora estes compostos já estejam em uso na Europa para ambas as patologias.

### Estrutura e função

A heparina é um glicosaminoglican que consiste de polímeros de resíduos de ácido D-glucorônico e N-acetil-D-glucosamina, alternando-se ao longo de sua estrutura. A heparina não fracionada é uma mistura heterogênea de cadeias de polissacarídeos (16). Seu principal efeito anticoagulante se deve a uma seqüência de pentassacarídeo com uma alta afinidade para a ligação com a antitrombina III (ATIII). Esta interação com a ATIII leva a uma alteração conformacional desta, causando uma aceleração de sua habilidade em inativar os fatores de coa-

gulação, principalmente a trombina (fator IIa) e o fator Xa. Destes fatores, a trombina é a mais sensível à inibição pela interação heparina-ATIII (17). Apenas cerca de um terço das moléculas de heparina contém a seqüência pentassacarídea para a ligação com a ATIII, sendo esta parcela a responsável pela maior parte do efeito anticoagulante da heparina. O fator Xa é inibido somente quando a heparina se liga a antitrombina, causando uma alteração em sua conformação, enquanto que para inativar a trombina, a heparina deve se ligar tanto a trombina quanto a antitrombina, formando um complexo ternário (18). Para obter-se os complexos ternários, a molécula de heparina não fracionada deve exceder 18 unidades sacarídeas (6000 Daltons). Logo, as HBPM, por terem cadeias de unidades sacárides menores, fazem menos complexos ternários. Conseqüentemente, as heparinas não fracionadas têm ação equivalente contra o fator Xa e trombina, ao contrário das HBPM, que não apresentam tamanho suficiente para catalisar a inibição da trombina, exercendo sua maior atividade contra o fator Xa. Ambas as heparinas promovem a liberação pelo endotélio de um "fator inibidor tissular", que também contribui na atividade inibitória contra o fator Xa. Logo a grande diferença entre a heparina não fracionada e as HBPM é que aquela exerce sua atividade inibitória tanto contra o fator Xa quanto contra a trombina, formando um complexo que o inativa. Outros mecanismos de inibição da coagulação e prevenção da hemostasia da heparina não fracionada é por combinar-se ao fator 2 da heparina inibindo a trombina diretamente, especialmente em altas doses em pacientes resistentes à heparina, interferindo com a interação dos fatores de coagulação na superfície das plaquetas e aumentando a permeabilidade capilar vascular.

O peso molecular da heparina não fracionada varia de 3.000 a 30.000 Daltons, que consiste de, aproximadamente, 50 cadeias de monossacarídeos. Já HBPM atuais possuem diferentes pesos moleculares, variando de 4.000 a 6.500D com 60% das cadeias polissacarídeas tendo um peso molecular entre 2.000 e 8.000. Assim, as HBPM têm cerca de um terço do tamanho da heparina não fracionada. As HBPM são manufaturadas a partir da heparina não fracionada (usualmente porcina) por métodos químicos (benzilação seguida de despolimerização alcalina, despolimerização com ácido nitroso,

clivagem com hidrólise com peróxido de hidrogênio) ou enzimáticos (heparinase) - (Tabela 1).

Devido às diferenças entre seus pesos moleculares, as preparações de HBPM diferem também em suas propriedades farmacocinéticas e na proporção de ação anti-fator Xa e anti-fator IIa. As HBPM retêm a habilidade de inibir o fator Xa, mas menor efeito que a heparina não fracionada em inibir a trombina, porque somente 25 a 50% das suas moléculas são grandes o suficiente (> 6000 D) para ligarem-se à trombina e antitrombina simultaneamente. Foi determinada, como padronização internacional, uma HBPM com atividade específica de 168 unidades anti-Xa/mg e 68 unidades anti-IIa/mg (19). Esta padronização permite verificar a potência de um determinado lote de HBPM, além de servir para comparar resultados obtidos com diferentes preparações de HBPM.

### Farmacocinética

A heparina não fracionada não é absorvida pela mucosa gastrointestinal, logo, deve ser administrada por via parenteral (intravenosas contínua, intermitente ou subcutânea profunda).

Tem início de ação imediato quando administrado por via intravenosa. Já por via subcutânea, há considerável variação na sua biodisponibilidade e seu início de ação ocorrer uma a duas horas após.

A meia-vida da heparina no plasma depende da dose administrada. Quando 100, 400 ou 800U/kg

de heparina são injetadas por via intravenosa, a meia-vida da atividade anticoagulante é de aproximadamente 1, 2,5, e 5 horas, respectivamente. No plasma, a heparina pode ser inativada ligando-se às proteínas endógenas, tais como a glicoproteína rica em histidina, a vitronectina polimérica, a fibronectina, as células endoteliais, as lipoproteínas, ao fator plaquetário 4, que é liberado das plaquetas ativadas, e aos multímeros do fator de von Willebrand de elevado peso molecular, isto é, a forma de estoque deste fator que é liberado pelas plaquetas e células endoteliais. A ligação a estas proteínas reduz a sua atividade anticoagulante porque há menos heparina disponível para interagir com a antitrombina (20). Além disso, a antitrombina, trombina e a glicoproteína rica em histidina competem com sítios de ligação na heparina não fracionada. A resposta anticoagulante imprevisível reflete a grande variabilidade nas concentrações plasmáticas de tais proteínas. Estas proteínas estão presentes em concentrações elevadas em pacientes enfermos e são provavelmente responsáveis pela resistência à heparina freqüentemente encontrada nestes pacientes. Além disto, os fatores plaquetário 4 e de von Willebrand são liberados durante o processo de coagulação. Devido a tal resposta imprevisível, é necessária a monitoração laboratorial quando utilizamos heparina em doses terapêuticas.

É eliminada em duas fases, de modo dose-dependente: uma fase rápida, saturável, refletindo a

**Tabela 1**  
Comparação entre as preparações de HBPM

Preparação	Método de Preparação	Peso molecular médio	Taxa anti-Xa:anti-IIa*
Ardeparin	despolimerização oxidativa	6000	1,9
Dalteparin	despolimerização com ácido nítrico	6000	2,7
Enoxaparin**	despolimerização alcalina e benzilação	4200	3,8
Nadroparin**	despolimerização com ácido nítrico	4500	3,6
Reviparin	despolimerização com ácido nítrico e purificação cromatográfica	4000	3,5
Tinzaparin	digestão da heparinase	4500	1,9

\* As relações foram obtidas dividindo-se a atividade anti-fator Xa (anti Xa) pela atividade antitrombina (7anti IIa), a partir de informações do produtor.

\*\* São as HBPM disponíveis no Brasil. Apresentações:

1- Clexane ↓ (enoxaparin) - seringas com 20, 40, 60, 80 e 100mg.

2-Fraxiparina ↓ (nadroparin) - seringas com 0,3 e 0,6 ml, com 2850 UI e 5700 UI de fator antiXa, respectivamente.

captação hepática e uma fase mais lenta, correspondendo ao *clearance* renal (21).

Parece ser degradada pelo sistema retículo-endotelial, sendo que pequenas quantidades aparecem na urina. Sua meia-vida pode estar relativamente aumentada em pacientes com cirrose hepática e doença renal terminal e reduzida em pacientes com embolia pulmonar.

As HBPM têm maior meia-vida e um *clearance* dose-independente, melhor biodisponibilidade e um efeito anticoagulante mais previsível se comparadas à heparina não fracionada (22). Devido a menor ligação aos macrófagos elas não são retiradas da circulação pelo fígado, o que explica sua maior meia-vida e melhor *clearance*. A meia-vida é 2 a 4 vezes maior que a heparina não fracionada, variando entre 2 a 4 horas após uso intravenoso e entre 3 e 6 horas após uso subcutâneo. A atividade inibitória das HBPM contra o fator Xa persiste por mais tempo que contra a trombina, refletindo um *clearance* mais rápido das cadeias mais longas, com biodisponibilidade de 90% se comparada com 30% menos com a heparina não fracionada subcutânea em baixas doses.

A melhor biodisponibilidade ocorre pela menor ligação às proteínas plasmáticas e às proteínas liberadas pelas plaquetas ativadas e células endoteliais, resultando em menor variabilidade nas concentrações plasmáticas e a não necessidade de monitoração laboratorial (tabela 2), com exceção dos pacientes com insuficiência renal (23), e possivelmente aqueles com peso corporal inferior a

50kg ou maior que 80kg.

As HBPM causam menos sangramento por inibirem menos a função plaquetária que a heparina não fracionada, por não aumentarem a permeabilidade microvascular; e pela menor afinidade às células endoteliais e às proteínas plasmáticas supracitadas, interferindo menos com as plaquetas e vasos sanguíneos (24,25).

Desta forma as HBPM apresentam uma série de vantagens definidas e prováveis em relação a heparina não fracionada (Tabela 3):

### Controle da Eficácia

O tempo de protrombina ativada (TAP) e o tempo parcial de tromboplastina ativada (PTT) são usados para medir as atividades das vias intrínsecas e extrínsecas da cascata de coagulação, respectivamente. A heparina prolonga o PTT pela inibição da trombina, aumentando o tempo de coagulação. Após a administração venosa, deve-se monitorar o PTT a cada 6 horas inicialmente até obter-se anticoagulação adequada. Além disso, deve-se considerar uma variação diurna na resposta do PTT em pacientes com infusão contínua de heparina. Um pico é visto às 3h e uma redução da infusão pela manhã em resposta a um PTT alargado poderia resultar em níveis subterapêuticos durante o dia.

As HBPM têm efeito mínimo sobre a trombina, com efeito desprezível sobre o PTT, não requerendo sua monitoração, com dose-resposta previsível.

**Tabela 2**  
*Monitoração dos Anticoagulantes em uso.*

Indicação	Necessidade de Monitoração		
	Heparina não fracionada	HBPM	Anticoagulantes orais
Profilaxia	Nenhuma	Nenhuma	INR
Tratamento	PPT ou concentrações plasmáticas de heparina	Nenhuma	INR

**Tabela 3**  
*Vantagens definidas e prováveis das HBPM*

#### Vantagens definidas

- Resposta anticoagulante mais previsível (devido a menor ligação com as proteínas plasmáticas e células endoteliais).
- Melhor disponibilidade em baixas doses (menor ligação ao endotélio) - maior que 90% após aplicação subcutânea.
- Mecanismo de *clearance* dose-independente (menor ligação aos macrófagos).
- Meia-vida plasmática longa. Aplicação subcutânea 1 ou 2 vezes ao dia (menor ligação aos macrófagos).
- Dose-resposta estável, sendo desnecessária monitoração laboratorial

#### Vantagens Prováveis

- Menor sangramento com efeito antitrombótico equivalente.
- Menor incidência de osteoporose e trombocitopenia comparada a heparina não fracionada

Um método mais acurado de se acessar o efeito das HBPM é a medida da atividade anti-fator Xa, ainda sob processo de padronização quanto a interpretação clínica de seus valores (efeito-dose). As HBPM podem produzir um nível anti-Xa plasmático médio com 0,6 a 1,0 UI/ml.

## Complicações

São várias as complicações associadas a heparina não fracionada, sendo o sangramento o mais descrito, primariamente relacionado a outros fatores de risco, mas por si só aumentado em mulheres e pacientes com mais de 65 anos. Trombocitopenia, em cerca de 3% dos casos, surgindo entre os dias 5 e 10 de uso; osteoporose, com incidência entre 2 e 3%, após o terceiro mês de uso e bastante relacionada a gravidez; elevação de enzimas hepáticas; hipoaldosteronismo; hipersensibilidade; reações cutâneas alérgicas e necrose cutânea.

Quanto às HBPM, são menos freqüentes e menos severas as complicações como sangramento, osteoporose e trombocitopenia, embora não se tenham acumulado tempo e experiência suficientes. Como todas as HBPM apresentam reação cruzada com a HNF, elas não devem ser utilizadas nos pacientes que desenvolveram trombocitopenia induzida pela heparina.

## Experiência clínica com as HBPM

### 1) Profilaxia da TVP

**a) Cirurgia Geral:** Sabe-se que o risco de TVP em paciente cirúrgicos pode persistir por mais de 6 meses após o procedimento. Existem várias formas de profilaxia em pacientes de risco para TVP, tais como o uso de heparina em baixas doses, o uso de cumarínico e a compressão pneumática intermitente. Nos pacientes de moderado risco (cirurgia geral abaixo dos 40 anos, IAM, patologia clínica crônica) está indicada o uso de heparina não fracionada em baixas doses ou a compressão pneumática intermitente. As HBPM não mostraram vantagens significativas em relação aos outros métodos profiláticos neste grupo de pacientes. Já nos pacientes de alto risco (cirurgia de grande porte em quadril ou joelho, cirurgia extensa para neoplasia, principalmente em abdômen ou pelve, TEP prévio), as HBPM se mostraram mais eficazes que os outros métodos. Foram realizados estudos randomizados, comparando-se grupos tratados com

heparina com grupos controles não tratados. Em todos os estudos, iniciou-se a profilaxia no pré-operatório. Os resultados mostraram a eficácia do uso de profilaxia quando comparado ao grupo controle (26,27). Já com as HBPM, o estudo de Pezzuoli et al (28) comparou o uso de placebo com enoxaparina, mostrando que houve diferença significativa na mortalidade global (0,53% versus 0,36 %, respectivamente,  $p < 0,05$ ) e na mortalidade por tromboembolismo (0,36% versus 0,09%, respectivamente,  $p < 0,05$ ). Ockelford e colaboradores realizaram um estudo randomizado com uma HBPM comparada com placebo, mostrando uma redução significativa da incidência de trombose venosa de membros inferiores, sem diferença significativa na incidência de hemorragia (29). Já dois estudos de Bergvist et al compararam o uso de uma HBPM (Fragmin®) com a heparina não fracionada. No primeiro estudo, a dose de HBPM foi administrada duas horas antes da cirurgia, mantendo-se a mesma dose diariamente. Ocorreu trombose em 6,4 % dos pacientes do grupo das HBPM em comparação com 4,3 % do grupo da HNF, não havendo diferença estatisticamente significativa. Entretanto, houve aumento significativo de hemorragias nos pacientes que receberam a HBPM, em relação ao outro grupo (11,6% versus 4,6%, respectivamente) (30). No segundo estudo, o esquema posológico foi modificado, mudando-se o horário de administração da HBPM para a noite anterior à cirurgia. A incidência foi de 5,5% nos pacientes que receberam Fragmin e 8,7 % naqueles que receberam heparina em baixas doses, não havendo neste caso aumento significativo na incidência de hemorragias (6% versus 3%), sendo estas de pequeno porte (31).

Em resumo, em se tratando de cirurgia geral, os estudos controlados com placebo demonstraram que as HBPM testadas são eficazes e seguras. Parece não haver aumento no sangramento de grande e pequeno porte nas dosagens recomendadas. Não há diferença em termos de sangramentos, entre os grupos de HBPM e HNF em baixas doses. Não existe diferença significativa entre a heparina não fracionada e as HBPM para profilaxia de trombose venosa após cirurgia geral, sendo as HBPM mais convenientes pois podem ser usadas em dose única diariamente, a longo prazo, ambulatorialmente, permitindo alta precoce, com melhor qualidade vida. Todavia, são mais caras que a heparina não fracionada em baixas doses.

**b) Ortopedia:** A TVP e TEP são complicações importantes em procedimentos cirúrgicos ortopédicos de grande porte, como a cirurgia de quadril e membros inferiores. A incidência pós-operatória varia de 40% a 50% para a cirurgia de quadril e de 60% a 70% para cirurgia de grande porte de joelho, sem uso de profilaxia (32-34). Duas recentes meta-análises avaliaram a HBPM na profilaxia após a troca total de quadril. A primeira mostrou que as HBPM foram mais eficazes que o cumarínico ou a HNF em doses ajustadas, com as vantagens de maior facilidade de administração e sem necessidade de monitoração (35). Na troca total ou fratura de quadril, da mesma forma, houve uma superioridade das HBPM quando comparadas ao cumarínico (36,37). Na segunda, Howard estudou a profilaxia da TVP após artroplastia total de joelho e demonstrou uma maior eficácia das HBPM quando comparada a HNF e ao cumarínico (38). Neste tipo de profilaxia, a administração das HBPM devem ser iniciadas no mínimo 12 horas após a cirurgia, para diminuir os riscos de sangramento pós-operatório vistos quando da administração pré-operatória.

**c) Lesão aguda de medula espinhal:** A incidência estimada de TVP nas lesões de medula espinhal é de cerca de 40%, sendo as duas primeiras semanas pós-trauma o período de maior risco, quando a incidência de TVP e embolia pulmonar sintomáticas pode ser de até 14,5 % e 4,6 %, respectivamente (39). Sabe-se que a heparina não fracionada em doses que alterem o PTT no seu limite superior são eficazes, porém com taxas inaceitáveis de sangramento. Dois estudos (40,41) sugeriram que as HBPM são eficazes nesta patologia. A associação de compressão pneumática intermitente com a heparina não fracionada também parece ser eficaz (42).

**d) Condições clínicas:** Em pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico, a incidência de TVP no membro parético ou plégico chega a 42%. Um estudo comparou a profilaxia com HBPM ou placebo demonstrando uma redução na sua incidência de 50% para 30%, sem aumentar a taxa de sangramento (43), mostrando ser esta a melhor forma de profilaxia nesta condição.

Em pacientes clínicos com idade superior a 65 anos, a redução na TVP foi de 9,1% com placebo para 3,0% com a HBPM, sem aumento no sangramento. Já comparando-se as HBPM com a heparina não fracionada, as taxas de TVP e hemorragia

foram similares (44). Levine mostrou também que as HBPM são tão eficazes como as HNF na profilaxia e tratamento da TVP em pacientes com doenças neoplásicas, inclusive com uma menor mortalidade, sugerindo que estes compostos podem exercer um efeito inibitório sobre o crescimento tumoral (45).

**e) Politraumatismo:** Nos pacientes com grandes traumas, a incidência de TVP pode chegar a 50% dos casos (46). Um estudo recente randomizado em politraumatizados, sem lesão intracraniana, mostrou uma redução significativa na incidência de TVP com o uso da HBPM quando comparadas com a heparina não fracionada (47).

## 2) Tratamento da trombose venosa profunda

A literatura já acumula uma série de trabalhos mostrando a eficácia das HBPM no tratamento das TVP estabelecidas, quando comparadas à heparina não fracionada. Três meta-análises da literatura sobre este assunto demonstraram que as HBPM causaram uma redução do tamanho do trombo e preveniram, de modo estatisticamente significativo, o seu crescimento mais do que a heparina não fracionada (48-50). Além disto, nos estudos que compararam a taxa de sangramento, as HBPM tiveram uma incidência abaixo de 1%, quando comparada com 3,2% da HNF ( $p < 0,005$ ).

Em muitos estudos, as HBPM são administradas em doses fixas, por via subcutânea, 1 a 2 vezes ao dia, sem monitoração laboratorial, levando-se em conta que a resposta da antitrombina à HBPM se correlaciona com o peso corporal. Vários estudos recentes (51-55) confirmaram que o tratamento ambulatorial com HBPM em doses fixas teve a mesma eficácia e com a mesma taxa de complicação que a heparina não fracionada administrada por via intravenosa contínua, sugerindo que o tratamento das trombozes venosas profundas possa ser realizado, pelo menos em casos selecionados, a nível ambulatorial, diminuindo os custos com a internação hospitalar.

Da mesma forma, as comparações das HBPM com o cumarínico após a administração de HNF venosa contínua por 10 dias demonstraram a mesma taxa de resposta após 3 meses de tratamento, porém com uma menor incidência de sangramento (56,57) sugerindo ser as HBPM uma alternativa ao cumarínico nos pacientes com risco de sangramento ou que tenham dificuldade de monitoração laboratorial. Quanto a freqüência da administra-



ção, Charbonnier mostrou um efeito equivalente com a administração do nadroparin uma ou duas vezes ao dia por cinco dias, seguido de anticoagulação oral por três meses, demonstrando uma equivalência entre os esquemas com discreta tendência de menos episódios de tromboembolismo recorrente e morte no grupo administrado uma vez ao dia (58). Por outro lado, Grau acompanhou 39 pacientes tratados ambulatorialmente com nadroparin por um período de dois anos, não havendo nenhum episódio de recorrência com o tratamento. Houve contudo um paciente que apresentou sangramento importante não fatal (59).

Não está definido qual o grupo de pacientes com TVP podem ser tratados em esquema ambulatorial, sem necessidade de internação e qual as doenças comórbidas associadas devem ser tratadas em regime hospitalar sendo necessário mais estudos. Da mesma forma, o papel destes compostos na gravidez ainda não está definido. Estas drogas não cruzam a placenta e em pequenas séries mostraram ser eficazes e seguras (60,61), embora ainda seja recomendado neste grupo de pacientes a administração de HNF por via subcutânea duas vezes ao dia.

Nenhum teste laboratorial é necessário para monitorar a terapia na TVP. As plaquetas devem ser medidas antes do início da terapia e a cada dois dias, enquanto estiver em uso da heparina. Warfarin deve ser iniciado no primeiro dia e a HBPM deve ser continuada por cinco dias ou até que o INR esteja na faixa terapêutica por dois dias consecutivos.

### 3) Tratamento da embolia pulmonar

Diferente do tratamento da TVP, há poucos estudos avaliando o tratamento da EP com estes compostos. O trabalho de Meyer e colaboradores (62) indicou que as HBPM podem ser tão eficazes quanto a heparina não fracionada no tratamento da EP não maciça. Dois estudos recentes também compararam a HBPM subcutânea em dose única diária com heparina venosa contínua em pacientes com EP que não necessitavam trombolíticos ou embolectomia, concluindo ser as HBPM tão eficazes e seguras quanto a heparina não fracionada (63,64). Por outro lado, Charland, estudando a embolia pulmonar submaciça em mais de 600 pacientes, concluiu serem as HBPM seguras e eficazes (65). Hamel comparou o tratamento de embolia pulmonar maciça sem choque cardiogênico com trombólise ou HBPM e não de-

monstrou diferença na melhora cintilográfica, recorrência de embolia ou sangramento nos dois grupos (66).

Embora a tendência com o número crescente de trabalhos seja da vantagem da administração de HBPM em pacientes com EP, ainda é necessário um número maior de estudos até que esta terapia seja considerada de eleição nesta situação.

### 4) Tratamento das cardiopatias

Nos últimos anos tem havido um crescente aumento do interesse destes compostos no acompanhamento das doenças coronarianas. Vários estudos publicados têm demonstrado que as HBPM são tão efetivas quanto e potencialmente mais eficazes que a HNF na prevenção de morte, infarte do miocárdio e isquemia recorrente em pacientes com angina instável e infarte sem onda Q (67-72). No estudo TIMI (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*) 11A foram comparadas doses diferentes de enoxaparin em pacientes com angina instável e infarte sem onda Q, demonstrando uma menor taxa de sangramento com uma menor dose (1mg/Kg) e o estudo TIMI 11B comparou enoxaparin e HNF com os mesmos grupos de pacientes. Embora os estudos ainda não tenham sido finalizados, sugere-se que a HBPM seja eficaz em reduzir as principais complicações isquêmicas neste grupo de pacientes (73). Vários trabalhos estão atualmente em andamento para definir com maior precisão o papel das HBPM nas doenças cardíacas isquêmicas.

### 5) Tratamento do acidente vascular cerebral isquêmico

Em um estudo com 312 pacientes com isquemia cerebral, o grupo tratado com a HBPM apresentou uma evolução para a morte ou dependência completa em 45% dos casos quando comparado a 65% no grupo placebo (74). Estudos preliminares no acidente vascular isquêmico são promissores porém sua eficácia precisa ser confirmada por outros estudos que estão atualmente em andamento.

## Resumo das indicações e vantagens das HBPM

### PROFILAXIA:

- Cirurgia geral e condições clínicas: Tão efetivo quanto a heparina não fracionada, contudo pode ser dada em dose única diária e com menos incidência de hematomas no sítio da administração. É porém mais cara que a heparina não

fracionada, sendo necessário avaliar o custo versus benefício de seu uso em cada caso.

- Cirurgia ortopédica: Mais eficaz que a heparina não fracionada e o cumarínico, sendo hoje a droga de escolha.
- Lesão de medula espinhal: Aparentemente efetiva, ao contrário da heparina não fracionada.
- Trauma múltiplo: Mais eficaz que a heparina não fracionada.

### TRATAMENTO

- Tromboembolismo venoso: Tão eficaz quanto a heparina não fracionada, contudo pode ser dada a nível ambulatorial sem necessidade de controle laboratorial.
- Angina instável: As HBPM, quando associada a aspirina, é no mínimo tão eficaz quanto a heparina não fracionada associada a aspirina.
- Acidente cerebral isquêmico: Papel ainda indefinido, porém promissor.

### Conclusões

Após quase duas décadas de pesquisa, as HBPM têm estabelecido seu papel tanto na profilaxia quanto no tratamento do tromboembolismo pulmonar. Os trabalhos têm mostrado sua eficácia como agente antitrombótico com uma menor incidência de efeitos colaterais, tais como sangramento e trombocitopenia. Outro grande benefício é a possibilidade de tratamento da TVP a nível ambulatorial em grupos definidos, diminuindo de maneira significativa a necessidade de internação e os custos do tratamento.

Hoje as HBPM são a medicação de escolha na profilaxia das cirurgias ortopédicas e outras patologias. Desta forma, as atuais HBPM, assim como as novas formas que estão sendo incorporadas, cada vez mais estabelecerão um papel destacado na profilaxia e tratamento das doenças tromboembólicas.

Contudo, algumas dúvidas permanecem e espera-se que os estudos em andamento possam melhor defini-las: 1) Papel na trombose arterial, 2) efeito na mortalidade do câncer, 3) padronização das preparações, 4) incertezas na dosagem 5) uso na TVP e na EP extensas, 6) uso em tratamento ambulatorial, 7) uso na gravidez, 8) tratamento a longo prazo, 9) papel nas trombozes arteriais (cardíacas e cerebrais).

A impressão geral é que as HBPM podem representar um importante progresso no manejo e profilaxia das doenças tromboembólicas venosas e arteriais.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1-Moser, K ; Venous thromboembolism. Am Rev Respir Dis 1990; 141: 235-249.
- 2-Bergqvist D, Lindblad B. A 30-year survey of pulmonary embolism verified at autopsy: an analysis of 1274 surgical patients. Br Med Surg 1985; 72: 105-108.
- 3-Murray J. Pulmonary Embolism. In: Textbook of Respiratory Medicine. Philadelphia: Saunders, 1990: 1652-1682.
- 4-Hirsch J, Dalen JE, Deykin D, Poller L. Heparin: Mechanism of Action, Pharmacokinetics, Dosing Considerations, Monitoring, Efficacy, and Safety. Chest 1992 (suppl) ; 102: 337S-351S.
- 5-Johnson EA, Kirkwood TBL, Stirling Y et al. Four heparin preparations: anti-Xa potentiating effect of heparin after subcutaneous injection. Thromb Haemost 1976; 35: 586-591.
- 6-Andersson LO, Barrowcliffe TW, Holmer E, et al. Anticoagulant properties of heparin fractionated by affinity chromatography on matrix-bound antithrombin III and by gel filtration. Thromb Res 1976; 9: 575.
- 7-Carter CJ, Kelton JG, Hirsh J, et al. The relationship between the hemorrhagic and antithrombotic properties of low molecular weight heparin and heparin. Blood 1982; 59:239-245.
- 8-Cade JF, Buchanan MR, Boneu B, et al. A comparison of the antithrombotic and haemorrhagic effects of low molecular weight heparin fractions: the influence of the method of preparation. Thromb Res 1984; 35: 613-625.
- 9-Andrioli G, Mastacchi R, Barnti M, et al. Comparison of the antithrombotic and hemorrhagic effects of heparin and a new low molecular weight heparin in the rat. Haemostasis 1985; 15: 324-330.
- 10-Holmer E, Matsson C, Nilsson S. Anticoagulant and antithrombotic effects of low molecular weight heparin fragments in rabbits. Thromb Res 1982; 25: 475-485.
- 11-Brewer D. Should low molecular weight heparins replace unfractionated heparin as the agent of choice for adults deep vein thrombosis?. J Fam Pract 1998; 47: 185-192.
- 12-Verhaeghe R. The use of low molecular weight heparins in cardiovascular disease. Acta cardiol 1998; 53: 15-21.
- 13-Turpie AAG. Pharmacology of low molecular weight heparins. Am Heart J 1998; 135:S329-335.
- 14-Littin SC, Heit JA, Mees KA. Use of low molecular weight heparin in the treatment of venous thromboembolic disease: answers to frequently asked question. The Thrombophilia Center Investigators. Mayo Clin Proc 1998; 73:545-550.
- 15-Martineau P, Tawil N. Low molecular weight heparins in the treatment of deep-vein thrombosis. Ann Pharmacother. 1988;32:588-598.

- 16-Goodman and Gilman's. *In: The Pharmacological Basis of Therapeutics* Ed. Guanabara Koogan. Ninth Edition, 1995, 1343-1346.
- 17-Beguín S, Lindhout T, Hemker HC. The mode of action of heparin in plasma. *Thromb Haemost* 1989; 60: 457-462.
- 18-Danielson A, Raub E, Lindahl U, Bjork I. Role of ternary complexes, in which heparin binds both antithrombin and proteinase, in the acceleration of the reactions between antithrombin and thrombin or factor Xa. *J Biol Chem* 1986; 261: 15467-15473.
- 19-Barrowcliffe TW, Curtis AD, Johnson EA et al. An international standard for low molecular weight heparin. *Thromb Haemost* 1988; 60: 1-7.
- 20-Young E, Prins M, Levine MN, Hirsh J. Heparin binding to plasma proteins, an important mechanism for heparin resistance. *Thromb Haemost* 1992; 67: 639-643.
- 21-Bjornsson TO, Wolfram KM, Kitchell BB. Heparin kinetics determined by three assay methods. *Clin Pharmacol Ther* 1982; 31: 104-113.
- 22-Handland GF, Abildgaard U, Holm HA, Arnesen KE. Dose adjusted heparin treatment of deep venous thrombosis: a comparison of unfractionated and low molecular weight heparin. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 39: 107-112.
- 23-Cadroy Y, Pourrat J, Baladre MF, et al. Delayed elimination of enoxaparin in patients with chronic renal insufficiency. *Thromb Res* 1991; 63: 385-390.
- 24-Salzman EW, Rosenberg RD, Smith MH, Lindon JN, Favreau L. Effect of heparin and heparin fractions on platelet aggregation. *J Clin Invest* 1980; 65: 64-73.
- 25-Horne MK III, Chao ES. The effect of molecular weight on heparin binding to platelets. *Br J Haematol* 1990; 74: 306-312.
- 26-Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S, et al. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic and urologic surgery. *N Engl J Med* 1988; 318: 1162-1173.
- 27-Colditz GA, Tuden RL, Oster G. Rates of venous thrombosis after general surgery : combined results of randomized clinical trials. *Lancet* 1986; 2: 143-146.
- 28-Pezzuoli G, Neri Serneri GC, Settembrini P et al and the STEP-Study Group. Prophylaxis of fatal pulmonary embolism in general surgery using low molecular weight heparin CY 216 : a multicentre double-blind randomized controlled clinical trial versus placebo. *Int Surg* 1989; 74 : 205-210.
- 29-Ockelford PA, Patterson J, Johns AS. A double-blind randomized placebo controlled trial of thromboprophylaxis in major elective general surgery using once daily injections of low molecular weight heparin fragment. *Thromb Haemost* 1989; 62: 1046-1049.
- 30-Bergqvist D, Burmark US, Frisell J, et al. Low molecular weight heparin once daily compared with conventional low dose heparin twice daily: a prospective double-blind multicentre trial on prevention of postoperative thrombosis. *Br J Surg* 1986; 73: 204-208.
- 31-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: 888-891.
- 32-Turpie AAG, Levine MN, Hirsh J, et al. A randomized controlled trial of a low molecular weight heparin (Enoxiparin) to prevent deep vein thrombosis in patients undergoing elective hip surgery. *N Eng J Med* 1986; 315: 925-929.
- 33-Leclere J, Geerts W, Desjardins L, et al. Prevention of deep vein thrombosis after major knee surgery. A randomized, double-blind trial comparing low molecular weight heparin fragment (Enoxiparin) to placebo. *Thromb Haemost* 1992; 67: 471.
- 34-Hoek J, Nurmohamed MT, Hamelynck KJ, et al. Prevention of deep vein thrombosis following total hip replacement by a low molecular weight heparinoid. *Thromb Haemost* 1992; 67: 28.
- 35-Imperiale TF, Speroff T. A meta-analysis of methods to prevent venous thromboembolism following total hip replacement. *JAMA* 1994; 271: 1780-1785.
- 36-RD Heparin Arthroplasty Group. RD heparin compared with warfarin for prevention of venous thromboembolic disease following total hip or knee replacement surgery. *J Bone Joint Surg Am* 1994; 76: 1174-85.
- 37-Hull R, Raskob G, Pineo G, et al. A comparison of subcutaneous low molecular weight heparin with warfarin sodium for prophylaxis against deep vein thrombosis after hip or knee implantation. *N Eng J Med* 1993; 329: 1370-1376.
- 38-Howard AW, Aaron SD. Low molecular weight heparin decreases proximal and distal deep vein thrombosis following total knee arthroplasty. A meta-analysis of randomized trials. *Thromb Haemost* 1998; 79: 902-906.
- 39-Waring WP, Karunas RS. Acute spinal cord injuries and the incidence of clinically occurring thromboembolic disease. *Paraplegia* 1991; 29: 8-16.
- 40-Green D. Prophylaxis of thromboembolism in spinal cord-injured patients. *Chest* 1994; 102 (Suppl): 649S-651S.
- 41-Green D, Lee MY, Lim AC, et al. Prevention of thromboembolism after spinal cord injury using low molecular weight heparin. *Ann Intern Med* 1990; 113: 571-574.
- 42-Merli GJ, Crabbe S, Doyle L, Ditunno JF, Herbison GJ. Mechanical plus pharmacological prophylaxis for deep vein thrombosis in acute spinal cord injury. *Paraplegia* 1992; 30: 558-562.
- 43-Prins MH, den Otlander GJH, Gelsema R, et al. Deep vein thrombosis prophylaxis with a low molecular weight heparin (kabi 2165) in stroke patients. *Thromb Haemost* 1987; 58 (suppl): 117.
- 44-Dahan R, Houlbert D, Caulin C, et al. Prevention of deep vein thrombosis in elderly medical patients by a low molecular weight heparin: a randomized double-blind trial. *Haemostasis* 1986; 16: 159-164.
- 45-Levine M. Treatment of thrombotic disorders in cancer patients. *Haemostasis* 1997; 27: S38-S43.

- 46-Geerts WH, Code KI, Jay RM, Chen E, Szalai JP. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. *N Eng J Med* 1994; 331: 1601-1606.
- 47-Geerts WH, Jay RM, Code KI, et al. A comparison of low-dose heparin with low molecular weight heparin as prophylaxis against venous thromboembolism after major trauma. *N Eng J Med* 1996; 335: 701-707.
- 48-Leizorovicz A, Simmoneau G, Decousus H, Biessel JP. Comparison of efficacy and safety of low molecular weight heparins and unfractionated heparin in the initial treatment of deep vein thrombosis: a meta analysis. *BMJ* 1994; 309: 299-304.
- 49-Siragusa S, Cosmi B, Piovella F, Hirsch J, Ginsberg JS. Low molecular weight heparin and unfractionated heparin in the treatment of patients with acute venous thromboembolism: results of a meta-analysis. *Am J Med* 1996; 100: 269-277.
- 50-Leising AWA, Prins MH, Davidson BL, Hirsch J. Treatment of deep vein thrombosis with unfractionated heparin: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 1995; 155: 601-607.
- 51-Weitz JI. Low-Molecular-Weight Heparins. *N Engl J Med* 1997; 337, 688-698.
- 52-The Columbus Investigators. Low Molecular Weight Heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1997; 337: 657-662.
- 53-Fricker JP, Vergnes Y, Schach R, et al. Low dose heparin versus low molecular weight heparin kabi 2165 in the prophylaxis of thromboembolic complications of abdominal oncological surgery. *Eur J Clin Invest* 1988; 18 : 561-567.
- 54-Boccalon H, Elias A, Chale JJ, Cadene A, Dumoulin A. Treatment of deep vein thrombosis at home: evolution from ideas to medical practice. *Bull Acad Natl Med* 1998;182:101-112.
- 55-Leizorovicz A, Picolet H, Peyrieux JC, et al. Prevention of perioperative deep vein thrombosis in general surgery: a multicentre double-blind study comparing two doses of Logiparin and standard heparin. *Br J Surg* 1991; 78 : 412-416.
- 56-Samama M, Bernard P, Bonnardot JP, et al. Low molecular weight heparin compared with unfractionated heparin in prevention of postoperative thrombosis. *Br J Surg* 1988; 75 : 128-131.
- 57-Das SK; Cohen AT; Edmondson RA; Melissari E; Kakkar VV. Low-molecular-weight heparin versus warfarin for prevention of recurrent venous thromboembolism: a randomized trial. *World J Surg* 1996; 20: 521-526.
- 58-Charbonnier BA, Fiessinger JN, Banga JD, Wenzel E, d'Azemar P, Sagnard L. Comparison of a once daily with a twice daily subcutaneous low molecular weight heparin regimen in the treatment of deep vein thrombosis. FRAXODI group. *Thromb Haemost* 1998;79:897-901.
- 59-Grau E, Real E, Pastor E, Viciano V, Aguillo J. Home treatment of deep vein thrombosis: a two-years experience of a single institution. *Haematologica* 1998;83:438-441.
- 60-Sturridge F, de Swiet M, Letsky E. The use of low molecular weight heparin for thromboprophylaxis in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101:69-71.
- 61-Wahlberg tuberculose, Kher A. Low molecular weight heparin as thromboprophylaxis in pregnancy: A retrospective analysis from 14 European clinics. *Haemostasis* 1994;24:55-56.
- 62-Meyer G, Brenot F, Pacouret G, et al. Subcutaneous low molecular weight heparin Fragmin versus intravenous heparin in the treatment of acute non massive pulmonary embolism: an open randomized pilot study. *Thromb Haemost* 1995; 74: 1432-1435
- 63-The Columbus Investigators. Low molecular weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. *N Eng J Med* 1997;337: 657-662.
- 64-Simmonneau G, Sors H, Charbonnier B, et al. A comparison of low molecular weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary thromboembolism. *N Eng J Med* 1997; 337: 663-669.
- 65-Charland SL, Kliner DE. Low molecular weight heparins in the treatment of pulmonary embolism. *Ann Pharmacother* 1998;32:258-264.
- 66-Hamel E, Pacouret G, Casset-Senon D, Dessenne X, Bertrand P, Pottier JM, Charbonnier B. Comparative efficacy and risks of low molecular weight heparins and thrombolysis in massive pulmonary embolism without cardiogenic shock. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1998;91:295-299.
- 67-Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) Study Group. Low molecular weight heparin during instability in coronary artery disease. *Lancet* 1996;347:561-568.
- 68-Klein W. Low molecular weight heparin in the initial and prolonged treatment of unstable coronary artery disease – the fragmin in stable coronary artery disease study (FRIC). *Eur Heart J* 1996;17:S306.
- 69-Cohen M, Demers C, Gurfilkel EP et al. A comparison of low molecular weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. *N Eng J Med* 1997;337:447-452.
- 70-Pini M. Low molecular weight heparin. *Recenti Prog Med* 1998;88:594-602.
- 71-Spinler AS, Nawarskas JJ. Low molecular weight heparins for acute coronary syndromes. *Ann Pharmacother* 1998; 32:103-110.
- 72-Kauw FH, Cleophas TJ, Kalmansohn RB. Low molecular weight heparins better than unfractionated heparin in unstable coronary artery disease? Unstable angina pectoris/non-Q wave infarction a partly outpatient clinic condition?. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1998; 36: 392-397.
- 73-Turpie AG. Management of acute coronary syndromes with low molecular weight heparin: TIMI 11A and 11B. *Can J Cardiol* 1998; 14 (Suppl E): 20E-23E.
- 74-Kay R, Wong KS, Yu YL, et al. Low molecular weight heparin for the treatment of acute ischemic stroke. *N Eng J Med* 1995; 333:1588-1593.



## Distúrbios respiratórios do sono

Flávio Magalhães (1), Michele Dominici (2),  
Daniel de Souza e Silva (2) e Marcello A. de Oliveira (2)

### RESUMO

Os autores realizam uma revisão da literatura sobre apresentação clínica, diagnóstico e as mais frequentes complicações das desordens do sono. Eles também discutem e comentam acerca das várias formas dos tratamentos clínicos e cirúrgicos.

### ABSTRACT

The authors made a literature review about clinical presentation, diagnosis and more frequent complication of the sleeping breathing disorders. They also discuss and comment about the various forms of clinical and surgical treatments.

*Palavras-chaves:* Sono; Síndrome de hipoventilação.

*Key-words:* Sleep; Hypoventilation syndromes.

### Histórico

A apnéia do sono foi inicialmente descrita em 1965 por Gastaut et al. (1) e Jung e Kuhlow (2), que pesquisaram os achados polissonográficos na Síndrome de Pickwick e sua correlação fisiopatológica diurna e noturna. A preocupação inicial era com o paciente portador de obesidade severa associada a morbidades múltiplas. Foi Lugaresi (3), do grupo de Bologna, que em 1972 apresentou a relação das "alterações respiratórias e hipersonia" com a descrição completa da Síndrome de Apnéia do Sono, incluindo: a primeira observação desta síndrome em não obesos, as correlações cardiovasculares e uma clara identificação da importância do ronco e da hipersonolência como indicadores diagnósticos. Progressivamente passou a ser aceita

a noção da Síndrome de Apnéia Obstrutiva do Sono (SAOS) com dessaturações repetidas de oxigênio e microdespertares frequentes, e que não ocorriam em portadores de Síndrome de Pickwick. Desta época, surgiram fortes ligações entre o sono e a respiração. Hoje, sabe-se que o sistema nervoso central possui uma série de mecanismos de defesa, destinados a manter as funções vitais, entre elas o imediato despertar frente aos distúrbios respiratórios durante o sono. A repetição destes eventos reduz de forma importante a qualidade do sono, com todas as repercussões que serão discutidas.

Praticamente todos os homens e muitas mulheres apresentam, após os 45 anos, apnéias ou hipopnéias. O que muito se discutiu foi qual o limite da normalidade. Na opinião de Guilleminault e col. (4),

1. Pneumologista.

2. Neurologistas.

Consultores do SLEEP-Laboratório de Estudos do Distúrbios do Sono, Centro Médico BarraShopping - Rio de Janeiro, RJ.

Correspondência: Av. Américas 4666 - Clínica 306A. E-mail: sleep@cmb.com.br - Home Page: www.cmb.com.br

Artigo recebido para publicação no dia 21/11/1998 e aceito no dia 03/02/1999, após revisão.

cinco ou mais episódios com duração de nove segundos ou mais por hora de sono é o limite aceito como normal. Entretanto, muitos pacientes deixam de apresentar sintomas expressivos até que este valor ultrapasse 30 episódios por hora.

O estudo da síndrome da apnéia do sono, em especial da apnéia obstrutiva, tem estimulado a proliferação de centros e laboratórios do sono, especialmente nos EUA e Europa, onde este diagnóstico é com frequência realizado.

A crescente evidência de que a apnéia do sono constitui fator de risco para desenvolvimento de doenças cardíacas e cerebrovasculares, justifica a investigação de pacientes que possam sofrer deste distúrbio. Além disto, a eficácia das formas disponíveis de tratamento, não pode ser ignorada ou esquecida.

## Ronco

Excluindo a conotação cômica deste sinal, encontrado em cerca de 24% dos homens e 14% das mulheres acima de 45 anos (5,6,7), com uma enorme frequência, este pode ser o alarme de importantes alterações do sono.

O ronco ocorre com a passagem de ar de forma turbulenta através da orofaringe reduzida de calibre, causando vibração do tecido não cartilaginoso.

Pacientes que possuam as amígdalas hipertrofiadas, acúmulo de tecido adiposo, língua volumosa e úvula alongada, têm redução do calibre da via aérea superior, levando a um aumento da turbulência e conseqüente aumento da resistência à passagem de ar. Eventualmente este processo evolui para a oclusão, formando uma continuidade entre o ronco e a apnéia obstrutiva.

São conhecidas algumas situações em que ocorre um agravamento deste quadro, como excesso de peso, ingestão de álcool, uso de certas drogas (barbitúricos, indutores de sono) e envelhecimento.

Já em 1980, Lugaresi e seu grupo (8) mostram estudos epidemiológicos onde roncoadores frequentes apresentavam o risco 4.2 vezes maior de hipertensão arterial e 2 vezes maior de incidência de doença cardíaca. Considera-se, hoje, que o ronco é um risco para acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio, talvez devido às importantes alterações vasculares durante a inspiração, decorrentes do aumento da pressão negativa intratorácica (9).

## Síndrome da apnéia do sono

A maioria dos pacientes com esta síndrome respira normalmente enquanto acordada. Ao adormecer, um ou mais fatores participam da oclusão da via aérea superior, geralmente na orofaringe, levando à obstrução total ou parcial.

Alguns pacientes apresentam alterações das estruturas anatômicas, que podem ser congênitas ou hereditárias, como a estenose da orofaringe ou retrognatia, que levam a redução do volume ou do diâmetro da hipofaringe. Outras alterações são adquiridas, como hipertrofia amigdaliana (frequente em crianças), pálato mole redundante ou faringe hipertrófica (nos obesos), macroglossia (hipotireoidismo, acromegalia, Síndrome de Down), e podem ser determinantes da oclusão.

Para que as alterações ventilatórias só ocorram durante o sono, certamente deve ocorrer alguma falha no mecanismo neurofisiológico, levando à alteração dos músculos faríngeos durante a inspiração. Esta alteração de relaxamento muscular é mais pronunciado durante a fase de sono REM.

Normalmente, a faringe é mantida permeável através da ação dos músculos acessórios da inspiração, em resposta a reflexos centrais.

Esses reflexos têm origem nos quimiorreceptores bulbares sensíveis à hipercapnia, e nos corpos carotídeos sensíveis à hipóxia, sendo esta o mais potente estímulo.

Durante o sono, ocorre uma redução da resposta ventilatória à hipercapnia e à hipóxia, especialmente nos homens, o que pode explicar a maior incidência de apnéia do sono no sexo masculino. Na hipercapnia, os receptores carotídeos se tornam mais sensíveis a hipóxia. Na hipóxia, a hiperventilação reflexa resulta em hipocapnia, que, eventualmente, reduz a sensibilidade dos corpos carotídeos à hipóxia. Similar ao que ocorre na altitude, existe a possibilidade de haver interrupção da respiração devido à perda de sensibilidade a ambos os estímulos, até que o acúmulo de CO<sub>2</sub> ou hipoxemia severa atinjam níveis suficientes para estimular quimiorreceptores. Durante a fase REM do sono, a inspiração é ativada através de mecanismos neurogênicos que independem de estímulos dos quimiorreceptores, enquanto na fase NREM do sono estes estímulos são ativados nos quimiorreceptores.

Existem ainda estímulos originados nos receptores de pressão faríngeos. Estes reflexos estão parcialmente abolidos durante o sono e, normalmen-

te estimulam a dilatação da faringe e prolongam

o tempo inspiratório, compensando a necessidade de aumentar a pressão negativa frente a obstrução parcial da via aérea superior.

Normalmente necessitamos de pressão negativa de cerca de 30cm de H<sub>2</sub>O para colapsar a parede do faringe, porém nos pacientes com apnéia obstrutiva são necessárias pressões de apenas 0,5cm de H<sub>2</sub>O para que isto ocorra. Isto sugere, que além da flacidez da musculatura, depósito de gordura e inflamação, deva existir uma possível falha nos estímulos neurogênicos da musculatura do faringe.

Este fenômeno ocorre em roncoadores habituais, que ainda não desenvolveram apnéia, onde pressão de apenas 5cm de H<sub>2</sub>O é suficiente para colapsar a faringe.

### Aspectos clínicos

#### **Síndrome da apnéia obstrutiva do sono (SAOS)**

É caracterizada por episódios repetidos de pausas respiratórias acima de nove segundos e, geralmente, acompanhados de queda da saturação de oxigênio. Estas pausas, que podem em alguns casos ultrapassar 90 segundos, estão associadas a esforço inspiratório, sem que no entanto o ar alcance os pulmões. Subitamente, este esforço consegue romper a obstrução, surgindo um rápido engasgo seguido de ronco alto. Este fenômeno geralmente é acompanhado de alterações no EEG, caracterizado por surgimento de ondas cerebrais rápidas, movimentos oculares, de mandíbula e pernas, caracterizando "arousal" ou microdespertar. A saturação de oxigênio, que vinha em queda progressiva, tende a normalizar. Importantes alterações de ritmo cardíaco geralmente são detectadas, bem como flutuação da pressão arterial.

Estas modificações interferem de forma significativa na arquitetura do sono, pois podem ocorrer centenas de vezes durante a noite, gerando sintomas importantes como sonolência excessiva diurna, cefaléia matutina, secura da boca, perda de atenção, irritabilidade, depressão, redução do desempenho sexual, etc. Com alarmante incidência, estes indivíduos se envolvem em acidentes automobilísticos (10) ou ocupacionais, perdem o emprego e sofrem pressão de familiares para procurar ajuda médica.

No exame clínico, estes são geralmente obesos, com abdome protuso, pescoço curto, grosso e queixo duplo. A orofaringe se apresenta estreita, parcialmente obstruída por tecido inflamado e redundante, com úvula, pilares e palato mole de volume-aumen-

tado, dificultando o exame da cavidade oral com a

espátula.

Defomidades faciais e a retrognatia devem ser identificadas, pois com frequência se associam à apnéia obstrutiva.

Os pacientes com OSA podem ser classificados de acordo com a presença dos seguintes sintomas:

- roncoador freqüente/habitual
- sonolência diurna (pela escala de Epworth p.ex.)
- índice de massa corpórea > 35 Kg/m<sup>2</sup>.
- apnéias observadas.

Pacientes que preenchem os quatro critérios tem alta probabilidade de ser portador de apnéia do sono e considerados de alto risco com 70% de probabilidade de apresentarem índice de apnéia/hipopnéia maior de 10/h (11).

Como método diagnóstico a polissonografia é o único exame complementar que pode definir qual a dimensão do distúrbio respiratório do sono (figs. 1 e 2), podendo e devendo ser utilizados polígrafos com canais suficientes para obtenção dos seguintes parâmetros:

1. Polissonografia neurológica: EEG, 2 ou 3 canais (no mínimo), eletrooculografia (dois canais) e eletromiografia (mandíbula).

2. Polissonografia cardio-respiratória: ECG, Sat. de O<sub>2</sub>, fluxo aéreo nasal e oral, cintas para esforço respiratório torácico e abdominal e sensor de decúbito. Pode-se ainda acrescentar sensores para ronco, pressão esofágica, Ph metria e monitoramento de PA.

Na tentativa de se determinar o nível de estenose ou patologias específicas da hipofaringe, alguns exames podem ser necessários: nasofaringoscopia (acompanhado da manobra de Muller), fluoroscopia, CT ou RM.

Pacientes com quadros mais avançados, freqüentemente, têm hipertensão arterial diastólica, arritmias cardíacas (identificadas principalmente à noite por *holter*), *cor pulmonale*, insuficiência cardíaca com predomínio de respiração de *Cheyne-Stokes*.

Este grupo de pacientes tem história de antecedentes de doença cardíaca isquêmica e AVC, ou potencial para desenvolver estas morbidades. Nas formas mais avançadas, são freqüentes o refluxo gastroesofágico, a impotência sexual e a depressão.

#### **Doença cardiovascular e apnéia obstrutiva do sono**

O portador de apnéia obstrutiva do sono pode desenvolver sérias alterações cardiovasculares,

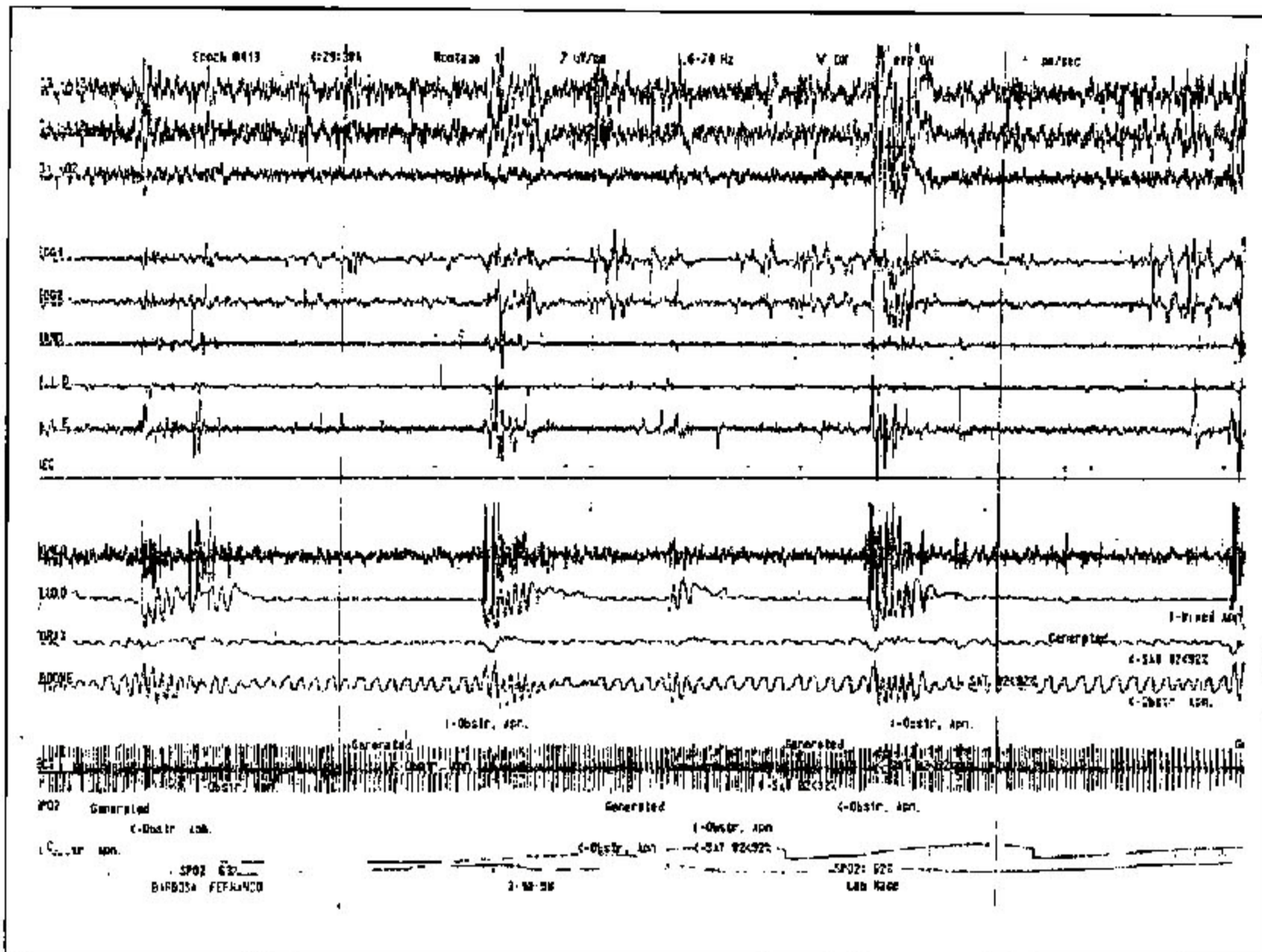
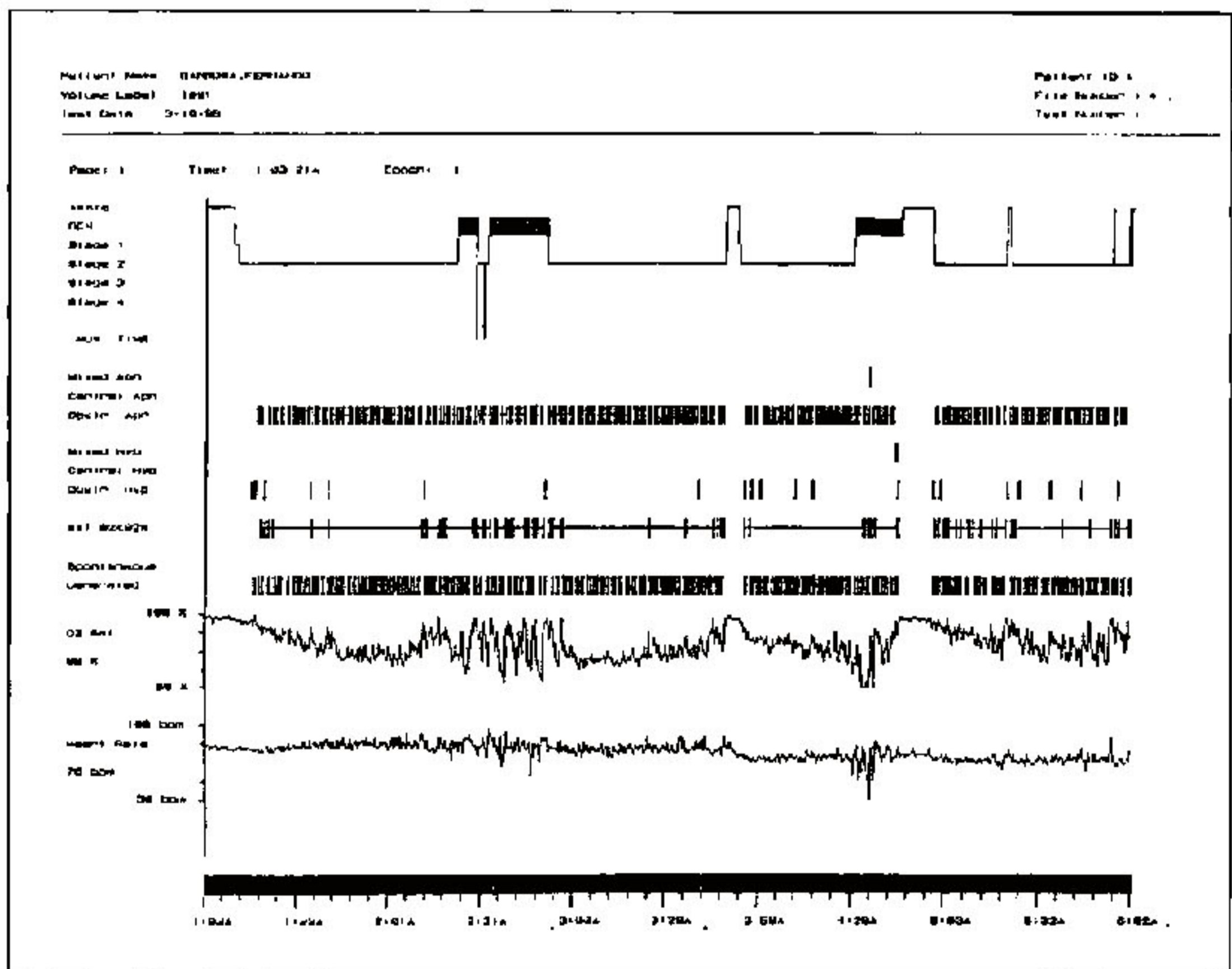


Figura 1  
Registro poligráfico de 10 épocas (5 min) de um paciente em sono REM, com diversas apnéas obstrutivas. Vide fluxo (11), esforço tórax/abdome (12 e 13) e quedas SAT O2.

Figura 2  
Hipnograma de 5 horas de registro poligráfico, do mesmo paciente da figura 1, dois anos após realização da LAUP, compatível com o diagnóstico de apnéia obstrutiva severa. Observar importantes quedas na SAT O2, principalmente no estágio REM. Paciente de 37 anos com índice apnéia/hipopnéia IAH = 106.





tais como:

1. Hipertensão arterial (12,13)
2. Alterações do ritmo cardíaco (14)
3. Morte súbita (15)
4. Hipertensão pulmonar (16)
5. Isquemia miocárdica noturna (17)
6. Infarto do miocárdio (18)
7. Isquemia cerebral (19, 20)

O aumento da pressão negativa intratorácica, que ocorre durante a apnéia obstrutiva, interfere de várias formas na mecânica cardíaca e conseqüente alterações hemodinâmicas que são possíveis de resumir no quadro que se segue:

<i>Alterações cardiovasculares</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento da pressão intratorácica               <ul style="list-style-type: none"> <li>Aumento da pressão sistólica transmural do VE (<i>afterload</i>)</li> <li>Reduz "stroke volume" e "output" cardíaco</li> </ul> </li> <li>• Hipoxemia e hipercapnia               <ul style="list-style-type: none"> <li>Aumenta o "drive" ventilatório e atividade do sistema nervoso simpático</li> <li>Vasoconstrição e hipertensão pulmonar</li> <li>Vasoconstrição sistêmica e hipertensão</li> <li>Arritmias cardíacas (bradicardia, bloqueios, taquicardias ventricular e supraventricular)</li> </ul> </li> <li>• "Arousal" ou microdespertar               <ul style="list-style-type: none"> <li>Aumento da atividade do sistema nervoso simpático</li> <li>Aumento da pressão arterial sistêmica e da frequência cardíaca</li> </ul> </li> </ul>

### ***Síndrome de resistência das vias aéreas superiores***

Esta síndrome é caracterizada por sonolência diurna em pacientes não apnéicos, com esforço respiratório anormal durante o sono, medido através de balão de pressão esofágica inspiratória e associado a um índice de microdespertares por EEG > 10/h (21).

Alguns trabalhos, ainda sem aceitação científica definitiva, sugerem como alternativa eficaz ao balão esofágico o uso de sensor pressórico nasal.

### ***Apnéia central do sono e respiração de Cheyne-Stokes (ACS-RCS)***

A Apnéia Central do Sono (ACS) com padrão de Cheyne-Stokes (RCS) é uma alteração da respi-

ração caracterizada por episódios de apnéia central (ausência de ventilação e de esforço) alternando com variações no volume corrente.

A ACS-RCS está em associação com a insuficiência cardíaca congestiva (ICC), sendo que a alteração fisiopatológica mais marcante é a tendência à hiperventilação que determina uma queda na PaCO<sub>2</sub> suficiente para desencadear repetidos episódios de apnéia central. As conseqüências da apnéia central são semelhantes àquelas que ocorrem na apnéia obstrutiva, porém o significado clínico mais importante desta associação com a insuficiência cardíaca é o aumento de mortalidade (22,23). Sendo que a causa principal se deva a atividade do sistema nervoso simpático. Estudos tentam provar a existência de um ciclo vicioso entre a ocorrência de ACS-RCS e ICC (24,25), onde a ativação do sistema nervoso simpático agravaria a falência cardíaca. Precisamos provar que a interrupção deste ciclo aumentaria a sobrevida dos pacientes.

### ***Síndrome da hipoventilação alveolar***

Define-se a presença de hipoventilação alveolar quando a PaCO<sub>2</sub> > 45mmHg. Entende-se que a pressão arterial parcial de CO<sub>2</sub> está diretamente relacionada com a produção metabólica de CO<sub>2</sub>(Vco<sub>2</sub>) e inversamente proporcional a ventilação alveolar (V<sub>a</sub>) através da equação:

$$PaCO_2 = K \cdot Vco_2 / V_a$$

Os mecanismos responsáveis para o desenvolvimento da hipoventilação incluem:

1. Redução do "drive" respiratório central.
2. Deformidades na parede torácica e/ou alteração do parênquima pulmonar.
3. Fraqueza dos músculos respiratórios.

Em muitas condições clínicas que levam à hipoventilação mais de um mecanismo estão envolvidos (26).

As alterações clínicas que estão com frequência associadas com a hipoventilação alveolar são:

- Hipoventilação alveolar central associada com doenças neurológicas (Síndrome de Shy-Drager, meningites e encefalites, esclerose múltipla, lesões de tronco cerebral).
- Hipoventilação alveolar primária, encontrada com mais frequência em adultos jovens do sexo masculino, com queixas de sonolência diurna e cefaléia matutina, e ao exame clínico com cor pulmonale e IVD.
- Síndrome da hipoventilação do obeso.

- Deformidades torácicas, principalmente a cifoescoliose.
- Síndrome da apnéia do sono central idiopática ou secundária.
- Doenças neuromusculares.

## Tratamento

O tratamento das doenças respiratórias do sono é dividido em medidas gerais e específicas.

### *Medidas gerais ou comportamentais*

Os pacientes com ronco primário, síndrome de resistência de vias aéreas superiores, apnéia obstrutiva do sono ou apnéia central do sono, devem tratar a obesidade, manter exercícios físicos, parar de fumar, reduzir ingestão de bebidas alcoólicas, retirar sedativos e hipnóticos, controlar clinicamente doenças como hipotireoidismo, acromegalia, doenças neuromusculares e as rinites alérgica ou vasomotora (27).

### *Tratamento específico*

Deve ser individualizado de acordo com a síndrome clínica, os achados poligráficos e os métodos de imagem. Indivíduos com manifestações clínicas leves e achados poligráficos associados ao decúbito dorsal devem utilizar uma estratégia de reposicionamento postural do sono com a "bola do ronco", colocada no dorso do pijama para evitar este decúbito (28).

Atuando diretamente no evento respiratório, tem-se três formas de terapêutica:

1. Cirurgia.
2. Dispositivos intra-orais (DIO).
3. Suporte ventilatório com CPAP ou BIPAP.

### *Cirurgia*

Diversas táticas podem ser consideradas: a cirurgia nasal, a uvalopalatofaringoplastia, o avanço do genioglossos e miotomia do hióide, avanço bimaxilar, redução volumétrica por radiofrequência e LAUP (uvalopalatoplastia com laser).

Diversas análises críticas destes métodos já foram feitas para determinar a eficácia destas cirurgias, e alguns pontos devem ser considerados: a análise estatística de melhora vem sendo criticada nos casos de pacientes com OSA com valores elevados de IAH e importantes quedas de saturações arteriais de O<sub>2</sub>, pois, o critério de redução dos eventos em 50% ou AIH < do que 20/h, podem ser clinicamente insatisfatórios (29). Os resultados para ronco primário têm apresentado

sucesso de 80%, pelo critério subjetivo do relato pessoal dos pacientes (30).

Os dispositivos intra-orais (DIO) vêm sendo utilizados com bom resultado nos pacientes com apnéias leves e ronco primário (31) e os efeitos colaterais mais importantes se referem a dor na articulação têmporo-mandibular e sialorréia.

O uso do CPAP (pressão aérea positiva contínua), que surgiu como opção terapêutica a partir de 1981 (32), consiste de um suporte ventilatório não invasivo, que através de máscara nasal acoplada a um equipamento microprocessado, gera uma pressão positiva capaz de manter o palato mole selado a língua, resultando em uma via aérea superior pressurizada com valores suficientes para romper o aumento de resistência que ocorre na apnéia e ronco.

Este método vem sendo utilizado como a escolha clínica inicial e mais eficaz para terapêutica da apnéia do sono (33).

A síndrome de apnéia obstrutiva do sono, a síndrome de resistência de vias aéreas superiores e o ronco primário devem ser tratados individualmente, levando-se em consideração a presença de riscos cardiovasculares (como HAS, coronariopatia, etc.), alterações anatômicas e severidade da apnéia. Os pacientes com alterações anatômicas evidentes das vias aéreas superiores e que tenham IAH de 5 a 20/h ou com síndrome de resistência de via aérea superior sem fatores de risco para doenças cardiovasculares devem corrigi-las cirurgicamente e serem reavaliados algumas semanas após a cirurgia através de nova polissonografia para documentar sua melhora.

Indica-se CPAP nasal como tratamento preferencial nos seguintes casos:

1. Resultados de polissonografia: IAH > 50/h, IA > 20/h ou Sat O<sub>2</sub> < 70%, apnéia obstrutiva de severa intensidade.
2. Resultado de polissonografia independente dos índices, porém com a presença de fatores de risco cardiovascular ou sintomatologia importante (sonolência diurna).

Caso não haja tolerância ao CPAP nasal, as opções por dispositivo intra-oral ou cirurgia podem ser consideradas, porém sempre alertando para a impossibilidade de se prever o sucesso terapêutico, mesmo que o ronco se reduza ou até desapareça, pois, este não é o parâmetro ideal para o controle evolutivo das apnéias, mas, sim, a reavaliação por polissonografia (34).

Ação do CPAP nasal na ICC (imediate)	
<b>Efeito cardíaco:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento da pressão intratorácica</li> <li>• Redução a pressão arterial durante o sono</li> <li>• Reduz a pressão transmural do VE</li> <li>• Reduz o volume do VE</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduz a frequência cardíaca</li> </ul> <b>Efeito respiratório:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prevenção da obstrução da via aérea superior (AOS)</li> <li>• melhor performance da musculatura inspiratória</li> </ul>
Ação do CPAP nasal na ICC com AOS e ACS-RCS (prolongada)	
<b>Efeitos Cardíacos</b> Melhora da ICC Melhora da fração de ejeção do VE Reduz a regurgitação mitral  <b>Efeito respiratório</b> Controle da AOS Redução da pressão negativa intratorácica	Redução da VVM e aumento da PaCO <sub>2</sub> Redução da ACS Melhora da força dos músculos inspiratórios Redução dos "arousal" e melhora da arquitetura do sono Melhor oxigenação durante o sono Melhora dos sintomas diurnos

Diversas propostas para o tratamento da apnéia central e da hipoventilação alveolar de origem central com ou sem ICC têm sido utilizadas, como o uso de drogas (teofilina e captopril) (35,36), oxigênio (37), dióxido de carbono (38) e mais extensivamente com CPAP nasal (39).

Atenção especial ao uso do CPAP nasal na presença de ICC tem encontrado entusiastas que resumem seu benefício no quadro abaixo (39).

## Conclusão

Os autores tiveram como objetivo rever a literatura atual sobre os distúrbios respiratórios do sono em relação ao diagnóstico, apresentação clínica e suas complicações mais frequentes, discutindo as várias abordagens terapêuticas.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1-Gastaut H, Tassinari C, Duran B. Etude polygraphique des manifestations episodiques (hypniques et respiratoires) du syndrome de Pickwick. *Ver Neurol* 1965; 112:568-579.
- 2-Jung R, Kuhhe W. Neurophysiological studies of abnormal night sleep and the Pickwickian syndrome. *Prog Brain Res* 1965; 18:140.
- 3-Lugaresi E, Coccagna G, Mantovani M. *Hypersomnia with periodic apneas*. New York: Spectrum, 1978.
- 4-Guillemainault C. State of the art, Sleep and control of breathing. *Chest* 1978; 73: 293-298.
- 5-Lugaresi E, Cirignotta F, Coccagna G, Piana C. Epidemiological data on snoring and cardiocirculatory disturbances. *Sleep* 1980; 3:221-224.
- 6-Schmidt, Nowara WW, Coutas DB, Wiggings C, et al. Snoring in Hispanics American population. Risk factors and association with hypertension and morbidity. *Arch Int Med* 1990; 150: 597-601.
- 7-Koskenvuo M, Kaprio T, Partinen M, et al. Snoring as a risk factor for hypertension and angina pectoris. *Lancet* 1985; 1:893.
- 8-Mondini S, Zucconi M, Cirignotta F, et al. Snoring as a risk factor for cardiac and circulatory problems: an epidemiological study. In: Guilleminault C, Lugaresi E. (eds). *Sleep/Wake disorders: Natural history, epidemiology and long term evolution*. New York: Raven, 1983: 99.
- 9-Palome K, Partinen M, Erkin Juntti T, et al. Snoring, sleep apnea syndrome, and stroke. *Neurology* 1992; 42 (suppl 6):75
- 10-Young T, Blustein J, Finn L, Palk M. Sleep disorders breathing and motor vehicle accidents in a population-based sample of employed adults. *Sleep* 1997 Aug; 20(8): 608-613.
- 11-1997 American Sleep Disorders Association and Sleep Research Society: An American Sleep Disorders Association Report. *Sleep* 1997; 20(6): 406-422.
- 12-Young T, Pepperd P, Palta M, Hlak M, Finn L, Morge B, Skatrud T. Population-based study of sleep disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Intern Med* 1997 Aug 11-25; 157(15):1746-1752.
- 13-Lavie P, Bar Yosef R, Rubin E. Prevalence of OSAS

- among patients with essential hypertension. *Am Heart J* 1984; 108: 373-376.
- 14-Shephard JW: Hypertension, cardiac arrhythmias, myocardial infarction, and stroke in relation to OSAS. *Clin Chest Med* 1992; 13: 437-458.
- 15-He J, Kryger MH, Zorick FJ, et al. Mortality and apnea index in OSA : Experience in 385 male patients. *Chest* 1998; 94: 9-14.
- 16-Bernd M, Narra MD, Claus Doberann MD, et al. Pulmonary Hypertension in patients with OSAS. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2403-2407.
- 17-Sleep-related myocardial ischemia and sleep structure in patients with OSAS and coronary heart disease. Schäfer H, et al. *Chest* 1997 Feb; 111(2): 387-393.
- 18-Hung J, et al. Association of sleep apnea with myocardial infarction in men. *Lancet* 1990; 336: 261-264.
- 19-Bassetti C, Aldrich MS, Chervin RD, Quint D. Sleep apnea in patients with transient ischemic attack and stroke: a prospective study of 59 patients. *Neurology* 1996 Nov; 47(5): 1167-1175.
- 20-Dyken ME, Somers VK, Yamada T, Zimmerman MB. Investigating the relationship between stroke and OSA. *Stroke* 1996 Mar; 27(3): 401-407.
- 21-Guillemainault C, Stoohs R, Clerk A, et al. From OSAS to upper airway resistance syndrome: Consistency of daytime sleepiness. *Sleep* 1992; 15: 513-516.
- 22-Andreas S, Clemens C, et al. Cheyne Stokes respiration and prognosis in CHF. *Am J Cardiol* 1996; 78:1260-1264.
- 23-Harley PJ et al. Increased mortality associated with Cheyne Stokes respiratory in patients with cardiac heart failure. *Am J Resp Crit Care Med* 1996; 153: 272-276.
- 24-Cohn JN, Lavigne B, Olivari MT, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic cardiac heart failure. *NEJM* 1984; 311: 819-823.
- 25-Kaye DM, Lefkcuits J, Jennings GL, et al. Adverse consequences of high sympathetic nervous activity in the failing human heart. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:1257-1263.
- 26-Karachman S, Criner GJ. Hypoventilation Syndromes, *Clinics in Chest Medicine*, March 1998.
- 27-Cullebras A. *Clinical Handbook of sleep disorders* ed. 1996; 215-217.
- 28-Cartwright R, Ristanovic R, Diaz F, et al. A comparative study of treatments for position sleep apnea. *Sleep* 1991; 7:110-14, 546-552.
- 29-Pépin J-L, et al. Critical analyses of the results of surgery in the treatment of snoring, upper airway resistance syndrome (UARS), and Obstructive sleep apnea. *Sleep* 19(9); S90-S100; 1996.
- 30-Levin BC, Becker GD. UPPP for snoring: long term results. *Laryngoscope* 1994; 104:1150-1152.
- 31-Schmidt-Nowara WW, et al. Oral appliances for the treatment of snoring and OSAS: A review. *Sleep* 1995; 18: 501-510.
- 32-Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, et al. Reversal of obstructive sleep apnea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1981; 1:862-865.
- 33-Strollo PJ, Rogers RM. Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med* 1996; 334: 99-104.
- 34-Kryger MH. Management of OSA: Overview. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds). *Principles and practice of sleep medicine*. Philadelphia: WB Saunders, 1994: 736-747.
- 35-Javaheri S, et al. Effect of theophylline on sleep disordered breathing in heart failure. *N Engl J Med* 1996; 335: 562-567.
- 36-Walsh JT, et al. Effects of captopril and oxygen on sleep apnea in patients with mild to moderate congestive heart failure. *Hearth* 1995; 73:237-241.
- 37-Harley PJ, et al. The effect of oxygen on respiration and sleep in patients with CHF. *Ann Intern Med* 1989; 111: 777-782.
- 38-Steens RD, et al. Effect of inhaled 3% CO2 on Cheyne-Stokes respiration in congestive heart failure. *Sleep* 1994; 17:61-68.
- 39-Naughton MT, et al. Treatment of congestive heart failure and Cheyne-Stokes respiration during sleep by CPAP. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:92-97.



# Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia

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

## Ficha de Inscrição para Novo Sócio

**DADOS PESSOAIS**

Código

Nome: .....

Sexo: M  F  Data de Nascimento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Endereço Residencial: .....

Bairro: ..... CEP: .....

Cidade: ..... UF: ..... DDD: ..... Tel.: ..... Fax: .....

Local de Trabalho: .....

Endereço Profissional: .....

Bairro: ..... CEP: .....

Cidade: ..... UF: ..... DDD: ..... Tel.: ..... Fax: .....

Endereço para correspondência: Residencial  Profissional  CRM: ..... UF: .....

Endereço Eletrônico: .....

**FORMAÇÃO**

Nome da Instituição: ..... Ano: .....

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

**PROFISSIONALIZAÇÃO**

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

• Especialidade em exercício:  
Pneumologia  Cirurgia Torácica  Outra  .....

### Envolvimento no Ensino Médico

Faculdade: ..... Cargo: .....

Área de Pesquisa: .....

Há interesse em vinculação a algum dos departamentos da SBPT?

Sim  Não  Especificar:

Pneum. Infantil       Ensino       Cirurgia Torácica

Endoscopia Respiratória       Fisiopatologia

Assinatura do Proponente

Assinatura do Secretário da SBPT

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_



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

REGIONAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

## Ficha de Inscrição para Novo Sócio

**DADOS PESSOAIS**

Código:

Nome: .....

Sexo: M  F  Data de Nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Endereço Residencial: .....

Bairro: ..... CEP: .....

Cidade: ..... UF: ..... DDD: ..... Tel.: ..... Fax: .....

Local de Trabalho: .....

Endereço Profissional: .....

Bairro: ..... CEP: .....

Cidade: ..... UF: ..... DDD: ..... Tel.: ..... Fax: .....

Endereço para correspondência: Residencial  Profissional  CRM: ..... UF: .....

Endereço Eletrônico: .....

**FORMAÇÃO**

Nome da Instituição: ..... Ano: .....

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

**PROFISSIONALIZAÇÃO**

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

• Especialidade em exercício:  
 Pneumologia  Cirurgia Torácica  Outra  .....

### Envolvimento no Ensino Médico

Faculdade: ..... Cargo: .....

Área de Pesquisa: .....

Há interesse em vinculação a algum dos departamentos da SOPTERJ?

Sim  Não  Especificar:

Pneum. Infantil

Cirurgia Torácica

Endoscopia Respiratória

Assinatura do Proponente

Assinatura do Secretário da SOPTERJ

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

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

# VII Congresso da SOPTERJ

## AGENDE-SE

CONVIDADOS ESTRANGEIROS já confirmados:

- Dean Chamberlain, MD - Patologista do Hosp. de Toronto, Canadá.
- Marvin I. Schwarz, MD - Especialista em doenças intersticiais difusas da Univ. 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 Grobshansdorf, Alemanha.

## CURSOS PRÉ-CONGRESSO

[ a serem realizados no dia 13 de outubro ]

1. Broncoscopia (Dr. Mauro Zamboni e Atul C. Mehta, MD)
2. Doenças ocupacionais pulmonares (Dr. Eduardo Algranti)

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

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 Nascentes)
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); Angela Santos Ferreira (primeiro secretário); Rita Motta (Treasurer); 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 de Congressos LTDA. Tel.: (021) 286-2846 • Fax: (021) 537-9134 • E-mail: mail@jz.com.br

## NÃO PERCA O ÚLTIMO CONGRESSO DA SOPTERJ DO MILÊNIO

## AGENDA NACIONAL

### **I Curso Internacional de Atualização em Medicina do Sono do Rio de Janeiro**

6 de março - Centro Médico BarraShopping  
Auditório Prof. Fernando Pompeu  
Inf.: (021) 286-2846 • Fax: (021) 537-9134.  
E-mail: sleep@jz.com.br  
Site: <http://www.jz.com.br/sleep.htm>

### **V Congresso Brasileiro de Alergia e Imunologia em Pediatria**

17 a 21 de abril - Brasília - DF  
Inf.: (021) 548-1999

### **XXVII Congresso Brasileiro de Endoscopia Peroral II Encontro de Endoscopia Digestiva e Respiratória do Cano Sal**

17 a 21 de abril - Brasília - DF  
Inf.: (021) 548-1999

### **IV Simpósio Internacional de Alergia e Imunologia Clínica**

20 a 22 de maio - Salvador - Bahia

### **II Congresso Gaúcho de Pneumologia e Tisiologia**

II Congresso Gaúcho de Cirurgia Torácica

XI Encontro dos Pneumologistas do RS

I Jornada de Pneumologia do Mercosul

27 a 30 de maio - Gramado - RS  
Inf.: (051) 311-2578

### **II Congresso Brasileiro de Asma e**

**I Congresso de Pneumologia e Tisiologia do Centro-Oeste**

24 a 27 de junho - Brasília - DF  
Inf.: (061) 245-6218 ou 245-1030.  
E-mail: sbpt@nutecnet.com.br

### **VIII Congresso Brasileiro de Pneumologia Pediátrica**

**VIII Jornada Brasileira de Fibrose Cística**

**I Jornada Brasileira de Fisioterapia Respiratória em Pediatria**

3 a 7 de julho - Salvador - BA

Inf.: (071) 245-3477 • E-mail: eventus@cpunet.com.br

Site: <http://www.cpunet.com.br/eventus>

### **XI Congresso Brasileiro de Cirurgia de Tórax e**

**III Congresso Baiano de Pneumologia**

4 a 6 de setembro - Salvador - BA

Inf.: (071) 245-3477

### **VI Congresso Brasileiro de Endoscopia Respiratória**

**VIII Congresso Norte Nordeste de Pneumologia**

8 a 11 de setembro - Recife - PE

Inf.: (081) 421-2165

### **VII Congresso de Pneumologia e Tisiologia do Rio de Janeiro**

13 a 16 de outubro - Rio de Janeiro - RJ

Inf.: (021) 286-2846 - Fax: (021) 537-9134

E-mail: mail@jz.com.br

### **VII Congresso Paulista de Pneumologia e Tisiologia**

4 a 7 de novembro - São Paulo - SP

Inf.: (011) 573-0424 ou 5080-3725

Fax: (011) 5080-3727. E-mail: sppt@sppt.org.br

Obs.: Clínica Sorocaba: Rua Sorocaba, 464 - Botafogo - Rio de Janeiro - RJ.

### **Reuniões Científicas de Cirurgia Torácica**

Auditório C do Centro de Convenções do Colégio Brasileiro de Cirurgiões, sempre de 20h às 22h.

Rua Visconde da Silva, 52/1º andar - Botafogo - Rio de Janeiro - RJ.

Informações: (021) 537-9164, das 13h30 às 19h30.

### AGENDE-SE.

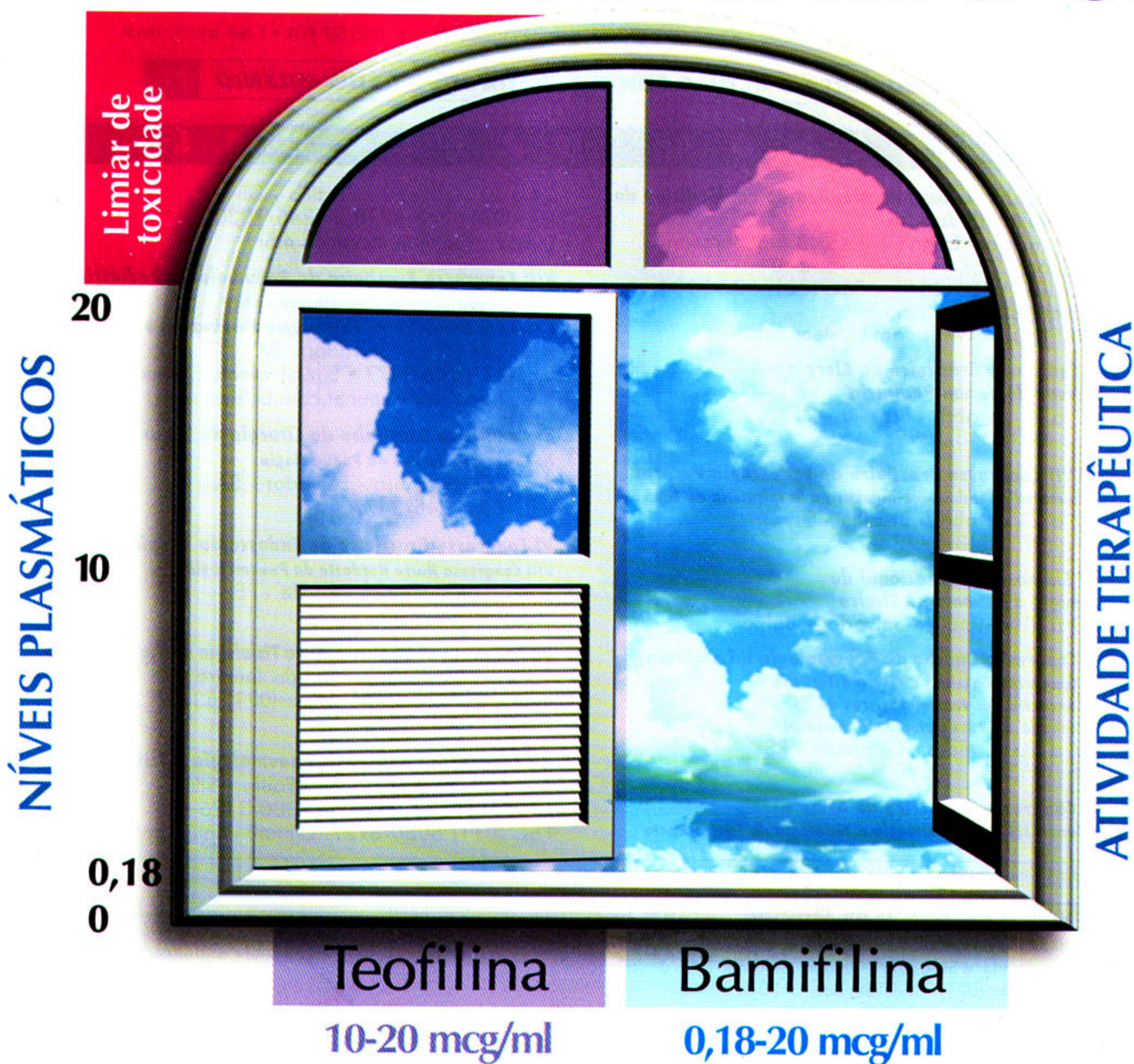
Anote as datas das reuniões:

16/03 • 20/04 • 18/05 • 15/06

17/08 • 21/09 • 19/10 • 16/11

# BAM

## Maior Abertura com



### Referências Bibliográficas

1-JORNAL DE PNEUMOLOGIA. *II Consenso Brasileiro da Asma*. São Paulo: Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, 24(4), 1998. 2- BRUNA S. et al. La bamifilina nel trattamento delle broncopneumopatie croniche ostruttive e delle sindromi asmatiche. *Min. Pneum.*, 25:217-28, 1986. 3- FOURTILLAN J.P. et al. Etude pharmacocinétique de la bamifilina (et de ses métabolites) par méthodes chromatographiques et spectrométrie de masse chez des volontaires sains. *Thérapie*, 38:647-58, 1983. 4- MORET P. R. et al. Propriétés hémodynamiques d'un nouveau dérivé de la théophylline: la bamiphylline. *Schweiz. Med. Wschr.*, 100:462-7, 1970. 5- AMORIN M.M.F. et al. Estudo da ação e efeitos colaterais da bamifilina em asmáticos adultos. *Rev. Bras. Med.*, 51(7):970-6, 1994. 6- CUKIER A. et al. Avaliação da eficácia e tolerabilidade da bamifilina em portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica estável. *Rev. Bras. Med.*, 51(5):598-602, 1994.



# MiFix<sup>®</sup>

bamifilina

## Maior Segurança

### A EFICÁCIA ESPERADA

A bamifilina apresenta maior taxa de distribuição pelos tecidos, maior faixa terapêutica e menor incidência de efeitos colaterais do que a teofilina. (1,2)

### A SEGURANÇA DESEJADA

- ⊕ Apresenta efeito terapêutico prolongado; (2,3)
- ⊕ Não provoca efeitos sobre o SNC e cardiovascular; (3,4)
- ⊕ Proporciona excelente tolerabilidade; (3,5,6)
- ⊕ Dispensa a monitorização dos níveis sanguíneos. (3,4)

### INDICAÇÕES:

Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica  
Bronquite Crônica  
Asma Brônquica  
Enfisema Pulmonar

### POSOLOGIA:

Adultos: 600 mg de 12 em 12 horas  
Crianças: 300 mg de 12 em 12 horas  
Prevenção de Asma Noturna  
em Adultos: 600 mg à noite



### APRESENTAÇÕES

Caixa com 20 drágeas  
de 300 ou 600 mg

Farmalab  **chiesi**

E-mail: [chiesi.cientifico@ibm.net](mailto:chiesi.cientifico@ibm.net)

**chiesi**  
**LINE**  
0800-114525

Informações disponíveis à classe médica.

## Agenda Internacional

### Meeting Anual American Academy of Allergy, Asthma and Immunology

26 de fevereiro a 3 de março - Orlando-Flórida (EUA)  
Tel.: (414) 272-6071 - Fax: (414) 272-6070

### Malignant Pleural Mesothelioma

18 e 19 de março - Lignano Sabbiadoro - Italy  
Tel.: +390498070288 ou Fax: +390498070891.  
E-mail: clasacca@tin.it ou markco@tin.it

### XIII Congreso Centro Americano y del Caribe de Neurología y VI Congreso Nacional de Neumología y Cirugía Torácica - "Neumología: Presente y Futuro en el umbral del 2000"

24 a 27 de março - República Dominicana

### ALA/ATS International Conference

23 a 28 de abril - San Diego - Califórnia (EUA)  
Fax: (212) 315-6498

### Asthma '99: Teoria ao Tratamento

1 a 3 de maio - Honolulu - Havaí  
Fax: (414) 272-6070

### Joint Meeting of Pediatric Assembly, European Respiratory Society (ERS) and European Society of

### Pediatric Allergy and Clinical Immunology (ESPACI)

26 a 29 de maio - Istambul - Turquia  
Tel.: (90-212) 230-1331 - Fax: (90-212) 230-6425

### VI Curso Internacional de Avances en Neumología y Cuidados Intensivos

11 a 13 de junho - Lima - Peru

### 6º Congreso Panamericano Ibérico de Medicina Crítica y Terapia Intensiva

13 a 17 de junho - Equador  
Tel.: 593 2 430345 - Fax: 593 2 442389  
E-mail: ecuador@kleintours.com.ec  
Site: <http://www.kleintours.com.ec>

### 4th World Congress on Inflammation

27 a 30 de junho - Paris - França  
Tel.: 33 (0) 1 44882525 - Fax: 33 (0) 1 40260444

### Meeting Anual da European Academy of Allergology and Clinical Immunology

3 a 7 de julho - Bruxelas - Bélgica  
Tel.: + 46 8 4596600 - Fax: + 46 8 661 9125

### XVI World Congress of Asthma

17 a 20 de outubro - Buenos Aires - Argentina  
Tel.: (54-1) 384-5376 - Fax: (54-1) 382-6703

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](http://www.homepage.holowww.com)  
Annals of Thoracic Surgery: [www.sts.org](http://www.sts.org)  
Annals of Internal Medicine: [www.acponline.org](http://www.acponline.org)  
Archives Internal Medicine: [www.ama-assn.org](http://www.ama-assn.org)  
British medical Journal: [www.bmj.com](http://www.bmj.com)



JAMA Homepage: [www.ama-assn.org](http://www.ama-assn.org)  
New England Journal of Medicine: [www.nejm.org](http://www.nejm.org)  
Lancet Interactive: [www.thelancet.com](http://www.thelancet.com)  
Tuberculosis & Airborne Disease Weekly:  
[www.newsfile.com](http://www.newsfile.com)  
American Journal of Respiratory and  
Critical Care Disease: [www.ajrcrm.org](http://www.ajrcrm.org)

## Diretoria Eleita da Associação Latino-americana de Tórax (ALAT)

### PRESIDENTE ELEITO

**José Roberto de Brito Jardim** (Brasil)

### COMISSÃO EXECUTIVA

Secretária Executiva: **Sania Cadron** (Brasil)

Secretária Sumária: **Eliana Sheila P. Silva Mendes** (Brasil)

Tesoureiro: **Robrigo Moreno** (Brasil)

Tesoureiro Suplente: **Roberto Accinelli** (Peru)

### COORDENADORES DE DEPARTAMENTO

TBC: **Victoria Farga Coesta** (Chile)

Medicina Crítica: **Jacob Iasha Sznajder** (EUA)

Doenças Infecciosas: **Moisés Selman Lamé** (França)

DPOC: **Bartolomé Celli** (EUA)

Endoscopia Respiratória: **Carlos Alberto Barros Fratto** (Brasil)

Pneumologia Torácica: **Javier Mallol** (Chile)

Infeções Respiratórias e Doenças Tropicais: **Antoni Torres** (Espanha)

Asma Brônquica: **Edgardo G. Carrasco** (Canadá)

Fisiologia Respiratória: **Alejandro Enrique Grassino** (Canadá)

Tobagismo: **Raul H. Sansores** (México)

**ALAT ALAT ALAT ALAT ALAT ALAT ALAT ALAT ALAT ALAT ALAT ALAT**

# PULMÃO



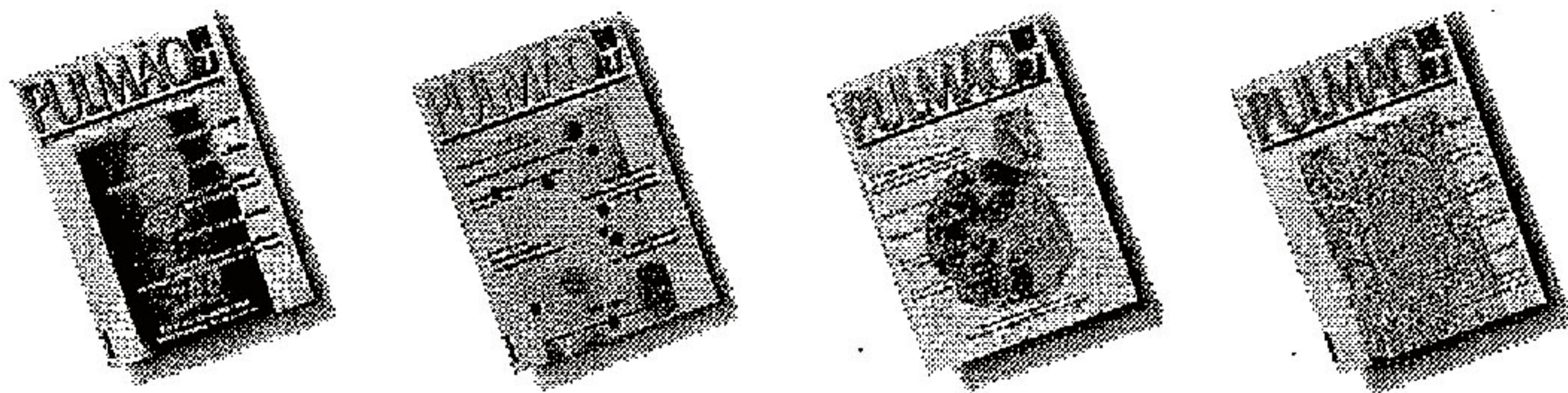
**Atualização  
Científica  
ao seu alcance**

**VITRÔ**  
EDUCAÇÃO



SOPTERJ

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



# PULMÃO

Em 1999, a **Revista Pulmão RJ** mantém sua meta de ampliar o seu universo de leitores especializados. 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 pelo telefax: (021) 548-4303

agora também pela INTERNET: [assinaturas-vitro@montreal.com.br](mailto:assinaturas-vitro@montreal.com.br)

## 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.



# Ventilação não invasiva com pressão positiva

Arthur Vianna (1), Paula Werneck (2), Marcelo Vieira Gomes (3)

## RESUMO

Os autores apresentam uma revisão sobre a abordagem ventilatória não invasiva utilizando pressão positiva e suas indicações nas diversas formas de insuficiência respiratória hipercápnica e hipoxêmica. Diferenciam os diversos modos ventilatórios que podem ser utilizados em cada situação, enfocando suas vantagens e desvantagens. A metodologia para utilização, monitoração do paciente e critérios clínicos para acompanhamento da eficácia do método é descrita.

## ABSTRACT

The authors presents a review on noninvasive positive pressure ventilation approach and its indications in various forms of hypercapnic and hypoxemic respiratory failures. Discusses about the various techniques of ventilation that one can use in wich situation, focusing the advantages and disadvantages related to this procedure. Finally, detail the methodology for implementation, patient monitorization and clinical criteria for predict success.

**Palavras-chaves:** ventilação não invasiva com pressão positiva, DPOC, asma brônquica, edema pulmonar cardiogênico, insuficiência respiratória, SIDA.

**Key-words:** noninvasive positive pressure ventilation, COPD, asthma, cardiogenic pulmonar edema, respiratory failure, AIDS.

## Introdução

Quando o suporte ventilatório é realizado sem estabelecimento de prótese endotraqueal, é nomeado de ventilação não invasiva. Tradicionalmente, a ventilação não invasiva (VNI) era realizada utilizando técnicas de aplicação de pressão negativa extratorácica de forma intermitente. O advento de ventilação com pressão positiva aplicada através de uma máscara nasal ou facial expandiu os ho-

rizontes da VNI. Este tipo de ventilação apresenta um papel importante no manejo de pacientes com insuficiência respiratória aguda e crônica. Além destes, os pacientes com insuficiência cardíaca também podem se beneficiar desta modalidade de ventilação. A VNI preserva a deglutição, alimentação e fala. A tosse e a humidificação também são mantidas. A VNI pode eliminar a necessidade de intubação ou traqueostomia, preve-

1. Pneumologista. Responsável pela Assistência Ventilatória do CTI da Clínica São Vicente.

2. Estagiária do CTI da Clínica São Vicente.

3. Chefe do CTI da Clínica São Vicente.

Centro de Terapia Intensiva da Clínica São Vicente, Rio de Janeiro.

Artigo recebido para publicação no dia 18/11/1998 e aceito em 10/01/1999, após revisão.

nindo alguns problemas decorrentes da ventilação invasiva como lesão de cordas vocais ou traquéia e infecção do trato respiratório inferior.

Esta revisão tem como objetivo descrever algumas técnicas de ventilação não invasiva com pressão positiva (VNIPP), ressaltando seus princípios de funcionamento, aplicações clínicas, vantagens e desvantagens.

### 1. Princípios de funcionamento da VNI com pressão positiva

Na última década, a VNI com pressão positiva aplicada através de máscara nasal e facial se tornou bastante popular no manejo da insuficiência respiratória aguda e crônica. O desenvolvimento de máscaras mais adequadas e da tecnologia de ventiladores, tornou este modo de ventilação cada vez mais aceitável. O receio de que o volume corrente liberado ou que a pressão inspiratória poderia escapar pela boca provou ser infundado, uma vez que o palato mole fecha contra a língua na ventilação por via nasal ou fecha contra a nasofaringe durante a ventilação por via oral, assegurando a passagem de ar para a traquéia. Vários tipos de máscaras são disponíveis no mercado (Quadro I).

A VNI com pressão positiva pode ser realizada em modo volume controlado (VCV), pressão de suporte (PSV), pressão controlada (PCV), pressão positiva em dois níveis (*bilevel PAP* - biPAP) ou através de pressão positiva contínua (CPAP).

A VNI ciclada a volume, na qual o ventilador fornece um volume corrente pré-determinado a cada ciclo respiratório, pode alterar a evolução dos pacientes com insuficiência respiratória aguda por diminuição do trabalho respiratório. Porém, a tolerância é ruim, principalmente pela pressão

inspiratória aumentada levando ao desconforto e fuga aérea (1).

A VNI com pressão positiva em dois níveis é realizada com ventiladores desenhados para funcionarem somente no modo não invasivo ou ventiladores utilizados na ventilação convencional que possuam PSV. Entretanto, nem todos os ventiladores designados para a VNI permitem o ajuste de alarme e da fração inspirada de oxigênio, ao contrário dos ventiladores convencionais. Apesar disso, a performance dos ventiladores utilizados na VNI foi testada, comparando-os com o ventilador Puritan-Bennett 7200ae e a maioria dos aparelhos avaliados foi capaz de responder à demanda ventilatória dos pacientes (2).

A ventilação com PSV e o biPAP têm princípios de funcionamento bastante semelhantes. Ajustam-se dois níveis de pressão positiva (inspiração e expiração). Ao início de ciclo respiratório, o ventilador percebe uma variação de pressão ou fluxo (este em aparelhos mais modernos) e, à seguir, abre-se uma válvula de fluxo que pressuriza o sistema até o nível de pressão inspiratória pré-determinado. O término do ciclo ocorre com a queda da taxa de fluxo inspiratório em torno de 25% do fluxo inicial. Geralmente, a PSV é bem tolerada pelos pacientes. Porém, podem ocorrer problemas no término do ciclo respiratório se uma fuga aérea significativa está presente ou se o fluxo inspiratório é prolongado, como ocorre em pacientes com obstrução severa. Este problema pode ser prevenido utilizando ventiladores que dispõem de PCV, uma vez que neste modo o tempo inspiratório é ajustado.

É importante distinguir o biPAP de algumas variações da ventilação com pressão controlada (PCV) (3). Por exemplo, a ventilação com pressão

Quadro I  
Tipos de máscaras disponíveis para a VNIPP

Nasal ou Prong nasal	Facial
<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; Menor espaço morto (105ml)</li> <li>&gt; Maior conforto do paciente</li> <li>&gt; Minimiza complicações em caso de vômitos</li> <li>&gt; Permite expectoração</li> <li>&gt; Permite ingestão oral sem necessidade de desacoplamento da máscara</li> <li>&gt; Permite vocalização</li> <li>&gt; Permite descontinuação voluntária da ventilação através da abertura da boca</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; Maior espaço morto (250ml)</li> <li>&gt; Preferível em pacientes muito dispnéicos ⇒ respiração bucal</li> <li>&gt; Diminui perda de ar ⇒ aumenta eficácia</li> <li>&gt; Mais apropriada se resistência nasal &gt; 5cm H<sub>2</sub>O/L/seg</li> </ul>

positiva em duas fases (*biphasic PAP - BIPAP*) permite a ventilação espontânea em dois níveis de pressão positiva, cuja mudança entre as duas fases é feita por tempo, diferente, portanto, da ventilação com pressão positiva em dois níveis (biPAP), onde o nível de pressão positiva máxima na inspiração (IPAP) varia para o nível inferior (EPAP) em ciclos respiratórios sempre assistidos, semelhante a ventilação com PSV. No caso do BIPAP "fásico", se o paciente não apresentar estímulo respiratório, o ventilador funciona com se estivesse em PCV, garantindo suporte ventilatório.

Com o biPAP, o oxigênio suplementar é diluído pelo alto fluxo de ar que entra pelo sistema, assim, usualmente os pacientes requisitam uma taxa maior de oxigênio quando estão acoplados à máquina. A utilização de circuitos inspiratórios e expiratórios comuns podem levar à reinalação de gás exalado, levando à hipercapnia. Além disso, a utilização de pressão expiratória baixa parece ser fator predisponente à hipercapnia. Para combater esta situação, deve-se utilizar sempre pressão expiratória em torno de  $4\text{cmH}_2\text{O}$ . Existem também no mercado válvulas que impedem a reinalação de ar.

A VNI funciona melhor quando o paciente se encontra relaxado e colaborativo, sendo menos eficaz quando o paciente se encontra ansioso. O preparo do paciente é fundamental. Nas situações menos graves, as primeiras sessões devem ser utilizadas enfatizando a fixação da máscara, permitindo a familiarização do paciente com o aparato. Na maioria dos aparelhos, o mais prudente é iniciar com pressões mais baixas, em torno de  $8\text{cmH}_2\text{O}$  de IPAP e  $4\text{cmH}_2\text{O}$  de EPAP.

## 2. Aplicações clínicas da VNI com pressão positiva

**2.1-Insuficiência respiratória aguda (IRA):** Corresponde à deterioração da troca gasosa que pode requisitar a ventilação mecânica como suporte de vida. Instituída quando a terapia conser-

vadora falha, a ventilação mecânica tem como objetivo melhorar as trocas gasosas, reduzir o trabalho respiratório e melhorar a dispnéia, concomitantemente com o tratamento farmacológico, corrigir a causa da IRA. Tradicionalmente, um tubo orotraqueal é introduzido na traquéia permitindo insuflar os pulmões com uma pressão positiva. Complicações potenciais e o desconforto associado com a ventilação mecânica invasiva têm limitado esta técnica às formas mais graves de IRA.

Injúria das vias aéreas superiores pode ocorrer no ponto de contato entre a mucosa e o tubo orotraqueal ou balonete, levando à ulceração, edema, hemorragia e estenose. Além disso, há risco aumentado de desenvolvimento de infecções nosocomiais, mais freqüentemente a pneumonia associada à ventilação mecânica e à sinusite.

A VNI pode ser utilizada tanto na IRA hipoxêmica quanto na hipercápnica.

**2.1.2 - Insuficiência respiratória hipercápnica:** Resulta na falência da bomba ventilatória, levando à IRA. O paciente com doença pulmonar obstrutiva agudizada apresenta obstrução expiratória significativa, hiperinsuflação dinâmica e fadiga da musculatura respiratória. A hiperinsuflação dinâmica limita o funcionamento da musculatura intercostal e diafragmática. A presença de auto-PEEP (PEEP intrínseco) resulta em aumento da carga inspiratória, aumentando o trabalho respiratório em torno de 45%. Alguns autores sugerem que além da intervenção medicamentosa com broncodilatadores, corticosteróides e antibióticos, a ventilação não-invasiva deve ser considerada como intervenção precoce a fim de prevenir a deterioração a ponto de necessitar de intubação orotraqueal ou até mesmo como alternativa a esta em pacientes mais graves.

**a) Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC):** Em estudo multicêntrico europeu, Brochard e cols. realizaram um estudo avaliando a evolução de 85 pacientes com critérios de exacerba-

### Quadro II

Passo a passo para ajuste do ventilador na VNI: Iniciando a VNI

<p>IPAP (ou PSV) - <math>10\text{cm H}_2\text{O}</math>, EPAP (PEEP) - <math>0\text{cm H}_2\text{O}</math>  <math>\text{FiO}_2</math> suficiente para manter a <math>\text{Sat O}_2 &gt; 90\%</math>  Aumentar o EPAP (PEEP) para 3 a <math>5\text{cm H}_2\text{O}</math>  Ajustar o IPAP (ou PSV) suficiente para manter um VC em torno de <math>7\text{mL/kg}</math>, FR em 25ipm.  Avaliar o conforto do paciente  Fixar a máscara. Reavaliar 15 minutos depois</p>
--

ção aguda de DPOC, internados em UTI, comparando-os com grupo controle submetidos à ventilação invasiva. A Pressão Inspiratória (IPAP) foi colocada em 20cmH<sub>2</sub>O, e a pressão expiratória em níveis atmosféricos. A VNI foi instituída pelo menos seis horas por dia, e os pacientes deixavam a VNI pelo menos duas horas por dia. A melhora da hipoxemia foi rápida, mas a correção da hipercapnia lenta. Os pacientes do grupo da VNI tiveram menor taxa de intubação (26%) do que o grupo controle (74%). Além disso, o grupo da VNI obteve menor taxa de complicação (16 versus 48%), estadia hospitalar (23 versus 35 dias) e mortalidade intra-hospitalar (9 versus 29%)(4).

- b) *Asma brônquica*: O estado de mal asmático é outra indicação para a VNI, dentro da IRA hiperclínica. A fisiopatologia do estado de mal asmático inclui obstrução ao fluxo aéreo inspiratório e expiratório nas grandes e pequenas vias, levando à insuflação pulmonar heterogênea, auto-PEEP elevado e fadiga respiratória. A patogênese envolve a inflamação da parede da via aérea, broncoconstrição e presença de muco intraluminal. Existe uma relação entre a queda progressiva do VEF1 e o trabalho respiratório (TR). Em pacientes asmáticos respirando espontaneamente, uma queda do VEF1 de 50% do valor predito é associado com aumento do TR em até 10,7 vezes (5). Pelo fato da intubação ser um procedimento invasivo que resulta em aumento de resistência e alta taxa de complicações (6,7), somente é realizada como último recurso do estado de mal asmático, quando os pacientes desenvolvem exaustão da musculatura ventilatória e complicações que ameaçam a vida, como hipotensão, arritmias, queda do nível de consciência e outras (8).

2.1.3 - *Insuficiência respiratória hipoxêmica*: A incapacidade de oxigenação resulta de uma alteração severa da relação ventilação/perfusão. As doenças pulmonares que resultam em IRA hipoxêmica apresentam redução da capacidade residual funcional (CRF) e da complacência pulmonar. Estas podem durar pouco tempo (edema pulmonar cardiogênico, atelectasia, pneumonia) e, portanto, tender a reversão ou podem ter curso mais prolongado (Síndrome de Angústia Respiratória Aguda - SARA). Apesar das clássicas indicações de intubação orotraqueal neste grupo de pa-

cientes, vários autores têm aplicado a VNI em IRA hipoxêmica de diversas causas. Antonelli e cols. estudaram 64 pacientes com IRA hipoxêmica e concluíram que a incidência de complicações infecciosas (pneumonia e sinusite) foi maior no grupo da ventilação convencional (31%) do que no grupo que usou VNI (3%). Devido à melhora da função pulmonar em ambos os grupos, expressa pelo aumento da relação PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, este autor sugere que o suporte ventilatório inicial na IRA hipoxêmica deva ser a VNI (9).

a) *Edema pulmonar cardiogênico*:

Nos pacientes com edema pulmonar cardiogênico, o trabalho respiratório aumenta devido à redução da complacência pulmonar e aumento da resistência pulmonar (edema intersticial e peribrônquico). A redução da complacência se correlaciona com as anormalidades da troca gasosa. A musculatura inspiratória necessita tornar a pressão pleural mais negativa, aumentando o trabalho respiratório, desviando mais fluxo sanguíneo para esta musculatura. A redução do débito cardíaco compromete a oferta tissular de O<sub>2</sub>, podendo gerar um ciclo vicioso.

Vários trabalhos na literatura apontam bons resultados com aplicação de VNI no paciente com edema agudo de pulmão. A aplicação de CPAP de 5cmH<sub>2</sub>O e Pressão de Suporte de 20cmH<sub>2</sub>O por máscara facial em oito pacientes com cardiomiopatia isquêmica e IRA possibilitou melhora da troca gasosa. A duração média da VNI foi em torno de cinco horas e nenhum paciente necessitou de intubação orotraqueal (10). A duração de VNI é menor neste grupo do que outras formas de IRA hipoxêmica (11). Outros trabalhos na literatura médica reforçam a resposta favorável da VNI neste grupo de pacientes (taxa de sucesso maior que 90% em evitar a intubação orotraqueal) com biPAP nasal (12,13). O único trabalho da literatura médica que compara o biPAP com o CPAP em pacientes com edema agudo de pulmão demonstra melhora mais rápida dos parâmetros ventilatórios no grupo que usou biPAP. O tempo de permanência, a mortalidade e a necessidade de ventilação mecânica foram iguais nos dois grupos. Porém, houve uma incidência de 71% de infarto agudo do miocárdio no grupo que utilizou o biPAP contra 31% no grupo do CPAP. Esta incidência elevada de infarto agudo do miocárdio ressalta a necessidade de novos estudos para avaliar a influência de modos de ventilação sobre a



hemodinâmica e taxas de infarto (14,15).

b) *Falência respiratória no pós-operatório:*

As cirurgias torácicas e do abdome superior estão associadas com redução da CRF, CVF e da  $PaO_2$ .

A utilização da VNI nestes pacientes foi inicialmente relatada por Pennock que colocou 22 pacientes em biPAP nasal. O grupo de pacientes se encontrava com hemodinâmica estável, com parâmetros iniciais do ventilador de IPAP,  $10\text{cmH}_2\text{O}$  e EPAP,  $5\text{cmH}_2\text{O}$ . Após uma hora de VNI, observou-se melhora da troca gasosa e redução da frequência respiratória. Somente quatro pacientes necessitaram de intubação orotraqueal (16). O mesmo grupo de investigadores expandiu sua experiência para um grupo de 97 pacientes, com 80% de sucesso na terapia implantada (17). Portanto, em pacientes estáveis, a utilização de VNI pode ser uma alternativa em casos de falência respiratória no pós-operatório, devendo ser considerada uma abordagem inicial neste grupo.

c) *Síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA):*

A IRA por pneumonia causada pelo *Pneumocystis carinii* persiste como causa principal de internação no CTI dentre os pacientes com SIDA. A internação no CTI deste grupo aumentou no final da década de 80, seguida de relato de melhora da sobrevida hospitalar (18). Porém, dados recentes sugerem uma reavaliação da internação no CTI dos pacientes aidéticos com IRA, devido à alta mortalidade e ao grande impacto nos custos hospitalares (19). Neste grupo de pacientes, a VNI tem mostrado resultados promissores, podendo reduzir custos da internação no CTI comparada com ventilação convencional com tubo orotraqueal.

Dois grupos de investigadores têm relatado sua experiência com VNI em aidéticos com IRA. Rabbat e cols. estudaram dezoito pacientes, cinco evoluíram para necessidade de TOT e, destes, quatro faleceram (20). Na experiência de Meduri com doze pacientes utilizando VNI, observou-se melhora da troca gasosa em dez, os quais não evoluíram para necessidade de intubação orotraqueal (21). Neste grupo de pacientes, a relação  $PaO_2/FiO_2$  aumentou de  $132 \pm 71$  para  $222 \pm 116\text{mmHg}$  na primeira hora de VNI e para  $285 \pm 80\text{mmHg}$  no intervalo de duas a seis horas seguintes. Apesar da duração da VNI ter sido um pouco mais longa ( $39 \pm 28$  horas), foi bem tolerada e somente dois pacientes apresentaram lesão

cutânea (*id.*).

d) *Pneumonia comunitária grave:*

A pneumonia comunitária grave frequentemente leva à IRA e cerca de 58 a 88% dos pacientes necessitam de suporte ventilatório. Nestes, a mortalidade é elevada, particularmente naqueles que necessitam de PEEP e  $FiO_2$  elevadas (22).

A resposta à VNI em pacientes com pneumonia não é uniforme. Em uma série de 30 pacientes com pneumonia e IRA recebendo VNI não houve diferença na resposta em pacientes com pneumonia, 10, e sem pneumonia, 20 (23). Duas séries de pacientes relatam uma alta taxa de sucesso no tratamento de pneumonia com IRA utilizando biPAP nasal (24,25). Outro grupo relatou uma taxa de falência terapêutica elevada (90%) utilizando o mesmo recurso (26).

A pneumonia levando à IRA não é uma contra-indicação para implementação da VNI se o paciente é capaz de expectorar efetivamente. Devido à falta de estudos randomizados, recomendações específicas não podem ser realizadas neste grupo de pacientes.

e) *Pacientes com doença avançada:*

O óbito por IRA é o final comum de várias doenças. Nas doenças pulmonares terminais, por exemplo DPOC severo, fibrose pulmonar idiopática e câncer de pulmão, a função respiratória deteriora a um ponto que a ventilação mecânica apenas posterga o inevitável. Porém, a falência pulmonar pode ser causada por uma condição reversível, como uma pneumonia em um paciente com câncer de pulmão e que pode ser corrigido se o paciente suportar a ventilação mecânica durante o evento agudo. A VNI é uma opção interessante para esta situação, procurando sempre avaliar cada caso individualmente (27).

f) *Suporte pós-extubação e desmame difícil:*

Técnicas que não envolvam intubação podem ser vantajosas durante o desmame do suporte ventilatório, compensando a perda do acesso direto à via aérea, enquanto a função do laringe retorna ao normal.

Vários trabalhos na literatura médica relatam os benefícios da VNIPP na falência respiratória pós-extubação, geralmente causada por fadiga muscular, obstrução de via aérea superior reversível ou hipoxemia severa. A taxa de sucesso em evitar a intubação é de 79% (8,28,29,30). Em um estudo de três pacientes que apresentaram obstrução parcial de vias aéreas superiores, a VNIPP foi

utilizada por 18 horas enquanto se utilizava adrenalina racêmica e corticosteróides (31).

A VNIPP pode também ser útil em pacientes com desmame difícil da ventilação convencional (32,33,34).

Em uma série, a VNIPP foi utilizada como modalidade de desmame em pacientes com desmame difícil. Os critérios para a instituição da ventilação consistiram de estímulo respiratório bulbar intacto com reflexo da tosse preservado, estabilidade hemodinâmica, pequena quantidade de secreção nas vias aéreas, baixa  $FiO_2$  e possibilidade de ventilar espontaneamente por quinze minutos. Vinte e dois pacientes com suporte ventilatório prolongado (média de 31, variação 2-219 dias) que falharam pelo menos em uma extubação foram conectados à VNIPP via máscara nasal. Se o paciente se encontrava traqueostomizado, o balonete era esvaziado e a cânula ocluída. Se a VNIPP fosse bem tolerada, a decanulação ocorria por volta de 36 horas. A abordagem não obteve sucesso em somente dois pacientes, ambos com fibrose pulmonar. O restante do grupo obteve alta domiciliar após 11 dias, em média; destes, 10 (60%) necessitaram de suporte ventilatório domiciliar noturno (32). Portanto, a utilização de VNIPP em pacientes com IRA pós-extubação é plenamente justificada, especialmente se a causa precipitante já tenha sido resolvida.

## Metodologia

Após seleção cuidadosa dos pacientes (Quadro III), inicia-se a VNIPP em pacientes capazes de sincronizar os esforços ventilatórios com o aparelho ou permitir a ventilação controlada com o modo VMI ou assisto-controlada. A utilização de sedativos é desnecessária na maioria dos casos, porém a utilização de 2mg de morfina pode ser útil. A VNIPP deve ser evitada em pacientes com instabilidade cardiovascular e naqueles pacientes que necessitam de proteção de via aérea (coma, traumatismo crânio-encefálico, fratura de base de crânio). A VNIPP tam-

bém deve ser evitada em pacientes com hipoxemia refratária ou ameaçadora de vida.

### 1. Ajustando a máscara

Escolher qual o tipo de máscara mais adequada é o primeiro passo. Existem diferenças entre as máscaras nasal e facial (Quadro I). A máscara nasal tem menor espaço morto (105mL), permite a fala, tosse e eliminação de secreções, enquanto que a máscara facial parece ter melhor impacto sobre as trocas gasosas. Apesar de possuir maior espaço morto (em torno de 250mL), isto não parece influenciar a troca gasosa. De acordo com Meduri, a máscara facial deve ser tentada primeiro nos casos mais graves de IRA e dispnéia. Nas formas mais brandas, a máscara nasal pode ser tentada inicialmente. A máscara deve ser transparente (para permitir a visualização de secreções) leve e dispor de um ajuste regulável para reduzir o trauma e fuga aérea. A distensão gástrica é incomum quando a pressão aplicada é inferior à 25cm  $H_2O$ . Não se recomenda a passagem rotineira de sonda nasogástrica somente pela instalação da VNIPP. Após conversar com o paciente, explicando a proposta de tratamento, ajusta-se a máscara que deve estar firme e confortável. Uma pequena fuga aérea é tolerável, desde que o VC expirado seja adequado (> 7mL /kg).

### 2. Escolhendo o modo ventilatório

A maioria dos trabalhos na literatura médica utiliza modos de ventilação com pressão limitada (PSV, PCV, VAPSV) encontrados na maioria dos ventiladores. Estes modos melhoram a eficácia da ventilação espontânea, permitindo melhor sincronismo entre o aparelho e o paciente. A PSV é um modo disparado pelo paciente o qual determina o volume corrente e a duração da inspiração. A transição para a fase expiratória se dá quando ocorre uma queda na taxa de fluxo inspiratório. A ventilação com PCV pode ser mais eficaz em pacientes com estímulo respiratório reduzido. Quando comparados à ventilação com volume controlado

Quadro III  
Critérios para seleção de pacientes para VNI

Alerta e cooperante*
Estabilidade hemodinâmica
Sem necessidade de intubação endotraqueal
Sem trauma facial agudo
Máscara bem adequada

\* DPOC em narcose por  $CO_2$  não se incluem neste critério

(VCV), os métodos com pressão limitada (PSV e PCV) minimizam a pressão de pico inspiratória e a fuga aérea. Porém, a ascensão da onda de pressão na PSV pode ser lenta quando comparamos com a VCV com fluxo alto (60Lpm, p.ex.), o que pode ser prejudicial em pacientes com demanda de fluxo alta. São necessários novos trabalhos na literatura para melhor caracterização da superioridade de um determinado modo sobre outro. É fundamental a informação do paciente sobre qual o modo de ventilação lhe é mais confortável.

### 3. Ajustando o ventilador passo a passo

A rotina a seguir é proposta por Meduri (Quadro III). Após colocar o paciente em posição adequada (45°), adapta-se manualmente a máscara, segurando-a.

Na maioria dos trabalhos da literatura médica, a VNIPP persiste até a resolução da IRA. Porém, intervalos de 5 a 15 minutos fora da VNIPP podem ser realizados para permitir a expectoração e a alimentação. As formas menos severas de IRA podem ser tratadas com períodos mais curtos.

### 4. Monitorando o paciente

A oximetria de pulso e o monitor de ECG devem ser colocados rotineiramente. Os parâmetros do ventilador devem ser ajustados de acordo com a gasometria colhida uma hora após a implantação da VNIPP. Este exame pode ser repetido com intervalos de duas a seis horas, variando de acordo com o caso. O paciente que apresenta melhora clínica e laboratorial durante a primeira hora é aquele que tem mais chance de evitar a intubação, portanto os 30 minutos iniciais são mais trabalhosos.

A presença da fisioterapia respiratória e enfermagem com conhecimento em VNIPP é essencial para o ajuste da máscara e dos parâmetros ventilatórios. A avaliação clínica é fundamental e deve ser realizada: parâmetros subjetivos como a dispnéia e conforto devem ser vigiados; estado mental, frequência respiratória e cardíaca, utilização de musculatura acessória, retenção de secreções, possibilidade de

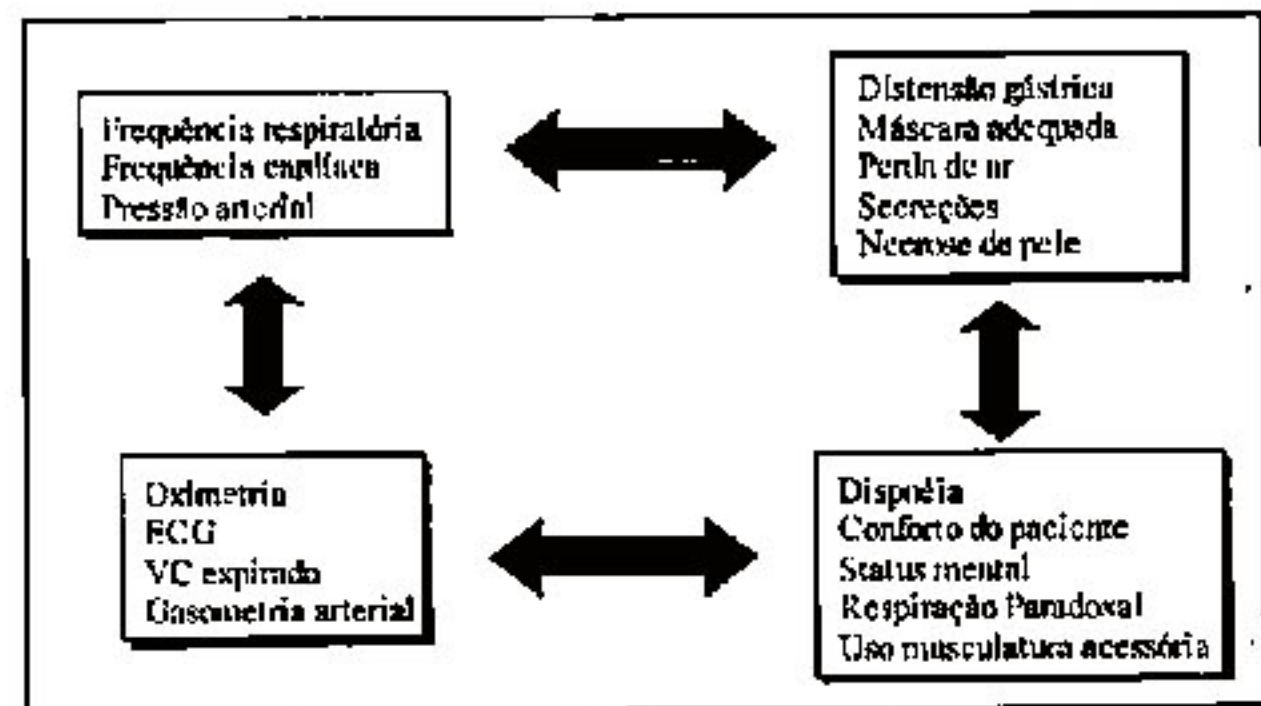


Figura 1

lesão cutânea, etc (Figura 1).

Porém, devemos saber quando interromper a VNIPP, os critérios referentes estão enumerados no Quadro IV.

### 5. Análise da evolução da VNIPP

Em pacientes com IRA hipercápnica que recebem VNIPP, a maioria dos pesquisadores ressalta que a resposta gasométrica e a necessidade de intubação orotraqueal não podem ser preditos pela gravidade da doença pulmonar de base (expressa pelo VEF1 e a gasometria de base), nem pela própria gasometria obtida antes da implementação da VNIPP. Porém, Meduri e cols. observaram uma redução da PaCO<sub>2</sub> e/ou aumento do pH após uma a duas horas de VNIPP e isto poderia predizer um sucesso da implantação do método (8,31). Este fato estaria correlacionado com uma menor duração do suporte ventilatório.

Nos pacientes com IRA hipoxêmica, os dados preditivos de boas resposta são: grau de hipoxemia no início da terapia, melhora da troca gasosa e frequência respiratória menor após a VNIPP.

### Desvantagens da ventilação não invasiva com pressão positiva

As desvantagens e complicações da VNIPP podem estar relacionadas ao sistema (correção demorada das trocas gasosas, distensão gástrica), à máscara (fuga aérea, hipoxemia transitória por

Quadro IV  
Critérios para diagnóstico de falência da VNI (Critérios para interrupção da VNI)

Incapacidade de tolerar a máscara  
Piora ou persistência da dispnéia e da troca gasosa ruim  
Instabilidade hemodinâmica  
Evidências eletrocardiográficas de isquemia miocárdica ou arritmias ventriculares  
Deterioração do estado mental.

remoção da máscara e irritação ocular) e a perda do acesso e proteção à via aérea (dificuldade de aspirar secreções).

A distensão gástrica ocorre raramente (< 2% dos casos) em pacientes que usam VNIPP ou máscara com CPAP. Isto ocorre porque a pressão no esfíncter esofágico inferior gira em torno de 20 a 30cmH<sub>2</sub>O. Assim, a utilização de pressão inspiratória abaixo de 25cmH<sub>2</sub>O é segura. A irritação ocular ou conjuntivite é relatada em 16% dos casos. Necrose facial tem incidência variável de 2 a 18% (1).

A hipoxemia pode resultar de uma retirada súbita da máscara. A utilização de monitoração com oxímetro de pulso e alarmes do ventilador são importantes para uma intervenção rápida. Porém, a remoção acidental da máscara é pouco freqüente.

## Conclusões

A VNIPP é uma técnica útil e inovadora no tratamento de pacientes selecionados com insuficiência respiratória aguda, com baixo risco, reduzindo a necessidade de intubação orotraqueal e todas as complicações da ventilação mecânica invasiva. A VNIPP pode ainda melhorar a dispnéia, o sono, parâmetros gasométricos e a qualidade de vida de pacientes com insuficiência respiratória crônica. O treinamento e a educação dos profissionais de saúde (médicos, enfermeiros e fisioterapeutas respiratórios) envolvidos nesta técnica de ventilação são cruciais para seu êxito. O conhecimento e o domínio da VNIPP amplia o horizonte de tratamento dos pacientes com insuficiência respiratória.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1-Hilberg RE, Johnson D C. Noninvasive ventilation. *NEJM* 1997; 337 (24): 1746- 1751.
2. Bunburaphong T, Imanaka H, Nishimura M et al. Performance characteristics of bilevel pressure ventilators: a lung model study. *Chest*, 1997; 111:1050-60
- 3-Elliot M, Moxhan J. Noninvasive mechanical ventilation by nasal or face mask. In: Tobin MJ, first ed. *Principles and Practise of Mechanical Ventilation*. New York: McGraw-Hill, 1994; pp.427-53.
- 4-Brochard L, Isabey D, Piquet J, et al. Reversal of adute exacerbations of chronic obstructive lung disease by inspiratory assistance with a face mask. *N Engl J Med* 1990; 323: 1523 – 1530.

- 5- MartinJG, Shore SA, Engel LA. Mechanical load and inspiratory muscle action during induced asthma. *Am Rev Res Dis* 1983; 128: 455 – 460.
- 6-Tuxen DV, Trevor JW, Scheinkestel CD, et al. Use of a measurement of pulmonary hyperinflation to control the level of mechanical ventilation in patients with acute severe asthma. *Am Rev respir Dis* 1992; 146: 1136- 1142.
- 7-Zimmerman JL, Dellinger RP, Shah NA, et al. Endotracheal intubation and mechanical ventilation in severe asthma. *Crit Care Med* 1993; 21: 1727- 1730
- 8-Meduri GU, Abou-Shala N, Fox RC, et al. Noninvasive face mask mechanical ventilation in patients with acute hypercapnic respiratory failure. *Chest* 1991; 100: 445- 454.
- 9-Antonelli M, Conti G, Rocco M et al. A comparison of noninvasive positive-pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. *NEJM* 1998;339:429-35
- 10-Rusterholtz T, Kempf J, Berton C, et al. Efficacy of facial mask pressure support system use in acute cardiogenic pulmonary edema: A descriptive study. *Am J Resp Crit Care Med* 151: A422.
- 11- Meduri GU, Turner RE, Abou-Shala N, et al. Noninvasive positive pressure ventilation via face mask: First-line intervention in patients with acute hypercapnic and hypoxemic respiratory failure. *Chest* 1996; 109: 179-193.
- 12-Lappinsky SE, Mout DB, Mackey D, et al. Management of acute respiratory failure due to pulmonary edema with nasal positive- pressure support. *Chest* 1994; 105: 229- 231.
- 13-Ward WL, Pennock BE, Kaplan PD, et al. BIPAP ventilatory support in the emergency room (ER) as an adjunct to Therapy for acute left ventricular failure. *Am J Resp Crit Care Med* 1995; 151: A426.
- 14-Meyer EC, Lorenzi G., Schettino G., Carvalho CRR. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo* 1998,3:420-7
- 15-Metha S, Jay GD, Woolard RH, et al. Randomized, prospective trial of bilevel versus continuous positive airway pressure in acute pulmonary edema. *Crit Care Med* 1997; 25: 620-8.
- 16-Pennock BE, Kaplan PD, Carlin BW, et al. Pressure-support ventilation with a simplified ventilatory support system administered with a nasal mask in patients with respiratory failure. *Chest* 1991; 100: 1371- 1376.
- 17-Pennock BE, Crawshaw L, Kaplan PD. Noninvasive mask ventilation for acute respiratory failure. *Chest* 1994; 105: 441- 444.
- 18-Friedman Y, Franklin C, Rackow EC, et al. Improve survival in patients with ARDS, *Pneumocystis carinii* pneumonia, and severe respiratory failure. *Chest* 1989; 96: 862-866.
- 19-Watcher RM, Luce JM, Safran S, et al. Cost and outcome of intensive care for patients with AIDS, *Pneumocystis*

- carinii* pneumonia, and severe respiratory failure. JAMA 1995; 273: 230- 235.
- 20-Rabbat A, Leleu G, Bekka F, et al. Noninvasive ventilation in HIV patients with severe *Pneumocystis carinii* pneumonia. Am J Resp Crit Care Med 1995; 151: 427.
- 21-Meduri GU, Cook TR, Turner RE, Cohen M; Leeper KV. Chest 1996;110:767-74
- 22-Leeper KV, Torres A. Community- acquired pneumonia in the intensive care unit. Clin Chest Med 1995; 16: 155-172.
- 23-Benhemou D, Girault C, Faure C, et al. Nasal mask ventilation in acute respiratory failure. Experience in elderly patients. Chest 1992; 102: 912- 917.
- 24- Confalonieri M, Aiolfi S, Scacartabellati A, et al. Use of noninvasive positive pressure ventilation in severe community-acquired pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151: A424.
- 25-Pollack CV, Fleish KB, Dowsey K. Treatment of acute bronchospasm with  $\beta$ - adrenergic agonist aerosols delivered by a bilevel positive airway pressure circuit. Ann Emerg Med 1995; 26: 552- 557.
- 26-Wysocki M, Tric L, Wolff MA, et al. Noninvasive pressure support ventilation in patients with acute respiratory failure. Chest 1993; 103: 907- 913.
- 27-Freichels TA. Use of noninvasive positive pressure ventilation in terminal respiratory insufficiency Am J Crit Care 1994; 3: 5-9.
- 28-Chiang AA, Lee CK. Use of nasal mask BIPAP in patients with respiratory distress after extubation. Chest 1993; 104: 135S.
- 29-Gregoretti C, Burbi L, Bernardino M, et al. Noninvasive mask ventilation in trauma patients. Am Ver Respir Dis 1992; 145: A75.
- 30-Maldonado AO, Cevalos S, Elizalde J, et al. Unplanned extubation: Is there a role for mechanical ventilation? Chest 1995; 108: 186S.
- 31-Meduri GU. Noninvasive positive-pressure ventilation in patients with acute respiratory failure. Clin Chest Med 1996; 17 (3): 513- 553.
- 32-Udwadia ZF, Santis GK, Steven MH, et al. Nasal ventilation to facilitate weaning in patients with chronic respiratory insufficiency. Thorax 1992; 47: 715-718.
- 33-Scherzer HH, Apprusezze N. Bi- level nasal positive-pressure ventilation for acute respiratory failure. Chest 1993; 104: 135S.
- 34-Restrck LJ, Scott AD, Ward EM, et al. Nasal intermittent positive-pressure ventilation in weaning intubated patients with chronic respiratory disease from assisted intermittent, positive- pressure ventilation. Respir Med 1993; 87:199- 204.
- 35- Marini JJ, Ravenscraft SA. Mean airway pressure: Physiologic determinants and measurements. Crit Care Med 1992; 20: 1461- 1472.



## Plumbagem extraperiostal com esferas de "Lucite Ball"

Relatos de três casos singulares

Beltrão Paiva Castello Branco (1),  
Radamés Vieira Diniz (2), Gerlânia Simplício Souza (3),  
Jéferson Queiroz Carneiro (4), Fernando Antônio Carvalho (5),  
Caio César Henrique de Siqueira (6)

### RESUMO

Os autores analisam três casos de Plumbagem Extraperiostal com Esferas de "Lucite Ball" (PEELB) que foram submetidos à colapsoterapia antituberculose em 1955, 1951 e 1954, respectivamente, como tratamento de lesões cavitárias apicais tuberculosas pela técnica da colapsoterapia pulmonar, sendo que um dos pacientes em tela foi reoperado em 1982, quando foi submetido a uma toracoplastia devido a formação de uma fístula broncopleurocutânea, fuga de uma das esferas e de um empiema pleural subjacentes. Enfatizam os aspectos clínicos, operatórios e as técnicas cirúrgicas empregadas na PEELB.

### ABSTRACT

Three cases of Plombage Extraperiostal with Sphere of Lucite Ball (PEELB) were analysed. These patients were submitted to antituberculosis pulmonary colapsotherapy in 1955, 1951 e 1954 respectively as a treatment of choice to tuberculosis cavity, before chemotherapy. One was reoperated in 1982 and submitted to toracoplasty because of formation of bronchopleuric cutaneous fistulae, escape of one sphere and subjacent pleural empyem. We emphasis the clinical, radiological and surgical aspects used in PEELB.

**Palavras-chaves:** Plumbagem Extraperiostal com "Esferas de Lucite Ball" (PEELB); técnica operatória; forma de colapsoterapia pulmonar.

**Key-words:** Plombage Extraperiostal with Spheres of "Lucite Ball" (PEELB); surgical technique; form of pulmonary colapsotherapy.

Trabalho realizado no Hospital Universitário Lauro Wanderley (HULW) da Universidade Federal da Paraíba.

1. Professor Adjunto do Departamento de Promoção da Saúde – CCS/UFPB e do Departamento de Medicina Interna do CCS/UFPB
2. Médico Residente em Clínica Médica do Departamento de Medicina Interna do CCS/UFPB
3. Médica Residente em Clínica Médica do Departamento de Medicina Interna do CCS/UFPB
4. Médico Residente em Clínica Médica do Departamento de Medicina Interna do CCS/UFPB
5. Professor Adjunto do Departamento de Cirurgia do CCS/UFPB
6. Médico Cardiologista do HULW/UFPB

Agradecimento: ao professor Genival Veloso de França pela revisão do manuscrito deste texto.

Artigo recebido para publicação no dia 07/11/1998 e aceito para publicação no dia 14/12/1999, após revisão.

## Introdução

O colapso cirúrgico foi a tônica da luta antituberculose antes do advento da quimioterapia específica, e seu uso rotineiro estendeu-se até a década de 1950, apesar dos ensaios terapêuticos com sulfato de estreptomicina, descoberta por Waskman (1) em 1946. Atualmente alguns centros ainda realizam o colapso cirúrgico do pulmão, em casos selecionados.

Os meios disponíveis até então atuavam não sobre o bacilo da tuberculose, mas tão somente, no hospedeiro, na tentativa de favorecer o desenvolvimento do mecanismo natural de defesa, onde o sistema imunitário fosse capaz de pelo menos, impedir a proliferação bacilar quando não pudesse exterminar a bactéria (2).

No trabalho em tela, após observações de três casos remanescentes de tal era e aqui descritos, teve-se o propósito de alertar o médico residente, o médico especialista, o pneumologista, os radiologistas e médicos de especialidades não afins do âmbito da pneumologia e, em particular, os recém-formados e "generalistas", para a possibilidade de se defrontarem com pacientes que foram tratados no passado e quando esse fato ocorrer, não passar despercebido na elucidação diagnóstica. Por outro lado, algumas complicações tardias, como em um dos casos presentes, podem resultar na necessidade de tratamento corretivo adequado, e o profissional médico acompanhante saber orientar o ingresso de um especialista.

## Apresentação dos Pacientes

**Caso 1:** NPR, masculino, branco, reg. nº 2026, 31 anos, funcionário público federal, natural de Patos-PB e residente em João Pessoa-PB. Admitido em 1950 no Hospital Sanatório Clementino Fraga (JP), com pesquisa do bacilo álcool-ácido-resistente negativa e radiografia convencional do tórax evidenciando lesões com menos de 3cm de diâmetro e sem nenhum caráter de insuflação cavitária pulmonar, com o hemitórax contralateral sem lesões cicatríciais e ou em atividade, sendo considerado então como de boa indicação para realização da "PEELB", uma vez que a lesão evidenciava uma forma de tuberculose cavitária de cura estabilizada, com halo de opacificação delgado e com tendência à fibrose e retração pulmonar evidentes. Na alternativa de um pneumotórax hemostático e ou uma toracoplastia mutilante, resolveu-se optar, clínica, radiológica e funcionalmen-

te, por uma "PEELB" que foi realizada em outubro de 1955. O doente evoluiu sem complicações no pré-operatório, intra-operatório e pós-operatório imediato e tardio e, após dois meses, a baciloscopia direta de escarro se revelou negativa, bem como em todo seu segmento no Ambulatório de Tisiologia e Pneumologia da antiga Faculdade de Medicina da UFPB, por um período de dezoito meses após o tratamento preconizado.

Em setembro de 1982, o enfermo em tela foi realizar um "check-up" de rotina em Campina Grande-PB, uma vez que se queixava de uma dor ventilatório-dependente, localizada a dois terços superiores do hemitórax direito. Com o objetivo de ser melhor avaliado, realizou exames complementares acurados, cujo consenso o rotulou como portador de "reliquat" grosseiro de tuberculose curada e bronquiectasia sacular infectada no lobo superior direito, mesmo tendo o paciente afirmado peremptoriamente o seu passado cirúrgico de "PEELB".

Nessa ocasião, resolveu-se instituir um protocolo cirúrgico cuja resultante maior seria uma biópsia transpulmonar com agulha fina ao nível do lobo superior direito guiado por ultrasonografia, local onde possivelmente uma das esferas de "Lucite Ball" havia se projetado, por fuga, simulando uma nodulação. O ato cirúrgico resultou na formação de uma fístula broncopleurocutânea associada a extenso empiema pleural, com crescimento secundário de *Pseudomonas aeruginosa*. A complicação foi conduzida com associação antibiótica (cefalosporina + aminoglicosídeo) mais instalação de solução de kanamicina por um período não inferior a 28 dias. Contudo, a infecção permanecia rebelde e a fístula revelava oscilações com grande débito.

Avaliado conjuntamente pelo Serviço de Cirurgia do Tórax do Hospital Universitário Lauro Wanderley (HULW), procurou-se realizar exames complementares mais sofisticados: gasometria arterial, espirografia convencional, cintigrafia pulmonar perfusional, cultura com antibiograma para germes plogênicos e anaeróbios, perfil hematológico, perfil bioquímico e tomografia linear do tórax, cujos resultados revelaram variáveis ainda dentro de uma futura etapa cirúrgica, embora estivesse evidenciada uma insuficiência ventilatória restritiva moderada que, quantitativamente entretanto, não contraindicava uma cirurgia torácica de maior porte e agressiva. Submeteu-se o enfermo paciente a uma toracoplastia corretiva para a

obliteração da cavidade empiemática e da fístula broncopleurocutânea, além da retirada, conseqüente, das esferas de "Lucite Ball", conduta vista como a única viável para solução de tão grave complicação broncopulmonar. Em 11/12/1982, o paciente submeteu-se a um exame clínico, radiológico e funcional, como rotina pós-operatória, o qual mostrou limpeza global da área infectada com cicatrização do processo fistuloso e uma insuficiência ventilatória restritiva moderada. Atualmente, encontra-se em regime de seguimento no ambulatório do HULW-UFPB, comparecendo regularmente ou em qualquer intercorrência clínica, caso surjam distúrbios radiológico e funcional que venham a por em risco a sua vida.

**Caso 2:** EM, masculino, branco, registro nº 1056, 35 anos, bancário, natural de Petrópolis-RJ e residente em João Pessoa-PB. Admitido no Sanatório Alcides Carneiro (HSAC), Petrópolis, em 1953, com quadro clínico sugestivo de TBC pulmonar cavitária, onde realizou baciloscopia direta de escarro e radiografia do tórax, cujos resultados demonstraram BAAR negativo em três amostras consecutivas e radiografia do tórax convencional, evidenciando lesão de menos de 2cm de diâmetro sem nenhum caráter de insuflação cavitária com o pulmão contralateral indene. Após uma reavaliação e um consenso com o cirurgião torácico, Dr. João Manoel de Castro e os tisiopneumologistas Prof. Benigno Girão Barroso e José Gabriel da Silva, o paciente em tela foi considerado como de boa indicação para realização da "PEELB", já que a lesão mostrava uma forma de tuberculose estabilizada com cavitação de halo fino, tendência à fibrose e retração pulmonar evidentes. Descartou-se, na ocasião, sob a óptica pulmonar como uma formação cavitária tuberculosa de cura incerta. Na alternativa de uma colapsoterapia gasosa, uma frenicectomia, lobectomia, toracoplastia, pneumoperitônio ou caveinostomia, resolveu-se optar, após exame clínico, radiológico, funcional e gasométrico, por uma "PEELB" que foi realizada em abril de 1951. O doente evoluiu sem complicações no pré-operatório, intra-operatório e pós-operatório imediato e tardio e, após uma permanência de um mês e vinte e cinco dias no HSAC recebeu alta para seguimento em regime ambulatorial. O supracitado paciente transferiu-se como funcionário do Banco do Brasil de Petrópolis para João Pessoa em 1978.

#### Documentação do Paciente - Caso 1

Figura 1

Radiografia do tórax em pósterio-anterior evidenciando as "Esferas de Lucite" infectadas ao nível do lobo direito, 27 anos após a cirurgia para colapso pulmonar pela PEELB.



Figura 2

Radiograma do tórax em perfil direito corroborando o radiograma em pósterio-anterior.





**Figura 3**

*Caso 1: Fotografia das "Esferas de Lucite" após toracoplastia corretiva, para sanar empiema pleural e fistula pleurobroncocutanêa.*



Admitido no Ambulatório do HSLW-UFPB, informou ter realizado cirurgia torácica pela técnica de "PEELB". Nessa ocasião, realizou-se radiografia do tórax, baciloscopia direta do escarro (duas amostras) e demais exames no âmbito da pneumologia clínica, sendo acompanhado ambulatorialmente até a presente data. Nesse seguimento, com o propósito de realizar-se uma avaliação clínica, radiológica, funcional, gasométrica e cardiológica com mais acurácia, cujo objetivo maior seria avaliar as

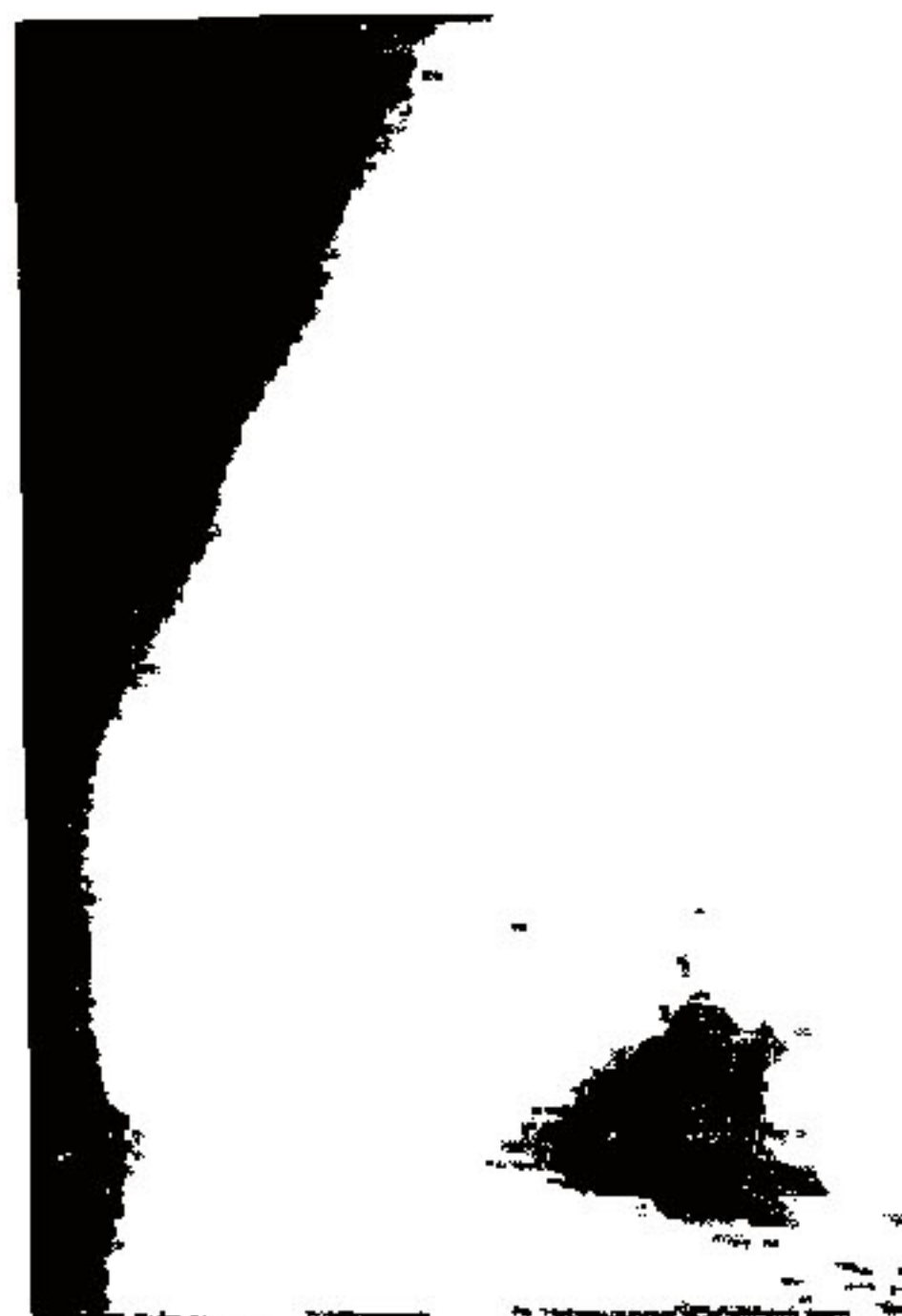
**Figura 4**

*Caso 1: Controle de radiograma do tórax em pósterio-anterior demonstrando resultado final da toracoplastia, obliteração completa da cavidade empiemática e cura da fistula pleurobroncocutanêa, com conseqüente retirada das "Esferas de Lucite".*



**Figura 5**

*Caso 1: Controle de radiograma do tórax em lateral direita corroborando o achado do radiograma em pósterio-anterior, após toracoplastia corretiva.*



conseqüências oriundas daquele procedimento cirúrgico a longo prazo. Os resultados dos exames mencionados acima demonstraram uma satisfatória condição cardiorrespiratória, conquanto evidenciasse uma insuficiência ventilatória restritiva moderada sem hipoxemia ou hipercapnia tonometrada pela gasometria, exames funcionais que eram corroborados pela cintigrafia pulmonar perfusional. O perfil hematológico e bioquímico refletia, tão somente uma infecção respiratória arrastada em compensação.

Em 11/08/1998, o paciente, que se encontrava em regime de "follow-up" acompanhado por esta equipe, compareceu ao HULW-UFPB sem quaisquer intercorrências decorrentes da cirurgia realizada ou devido a processos infecciosos por agentes bacterianos ou oportunistas. Atualmente, encontra-se assintomático, embora apresente-se com limitações de ordem espirográfica para realização de atividades laborativas de maior porte.

**Caso 3:** FFF, feminino, branca, 36 anos, reg. nº 1055, doméstica, natural de Nova Friburgo-RJ, procedente de Sousa-PB. Foi admitida em 1952, no Hospital Sanatório de Correias (Petrópolis-RJ), com comemorativos clínicos de tuberculose pulmonar em atividade. Nessa ocasião, diagnosticou-se tu-

berculose pulmonar presuntivamente, cujos exames, baciloscopia direta do escarro e radiografia convencional do tórax com pósterio-anterior (PA) e perfil direito (PD), revelaram BAAR negativo em três amostras consecutivas e ao exame radiográfico do tórax, presença de lesão cavitária com menos de 2cm de diâmetro e sem nenhum caráter de hiperinsuflação cavitária pulmonar, sendo considerada, então, como de boa indicação para realização de "PEELB", uma vez que a lesão cavitada mostrava uma forma de tuberculose estabilizada, com tendência à fibrose e o outro hemitórax mostrava-se sem nenhuma evidência de lesões em atividade e ou de cura indeterminada. Na alternativa de uma colapsoterapia gasosa, lobectomia, frenicectomia, cavernostomia e/ou toracoplastia, a equipe médica comandada pelo Dr. João de Castro, com larga experiência em cirurgia torácica reparadora e/ou curativa, resolveu optar pela realização de um procedimento cirúrgico que fazia com maior frequência, a "PEELB". Clínica, radiológica e funcionalmente, a enferma em tela encontrava-se apta, sendo realizada a cirurgia proposta em 1954. No pré-operatório, intra-operatório e pós-operatório, FFF evoluiu sem complicações, recebendo alta após dois meses de internação no Hospital Sanatório de Correias (HSC) com baciloscopias diretas no escarro negativas e cultura para BK negativa durante seu acompanhamento no Ambulatório de Pneumologia e Tisiologia do HSC, num período de dezoito meses.

Em outubro de 1991, compareceu ao Ambulatório de Tisiologia e Pneumologia do HULW-UFPB, com o diagnóstico de pneumonia. Ao exame físico, foi detectado o passado de cirurgia torácica-PEELB. Tratando-se de um caso de apresentação singular, a paciente foi avaliada com precisão clínica, radiológica e através de tomografia linear do tórax, bem como espirografia e gasometria arterial, cujos resultados demonstraram uma insuficiência ventilatória restritiva moderada associada à discreta hipoxemia sem hipercapnia.

Em 06/12/1991, optou-se por um seguimento clínico, radiológico, gasométrico e espirográfico a cada nove meses, em regime ambulatorial no HULW-UFPB, com o objetivo de identificar, prevenir e tratar quaisquer intercorrências devido a doenças subjacentes, que porventura viessem agravar sua seqüela de base (PEELB), pneumonite por gotejamento pós-nasal por exemplo.

Atualmente (setembro de 1998), encontra-se em regime de seguimento no HULW-UFPB, com-

parecendo regularmente ou em qualquer intercorrência, caso surjam distúrbios clínico-radiológicos que venham a pôr em risco sua vida.

## Comentários

A colapsoterapia pulmonar como forma de tratamento da tuberculose, teve berço no ano de 1821, após observação do médico inglês Carson (2,3) e col., praticando o pneumotórax artificial em animais de laboratório. Através dele, procurava-se dar repouso ao pulmão doente e, numa etapa seguinte, a cura das lesões nele existentes. No entanto, até o final do século passado, as indicações dos métodos colapsoterápicos eram bastante limitadas.

Eminentes pesquisadores se destacaram no campo e foram bem sucedidos, a exemplo de Brunner (4,5), que obteve incidência favorável em 91% dos seus pacientes. A literatura médica lega tributos às pessoas de Sauerbruch (6), considerada o mito da tisiocirurgia na aurora desse século, Bauer, Forlanini, Jacobeus, Eduard Wilde, Groere, Willis (7) e outros que jamais deverão ser esquecidos.

As técnicas da colapsoterapia se difundiram mundo afora e nelas se destacaram as intervenções ao nível do nervo frênico (frenicectomia), o pneumotórax intrapleural e extrapleural, a pneumólise intrapleural, as toracoplastias e a plumbagem extraperiosteal.

À plumbagem extraperiosteal criada por Bauer (4,5), foi, após modificações de Wilson (8), em 1948, pela introdução das bolas de lucite, o tipo de colapsoterapia que ascendeu ao primeiro plano como indicação na cirurgia da tuberculose. A técnica suplantara todas as outras devido aos inconvenientes de ordem estética, fisiológica e psíquica que elas apresentavam, pois com a "PEELB" conservava-se ao máximo o arcabouço ósseo não deixando deformidades, além do desconforto da respiração paradoxal e do "ar pendular", ocorrido no pós-operatório quando os pacientes eram submetidos a outras técnicas. A realização do pneumotórax por exemplo, refletia decisivamente no desempenho da função pulmonar, diminuindo a função respiratória, desenvolvendo uma síndrome de insuficiência respiratória restritiva conforme comenta Dressler, Gaensler e Estrieder (9,10).

Lucite era a marca registrada do material plástico conhecida como metacrilato de metil. É

uma substância clara, sólida, que amolece a uma temperatura de 115°, facilmente moldadas nas formas desejadas, é leve e muito resistente às pressões. Não é deteriorada por ácidos ou álcalis fracos e o que é muito importante, absorve uma quantidade significativa de água. Nas cirurgias colpasoterápicas de plumbagem, um outro material usado era uma lâmina de polietileno que servia para envolver as bolas de "lucite" e que não provocava nenhuma reação adversa quando introduzida no organismo (11,12).

A esterilização, do que dependia em grande parte o sucesso da técnica, obtinha-se imergindo o material em solução de 1:1000 de zefiram, onde permaneci por um período não inferior a 18 horas.

As esferas de "lucite" apresentavam o diâmetro de uma polegada e um quarto, porquanto els tinham menos facilidades de atravessar os arcos costais de indivíduos de maior porte. Seu fabrico tinha uma finalidade determinada para uso cirúrgico, uma vez que essas esferas eram estéreis no seu interior. Compunham-se de duas semiesferas, afastando assim o perigo de uma contaminação no caso de eventual infiltração de líquido no interior.

A técnica determinava um colapso pulmonar lateral e apical, sendo esse último em maior proporção e consideravam-se duas indicações para as formas de TBC estabilizadas, com tendência à fibrose e retração, com cavidades pequenas não maiores que 3cm de diâmetro e sem caráter de insuflação. As lesões parenquimatosas poderiam ser uni ou bilaterais. A manutenção da posição do mediastino após ressecções pulmonares sobretudo a pneumonectomia era outra ótima indicação para "PEELB".

No ato cirúrgico devia-se saber que o colapso era sempre o mais posterior possível pois a lesão tuberculosa, via de regra, situava-se nos segmentos apical e posterior do lobo superior (5,13,14).

Com a exposição do gradil costal, o denteado e demais músculos eram desinseridos ao nível da primeira e segunda costelas e estas eram liberadas com conservação do periosteio. Seccionava-se a musculatura intercostal deixando-se preso o arcabouço, o músculo periosteal e os vasos intercostais que eram conservados com maior cuidado.

O ápice do pulmão era rebatido pela desinserção do periosteio e incisão intercostal no bordo inferior e posterior da primeira costela e posteriormente fazia-se um pequeno deslocamento apical até a visualização do plexo e da artéria subclávia, sendo tamponada essa goteira.

Através da porção intervertebral o espaço era alargado com afastador, estando já preparado o local para o colapso, onde era colocada a lâmina de polietileno, essa dimensionando 35cm x 35cm e nelas as "Bolas de Lucite" até a primeira costela.

Costumava-se introduzir, também, estreptomina e penicilina. No final o cirurgião cortava o excesso de polietileno e o fechava com dois a três pontos de fio de algodão como se fosse a boca de um saco comum e em seguida a ferida torácica.

No pós-operatório imediato procedia-se, então, uma punção por via axiliar alta, retirando de 200 a 300ml de exsudato sanguinolento que se acumulava ao redor do "Saco de Plumagem", e que fazia com que desaparecesse a hipertemia, a saliência externa e em alguns casos uma certa sensação de compressão acusada pelo paciente. Uma vez esterelizada a zona de colapso pela evaporação do líquido, ela permanecia imutável em todo pós-operatório tardio (9,12).

## Conclusões

Esses casos nos afiguram de extraordinário interesse crítico evolutivo pois apesar do espaço que antigamente abrigou as "esferas de Lucite" cheias de exsudato, o tempo comprovou muito pouco provável uma contaminação por infecção tuberculosa partindo da cavidade pré-formada.

Segundo informações colhidas no Hospital Sanatório Clementino Fraga (JP), Sanatório Alcides Carneiro (RJ) e Sanatório de Correias (RJ), através de estudos dos pontuários, outros pacientes foram operados na década de 50 tendo sido a "PEELB" sem nenhuma complicação no pré-operatório, intra-operatório e pós-operatório, uma vez que a "PEELB" nada mais era que um método conservador de colapso cirúrgico do pulmão. A maior contribuição da "PEELB" à cirurgia torácica foi, sem dúvida alguma, sua eficiência em relação a outras técnicas operatórias do tórax, consideradas invasivas e deformantes, principalmente a toracoplastia (Sauerbruch e Bauer) mutilante e o colapso gasoso hemostático. Tais cirurgias curavam os enfermos, mas produzia uma deformidade que, mesmo atenuada, era sempre visível determinando inconvenientes de ordem estética, psíquica e cardiorrespiratória.

A colapsoterapia pulmonar por meio da plumbagem extraperiosteal é, ainda hoje, um procedimento realizado em casos selecionados, utilizando como *plombe*, bolas de pingue-pongue.

A efetividade dessa cirurgia assume um percentual de 100% com relação à parada do sangramento pulmonar, nos casos de hemoptise maciça, e sua letalidade operatória oscila na ordem de 30% segundo os trabalhos de Marsico e cols. (15).

Os casos aqui expostos, bem estudados e documentados do ponto de vista clínico, radiológico e laboratorial, também constando de dados espirográficos, gasométricos e contigráficos bastante "floridos", serviu-nos de alento para esta publicação de três casos tão singulares nos tempos atuais.

### Referências Bibliográficas

- 1-\_\_\_\_\_. Cirurgia da tuberculose pulmonar. Bol Acad Nac Med 1967 jan; separata.
- 2-Meyer L e col. Le pneumothorax extraperioste, Premiers cas et perspectives d'avenir. Rev Tuberculosis 1947; 11:381.
- 3-\_\_\_\_\_. Une année de pratiques des plombage au resine acrylique. Rev Tuberculosis 1940;11:625.
- 4-Adaie GC e cols. Late results in treatment of pulmonary tuberculosis by thoracoplasty. J Thor Surg 1952; 23:92.
- 5-Alexander J. Collapse therapy of pulmonary tuberculosis. Springfield: Ed. Charles, 1937.
- 6-Sauerbruch F. Cirurgia del tórax. Barcelona: Ed. Editorial Labor SA, 1926.
- 7-Teixeira J. Possibilidade e limitações da operação de Jacobeus. Med Cir Far 1947;139:1-5.
- 9-Dressler e cols. Pulmonary function studies and after extrapleural pneumonolysis with plombage. J Thor Surg 1950; 19: 938.
- 10-Gaensler EA e cols. The role of pulmonary insufficiency in mortality and invalidism following surgery of pulmonary tuberculosis. J Thor Surg 1955; 29: 163-187.
- 11-Herizog P e cols. A propos de la thoracoplastie et du plombage aux résines acryliques. Rev de la Tuberc 1952; 16: 701.
- 12-Walkup H e col. Reference methyl methacrylate plombage. Review of 26 cases. Dis Chest 1949; 16: 456.
- 13-Bailey GP. Experimental pneumonolysis in pulmonary tuberculosis. J Thor Surg 1942; 22: 336.
- 14-Goldman A. Primary extrafacial lucite plombage for pulmonary tuberculosis. Rev Panam de Med Y Cir 1949; 11: 156.
- 15-Marsico G A e col. Plumbagem Extraperiostal. Instituto de Tisiologia e Pneumologia da Universidade do Rio de Janeiro, RJ. XXIX Congresso Brasileiro de Pneumologia e Tisiologia, Rio de Janeiro 1998.



## Tuberculose em um hospital geral

Aspectos clínico-laboratoriais, epidemiológicos e terapêuticos

Beltrão Paiva Castello Branco (1),  
Antônio Carlos Alassia Drebes (2),  
Luciana de Sá Quirino (3)

### RESUMO

São analisados, retrospectivamente, os casos de tuberculosos identificados durante sua admissão em hospital geral, no interregno de 1987 a 1997, num total de 1938 pacientes, todos previamente não diagnosticados como tuberculosos e que foram admitidos com ou sem história diagnóstica. Foram revisados os seguintes aspectos: forma de apresentação clínica, radiográfica, laboratorial, anatomopatológica, presunção diagnóstica na admissão, doenças concomitantes, com provável depressão imunológica e evolução terapêutica. Conclui-se pela importante participação do Hospital Geral na identificação de casos novos de tuberculose, principalmente formas infectantes (que constituíram 1481, 76,40% da série); pela importante proporção de pacientes com doenças graves concomitantes, síndrome da imunodeficiência adquirida, diabetes grave, insuficiência renal crônica e alcoolismo severo; bacilo multidroga resistente e pelo grau de suspeição clínica que redundou em aceitável lapso entre admissão ou internação e tratamento dos casos bacilíferos, sem retardos que poderiam levar à transmissão intradomiciliar do bacilo da tuberculose.

### ABSTRACT

Retrospectively are analysed the cases of tuberculosis that were identified during admission in a General Hospital, from 1987 to 1997, coming down to 1938 patients, previously not diagnosis as tuberculosis and were admitted with ou without diagnosis history. These aspects were revised type of clinical manifestation, radiology and laboratorial presentation, clinical pathology, diagnostic suspicion at the admission, concomitant diseases, with probably immunologic depresion and therapeutic evolution. It follows that the General Hospital had important role in the identification of new cases of tuberculosis, principlaly acquired immunedeficiency syndrom, diabetes, chronic renl insuficiency, alcoholism, multidrug resistance rod and by degree of clinical suspicion that result in admissible lack between admission or hospitalization and treatment of people with active tuberculosis, without delay that would favour infection to household contact and others.

**Palavras-chaves:** Tuberculose; Tratamento da tuberculose; Regularidade no tratamento da tuberculose.  
**Key-words:** Tuberculosis; Treatment of tuberculosis; Regularity in the treatment of tuberculosis.

Trabalho desenvolvido no serviço de Pneumologia e Tisiologia do HULW/UFPA.

1. Prof. adjunto de pneumologia do departamento de promoção da saúde CCS/UFPA; Mestre em Pneumologia pela UFF.
2. Médico residente em Clínica Médica do HULW/UFPA.
3. Graduanda do curso de Medicina Campus I - UFPA.

Síglas: TC: Tomografia Computadorizada; EPO: Exame do Fundo do Olho; USG: Ultra-sonografia.

Agradecimentos: A Deus, nosso eterno orientador. Ao Dr. Givaldo Melquades Medeiros, pela revisão e correção. Ao Dr. Jefferson Queiroz Carneiro, pela arte final. Ao analista de sistemas, Fabiano Cavalcanti Fernandes, pelo assessoramento na parte estatística.

Artigo recebido para publicação no dia 07/11/1998 e aceito no dia 15/01/1999, após revisão.

*"O problema atual não consiste em descobrir novos regimes terapêuticos ou novos fármacos antituberculosos e sim aplicar com êxito os conhecidos".*

Wallace Fox

## Introdução

Apesar de todo o desenvolvimento tecnológico e de todo o arsenal terapêutico disponível, a tuberculose continua sendo um grave problema de saúde pública no Brasil, assim como em outros países. Os avanços do conhecimento e da tecnologia disponíveis para seu controle não têm sido suficientes, em especial nos países em desenvolvimento, para coibir a sua mortalidade de forma significativa.

Os bolsões de pobreza, a epidemia do vírus da imunodeficiência adquirida e o sucateamento dos serviços de saúde dificultam o seu controle no nosso meio.

Embora o Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT) tenha sempre buscado atingir a totalidade das populações supra-nominadas com ações permanentes, hierarquizadas e padronizadas, infelizmente, na prática, não conseguiu atingir seus objetivos.

A recente declaração da Organização Mundial de Saúde (OMS) colocando a tuberculose em "estado de urgência" em todo mundo, sobretudo diante de cepas resistentes aos fármacos usuais, devido aos tratamentos inadequados ou incompletos; impõe o aprimoramento das práticas que vêm sendo utilizadas, o que foi alcançado até agora.

Nesse sentido é necessário atingir-se algumas metas operacionais.

O Brasil elaborou um plano emergencial para o controle da tuberculose objetivando que: cem por cento dos municípios tenham ações de diagnóstico e tratamento da tuberculose, oitenta e cinco por cento de saúde desenvolvam essas ações, noventa por cento dos casos existentes sejam diagnosticados e que oitenta e cinco por cento dos casos sejam curados.

A OMS advertia, em relatório de 1994, sobre as condições de combate à tuberculose, citando as pesquisas do Banco Mundial em que essa doença aparece como a principal causa de morte em adultos, apesar de poder ser combatida e curada com uma das intervenções de melhor relação custo benefício (1,2,3).

Modernamente, vem-se pesquisando métodos sorológicos no diagnóstico da tuberculose, não fazendo parte deste trabalho, mas que merecem, entretanto, significativa relevância. Tanto podem basear-se na detecção de anticorpos contra o bacilo (Elisa), como na de antígenos bacterianos (contraimuno eletroforese, aglutinação, látex, Elisa e radioimunoensaio). A hibridização do DNA (sondas de DNA) é um método de alta sensibilidade que permite o diagnóstico etiológico em tempo muito rápido. A caracterização de estirpes de *M. Tuberculosis* também vem sendo estudada em alguns centros avançados, onde estão progredindo nesse sentido. O método mais usado para identificar a linhagem do bacilo de Koch, até o momento, consiste na clivagem do DNA total do bacilo e na separação dos fragmentos por eletroforese em gel, o que produz padrão em faixa após a coloração pelo brometo de etídio. Entretanto muito ainda resta para ser desenvolvido na área do diagnóstico sorológico e imunológico, a fim de torná-los rotineiros. Além disso, eles devem ainda ser barateados, para que possam ser usados onde são mais necessários, ou seja, onde há muitos casos de tuberculose, cujas condições econômicas não são boas (4,5,6,7,8,9).

Acreditamos ainda que a doença deve ser analisada sob outros prismas, levando-se em consideração todo o contexto social onde se originam os pacientes tuberculosos, onde se curam ou morrem.

A tuberculose tem grande reflexo no nosso meio, onde se identificou um grande número de pacientes bacilíferos e casos emergentes de tuberculose multidrogarresistente. Sendo o Hospital Universitário Lauro Wanderley um dos centros de referência como hospital geral em nosso Estado, possibilitou-nos uma avaliação abrangente da doença.

## Pacientes casuísticas e métodos

Foram selecionados e avaliados de forma retrospectiva 1.938 pacientes portadores de tuberculose, na forma pulmonar e extrapulmonar, notificados no Serviço de Tisiologia e Pneumonia do Hospital Universitário Lauro Wanderley da Universidade Federal da Paraíba (HULW/UFPB), em João Pessoa, no período de 01 de Janeiro de 1987 a 31 de dezembro de 1997, num total de onze anos.

As fichas de notificação dos pacientes portadores de tuberculose foram analisadas de conformidade com os elementos estatísticos aqui transcri-

tos, considerando-se as diversidades mais comuns da doença: incidência por faixa etária, sexo, idade, procedimentos diagnósticos, forma de tuberculose, procedências, esquemas terapêuticos, bacterioscopia direta, teste tuberculínico, sorologia para o vírus da imunodeficiência humana, análise do líquido céfalo-raquidiano, "pleurograma", exame do fundo de olho, bacteriologia em laboratórios conveniados, biópsia ganglionar e pleural, e mortalidade durante o tratamento. Os dados foram ordenados conforme os gráficos e tabelas do programa ACCESS, ilustrados pelo levantamento e inseridos nesse trabalho. Em virtude de inúmeras dificuldades em escala regional para um segmento de longo prazo dos nossos pacientes dentro das exigências internacionais,

não podemos realizar uma estimativa global de sobrevida dos casos de tuberculose, ficando esse parâmetro seriamente prejudicado.

## Resultados

No quadro 1, abaixo, a alta incidência de TBC em adultos jovens, até 35 anos de idade, com 1195 (62%), seguida da população adulta com 617 casos (32%), e uma pequena incidência na população idosa, acima dos 60 anos com 118 casos (6%). A distribuição por ano se encontra no gráfico, conforme a legenda do mesmo.

Deduz-se do quadro 2 a predominância de pacientes do sexo masculino (1170 casos, 60,6%) sobre o sexo feminino 761 casos, (39,4%).

Quadro 1

Tuberculose Pulmonar e Extrapulmonar, ano de 1987 ao ano de 1997. Número de atendimentos por ano, total de casos, curvas por idade. Hospital Universitário Lauro Wanderley. UFPB. João Pessoa.

Incidência de TBC por Idade	Ano										
	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97
Adultos jovens (até 35 anos)	57	101	159	170	120	50	131	127	118	87	75
Adultos de 36 até 64 anos)	19	48	74	78	78	31	54	58	62	48	67
Adultos jovens (até 35 anos)	3	4	9	15	10	8	12	9	21	13	14

Quadro 2

Tuberculose Pulmonar e Extrapulmonar, ano de 1987 ao ano de 1997. Número de atendimentos por ano, total de casos por sexo Hospital Universitário Lauro Wanderley. UFPB. João Pessoa.

Incidência de TBC por Ano/Sexo	Ano										
	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97
Mulheres	35	48	97	104	89	40	81	84	78	49	58
Homens	46	105	146	150	119	50	116	110	123	99	97

Quadro 3

Tuberculose Pulmonar e Extrapulmonar, do ano de 1987 ao ano de 1997. Distribuição percentual quanto as formas de tuberculose Hospital Universitário Lauro Wanderley, UFPB, João Pessoa (4).

Incidência de TBC por forma clínica	
Meningite TBC .....	3,35
TBC anorretal .....	0,05
TBC cardíaca .....	0,3
TBC cerebral .....	0,05
TBC cutânea .....	0,7
TBC ganglionar .....	10,09
TBC genital .....	0,05
TBC hepática .....	0,05
TBC intestinal .....	0,65
TBC laríngea .....	0,5
TBC ocular .....	0,25
TBC orofaríngea .....	0,3
TBC óssea .....	0,35
TBC de partes moles .....	0,05
TBC peritoneal .....	0,25
TBC pleural .....	5,9
TBC pulmonar .....	76,4
TBC renal .....	0,55
TBC testicular .....	0,05
TBC vertebral .....	0,1

Observa-se a alta prevalência de forma pulmonar da tuberculose cujo impacto epidemiológico é significativo, pela alta taxa de transmissibilidade da doença. O quadro 3 descreve também a distribuição da doença na forma extrapulmonar, particularizando a apresentação clínica, fato este inteiramente concordante com a literatura médica nacional e internacional (10,11).

Os pacientes tuberculosos multidrogerresistentes em número de quatro, três homens e uma mulher estão todos incluídos na forma pulmonar da doença, sendo soropositivos para o vírus da imunodeficiência humana adquirida.

Evidenciamos que o método complementar de diagnóstico indireto mais utilizado foi o da radiografia convencional do tórax, com 1457 exames. Outros métodos diagnósticos complementares como o PPD (1183 exames), citologia (42 exames), exame do líquido (12 exames), bioquímica (2 exames), TC (3 exames), USG (1 exame), cintilografia (1 exame), exame de PO (1 exame), sorologia para SIDA (14 exames), foram utilizados. É de importância ressaltar que os métodos diretos de diagnósticos, como a cultura para o bacilo de Koch (60 exames), a histologia (117 exames) e a baciloscopia direta (1316 exames) para o bacilo álcool ácido resistente, mesmo sub utilizados confirmam o diagnóstico da doença. Notamos que houve uma subnotificação nas fichas do protocolo de pesquisa em relação ao exame do líquido céfalo-raquídeo e quanto à avaliação, manejo e estudo do líquido pleural.

O quadro 4 apresenta o evento final do manejo da tuberculose no Hospital Geral Lauro Wanderley, onde temos 1078 casos (57%) de cura, 88 casos (4,6%) de óbito, 506 casos (26,8%) de abandono, 182 casos de transfêrencias (9,6%), 36 casos (2%) de mudança de diagnóstico.

## Discussão

A baciloscopia direta, 1316 exames (68,5%) com 495 casos bacilíferos da doença (25,5%), a radiografia do tórax 1457 com exames sugestivos de tuberculose e as biópsias mais simples, 117 exames (6%) foram os modelos mais convencionais de detecção da tuberculose à disposição da nossa equipe (4,12,13).

Comparando os dados com a literatura médica nacional e internacional, comprovamos que a nossa casuística está compatível quanto à faixa etária (1195 pacientes, 61%, com menos de trinta e cinco anos de idade). Quanto à diferenciação por sexo fica observou-se uma supremacia do acometimento da tuberculose no sexo masculino (8,13,14,15).

Conforme os resultados obtidos, podemos notar a carência de métodos diagnósticos mais avançados no hospital geral, dispositivos indispensáveis a um criterioso diagnóstico da tuberculose, sobretudo quando se investiga a forma extrapulmonar da doença. Temos dificuldades em executar um protocolo acurado da realização do exame do líquido pleural; falhamos tanto em relação à técnica de coleta, quanto à análise do líquido pleural coletado. A cultura do bacilo de Koch ainda não foi incorporado à rotina diagnóstica daqueles casos de investigação bacteriológica duvidosa, sendo que esses exames foram realizados excepcionalmente em laboratórios conveniados, em número de 60 ao longo dos 11 anos, num total de 1938 pacientes, ficando disponível para apenas 3% dos pacientes. Outros métodos rápidos de diagnóstico, como a incorporação do BAC-TEC ao meio de cultura de LOWESTEIN, o teste da adenosina (ADA), a aminotransferase (PCR), também não estão disponíveis, métodos estes, hoje, muito necessários para a prática da medicina conscienciosa (2,6,15,16,17,18,19,20,21).

Quadro 4  
Tuberculose do ano de 1987 ao ano de 1997. Modalidades: cura, óbito, abandono, transferência, mudança de diagnóstico. Hospital Universitário Lauro Wanderley, UFPB, João Pessoa.

TBC / Meio diagnóstico	Ano										
	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97
Cura	24	76	128	146	122	52	112	107	123	79	99
Transferência	15	28	28	25	14	9	14	26	7	9	7
Abandono	24	26	67	88	61	24	47	42	49	30	37
Mudança de diagnóstico	3	3	3	0	4	2	2	3	4	8	4
Óbito	3	10	11	3	7	2	10	12	14	10	6



A presente casuística de 1938 casos é prejudicada em alguns itens epidemiológicos, e reflete a abordagem insuficiente que os serviços de saúde têm desenvolvido, uma vez que deixa de levar em conta, por exemplo, o item educação sanitária no seu protocolo.

Ao analisar a distribuição dos pacientes segundo a renda econômica (em Real), nota-se que os pacientes irregulares tendem a se acumular nas faixas de renda baixas; embora seja encontrados, também pacientes irregulares entre os de rendas maiores. A grande percentagem dos irregulares ocorrem entre pacientes de ocupação não qualificada, que procuram o ambulatório de pneumologia e fisiologia do Hospital Universitário Lauro Wanderley, UFPB, espontaneamente, ou que ali foram em busca da carteira ou atestado de saúde (20,21,22,23,24,25).

Qualquer que seja o protocolo de investigação acerca do objeto de pesquisa Discussão em Tuberculose, jamais poderíamos esquecer os grandes óbices que têm obstaculizado a viabilidade de um consenso, ou de um programa de controle de tuberculose, gerenciado pelo Ministério da Saúde (PNCT-MS), principalmente no que tange ao tratamento da tuberculose. Óbices esses que podemos nominar; falhas no controle de contactantes, não aderência ao tratamento, tratamento sem supervisão, não detecção de enfermidades associadas; relação médico-paciente ainda prejudicada pelo estigma da doença, estigma este que se torna mais acentuado quando se trata de paramédicos; outros de somenos importância.

## Conclusões

1. A tuberculose pulmonar e extrapulmonar apresentaram uma alta incidência nos 11 anos estudados, somando um total de 1938 casos, sendo um fator que muito contribui provavelmente para uma padronização destes pacientes (8,10,27).
2. A faixa etária mais atingida pela tuberculose esteve abaixo dos 35 anos de idade, representando 1.195 casos, sessenta e um vírgula por cento dos casos, ratificando a maior susceptibilidade deste grupo (10).
3. O sexo masculino apresentou o maior número de casos (1.170 pacientes, sessenta e um por cento), por motivos já discutidos.
4. O nosso protocolo tem seu suporte primordial na descoberta e tratamento dos casos bacilíferos da tuberculose, 495 casos, vinte e cinco e meio por cento, impedindo a transmissibilidade da doença.
5. Foram diagnosticados quatro casos de tuberculose multidrogarresistentes, três pacientes de João Pessoa e um paciente de Patos-PB, três homens e uma mulher, sendo encaminhados para tratamento em unidade de referência, onde vieram posteriormente a falecer (7,32).
6. Os efeitos colaterais imputados aos esquemas de tratamento foram transitórios (13).
7. A facilidade na aplicação do tratamento oral fez com que houvesse menos abandono e seu baixo custo (R\$ 35,00) e outra vantagem que recomenda sua utilização nas campanhas de controle da tuberculose preconizada pelo Programa Nacional de Combate da Tuberculose (PNCT-MS).
8. Observamos maior incidência da tuberculose nos pacientes procedentes do interior rural e da periferia de João Pessoa, refletindo os sérios problemas sociais desse grupo.
9. O retardo do paciente tuberculoso em procurar o atendimento médico em nosso protocolo refletiu-se através dos estágios clínicos moderado e avançado da doença, na chegada do paciente no Hospital Universitário Lauro Wanderley da UFPB.
10. Enfermidades não tuberculosas mal conduzidas foi o principal diagnóstico diferencial aventado da admissão, sendo causa freqüente de confusão diagnóstico com paracoccidíose micose, histoplasmose, nocardiose, retino micose, pneumonite por Gram-negativos em alcoolistas, etc., levando geralmente ao atraso na terapêutica específica para a tuberculose;
11. O "senso de disciplina" parece não se distribuir uniformemente entre os diferentes indivíduos segundo sexo, idade, cor, adesão ao tratamento, bem como de renda ou estabilidade. Temos nos perguntado se esses fatores seriam as causas da irregularidades do tratamento; ou se na realidade não seriam também originários de outras causas primárias que estavam condicionando todos esses efeitos;
12. Observamos conquanto à alta incidência demonstrada pelo número de casos diagnosticados, não há um incremento razoável no diagnóstico e sistema de informação;
13. A grande maioria dos pacientes estudados apresentavam um ou mais fatores predisponentes para a tuberculose, que em alguns casos também exercem influência na mesma, constituindo-se portanto em um dos itens de relevância na epidemiologia da tuberculose, devendo ser considerado objeto de intensa investigação na abordagem dos pacientes com tuberculose. A

desnutrição, as desigualdades sociais econômicas, a deteriorização da infraestrutura da saúde, a interface epidemiológica com a pandemia do vírus da imunodeficiência humana, a contactância domiciliar e a história pregressa de tuberculose pulmonar abrem em nosso protocolo uma perspectiva de alarme ao problema da tuberculose;

14. Temos convicção que o nosso trabalho poderá servir de referencial para uma melhor compreensão da tuberculose no nosso estado. Evidencia-se, assim, que um sistema organizacional bem montado possibilita bons resultados, quando os óbices aqui evidenciados serão minimizados.

### Referências Bibliográficas

- 1-Ministério da Saúde-Brasil. DNPS/CNCT. Manual de normas para o controle da tuberculose, Ministério da Saúde, Fundação Nacional de Saúde, Centro de Epidemiologia, Coordenação Nacional de Pneumologia Sanitária, 4a. ed. Brasília, 1995.
- 2-Ministério da Saúde-Brasil. Manual de normas para controle da tuberculose. 4ª ed 1995.
- 3-McGowan JE Jr. Nosocomial tuberculosis: new progress in control and prevention. Clin Infect Dis 1995; 21: 489-505.
- 4-Afiune JB, Neto JI. Diagnóstico de tuberculose pulmonar escarro negativo. J. Pneumol 1993; 19: 37-41.
- 5-Ministério da Saúde-Brasil. Documento básico da Reunião de avaliação operacional e epidemiológica do PCNT na década de 80. Bol Pneumol Sanit 1993; nº especial.
- 6-De Paula A. Tuberculose. Ontem, hoje e amanhã. JBM 1989; 55(1):74-100.
- 7-Fiúza de Melo F, Ide Neto J, Seiscento M, et al. Tuberculose multirresistente. J Pneumol 1993; 19:73-82.
- 8-Fox W. Compliance of patients and physicians. Experience and lessons from tuberculosis. BMJ 1993; 287: 33-37 e 101-105.
- 9-Gonçalves LF, Picon PD, Rizzon CFC, Hoeffel Filho JF, Oliveira ESB. Tuberculose genitourinária. In: Picon PD, Rizzon CFC, Ott WP (eds.): Tuberculose: epidemiologia, diagnóstico e tratamento em clínica e saúde pública. Rio de Janeiro: Medsi Editora Médica e Científica, 1993: Cap. 17: 387-404.
- 10-Gerhardt Filho G, Hijjar MA. Aspectos epidemiológicos da tuberculose no Brasil. J Pneumol 1993; 19: 4-10.
- 11-Manual do Ministério da Saúde. Situação da tuberculose no Brasil. 1ª Ed. Soc Bras Pneumol Tisiol 1994; 5-7.
- 12-Dolin PJ, Raviglione MC e Kochi A. Global tuberculosis incidence and mortality during 1990-2000. Bull WHO 1994; 72(2):213-220.
- 13-Lins de Lima LO. Tratamento ambulatorial nos programas de tuberculose no Brasil In: Congresso de tuberculosis y enfermedades del aparato respiratorio. ULAST 1972; 41-52.
- 14-Ajub M e Gerhardsdt PG. Aspectos epidemiológicos da tuberculose no Brasil. J.Pneumol 1993; 19(1): 4-10.
- 15-Picon PD, Rizzon CFC, Severo LC, Tamasconi JC. Tuberculose pulmonar: análise terapêutica de 62 casos crônicos. Rev Amrigs 1980; 24: 36-38.
- 16-Branco BPC. Comunicação pessoal. Reuniões clínico-radiológicas e aulas no Hospital Universitário Lauro Wanderley (João Pessoa) 1995.
- 17-Gonçalves MJPR, Keitaras S, et al. Resistência primária do M. tuberculosis: onze anos depois. J. Pneumol 1990, 16 (Supl. 1): 93.
- 18-Ministério da Saúde-Brasil. PNCT Centro de Referência Prof. Hélio Braga. Uma proposta de classificação e condutas para casos de tuberculose no Brasil. J.Pneumol 1993; 19:1-3.
- 19-Ministério da Saúde-Brasil. DNPS/CNCT. Manual de normas para o controle da tuberculose. 4ª. ed. Revisada/modificada. Brasília, 1995.
- 20-Diniz LS, Gerhardt Filho G, Miranda JA, Mauriceau JN. Efetividade do tratamento da tuberculose em oito municípios de capitais brasileiras. Bol Pneumol Sanit 1995; 19:1-3.
- 21-Fox W, Mitchison DA. Short course chemotherapy in pulmonary tuberculosis. Am Rev Respir Dis 1975; 111:325-360.
- 22-Damasceno RP. abandono e tuberculose - fatores causais XX congresso brasileiro de pneumologia e fisiologia. Ceará, 1980. Mimeo.
- 23-Hujar MA. Plano emergencial para o controle da tuberculose no Brasil. Pulmão RJ 1996; 5: 167-169.
- 24-Martins ACP, Araújo LMB. Tuberculose e diabetes melitus. J Pneumol 1993; 19: 110-112.
- 25-Oliveira HB. Estudo do tratamento da tuberculose na rede pública do município de Campinas (Tese). Campinas-SP: Universidade Estadual de Campinas, 1981.
- 26-Beltrão ORP, Mosca CA, Eisele C, Carosso A. El abandono del tratamiento en tuberculosis. Realidad actual y perspectivas futuras. Rev Argent Enferm Pulmon Salud Pública 1983; 44:11-19.
- 27-Hujar MA, Gerhardt Filho G, et al. Uma proposta de classificação e condutas para os casos de tuberculose no Brasil. J Pneumol 1993; 19(1):1-3.
- 28-Rosenberg J. Tuberculose atual no mundo e no Brasil. Bol Paul Pneumol Tisiol 1995; 4:3-5.
- 29-Shimao T. Drug-resistance in tuberculosis control. Tubercle 1990; 68 (Supl. 1): 93.
- 30-Teixeira GM. Estado actual de tratamento ambulatorial em los programas de control de la tuberculosis em la América Latina. Congresso Panamericano de Tuberculosis y Enfermedades del Aparato Respiratorio. ULAST 1982; 57: 261-266.
- 31-World Health Organization Who Tuberculosis Programme. Framework for effective tuberculosis control. WHO/TB; 94:17.
- 32-Fiúza de Melo FA, Seiscento M, Afiune JB, Ide Neto J, Noronha A. Tuberculose multidrogarresistente no Brasil: uma definição operacional ou bacteriológica? J Pneumol 1996; 22:1-2.



## Talidomida reduz a produção de fator de necrose tumoral alfa por macrófagos alveolares

José Luiz Tavares, Aron Wangoo, P. Dilworth,  
Ben Marshall, S. Kotecha, Rory Shaw

### RESUMO

Acredita-se que a produção abundante de fator de necrose tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) por macrófagos alveolares e outras células pode contribuir para o desenvolvimento de dano pulmonar permanente em muitas doenças inflamatórias. Há a necessidade de um agente, sem os efeitos colaterais dos corticosteróides, que possa reduzir a produção de TNF $\alpha$  pelos macrófagos ativados pela doença. Este estudo avaliou o efeito da talidomida na produção de TNF $\alpha$  induzida por lipopolissacarídeo (LPS) pelos macrófagos alveolares obtidos de pacientes com tuberculose e outras doenças associadas com a ativação de macrófagos.

Macrófagos alveolares obtidos de lavado broncoalveolar de 31 pacientes (tuberculose: 12, sarcoidose: 3, câncer de pulmão: 5, bronquite crônica: 5, pneumonia: 6) foram estimulados com LPS isoladamente ou com LPS combinado ou com talidomida ou com dexametasona. TNF $\alpha$  associado à célula, analisado por imunocitoquímica ou TNF $\alpha$  liberado por macrófagos, avaliado pelo método de ELISA, estavam muito aumentados nas células incubadas com LPS ( $p < 0,05$ ) e ambos estavam diminuídos após a adição de talidomida ( $p < 0,05$ ) ou de dexametasona ( $p < 0,05$ ) atingindo níveis semelhantes aos observados quando os macrófagos eram incubados apenas com meio de cultura. Do mesmo modo, a medida do mRNA do TNF $\alpha$ , medido pela hibridização *in situ* (ISH), aumentava após a incubação com LPS ( $p < 0,05$ ) mas este aumento não ocorria quando se adicionava talidomida ( $p < 0,05$ ) ou dexametasona ( $p < 0,05$ ). A capacidade da talidomida em reduzir a produção de TNF $\alpha$  induzida pelo LPS pelos macrófagos alveolares era a mesma tanto nas células de pacientes com tuberculose como dos pacientes com outras doenças.

A capacidade da talidomida em reduzir a produção de TNF $\alpha$  por macrófagos alveolares destes pacientes com pneumopatias em atividade neste experimento sugere que ela, ou seus análogos, possam ter potencial medicamentoso em reduzir a produção de TNF $\alpha$  na doença clínica.

### ABSTRACT

Overexuberant production of tumour necrosis factor alpha (TNF $\alpha$ ) by macrophages and other cells is thought to contribute to the development of permanent lung damage in many inflammatory conditions. There is a need for an agent, without the side effects of corticosteroids, which can reduce the production of TNF $\alpha$  by macrophages activated by disease. This study evaluated the effect of thalidomide on lipopolysaccharide

(\*) Este estudo foi apoiado pela CAPES - Coordenação de Aperfeiçoamento de Ensino Superior e pela *British Lung Foundation*. Departamento de Medicina Respiratória, Imperial College of Science, Technology and Medicine - University of London, UK. Artigo recebido para publicação no dia 04/01/1999 e aceito para no dia 06/03/1999, após revisão.

(LPS) induced TNF $\alpha$  production by human alveolar macrophages obtained from patients with tuberculosis and a group of other disease associated with macrophage activation.

Alveolar macrophages obtained by bronchoalveolar lavage from 31 patients (tuberculosis=12, sarcoidosis=3, lung cancer=5, chronic bronchitis=5, pneumonia=6) were stimulated with LPS alone or LPS in combination with either thalidomide or dexamethasone. Cell associated TNF $\alpha$ , as measured by immunochemistry, and TNF $\alpha$  released by macrophages, as assessed by ELISA, were markedly increased when cells were incubated with LPS ( $p < 0,05$ ) and both were decreased following addition of thalidomide ( $p < 0,005$ ) or dexamethasone ( $p < 0,05$ ) to amounts similar to those observed when macrophages were incubated with medium alone. Similarly, TNF $\alpha$  mRNA as measured by in situ hybridization (ISH) was increased following incubation with LPS ( $p < 0,05$ ) but this increase was prevented by addition of thalidomide ( $p < 0,05$ ) or dexamethasone ( $p < 0,05$ ). The ability of thalidomide to reduce LPS induced TNF $\alpha$  production by alveolar macrophages was the same when cells from patients with tuberculosis and cells from patients with other conditions were compared.

The ability of thalidomide to reduce TNF $\alpha$  production by human alveolar macrophages from patients with active lung disease in this experimental assay suggests that thalidomide and its analogues may have potential as drugs to reduce TNF $\alpha$  production in clinical disease.

## Introdução

Acredita-se que o fator de necrose tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) derivado de macrófagos alveolares possa ter papel central na patogênese de muitas doenças nas quais a agressão tecidual ocorra como resultado de uma resposta inflamatória aumentada (1-11). A dualidade do papel benéfico e prejudicial do TNF $\alpha$  é bem destacada na tuberculose aonde há evidência de produção local de TNF $\alpha$  (12), assim como aumento da capacidade dos monócitos em produzir TNF $\alpha$  (13,14). Embora a produção do TNF $\alpha$  seja essencial para a morte da micobactéria (12,15-18), ele também pode contribuir para a perda de peso e outras manifestações clínicas da doença (14). Além de promover resposta inflamatória, há evidência de que o TNF $\alpha$  seja essencial para a progressão da inflamação à fibrose (6,19,20), um modelo observado nas doenças pulmonares crônicas. Em modelos animais de injúria pulmonar, a reação fibrótica é quase completamente evitada pela administração de anticorpos anti-TNF $\alpha$  e é significativamente aumentada pela infusão contínua de TNF $\alpha$  recombinante (3,5).

Na pesquisa de agentes terapêuticos para reduzir o TNF $\alpha$ , várias drogas tem sido avaliadas. Os corticosteróides reduzem a quantidade de TNF $\alpha$  liberado por macrófagos alveolares humanos (4, 21, 22) mas devem ser dados antes do estímulo desencadeante e o efeito pode ser estímulo-dependente (23), o que poderia explicar os efeitos variáveis dos corticosteróides em algumas doenças. A

talidomida (alpha-N-phthalyl-imino-ácido glutâmico) tem sido usado como agente antiinflamatório e imunossupressivo na doença reumatóide, lupus eritematoso discóide e doença enxerto-hospedeiro (24-27). Atualmente, ela é usada na terapêutica do eritema nodoso da hanseníase, um estado inflamatório agudo que ocorre na lepra lepromatosa associada com a produção de TNF $\alpha$ , aonde se observa que as concentrações de TNF $\alpha$  no soro são reduzidas após o tratamento destes pacientes com talidomida (25). Sabe-se que a talidomida inibe a síntese da proteína do TNF $\alpha$  aumentando a degradação do mRNA do TNF $\alpha$  (8,27). Uma vantagem adicional da talidomida poderia ser o fato de que a droga pode ser efetiva mesmo quando dada após o estímulo celular ocorrer.

Neste estudo, questionamos se a talidomida seria tão eficaz quanto os corticosteróides na redução da produção de TNF $\alpha$  pelos macrófagos alveolares obtidos de pacientes com diferentes doenças pulmonares, em particular a tuberculose, na qual a produção de TNF $\alpha$  pelos macrófagos alveolares está aumentada (19).

## Material e métodos

Foram estudados pacientes com doença pulmonar submetidos a broncoscopia diagnóstica. A avaliação incluía radiografia de tórax e broncoscopia com lavado broncoalveolar. Os pacientes foram informados do estudo e deram seu consentimento quanto à sua participação. Este estudo foi

aprovado pela Comissão de Ética da instituição aonde foi realizado.

### **Lavado broncoalveolar**

O lavado broncoalveolar (LBA) foi realizado por técnica padrão usando broncofibroscópio Olympus BF P20D. Atropina com ou sem midazolam era usada como pré medicação. Lidocaína (2%) era aplicada como anestésico local. A broncoscopia era realizada na posição semi ereta com oxigênio suplementar quando necessário. Após a inspeção do orifício segmentar, a ponta do broncofibroscópio era encunhada no orifício segmentar do lobo médio. Solução salina em temperatura ambiente era instilada em aliquotas de 50mL até o total de 200mL. O fluido era então coletado e as alíquotas eram reunidas em um frasco plástico de 500mL e colocado em gelo.

### **Isolamento e estímulo de macrófagos alveolares**

Após centrifugação (1.000rpm, 10 minutos) à temperatura ambiente, as células do LBA eram ressuspendidas em meio RPMI 1640 contendo 5mM de tampão Hepes (Gibco BRL, UK), 100 U/mL de penicilina, 100mg/mL de estreptomicina (Gibco BRL, UK) e 2 mM de glutamina (Gibco BRL, UK) até uma concentração final de  $1 \times 10^6$  células/mL. As células eram então incubadas a 37°C e 5% CO<sub>2</sub> em lâminas de vidro acopladas a câmaras de cultura de tecidos (LabTek, Nunc Inc, USA) por 2 horas. Células não aderentes eram removidas por lavagens seqüenciais com meio RPMI 1640. Meio de cultura contendo 100 U/mL de penicilina, 100 mm/mL de estreptomicina, 2mM de glutamina e 10% de soro fetal bovino era então adicionado aos macrófagos aderidos à lâmina de vidro. A seguir, as células eram então estimuladas com lipopolissacarídeo (LPS *Escherichia coli* 026: B6, Sigma Chemical Co., Dorset, UK) diluído em solução salina tamponada com fosfato (PBS) em concentrações de 1 ou 10 mm/mL (25). Dexametasona (Sigma Chemical Co.) em concentração 1mM/mL (31) ou talidomida (Penn Pharm Ltd., Gwent, UK) na concentração 4mg/mL (25) era então adicionada às células estimuladas com LPS. Estas culturas celulares eram incubadas a 37°C com 5% CO<sub>2</sub> durante 24 ou 48 horas. A viabilidade celular era testada pela exclusão do azul triptan seguindo as recomendações do fabricante (Sigma Chemical Co.) tendo 90% como limite de aceitação.

### **Avaliação do TNF $\alpha$**

Após 24 ou 48 horas de cultura, o sobrenadante era coletado e estocado a -20°C para ensaio com ELISA. As lâminas eram secas ao ar ambiente, fixadas ou com acetona para imunocitoquímica para detectar o TNF $\alpha$  ligado à membrana celular ou com paraformaldeído a 4% para hibridização *in situ* e estocadas a -80°C.

### **Avaliação do TNF $\alpha$ por imunocitoquímica**

As lâminas estocadas a -80°C eram descongeladas, secas ao ar ambiente, fixadas com acetona e lavadas com PBS (pH 7,2). A ligação proteica inespecífica era bloqueada com soro de coelho (Dako Ltd., Bucks, UK) 1:10 em PBS. Anticorpo primário usado neste estudo era o anti-TNF $\alpha$  (TCS Biologicals Ltd., Buckingham, UK) diluído a 1:100 em soro de coelho em PBS. As lâminas eram incubadas *overnight* em uma câmara úmida a 4°C. A seguir, as lâminas eram lavadas com PBS e então incubadas com solução de peróxido de hidrogênio e metanol a 3%. Após lavagem com PBS, as lâminas eram então incubadas com anticorpo secundário (camundongo anti coelho, Dako, Ltd.) por uma hora a temperatura ambiente, lavadas com PBS, incubadas com complexo peroxidase avidina-biotina (Dako Ltd.) por 30 minutos em temperatura ambiente, lavados com PBS e então visualizados com diaminobenzidina (Dako, Ltd.). A seguir, as lâminas eram coradas com solução de hematoxilina de Mayer (Sigma Diagnostics, St. Louis, USA) por um minuto. Após lavar e secar à temperatura ambiente, as lâminas eram analisadas contando-se o número de macrófagos positivos (corados pelo TNF $\alpha$ ). Pelo menos 100 macrófagos eram contados em cada condição do experimento e os resultados eram expressos em percentual. Nas lâminas controle a etapa do anticorpo primário era omitida. As lâminas eram codificadas e examinadas sem conhecimento do código usado.

### **Avaliação do TNF $\alpha$ pelo método de ELISA**

A concentração da proteína TNF $\alpha$  no sobrenadante era determinada pelo método de ELISA (Human TNF Quantikine, R&D Systems, Oxon, UK) sendo a densidade óptica das lâminas determinada, em duplicata, pelo leitor automático de placas (Dynatech Lab Ltd., Sussex, UK). Os valores-padrão eram analisados *versus* a concentração dos mesmos padrões e a melhor curva era obtida. Os dados eram linearizados usando-se

análise de regressão e apresentados como mg/mL. Utilizou-se equação de regressão linear para determinar a concentração de TNF $\alpha$  em cada amostra.

#### **Análise do mRNA do TNF $\alpha$ por hibridização in situ**

As lâminas eram descongeladas, lavadas em PBS, mergulhadas em solução de paraformaldeído a 4%, lavadas novamente em PBS seguindo-se de acetilação com 0,1% de anidrido acético em solução 0,1M de trietanolamina para reduzir a interação inespecífica entre as sondas de DNA e o tecido. As lâminas eram então lavadas com PBS, secas à temperatura ambiente e usadas para hibridização no mesmo dia. Foi utilizado um coquetel de sondas de TNF $\alpha$  humano (R&D Systems, UK). A reação de marcação consistia de 5mL de oligonucleotídeos, 6mL de deoxinucleotídeo transferase terminal (Amersham), 4mL de tampão, 7mL de 35-S (dATP) (ICN Biomedicals) e 18mL de água destilada para fazer o total de 40mL. A reação era incubada a 37°C por uma hora e sondas marcadas eram purificadas usando kit de purificação de 20 ácidos nucleicos (Nen DuPont Ltd., UK), de acordo com as recomendações do fabricante. As lâminas eram cobertas durante tres horas com 400mL de solução pré hibridização que consistia em solução a 50% de formamida (Sigma), 1mL de solução de Denhardt, 0,5mL de ácido tetracético diaminoetileno (EDTA) a 0,1 M, 100mg/mL de DNA de esperma de salmão desnaturado, 250mg/mL de t-RNA, 10mM de tampão fosfato, dextran a 10% e tampão citrato de sódio/cloreto de sódio 20X. Antes de ser utilizada, a solução deve ser aquecida até ferver por 5 minutos, a seguir colocar em gelo e adicionar 250mg/mL de ácido poliadenílico e 10mM de ditiotreitól. A solução pré hibridização era removida após tres horas e a solução de hibridização era colocada nas lâminas. Solução de hibridização era preparada diluindo sonda marcada com S-35 em solução de pré hibridização para atingir entre 20 e 30 x 10 contagens/mL. Hibridização era realizada *overnight* em 37°C. Após incubação, as lâminas eram lavadas usando SSC nas seguintes concentrações: 2x SSC por uma hora em temperatura ambiente, 1x SSC por uma hora em temperatura ambiente, 1x SSC por trinta minutos a 37°C e, finalmente, 1xSSC durante trinta minutos em temperatura ambiente. Após lavagem, as lâminas eram secas

no ar ambiente e mergulhadas em emulsão nuclear Ilford (Ilford Ltd., Cheshire, UK). Duas semanas após, as lâminas eram reveladas em Phenisol (Ilford Ltd.), mergulhadas em ácido acético glacial a 1% e solução de glicerol a 1% para interromper a reação de revelação, fixadas em solução 0,3moL/L de tiosulfato de sódio (BDH Ltd., Dorset, UK), lavadas em água destilada, coradas com hematoxilina de Mayer (Sigma) e montadas com lamínula. Os resultados eram quantificados usando método reconhecido de contagem de pontos negros/célula em 20 macrófagos alveolares ao acaso (20). Para corroborar este resultado, um segundo método de contagem era feito no qual o número de macrófagos com mais do que 10 pontos negros, em um total de 50 macrófagos alveolares, era identificado. Para casos-controle, algumas lâminas eram tratadas com Rnase antes de se adicionar sonda arcada com TNF $\alpha$ . As lâminas eram codificadas e examinadas sem conhecimento do código do experimento.

#### **Análise estatística**

Os dados obtidos são apresentados como valores médios +/- erro padrão. A comparação entre os grupos era realizada pelo Teste de Wilcoxon. Um valor  $p < 0,005$  era considerado como significativo.

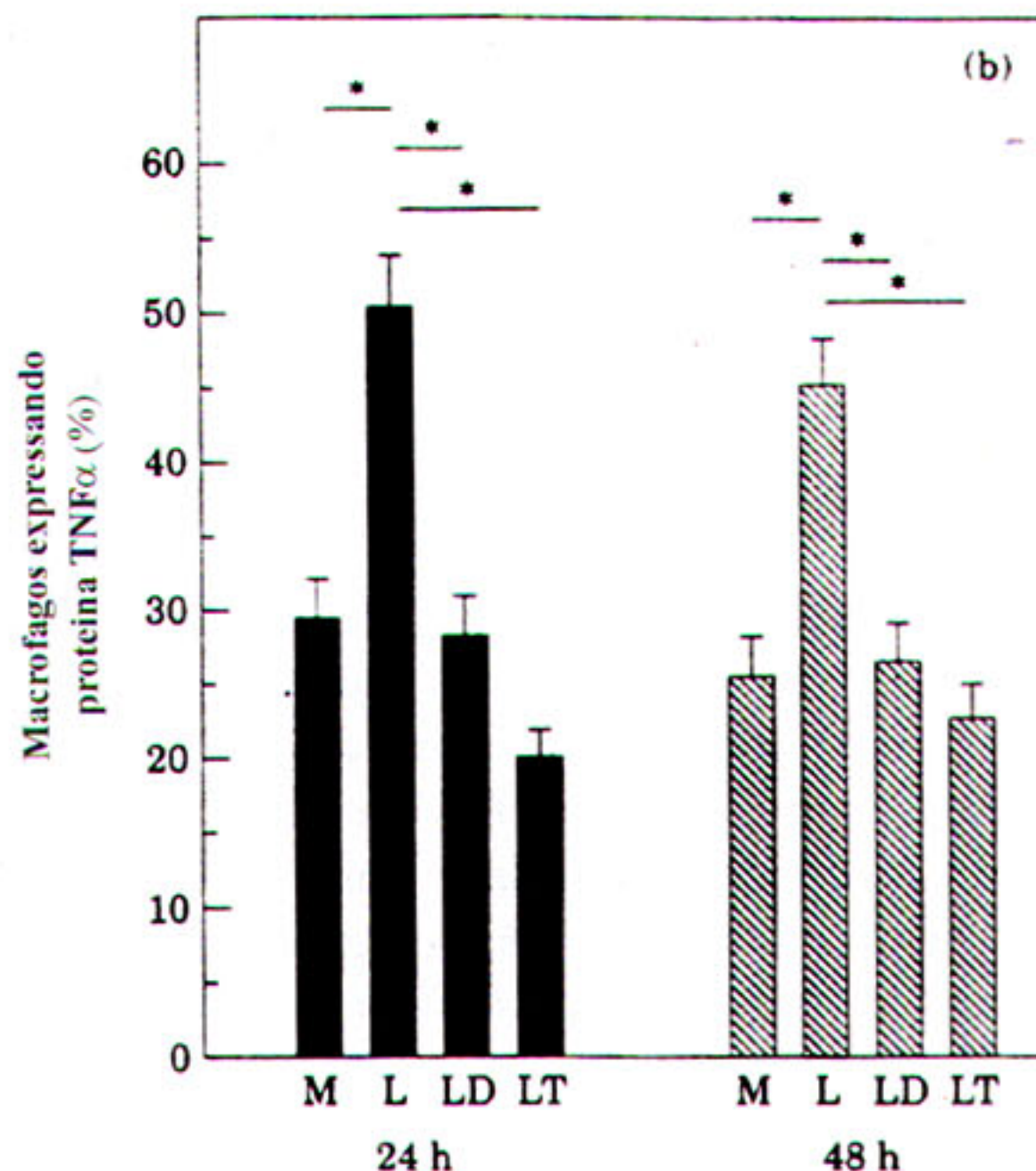
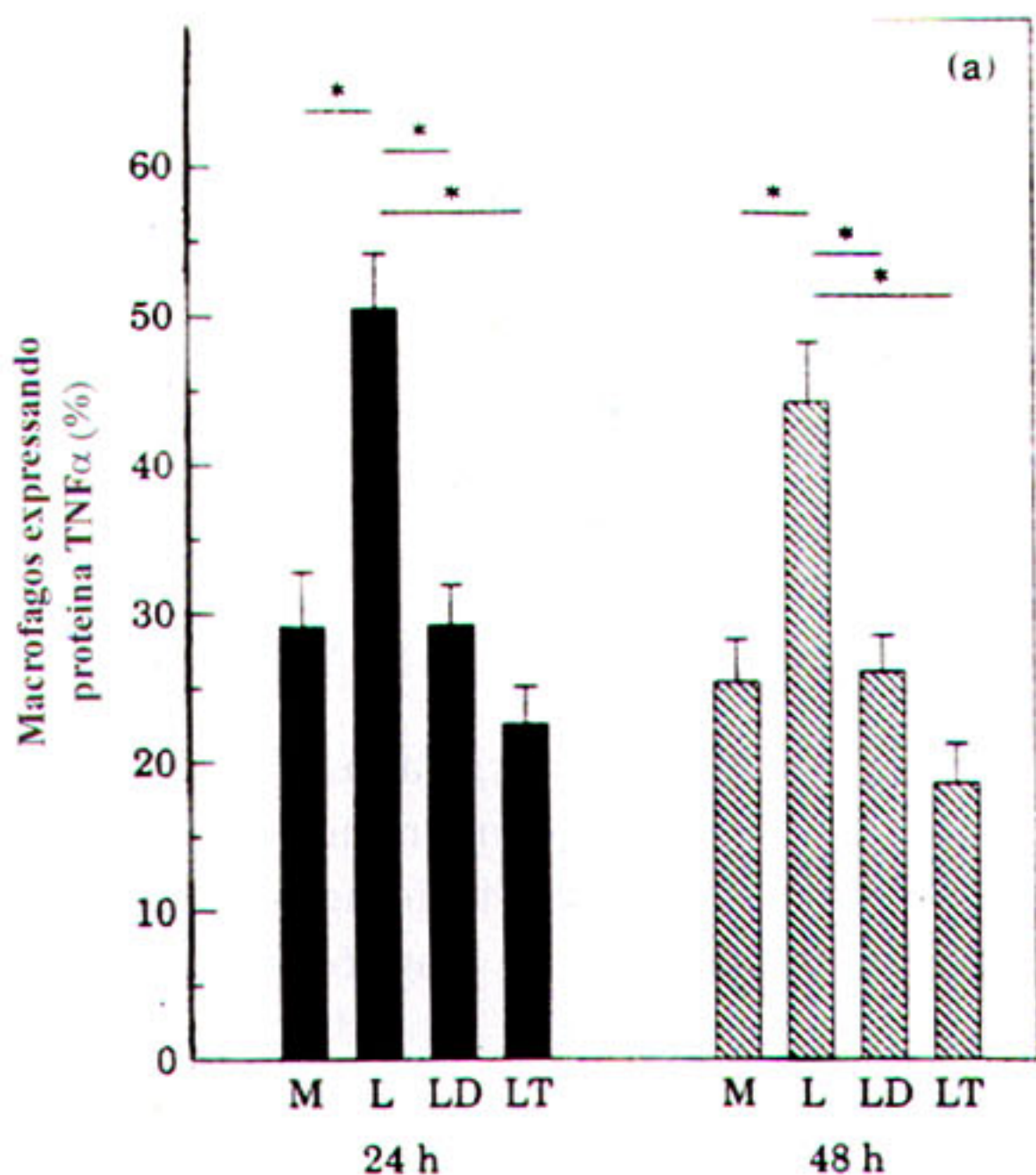
#### **Resultados**

Trinta e um pacientes (tabela 1) com pneumopatias associadas a condições inflamatórias pulmonares ou de vias aéreas (média de idade: 49 anos, faixa de variação: 22 a 81 anos, 20 homens e 11 mulheres, 17 fumantes e 14 não fumantes) foram estudados.

Inicialmente, os resultados foram considerados em conjunto, independente da etiologia da doença pulmonar. Após a cultura por 24 ou 48 horas com LPS a 1mg/mL ou 10mg/mL (Figura 1a, 1b), havia um aumento do TNF $\alpha$  associado à célula verificando-se aumento significativo no número de macrófagos corados positivamente com anticorpo anti-TNF $\alpha$  quando comparados às células incubadas com meio de cultura isoladamente ( $p < 0,05$ ). A adição de dexametasona ou talidomida causou significativa redução no aumento de células coradas pelo TNF $\alpha$  secundariamente ao estímulo com LPS. Tal redução foi tão intensa na presença de dexametasona ou talidomida que a imunomarcação foi semelhante à verificada nas células incubadas apenas com meio de cultura ( $p < 0,05$ ). Notamos resultados se-

**Figura 1a e 1b:**

Percentual de macrófagos alveolares corados com anticorpo anti-TNF $\alpha$  após incubação por 24 ou 48 horas com meio de cultura apenas (M), lipopolissacarídeo LPS (L) nas concentrações 1 $\mu$ g/mL (Figura 1a) ou 10 $\mu$ g/mL (Figura 1b), LPS com dexametasona (LD) ou LPS com talidomida (LT). (\* = p<0,05).



melhantes tanto quando o LPS era usado em concentração de 1 como de 10mg/mL e, também, quando as células eram incubadas por 24 ou por 48 horas.

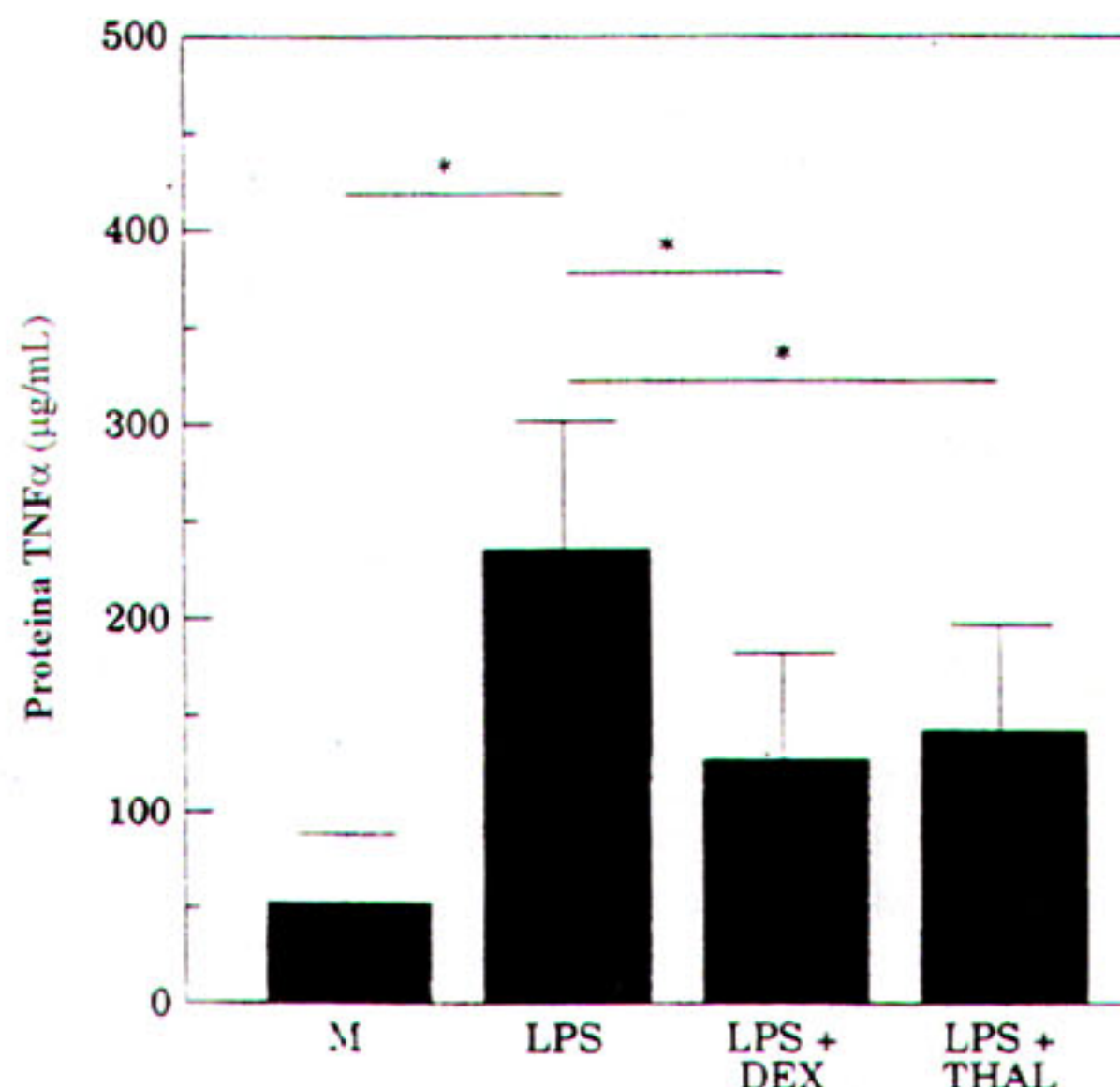
Resultados semelhantes foram observados quando analisamos o TNF $\alpha$  secretado nos sobrenadantes das culturas, medido pelo método de ELISA (Figura2). A incubação de macrófagos com LPS por 24 horas determinou o aumento significativo da produção de TNF $\alpha$  (p<0,05) e a adição de dexametasona ou talidomida às células incubadas com LPS determinou a redução significativa da produção de TNF $\alpha$  (p<0,05) para níveis semelhantes às concentrações verificadas no sobrenadante de células cultivadas apenas com meio de cultura.

Os resultados das medidas do mRNA do TNF $\alpha$  foram semelhantes aos obtidos pela medida da proteína TNF $\alpha$  pelo método de ELISA. Por ambos os métodos de contagem (ou o número de pontos negros/célula em 20 células ao acaso - figura 3a - ou o número de células com mais do que 10 pontos negros - figura 3b), um significativo aumento da expressão do mRNA do TNF $\alpha$  foi observado quando as células foram incubadas com LPS a 1mg/mL por 24 horas quando comparadas às células incubadas apenas com meio de cultura (p<0,05). A adição de dexametasona ou

talidomida às culturas celulares reduziu significativamente a expressão do mRNA do TNF $\alpha$  a níveis semelhantes ao observado em células incubadas apenas com meio de cultura (p<0,05). A metodologia utilizada discriminava o sinal do

**Figura 2:**

Concentração da proteína TNF $\alpha$  secretada por macrófagos alveolares após incubação por 24 horas com meio de cultura apenas (M), lipopolissacarídeo LPS (LPS) na concentração 1mg/mL, LPS com dexametasona (LPS+DEX) ou LPS com talidomida (LPS+THAL). (\* = p<0,05).



**Tabela 1**  
Características dos Pacientes Estudados

Diagnóstico	Nº de pacientes	sexo (M/F)	Média de idade (anos)	tabagismo (S/N)
Tuberculose	12	9/3	41	4/8
Sarcoidose	3	1/2	38	0/3
Câncer de Pulmão	5	2/3	65	5/0
Bronquite Crônica	5	4/1	58	5/0
Pneumonia	6	4/2	49	4/2
<b>Total</b>	<b>31</b>	<b>20/11</b>	<b>49</b>	<b>17/14</b>

mRNA do TNF $\alpha$  das partículas de macrófagos de fumantes e não fumantes. Não havia diferença significativa na expressão do mRNA do TNF $\alpha$  de macrófagos incubados apenas com meio de cultura por 24 horas quando as células de fumantes eram comparadas às de não fumantes, tanto pelo método de número de pontos negros por célula em 20 células ao acaso como pelo número de células com mais de 10 pontos negros ( $p > 0,05$ ).

Quando resultados de pacientes com tuberculose ou com outros diagnósticos eram comparados havia aumento significativo, após o tratamento das culturas com LPS, do número de macrófagos corando positivamente (Figura 4a) com anticorpos para TNF $\alpha$  ( $P < 0,05$ ) assim como aumento da expressão do mRNA do TNF $\alpha$  (Figura 4b) pelos macrófagos alveolares ( $p < 0,05$ ) em ambos os grupos de pacientes. Do mesmo modo, a adição de dexametasona ou de talidomida determinou a redução significativa do número de macrófagos corando positivamente com anticorpos anti-TNF $\alpha$  (Figura 4a) ( $p < 0,05$ ) e da expressão do mRNA do TNF $\alpha$  por estas células (Figura 4b) ( $p < 0,05$ ). Esta resposta à dexametasona ou à talidomida era similar em pacientes com tuberculose ou com outros diagnósticos.

## Discussão

A principal observação deste estudo foi que a talidomida reduziu a produção de TNF $\alpha$  induzida pelo estímulo com LPS pelos macrófagos alveolares em pacientes com pneumopatias associadas a alterações inflamatórias. A talidomida mostrou ser tão eficaz quanto a dexametasona na redução da produção do TNF $\alpha$  pelos macrófagos alveolares, independente do diagnóstico envolvido. Este estudo amplia observações prévias (25) de que a talidomida reduz a produção de TNF $\alpha$  por

monócitos do sangue periférico de voluntários normais tratados com LPS.

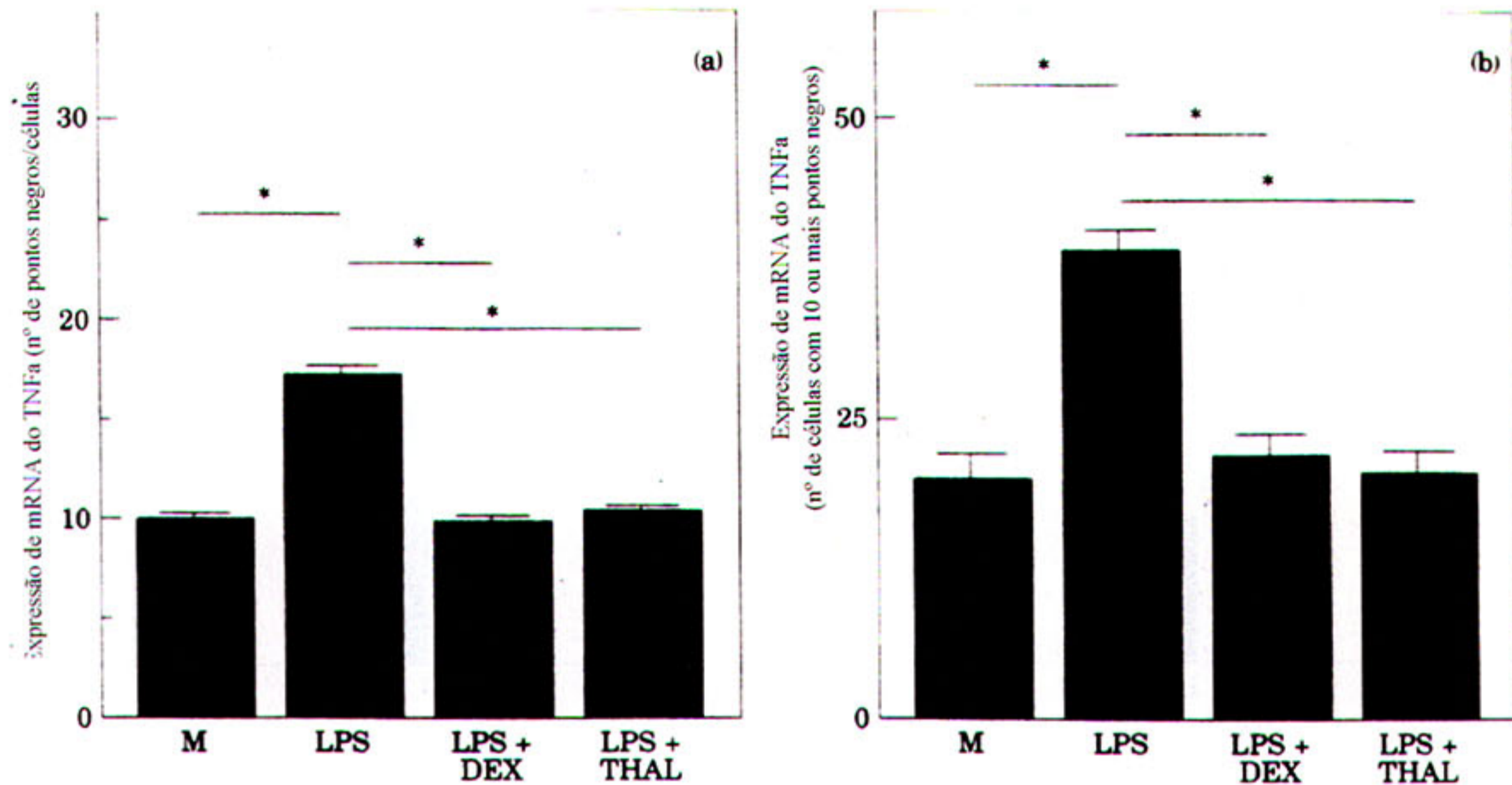
No presente estudo, macrófagos alveolares foram obtidos de pacientes com pneumopatias diversas incluindo tuberculose. Macrófagos de todos os pacientes, independente do diagnóstico, apresentaram resposta semelhante à talidomida. A presença de reações inflamatórias no aparelho respiratório destes pacientes deve ter atuado como estímulo para a produção de TNF $\alpha$  pelos macrófagos alveolares (13-16,18). Sabe-se que a tuberculose está associada à produção de TNF $\alpha$ . Desde que resultados semelhantes foram observados, neste trabalho, em portadores de tuberculose e portadores de outras pneumopatias, é possível que a talidomida seja efetiva na prevenção do aumento do TNF $\alpha$  secretado pelos macrófagos induzido pelo LPS de modo geral, sem relação com a etiologia específica envolvida.

Para confirmar que o efeito da talidomida se faz ao nível da proteína secretada, da proteína ainda não secretada e do mRNA, a combinação dos métodos de ELISA (Figura 2), imunocitoquímica (Figura 1a e 1b) e hibridização *in situ* (Figura 3a e Figura 3b) foram, respectivamente, usadas. O efeito da talidomida foi observado em diferentes concentrações de LPS e diferentes períodos de incubação celular, no qual a talidomida foi eficaz quando adicionada a células estimuladas com LPS a 1 ou 10mg/mL e incubadas por 24 ou 48 horas. Um possível comprometimento dos resultados, principalmente quando analisados sob o método de hibridização *in situ*, seria a presença de partículas nos macrófagos alveolares de fumantes. Entretanto, contagens de sinais de hibridização em células de fumantes e de não fumantes eram similares, indicando que tal interferência na análise não foi verificada neste experimento.



Figura 3a e 3b:

Expressão de mRNA de TNF $\alpha$  por macrófagos alveolares após incubação por 24 horas com meio de cultura apenas (M), lipopolissacarídeo LPS (LPS) na concentração 1mg/mL, LPS com dexametasona (LPS+DEX) ou LPS com talidomida (LPS+THAL). Os resultados foram quantificados pela contagem tanto pelo número de pontos negros/célula em 20 células ao acaso (Figura 3a) como pelo número de células com 10 ou mais pontos negros no total de 50 células (Figura 3b). (\* =  $p < 0,05$ ).



Embora muitos estímulos determinem a liberação de TNF $\alpha$  pelos macrófagos, como por exemplo a presença de interferon  $\gamma$ , interleucina 2, fagocitose, união de complexos imunes, partículas virais e componentes do *Mycobacterium tuberculosis* (12,13,18,28), no presente estudo, o estímulo padrão com LPS bacteriano foi usado como agonista para promover produção de TNF $\alpha$ . O aumento de TNF $\alpha$  foi notado tanto ao nível da proteína como do mRNA e, assim, tal experimento serviu para avaliação de efeitos farmacológicos.

A talidomida foi inicialmente usada em 1953 como anticonvulsivante mas foi abandonada por ser teratogênica (24, 29). A talidomida é um potente agente imunossupressivo que causa redução da proliferação de monócitos do sangue periférico e da quimiotaxia de neutrófilos, induzidas por mitógenos (30) Além disso a talidomida reduz a expressão de marcadores de superfície de monócitos assim como e moléculas de adesão de linfócitos, monócitos e granulócitos (30) além de inibir a produção de TNF $\alpha$  por células mononucleares (14,25,27). Esta inibição da produção de TNF $\alpha$  pela talidomida depende do estado de estimulação celular (25) e é reduzida se a talidomida é retirada antes da indução pelo TNF $\alpha$  (8). Estudos de cinética com monócitos do sangue periférico estimulados por LPS mostraram que a

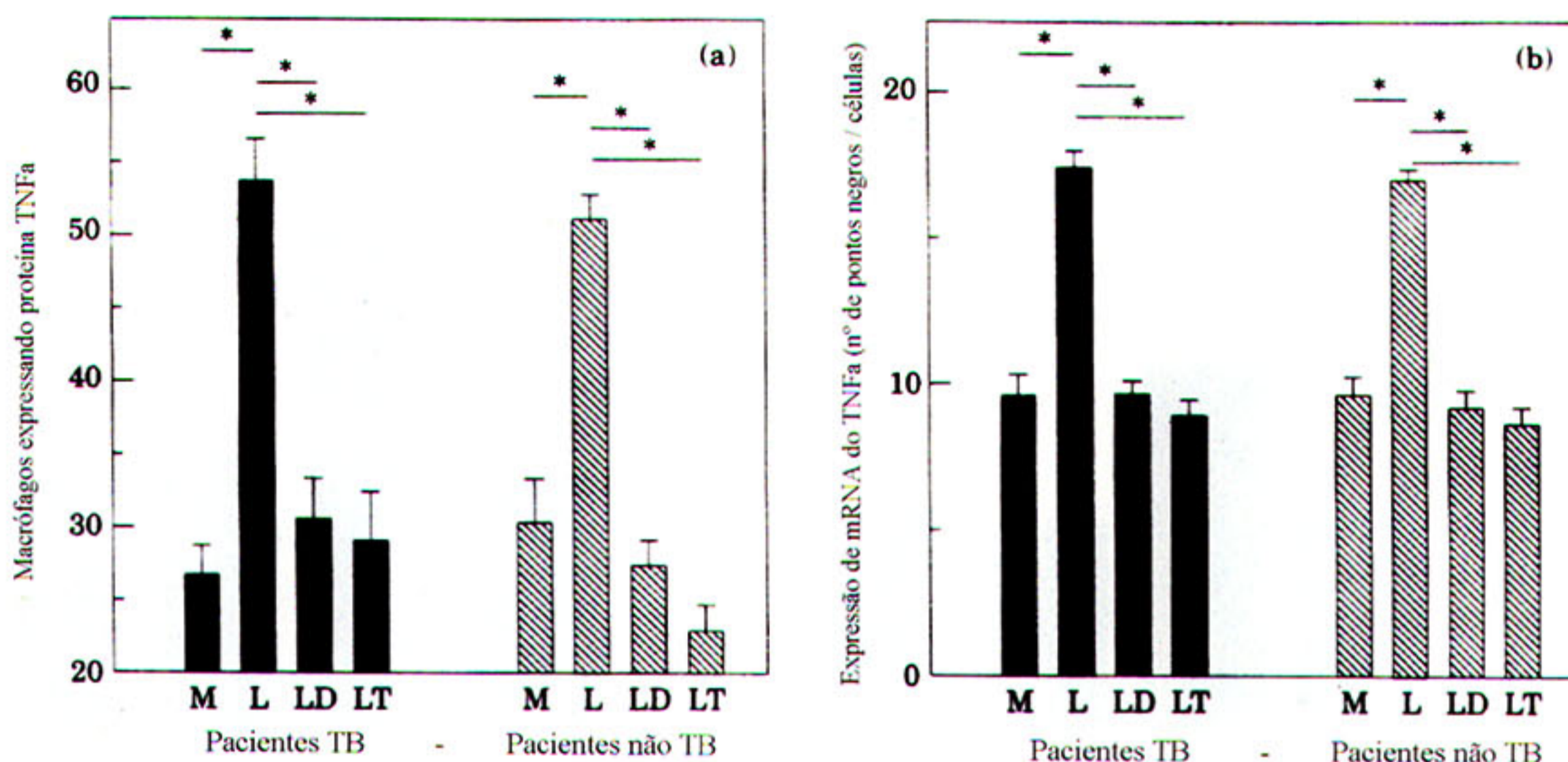
talidomida reduziu a produção de TNF $\alpha$  quando adicionada algumas horas após a estimulação pelo LPS, levantando a possibilidade que a talidomida atue ao nível pós-transcrição acelerando a degradação dos produtos transcritos de TNF $\alpha$  (26). Em comparação com a talidomida, os corticosteróides apresentam mecanismo de ação diferente no que se refere à produção do TNF $\alpha$ , atuando por inibição leve do acúmulo de mRNA do TNF $\alpha$  e inibição acentuada da tradução dos transcritos de mRNA do TNF $\alpha$  (31). Foi sugerido que a dexametasona pode ter alguma ação no receptor de LPS ou em alguma proteína envolvida na resposta (31). No presente estudo tanto a talidomida como a dexametasona foram eficazes na redução da produção do TNF $\alpha$ , embora o mecanismo exato não tenha sido investigado.

Este estudo não mediu concentrações de outras citocinas além do TNF $\alpha$ . Entretanto, o TNF $\alpha$  é reconhecidamente capaz de modular outros mediadores inflamatórios e sua inibição pode levar à redução de outras moléculas que, *in vivo*, podem modular a reação inflamatória (27).

Além disso, o TNF $\alpha$  pode ter importante papel *in vivo* na resistência do hospedeiro às infecções assim como em doenças malignas (32), sugerindo a questão do desenvolvimento de drogas que reduzam se inibir totalmente a produção do TNF $\alpha$ .

Figura 4a e 4b

Na figura 4a se observa o percentual de macrófagos corados com anticorpo anti-TNF $\alpha$  e, na figura 4b, se observa a expressão de mRNA do TNF $\alpha$  pelos macrófagos alveolares e pacientes com ou sem tuberculose (TB) após incubação por 24 horas com meio de cultura apenas (M), lipopolissacarídeo LPS (L) na concentração 1mg/mL, LPS com dexametasona (LD) ou LPS com talidomida (LT). (\* = p<0,05).



Sabe-se que as concentrações de talidomida usadas neste estudo são similares às concentrações plasmáticas obtidas no homem após a administração de dose oral única de 150mg de talidomida, que é uma dose que tem se mostrado ser eficaz na redução do eritema nodoso em pacientes com hanseníase (25).

Sob a perspectiva clínica, este estudo forneceu dados mostrando que a talidomida, em concentrações terapêuticas, pode reduzir a produção de TNF $\alpha$  pelos macrófagos alveolares a um nível semelhante ao que se verifica pela utilização de corticosteróides. Esta verificação pode sugerir a necessidade de se desenvolver novos agentes que atuem na redução da produção de TNF $\alpha$ . Tal perspectiva poderia oferecer alguma vantagem sobre o uso dos corticosteróides no tratamento das pneumopatias inflamatórias crônicas, incluindo a tuberculose, nas quais o TNF $\alpha$  contribui para a patogênese.

## Referências Bibliográficas

### References

1-Vilcek J, Palombela V, Henriksen L, et al. Fibroblast growth enhancing activity on tumor necrosis factor and its relationship to other polypeptide growth factors. *J Exp Med* 1986; 163: 632-643.

2-Elias J, Krol R, Fuendlich B, Sampson P. Regulation of human lung fibroblast glycosaminoglycan production by recombinant interferons, tumor necrosis factor and lymphotoxin. *J Clin Invest* 1988; 81: 325-330.

3-Piguet P, Collart M, Grau G, Kapanci Y, Vassali P. Tumor necrosis factor/cachetin plays a key role in bleomycin-induced pneumopathy and fibrosis. *J Exp Med* 1989; 170: 655-663.

4-Baughman P, Lower E. The effect of corticosteroids on methotrexate therapy on lung lymphocytes and macrophages in sarcoidosis. *Am Rev Resp Dis* 1990; 142: 1268-1271.

5-Piguet P, Collart M, Grau E, Sappino A, Vassali P. Requirement of tumor necrosis factor for development of induced pulmonary fibrosis. *Nature* 1990; 344: 245-247.

6-Semenzato G. Tumor necrosis factor: a cytokine with multiple biological activities. *Br J Cancer* 1990; 61: 354-361.

7-Cembrzynska M, Szlarcz E, Inglot A, Teodorczyk J. Elevated release of tumor necrosis factor alfa and interferon gamma by bronchoalveolar lavage leukocytes from patients with bronchial asthma. *Am Rev Resp Dis* 1993; 147: 291-295.

8-Manonkawkeyoon S, Probe R, Moreira A, Schauf V, Kaplan G. Thalidomide inhibits the replication of human immunodeficiency virus type 1. *Proc Natl Acad Sci* 1993; 90: 5974-5978.

9-Keatings V, Coulby L, Barnes P, O'Connor B. Increased tumor necrosis factor alfa concentrates in induced

- sputum following the late asthmatic response. *Eur Respir J* 1995; 8 (Suppl. 19): 471.
- 10-Pantelidis P, Southcott A, Du Bois R. Cytokine expression in fibrosing alveolitis; differential alveolar macrophage regulation. *Eur Respir J* 1995; 8 (Suppl. 19): 547.
- 11-Zheng L, Marques L, Teschler H, Bauer P, Guzman J, Costabel U. Involvement of CD 14 in spontaneous release of TNF alfa, IL-1 beta and IL-6 by alveolar macrophages in sarcoidosis. *Eur Respir J* 1995; 8 (Suppl. 19): 339.
- 12-Barnes PF, Fong SJ, Brennan PJ, Twomey PE, Mazumder A, Modlin RL. Local production of tumor necrosis factor and IFN gamma in tuberculous pleuritis. *J Immunol* 1990; 145: 149-154.
- 13-Schauf V, Rom W, Smith K et al. Cytokine gene activation and modified responsiveness to interleukin-2 in the blood of tuberculosis patients. *J Infect Dis* 1993; 168: 1056-1059.
- 14-Kaplan G. Cytokine regulation of disease progression in leprosy and tuberculosis. *Immunobiol* 1994; 191: 546-568.
- 15-Rook G, Taverne J, Leveron C, Steele J. The role of gamma-interferon, vitamin D3 metabolites and tumour necrosis factor in the pathogenesis of tuberculosis. *Immunology* 1987; 62: 229-234.
- 16-Kindler V, Sappino A, Grau G, Piguat P, Vassali P. The inducing role of tumour necrosis factor in the development of bactericidal granulomas during BCG infection. *Cell* 1989; 56: 731-740.
- 17-Appelberg R, Orme I, Pinto de Souza M, Silva M. In vitro effects of interleukin 4 on interferon gamma induced macrophage activation. *Immunology* 1992; 76: 553-559.
- 18-Wallis R, Ellner J. Cytokines and tuberculosis. *J Leuk Biol* 1994; 55: 676-681.
- 19-Ogawa T, Uchida H, Kusumoto Y, Mori Y, Yamamura Y, Hamada S. Increase in tumor necrosis factor alpha and interleukin 6 secreting cells in peripheral blood mononuclear cells from subjects infected with *Mycobacterium tuberculosis*. *Infect Immun* 1991; 59: 3021-3025.
- 20-Strieter R, Remick D, Lynch J, Spengler R, Kunkel S. Interleukin 2-induced tumor necrosis factor alpha gene expression in human alveolar macrophages and blood monocytes. *Am Rev Resp Dis* 1989; 139: 335-342.
- 21-Gossel T, Perez T, Lassale P, Duquesnoy B, Farre J, Tonnel A. Increased tumor necrosis factor alfa secretion by alveolar macrophages from patients with rheumatoid arthritis. *Am Rev Resp Dis* 1991; 143: 593-597.
- 22-Murch S, MacDonald T, Wood L, Costelove K. Tumor necrosis factor in the bronchoalveolar secretion of infants with the respiratory distress syndrome and the effect of dexamethasone treatment. *Thorax* 1992; 47: 44-47.
- 23-Debets J, Ruers T, Van der Linden M, Van der Linden C, Bunman W. Inhibitory effect of corticosteroids on the secretion of tumor necrosis factor by monocytes is dependent on the stimulus including TNF synthesis. *Clin Exp Immunol* 1989; 78: 224-229.
- 24-Randall T. Thalidomide has 37-year history. *JAMA* 1990; 263: 1474.
- 25-Sampaio E, Sarno E, Galilly R, Cohn Z, Kaplan G. Thalidomide selectively inhibits tumor necrosis factor alpha production by stimulated human monocytes. *J Exp Med* 1991; 173: 699-703.
- 26-Sarno E, Grau G, Vieira L, Nery J. Serum levels of tumor necrosis factor alpha and interleukin 1 beta during leprosy reactional states. *Clin Exp Immunol* 1991; 84: 103-108.
- 27-Moreira A, Sampaio E, Zmvidzinas A, Frindt P, Smith K, Kaplan G. Thalidomide exerts its inhibitory action on tumor necrosis factor by enhancing mRNA degradation. *J Exp Med* 1993; 177: 1675-1680.
- 28-Cadranel J, Philippe C, Philippe B, et al. Increased expression and occupancy of receptors for tumour necrosis factor on blood monocytes from tuberculous patients. *Clin Exp Immunol* 1993; 94: 51-56.
- 29-Randall T. Thalidomide's back in the news but in more favorable circumstances. *JAMA* 1990; 263: 1467-1468.
- 30-Mchugh S, Rifkin I, Deighton J, et al. The immunosuppressive drug thalidomide induces T helper cell type 2 (Th2) and concomitantly inhibits Th1 cytokine production in mitogen and antigen-stimulated human peripheral blood mononuclear cell cultures. *Clin Exp Immunol* 1995; 99: 160-167.
- 31-Han J, Thompson P, Beutler B. Dexamethasone and pentoxifylline inhibit endotoxin-induced cachectin/tumor necrosis factor synthesis at separate points in the signaling pathway. *J Exp Med* 1990; 172: 391-394.
- 32-Tracey K. TNF and Mae West or: death from too much of a good thing. *Lancet* 1995; 345: 75-76.



# Programação Científica da SOPTERJ

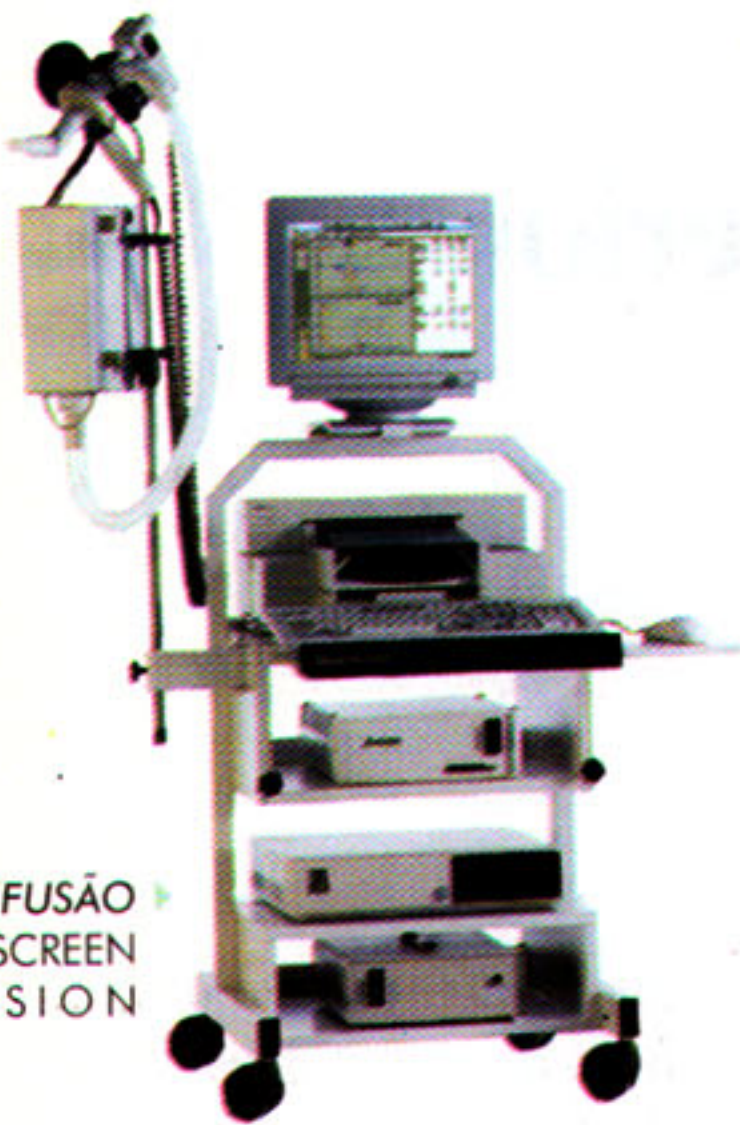
DATA	HORÁRIO	LOCAL	ASSUNTO
22/02	20h30	Barra do Pirai	Relatores: Dr. Jacyr Abbud Filho e Dr. Pedro Cezar Fagundes Coordenador: Dr. Marcílio de Almeida Reis
6/03	9h às 11h	Auditório da Clínica Sorocaba	<b>Casos clínicos</b> <b>Pneumologia em Terapia Intensiva:</b> Prevenção da pneumonia nosocomial e do ventilador Monitoração respiratória do paciente crítico
29/03	19h30	Valença - Anfiteatro da Faculdade de Medicina de Valença	Relatores: Dr. Décio Silva Horta Jr. e Dr. Jaime Veras Correia Coordenador: Dr. Jacyr Abbud Filho
10/04	9h às 11h	Cabo Frio	Casos clínicos Clínica Pneumológica: Tosse crônica: diagnóstico e tratamento Antibioticoterapia na sepsis brônquica crônica
26/04	20h30	Volta Redonda - Auditório Hospital São João Batista	Relatores: Dr. Luiz Paulo Tostes Coimbra e Dr. Lincoln Pereira Coordenador: Dr. Jaime Veras Correia
08/05	9h às 11h	Auditório da Clínica Sorocaba	<b>Casos clínicos</b> <b>Pneumologia pediátrica:</b> Pneumopatias na criança com SIDA: epidemiologia e apresentação clínica Seqüelas crônicas das doenças respiratórias da infância
31/05	20h30	Resende - Centro de Estudos da Santa Casa de Resende	Relatores: Dr. Marcílio de Almeida Reis e Dr. Vitório M. Puntel Coordenador: Dr. Evaldo Araújo Salgado
05/06	9h às 11h	Barra Mansa/Penedo	<b>Casos clínicos</b> <b>Carcinoma brônquico:</b> Novo estadiamento do Carcinoma Brônquico e seus respectivos prognósticos Quimioterapia no Carcinoma Brônquico nas pequenas células
28/06	20h30	Barra Mansa - Centro de Estudos da Santa Casa de Barra Mansa	Relatores: Drs. Pedro Telésforo e Cleide Oliveira Souza e Silva Coordenador: Dr. Pedro Cezar Fagundes
03/07	9h às 11h	Auditório da Clínica Sorocaba	<b>Casos clínicos</b> <b>Pneumologia em SIDA:</b> Pneumopatias no adulto com SIDA: epidemiologia e apresentações clínicas; Novos tratamentos da PCP
07/08	9h às 11h	Itaperuna	<b>Casos clínicos</b> <b>Cirurgia torácica:</b> Indicações da videotoracoscopia Evolução funcional no pós-operatório imediato e tardio da pneumoplastia redutora
11/09	9h às 11h	Auditório da Clínica Sorocaba	<b>Casos clínicos</b> <b>Pneumologia clínica:</b> Vasculites Pulmonares: epidemiologia, classificação e diagnóstico Pneumonite de hipersensibilidade: epidemiologia, classificação e diagnóstico
08/10	9h às 11h	Petrópolis	<b>Casos clínicos</b> <b>Broncoscopia:</b> Papel da broncoscopia para o diagnóstico, estadiamento e tratamento do Carcinoma Brônquico Papel da broncoscopia na UTI
13/11	9h às 11h	Auditório da Clínica Sorocaba	<b>Casos clínicos</b> <b>Métodos de imagem em pneumologia:</b> TC no diagnóstico das doenças do tórax RNM no diagnóstico das doenças do tórax

### **Jornada de Endoscopia Respiratória**

12/05 (Quarta-feira), de 8 às 17h • Coordenação: Dr. Valmir Sangalli Lucas

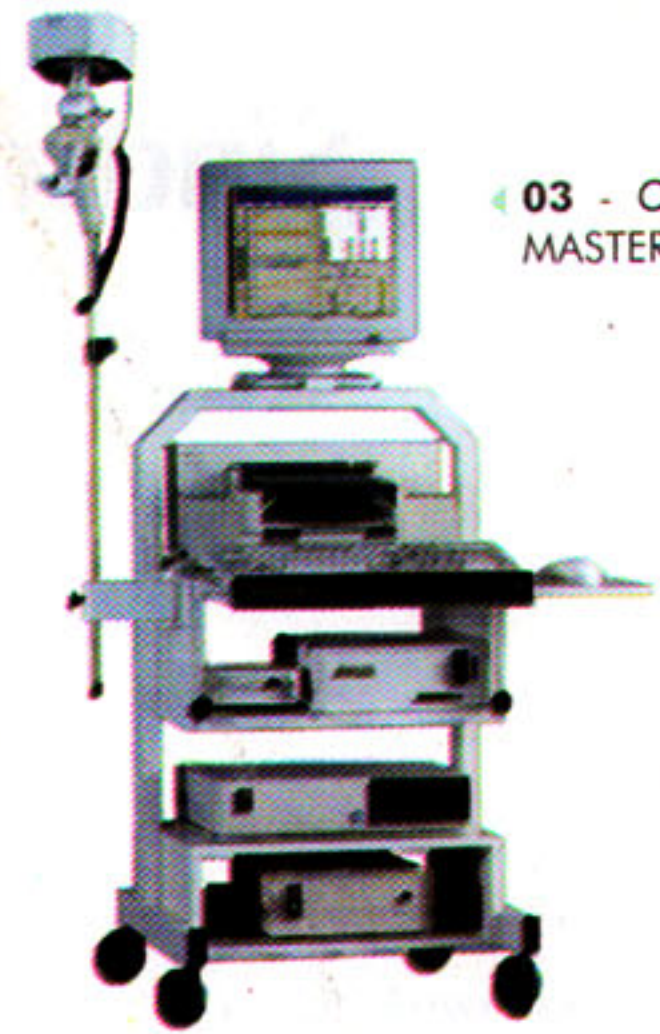
# DIFUSÃO, PLESTISMOGRAFIA e OSCILOMETRIA COM QUALIDADE GARANTIDA TEM QUE SER :

## JAEGER



01 - DIFUSÃO  
MASTERSCREEN  
DIFFUSION

02 - PLESTISMOGRAFIA  
MASTERSCREEN - BODY



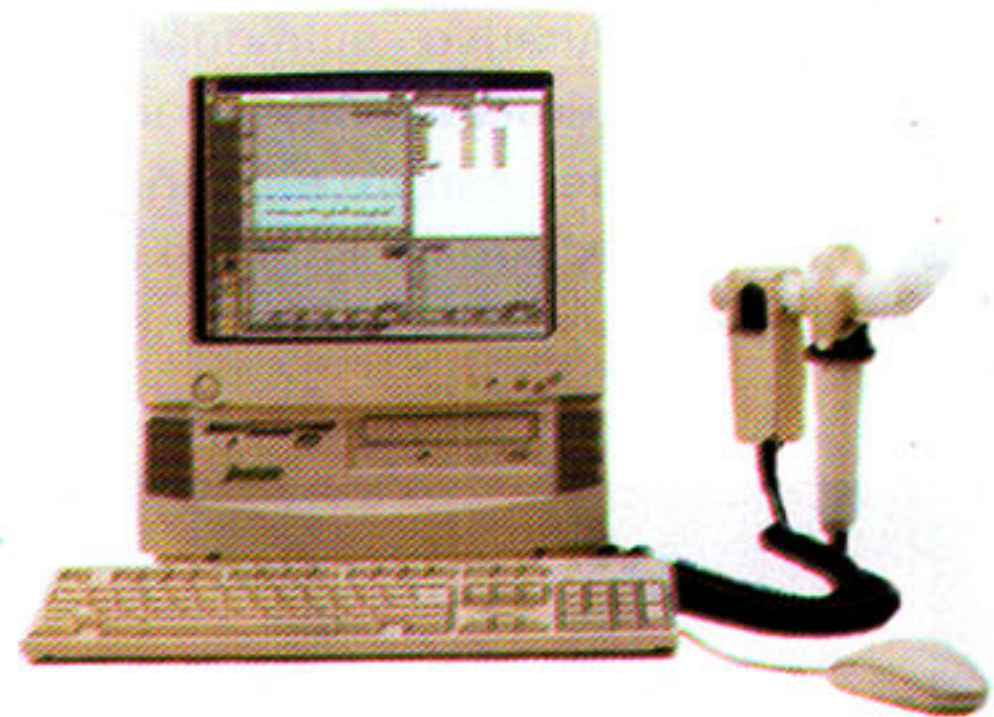
03 - OSCILOMETRIA  
MASTERSCREEN - IOS

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



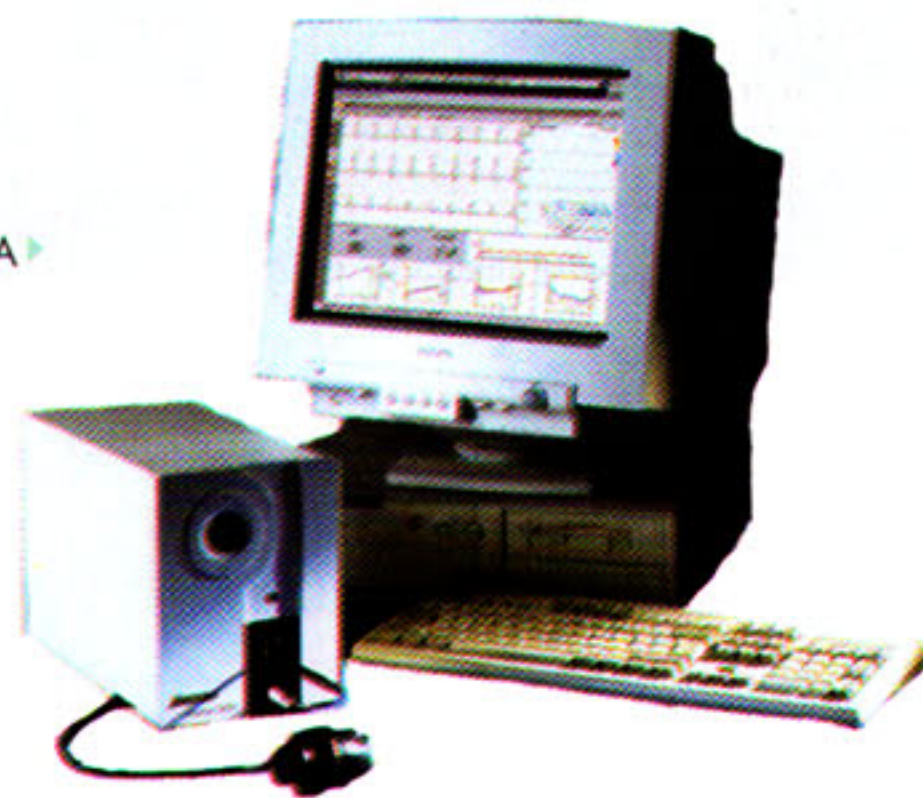
04 - FLOWSCREEN PRO

05 - MASTERSCOPE



## ERGOESPIRÔMETROS PARA MEDICINA ESPORTIVA.

06 - OXICON DELTA



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

**Representante Exclusivo no Brasil**

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



## Síndrome de veia cava superior

Rogério Rufino (1), Cláudia Henrique da Costa (2),  
Mário Alberto Dantas L. da Costa (3)

**Palavras-chave:** síndrome de veia cava superior.

**Key-words:** Superior vena caval syndrome.

Homem de 74 anos, tabagista, com história de pneumonia, há 8 meses, à direita, foi tratado com amoxicilina. Evoluiu com emagrecimento, inapetência e dispnéia progressiva, durante os dois meses que prosseguiram ao tratamento. Houve novo quadro supurativo pulmonar (tosse com expectoração esverdeada) associado a febre, estertores crepitantes e sopro tubário nos 2/3 inferiores do hemitórax direito. Foi feito novamente o diagnóstico de pneumonia e realizada broncofi-

broscopia, que demonstrou alargamento carinal e infiltração proximal do brônquio principal direito. A biópsia brônquica demonstrou adenocarcinoma mucoepidermóide. Durante o período da hospitalização para tratamento do quadro infeccioso, o paciente apresentou mais de três episódios de lipotimia por dia, depois de tosse eficaz. Na investigação para doenças cardiovasculares, o ECG mostrava taquicardia sinusal e, o ecocardiograma, leve derrame pericárdico. A tomografia computadorizada de crânio e o *doppler* de carótidas e vertebrais eram normais. O paciente evoluiu com edema de face e turgências



Figura 1

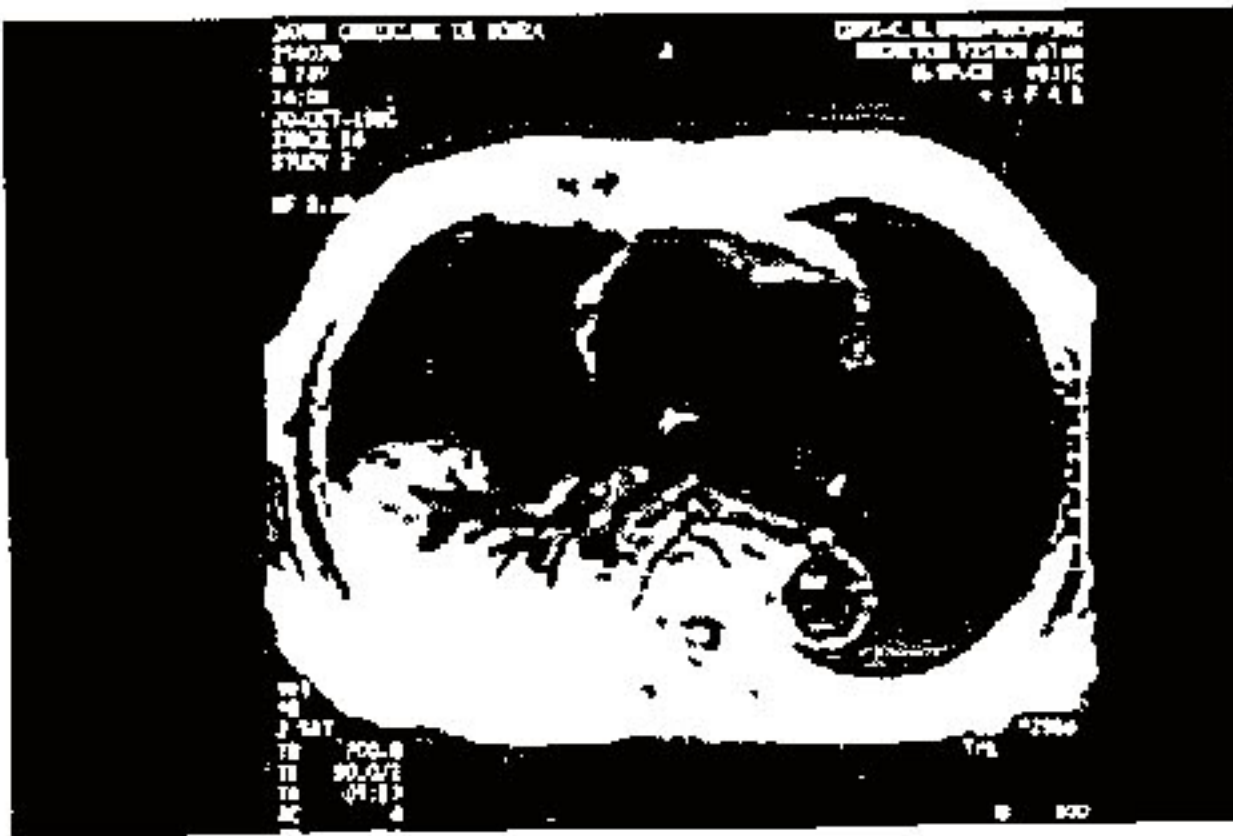
Radiografia de tórax da época da internação demonstrando imagens metálicas no terço médio direito devido a "tiro de carabina", condensação no lobo inferior direito e alargamento mediastinal.



Figura 2

Tomografia computadorizada de tórax onde se visualiza gânglio subcarinal.

1. Professor Assistente de Pneumologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.  
2. Professora Assistente de Pneumologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.  
3. Médico do Serviço de Oncologia e Serviço de Cirurgia Torácica do Hospital do Câncer/ INCa, Ministério da Saúde.  
Artigo recebido para publicação no dia 19/02/99 e aceito no dia 06/03/99, após revisão.



**Figura 3**  
Ressonância magnética de tórax com grande condensação no lobo inferior direito, apresentando broncogramas aéreos.



**Figura 4**  
Ressonância magnética de tórax com grande massa tumoral envolvendo a veia cava superior. Observar o desaparecimento quase completo do seu lúmen.

jugulares. A ressonância magnética (RM) de tórax revelava invasão da veia cava superior pela massa tumoral. O paciente foi encaminhado para tratamento radioterápico.

#### **Diagnósticos pela imagem**

Doença pulmonar neoplásica com síndrome da veia cava superior.

#### **Evolução**

O paciente faleceu após decorridos 4 meses do tratamento radioterápico. Durante este período a frequência das lipotímias diminuíram.

#### **Discussão**

A síndrome da veia cava superior, benigna (5-10%) ou maligna (90-95%), deve ser investigada através da tomografia computadorizada de tórax e/ou ressonância magnética após as radiografias de tórax convencionais (póstero-anterior e perfil). Outros métodos utilizados para melhor interpretação espacial das lesões mediastinais, como a radiografia de tórax com esôfago baritado, tomografia convencional e a arteriografia para avaliação das possíveis lesões vasculares estão sendo pouco utilizadas, após o aparecimento da tomografia computadorizada de tórax (1). Desde então, o médico adquiriu um grande auxiliar no diagnóstico das doenças pulmonares.

A ressonância magnética de tórax nos casos das doenças mediastinais, também é um importante instrumento para definição etiológica. As suas desvantagens são: a não determinação cálcica dos nódulos ou massas pulmonares, a resolução espacial ligeiramente menor do que a obtida atra-

vés da tomografia computadorizada e a não avaliação adequada dos pulmões (2). As suas vantagens são: capacidade de exame dos vasos e da região hilar sem a necessidade de utilização de contraste venoso, avaliação do ápice em incidência coronal, visualização de massas adjacentes ao coração, diafragma e na região paravertebral, possibilidade de examinar o fluxo sanguíneo e de obter informações sobre a sua velocidade e direção e, por fim, conseguir imagens em qualquer plano, permitindo o melhor detalhamento da anatomia para abordagem cirúrgica. Isto é facilmente visto, neste caso, na RM. A oclusão completa da veia cava superior propiciou a diminuição do retorno venoso e, conseqüentemente, diminuição do débito cardíaco, que levava às lipotímias pelo baixo débito cerebral. A gravidade do quadro clínico só permitiu a utilização da radioterapia para diminuir a expansão tumoral sobre a veia cava superior e o brônquio principal direito. O comprometimento dos órgãos mediastinais pela disseminação contígua das lesões pulmonares neoplásicas está diretamente relacionado ao pior prognóstico.

#### **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:**

- 1-Baron RL. Computer tomography anomalies of the mediastinum. *AJR* 1981;135:571-576.
- 2-Belchold RE, et al. Superior vena cava obstruction detection using CT. *Radiology* 1989;157:485-487.
- 3-Tarver RD, Conces Jr DJ. Diseases of mediastinum. In: Haaga JR, Lanzieri CF, Sartoris DJ, Zerhouni EA. *Computed tomography and magnetic imaging of the whole body*. St. Louis: Mosby-Year Book, 1994:661-691.



*Liberdade para respirar!*

*Liberdade para viver!*

# Teofilina de liberação programada

# Teolong®

MAIS FÔLEGO POR MAIS TEMPO



- ASMA
- ENFISEMA
- BRONQUITE

Xarope  
crianças e adultos  
15ml = 100mg



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



BASF Pharma

UM NOME POR TRÁS DE GRANDES MEDICAMENTOS.







## Carcinoma adenóide cístico da traquéia

Mauro Zamboni (1); Walter Roriz (2); Edson Toscano (3)

### RESUMO

Os tumores primários da traquéia são raros e ocorrem em 0,2 por 100.000 pessoas por ano. O carcinoma adenóide cístico é o segundo tipo mais comum de neoplasia da traquéia e por sua história natural única deve ser estudado separadamente. Os autores apresentam um caso da neoplasia e fazem revisão da literatura.

### ABSTRACT

Primary tracheal tumors are rare, occurring in 0,2 per 100,000 persons per year. Adenoid cystic carcinoma is the second most common histologic type of tracheal malignancy. Its clinical behavior is different from the other tracheal neoplasms and thus should be studied separately. The authors report a case of a patient with this neoplasm and discuss the other cases previously reported in the literature.

**Palavras-chaves:** Tumores da traquéia, carcinoma adenóide cístico, neoplasias da traquéia, ressecção com YAG laser, braquiterapia.

**Key-words:** Tracheal tumors, adenoid cystic carcinoma, tracheal neoplasms, YAG laser resection, brachytherapy.

### Relato de caso

ALA, 42 anos, masculino, natural de MG, funcionário dos Correios.

Início do quadro clínico em meados de 1994 com tosse eventual, escarros sanguinolentos e, posteriormente, dispnéia aos grandes esforços e dor retrosternal, em pontada, de média intensidade. Em maio de 1995, com a piora dos sintomas, procurou serviço médico, quando foi submetido à tomografia computadorizada do tórax, na qual se podia observar imagem nodular de 0,5cm de diâmetro, localizada

na parede posterior do terço distal da traquéia. Uma broncofibroscopia, realizada em seguida, revelou tumoração com 1,5cm de diâmetro, em parede posterior da traquéia, no seu terço distal, que obstruía 60% da luz do órgão. A biópsia dessa lesão teve como laudo histopatológico carcinoma adenóide cístico. Nessa ocasião, foi indicada a ressecção cirúrgica da lesão, entretanto o paciente recusou a cirurgia. Como houve piora de seus sintomas, repetiu-se a broncoscopia, em julho de 1995, quando se observou crescimento do tumor descrito anteriormente que,

1. Pneumologista do Serviço de Cirurgia Torácica do Hospital do Câncer-INCA/MS; Presidente da Sociedade de Pneumologia e Fisiologia do Estado do Rio de Janeiro; Secretário Científico da Sociedade Sul-americana de Endoscopia Respiratória.
2. Cirurgião de Tórax do Serviço de Cirurgia Torácica do Hospital do Câncer-INCA/MS; Presidente da Comissão de Câncer de Pulmão da Sociedade Brasileira de Livre Docente - UFRJ
3. Chefe do Serviço de Cirurgia Torácica do Hospital do Câncer-INCA/MS

Artigo recebido para publicação no dia 13/12/1998 e aceito para no dia 10/12/1998, após revisão.

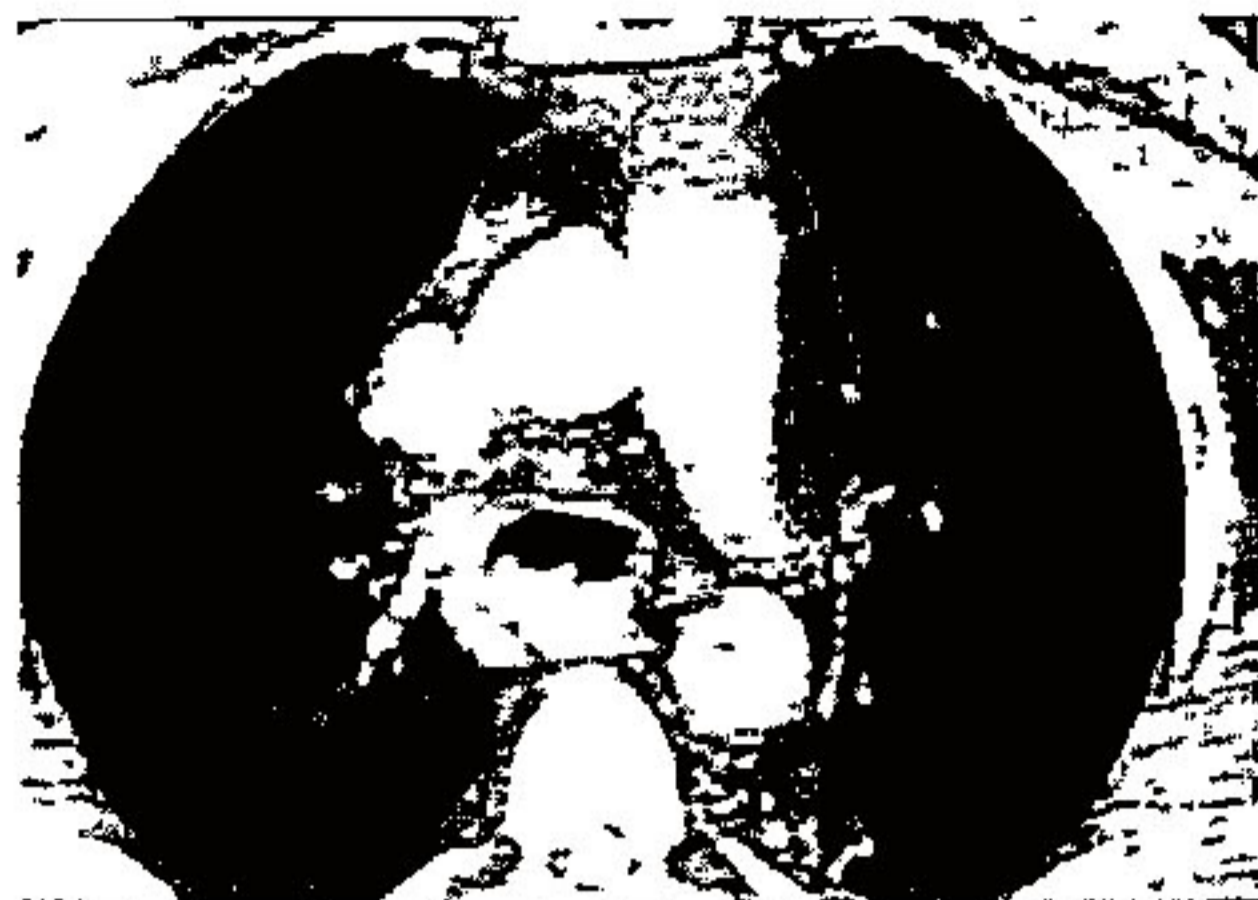


Figura 1

agora, ocluía 90% da luz da traquéia. O paciente foi, então, submetido à radioterapia, numa dose de 7500cGy em 25 frações, terminando o tratamento em agosto de 1995. Nova broncoscopia revelou diminuição do tumor. No final de setembro de 1998, após três anos de controle clínico, estando o paciente praticamente assintomático, houve recrudescimento dos sintomas - tosse, escarros com sangue e dispnéia. Foi realizada outra broncoscopia, em outubro, que evidenciou: infiltração da mucosa e lesão vegetante no terço distal da traquéia; carina principal infiltrada pelo tumor; lesão tumoral em brônquio principal di-



Figura 2

reito ocupando aproximadamente 50% de sua luz; e lesão vegetante em brônquio principal esquerdo com oclusão de 30% da sua luz (figuras 4, 5, 6 e 7). Tomografia helicoidal do tórax mostrou: traquéia com espessamento de parede postero-lateral direita, em seu terço distal, prolongando-se para ambos os brônquios principais (figuras 1, 2 e 3); linfonodomegalia mediastinal; e alterações no parênquima pulmonar compatíveis com pneumonite actínica. Matriculado no INCA em 19 de outubro de 1998.

Em 22 de dezembro de 1998 foi submetido à videobroncofibroscopia com ressecção por YAG laser da lesão vegetante do brônquio principal direito. Em 23 de dezembro de 1998 e em 12 de janeiro de 1999, foi submetido a braquiterapia com alta taxa de dose, duas aplicações de 750cGy cada, com ótima resposta clínica e endoscópica (figuras 8, 9 e 10).

### Discussão

Os tumores primários da traquéia são raros, sua incidência é de somente 0,2 casos por 100.000 pessoas por ano (1). Os tumores malignos deste órgão são responsáveis por menos de 0,1% das mortes por câncer a cada ano. O tipo histológico mais frequentemente encontrado é o carcinoma escamoso que em 90% dos casos acomete os indivíduos do sexo masculino (2).

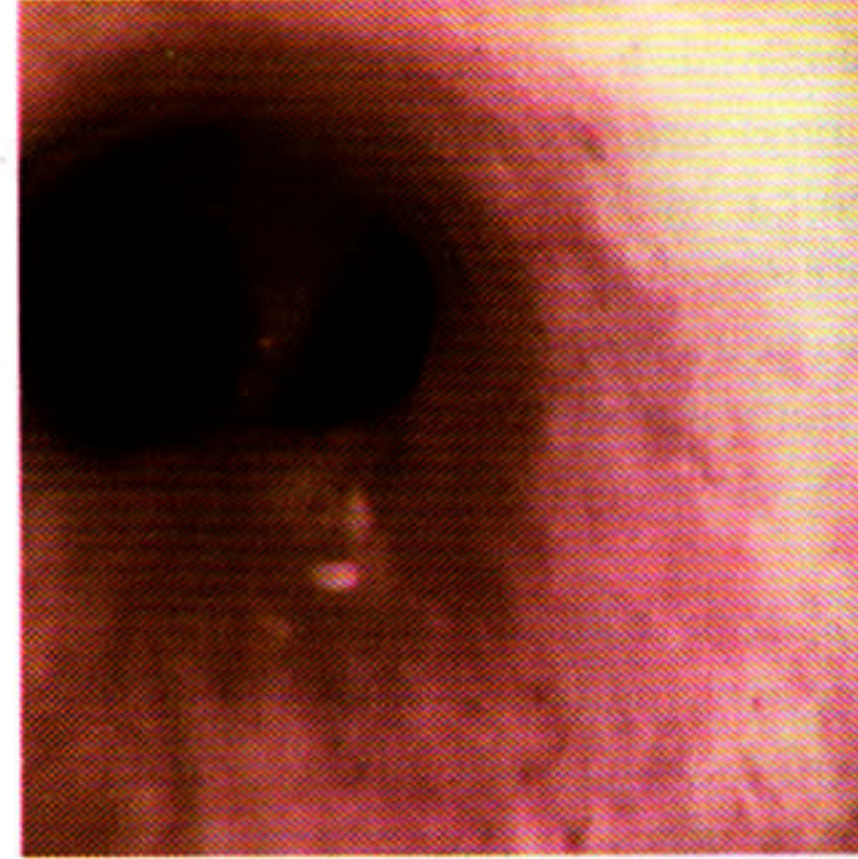
O carcinoma adenóide cístico (CAC) é o segundo tipo mais comum de tumor da traquéia (2,3), afetando tanto homens como mulheres, principalmente na faixa dos 45 aos 60 anos (1,2,4,5,6,7,8). O quadro clínico se caracteriza pela presença de sinais e sintomas pouco intensos - tosse seca, rouquidão, sibilos, estridor e hemoptise (2, 3, 9) - que cursam de forma indolente, por cerca de 12 meses em média (10). Em consequência, os portadores deste tumor são tratados, muito comumente, por meses ou anos, como se tives-



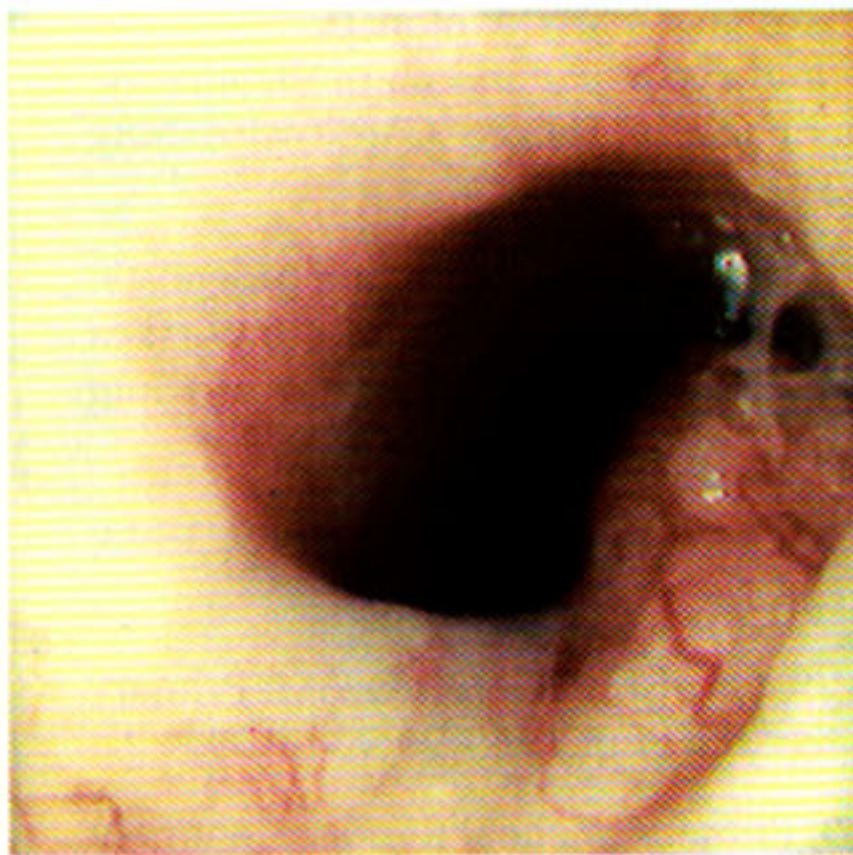
Figura 3



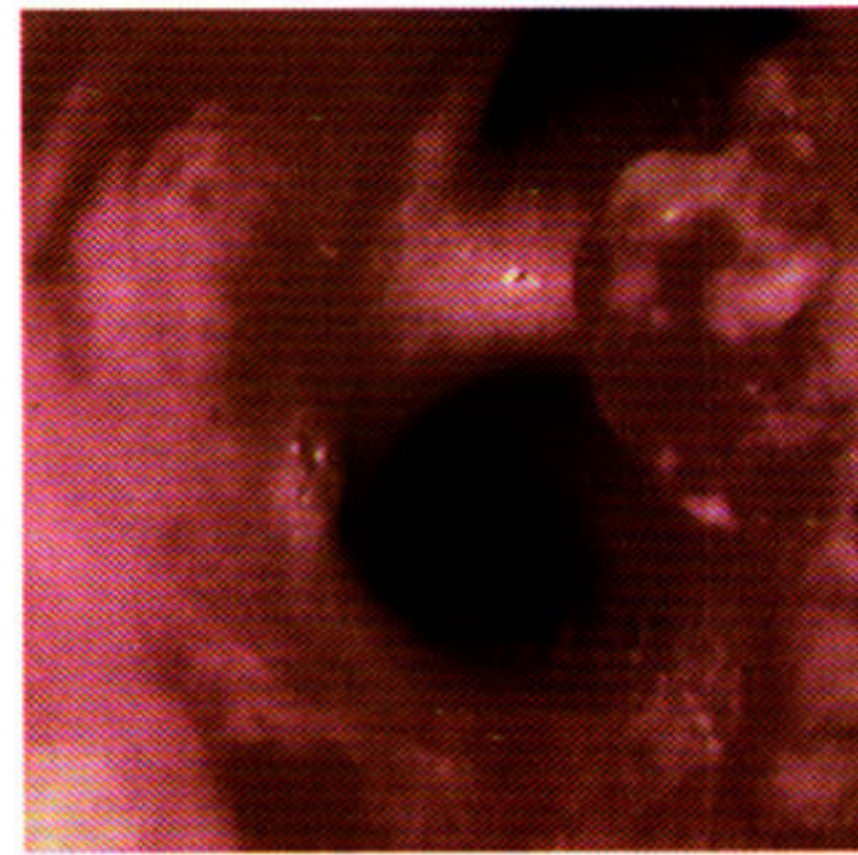
**Figura 4**  
Lesões vegetantes e infiltração submucosa na parede posterior da traquéia no seu terço distal.



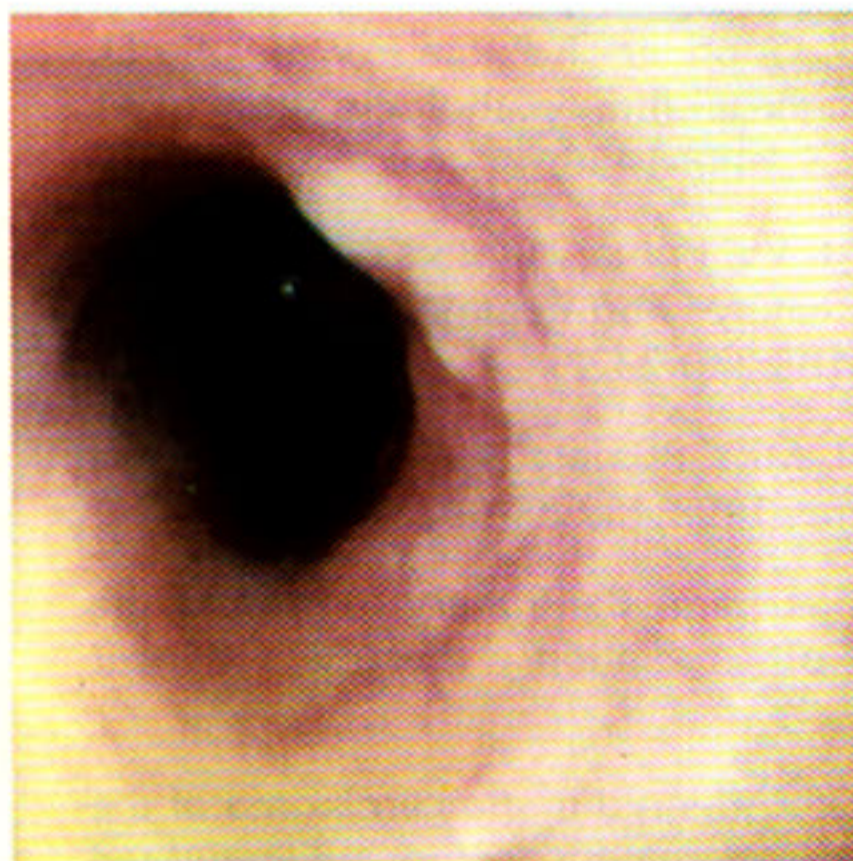
**Figura 8**  
A mesma foto da figura 4 após braquiterapia.



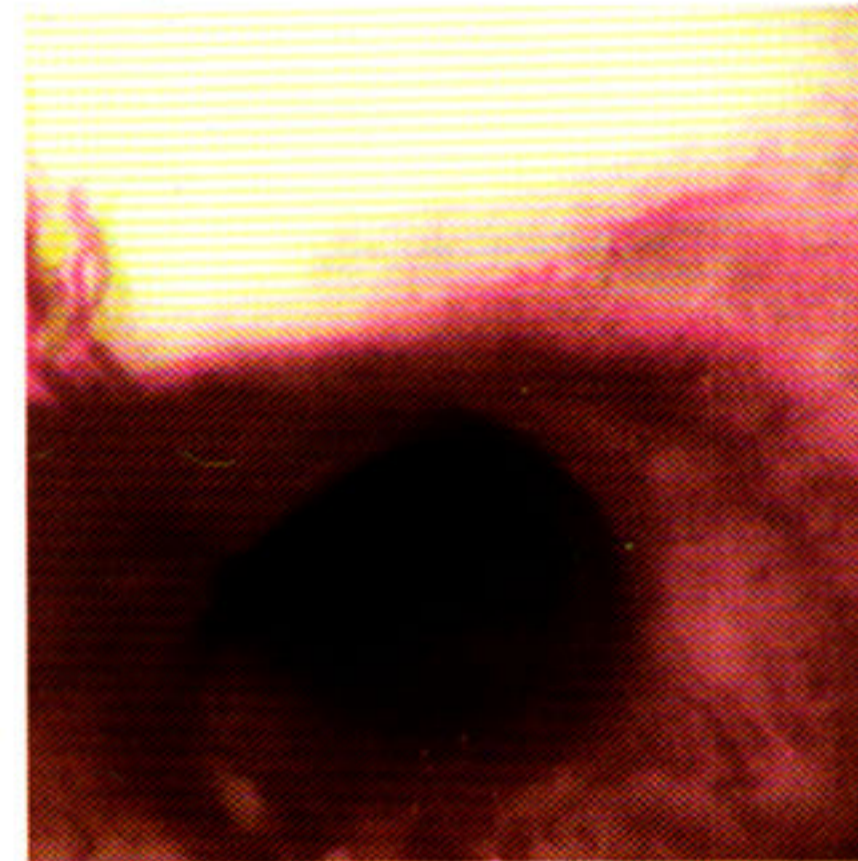
**Figura 5**  
Lesão vegetante na parede latero-posterior do brônquio principal direito, logo na sua abertura.



**Figura 9**  
A mesma foto da figura 5 após tratamento com laser e braquiterapia. Observe a redução significativa do tumor, permitindo a visão do brônquio do lobo superior direito.



**Figura 6**  
Lesão vegetante na parede antero-lateral do brônquio principal esquerdo.



**Figura 10**  
Brônquio principal esquerdo após braquiterapia.



**Figura 7**  
Lesões vegetantes na parede lateral do brônquio principal esquerdo, no seu terço distal e na abertura do brônquio do lobo superior esquerdo.

sem outras doenças respiratórias-asma, por exemplo - antes de terem o diagnóstico esclarecido em definitivo (3). O CAC acomete o terço superior da traquéia em 45,5% dos casos, o terço médio em 20,5% e o terço inferior em 34% dos casos. A localização do tumor tem sido relacionada com o seu prognóstico, o qual será tanto pior quanto mais distal se posicionar o tumor (3, 6, 8, 11). Essa observação provavelmente está relacionada com a dificuldade encontrada para se ressecar os brônquios principais, assim como a carina principal, visto os altos índices de complicações verificados nessas cirurgias.

O CAC se dissemina mais freqüentemente por extensão direta - pela submucosa, por invasão perineural e pela via hematogênica. Mais de 50% dos pacientes com CAC da traquéia desenvolvem metástases hematogênicas, sendo que as pulmonares são as mais comuns - podendo permanecer assintomáticas por muitos anos. As metástases por via linfática são raras (1, 2, 6, 12).

A recorrência local desse tumor ocorre muito habitualmente e aparece, em média, 51 meses após o tratamento inicial, bem mais tarde do observado na recorrência de outros tumores da traquéia que, em média, é de 18 meses após o tratamento (2).

As opções terapêuticas para o CAC incluem a cirurgia e a radioterapia, isoladas ou combinadas (1-5, 7-13). Entre as diferentes abordagens cirúrgicas estão incluídas: a ressecção primária da lesão seguida da reconstrução traqueal, a ressecção do tumor e a ressecção endoscópica - mecânica ou com o auxílio do laser. Devido ao padrão de comprometimento locorregional do CAC da traquéia a ressecção completa de lesão muitas vezes é extremamente difícil. A ressecção completa é definida como sendo a não permanência grosseira, palpável ou microscópica do tumor (2). Essa definição tem importância na análise da sobrevida desses pacientes: no grupo de Toronto, por exemplo, a sobrevida em 10 anos foi de 69% para os casos com ressecção completa e de 30% para os com ressecção incompleta. Contudo, essa diferença não foi considerada estatisticamente significativa (1).

A quimioterapia não tem nenhum papel no tratamento do CAC da traquéia (14).

As complicações cirúrgicas acontecem mais freqüentemente nos portadores de CAC do que em pacientes que apresentam outros tipos de tumores traqueais. Estão diretamente relacionadas com a extensão de traquéia ressecada e com a necessidade de laringectomia. Incluem: a fístula traqueoesofágica, a estenose traqueal, a fístula traqueovascular, a fístula do esôfago ou da faringe, a deiscência da anastomose ou das suturas, a paralisia da corda vocal, a disfagia e a pneumonia (1, 5, 7).

A mortalidade operatória varia de 5 a 14%, nos diferentes estudos (1, 3, 5, 15). A sobrevida de 5 anos e de 10 anos varia, respectivamente, de 66 a 100% e de 51 a 62% dos casos, independente do tratamento.

## Conclusão

Os tumores da traquéia são raros e os carcinomas adenóides císticos têm história natural única. A

ressecção cirúrgica completa oferece ao paciente a melhor chance de uma sobrevida prolongada, embora a ressecção endoscópica com laser e a braquiterapia forneçam bom controle locorregional da doença. O curso da doença é indolente e a presença de metástases pulmonares sincrônicas não afeta a decisão terapêutica, uma vez que os pacientes podem viver por muitos anos com essas lesões assintomáticas.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Maziak DE, Todd TRJ, Keshavjee SH, Winton TL, Norstrand PV, Pearson FG. Adenoid cystic carcinoma of the airway: thirty-two-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:1522-1532.
2. Regnard JF, Fourquier P, Levasseur P. Results and prognostic factors in resections of primary tracheal tumors: a multicenter retrospective study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:808-813.
3. Allen MS. Malignant tracheal tumors. *Mayo Clin Proc* 1993;111:680-684.
4. Houston HE, Payne WS, Harrison EG, Olsen AM. Primary cancers of the trachea. *Arch Surg* 1969;99:132-139.
5. Grillo HC, Mathisen D. Primary tracheal tumors: treatment and results. *Ann Thorac Surg* 1990;49:69-77.
6. Hadju SI, Huvos AG, Goodner JT, Foote FW, Beattie EJ. Carcinoma of the trachea: clinicopathologic study of 41 cases. *Cancer* 1970;25:1448-1456.
7. Howard DJ, Haribhakti VV. Primary tumors of the trachea: analysis of clinical features and treatment and results. *J Laryngol Otol* 1994;108:230-232.
8. Gelder CM, Hetzel MR. Primary tracheal tumors: a national survey. *Thorax* 1993;48:688-692.
9. Fields JN, Rigaud G, Emami B. Primary tumors of the trachea: results of radiation therapy. *Cancer* 1989;63:2429-2433.
10. Randall D, Parker GS. Adenoid cystic carcinoma of the trachea - a cause of pseudoangina pectoris. *Military Med* 1990;155:440-442.
11. Chow DC, Komaki R, Libshitz HI, Moutain CM, Illerbroek N. Treatment of primary neoplasms of the trachea. *Cancer* 1993;71:2946-2952.
12. Pearson FG, Todd TRJ, Cooper JD. Experience with primary neoplasms of the trachea: clinicopathologic study of 41 cases. *Cancer* 1970;25:1448-1456.
13. Kim KH, Sung MW, Chung PS, Rhee CS, Park CI, Kim WH. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994;120:721-726.
14. Spiro RH, Huvos AG. Stage means more than grade in adenoid cystic carcinoma. *Am J Surg* 1992;164:623-628.
15. Perelman M, Koroleva N. Surgery of the trachea. *World J Surg* 1980;4:5833-5891.



# O Papel dos Congressos Regionais

**Miguel Aidê**

*Presidente do VII Congresso  
Estadual de Pneumologia e Tisiologia  
do Estado do Rio de Janeiro*

O Congresso de Pneumologia e Tisiologia da SOPTERJ se tornou uma tradição da sociedade médica do nosso Estado. A sua sétima versão, a última desse século, vem sendo elaborado com muito esmero e dedicação. O evento é responsável pelo encontro de aproximadamente 500 especialistas oriundos da própria cidade e do interior do estado do Rio de Janeiro. É a única oportunidade de confraternização dos Pneumologistas, a cada dois anos, tanto ao nível intelectual, quanto ao nível social.

A comissão organizadora vem realizando uma programação científica mais direcionada aos médicos do interior e para aqueles que estão iniciando na especialidade, como também, para aqueles clínicos tendendo para a Pneumologia. Para isso, todas as palestras terão espaço para debates e perguntas com os expositores, para que possamos tirar nossas dúvidas que muitas vezes não são desfeitas nem mesmo nos grandes centros.

Somos unânimes em valorizar os jovens pneumologistas, dando-lhes oportunidade e espaço para apresentação de seus trabalhos científicos. Para isso, a sessão de Poster será uma atividade exclusiva, sem a concomitância de outras sessões. A comissão organizadora expressou sua angústia quanto ao isolamento e pouco interesse pela sessão de Poster em Congressos regionais e nacionais passados, onde meia dúzia de pessoas visitam essa sessão, completamente abandonada pelos expositores e pelos congressistas.

Entendemos o valor dessa atividade mesmo que seja para descrever uma doença isolada, que quando bem descrita e bem discutida, supera muitas vezes um trabalho científico com dezenas de variáveis.

Outro ponto alto de um Congresso regional é a oportunidade de conhecermos as linhas e projetos de pesquisas dos diferentes serviços de Pneumologia de nosso Estado. Muitas vezes não temos conhecimento de pesquisas em desenvolvimento num determinado Hospital muito próximo do nosso. Para isso serão convidados profissionais sabidamente engajados nessas linhas e projetos de pesquisas, com compromisso de mostrar aquilo que de melhor e atual está sendo feito no campo da Pneumologia.

Como todo encontro científico de grande porte não poderia faltar a presença de grandes nomes da especialidade. Especialistas nacionais e estrangeiros serão convidados para nos mostrar o que de melhor existe na ciência Pneumológica. Dentre os convidados estrangeiros, uma novidade: a Comissão Organizadora, por unanimidade, convidou um patologista canadense, de renome internacional, para o nosso Congresso. Entendemos que a Patologia não pode ser desvinculada da clínica e que o patologista é presença obrigatória em qualquer "sala" de reunião científica. Como não poderia de ser, outras especialidades vinculadas a Pneumologia são também presença tradicional e obrigatória nos Congressos de Pneumologia, que são: a Cirurgia Torácica, a Endoscopia Respiratória e a Pediatria. Para isso, foram convidados outros especialistas com espírito de afinidade com a Pneumologia.

Temos absoluta certeza que o nosso esforço e nossa dedicação resultará num evento científico que servirá a toda comunidade de Pneumologistas de nosso estado e do Brasil.

Além de tudo, o Rio de Janeiro continua lindo ...

## Informes da **SOPTERJ**

### • **Especialização em Cirurgia Torácica Oncológica no INCA**

O Instituto Nacional de Câncer (INCA) receberá inscrições para seleção de candidatos ao Curso de Especialização em Cirurgia Torácica Oncológica, de 18 de janeiro a 5 de fevereiro de 1999, das 9h às 15h.

**Local:** Rua do Resende, 128 - Divisão de Ensino e Divulgação Científica - Secretaria de Pós-Graduação Lato Sensu.

**Informações:** (021) 242-1122 ou 506-6033 (ramais 2406 e 2407, com a Sra. Sandra e/ou Sr. Valdemir).

**Site:** [Http://www.inca.org.br](http://www.inca.org.br)

### • **Título de Especialista em Endoscopia Peroral**

A Sociedade Brasileira de Endoscopia Peroral estará realizando, dia 14 de maio, às 14h, concurso para obtenção do Título de Especialista em Endoscopia Peroral nos Setores: vias áreas e vias digestivas, durante o XXVII Congresso Brasileiro de Endoscopia Peroral / II Encontro de Endoscopia Digestiva e Respiratória do Cone Sul, no Marina Park Hotel, em Fortaleza-CE.

Informações complementares podem ser obtidas na Sociedade Brasileira de Endoscopia Peroral, pelos telefones (011) 226-7236 e 221-7508, ou na secretaria do Evento, (085) 268-2052. E-mail: [reunir@fortalnet.com.br](mailto:reunir@fortalnet.com.br).

### **Diretoria da Sociedade Sergipana de Pneumologia e Tisiologia 1999 - 2000**

• **Presidente:**

*Dr. Antônio Sérgio Andrade*

• **Vice-Presidente:**

*Dr. Almiro Alves Oliva*

• **Tesoureiro:**

*Dra. Kátia Maynard*

• **Secretário de Assuntos Científicos:**

*Dr. Saulo Maia D'Avila Melo*

• **Secretário Geral:**

*Dr. Adriano Augusto Caldas Barros*

• **1º Secretário:**

*Dra. Neuly Almeida Figueredo*



### **Núcleo de Ensino em Treinamento**

Caro sócio,

Em correspondência anterior lhe demos conhecimento da criação, pela diretoria da SOPTERJ, do NET - Núcleo de Ensino e Treinamento.

O Núcleo de Ensino e Treinamento é uma prestação de serviços da SOPTERJ a você associado que deseja especializar-se ou mesmo desenvolver treinamento em área específica da nossa especialidade.

Pensando em sua disponibilidade, os treinamentos poderão ser ajustados de acordo com o tempo que você dispusesse para tal. Exemplificando, um colega que mora no interior, mas pode dispor de um dia ou dois por semana para estar na cidade do Rio de Janeiro, e que desejasse fazer treinamento em Espirometria. Através do nosso coordenador, o Dr. Luiz Carlos Sell, seria feito o contato com os serviços que se dispuseram a oferecer o treinamento e, obedecendo critério de preferência do colega e disponibilidade dos serviços, seria oferecido um programa de acordo com o(s) dia(s) combinados. No final do treinamento seria oferecido um certificado do treinamento chancelado pelo chefe de serviço onde foi desenvolvido e pela SOPTERJ.

### **JÁ ACEITARAM OFERECER TREINAMENTO**

- Hospital Clementino Fraga Filho - UFRJ
- Hospital Pedro Ernesto - UERJ
- Hospital Antônio Pedro - UFF

- Hospital Gafreé Guinle - UNIRIO
- INCA - MS
- Centro de Referência Prof. Hélio Fraga - MS

Contato: Dr. Luiz Carlos Sell - Rua Rodrigues Peixoto, 9/1001 - Campos - RJ - 28035-060 - Tel.: (024) 722-8183

**Nasonex**<sup>®</sup>  
FUROATO DE MOMETASONA

futura

Respire  
fundo.



## A Schering-Plough apresenta Nasonex<sup>®</sup>. A evolução no tratamento da Rinite Alérgica.

• **Rápido início de ação**<sup>1</sup> • **Dose única diária** • Potente inibidor dos mediadores inflamatórios.<sup>2,3,11</sup> • Baixa biodisponibilidade:  $\leq 0,1\%$ , contra  $< 2\%$  da fluticasona, 11% da budesonida e 22% da triancinolona.\*<sup>4,5,6,7</sup> • Não causa bloqueio do eixo HPA.<sup>8,9,10</sup> • Embalagem moderna, prática e confortável.

**1 frasco de Nasonex<sup>®</sup> garante em média 1 mês de tratamento.\*\***

\*\*Nas doses habituais recomendadas.



**1 VEZ AO DIA**

**Ref. Bibliográficas:** 1) Berkowitz, R.B. et al. Onset of action of mometasone furoate (nasonex) nasal spray in seasonal allergic rhinitis. J.Allergy Clin. Immunol., v.99, p.441, 1997. Suppl. Abstract. 2) Umland, S.P. et al. Effects of mometasone furoate and other glucocorticoids on cytokine production from cultured peripheral blood CD4-T cells. J. Allergy Clin. Immunol., v.97, p.288, 1996. Suppl. Abstract. 3) Crocker, I.C. et al. Glucocorticoids inhibit leukotriene release by mixed leukocytes. J. Allergy Clin. Immunol., v.97, p.289, 1996. Suppl. Abstract. 4) Mandl, M. et al. Comparison of once daily mometasone furoate (Nasonex) and fluticasone propionate aqueous nasal sprays for the treatment of perennial rhinitis. Ann. Allergy Asthma Immunol., v.79, p.370-78, 1997. 5) Physicians Desk Reference-PDR. Flonase. Englewood, Micromedex Formato Eletrônico, 1998. (International Series for Windows, v.97). 6) Bryson, H.M. et al. Intranasal fluticasone propionate: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in allergic rhinitis. Drugs, v.43, p.760-75, 1992. 7) Derendorf-H. et al. Pharmacokinetics of triamcinolone acetonide after intravenous, oral, and inhaled administration. J.Clin.Pharmacol., v.35, p.302-5, 1995. 8) Brannan D.M. et al. Safety and tolerability of once-daily mometasone furoate aqueous nasal spray in children. Clinical Therapeutics, v.19, p.1330-9, 1997. 9) Brannan, D.M. et al. Lack of systemic activity with intranasal mometasone furoate. J. Allergy Clin. Immunol., v.97, p.198, 1996. Suppl. Abstract. 10) Minshall, E. et al. Assessment by nasal biopsy of long-term use of mometasone furoate aqueous nasal spray (nasonex) in the treatment of perennial rhinitis. Otolaryngol. Head Neck Surg., v.118, p.648-54, 1998. 11) Davies, R.J. et al. Once-daily mometasone furoate nasal spray: Efficacy and Safety of a new intranasal Glucocorticoid for allergic rhinitis. Clinical Therapeutics, v.19, p.27-38, 1997. \*Inalatório. PARA MAIORES DETALHES ANTES DE SUA PRESCRIÇÃO, FAVOR LER A BULA COMPLETA DO MEDICAMENTO. DOCUMENTAÇÃO BIBLIOGRÁFICA À DISPOSIÇÃO DA CLASSE MÉDICA: DEPARTAMENTO MÉDICO - BIBLIOTECA - CAIXA POSTAL 55137 - CEP 04799-970 SÃO PAULO - SP.

**Schering-Plough**

Líder mundial em corticoterapia.

Home Page: [www.splough.com.br](http://www.splough.com.br) / e. mail: [schering@splough.com.br](mailto:schering@splough.com.br)  
Rua Alexandre Dumas, 2.220 - 4º andar - CEP 04717-004 - São Paulo - SP



Central  
de Atendimento  
**0800-117788**  
**Schering-Plough**  
Cx. Postal 18388 - CEP 04699-970



# Levaquin® (levofloxacin)

APROVADO

FDA

DOSE ÚNICA DIÁRIA

## EFETIVIDADE ANTIMICROBIANA NA TERAPIA SEQÜENCIAL

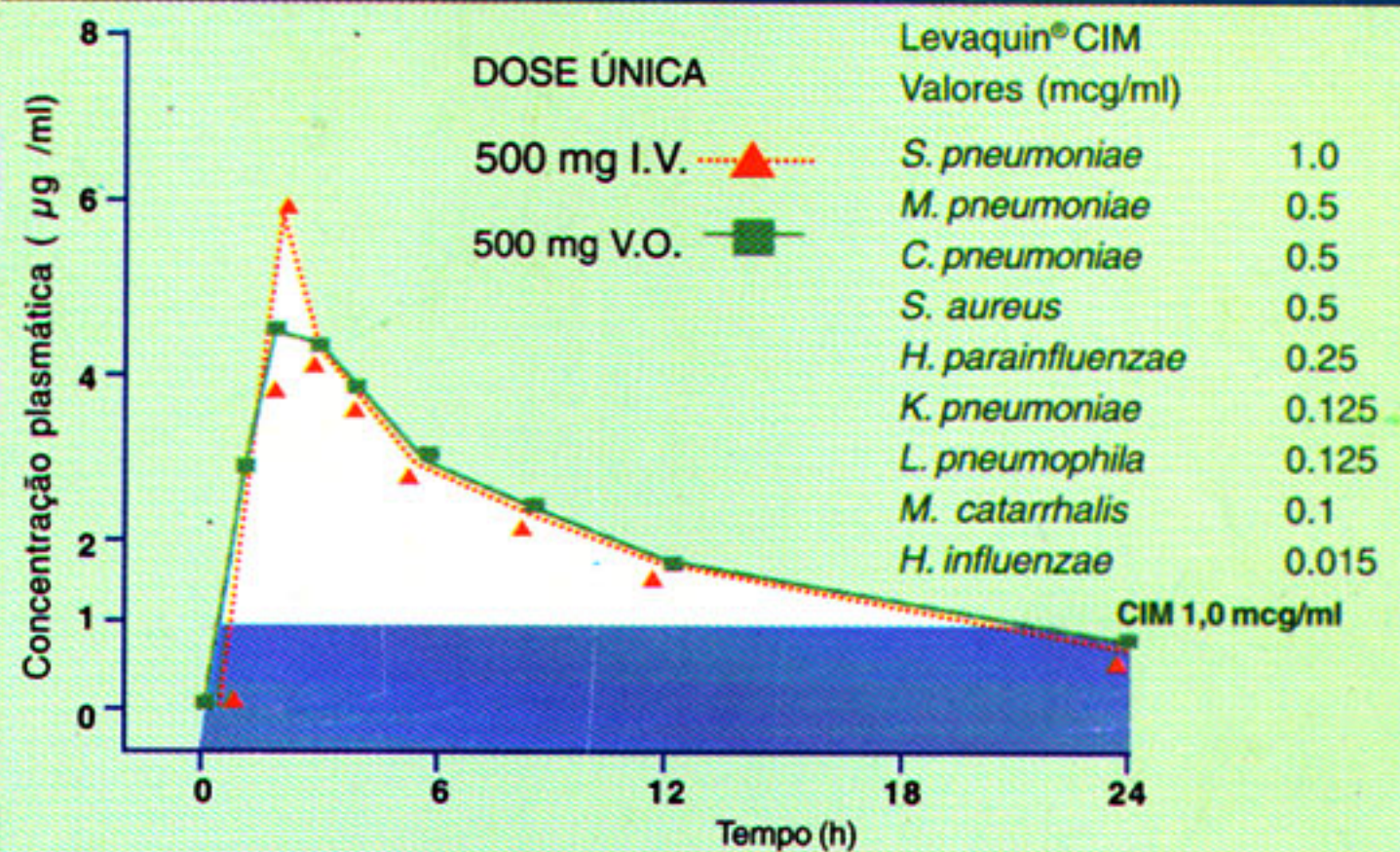
### TERAPIA SEQÜENCIAL

▶ Levaquin® IV e oral são 99% bioequivalentes permitindo Terapia Seqüencial, sem ajuste de dose.<sup>(1)</sup>

### EFETIVIDADE ANTIMICROBIANA

▶ Levaquin® atinge concentrações plasmáticas significativamente superiores às CIMs dos principais patógenos respiratórios.<sup>(2, 3)</sup>

### Bioequivalência IV/oral e níveis plasmáticos de Levaquin®



Minibag 100 ml (5 mg/ml) pronta para uso



Frasco-ampola 20 ml (25 mg/ml) solução concentrada



**DOSE ÚNICA DIÁRIA**  
Passagem sem ajuste de dose para via oral



Blister com 7 comprimidos de 500 mg

### POSOLOGIA NAS INDICAÇÕES RESPIRATÓRIAS

#### INDICAÇÕES

Pneumonias

Bronquites bacterianas

Sinusites

#### DOSE

500mg 1X ao dia

500mg 1X ao dia

500mg 1X ao dia

#### DURAÇÃO DO TRATAMENTO

7 - 14 dias

7 dias

10 - 14 dias



JANSSEN-CILAG

Para maiores informações ligar gratuitamente para o INFOC (Informações Científicas) - Tel.: 0800-13-0177

#### BULA RESUMIDA LEVAQUIN®

**Apresentações - Oral:** blister com 7 comprimidos de 500 mg. **Injetável:** solução concentrada 20 ml (25 mg/ml) e solução diluída 100 ml (5 mg/ml). **Composição:** levofloxacin, antibacteriano quinolônico de amplo espectro. **Contra-Indicação:** hipersensibilidade. **Indicações:** infecções dos tratos respiratórios superior e inferior, infecções da pele e tecido subcutâneo, infecções do trato urinário e osteomielite. **Precauções:** pacientes com disfunção renal ou hepática. Gravidez, lactação e crianças ainda não foi estabelecida segurança. Uso de hipoglicemiante requer cuidadosa monitoração. Cuidado em qualquer atividade que exija atenção e coordenação. **Interações medicamentosas:** antiácidos não devem ser administrados concomitantemente. A administração concomitante de drogas antiinflamatórias não-esteróides pode aumentar o risco de estimulação do SNC e de convulsões. Não há alteração com uso simultâneo da levofloxacin com warfarina, digoxina, ciclosporina, probenecida e cimetidina. Teofilina deve ter seus níveis séricos monitorados apesar de não haver alteração de concentração. **Reações adversas:** leve a moderada e de origem gastrointestinal (náusea e diarreia). Baixa incidência de relatos de vaginite, insônia, vertigens, dor abdominal, exantema, prurido, dispepsia, alterações de coordenação, da visão, convulsões, depressão, fotossensibilidade e eritema multiforme. **Posologia - Comprimidos:** adulto, com função renal normal, 500 mg a cada 24 horas, sendo a duração do tratamento de 7 a 14 dias conforme a indicação. **Injetável:** 500 mg a cada 24 horas deve ser administrada por infusão intravenosa lenta, por um período de no mínimo 60 minutos.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chien SC, Rogge MC, Gisclon LG, et al. Pharmacokinetic profile of levofloxacin following once daily 500 mg oral or intravenous doses. *Antimicrob Agents Chemother.* In press 1997. • 2. Davis R, Bryson HM. Levofloxacin: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetics and therapeutic efficacy. *Drugs.* 1994; 47, 677 - 70. • 3. Isaacson DM, Fernandez JA, Froscio M, et al. Levofloxacin: a review of its antibacterial activity. *Recent Res Dev Antimicrob Agents Chemother.* 1996;1:391-439.