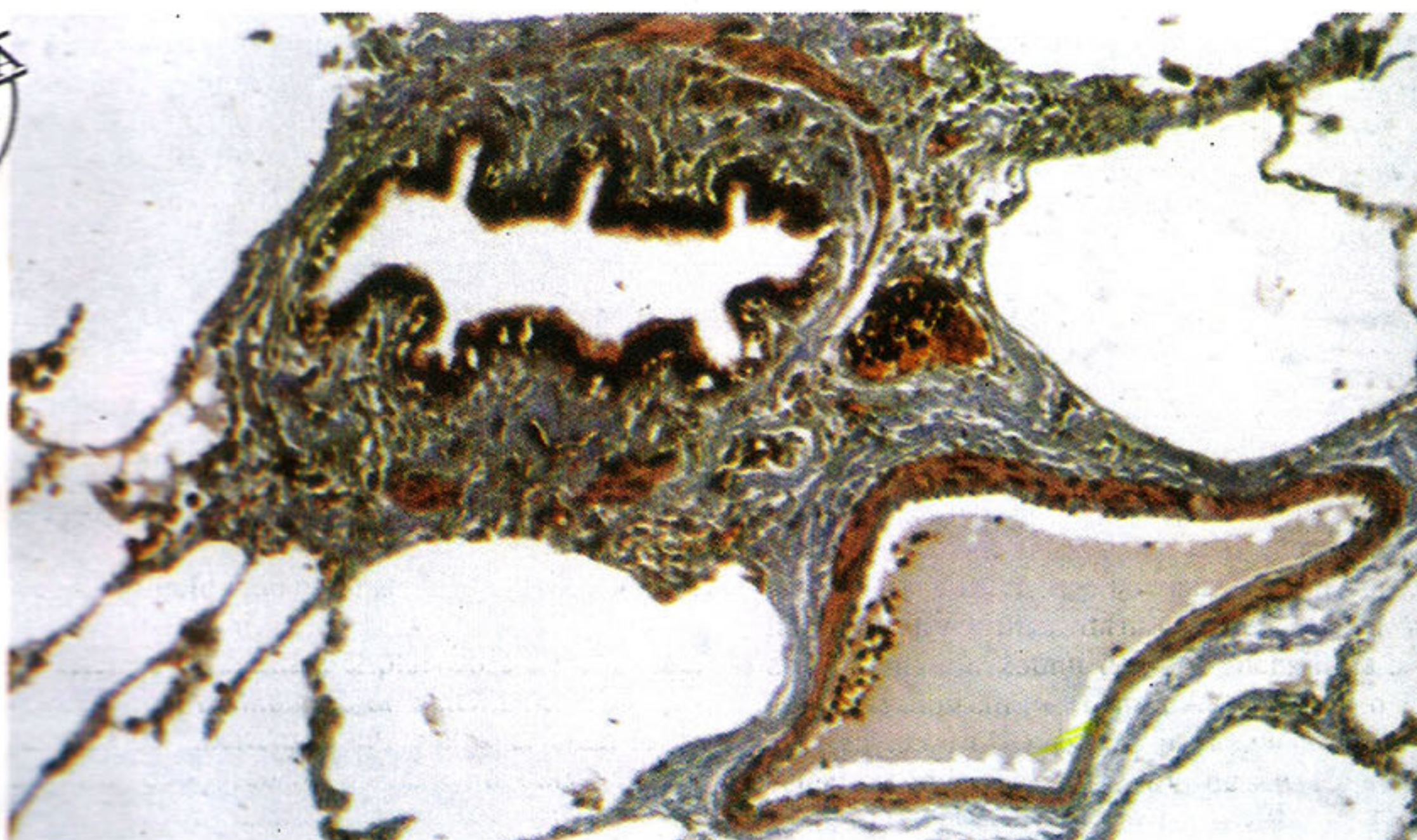


PULMÃO RJ

ISSN 1415-4315



Publicação Oficial da Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Estado do Rio de Janeiro Volume 11 Número 04 Out Nov Dez 2002



Originais

Aspectos da tomografia computadorizada de alta resolução comumente associados à doença pulmonar neoplásica maligna difusa
Marchiori E e cols.

A utilidade da broncofibroscopia em pacientes submetidos à ventilação mecânica em uma unidade de terapia intensiva de um hospital universitário de grande porte
Análise de 109 exames
Duarte RLM e cols.

Avaliação do desempenho de um teste sorológico rápido utilizando quatro antígenos para o diagnóstico da tuberculose pulmonar
Conde MB e cols.

Infecção respiratória aguda (IRA) em crianças menores de cinco anos e períodos climáticos
Correia AL e cols.

1 COMPRIMIDO AO DIA

SINGULAIR®*

(MONTELUCASTE SÓDICO, MSD)



O controle efetivo dos sintomas a partir do primeiro dia

Reduz a inflamação nas pequenas e grandes vias aéreas¹

Melhora substancialmente a qualidade de vida do paciente²



4 mg

Crianças de 2 a 5 anos de idade

1 comprimido mastigável de 4 mg
sabor cereja, diariamente ao deitar



5 mg

Crianças de 6 a 14 anos de idade

1 comprimido mastigável de 5 mg
sabor cereja, diariamente ao deitar



10 mg

Pacientes a partir de 15 anos de idade

1 comprimido de 10 mg, diariamente ao deitar

Apresentações:

caixas com 10 ou 30 comprimidos

Bula Resumida: SINGULAIR (Montelukaste sódico, MSD). **INDICAÇÕES:** profilaxia e tratamento crônico da asma em adultos e pacientes pediátricos a partir de 2 anos de idade. **CONTRA-INDICAÇÃO:** hipersensibilidade a qualquer componente do produto. **PRECAUÇÕES:** SINGULAIR não é indicado para reverter o broncoespasmo em crises agudas de asma: os pacientes devem ser aconselhados a ter disponível medicamento de resgate adequado. A terapia com SINGULAIR pode ser mantida durante as exacerbações agudas de asma. SINGULAIR não deve substituir abruptamente os corticosteróides inalatórios ou orais e a redução gradual da dose desses medicamentos deve ser feita sob supervisão médica. SINGULAIR não deve ser utilizado como monoterapia para tratamento do broncoespasmo induzido por exercício; o esquema profilático usual com betagonistas inalatórios deverá ser mantido e esses pacientes devem ter à mão o betagonista inalatório de curta duração de resgate. Pacientes sabidamente sensíveis à aspirina devem continuar a não utilizá-la, bem como antiinflamatórios não esteróides, enquanto estiverem tomando SINGULAIR. Foi relatada raramente eosinofilia sistêmica com SINGULAIR, algumas vezes com características clínicas de vasculite compatível com síndrome de Churg-Strauss e geralmente associada à redução da corticoterapia oral. Os médicos devem ficar atentos à presença de eosinofilia, exantema vasculítico, piora dos sintomas pulmonares, complicações cardíacas e/ou neuropatia nesses pacientes. Não se estabeleceu relação causal entre SINGULAIR e essas afecções subjacentes. SINGULAIR deve ser administrado com cautela a nutrizes, pois não se sabe se ele é excretado no leite materno. Nos estudos clínicos não foram observadas diferenças nos perfis globais de segurança e de eficácia de SINGULAIR em pacientes com 65 anos de idade ou mais e pacientes mais jovens. SINGULAIR somente deverá ser administrado a gestantes quando for absolutamente necessário. Pacientes com fenilcetonúria devem ser informados de que os comprimidos mastigáveis de 4 mg e 5 mg contêm o equivalente a 0,674 e 0,842 mg de aspartame, respectivamente. **REAÇÕES ADVERSAS:** as reações adversas que ocorreram nos estudos clínicos, com incidência maior do que a observada com o placebo, independentemente de uma relação de causalidade, foram: a) em pacientes adultos e adolescentes (incidência $\geq 1\%$): astenia, fadiga, febre, dor abdominal, trauma, dispepsia, gastroenterite infecciosa, dor de dente, tontura, cefaléia, congestão nasal, tosse, *influenza*, erupções cutâneas, aumento de AST e ALT, piúria; b) em pacientes de 6 a 14 anos de idade (incidência $\geq 2\%$): diarreia, laringite, faringite, náuseas, otite, sinusite e infecção viral; c) em pacientes com 2 a 5 anos de idade (incidência $\geq 2\%$): rinorréia, otite, otalgia, bronquite, inchaço nas pernas, sede, espirros, erupções cutâneas e urticária. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** SINGULAIR pode ser administrado com outros medicamentos usados rotineiramente para a profilaxia e tratamento crônico da asma. Não é recomendado ajuste posológico de SINGULAIR, porém monitoração clínica adequada é aconselhável quando indutores potentes do citocromo P-450, como o fenobarbital ou a rifampicina, forem administrados concomitantemente. **POSOLOGIA:** para pacientes de 2 a 5 anos de idade, 1 comprimido mastigável de 4 mg diariamente ao deitar; para pacientes com 6 a 14 anos de idade, 1 comprimido mastigável de 5 mg diariamente ao deitar; e para pacientes a partir de 15 anos de idade, 1 comprimido de 10 mg diariamente ao deitar. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

Referências bibliográficas: 1. Bjermer L. History and future perspectives of treating asthma as a systemic and small airways disease. *Respir Med* 2001;95:703-719. 2. Reiss TF, Chervinsky P, Dockhorn RA et al. Montelukast, a Once-Daily Leukotriene Receptor Antagonist, in the Treatment of Chronic Asthma: A Multicenter, Randomized, Double-blind Trial. *Arch Intern Med* 1998;158:1213-1220.

Nota: antes de prescrever, recomendamos a leitura da Circular aos Médicos completa, para informações detalhadas sobre o produto.

* Marca registrada de Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, EUA.

MC 072/02

03-2003-SGA-02-BR-01

SUMÁRIO

Editorial	169
<i>Marcus B. Conde</i>	
Opinião	171
<i>Marcos Eduardo Machado Paschoal</i>	
Original	173
Aspectos da tomografia computadorizada de alta resolução comumente associados à doença pulmonar neoplásica maligna difusa.	
<i>Edson Marchiori, Arthur Soares Souza Jr., Klaus L. Irion, Domênico Capone.</i>	
Original	179
A utilidade da broncofibroscopia em pacientes submetidos à ventilação mecânica em uma unidade de terapia intensiva de um Hospital Universitário. Análise de 109 exames.	
<i>Ricardo Luiz de Menezes Duarte, Verônica Leandro Santana, Amir Sklo e Alexandre Pinto Cardoso.</i>	
Original	185
Avaliação do desempenho de um teste sorológico rápido utilizando quatro antígenos para o diagnóstico da tuberculose pulmonar.	
<i>Marcus B. Conde, Gilvan Renato Muzy de Souza, Lucia M.O. Vicentini, Ana Luiza Fernandes, Juliana Ribeiro de Carvalho, Afrânio L. Kritski.</i>	
Original	191
Infecção respiratória aguda (IRA) em crianças menores de cinco anos e períodos climáticos.	
<i>Ademir Lopes Correia, Alex Gonçalves Macedo, Ageo Mário Cândido da Silva, Ilystenes Odir Soares Silva, Clovis Botelho.</i>	
Revisão	197
Efeitos da desnutrição protéico-calórica sobre a função pulmonar.	
<i>Cristina Márcia Dias, Walter A. Zin, Patricia R. M. Rocco.</i>	
Revisão	205
Abordagem terapêutica da hipertensão arterial pulmonar (2ª parte).	
<i>Sérgio Saldanha Menna-Barreto, Carlo Sasso Faccin, Angela Beatriz John, Laura Weiger Menna-Barreto.</i>	
Carta dos leitores	216
Instruções editoriais	217

EXPEDIENT

Editor científico:

Marcus B. Conde (RJ)

Secretária:

Maria Luiza Varela (RJ)

Secretaria da revista

Divisão de Tisiologia e Pneumologia - Instituto de Doenças do Tórax (IDT) do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho - Universidade do Brasil/UFRJ. Av. Brigadeiro Trompowsky, s/nº, 3º andar, SME da Pneumologia. Ilha do Fundão. Rio de Janeiro, RJ. Brasil. CEP: 21941-590
 Fone: (21) 2562-2633

Jornalista responsável:

Vania Vieira (RJ)
 MTb 7576

Editoração e arte:

Andréa Vichi (RJ)
 (021) 9263-5262

Conselho Editorial:

Afrânio L. Kristki (RJ)
 Alexandre Pinto Cardoso (RJ)
 Antônio Monteiro da Silva Chibante (RJ)
 Antonio Ruffino Netto (SP)
 Carlos Alberto Guimarães (RJ)
 Carlos Alberto de B Franco (RJ)
 Carlos H Boasquevisque (RJ)
 Domenico Capone (RJ)
 Eduardo Bethlem (RJ)
 Hélio Ribeiro de Siqueira (RJ)
 José Manoel Jansen (RJ)
 José Roberto Lapa e Silva (RJ)
 Julia Ignez Salem (AM)
 Marcos Eduardo Paschoal (RJ)
 Margareth Pretti Dalcomo (RJ)
 Maria do Patrocínio T Nunes (SP)
 Miguel Abdon Aidê (RJ)
 Ricardo Marques Dias (RJ)
 Rogério Rufino (RJ)
 Rui Haddad (RJ)
 Sergio Menna Barreto (RS)
 Silvana Spindola de Miranda (MG)
 Terezinha Miceli Martire (RJ)

Diretoria da SOPTERJ

Presidente: Alexandre Pinto Cardoso

Vice-presidente: Thiers Marques Monteiro

Capital e Baixada Fluminense:
 Decio S. Horta Jr

Niterói e Região dos Lagos:
 Cyro T.S. Júnior

Região Serrana:
 Ruy Alberto Kux

Região norte:
 Luiz Clóvis P. Soares

Região sul:
 Jacyr A. Abbud Filho

Secretário-geral:
 Rogério Rufino

Segundo-secretário:
 Epaminondas Belo Neto

Tesoureiro:
 João Gonçalves Pantoja

Secretário para assuntos científicos:
 Antonio M.S. Chibante

Secretário de divulgação:
 Marcus Barreto Conde

Comissão de câncer de pulmão:
 Marcos Eduardo Paschoal

Comissão terapia intensiva e ventilação mecânica:
 Arthur Vianna

Comissão de imagem:
 Amarino Filho

Comissão de DPOC:
 Arnaldo Noronha Filho

Comissão de doença intersticial pulmonar:
 Eduardo Bethlem

Comissão de doença do sono:
 Flávio Magalhães

Comissão de fisiopatologia pulmonar:
 Paulo Roberto Chauvet

Comissão de educação médica continuada:
 Ricardo Marques Dias

Comissão de asma brônquica:
 Ronaldo Nascentes

Departamento de cirurgia torácica:
 Rui Haddad

Comissão de doenças ocupacionais e poluição:
 Ângela Ferreira

Comissão de doenças da pleura:
 Denise Duprat Neves

Comissão de infecção:
 Margareth Dalcomo

Comissão de honorários médicos:
 Agnes Kosa Teixeira

Departamento de endoscopia respiratória:
 João Pantoja

Presidente do Conselho Deliberativo:
 Miguel Abdon Aidê

Membros do Conselho Fiscal:
 Claudia Henrique Costa

Arthur Vianna

Denise Duprat Neves

SOPTERJ:

Rua da Lapa, 120/grupos 301 e 302
 Centro - 20021-180 - Rio de Janeiro - RJ

Fax: (21) 3852-3677

E-mail: sopterj@bol.com.br
sopterj@ig.com.br

Tiragem: 1500 exemplares.

Distribuição: sócios da SOPTERJ, SBAI, assinantes, bibliotecas das Faculdades e maiores hospitais do Brasil.

Capa: Bronquiolite obstrutiva.

A necessidade de avaliação qualitativa na Saúde e no Ensino da Medicina

Segundo estimativas norte-americanas ocorrem cerca de 98.000 mortes anuais em hospitais daquele país como consequência de erros médicos. ⁽¹⁻⁴⁾ Embora alguns erros sistemáticos possam ser apontados nos trabalhos que inferiram estes dados, este é um número assustador e deve levar as Instituições de saúde de outros países e, em especial, os Hospitais Universitários (HUs) a uma reflexão. Porque em especial os HUs? Porque as pesquisas sobre erros médicos têm focalizado em especial estes locais. ⁽⁵⁾ A verdade é que a única forma de se solucionar um problema é conhecer este problema, e aí está o grande mérito destas pesquisas. Elas revelam um problema. Somente a investigação e o estudo deste problema poderão apontar caminhos e soluções. Foi a partir das revelações destas pesquisas que Volpp e Grande publicaram um trabalho em que médicos residentes apontaram sugestões para a redução dos erros médicos em HUs dos Estados Unidos. ⁽⁵⁾

Tradicionalmente o Brasil não conhece dados referentes a sua realidade na área de saúde, exceto no que se refere às doenças de notificação compulsória. Este desconhecimento de dados dificulta, ou mesmo impossibilita, a discussão das soluções para os problemas. Também no ensino, e em especial no ensino superior, somente são conhecidos alguns dados obtidos a partir de estudos quantitativos. Na área do ensino da Medicina por exemplo. Qual a realidade dos nossos HUs? Frequentemente tem sido noticiado na imprensa que estes Hospitais estão em crise, sobretudo pela falta de repasse de verbas pelo Governo. Não há dúvida que os HUs vêm sendo sucateados pelos sucessivos

governos e que sérias providências devem ser tomadas para a solução deste grave problema. No entanto, algumas outras questões são acobertadas pela questão da crise que, na verdade, acaba por generalizar todos os HUs e todas as Faculdades as quais eles estão ligados. Esta generalização pode não ser adequada uma vez que não conhecemos os dados sobre os HUs e sobre as Faculdades. Assim, algumas perguntas precisariam ser respondidas. Por exemplo, estarão todos os HUs do Brasil cumprindo seu papel na assistência médica, no ensino, na pesquisa e na extensão? Estarão todos os professores Universitários cumprindo sua função acadêmica ou apenas a sua função assistencial? Mais que isto, conhecerão todos os professores de Medicina a sua função social? Talvez fosse mais fácil "convencer" o Governo como um todo, não apenas o Ministério de Educação mas também os Ministérios de Ciência e Tecnologia e da Saúde a investir nos HUs, se pudéssemos mostrar a enorme diferença estratégica que existe entre um Hospital Universitário e um Hospital unicamente assistencial.

Os cursos de Pós Graduação "strictu sensu" tiveram seus programas, resultados e professores avaliados de forma diferente pela CAPES nos últimos anos. Embora esta estratégia tenha causado o fechamento de alguns cursos, os novos cursos se tornaram mais vigorosos, mais consistentes do ponto de vista acadêmico e com uma capacidade muito maior de captar verbas e fomentos. No entanto, será que a Pós Graduação "latu sensu" tem este mesmo rigor na sua avaliação? E os cursos de Graduação? O chamado "provão" avalia os alunos de Medicina, mas parece não ser capaz de avaliar os

médicos nos quais estes alunos se tornarão. Além disto, como são avaliados os professores dos cursos de Medicina?

Neste momento de mudanças no país, talvez fosse interessante que a sociedade se unisse em torno da idéia de entender e descobrir o país como um todo. É importante, no entanto, que este entendimento não fosse apenas quantitativo, obtido através da simples coleta de dados, mas que fosse sobretudo de qualidade, obtido através de estudos qualitativos. Seria de fundamental importância para o país, que todos os Programas e Órgãos ligados ao binômio saúde e educação fossem rigorosamente avaliados, de forma independente e transparente. Talvez conhecendo melhor os problemas destes dois estratégicos setores, pudéssemos buscar as soluções e ajudar o país a definir a função daqueles que tem a responsabilidade de construir o presente e o futuro da Saúde e da Educação superior do país.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brennan TA, Leape LL, Laird NM, Hebert L, Localio AR e cols. Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients: results of Harvard Medical Practice Study I. *New Engl J Med* 1991; 324: 370-6.
 2. Leape LL, Brennan TA, Laird NM, Lawthers AG, Localio AR e cols. The nature of of adverse events in hospitalized patients: results of Harvard Medical Practice Study II. *New Engl J Med* 1991; 324: 377-84.
 3. Thomas EJ, Studdert DM, Burstin HR e cols. Incidence and types of adverse events and negligent care in Utah and Colorado. *Med Care* 2000; 38: 261-71.
 4. Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS, eds. *To err is human: bulding a safer health system*. Washington, D.C.: National Academy Press, 2000.
 5. Volpp KGM, Grande D. Resident's suggestions for reducing errors in teaching hospitals. *New Engl J of Med* 2003; 27:851-5. ■
-

O papel da Universidade na pesquisa do câncer de pulmão

Marcos Eduardo Machado Paschoal

*Coordenador do programa de Oncopneumologia do Instituto de Doenças de Tórax (IDT) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
mempaschoal@hucff.ufrj.br*

O câncer de pulmão é a neoplasia maligna com terceira maior incidência - 13% (169.400/1.284.900) e a líder em mortalidade - 28% (154.900/555.500) nos EEUU ⁽¹⁾. No Brasil, o câncer de pulmão ocupa o terceiro lugar em incidência, sendo superado pelo câncer de pele e mama. A incidência atual é de cerca de 20.000 casos/ano. Apresenta a maior taxa bruta de mortalidade, sendo a principal causa de morte por câncer em homens e a segunda em mulheres, apesar de sua incidência ser muito menor no sexo feminino. Estima-se, para o estado do Rio de Janeiro, 2.410 novos casos/ano em homens e 880 em mulheres, com 1560 e 600 óbitos, respectivamente ⁽²⁾. Entre nós a taxa de mortalidade vem aumentando de 1980 até 1997, provavelmente refletindo o aumento observado do tabagismo ⁽²⁾.

De 1964 até hoje o índice de cura em 5 anos de acompanhamento, subiu de 5% para 14% nos EEUU ⁽¹⁾. Em vários outros países o mesmo índice talvez ainda seja 5% ou um pouco superior. A questão é: esse ganho de 9 pontos percentuais reflete um avanço na terapia ou uma abordagem mais oportuna do paciente? Muito possivelmente a segunda hipótese é a correta. O certo é que o tratamento do câncer de pulmão, de um modo crítico, é inespecífico. Cirurgia, quimioterapia e radioterapia não são tratamentos tumor ou célula tumoral específicos, atuando também em tecidos saudáveis peritumorais ou distantes sem, na maioria das vezes, impedir um alto nível de recidiva, local e/ou à distância.

Mais uma vez a prevenção e a elucidação dos mecanismos básicos de doença são peças-chaves no controle de doença. A prevenção não representa, em teoria, um grande desafio. Nosso grande vilão, o cigarro,

já é bastante conhecido há décadas ⁽³⁾. Quanto os mecanismos básicos de doença, não podemos dizer o mesmo. O conceito de que o câncer é o acúmulo de várias alterações genéticas e epigenéticas, envolvendo quase todas as vias regulatórias celulares, a partir da exposição a carcinógenos, agindo como um gatilho na sucessão de diversos eventos moleculares e histopatológicos nos explicita quão complexo e variada é a sua patogênese. Raciocínio linear: sem pesquisa básica e pesquisa básica aplicada à clínica continuaremos com os resultados marginais nas curvas de sobrevivência.

Recentemente, o Instituto de Doenças do Tórax da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), através de seu Programa de Oncopneumologia, foi o anfitrião do I Encontro em Oncobiologia da UFRJ, uma iniciativa de pesquisadores das áreas básica e clínica da UFRJ. Nessa primeira reunião, que contou com a participação de diversos chefes de laboratórios do Instituto de Ciências Biomédicas, do Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, da Divisão de Fisiologia e Pneumologia, do Serviço de Oncologia, da Divisão de Cirurgia Torácica, da Anatomia Patológica e da Radioterapia, houve uma apresentação do Programa de Oncopneumologia visando aspectos clínicos, epidemiológicos, radiobiológicos/radioterápicos, cirúrgicos e anatomopatológicos do câncer de pulmão, de forma a sensibilizar os diversos pesquisadores presentes a juntar esforços e iniciar colaborações acadêmicas nos tópicos apresentados e estimular a inclusão futura de outros, como nutricionais. Essa reunião pode ser vista de diversos ângulos. Dentre eles, destaca-se a aproximação da área clínica com a área básica, com a conseqüente ampliação de um canal para a pós-

graduação (tanto em nível de mestrado quanto de doutorado) para médicos, biólogos, nutricionistas e outros interessados nesta área de conhecimento. A atenção especial de uma das universidades brasileiras com maior produção científica, para uma doença que persiste como um grande problema de saúde pública é um novo alento para os pacientes portadores de câncer de pulmão, ainda que saibamos que qualquer resultado positivo chegará a estes, de forma não experimental, a médio ou longo prazo.

Creio que a consolidação desta união, por meio de projetos de pesquisa, alguns previamente em andamento e outros já sendo rascunhados, permitirá, numa segunda fase, a associação com outros grupos

de interesse em comum, o que poderá tornar o Rio de Janeiro um centro mais expressivo de pesquisa em câncer de pulmão nos próximos cinco a dez anos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jemal A, Thomas A, Murray T, et al. Cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2002; 52:23-47.
2. Instituto Nacional do Câncer. Estimativas da incidência e mortalidade por câncer no Brasil - 2000. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde, Brasil, 2000.
3. Doll R, Hill B. Smoking and carcinoma of the lung: Preliminary report. *BMJ* 1950; 2:739-748. ■

Aspectos da tomografia computadorizada de alta resolução comumente associados à doença pulmonar neoplásica maligna difusa

High - resolution computed tomography findings frequently associated with of diffuse malign neoplastic lung diseases

Edson Marchiori (1), Arthur Soares Souza Jr. (2), Klaus L. Irion (3), Domênico Capone (4).

RESUMO

Introdução: o achado de envolvimento metastático dos pulmões por neoplasia extratorácica não é raro, embora freqüentemente as radiografias de tórax sejam normais. Os achados da radiografia de tórax costumam ser inespecíficos, uma vez que podem ser decorrentes de infecções oportunistas, tratamentos rádio ou quimioterápicos ou edema. **Métodos:** foram revisadas tomografias de alta resolução de 64 pacientes com neoplasias difusas, sendo 17 com carcinoma bronquíolo-alveolar, 16 com linfangite carcinomatosa, 15 com metástases hematogênicas, 10 com linfomas, 4 com sarcoma de Kaposi e 2 com leucemia. **Resultados:** o carcinoma bronquíolo-alveolar apresentou-se sob a forma nodular ou multinodular (n=4), forma consolidativa (n=4) e forma associada nodular e consolidativa (n=9). Os aspectos mais encontrados foram consolidação (76%), broncograma aéreo (71%) e áreas de baixa atenuação (60%). Os aspectos mais comuns encontrados nos pacientes com linfangite carcinomatosa foram espessamento dos septos interlobulares, sem distorção parenquimatosa (100%), espessamento das bainhas broncovasculares (81,3%) e nódulos centrolobulares (68,7%). Nos pacientes com metástases hematogênicas, o padrão mais comum foi de múltiplos nódulos, de tamanhos variados, predominando nas metades inferiores (86,6%). Nos casos de linfoma, o padrão mais comum foi o de consolidação (80%), única ou múltipla com broncograma aéreo de permeio. Foi encontrado espessamento do interstício axial em todos os pacientes com sarcoma de Kaposi. Nos casos de leucemia foi observado infiltrado peribroncovascular, e áreas de consolidação associadas a opacidades em vidro fosco. **Conclusões:** a TCAR mostrou-se um excelente método para a avaliação de pacientes com neoplasias pulmonares difusas.

SUMMARY

Introduction: the pulmonary involvement of extra thoracic malignances are not rare, besides frequently the chest radiography be normal. When are abnormal, the findings of chest radiography are non-specific, as a result of possible opportunistic infection, radio or chemotherapy, and edema. **Methods:** were reviewed high-resolution computed tomography of 64 patients with diffuse neoplastic-lung diseases, 17 with bronchioloalveolar carcinoma, 16 lymphangitis carcinomatosa, 15 hematogenic metastases, 10 lymphomas, 4 Kaposi's sarcoma and 2 leukemia. **Results:** the bronchioloalveolar carcinoma present as solitary nodule (n=2), multiple nodules (n=2), consolidation (n=4) and consolidation associated with multiple nodules (n=9). The most common HRCT findings were consolidation (76%), air bronchogram (71%), and areas of low attenuation (60%). The finding of thickness of the interlobular septa, without lobular distortion was found in all patients with lymphangitis carcinomatosa, thickness of bronchovascular sheath in 81,3%, and centrilobular nodules in 68,7%. All the patients with hematogenic metastases showed multiple nodules, with varying size, and 86,6% with predominant basal distribution. In the patients with lymphoma, were observed areas of consolidation, single or multiple in 80% of the cases. In all the patients with Kaposi's sarcoma were found thickness of axial intersticium. The patients with leukemia showed thickness of bronchovascular sheath and areas of consolidation in association with ground glass opacities. **Conclusions:** HRCT was an excellent method to evaluate patients with diffuse neoplastic lung diseases.

Descritores: pulmões, neoplasias difusas, TCAR.

Key-words: lungs, diffuse neoplasms, HRCT.

Introdução

A disseminação de neoplasias nos pulmões pode ocorrer por via linfática, hematogênica ou canalicular.

O achado de envolvimento metastático dos pulmões não é raro em necropsias de pacientes com doença neoplásica extratorácica, mas freqüentemente as radiografias de tórax são normais. Por outro lado, o encontro de alterações nas radiografias é em geral inespecífico, uma vez que podem também ser decorrentes de infecções oportunistas, reação ao tratamento rádio ou quimioterápico, ou edema.

A TCAR pode desempenhar importante papel no auxílio ao diagnóstico, uma vez que alguns padrões observados nas neoplasias difusas são bastante característicos.

O objetivo deste trabalho foi descrever os achados da TCAR mais comumente associados à doença pulmonar neoplásica maligna difusa.

Material e métodos

Foi feito um estudo retrospectivo das TCAR de 64 pacientes com doenças neoplásicas pulmonares difusas, realizadas no período de julho de 1998 a março de 2002, sendo 17 com carcinoma bronquíolo-alveolar, 16 com linfangite carcinomatosa, 15 com metástases hematogênicas, 10 com linfomas, 4 com sarcoma de Kaposi, e 2 com leucemia. Os diagnósticos foram comprovados, na sua quase totalidade, por estudos anatomopatológicos de material obtido por biópsias ou necropsias, ou através de lavado broncoalveolar.

Os exames foram levantados dos arquivos das seguintes instituições de ensino: Universidade Federal Fluminense (23 casos), Universidade Federal do Rio de Janeiro (17 casos), Universidade do Estado do Rio de Janeiro (9 casos), Hospital de Base de São José do Rio Preto (6 casos) e Pavilhão Pereira Filho (4 casos). Outros 5 casos foram obtidos de clínicas privadas do Rio de Janeiro.

Os exames foram analisados por dois radiologistas experientes em TCAR de tórax, de forma independente. Nos casos onde houve discordância, o resultado final foi obtido por consenso.

Como o trabalho foi retrospectivo, sendo buscados casos nos arquivos de ensino de várias instituições, não houve padronização nas técnicas dos exames, sendo usados basicamente protocolos de alta resolução. Desta forma, foram feitos cortes de 2 mm ou menos de espessura, com 10 mm de incremento, desde os ápices pulmonares até as cúpulas diafragmáticas. O registro dos casos foi feito com filmes radiológicos, com janelas variando de 1200 a 2000 unidades Hounsfield, e níveis entre -450 e -850 unidades.

Resultados

Os principais dados demográficos da casuística estão relacionados na tabela 1.

Tabela 1 – Dados demográficos da casuística

Doença	Nº de casos	Sexo		Idade		
		M	F	Min	Max	Média
Carcinoma bronquíolo-alveolar	17	12	5	34	84	61,3
Linfangite carcinomatosa	16	7	9	38	82	62
Metástases hematogênicas	15	10	5	35	87	65
Linfoma	10	3	7	14	60	45,2
Sarcoma de Kaposi	4	4	-	33	36	34
Leucemia	2	-	2	30	47	38,5

Nos pacientes com carcinoma bronquíolo-alveolar, os aspectos mais encontrados foram as áreas de consolidação (Figura 1), vistas em 13 casos (76%). Outros aspectos observados foram os aerobroncogramas (12 casos – 71%), e as áreas de baixa atenuação (10 casos – 60%). Nódulos do espaço aéreo, espessamento de septos interlobulares e opacidades em vidro fosco foram vistos em 9 casos cada (52%), e padrão de pavimentação em mosaico em 6 (36%). Outros achados menos comuns foram nódulos centrolobulares, nódulos escavados, sinal do halo, aspecto de árvore em brotamento, e atelectasia. O comprometimento foi

Trabalho realizado no Departamento de Radiologia da Universidade Federal Fluminense (UFF) e no Serviço de Radiodiagnóstico do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF), da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

1. Departamentos de Radiologia da UFF e da UFRJ, Rio de Janeiro.
2. Serviço de Radiologia da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, São Paulo.
3. Serviço de Radiologia do Pavilhão Pereira Filho, do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre.
4. Serviço de Radiodiagnóstico do HUCFF - UFRJ.

Correspondência: Edson Marchiori - Rua Thomaz Cameron, 438. Valparaíso - CEP 25.685-120 - Petrópolis - Rio de Janeiro. Fones: (21) 2711-1583 - (24) 2243-7013. E-mail: edmarchiori@zipmail.com.br

Artigo recebido para publicação no dia 25/07/02 e aceito em 10/12/02, após revisão.

brotamento, e atelectasia. O comprometimento foi bilateral em 71% dos casos.

Figura 1 - TCAR apresentando extensas áreas de consolidação parenquimatosas, com áreas hipodensas de permeio. Observa-se também no pulmão direito, septos interlobulares espessados de permeio às áreas hipodensas, determinando o padrão de pavimentação em mosaico (carcinoma bronquíolo-alveolar).

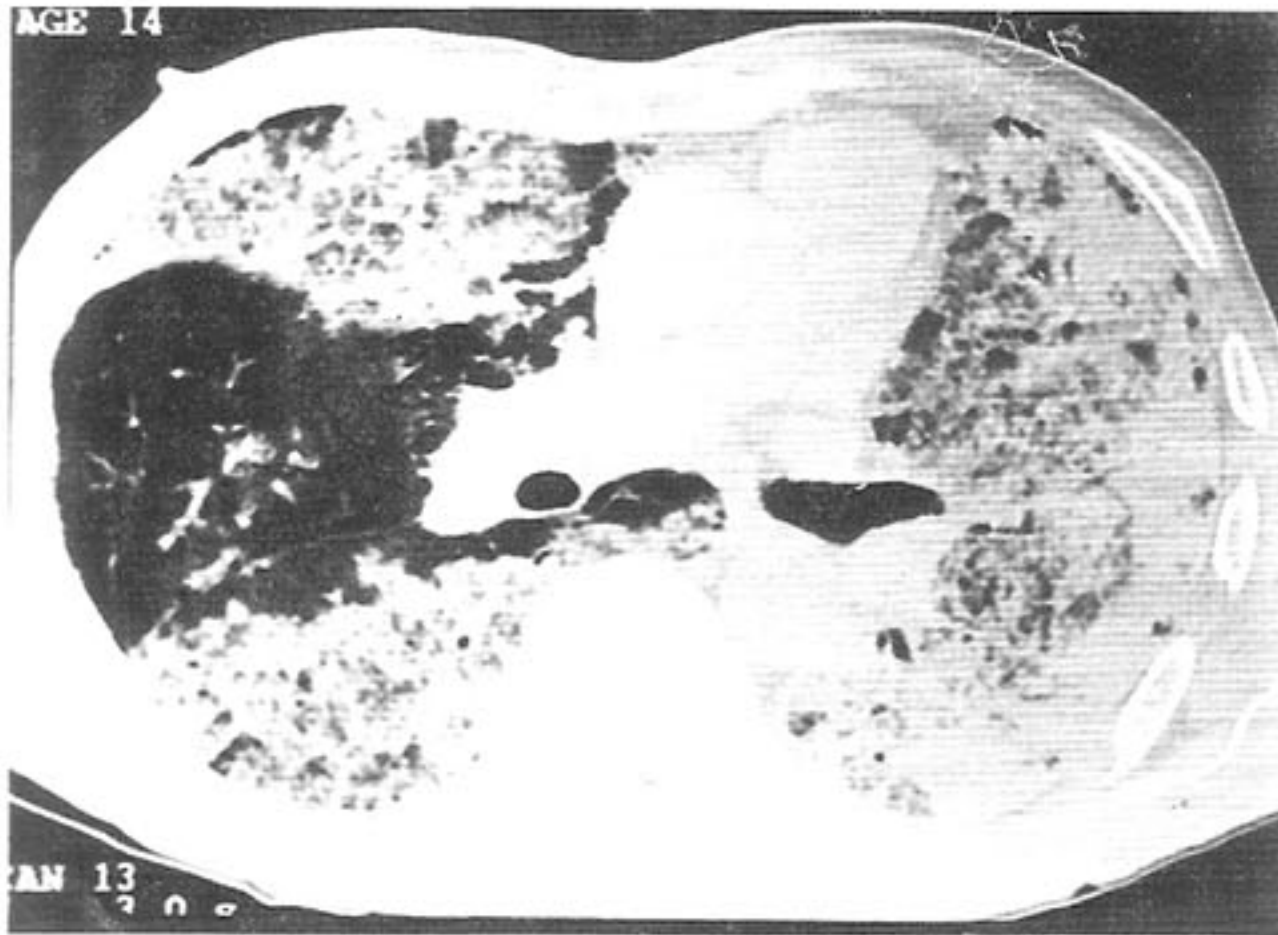


Figura 2 - Septos interlobulares espessados, mais evidentes no segmento anterior do lobo superior direito, com preservação da arquitetura lobular e nódulos centrolobulares. Observar também espessamento das bainhas broncovasculares na região axial, com aparente aumento do calibre dos vasos (linfangite carcinomatosa).



Nos pacientes com linfangite carcinomatosa, os aspectos tomográficos mais comumente encontrados foram espessamento dos septos interlobulares com ausência de distorção parenquimatosa (100%); espessamento das bainhas broncovasculares (81,3%); e nódulos centrolobulares (68,7%) (Figura 2). Em 81,3% dos casos, ambos os interstícios axial (peribroncovascular) e periférico (septos interlobulares) estavam comprometidos. O espessamento dos septos interlobulares era misto (nodular e liso) em 12 pacientes

e exclusivamente liso em 4. Cinco pacientes apresentavam espessamento nodular de cissuras. Em 15 dos 16 pacientes as lesões eram bilaterais.

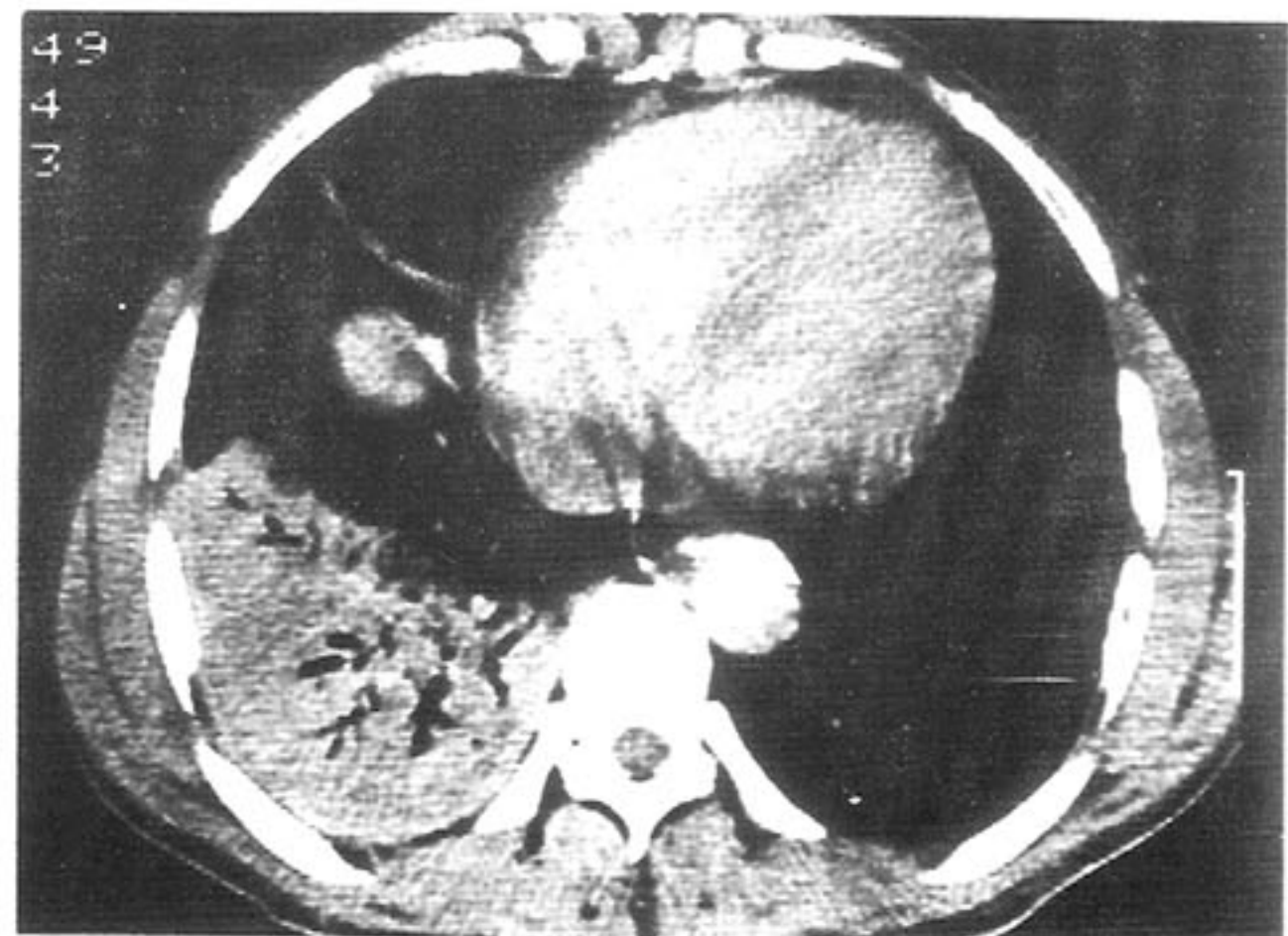
Outras alterações observadas foram nódulos, variando de menores de 3 mm a maiores de 10 mm, principalmente em topografia perilinfática, por vezes confluindo na superfície pleural, formando pseudoplaças.

Em relação às metástases hematogênicas, o padrão mais comumente observado foi o de múltiplos nódulos, de tamanhos variados, disseminados pelos pulmões, predominando nas metades inferiores (13 casos – 86,6%) (Figura 3). Um dos pacientes apresentou nódulo solitário, e o outro nódulos confluentes, com características de nódulos do espaço aéreo. Em um dos pacientes as metástases eram, em sua grande maioria, escavadas.

Figura 3 - TCAR mostrando múltiplas lesões nodulares, de tamanhos variados, com contornos lisos e regulares (metástase de melanoma).



Figura 4 - Tomografia com janela para o mediastino, evidenciando consolidação homogênea no lobo inferior direito, com broncograma aéreo (linfoma não Hodgkin).



A análise das tomografias computadorizadas de tórax dos pacientes com linfoma evidenciou como

padrão radiológico mais comum as consolidações, únicas ou múltiplas, com broncogramas aéreos de permeio, evidenciadas em 8 dos 10 casos (Figura 4). O segundo aspecto mais freqüente foi o de múltiplos nódulos, com ou sem broncograma aéreo, visto em 4 casos, sendo em 3 deles de forma difusa, e no outro predominando em regiões subpleurais.

Espessamento peribroncovascular, de septos interlobulares e pleural irregular, e atenuação em vidro fosco, foram os outros padrões observados.

Figura 5 - Espessamento do interstício axial, com nódulos irregulares periféricos, acentuado espessamento dos septos interlobulares nas metades inferiores dos pulmões, e presença de nódulos centrolobulares nas regiões anteriores. Observar também aspecto nodular da cissura maior à direita, e pequenos nódulos subpleurais. Presença de derrame pleural bilateral (sarcoma de Kaposi).

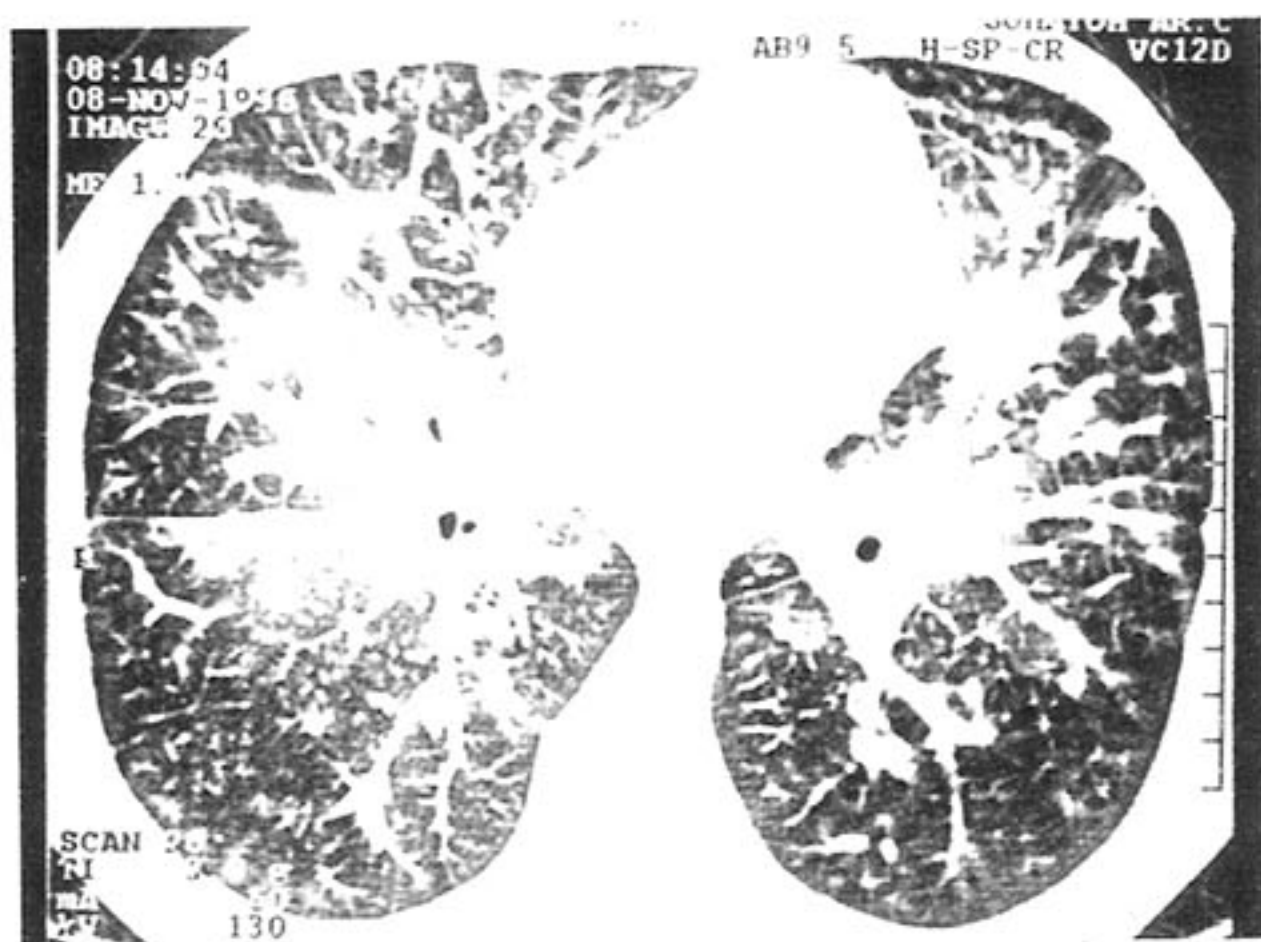
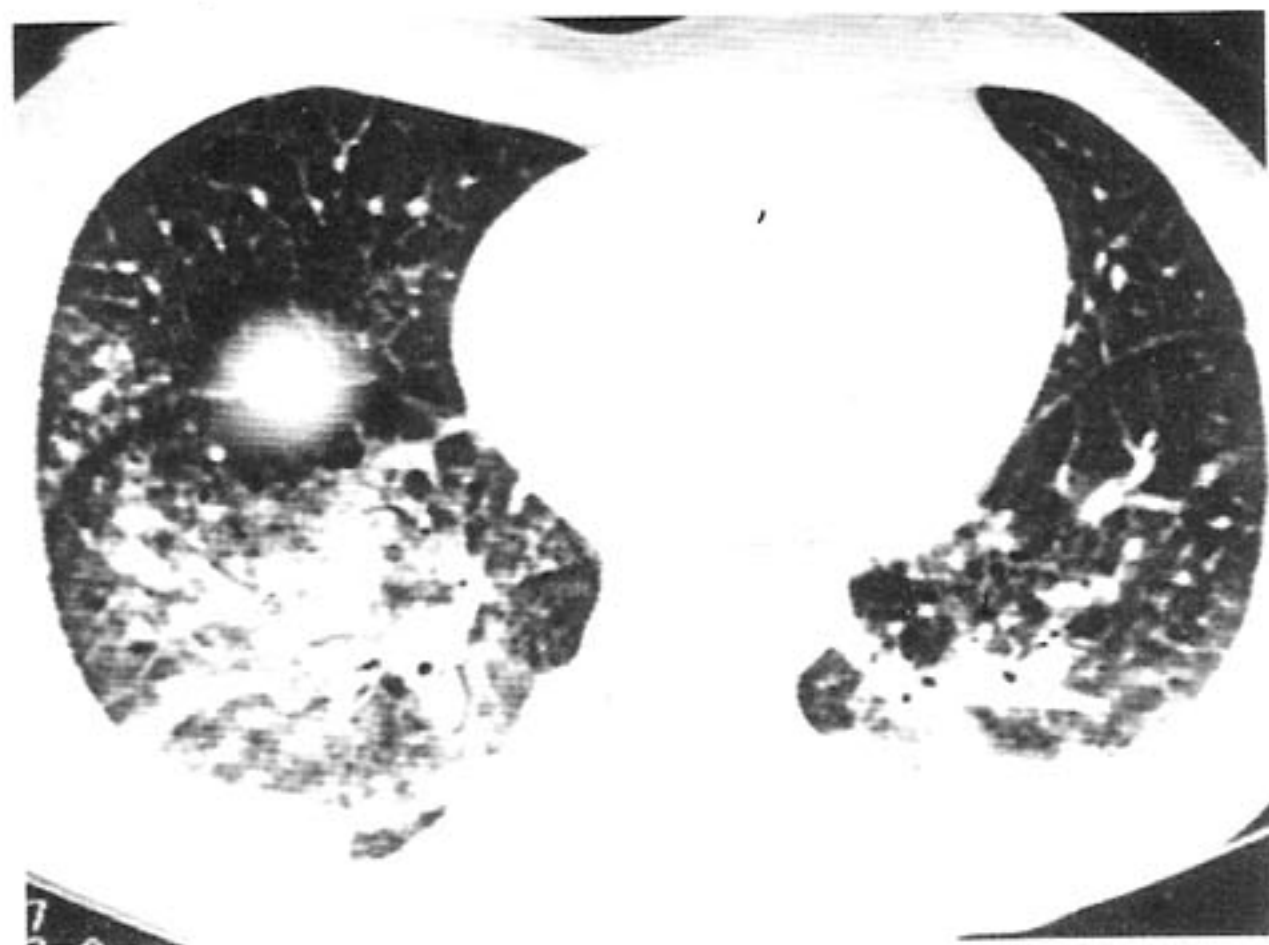


Figura 6 - TCAR com janela para pulmão, onde se observa espessamento de septos interlobulares no lobo médio e infiltração peribroncovascular densa nos lobos inferiores, tendendo a formar consolidações. Observa-se também derrame pleural bilateral (leucemia aguda).



Nos pacientes com sarcoma de Kaposi, o achado mais freqüente foi o espessamento do interstício axial,

comprometendo as bainhas broncovasculares, observado em todos os pacientes (Figura 5). Espessamento de septos interlobulares foi visto em três pacientes, preservando a arquitetura lobular e simulando linfangite carcinomatosa em dois casos.

Nos 2 pacientes com leucemia foi observado infiltrado peribroncovascular e áreas de consolidação associadas às áreas de atenuação em vidro fosco (Figura 6). Um dos pacientes apresentava também espessamento de septos interlobulares e espessamento pleural irregular. No outro, foram observados pequenos nódulos esparsos pelo parênquima.

A avaliação de derrames pleurais ou de linfonodomegalias não foi objetivo deste trabalho.

Discussão

O carcinoma bronquíolo-alveolar (CBA) é uma neoplasia pulmonar primária, periférica (ou seja, compromete espaços aéreos distais), que cresce ao longo das paredes bronquiolares e alveolares, com tendência a se disseminar nos espaços aéreos distais usando o septo alveolar como estroma^(1,2).

As formas de apresentação podem ser divididas em nódulo solitário, áreas de consolidação ou vidro fosco e formas difusas ou multicêntricas, onde pode haver consolidações esparsas, múltiplos nódulos ou associação de padrões^(1,2).

A linfangite carcinomatosa pulmonar é a disseminação neoplásica nos linfáticos do pulmão. Os linfáticos pulmonares estão localizados principalmente nas bainhas broncovasculares, nos septos interlobulares e na região subpleural dos pulmões^(3,4).

O aspecto mais freqüentemente observado é o espessamento dos septos interlobulares e das bainhas broncovasculares, podendo ser liso ou nodular. Outros achados comuns são nódulos distribuídos ao longo dos linfáticos (superfície pleural, bainhas broncovasculares, septos interlobulares e região centrolobular). Com freqüência há derrame pleural associado. Uma característica importante é a preservação da arquitetura pulmonar normal, sem evidências de distorção parenquimatosa (fibrose)^(3,5).

Disseminação hematogênica de metástases mais comumente resulta na formação de nódulos pulmonares. Estes nódulos são em geral múltiplos, bilaterais, esféricos, bem circunscritos, de tamanhos variados, encontrando-se desde pequenos nódulos miliares até grandes massas em "bala de canhão"^(6,7).

Ainda que, de uma maneira geral, na tomografia computadorizada de alta resolução os nódulos tenham margens lisas, com relativa freqüência eles são

irregulares e mal definidos. Metástases pulmonares têm um largo espectro de apresentações tomográficas, muitas das quais não são características ou sugestivas de disseminação hematogênica^(6,8).

Calcificações podem aparecer em metástases de sarcomas ósseos ou adenocarcinomas produtores de mucina (mama, cólon, tireóide e ovário). Escavação ocorre mais freqüentemente em tumores de cabeça e de pescoço em homens, e da genitália em mulheres. São mais comuns em tumores escamosos, mas podem ocorrer também em adenocarcinomas, especialmente do intestino grosso⁽⁶⁾.

O envolvimento linfomatoso do pulmão pode ser classificado em quatro categorias: linfoma pulmonar primário, linfoma pulmonar secundário ou recorrente, linfoma em pacientes com alterações linfoproliferativas pós-transplante e linfomas relacionados à síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA)^(9,10,11).

Os achados radiológicos mais comuns são as consolidações parenquimatosas, localizadas, com broncogramas aéreos, os múltiplos nódulos parenquimatosos, o espessamento peribroncovascular, por disseminação perilinfática, e as opacidades em vidro fosco.

O sarcoma de Kaposi é a neoplasia que mais comumente acomete o paciente com a síndrome da imunodeficiência adquirida. Embora a pele seja o sítio mais freqüente da doença, uma série de outros órgãos e sistemas pode ser afetado, dentre eles o aparelho respiratório^(12,13).

As alterações observadas na TCAR são espessamento do interstício axial, comprometendo as bainhas broncovasculares, espessamento dos septos interlobulares, simulando linfangite carcinomatosa, nódulos pulmonares de limites mal definidos, nodulação das cissuras, nódulos subpleurais e derrame pleural^(12,13).

O aparecimento de infiltração pulmonar difusa em pacientes leucêmicos é um fato relativamente comum. O radiologista freqüentemente é solicitado a opinar sobre a natureza do processo, particularmente se o padrão é devido à infiltração por células leucêmicas, ou às complicações da doença (infecções, hemorragia, edema ou infarto hemorrágico), onde as manifestações clínicas nem sempre são indicativas do diagnóstico⁽¹⁴⁾.

Embora alguns autores acreditem que os infiltrados leucêmicos sejam indistinguíveis radiologicamente das outras complicações⁽¹⁵⁾, a distribuição perilinfática sugere infiltração leucêmica. As complicações infecciosas, mais comuns no paciente leucêmico, não

seguem, em geral, esta distribuição perilinfática⁽¹⁵⁾.

Os padrões mais freqüentes são a infiltração peribroncovascular e as consolidações associadas às áreas de atenuação em vidro fosco. Pode haver também espessamento de septos interlobulares, espessamento pleural irregular e pequenos nódulos esparsos pelo parênquima^(14,15,16,17). Derrame pleural e/ou linfonomegalias são achados comuns.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jang HJ, Lee KS, Kwon OJ, Rhee CH, Shim YM, Han JH. Bronchioloalveolar carcinoma: Focal area of ground-glass attenuation at thin-section CT as an early sign. *Radiology* 1996; 199 : 485-8.
2. Kobayashi T, Satoh K, Sasaki M, Mitani K, Ohkawa M, Tanabe M. Bronchioloalveolar Carcinoma with widespread ground-glass shadow on CT in two cases. *J Comput Assist Tomogr* 1997; 21 (1):133-5 .
3. Marchiori E, Kavakama J, Sales AR, Capellozi VL, Valiante PM, Capone D, et al. Linfangite carcinomatosa – Correlação da TCAR com a anatomopatologia. *Rev Imagem* 2000; 22:1-5.
4. Munk PL, Müller NL, Miller RR, Ostrow DN. Pulmonary lymphangitic carcinomatosis: CT and pathologic findings. *Radiology* 1988; 166: 705-9.
5. Colby TV, Swensen SJ. Anatomic distribution and histopathologic patterns in diffuse lung disease: correlation with HRCT. *J Thorac Imaging* 1996; 11: 1-26.
6. Marchiori E, Moraes HP, Valiante PM, Capone D. Metástases Hematogênicas: Correlação da TCAR com a anatomopatologia. *Rev Imagem* 2000; 22(4):195-201.
7. Murata K, Takahashi M, Mori M, Kawaguchi N, Furukawa A, Ohnaka Y et al. Pulmonary Metastatic Nodules: CT Pathologic Correlation. *Radiology* 1992;182:331-5.
8. Hirakata K, Nakata H, Nakagawa T. CT of Pulmonary Metastases with Pathological correlation. *Seminars in Ultrasound, CT, and MRI* 1995; 16(5):379-94.
9. Marchiori E, Valiante PM, Gutierrez ALTM, Bodanese L. Linfomas pulmonares. Correlação da TCAR com a anatomopatologia. *Radiol Bras* 2002; 35(1): 1-6.
10. Lee KS, Kim Y, Primack SL. Imaging of pulmonary lymphomas. *AJR* 1997; 168: 339-45.
11. Au V, Leung AN. Radiologic manifestations of lymphoma in the thorax. *AJR* 1997; 168: 93-8.
12. Marchiori E, Valiante PM, Sales AR, Capone D, Moraes HP. Sarcoma de Kaposi: Correlação da TCAR com a anatomopatologia. *Rev Imagem* 2000; 22:63-7.

13. McGuiness G. Changing trends in the pulmonary manifestations of AIDS. Radiol Clin N Amer 1997; 35(5): 1029-82.
 14. Marchiori E, Valiante PM, Persegani MK. Leucemia. Correlação da TCAR com a anatomopatologia. Rev Port Pneumol 2001; 7 (3): 281-8.
 15. Mayle CW, Moore AV, Ulreich S, Putman CE. Chest Radiographic – Pathologic Correlation in Adult Leukemia Patients. Invest Radiol 1983; 18 : 495-9.
 16. Palosaari DE, Colby TV. Bronchiolocentric Chronic Lymphocytic Leukemia. Cancer 1986; 58: 1695-8.
 17. Heyneman LE, Johkoh T, Ward S, Honda O, Yoshida S, Müller L. Pulmonary Leukemic Infiltrates : High-Resolution CT Findings in 10 patients. AJR 2000; 174:517- 21. ■
-

A utilidade da broncofibroscopia em pacientes submetidos à ventilação mecânica em uma unidade de terapia intensiva de um hospital universitário.

Análise de 109 exames.

Utility of fiberoptic bronchoscopy in ventilated patients in a unit care intensive of university hospital. Analysis of 109 procedures.

Ricardo Luiz de Menezes Duarte, Verônica Leandro Santana, Amir Sklo e Alexandre Pinto Cardoso.

RESUMO

Introdução: a pneumonia associada à ventilação mecânica (PAVM) contribui para a morbi-mortalidade e para os custos relacionados aos cuidados de pacientes criticamente enfermos. O objetivo deste trabalho foi avaliar o impacto e a utilidade clínica da broncofibroscopia (BFC) com lavado broncoalveolar (LBA) na evolução clínica para pacientes com PAVM. **Materiais e métodos:** os resultados de 109 exames broncoscópicos foram retrospectivamente analisados. Entre 1 de janeiro e 31 de dezembro de 2001, oitenta e nove pacientes em VM e suspeita clínica de PAVM internados na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro foram submetidos a BFC com LBA. As amostras coletadas foram submetidas à cultura quantitativa. Considerou-se pneumonia quando havia crescimento superior a 10^4 e 10^5 UFC/ml no LBA e aspirado traqueal, respectivamente. Foram avaliados a evolução clínica e o número de casos cuja antibioticoterapia foi modificada como consequência do resultado da cultura, além da mortalidade. **Resultados:** *Pseudomonas aeruginosa* (21/61), *Acinetobacter calcoaceticus* (9/61) e *Staphylococcus aureus* (9/61) foram isolados mais frequentemente em pacientes com PAVM. Pneumonia bacteriana foi diagnosticada em 69% (61/88) episódios suspeitos de PAVM. Os resultados do LBA propiciaram troca na antibioticoterapia empírica em 52% (46/88) casos. A mortalidade total foi de 62,9% (56/89). **Conclusão:** o diagnóstico etiológico da PAVM obtido através da BFC com LBA modificou a conduta em um significativo número de casos.

ABSTRACT

Introduction: ventilator-associated pneumonia (VAP) contributes to the morbidity, mortality, and costs of caring for critically ill patients. **Objective:** to evaluate the clinical utility of bronchoscopy with bronchoalveolar lavage (BAL) for patients with VAP. **Materials and methods:** the results of 109 bronchoscopic procedures were studied. Between January 1, 2001 and December 31, 2001 eight nine mechanically ventilated patients with clinical suspicion of VAP in the Intensive Care Unit of Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro were underwent to a bronchoscopy with bronchoalveolar lavage (BAL). Samples collected were cultured quantitatively. Pneumonia was considered if the growth of bacteria was $>10^4$ UFC/ml in BAL or $>10^5$ UFC/ml in tracheal aspiration. Outcome variables studied included the change of the antibiotic because the result of culture and the mortality. **Results:** *Pseudomonas aeruginosa* (21/61), *Acinetobacter calcoaceticus* (9/61) and *Staphylococcus aureus* (9/61) were isolated more frequently from patients with VAP. Bacterial pneumonia was diagnosed in 69% (61/ 88) suspected VAP episodes. The antibiotic prescription was changed in 52% (46/88) cases because the BAL results. Overall mortality was 63%. **Conclusion:** the etiologic diagnosis of VAP obtained through bronchoscopy with modified the antibiotic prescription in a significant number of cases.

Descritores: broncoscopia, pneumonia nosocomial, ventilação mecânica.

Key-words: bronchoscopy, nosocomial pneumonia, mechanical ventilators.

Introdução

A pneumonia nosocomial (PN) corresponde a 15% de todas as infecções hospitalares, carrega alta mortalidade em torno de 30% e atualmente considera-se como a principal causa de infecção nosocomial em pacientes criticamente enfermos e internados em UTI⁽¹⁾. A PN deve ser diferenciada da PAVM que corresponde a uma PN que se desenvolve em pacientes, sem pneumonia prévia, submetidos à ventilação mecânica (VM), há mais de 48 horas⁽¹⁾. A PAVM tem mortalidade em torno de 50%^(1,2).

A PAVM se divide em 2 grupos: 1) a de início recente, que ocorre nos primeiros 4 dias após a intubação orotraqueal, é freqüentemente o resultado de aspiração de conteúdo da orofaringe durante a obtenção da via aérea artificial e é comumente causada por patógenos adquiridos na comunidade (ex. *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis*) e 2) a de início tardio, de pior prognóstico pois é causada geralmente por patógenos (ex. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* sp. e *Staphylococcus aureus* metilicina-resistente [MRSA]) que podem não responder a antibióticos convencionais^(1,2). A PAVM é um distúrbio comum com prevalência de 6 a 52 casos por 100 pacientes e a cada dia que o paciente recebe VM aumenta-se a possibilidade de PAVM, piorando o prognóstico do mesmo. Adicionalmente sabe-se que na UTI a mortalidade é 2 a 10 vezes maior em pacientes com PN em relação àqueles que não estão criticamente enfermos^(1,2).

O conhecimento prévio da microbiota da instituição local é de fundamental importância para se obter o maior sucesso possível quando do início da terapêutica antimicrobiana empírica e para se tentar diminuir ao máximo o crescimento exponencial da resistência aos quimioterápicos. Pela elevada mortalidade associada com PN, a terapia antimicrobiana empírica (enquanto espera os resultados de cultura) é realizada com antibióticos (ATB) de amplo espectro e os resultados das culturas servirão para "reduzir" o esquema quimioterápico ou realizar a troca de ATB em caso de patógenos resistentes^(1,2). O rápido e correto início do tratamento antimicrobiano apropriado é fundamental porque tratamento inadequado é

identificado como fator prognóstico adverso⁽³⁾; além disso, segundo Luna e colaboradores, modificações na terapia antimicrobiana subsequente a obtenção dos resultados das culturas pelo LBA não parece alterar o prognóstico de pacientes nos quais as culturas foram positivas⁽⁴⁾.

A broncofibroscopia (BFC) é um método útil tanto no diagnóstico quanto no tratamento de complicações de pacientes em terapia intensiva, principalmente se submetidos à VM, porém a sua real participação alterando a mortalidade de indivíduos com suspeita de PN e/ou PAVM é controversa^(5,6,7,8). Os objetivos do presente estudo são: 1) verificar as indicações do exame, 2) a acurácia diagnóstica na suspeita clínico-radiológica de PN, 3) principais microorganismos encontrados, 4) complicações decorrentes do procedimento, 5) correlação com o aspirado traqueal (AT), 6) avaliar se houve troca dos ATB prescritos empiricamente de acordo com o resultados das culturas e 7) o impacto desta na mortalidade total dos pacientes.

Material e métodos

Foi realizado um estudo retrospectivo, a partir de dados dos prontuários dos indivíduos em VM submetidos à BFC no período de 01/01/2001 a 31/12/2001. Todos os procedimentos foram realizados em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro (HUCFF-UFRJ), que é um hospital universitário, terciário, de grande porte, englobando quatro unidades: Centro de Tratamento Intensivo Geral, Unidade Coronariana, Unidade de Cirurgia Cardíaca e Unidade Intermediária.

Foram incluídos no estudo os pacientes em VM, internados em qualquer das quatro Unidades de Terapia Intensiva do HUCFF-UFRJ, nos quais foram realizadas BFC por indicação diagnóstica e/ou terapêutica feita pelo médico assistente do paciente. Os critérios de exclusão foram os dados insuficientes quando da análise no prontuário. Foi definido como pneumonia a presença de infiltrado (novo ou progressivo) na radiografia de tórax (do dia do exame) e no mínimo 2 dos seguintes critérios: febre (>37,8°C) ou hipotermia (<35°C), leucocitose (>12.000/mm³) ou leucopenia (<4000/mm³) e/ou

Setor de Broncoscopia da Divisão de Tisiologia e Pneumologia do Instituto de Doenças do Tórax (IDT) do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Correspondência: Ricardo Luiz de Menezes Duarte. Divisão de Tisiologia e Pneumologia do Instituto de Doenças do Torax (IDT) do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

Av. Brigadeiro Trompowsky, s/n.º - 3º andar - SME de Pneumologia - Ilha do Fundão - Rio de Janeiro (RJ). CEP: 21941-590 - Tel/Fax: 2562-2633 - e.mail: ricardoluizduarte@bol.com.br

Artigo recebido para publicação no dia 03/10/02 e aceito no dia 12/12/02.

secreções respiratórias com aspecto purulento. Foi considerado como cultura positiva os casos em que houve, na cultura quantitativa para germes comuns, crescimento superior a 10^4 unidades formadoras de colônias/ mililitro (UFC/ml). O AT era considerado diagnóstico quando havia crescimento superior 10^5 UFC/ml. As complicações da BFC foram divididas em hipoxemia: queda da saturação periférica de O_2 ($satO_2 < 88\%$) e hipotensão arterial (pressão arterial sistólica < 90 mmHg).

Todos os exames foram realizados com o broncofibroscópio Olympus BF 1T10, após sedação com midazolam (5 a 15 mg em *bolus*) e sob bloqueio neuromuscular com pancurônio (4mg em *bolus*). Os pacientes estavam sob VM com ventilador BIRD 8400 e, mais raramente, no Newport e durante o exame utilizava-se fração inspirada de oxigênio (FiO_2) de 100% com a menor pressão positiva ao final da expiração (PEEP) possível (PEEP < 04 cm H_2O). O broncofibroscópio era introduzido pela via aérea artificial através de um adaptador em "T" para minimizar a "fuga aérea" durante o exame. Além disso, o tubo orotraqueal (TOT) tinha que ter diâmetro suficiente para permitir adequada oxigenação durante o procedimento (para pacientes adultos o diâmetro do TOT devia ser maior que 1,5 mm em relação ao diâmetro externo do broncofibroscópio). A coleta do LBA era feita, em tubo estéril (asept kit-Zammi Rio), após encunhamento do aparelho no subsegmento bronco-pulmonar desejado com injeção e aspiração de 06 alíquotas de 20 ml de solução salina (total de 120 ml), desprezando-se os primeiros 20 ml (1ª alíquota).

Evitava-se, sempre que possível, a instilação de anestésicos locais, durante o exame, pelo seu potencial efeito bacteriostático, tal como a aspiração de secreções em vias aéreas superiores, pelo broncofibroscópio, antes da coleta do LBA.

Em todos os exames, com objetivo diagnóstico, era enviado material para bacteriologia (bacterioscopia pelo Gram e cultura quantitativa para germes comuns), porém o envio para a micobacteriologia (pesquisa de bacilos álcool-ácido resistentes [BAAR] e cultura para micobactérias) e micologia (pesquisa direta e cultura para fungos) só foi realizada em casos selecionados nos quais havia forte suspeita clínica desses patógenos. Em todos os casos foi preenchida a ficha de coleta dos dados. As informações a serem avaliadas foram: tempo de permanência na UTI, tempo de permanência de VM, as indicações de BFC (diagnóstica e/ou terapêutica), o rendimento da BFC na suspeita de pneumopatia infecciosa, complicações do método, correlação microbiológica com método não invasivo (AT) e mortalidade total dos pacientes englobados no estudo.

Resultados

De um total de 92 pacientes e 120 exames, foram englobados no estudo 89 pacientes perfazendo um total de 109 procedimentos. Os prontuários que não foram incluídos apresentavam dados incompletos quando da análise. Dos 89 pacientes, 80% (87/109) dos exames foram realizados na UTI geral; sendo o restante realizado na UTI da cirurgia cardíaca (18/109) e na unidade coronariana (4/109). O tempo de permanência médio na UTI foi de 19,1 dias (3 a 53 dias), com tempo de VM médio de 17,2 dias (2 a 53 dias). A média de idade entre os pacientes arrolados no estudo foi de 52,5 anos (13 a 94 anos). As principais comorbidades foram: pós-operatório em 48% (43/89), 34% (30/89) por cardiopatia, 21% (19/89) por pneumopatia. Do total de 109 exames; 19,3% (21/109) tiveram indicação terapêutica, 73,4% (80/109) indicação para diagnóstico microbiológico e 7,3% (8/109) tiveram, simultaneamente, as 2 indicações.

Entre as indicações terapêuticas, 77% (20/26) foram por atelectasia e 23,1% (6/26) por sangramento. Dos 88 exames cuja indicação era diagnóstica, foi isolado o agente etiológico em 69,3% (61/88), sendo que em 63,9% (39/61) havia uso prévio de ATB. Em 30,7% (27/88) não houve crescimento nas culturas e destes, em 77,8% (21/27) havia ATB prescrito (tabela 1). Os agentes etiológicos mais comumente encontrados foram: *P. aeruginosa* em 34,4% (21/61) e *A. calcoaceticus* em 14,7% (9/61), *S. aureus* em 14,7% (9/61), sendo 4 por MRSA e *Enterobacter* sp. em 6,5% (4/61). Associação de microorganismos foi vista em 19,7% (12/61) e a presença de germes multidroga resistente (MDR) foi verificada em 19,7% (12/61). Estudos micológico e micobacteriológico foram solicitados apenas em alguns casos selecionados. O material foi enviado para o laboratório de micobacteriologia em 54 exames, sendo que em nenhum desses casos houve evidência de micobactéria, seja pela presença de BAAR e/ou pela cultura.

A pesquisa de fungo (exame direto e cultura) foi solicitada em 47 exames, porém somente em 6 (12,7%) houve resultado positivo de *Candida albicans*. Em todos

Tabela - Resultado das culturas para germes inespecíficos em 88 broncofibroscopias com lavado broncoalveolar com objetivo diagnóstico

	Antibiótico prévio	
	Sim(n=59)	Não(n=29)
Cultura quantitativa do LBA positiva	39	22
Cultura quantitativa do LBA negativa	20	7

LBA= lavado broncoalveolar; p=0,4

os casos em que houve crescimento de fungo havia simultaneamente o crescimento de patógeno bacteriano e em apenas 2 casos foi iniciado antifúngico (crescimento do fungo também em urinocultura em paciente imunossuprimido). A BFC orientou o início da antibioticoterapia ou permitiu a troca do esquema prescrito empiricamente em 52,3% (46/88).

Complicações inerentes ao procedimento ocorreram em 11,0% (12/109), sendo 75,0% (9/12) por hipoxemia e 25,0% (3/12) por hipotensão arterial, porém em apenas 1,8% (2/109) houve necessidade da interrupção definitiva do exame. A mortalidade total, dentre os 89 pacientes arrolados no estudo em questão, foi de 62,9% (56/89), porém quando analisamos somente os pacientes em que houve troca de ATB guiado pelas culturas colhidas pela BFC a mortalidade sobe para 65,2% (30/46).

O AT foi realizado somente em alguns casos de acordo com o interesse do médico plantonista e foi solicitado em apenas 28,4% (25/88), porém nestes a concordância microbiológica com o LBA foi de 68,0% (17/25).

Discussão

A incidência de PN varia amplamente entre os diferentes tipos de UTI: pacientes cirúrgicos são, geralmente, de risco aumentado em relação a pacientes com entidades clínicas, porém indivíduos politraumatizados e/ou com comorbidades cardiotorácicas são de alto risco para PN e PAVM e estas complicações carregam elevada morbimortalidade⁽⁹⁾. Várias estratégias têm sido utilizadas para diagnóstico dessas entidades, havendo grande variabilidade na sensibilidade e especificidade dos métodos utilizados. Além disso, não há, até o momento, nenhum teste considerado como padrão-ouro para diagnóstico de PAVM, dificultando a comparação entre os diferentes estudos⁽¹⁰⁾.

A utilização de critérios clínico-laboratoriais e radiológicos para diagnóstico de PAVM, isto é infiltrado pulmonar, febre, leucocitose e secreção traqueal purulenta pode apresentar alta sensibilidade, porém com baixa especificidade (em torno de 50% em pacientes com Síndrome de Angústia Respiratória Aguda [SARA])⁽¹¹⁾. Em UTI, a presença de febre e leucocitose pode ser o resultado de uma série de condições infecciosas e não-infecciosas⁽¹²⁾. Em pacientes entubados, a presença de infiltrado pulmonar nem sempre está relacionado a processo pneumônico, apresentando uma acurácia diagnóstica em torno de 68%; a presença de broncograma aéreo sugere fortemente pneumonia, porém quando há SARA essa correlação é perdida^(12,13).

Para diagnóstico de PAVM, a radiologia tem sensibilidade de 58 a 83% para broncograma aéreo e 50 a 78% para infiltrados novos ou progressivos. O TOT pode causar inflamação local e produzir secreção traqueal purulenta, enquanto infiltrados consistentes com pneumonia, na radiografia de tórax, podem representar outras condições como retenção de muco, atelectasia ou infarto pulmonar, o que pode ser verificado em estudos de autópsia^(9,12,13,14). Esses achados sugerem que anormalidades clínico-radiológicas podem ser utilizadas como *screening* inicial para PAVM, porém pela pequena especificidade desse método, culturas de secreções do trato respiratório inferior geralmente são necessárias^(15,16,17).

As amostras colhidas através da BFC, sejam por escovado protegido (EP) ou por LBA, apresentam sensibilidade e especificidade da cultura quantitativa variando de 31 a 96%^(14,15,16,17,18,19,20), sendo essa grande variabilidade decorrente da amostra estudada, do uso prévio de antibiótico e do *cutoff* utilizado. O uso de BFC com EP parece ser mais específico do que sensível no diagnóstico de PAVM.

Os métodos não-invasivos como mini-BAL ou AT, se utilizados com cultura quantitativa com "ponto de corte" adequados podem substituir a BFC com resultados muito semelhantes^(19,20,21). O trabalho de Ruiz e colegas comparou uma conduta invasiva pela BFC e LBA com uma conduta não-invasiva pelo AT (*cutoff* de 10^5 UFC/ml) através de um estudo prospectivo e randomizado e verificou ausência de significância estatística entre os 2 grupos no que se refere a: acurácia diagnóstica, concordância entre os agentes etiológicos encontrados, tempo de permanência na UTI, tempo de VM, mortalidade; o único aspecto que variou de forma altamente significativa, entre os 2 grupos, foi o custo do procedimento (bem mais caro na conduta invasiva com BFC)⁽²¹⁾.

Resultado semelhante já havia sido feito pelo estudo de Sanchez-Nieto e colaboradores, evidenciando que o impacto da BFC, em relação ao AT, foi propiciar uma maior troca dos ATB prescritos empiricamente em relação à conduta não invasiva, porém essa troca não permitiu alteração da mortalidade⁽²²⁾.

A utilização de técnicas broncoscópicas apresenta fatores limitantes a sua realização: a) uso de ATB previamente à realização das coletas, b) procedimento invasivo e, portanto, sujeito a riscos, c) dificuldade em contar com equipe habilitada para realização do exame. Há estudos demonstrando que o uso de ATB, por longo tempo para infecção não-pulmonar, não influencia o resultados das culturas, pois os germes são resistentes ao esquema preconizado, tendo o paciente desenvolvido pneumonia na presença do mesmo e,

nesse caso, o benefício das técnicas invasivas seria o de "estreitar" o tratamento. Porém o rendimento piora quando o procedimento se segue a um novo regime quimioterápico (em menos de 72 horas), pois há redução do crescimento *in vitro* propiciando falso-negativo. Quando a situação clínica permitir, deve ser suspensa a antibioticoterapia durante as 48 horas anteriores ao exame. Alguns autores afirmam que a pneumonia que se desenvolve durante a antibioticoterapia deva ser por patógenos resistentes, de tal modo que a coleta de material não necessita de suspensão dos quimioterápicos, porém isso não é consenso^(22,23,24).

O LBA apresenta a vantagem da análise citológica, onde se pode verificar o número total e diferencial de células, pois a presença de mais de 5% de células epiteliais escamosas denota amostra inadequada para análise. Outro aspecto a ser valorizado é a análise da morfologia celular pela presença de bactéria intracelular, útil no estabelecimento rápido da etiologia. O uso de técnicas não broncoscópicas é mais barato e de fácil realização, é uma alternativa para pacientes cuja condição clínica não permite técnica invasiva, porém deixa de avaliar pneumonias situadas nos lobos superiores^(23,24).

Vários são os trabalhos que avaliam o impacto de técnicas invasivas e não-invasivas no prognóstico de pacientes com suspeita de PAVM. Segundo Violan e colaboradores, que "randomizaram" 91 pacientes em 2 grupos: invasivo e não invasivo, não há alteração no prognóstico de pacientes em VM e com suspeita clínica de PAVM independentemente da técnica utilizada⁽²⁵⁾ e Luna e colegas afirmam que o LBA permite reconhecer a etiologia da PAVM, porém o seu conhecimento não altera o prognóstico e não reduz a mortalidade nesses pacientes⁽⁴⁾.

A BFC pode ter utilidade em permitir o estreitamento da antibioticoterapia empírica reduzindo um dos fatores que contribui para o aumento da resistência aos antimicrobianos em UTI. Rodriguez de Castro e colegas conseguiram, em seu estudo, reduzir o espectro quimioterápico em 30% dos casos⁽²⁶⁾. Além disso, a BFC pode ser útil nos casos em que se suspeita de PAVM de início tardio, uma vez que esses pacientes freqüentemente já fizeram uso de ATB e a presença de microorganismos multirresistentes (ex. *Pseudomonas* sp., *Acinetobacter* e *Staphylococcus aureus*) é freqüente, principalmente em pacientes com SARA em que a freqüência desses patógenos é maior que 50%, carreando uma mortalidade de 61% (em comparação com 34% dentre os pacientes sem SARA) no estudo de Chastre e colegas⁽²⁷⁾.

Torres et al. registraram uma taxa de mortalidade

de 52% em pacientes submetidos à VM recebendo ATB inadequados e contra 23% naqueles com terapia adequada⁽²⁸⁾. Porém quando a administração da terapia apropriada é postergada, o impacto no prognóstico não é observado^(4,29,30).

A BFC com LBA não é isenta de risco, porém as complicações geralmente são bem toleradas em pacientes com PN e PAVM⁽³⁰⁾. Um grande número de pacientes com suspeita de PN e PAVM já está em uso de antibioticoterapia por ocasião da coleta de culturas pela BFC podendo resultar em falso-positivo e falso-negativo^(29,30).

Em nosso estudo, a BFC provou ser um método seguro e eficaz na conduta de pacientes submetidos à VM, tendo alto rendimento diagnóstico (69,3%), que tende a cair com o uso prévio de ATB e apresenta boa correlação com o AT (68,0%). Porém o valor da BFC em pacientes com suspeita de PAVM permanece controverso, existindo uma forte tendência de que testes diagnósticos invasivos não são necessários, além disso não está claro o real valor da BFC no prognóstico desses pacientes.

Observamos predomínio, em nossa amostra, de *P. aeruginosa*, *A. calcoaceticus*, *S. aureus* e *Enterobacter* sp.. Houve 19,7% de infecção polimicrobiana. Tais dados são condizentes com a literatura analisada⁽¹⁴⁻²²⁾. A elevada mortalidade total encontrada no trabalho pode refletir a grande complexidade dos pacientes de nossa instituição, bem como a grande presença de germes MDR. O baixo rendimento nas culturas para fungos e, principalmente, para micobactérias pode ser um indício para só solicitarmos esses exames em casos de suspeita clínica muito forte.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kollef MH. Epidemiology and risk factors for nosocomial pneumonia. Emphasis on prevention. Clinics in chest medicine 1999; 20(3): 653-64.
2. Lynch III JP. Hospital-acquired pneumonia. Risk factors, microbiology, and treatment. Chest 2001; 119:373S-384S.
3. Kollef MH, Sherman G, Ward S. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. Chest 1999; 115:462-74.
4. Luna CM, Vujacich P, Niederman MS. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. Chest 1997; 111:676-85.
5. Heyland DK, Cook D, Marshall J. The clinical utility of invasive diagnostic techniques in the setting of ventilator-associated pneumonia. Chest 1999; 115:1076-84.
6. Sanchez-Nieto JM, Torres A, Garcia-Cordoba F. Impact of

- invasive and noninvasive quantitative culture sampling on outcome of ventilator-associated pneumonia. *Am J Crit Care Med* 1998; 157:371-6.
7. Bonten MJ, Bergmans DC, Stobberingh EE. Implementation of bronchoscopic techniques in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia to reduce antibiotic use. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:1820-4.
 8. Fagon JY, Chastre J, Wolff M. Invasive and noninvasive strategies for management and outcome of mechanically ventilated patients with suspected pneumonia. *Crit Care Med* 2000; 28:2737-41.
 9. Garrard CS, A'Court CD. The diagnosis of pneumonia in the critically ill. *Chest* 1995; 108:17S-25S.
 10. Gallego M, Rello J. Pneumonia. Diagnostic testing for ventilator-associated pneumonia. *Clinics in chest medicine* 1999; 20(3):671-9.
 11. Meduri GU, Mauldin GL, Wunderink RG. Causes of fever and pulmonary densities in patients with clinical manifestations of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1994; 106:221-35.
 12. Wunderink RG, Woldenberg LS, Zeiss J. The radiologic diagnosis of autopsy-proven ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1992; 101:458-63.
 13. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ. Evaluation of clinical judgment in the identification and treatment of nosocomial pneumonia in ventilated patients. *Chest* 1993; 103:547-53.
 14. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ. Detection of nosocomial lung infection in ventilated patients: use of a protected specimen brush and quantitative culture techniques in 147 patients. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:110-6.
 15. Chastre J, Fagon JY, Bornet-Lesco M. Evaluation of bronchoscopic techniques for the diagnosis of nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:231-40.
 16. Jourdain B, Joly-Guillou ML, Dombret MC. Usefulness of quantitative cultures of BAL fluid for diagnosing nosocomial pneumonia in ventilated patients. *Chest* 1997; 111:411-8.
 17. Kirtland SH, Corley DE, Winterbauer RH. The diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a comparison of histologic, microbiologic, and clinical criteria. *Chest* 1997; 112:445-57.
 18. Papazian L, Thomas P, Garbe L. Bronchoscopic or blind sampling techniques for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1982-91.
 19. Kollef MH, Ward S. The influence of mini-BAL cultures on patients outcome. Implications for the antibiotic management of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1998; 113:412-20.
 20. Marik PE, Brown WJ. A comparison of bronchoscopic vs blind protected specimen brush sampling in patients with suspected ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1995; 108:203-7.
 21. Ruiz M, Torres A, Ewig S. Noninvasive versus invasive microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. Evaluation of outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:119-25.
 22. Sanchez-Nieto JM, Torres A, Garcia-Cordoba F. Impact of invasive and noninvasive quantitative culture sampling on outcome of ventilator-associated pneumonia: a pilot study. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:371-6.
 23. Oliveira HG, Oliveira SM, do Valle ELT. Broncoscopia na pneumonia associada à ventilação mecânica (PAVM). *Pulmão RJ* 1999; 8(3):201-10.
 24. II Consenso Brasileiro de Ventilação Mecânica. *J Pneumol* maio 2000; 26(Supl 2):S1-S68.
 25. Violan JS, Fernandez JA, Benitez AB. Impact of quantitative invasive diagnostic techniques in the management and outcome of mechanically ventilated patients with suspected pneumonia. *Crit Care Med* 2000; 28:2737-41.
 26. Rodriguez de Castro FR, Sole-Violan J, Aranda LA. Do quantitative cultures of protected brush specimens modify the initial empirical therapy in ventilated patients with suspected pneumonia? *Eur Respir J* 1996; 9:37-41.
 27. Chastre J, Trouillet JL, Vuagnat A. Nosocomial pneumonia in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1165-72.
 28. Torres A, Aznar R, Gatell JM. Incidence, risk, and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:523-8.
 29. San Pedro G. Are quantitative cultures useful in the diagnosis of hospital-acquired pneumonia? *Chest* 2001; 119:385S-90S.
 30. Torres A, El-Ebiary M. Bronchoscopic BAL in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000; 117:198S-202S. ■

Avaliação do desempenho de um teste sorológico rápido utilizando quatro antígenos para o diagnóstico da tuberculose pulmonar

Evaluation of a rapid serologic test with four antigens for the pulmonary tuberculosis diagnosis

Marcus B. Conde¹, Gilvan Renato Muzy de Souza¹, Lucia M.O. Vicentini², Ana Luiza Fernandes¹, Juliana Ribeiro de Carvalho¹, Afrânio L. Kritski¹

RESUMO

Introdução: Os testes sorológicos não fazem parte da rotina da investigação diagnóstica da tuberculose pulmonar. Métodos: Um teste imunocromatográfico (ICT-TB) utilizando quatro diferentes antígenos purificados para pesquisa de anticorpo IgG foi avaliado em 268 amostras de soro de 69 casos de tuberculose pulmonar, 41 de doença não tuberculosa, 12 de seqüela de tuberculose, 107 controles saudáveis e 39 contatos domiciliares de tuberculose pulmonar. Resultados: A sensibilidade foi 54 % e a especificidade 86%. Entre os contatos domiciliares o ICT-TB foi positivo em 10 %. Conclusão: Concluímos que a sensibilidade e a especificidade do teste sorológico ICT-TB conferiu a ele pouco valor para o diagnóstico de tuberculose pulmonar na nossa amostra.

ABSTRACT

Introduction: Serologic tests are not routinely used for the diagnostic investigation of pulmonary tuberculosis. Methods: An immunochromatographic test (ICT-TB) using four different purified antigens against an IgG antibody was evaluated in 268 serum samples of 69 patients with pulmonary tuberculosis, 41 with a nontuberculous disease, 12 subjects with healed pulmonary tuberculosis and 107 healthy volunteers and 39 close contacts of pulmonary tuberculosis patients. Results: Sensitivity was 54% and specificity 86 %. Among close contacts, ICT-TB was positive in 10%. Conclusion: We concluded that sensitivity and specificity of ICT-TB test made it a poor diagnostic tool for pulmonary tuberculosis diagnosis in our sample.

Descritores: testes sorológicos; tuberculose pulmonar; diagnóstico; imunocromatografia

Key-words: serologic test; pulmonary tuberculosis; diagnosis; immunochromatography

1. Unidade de Pesquisa em Tuberculose. Instituto de Doenças do Tórax da Universidade Federal do Rio de Janeiro

2. Instituto Estadual de Doenças do Tórax Ary Parreiras. Secretaria de Saúde do Estado do Rio de Janeiro

Correspondência: Marcus B. Conde

Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Av. Brigadeiro Trompowsky, s/nº, 4º andar, Unidade de Pesquisa em Tuberculose - Ilha do Fundão - Rio de Janeiro - RJ - Brazil - CEP 21941-590.

e-mail: marcusconde@hucff.ufrj.br

Artigo recebido no dia 20/12/2002 e aceito no dia 03/02/2003, após revisão.

Introdução

A tuberculose (TB) continua sendo um sério problema de saúde pública. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), em 1997 foram notificados 7,96 milhões de novos casos e ocorreram 1,87 milhões de óbitos por TB em todo o mundo.⁽¹⁾ No Brasil, em 1998, foram notificados 82.931 casos novos dos quais 9.842 ocorreram na cidade do Rio de Janeiro.^(2,3)

A melhor estratégia para o combate à TB é a sua prevenção através da detecção e cura dos doentes. Assim, quanto mais rápido e precoce for o diagnóstico da TB, mais eficaz será o combate a esta doença. Os dois métodos mais utilizados para o diagnóstico de TB, a demonstração da presença do bacilo álcool-ácido resistente (BAAR) no espécime clínico através da coloração de Ziehl-Neelsen e a cultura para micobactéria em meio específico, têm limitações para o diagnóstico da TB pulmonar. Em função da necessidade de novos testes diagnósticos para a TB, várias novas técnicas vêm sendo testadas nos últimos anos como por exemplo as sondas de ácidos nucleicos, os testes de amplificação, a cromatografia líquida de alta resolução, os sistemas radiométricos e não radiométricos de detecção de crescimento de micobactérias em meios líquidos e as técnicas sorológicas.⁽⁴⁾ Embora as técnicas sorológicas para o diagnóstico da TB sejam estudadas desde 1898 (*apud* Daniel e Debanne)⁽⁵⁾, problemas com sensibilidade, especificidade, além de dificuldades técnicas, fizeram com que a sorologia para TB fosse abandonada. Entretanto, a partir da descrição de novas técnicas e novos antígenos o interesse pelas técnicas sorológicas no diagnóstico da TB ganhou novo impulso.⁽⁶⁾ A demonstração recente que na maioria dos soros de indivíduos com TB existem anticorpos circulantes contra pelo menos um antígeno, suscitou a possibilidade da utilização de vários antígenos purificados de forma simultânea como forma de aumentar a sensibilidade.^(7,8)

O objetivo deste estudo foi avaliar a sensibilidade e a especificidade de um teste sorológico rápido para o diagnóstico de TB pulmonar, que utiliza a técnica de imunocromatografia (ICT) para a pesquisa de anticorpos IgG contra quatro diferentes antígenos purificados, entre eles o 38 kDa, em indivíduos HIV soronegativos.

Material e métodos

Soros utilizados

Foi realizado um estudo de avaliação de teste diagnóstico em soros provenientes do banco de soros da Unidade de Pesquisa de Tuberculose (UPT) do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Foram avaliados soros de pacientes com 18 anos de idade ou

mais, portadores de TB pulmonar, de outras doenças pulmonares que não a TB e com seqüela de TB pulmonar. Foram também estudados os soros de controles saudáveis e de indivíduos assintomáticos com história de contato domiciliar recente com paciente com TB pulmonar bacilífera em acompanhamento no ambulatório do Programa de Controle da Tuberculose Hospitalar (PCTH) do HUCFF/UFRJ. Todos os soros foram coletados no período de 1º de junho de 1997 a 31 de março de 1999, armazenados à temperatura de 20º Celsius negativos e descongelados uma só vez antes da utilização neste experimento. Todos os testes sorológicos foram realizados no período de abril a julho de 2000. Não foram incluídos soros de pacientes ou voluntários que não assinaram termo de consentimento para utilização do soro, de mulheres grávidas e/ou de pacientes com derrame pleural líquido e/ou com diagnóstico de asma brônquica e/ou com teste HIV positivo e/ou com história de tratamento antituberculose por mais de uma semana nos três meses que antecederam a coleta do soro e/ou com sinais clínicos, durante o exame físico, de falência respiratória e/ou cardíaca. Foram excluídos do estudo os soros de pacientes em cujo material pulmonar (escarro espontâneo ou escarro induzido ou lavado broncoalveolar) foi observada contaminação da cultura para micobactéria, cujo diagnóstico clínico de TB pulmonar (diagnóstico de probabilidade) não foi confirmado durante o acompanhamento e aqueles que não tiveram seguimento clínico durante, pelo menos, seis meses após a coleta do soro.

Todos os indivíduos incluídos neste estudo, exceto os controles saudáveis, foram submetidos à telerradiografia de tórax em incidência pósterio-anterior e perfil e ao teste anti-HIV (método de ELISA - Organon Teknika, Holanda – com confirmação por *Western blot* - Dupont, EUA) e tiveram pelo menos uma amostra de escarro espontâneo coletada. Aqueles que não foram capazes de expectorar espontaneamente foram submetidos à indução de escarro pela técnica descrita por Bigby e cols.⁽⁹⁾ O escarro coletado foi submetido à pesquisa direta de BAAR e fungos, cultura para micobactéria e fungos, além de pesquisa de células malignas. Todos os voluntários assintomáticos e os contatos assintomáticos de TB foram submetidos ao teste tuberculínico cutâneo (TTC) com PPD.

A sorologia pela técnica imunocromatográfica (ICT)

A sorologia pela técnica imunocromatográfica (ICT) foi realizada utilizando uma nova geração do *kit* diagnóstico (AMRAD ICT, Sydney, Austrália), ainda não disponível comercialmente e gentilmente cedido pelos

fabricantes. Neste *kit*, além do antígeno 38 kDa, existem mais três novos antígenos recombinantes não revelados pelo fabricante por questões de segurança da patente. Este *kit* consiste em um dispositivo de papelão com uma dobra no meio, na forma de um cartão (Figura 1). A face interna direita do cartão contém uma tira de nitrocelulose (6mm x 22 mm), sobre a qual o antígeno 38kDa e mais três outros antígenos recombinantes foram aplicados e estão imobilizados, cada um correspondendo a uma linha vertical na tira de nitrocelulose. No alto e na base da tira de celulose há uma pequena faixa de 10mm x 6mm de tamanho (Ahlstrom Filtration, Mount Holly Springs, USA), que corresponde a uma delicada e fina almofada absorvente e que ultrapassa a fita de celulose em 1 milímetro. O objetivo desta faixa é fazer correr o líquido nela depositado. Na parte lateral da face interna direita há uma fita que pode ser facilmente removida, dando lugar a uma fita adesiva que pode ser utilizada para manter juntas as duas faces internas do cartão. Na parte central do lado esquerdo do cartão há uma pequena abertura (12 mm x 10mm), como se fosse uma janela. Na face interna deste mesmo lado esquerdo, situado abaixo da janela, há uma pequena almofada, chamada de almofada conjugada, na qual 5 μ l de anticorpo de cabra antiimunoglobulina G humano conjugado ligado a 40nm de ouro coloidal, foi colocado e secado. Existe ainda uma espessa almofada absorvente de 15mm x 10mm na parte inferior da pequena janela.

O teste foi realizado com a colocação de 2 gotas da solução tampão na parte interna esquerda inferior que continha o conjugado. O passo seguinte foi colocar 30 μ l de soro na almofada de papel absorvente localizada na parte superior da fita de celulose na face interna direita do cartão. Este volume de soro se alastrava através da almofada em direção à linha limite no centro da fita de celulose. Quando o soro alcançava a linha limite, uma

gota da solução tampão era pingada no papel-almofada localizado na parte inferior da fita de celulose. Após isto, a fita da borda lateral era removida dando lugar a uma fita adesiva, e as duas faces internas do cartão eram aproximadas e fixadas firmemente. Com isto, a almofada contendo o conjugado anticorpo de cabra antiimunoglobulina G humano ligado a 40 nm de ouro coloidal se juntava à fita de celulose com os antígenos e sobre a qual o soro havia se alastrado. Na presença de anticorpo IgG fixado a uma das faixas contendo antígeno, havia uma reação com o anticorpo antiimunoglobulina G humano do conjugado provocando o surgimento de uma faixa de coloração rosa. A leitura foi realizada 15 minutos após o fechamento do cartão. O teste foi considerado positivo quando, além do surgimento de uma linha correspondente ao controle, surgiram uma ou mais linhas correspondentes à reação com o anticorpo.

Análise dos dados

A sensibilidade, a especificidade e os valores preditivos foram calculados. Para comparações das diferenças nas freqüências dos resultados positivos e negativos nos grupos avaliados foi utilizado o teste do qui-quadrado com ou sem a correção de Yates, para a continuidade nos casos, e o teste exato de Fisher, quando indicado. Em todos os testes, o nível de significância adotado foi o de 5%.

Resultados

Foram avaliados os soros de 268 indivíduos HIV soronegativos. Na tabela 1 é mostrada a distribuição dos grupos, da idade, do gênero e da cor. O item cor não foi preenchido na ficha de 20 pacientes com TB, 2 com seqüela de TB e 28 com outras doenças.

Houve diferença significativa entre a média de idade dos pacientes com TB e a média de idade dos controles assintomáticos e dos casos com seqüela de TB.

Na tabela 2 são apresentados os resultados da sorologia ICT-TB no soros nas diferentes formas de TB pulmonar e nos diferentes grupos de controles estudados.

A sensibilidade global do ICT-TB com quatro antígenos foi 54% (37/69). Entre os 189 indivíduos sem TB, o teste foi positivo no soro de 28 indivíduos, com uma especificidade de 85% (161/189). Entre os pacientes portadores de TB pulmonar com baciloscopia positiva de escarro, o teste teve

Figura 1 - O dispositivo para a ICT

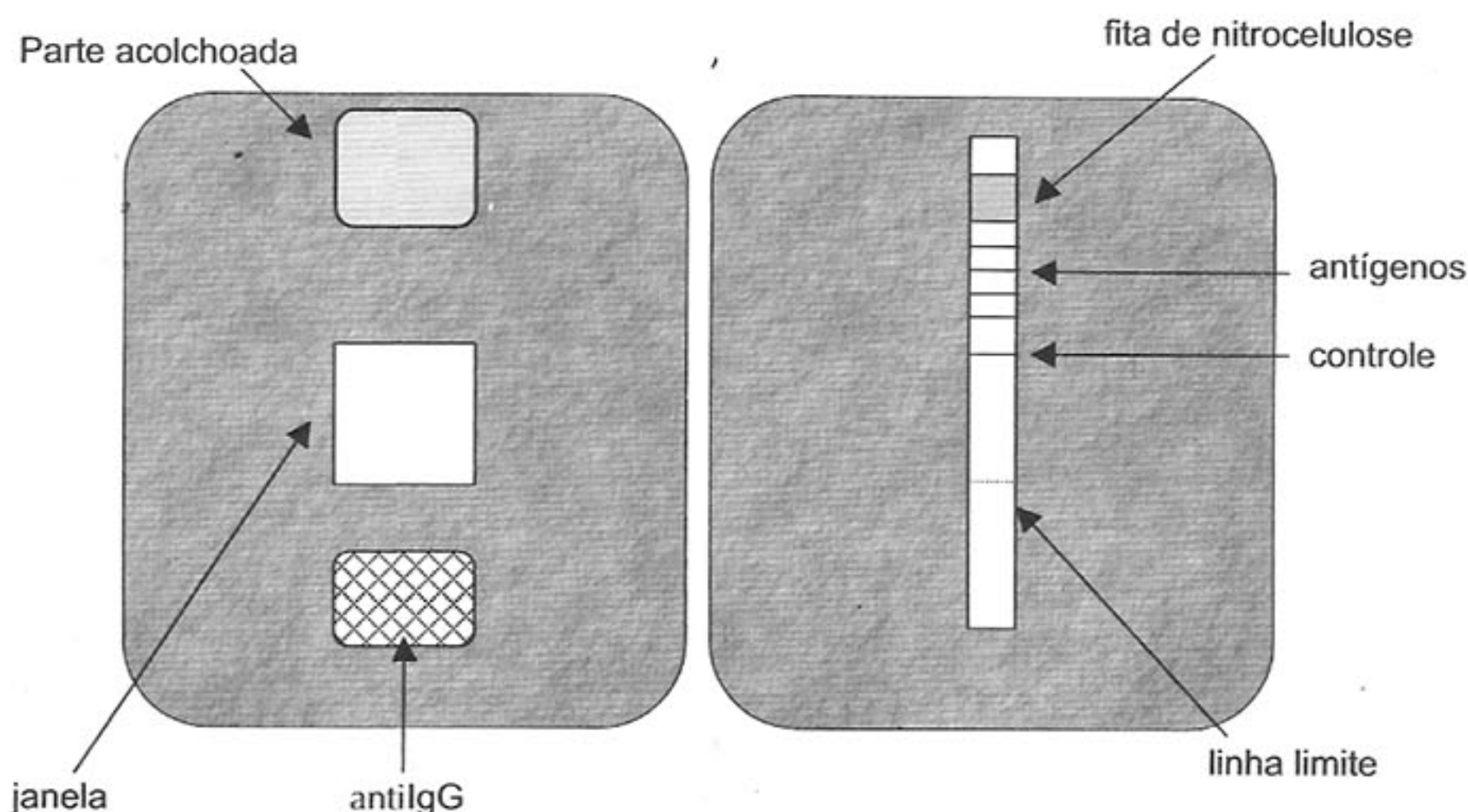


Tabela 1 - Distribuição dos grupos e dados demográficos

Grupo	N	IdadeM (± DP)	Gênero M/F	Cor B/NB
TB pulmonar	69	39,14 ± 14,81 (a)	39/30	24/25
Diagnóstico bacteriológico	63	39,08 ± 15,29	37/26	23/24
Evolução < 1 ano	29	40,2 ± 18,3	18/11	9/8
BAAR -/cultura +	8	39,6 ± 21,6	5/3	2/1
BAAR +/cultura +	21	40,4 ± 17,6	13/8	7/7
Evolução > 1 ano	34	39,8 ± 12,0	19/15	14/17
BAAR -/cultura +	15	38,2 ± 10,2	8/7	9/4
BAAR +/cultura +	19	38,0 ± 13,7	11/8	5/13
Diagnóstico clínico	6	39,8 ± 9,0	2/4	1/1
Assintomáticos	146	26,4 ± 11,9 (b)	53/93	77/69
Sem contato com TB	107	22,3 ± 4,0	39/68	57/50
Contatos de TB	39	37,8 ± 17,9	14/25	20/19
Seqüela de TB	12	52,7 ± 11,4 (c)	8/4	3/7
Outras doenças	41	45,4 ± 15,3 (d)	20/21	9/4
Respiratórias	31	48,1 ± 15,4	13/18	9/4
Câncer de pulmão	11	58,7 ± 12,8	3/8	3/2
Infecção resp. inespec	20	42,5 ± 13,9	10/10	6/2

TB= tuberculose; M (± DP) = média (± desvio padrão); M/F= masculino/feminino; TTC negativo= teste tuberculínico cutâneo com induração cutânea ≤ 9 mm; TTC positivo= teste tuberculínico cutâneo com induração cutânea ≥ 10 mm; B/NB=branco/não branco; BAAR= bacilo álcool-ácido resistente; infecção resp. inespec=infecção respiratória inespecífica (não tuberculosa)
 Teste ANOVA/Bonferroni: a versus (vs) b (p < 0,001); a vs c (p = 0,007); a vs d (p = 0,9)

uma sensibilidade de 65% (26/40), superior a obtida entre os casos cuja baciloscopia foi negativa 38 % (11/29) (p=0,04). O tempo de adoecimento não se relacionou de forma significativa com o resultado do

Tabela 2 - Resultados do teste ICT para o diagnóstico de tuberculose pulmonar

Tipo de soro	Número total de casos (N)	Sorologia ICT positiva(N)
TB pulmonar	69	37
TB diag. bacteriológico (a)	63	36
TB < 1 ano (b)	29	14
BAAR negativo (c)	8	3
BAAR positivo (d)	21	11
TB > 1 ano (b')	34	22
BAAR negativo (c')	15	7
BAAR positivo (d')	19	15
TB diagnóstico clínico (a')	6	1
Controle saudável	107	9
Saudável/TTC negativo	91	6
Saudável/TTC positivo	16	3
Contato domiciliar de TB	39	5
Contato TB/TTC negativo	24	4
Contato TB/TTC positivo	15	1
Seqüela de TB	12	6
Outras doenças respiratórias	31	8

TB= tuberculose; BAAR= bacilo álcool-ácido resistente; TB diag bacteriológico= tuberculose com diagnóstico confirmado por cultura; TB diag clínico= tuberculose com diagnóstico confirmado por prova terapêutica; ICT= imunocromatografia; pos/neg=teste positivo/teste negativo; TTC = teste tuberculínico cutâneo
 Teste do qui-quadrado: a versus (vs) a' (p = 0,06); b vs b' (p=0,2); c vs c' (p = 0,5); c vs d (p=0,3); d vs d' (p=0,4) c' vs d' (p=0,05)

teste sorológico (p=0,2). Não houve relação entre o resultado do TTC, história de vacinação por BCG na infância e o resultado da sorologia por ICT. Quando consideramos o resultado do teste ICT-TB entre os 112 pacientes sintomáticos respiratórios (69 com TB pulmonar e 43 sem TB pulmonar), que são aqueles em que o teste estaria indicado em condições operacionais reais, a especificidade alcança 67% (29/43).

Discussão

No presente estudo, a sensibilidade de 54% obtida com a sorologia por ICT foi inferior à obtida em experimento realizado no mesmo Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da UFRJ, com uma versão do mesmo kit ICT- AMRAC que utilizava cinco antígenos ao invés dos quatro da versão utilizada neste experimento.⁽¹⁰⁾ No entanto, a especificidade de 100 % entre os soros dos controles saudáveis do trabalho de Perkins e colaboradores diminuiu para 92 % no estudo atual.⁽¹⁰⁾ Quando são incluídos os soros de controles com outras doenças, a especificidade se mantém semelhante nos dois estudos, em torno de 85%. A exemplo do experimento de Perkins e cols., a sensibilidade foi significativamente maior (p=0,04) entre os pacientes com TB cuja pesquisa de BAAR no escarro foi positiva (65%) do que entre os pacientes em que ela foi negativa (38%) (Tabela 2). Este achado confirma descrições anteriores de que o antígeno 38-kDa reage

mais freqüentemente no soro de pacientes com TB e pesquisa de BAAR no escarro positiva. ^(11,12,13,14) Por outro lado, a sensibilidade da sorologia por ICT não foi significativamente maior nos pacientes com TB pulmonar há mais de um ano do que nos pacientes com TB há menos de um ano ($p=0,2$), mesmo quando estes resultados foram estratificados pelo resultado da pesquisa de BAAR no escarro. Este achado sugere que o tempo de adoecimento não teve influência na sensibilidade da sorologia utilizando esta metodologia, diferentemente do que sugeriu Mathur e cols. ⁽¹⁵⁾

A sensibilidade e a especificidade da sorologia pelo ICT no presente estudo foram inferiores aos resultados descritos anteriormente na China. ^(12,13) Estes autores utilizaram uma versão do teste ICT que continha somente o antígeno 38kDa e encontraram uma sensibilidade de 80% e 78%, e uma especificidade de 93% e 92 %, respectivamente. Já Mathur e cols., na Califórnia, mostraram uma sensibilidade do teste por ICT de apenas 20%, embora mantivessem uma razoável especificidade (89%) em 59 casos de TB pulmonar com cultura de escarro positiva para *M.tb.* ⁽¹⁵⁾ Os diferentes resultados entre os vários trabalhos podem ser interpretados de várias formas. Os trabalhos de Cole e cols. e Zhou e cols. utilizaram um número maior de pacientes com TB do que de controles saudáveis e/ou com outras doenças enquanto Mathur e cols. incluíram apenas 3 controles saudáveis na sua amostra. ^(12,13,15) Estas diferenças nas seleções dos grupos estudadas podem dificultar a comparação dos resultados. No entanto, mesmo com diferentes grupos, é surpreendente que um teste sorológico utilizando quatro antígenos, entre eles o 38kDa, tenha uma sensibilidade tão baixa (54%), sobretudo em uma população com alta prevalência de TB. Pesquisadores usando outras técnicas que não a ICT, como por exemplo a técnica de ELISA, têm obtido sensibilidades de 64 % a 89% com o antígeno 38kDa. ⁽¹⁶⁻¹⁹⁾ Além disto, já foi demonstrado que a utilização de mais de um antígeno purificado de forma simultânea aumenta a sensibilidade dos testes sorológicos ^(7,8) Desta forma, era esperado que o teste do atual experimento obtivesse uma sensibilidade maior do que a encontrada. Uma possível explicação para esta baixa sensibilidade com o teste por ICT poderia estar mais relacionada à própria técnica utilizada do que à falta de reatividade aos antígenos empregados. Outra explicação seria a presença de fatores relacionados às características próprias da população estudada. Já foi descrito que variações na resposta específica aos antígenos micobacterianos em diferentes populações,

ligadas ao fenótipo HLA-DR, podem levar os testes sorológicos a mostrar significativas variações de sensibilidade em diferentes áreas geográficas. ^(20, 21) No entanto, parece que a titulação sérica de anticorpos contra o antígeno 38kDa não é afetada por variações geográficas. ⁽²¹⁾ Uma forma de verificação da influência da técnica e das características da população estudada na sensibilidade do teste sorológico seria submeter a mesma população a dois testes sorológicos utilizando o mesmo antígeno 38 kDa, porém com técnicas diferentes como, por exemplo, a ICT e a ELISA.

Um grupo habitualmente pouco avaliado é o dos pacientes com seqüela de TB pulmonar. Nenhum dos trabalhos publicados sobre a sorologia por ICT incluiu estes indivíduos na sua avaliação. No estudo atual, a sorologia por ICT forneceu resultados falso positivos em 50% (6/12) dos casos de seqüela de TB.

O presente estudo tem algumas limitações. A primeira é que os testes sorológicos foram realizados retrospectivamente, usando soro armazenado e congelado a - 20°C. Embora nenhum soro tenha sido descongelado mais de uma vez e nenhuma das amostras tenha permanecido mais de 28 meses congelada, pode ser que a utilização de soro fresco tenha algum impacto na sensibilidade do teste. Uma segunda limitação do estudo é a não inclusão do soro de pacientes com conhecida infecção por micobactéria não tuberculosa. A semelhança de antígenos testados com antígenos de outras micobactérias pode resultar em impacto na especificidade do teste. Existe a sugestão de um estudo *in vitro* de que anticorpos que se ligam ao antígeno 38kDa podem apresentar reação cruzada com antígenos do *M. malmoense* e do *M. intracellulare*, embora ainda não exista evidência clínica deste achado. ⁽²²⁾ Outra limitação é a utilização de indivíduos de um mesmo local, o que restringe a aplicação dos dados obtidos em outros locais. Também a forma de inclusão dos pacientes cujo soro viria a ser estudado é uma limitação do estudo. As amostras não foram incluídas de forma aleatória durante um período determinado de tempo. Embora isto tenha ocorrido com os pacientes provenientes das enfermarias e do ambulatório do HUCFF/UFRJ, alguns grupos como os casos de TB há mais de um ano e os controles assintomáticos foram selecionados para participar do estudo. Parece, entretanto, que os grupos simulam de forma razoável a situação epidemiológica do Rio de Janeiro.

A nossa conclusão é que a sensibilidade e a especificidade do teste sorológico ICT-TB conferiu a ele pouco valor para o diagnóstico de tuberculose pulmonar na nossa amostra.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dye C, Scheele S, Dolin P, Pathania V, Raviglione M. Global burden of tuberculosis. Estimated incidence, prevalence, and mortality by country. *JAMA* 1999; 282 (7):677-86.
2. Ruffino Netto A. Controle da tuberculose no Brasil. Atividades implementadas em 1999. *Boletim de Pneumologia Sanitária* 1999; 7(2): 58-66.
3. Soares ECC, Oliveira MFM, Dias SMO, Pio JE, Oliveira JR, Lauria LM, Durovni B, Cavalcante SC. Situação epidemiológica da tuberculose no município do Rio de Janeiro. *Pulmão RJ* 2002; 11(2):51-56.
4. Laszlo A. Tuberculosis: 7. Laboratory aspects of diagnosis. *CMAJ* 1999; 160 (12): 1725-9.
5. Daniel TM, Debanne SM. The serodiagnosis of tuberculosis and other mycobacterial diseases by enzyme-linked immunosorbent assay. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 1137-51.
6. Engval E, Perlmann P. Enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA III: quantitation of specific antibodies by enzyme-labeled anti-immunoglobulin in antigen-coated tubes. *J Immunol* 1972; 109:129-35.
7. Amicosante M, Houde M, Guaraldi G, Saltini C. Sensitivity and specificity of a multi-antigen ELISA test for the serological diagnosis of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3(8): 736-40.
8. Harrington J, Ho J, Lapa e Silva JR, Conde MB, Kritski AL, Fonseca L, Saad MHL. Rapid tuberculosis diagnosis using a multi-antigen based enzyme-immunoassay for free and complex-dissociated antibodies. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4 (2): 161-7.
9. Bigby TD, Margolskee D, Curtis JL, Michael PH, Sheppard D, Hadley WK, Hopewell PH. The usefulness of induced sputum in the diagnosis of *Pneumocystis carinii* in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1985; 133: 515-8.
10. Perkins M, Conde MB, Martins M, Kritski AL. Serologic diagnosis of tuberculosis using a simple commercial multiantigen assay. *Chest* 2003; 123 (1): 107-112.
11. Lyashchenko K, Colangeli R, Houde M, Al Jahdali H, Menzies D, Gennaro ML. Heterogeneous antibody responses in tuberculosis. *Infect Immun* 1998; 66 (8): 3936-40.
12. Cole RA, Lu HM, Shi YZ, Wang J, De-Hua T, Zhou AT. Clinical evaluation of a rapid immunochromatographic assay based on the 38 kDa antigen of *Mycobacterium tuberculosis* on patients with pulmonary tuberculosis in China. *Tubercle Lung Dis* 1996; 77:363-8.
13. Zhou AT, Ma WL, Zhang PY, Cole RA. Detection of pulmonary and extrapulmonary tuberculosis patients with the 38-Kilodalton antigen from *Mycobacterium tuberculosis* in a rapid membrane-based assay. *Clin Diag Lab Immunol* 1996; 77: 363-8.
14. Pottumarthy S, Wells VC, Morris AJ. A comparison of seven tests for serological diagnosis of tuberculosis. *J Clin Microbiol* 2000; 38 (6): 2227-31.
15. Mathur ML, LoBue PA, Cantarazo. Evaluation of a serologic test for the diagnosis of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3 (8): 732-5.
16. Jackett PS, Bothamley GH, Batra HV, Mistry A, Young DB, Ivanyi J. Specificity of antibodies to immunodominant mycobacterial antigens in pulmonary tuberculosis. *J Clin Microbiol* 1988; 26 (11): 2313-8.
17. Verbon A, Weverling GJ, Kuijper S, Speelman P, Jansen HM, Kolk AHJ. Evaluation of different tests for the serodiagnosis of tuberculosis and the use of likelihood ratios in serology. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 378-84.
18. Bothamley GH, Rudd RM. Clinical evaluation of a serological assay using a monoclonal antibody (TB72) to the 38kDa antigen of *Mycobacterium tuberculosis*. *Eur Respir J* 1994; 7: 240-6.
19. Chiang I-H, Suo J, Bai KJ, Lin TP, Luh KT, Yu CJ, Yang PC. Serodiagnosis of tuberculosis. A study comparing three specific mycobacterial antigens. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 906-11.
20. Bothamley GH, Schreuder GMT. Human leukocyte antigen, tuberculosis, and *Mycobacterium tuberculosis*-specific antibody. *J Infect Dis* 1992; 165:598.
21. Bothamley GH. Serological diagnosis of tuberculosis. *Eur Respir J* 1995; 8 (supplement): S676-S 688.
22. Freeman R, Magee J, Barratt A, Wheeler J, Steward M, Maureen L, Piggott N. 1999. Rapid immunochromatographic assay for diagnostics of tuberculosis: antibodies detected may not be specific. *J Clin Microbiol* 37(6):2111-2. ■

Infecção respiratória aguda (IRA) em crianças menores de cinco anos e períodos climáticos.

*Acute respiratory infection (ARI) in children under
five years old and climate periods*

Ademir Lopes Correia (1), Alex Gonçalves Macedo (1),
Ageo Mário Cândido da Silva (2,3), Clystenes Odir Soares Silva (1),
Clovis Botelho (2, 4).

RESUMO

Objetivo: estudar a influência dos períodos climáticos (seco ou chuvoso) na morbidade da Infecção Respiratória Aguda (IRA) em crianças menores de cinco anos. Métodos: estudo transversal, com coleta de dados secundários, através de análise dos prontuários das crianças com até cinco anos de idade e diagnóstico de IRA, atendidas no Pronto Socorro Municipal de Cuiabá (PSMC). Obedecendo as características geográficas de Cuiabá, foram considerados dois períodos climáticos: o período seco (maio a outubro) e o chuvoso (novembro a abril). Resultados: a prevalência da IRA nas crianças foi de 50% (12.850/25.803), com percentual de 55% (7.040/12.850) casos de infecção do trato respiratório superior e 45% (5.810/12.850) casos de infecção do trato respiratório inferior. A necessidade de internação foi de 8% (977/12.850) dos casos de IRA. Entre as crianças internadas, 13% (131/977) tinham infecção do trato respiratório superior e 87% (846/977) do trato respiratório inferior ($p = 0,0001$). Quarenta e três por cento (5.491/12.850) das crianças receberam atendimento ambulatorial durante o período climático seco e 50% (6.373/12.850) no período climático chuvoso ($p = 0,001$). Houve necessidade de internação hospitalar em 9% (555/6.046) das crianças com IRA atendidas no período seco e em 6% (422/6.795) delas no período chuvoso ($p = 0,001$). Conclusões: o período climático seco parece estar associado a um aumento de casos de IRA que necessitam de internação hospitalar.

ABSTRACT

Objective: to study the influence of the climate periods (dry or rainy) in the morbidity of Acute Respiratory Infection (ARI) in children under five years old. Methods: a cross sectional study with analysis of all medical records (Emergency Care of Cuiabá/MT, Brazil) of children younger than five years old, gathered by month of attendance. Obeying the geographic conditions of Cuiabá, it was considered two climate periods: dry period (from May to October) and the rainy (from November to April). Results: the prevalence of ARI in children was 49% (12.850/25.803), with 55% (7.045/12.850) cases of inferior tract respiratory infection (ITRI) and 45% (5.810/12.850) cases of superior tract respiratory infection (STRI). The necessity of hospitalization was 8% (977/12.850) in the cases of ARI. Among hospitalized children, 13% (131/977) had STRI and 87% (846/977) had ITRI. Forty three percent (5.491/12.850) of children were attended as outpatient during dry period and 50% (6.373/12.850) in the rainy period ($p = 0,001$). The rate of hospitalization of children with ARI was 9% (555/6.046) during the dry period and 6% (422/6.795) during the rainy period ($p = 0,001$). Conclusions: the dry period is interfering in the rate of serious cases of ARI, whit higher necessity of hospitalization.

Descritores: infecção respiratória, infecção aguda, fatores ambientais, clima
Key-words: respiratory infection, acute infection, environmental factors, climate

Introdução

Taxas elevadas de morbidade mostram a amplitude e a necessidade do estudo das Infecções Respiratórias Agudas (IRA), principalmente em crianças menores de cinco anos. A incidência da IRA é semelhante em todo mundo, seja em países desenvolvidos ou em desenvolvimento. No entanto, existe diferença na tendência a maior gravidade das infecções do trato respiratório inferior (ITRI), em especial as pneumonias, acarretando aumento nas taxas de mortalidade em até 30 vezes, nos países mais pobres ^(1, 2, 3, 4).

As estatísticas de morbidade dos serviços de saúde refletem a magnitude do problema em nível mundial: 30 a 60% das crianças em países em desenvolvimento, que procuram os serviços de saúde de atenção externa para consulta, o fazem devido à IRA, sendo na maioria (70 a 80%) por infecções de vias aéreas superiores ⁽⁵⁾.

Nos centros urbanos, fatores ambientais como a poluição do ar respirado, são determinantes para o aumento da IRA em menores de cinco anos de idade ^(6,7). Mudanças climáticas bruscas ajudam a piorar a qualidade do ar respirado. Isto é facilmente comprovado ao se estudar a demanda por IRA durante o inverno, quando a massa de ar frio nas grandes cidades dificulta a corrente de ventos e faz precipitar o material particulado da atmosfera. Com isso, há aumento da demanda ambulatorial nesse período do ano, principalmente de IVAS. Nota-se, também, aumento significativo para os casos de pneumonia, asma e bronquiolite ^(6,8,9,10).

A poluição do ar atmosférico é um fenômeno predominantemente urbano, apesar de estar se agravando no campo, devido à movimentação dos ventos. A alta concentração de poluentes ocorre, principalmente, durante o inverno, por causa da inversão térmica. Na maior parte da região Centro Oeste, a característica do clima durante essa estação é a falta de chuva e a baixa umidade relativa do ar. Outro grande problema, que ajuda a piorar em muito a poluição atmosférica, é o aumento dos focos de calor, provocado pelos incêndios nos campos, cerrados e florestas. No Brasil, a ocorrência de incêndios florestais é uma

realidade e tem causado danos extremamente onerosos à sociedade e degradações ambientais irreparáveis ao ecossistema ⁽¹¹⁾.

Em Mato Grosso é intenso o desmatamento e a conseqüente queima da vegetação, causando impactos negativos a qualidade do ar. A cidade de Cuiabá, pelas suas características geográficas peculiares (Depressão Cuiabana), sofre intensamente a ação da poluição atmosférica. Durante o período seco, que vai do mês de maio até outubro de cada ano, ocorre diminuição da velocidade dos ventos. Com isso, a dispersão dos inúmeros poluentes do ar não é feita adequadamente e o nível de poluição da cidade assemelha-se às das grandes cidades do Brasil e do mundo ⁽¹²⁾.

Considerando a má qualidade do ar respirado em Cuiabá durante o período climático seco, tem-se a hipótese de que exista aumento da demanda nos serviços de saúde provocada pela IRA. Assim, este trabalho tem os objetivos descrever a prevalência da IRA, e avaliar o impacto dos períodos climáticos do ano (seco ou chuvoso) na gravidade da IRA.

Pacientes e métodos

Foram avaliados os prontuários de atendimento do Pronto Socorro Municipal de Cuiabá (PSMC), em crianças de 0 a 5 anos de idade, ambos os sexos, residentes em Cuiabá, que tiveram diagnóstico de IRA, durante do período de Janeiro a Dezembro de 1999. Os seguintes procedimentos foram efetuados: todos os prontuários das crianças de 0 a 5 anos foram separados e agrupados por mês do atendimento; destes, foram separados os que tiveram diagnóstico de IRA e outros diagnósticos, todos procedentes de Cuiabá. Foram coletados os dados: sexo, idade (0 a 1 ano; 1 a 3 anos; 3 a 5 anos); diagnóstico: Infecção Respiratória Aguda (IRA): Infecção do Trato Respiratório Superior (ITRS) ou Infecção do Trato Respiratório Inferior (ITRI) e outros diagnósticos; tipo de atendimento (ambulatorial ou hospitalar).

Os critérios para definição de caso de IRA foram os contemplados pelo "Programa de Assistência e Controle da IRA do Ministério da Saúde - 1994" ⁽¹³⁾,

Trabalho realizado no Pronto Socorro Municipal de Cuiabá e como parte de tese de Mestrado em Ciências da Saúde da Universidade de Cuiabá (UNIC) e Ciências Pneumológicas da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP)

1. Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP)
2. Universidade de Cuiabá (UNIC)
3. Escola de Saúde Pública / SES MT.
4. Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT).

Endereço para correspondência: Clovis Botelho
Rua Dr. Jonas Correa da Costa, 210 - 78.030-510 - Cuiabá /MT
Fone: 65. 637 1471; Fax: 65. 637 7539
e-mail: fbotelho@terra.com.br

Artigo recebido para publicação no dia 31/10/02 e aceito no dia 12/12/02, após revisão.

conforme o padrão anatômico das vias aéreas, tendo como limite a epiglote.

Obedecendo as características climáticas da Depressão Cuiabana foram considerados dois períodos durante o ano, para efeito de estudo da associação destes com a prevalência mensal da IRA. Período seco: meses maio a outubro; período chuvoso: meses novembro a abril.

O teste do Qui-quadrado, com intervalo de confiança de 95%, foi utilizado para diferenças de proporções. Os softwares utilizados para análise estatística foram o EPI-INFO 6 versão 6.04 e SPSS for Windows versão 7.5.

Resultados

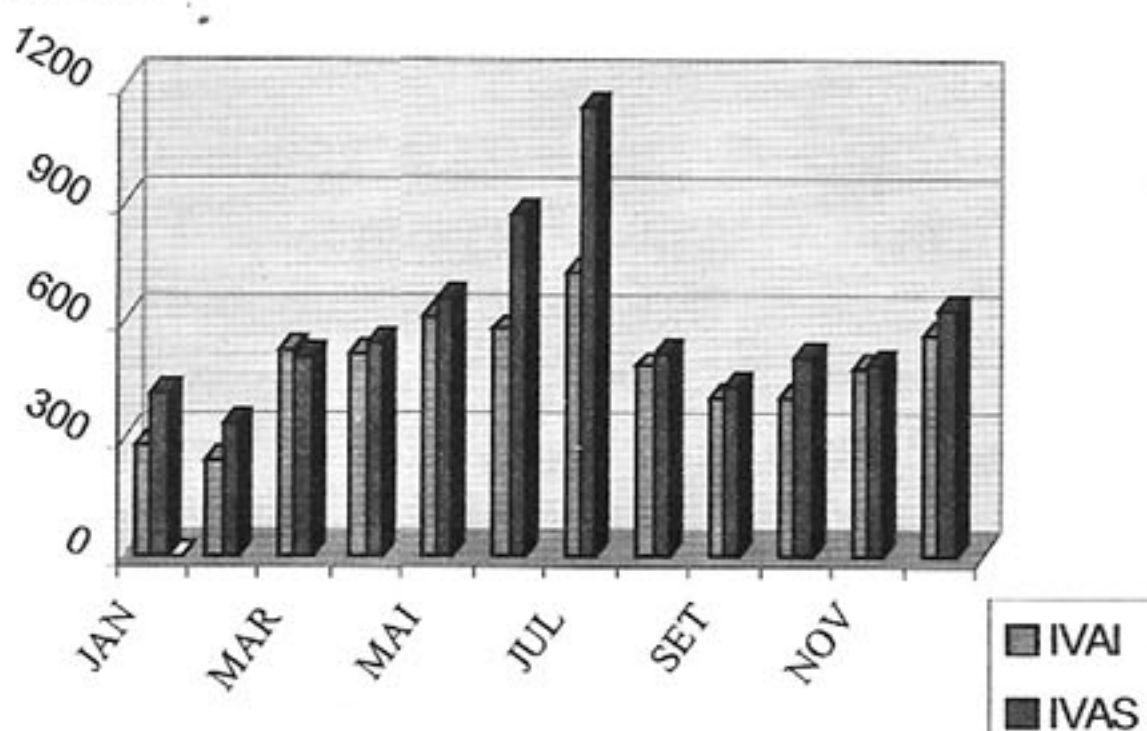
A maior proporção de consultas foi entre crianças do gênero masculino com 55% (14.168/25.803). A distribuição das crianças estudadas por faixa etária e por tipo de agravo diagnosticado pode ser vista na Tabela 1. A figura 1 mostra a distribuição mensal do número de crianças estudadas, conforme a prevalência de IVAS e de IVAI. A tabela 2 apresenta a distribuição dos agravos diagnosticados (IRA ou Outros Diagnósticos) entre pacientes atendidos em nível ambulatorial ou hospitalar. Nota-se que entre o total de atendimentos, 8% (2.094/25.803) das crianças foram internadas. A tabela 3 apresenta a localização anatômica da infecção respiratória de acordo com o tipo de atendimento.

Tabela 1 – Distribuição dos casos estudados segundo a faixa etária e o agravo diagnosticado

Faixa etária (anos)	IRA* Nº (%)	Outros Diagnósticos Nº (%)
0+1 ^a	1950 (15)	2138 (16)
1+3 ^b	6863 (53)	6756 (52)
3+5 ^c	4037 (32)	4059 (32)
Total	12850	12953

*IRA: infecção respiratória aguda; N=número de pacientes
a versus b: $p=0,003$; a versus c: $p=0,02$; b versus c: $p=0,3$

Figura 1 – Distribuição mensal dos casos estudados segundo a localização anatômica da infecção respiratória aguda (IRA), PSMC/1999



IVAS: infecção das vias aéreas superiores; ** IVAS: infecção das vias aéreas inferiores

Tabela 2 – Distribuição dos casos atendidos segundo o tipo de atendimento e o agravo diagnosticado

Tipo de atendimento	IRA* N (%)	Outros Diagnósticos N (%)
Ambulatorial	11873(92)	11836 (91)
Hospitalar	977 (8)	1117(9)
Total	12850	12953

*IRA: infecção respiratória aguda; N=número de pacientes

Neste estudo foi observado que mais da metade dos atendimentos por IRA ocorreu no período chuvoso (53%, 6.795/12.850); ao passo que entre as crianças com Outros Diagnósticos foi maior o número de atendimentos no período seco (51% , 6.644/12.951).

Quando se analisa o tipo de conduta adotada (ambulatorial ou hospitalar) por tipo de agravo diagnosticado segundo o período climático do ano no momento do atendimento (seco ou chuvoso), vê-se que tanto as crianças com IRA (9%, 555/6.046) quanto as crianças com Outros Diagnósticos (10%, 660/6.642) tiveram maior proporção de tratamento hospitalar no período seco.

Na tabela 4 é apresentada a comparação entre a conduta adotada nos casos de IRA conforme a localização anatômica (ITRS ou ITRI), segundo o período climático estudado (seco ou chuvoso). Nela pode-se verificar que no período seco houve maior número de casos necessitando de tratamento hospitalar do que ambulatorial, tanto para ITRS (2%, 75/3458) quanto para ITRI (18%, 480/2.588) ($p < 0,001$).

Tabela 3 – Distribuição dos casos de infecção respiratória aguda (IRA) segundo o tipo de atendimento e a localização anatômica

Tipo de atendimento	ITRS* N (%)	ITRI** N (%)	Total N
Ambulatorial	6909 (58)	4964 (42)	11873
Hospitalar	131 (13)	846 (87)	977

*ITRS: infecção do trato respiratório superior; ** ITRI: infecção do trato respiratório inferior; N= número de pacientes; $p < 0,001$

Tabela 4 – Distribuição dos casos de infecção respiratória aguda (IRA) segundo o tipo de atendimento, a localização anatômica e o período climático

Tipo de atendimento	ITRS*		ITRI**	
	Seco N (%)	Chuvoso N (%)	Seco N (%)	Chuvoso N (%)
Ambulatorial	3383(98)	3526(98)	2108(81)	2856(89)
Hospitalar	75(2)	56(2)	480(18)	366(11)
Total	3458	3582	2588	3222

*ITRS: infecção do trato respiratório superior ($p=0,006$) ; ** ITRI: infecção do trato respiratório inferior ($p < 0,001$)

Discussão

Os registros dos serviços de saúde para o planejamento das ações de saúde a serem implementadas nos diversos serviços e programas de saúde. Além disso, esses registros servem para análise dos fatores associados, da relação entre diversas doenças, dos fatores sócio-econômicos e das variáveis ambientais relacionadas às doenças que estão sendo investigadas⁽¹⁴⁾.

Foi marcante a frequência da IRA em menores de cinco anos no PSMC durante o ano de estudo, pois quase a metade (50%) dos atendimentos desta faixa etária se deve às crianças com sinais e sintomas decorrente de algum diagnóstico de IRA, ficando todos os outros diagnósticos reunidos (diarréia, dermatoses, traumas, intoxicações exógenas, etc.) com a outra metade. Isto é o dobro do encontrado por Duarte e Botelho (2000)⁽¹⁵⁾ ao estudarem crianças da mesma faixa etária no Hospital Universitário Júlio Muller (HUJM), que encontraram prevalência de 26%. Deve-se destacar que a clientela e as características dos serviços, possivelmente, são os responsáveis pela grande diferença encontrada. Taxas próximas das encontradas neste trabalho foram relatadas por Ribeiro e cols. (1987),⁽¹⁶⁾ no Pronto Socorro Infantil da Santa Casa da cidade de São Paulo /SP.

A distribuição das crianças estudadas por sexo foi a esperada, não havendo diferença significativa na casuística analisada. Porém, quando esta distribuição é analisada por faixa etária, vê-se que as crianças de 1 a 3 anos de idade foram as que mais procuraram o PSMC para tratamento, tanto com para IRA como para *Outros Diagnósticos*. Proporções semelhantes para IRA e para *Outros Diagnósticos* foram encontradas nas demais faixas etárias.

Embora a maioria dos estudos mostre maior prevalência de IRA em crianças menores de 1 ano de idade, este fato não foi confirmado neste estudo^(15, 17, 18, 19). Possivelmente os cuidados com as crianças no primeiro ano de vida são maiores. Esta hipótese é reforçada pela maior prevalência de crianças com *Outros Diagnósticos*, na faixa etária citada.

Geralmente a IRA tem uma evolução benigna e em cerca de 70% dos casos acomete o trato respiratório superior^(15, 19, 20). Neste estudo as proporções de casos benignos (trato respiratório superior) e casos mais graves (trato respiratório inferior) foram semelhantes. Mais uma vez o local do estudo pode estar determinando este perfil de gravidade da IRA nas crianças estudadas. Com certeza as crianças mais graves foram as que mais procuraram o Pronto Socorro para atendimento porque não houve resolução do quadro mais leve ou por falta

de atendimento ambulatorial. Assim, o número de casos mais graves tende a ser mais elevado em estudos de morbidade realizados em serviços de urgência.

Sabe-se que fatores ambientais influenciam a prevalência e o perfil de gravidade da IRA, havendo aumento da demanda ambulatorial nos meses de inverno, principalmente dos quadros benignos. No entanto, as infecções do trato respiratório inferior têm significativo aumento proporcional, o que reforça a demanda hospitalar⁽⁶⁾.

Caracteristicamente, o clima de Cuiabá e da região da Depressão Cuiabana é dividido em período seco (de maio a outubro) e chuvoso (novembro a abril), não existindo inverno propriamente dito. No período seco são encontradas as menores temperaturas médias, geralmente nos meses de junho e julho de cada ano. Desta maneira, optou-se por avaliar, comparativamente, a prevalência da IRA levando em consideração os períodos citados e não por estação climática clássica. Ao contrário do que se esperava, encontrou-se que houve maior atendimento da criança com IRA no período chuvoso, quando comparado com *Outros Diagnósticos*. Este dado é importante e merece ser analisado, pois poucos são os trabalhos nacionais que referem os fatores climáticos interferindo na IRA. Esperava-se encontrar prevalência maior de IRA no período seco, em função da intensa poluição atmosférica desta época decorrente das queimadas das florestas vizinhas, dos campos e cerrados que circundam a cidade e queima do lixo urbano. Soma-se a isso a diminuição da velocidade dos ventos que interfere na capacidade de dispersão do material particulado da atmosfera, além da inversão térmica que ocorre em alguns dias deste período⁽¹²⁾.

Ao aprofundar na análise dos dados vê-se que, reforçando a idéia inicial de que o período seco ofereceria maior risco para as crianças com IRA, encontrou-se maior percentual de crianças com IRA que necessitaram de atendimento hospitalar no período seco. Ou seja, no período climático mais crítico do ano as crianças sofreram mais o impacto da IRA; possivelmente é o somatório do processo inflamatório, que a própria infecção acarreta às vias aéreas, com a má qualidade do ar respirado. Isto tudo faz com que as crianças demorem mais a recuperar-se, aumentando a chance de complicações, tais como as infecções do trato respiratório inferior.

A explicação para isto é que possivelmente no período chuvoso a umidade excessiva pode ter propiciado um maior número de casos IRA naquelas crianças, porém de menor gravidade. No período seco, ao contrário, a má qualidade do ar respirado estaria facilitando o agravamento da IRA, resultando em maior

número de casos de crianças internadas. Corroborando com esses dados, observou-se que tanto as infecções do trato respiratório superior quanto as do trato respiratório inferior necessitaram mais de atendimentos hospitalares no período seco. No entanto, apenas 2% (75/3458) das crianças com infecções do trato respiratório superior atendidas no período seco foram internadas, enquanto 18% (480/2588) das crianças com infecções do trato respiratório inferior atendidas no mesmo período necessitaram de internação.

Diversos autores já relataram a associação da IRA com a qualidade do ar, apesar das dificuldades dos estudos epidemiológicos em confirmar a relação causal entre determinado poluente e agravo respiratório ^(21, 22, 23, 24, 25, 26).

Em Cuiabá, no período seco, a umidade relativa do ar chega em níveis incompatíveis com a integridade das mucosas respiratórias. Sabe-se que para o bom funcionamento das vias aéreas há necessidade de certo grau umidade, que não deverá ser inferior a 60% ⁽²⁷⁾. É intenso o trabalho que a via aérea tem para tentar manter a homeostase interna do ar respirado com umidade baixa, em torno de 20 a 30% durante o período seco em Cuiabá ⁽¹¹⁾.

Embora neste estudo não tenha sido possível quantificar e nem qualificar os poluentes respiratórios do ar respirado em Cuiabá, certamente eles estão contribuindo para o aumento da IRA e da sua gravidade.

O fato da IRA com maior gravidade, ou seja, com maior necessidade de internação hospitalar, estar associada ao pior período climático do ano em Cuiabá reforça a necessidade de maiores estudos em nível local, com a finalidade de identificar quais os poluentes do ar estariam causando maior impacto nessas crianças.

Com os resultados analisados conclui-se que é alta a prevalência da IRA em crianças atendidas no PSMC, com elevado percentual de infecções do trato respiratório inferior, diferente da demanda existente em outros tipos de serviços (não urgência). Conclui-se, também, que é alta a taxa de internação hospitalar e que o período climático considerado como seco pode estar influenciando na gravidade da IRA.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. A program for controlling acute respiratory infections in children: memorandum from a WHO meeting. Bull WHO 1984; 62:47-58.
2. Denny FW, Loda FA. Acute respiratory infections are the leading cause of death in children in developing countries. Am J Trop Med Hyg 1986; 35:1-2.
3. Leowski J. Mortality from acute respiratory infection in children under 5 years of age: global estimates. World Health Stat Q 1986; 39:138-44.
4. Huffman SL, Martin L. Child nutrition, birth spacing, and child mortality-Acute respiratory infections and child nutrition. Ann N Y Acad Sci 1994; 709:236-47.
5. Cunha AJLA. Infecções respiratórias agudas: conhecimentos atitudes e práticas comunitárias (Dissertação). Rio de Janeiro (RJ): Universidade Federal do Rio de Janeiro, 1989.
6. Pereira JCR, Saldiva PHN, Braga ALF. Poluição atmosférica e internação de crianças por doenças respiratórias. Arq Bras Pediatr 1995; 2: 65-6.
7. Duchiate M P. Poluição do ar e doenças respiratórias: uma revisão. Cad Saúde Públi 1992; 8: 311-30.
8. Braga AL, Saldiva PHN. Poluição e Saúde. J Pneumol (suplemento) 2001; 27: 10-6.
9. Lin CA. Efeitos da poluição atmosférica sobre a morbidade respiratória aguda na população infantil de São Paulo (Tese de Doutorado): São Paulo (SP), Universidade de São Paulo, 1997.
10. Taranto JA, Sologuren MJJ. Pneumonias nas crianças: sexo, idade e padrão sazonal. J Pneumol (suplemento) 2000; 26: S45.
11. Maitelli G T. Uma abordagem tridimensional de clima urbano em área tropical continental: o exemplo de Cuiabá-MT (Tese de Doutorado): São Paulo (SP), Universidade de São Paulo, 1994.
12. Botelho C. Os males da poluição. Bol SBPT 1999; 4:11.
13. Ministério da Saúde. Assistência e Controle das Infecções Respiratórias Agudas. Brasília, 1994. 36 p.
14. Laurenti R. A medida das doenças. In: Foratini, O. P. Epidemiologia Geral. São Paulo: Editora Artes Médicas, 1980. p. 64-91.
15. Duarte DMG, Botelho C. Perfil clínico de crianças menores de cinco anos com infecção respiratória aguda. J. Pediatr 2000; 76: 207-12.
16. Ribeiro TM, Sampaio VJ, Ferrari GP. Doenças respiratórias na infância. Rev Paul Pediatr 1987; 16: 9-12.
17. Botelho C, Barros MD, Barbosa LSG. Sintomas respiratórias e tabagismo passivo em crianças - 2ª parte. J Pneumol 1989; 15:15-18.
18. Berman S. Epidemiology of acute respiratory infections in children of developing countries. Rev Infect Dis 1991; 13:454-62.
19. Khallaf N, El-Ansary S, Hassan M. Acute respiratory infections: sentinel survey in Egypt. World Health Forum 1996; 17: 297-300.
20. Viegas D, Aguiar RMP, Banzato MR, Bueno MAS, Krybus J. Incidência de afecções respiratórias em crianças. Ped Moderna 1993; 5: 623-32.
21. Pereira JCR, Saldiva PHN, Braga ALF. Poluição atmosférica e internação de crianças por doenças

- respiratórias. *Arq Bras Pediatr* 1995; 2: 65-6.
22. Pope C A III. Respiratory diseases associated with community air pollution and a steel mill, Utah Valley. *Am J Public Health* 1989; 79: 623-8.
 23. Pope C A III. Respiratory hospital admissions associated with PM10 pollution in Utah Salt Lake, and Cache Valley. *Arch Environ Health* 1991; 46: 90-7.
 24. Schwartz J. Air Pollution and Hospital Admissions for Respiratory Disease. *Epidemiology*, 1996; 7: 20-8.
 25. Saldiva PHN, Lichtenfels AJFC, Paiva PSO, Barone IA, Martins MA. Association between air pollution and mortality due to respiratory diseases in children in São Paulo, Brazil: a preliminar report. *Environ Res* 1994; 65: 218-225.
 26. Saldiva PHN, Pope CA, Schwartz J, Dockery DW. Air pollution and mortality in elderly people: a time-series study in São Paulo, Brazil. *Arch. Environ Health* 1995; 50: 159-63.
 27. Hungria H, Palombini BC, Pereira AP. Vias respiratórias superiores e inferiores – correlações fisiopatológicas e clínicas. In: Bethlem N. *Pneumologia* 4ª ed. São Paulo: Editora Atheneu, 1996. p. 69-76. ■
-

Efeitos da desnutrição protéico-calórica sobre a função pulmonar

Effects of undernutrition on pulmonary function

Cristina Márcia Dias, Walter A. Zin, Patricia R. M. Rocco

Descritores: desnutrição, função pulmonar, diafragma, morfologia pulmonar

Key-words: undernutrition, pulmonary function, diaphragm, lung morphology

Introdução

O termo desnutrição engloba todas as formas de ingestão insuficiente de nutrientes, particularmente a ingestão de alimentos não balanceada, acarretando redução geral na oferta de calorias, proteínas, carboidratos, lipídeos e vitaminas⁽¹⁾.

A desnutrição protéico-calórica (DPC) é considerada um importante problema de saúde pública em países em desenvolvimento, sendo freqüente em indivíduos idosos tanto hospitalizados, quanto ambulatoriais. Em hospitais gerais e em instituições para pacientes crônicos, a taxa de prevalência de desnutrição gira em torno de 17% a 65%, afetando tanto o crescimento quanto a qualidade de vida^(2,3). Tem sido relatada em 20 a 70% dos pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), assim como, em crianças com fibrose cística ou distrofia muscular de Duchenne⁽⁴⁾.

A nutrição e a ventilação estão intrinsecamente relacionadas. O oxigênio e os nutrientes são necessários e participam juntos no processo da respiração e no fornecimento de energia para as atividades de vida diária⁽⁵⁾.

A DPC interfere no crescimento somático, podendo alterar a estrutura pulmonar, uma vez que o tamanho do pulmão, o número de alvéolos e a área de superfície alveolar são dependentes da estatura e estão estreitamente relacionados a parâmetros importantes para o gasto energético⁽⁶⁾. A desnutrição também afeta a função dos músculos respiratórios, o controle neural da respiração e os mecanismos de defesa⁽⁷⁾.

Os aspectos sistêmicos da DPOC incluem: stress oxidativo, níveis circulantes alterados de mediadores inflamatórios e de proteínas de fase aguda. Como em outras condições inflamatórias crônicas, a perda de peso, o consumo muscular e a depleção tecidual são, comumente, observados na DPOC⁽⁸⁾. A desnutrição está relacionada com fatores adversos que contribuem para instalação de complicações e aumento da mortalidade. Pacientes com baixo peso corporal têm maior aprisionamento aéreo, menor capacidade de difusão e menor tolerância ao exercício do que pacientes com a mesma alteração da mecânica pulmonar, mas, com peso corporal normal.

Laboratório de Fisiologia da Respiração, Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Ilha do Fundão, 21949-900, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Correspondente: Patricia Ricken Macedo Rocco - M.D., Ph.D. Universidade Federal do Rio de Janeiro - Centro de Ciências da Saúde - Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho - Ilha do Fundão - 21949-900 - Rio de Janeiro - RJ - Brasil - Tel: (+5521) 2562-6557 - Fax: (+5521) 2280-8193. E-mail: prmrocco@biof.ufrj.br

Artigo recebido no dia 02/10/02 e aceito no dia 12/12/02, após revisão.

A perda de massa corporal está associada à redução da massa do diafragma e outros músculos respiratórios resultando em diminuição da endurance e da força muscular. O comprometimento do sistema imunológico relacionado à desnutrição altera os mecanismos de defesa das vias aéreas. Estes efeitos contribuem para as complicações clínicas que incluem insuficiência respiratória hipercápnica, dificuldade de desmame da ventilação mecânica e infecções respiratórias nosocomiais⁽⁹⁾.

Em pacientes críticos, a desnutrição leva ao aumento do turnover de proteínas, menor eficiência na cicatrização de feridas, degradação muscular, redução da resistência a infecções e aumento da mortalidade em pacientes com disfunção de múltiplos órgãos⁽¹⁰⁾.

Alterações da histologia e da mecânica pulmonares

Apesar do crescimento e do desenvolvimento pulmonares em humanos e em vários mamíferos serem determinados geneticamente, diversos moduladores regulam os eventos anatômicos, bioquímicos e fisiológicos no pulmão⁽¹¹⁾.

O componente estrutural do pulmão mais afetado pela restrição nutricional é a membrana alvéolo-capilar. As células da membrana alvéolo-capilar são cruciais para a manutenção e reparo da estrutura pulmonar. A matriz extracelular, principalmente, fibras colágenas e elásticas, provê a tensão e elasticidade do pulmão e a degradação dessas fibras leva ao enfisema pulmonar⁽⁷⁾.

Os períodos prolongados de desnutrição estão associados a mudanças significativas na estrutura e na função pulmonares observadas em modelos experimentais com roedores. A perda de cerca de 40% do peso corporal está associada à redução da pressão de recolhimento elástico e ao aumento da complacência. Com base em avaliações experimentais por critérios mecânicos, morfológicos e ultraestruturais, a desnutrição leva a mudanças no pulmão similares ao enfisema pulmonar. Há alargamento e destruição dos espaços aéreos observados por microscopia óptica e eletrônica⁽¹²⁾. No entanto, não está comprovado se alterações similares ocorrem em pulmões de humanos desnutridos devido a limitações dos estudos clínicos⁽⁷⁾.

Eventos precoces na vida neonatal têm efeitos a longo prazo sobre o epitélio bronquiolar. A partir de modelos experimentais, observou-se que a desnutrição nesta fase resulta em retardo no desenvolvimento de mitocôndrias e retículo endoplasmático rugoso nas células de Clara, diminuição da densidade nuclear das células ciliares bronquiolares e anormalidades na composição celular do epitélio das pequenas vias aéreas⁽¹³⁾.

Após um período de renutrição e ganho de peso,

as forças de superfície retornam completamente ao normal, enquanto a elasticidade do tecido e as alterações morfológicas dos espaços aéreos permanecem alteradas. Estas observações levam à hipótese de que, com a desnutrição, as alterações da arquitetura dos espaços aéreos são irreversíveis. A principal diferença entre um pulmão enfisematoso e um pulmão "desnutrido" é o aumento das forças elásticas decorrente da redução do surfactante pulmonar neste último⁽¹⁴⁾.

Harkema e cols.⁽¹⁵⁾, em 1984, demonstraram que ratos submetidos à desnutrição apresentavam redução significativa da complacência pulmonar quando comparados com os animais nutridos. Ao se obter a complacência específica, dividindo-se a complacência pulmonar pela capacidade residual funcional, a diferença entre os grupos desnutridos e controle não foi significativa. Apesar do volume pulmonar em termos absolutos ser menor em ratos desnutridos, a relação volume pulmonar/peso corporal é maior neste grupo de animais. Este aumento na relação é devido ao alargamento dos espaços aéreos distais secundários às alterações no parênquima pulmonar observadas com a desnutrição. Os autores também constataram redução da capacidade de difusão que foi relacionada à perda da área de superfície e à anemia.

Os estudos de Sahebajami⁽¹⁶⁾, em 1985, demonstraram que a desnutrição prolongada e a perda de peso resultante promoviam efeitos distintos sobre a mecânica pulmonar e a bioquímica em ratos jovens e velhos. Em pulmões de ratos jovens gravemente desnutridos, o conteúdo total de tecido conjuntivo, hidroxiprolina e elastina eram significativamente menores (40/55%) do que em ratos bem nutridos, assim como o conteúdo de proteínas (40/44%).

Apesar da redução no conteúdo de vários componentes do tecido conjuntivo, a perda da força elástica do tecido só foi aparente na porção inferior da curva volume/pressão (VP). Mesmo assim, o desvio para a esquerda observado na curva, em ratos jovens, poderia estar relacionado ao tamanho reduzido do pulmão conseqüente à desnutrição e não às alterações nas propriedades elásticas. Em ratos velhos, não houve diferença significativa no conteúdo total de vários componentes do tecido conjuntivo comparando-se os animais desnutridos com os bem nutridos. Logo, observa-se que a desnutrição grave afeta, de forma diferenciada, vários aspectos da estrutura e função pulmonares em diversos estágios do crescimento.

No período pós-natal, a desnutrição interfere, predominantemente com o crescimento do pulmão, dando origem a pulmões pequenos com redução do conteúdo total de tecido conjuntivo. Durante a fase

adulta, o maior efeito da desnutrição é a redução da elasticidade do tecido pulmonar e dos componentes do tecido conjuntivo, com mudanças morfológicas similares ao enfisema experimental. Em ratos velhos, não há influência significativa na função ou na composição do tecido conjuntivo pulmonar.

O modelo de pulmão "desnutrido" descrito por Sahebji e cols. ⁽¹²⁾, em 1983, é similar às mudanças induzidas pela elastase. Acredita-se que, tanto na desnutrição quanto na exposição a elastase, a proteólise seja o mecanismo chave que leva à destruição de escleroproteínas no pulmão. Tal fato, no animal adulto, provavelmente, acarreta perda de unidades alveolares e diminuição da força de retração elástica pulmonar.

Algumas evidências sustentam a hipótese de que um desequilíbrio entre as proteinases celulares leva à degradação das fibras colágenas na parede alveolar no enfisema. Em ratos adultos desnutridos, a hidroxiprolina e a desmosina, marcadores para colágeno e elastina, respectivamente, encontram-se reduzidos. Certamente, os pulmões de animais desnutridos contêm menos tecido conjuntivo que o normal, mas, se isto se deve à maior degradação do tecido existente ou à falta de acúmulo de tecido novo não está bem definido ⁽⁷⁾.

Sekhon e cols. ⁽¹¹⁾, em 1996, ao analisarem os efeitos da desnutrição em roedores, observaram redução dos valores absolutos da área de superfície alveolar e do número de alvéolos, mas, os valores específicos, isto é, corrigidos para o peso corporal, foram maiores nos animais desnutridos em relação ao controle.

O período imediato ao parto é, normalmente, um período de crescimento rápido do organismo e de órgãos individuais, incluindo o pulmão. A hiperóxia e a privação alimentar retardam o crescimento pulmonar neste período. Em 1982, Frank e cols. ⁽¹⁷⁾ avaliaram os efeitos da desnutrição associada a hiperóxia, em modelos experimentais com ratos. Esse estudo demonstrou redução do conteúdo de DNA pulmonar (65%) e aumento da taxa de mortalidade dos animais desnutridos em relação aos nutridos. A redução do conteúdo de DNA pulmonar é um fator importante, contribuindo para a diminuição da tolerância ao oxigênio em ratos neonatos desnutridos e comprometendo seriamente a capacidade destes animais em repararem o dano pulmonar provocado pelo oxigênio.

A desnutrição intrauterina pode, portanto, exercer um efeito deletério sobre a tolerância do recém-nato ao oxigênio. Ratos recém-nascidos com 75% do peso normal mostraram lesão pulmonar induzida pelo oxigênio significativamente acelerada. A exacerbação, pela desnutrição, da lesão pulmonar induzida pela hiperóxia tem significado clínico importante no manuseio

de neonatos humanos pré-termo. Em estudos com animais, Langley e cols. ⁽¹⁸⁾, em 1992, observaram aumento significativo da mortalidade quando era feita exposição a 95% de oxigênio.

O surfactante pulmonar exerce importante papel fisiológico diminuindo a tensão superficial, mantendo a estabilidade alveolar, reduzindo o trabalho respiratório e protegendo da transudação alveolar ⁽⁶⁾.

A dipalmitoilfosfatidilcolina é o fosfolípido mais ativo do surfactante, sendo os ácidos graxos livres seus principais precursores. Sob condições normais, existe reserva suficiente de surfactante pulmonar, portanto, alterações pequenas, como manipulações da dieta, que alterem a quantidade e a composição do surfactante têm mínimo efeito sobre a função pulmonar ⁽¹⁹⁾. Entretanto, em condições clínicas que haja comprometimento da reserva pulmonar, a deficiência na quantidade e composição do surfactante pode ter efeitos devastadores. Deste modo, mudanças no surfactante associadas à função pulmonar já comprometida, tornam-se clinicamente significativas.

A disfunção pulmonar é uma importante causa de morbidade e mortalidade em pacientes criticamente enfermos. A deficiência na síntese do surfactante pulmonar e as mudanças na composição podem afetar a função pulmonar, contribuindo para essa disfunção. Diversas circunstâncias clínicas (por exemplo, sepse e pancreatite), que cursam com disfunção pulmonar, estão associadas com a diminuição da produção de surfactante ⁽¹⁹⁾.

Thet e cols. ⁽²⁰⁾, em 1982, estudando ratos, demonstraram que um período de jejum de três dias reduzia em 20% o conteúdo de fosfatidilcolina refletindo numa redução no pool de surfactante alveolar.

Com a desnutrição experimental, foi demonstrada uma redução marcante na produção do surfactante pelos pneumócitos II. Observou-se, em animais recém-nascidos, redução do conteúdo de fosfolípidios no lavado broncoalveolar e no tecido pulmonar, sendo esta alteração atribuída à redução na síntese de fosfolípidios ⁽²¹⁾. Em estudos posteriores, esses autores demonstraram que a desnutrição pré-natal reduzia o conteúdo de fosfolípido em pulmões de ratos e cobaias recém-nascidos na mesma proporção da redução de peso e da celularidade pulmonar. No entanto, o número de pneumócitos tipo II e seu conteúdo de corpos lamelares não sofreram alterações com a desnutrição pré-natal. A análise morfométrica do tecido pulmonar mostrou redução significativa no volume de tecido endotelial.

No estudo de Sakai e cols. ⁽²²⁾, em 1992, observou-se que o surfactante pulmonar isolado do lavado broncoalveolar de pulmões de ratos desnutridos por dois dias possuía grande conteúdo de proteína A (SP-A)

quando comparado com os animais nutridos. Este valor retornava aos níveis basais quando a desnutrição se prolongava por quatro dias. O surfactante e sua proteína A são fatores que regulam os mecanismos de defesa do pulmão, incluindo os macrófagos alveolares e passam por diferentes processos na presença de desnutrição.

A redução do surfactante pulmonar resulta da depleção dos substratos disponíveis para o metabolismo do surfactante e diminuição de enzimas necessárias para a síntese e/ou redução da fonte energética ⁽⁷⁾.

Uma vez que a desnutrição influencia a síntese e a secreção de proteínas, vários componentes da matriz extracelular, tais como colágeno, proteoglicanas, fibronectina, laminina e condronectina têm sido estudados. O papel destas proteínas assume considerável importância quando é considerada a relação bem estabelecida entre nutrição e reparação tecidual ⁽⁶⁾. Estudos experimentais têm demonstrado que a desnutrição pode aumentar a degradação de elementos do tecido conjuntivo ou reduzir sua síntese tanto por inibição de enzimas necessárias para sua produção, quanto pela redução do substrato. Nesse contexto, tem sido relatada redução da lisil oxidase, enzima necessária à formação de colágeno e elastina ⁽¹²⁾.

O estudo de Myers e cols. ⁽²³⁾ realizado em roedores, em 1983, demonstrou que as variações no colágeno pulmonar eram dependentes de mudanças no peso e volume pulmonares. A avaliação do conteúdo de colágeno com a restrição alimentar demonstrou que, em ratos recém-nascidos, tanto a restrição calórica quanto protéica determinava redução desse conteúdo, enquanto que, em ratos adultos, o fator mais importante era a concentração protéica da dieta. O conteúdo de elastina não variou com a dieta hipoprotéica e, quando este dado foi expresso como concentração de elastina (por peso pulmonar), o valor foi o dobro em ratos desnutridos em relação ao controle.

A ingestão adequada de vitamina A é essencial para preservação da integridade do epitélio pulmonar ⁽²⁴⁾. Em culturas de pneumócitos II, a vitamina A estimula a proliferação celular e a síntese de poliaminas que são cátions orgânicos necessários para proliferação. Os pneumócitos II desempenham papel crítico na função pulmonar por produzir o surfactante pulmonar e por servirem como progenitores dos pneumócitos I que são as principais células da parede alveolar.

Baybutt e cols. ⁽²⁴⁾, em 2000, estudaram, em modelos experimentais, os efeitos da deficiência de vitamina A sobre a morfologia do tecido pulmonar e sobre a função dos pneumócitos II. O resultado do estudo destes autores demonstrou que a deficiência de vitamina A leva a: 1) alterações morfométricas

semelhantes ao enfisema pulmonar (aumento dos espaços aéreos distais com destruição total ou parcial do septo alveolar); 2) redução do conteúdo de elastina, principalmente nas artérias pulmonares, sendo que essa redução foi relacionada à diminuição da síntese e não ao aumento da degradação; 3) áreas de pneumonite intersticial grave com espessamento da parede alveolar e infiltração de células inflamatórias; 4) aumento de fibras colágenas nas áreas de pneumonite intersticial e redução das mesmas nas áreas de enfisema pulmonar; e 5) diminuição da síntese de surfactante pelos pneumócitos II.

Função muscular respiratória

O desenvolvimento muscular é criticamente dependente de diversos hormônios que são regulados pelo estado nutricional. A nutrição tem influência muscular específica sobre as propriedades contráteis e metabólicas das miofibrilas, especialmente sobre a expressão gênica da miosina e sobre o fenótipo muscular ⁽²⁵⁾.

Em resposta à ingestão calórica inadequada, a degradação de proteínas, principalmente no tecido muscular, aumenta a fim de prover aminoácidos essenciais necessários à síntese protéica e ao metabolismo energético ⁽⁸⁾.

Estudos experimentais têm demonstrado que o nível de atividade influencia a resposta do músculo à desnutrição. Logo, músculos de atividade tônica mostram menos atrofia que músculos de atividade fásica ⁽²⁶⁾.

Os estados de desnutrição estão associados a um grave comprometimento dos músculos da respiração. A perda da força é observada nos músculos inspiratórios e expiratórios e é diretamente proporcional à perda de peso. A perda de força dos músculos respiratórios, conseqüente à desnutrição, não pode ser explicada por mudanças na relação estiramento-tensão induzidas por variações do volume pulmonar. Os músculos expiratórios de indivíduos desnutridos trabalham no "comprimento ótimo" já que estes apresentam valores normais de capacidade pulmonar total (CPT). Os músculos inspiratórios trabalham num comprimento reduzido, mas, isto contribui, apenas, para 10% da fraqueza observada, sendo os 90% restantes atribuídos ao comprometimento nutricional e metabólico ⁽²⁷⁾. No estudo deste autor, as conseqüências da fraqueza muscular respiratória em indivíduos desnutridos incluíram: redução da capacidade vital (CV), aumento do volume residual (VR) e redução da ventilação voluntária máxima (VVM). O aumento do volume residual correlacionou-se com a fraqueza dos músculos expiratórios. A combinação do aumento do VR com a redução da CV manteve os valores da CPT dentro dos

limites de normalidade. A VVM reduziu-se proporcionalmente ao grau de fraqueza muscular não podendo ser explicada pela limitação do fluxo aéreo, uma vez que a relação VEF1 / CVF era normal.

Diversos fatores contribuem para a redução da força e da endurance dos músculos respiratórios em indivíduos desnutridos. Através de necropsia observou-se que a redução de 30% do peso corporal estava relacionada a 40% de perda da massa muscular diafragmática. Com a desnutrição, a força contrátil por área seccional do diafragma está reduzida a 40% do normal, sugerindo que, além da redução da massa muscular, o músculo remanescente encontra-se miopático⁽²⁷⁾.

A resistência do diafragma à fadiga está significativamente aumentada em animais desnutridos⁽²⁸⁾. Várias adaptações fisiológicas devem contribuir para o aumento da resistência à fadiga, dentre estas adaptações inclui-se: o padrão de atrofia das fibras musculares com maior preservação das fibras resistentes à fadiga. Uma outra explicação relacionada a este fato seria a redução, com a atrofia, das distâncias para a difusão de substratos energéticos o que aumentaria a eficiência na utilização desses substratos.

A pressão expiratória máxima pode ser utilizada como um índice da capacidade de um indivíduo produzir uma tosse eficaz e se encontra significativamente reduzida em indivíduos cronicamente desnutridos (29).

Em pacientes desnutridos, hospitalizados, sem doença pulmonar, a força dos músculos respiratórios, a VVM e a CV estão reduzidas (37%, 41% e 63%, respectivamente). A pressão inspiratória máxima é menor nestes pacientes (33 ± 3 cmH₂O) do que em indivíduos normais⁽³⁰⁾, assim como em pacientes cirúrgicos desnutridos e em indivíduos com anorexia nervosa. A pressão transdiafragmática, obtida por estimulação frênica, também se encontra diminuída em indivíduos anoréticos⁽³¹⁾.

Os estudos de Lewis e cols.⁽³²⁾, em 1997, com ratos jovens submetidos à desnutrição aguda demonstraram redução do peso corporal (32%), da área seccional das fibras tipo I e II do diafragma (22 e 43%). Ratos jovens têm reserva nutricional reduzida e são incapazes de se adaptarem a breves períodos de desnutrição. O diafragma, apesar da ativação rítmica de várias unidades motoras durante toda a vida, não está protegido da desnutrição aguda em animais jovens. Como resultado, a redução significativa da massa do diafragma reduz a capacidade deste músculo inspiratório gerar força, limitando sua capacidade de sustentar cargas crescentes, o que pode contribuir para a falência ventilatória e aumento da morbidade e da mortalidade.

Na desnutrição, o grau de atrofia das fibras tipo II (contração rápida) é maior que das fibras tipo I (contração lenta) do diafragma. O estado nutricional altera o padrão de fibras do músculo. A desnutrição aguda leva à diminuição do número de fibras tipo II sendo estas convertidas em fibras tipo I. A preservação relativa das fibras tipo I parece ser vantajosa na deficiência energética crônica porque o gasto energético, por unidade de tensão, desenvolvido pelas fibras tipo I, é menor que das fibras tipo II, permitindo, portanto, conservação de energia. Essa alteração na distribuição das fibras explica a redução da força, mas não da endurance⁽³³⁾.

Em modelos experimentais, a desnutrição crônica grave (redução de 41% do peso corporal) induziu a atrofia generalizada das fibras do diafragma (23% tipo I, 38% tipo IIA e 49% tipo II X/B), enquanto a desnutrição moderada (redução de 13% do peso) provocou atrofia significativa apenas das fibras tipo IIA⁽³⁴⁾.

Os estudos de Bissonnette e cols.⁽³⁵⁾, em 1998, com ratos Wistar, concluíram que a desnutrição compromete a glicólise apenas em músculos de contração lenta e que a renutrição restaura apenas a atividade da fosfofrutoquinase.

Ameredes e cols.⁽³⁶⁾, em 1999, utilizando modelos experimentais de desnutrição crônica, demonstraram redução significativa da massa, da área seccional e da concentração de proteínas do diafragma em animais desnutridos. Nos animais controle, com a idade adulta (68 semanas), houve modificação na composição da cadeia pesada de miosina (MHC), com redução das fibras tipo I (lentas) e IIA e aumento das fibras IIB e IIX (rápidas). A desnutrição produziu uma divergência deste perfil com aumento do percentual de fibras tipo I e IIA da cadeia pesada de miosina e redução das fibras IIB e IIX. A redução das fibras tipo IIB e IIX pode ser decorrente do catabolismo protéico que ocorre na privação alimentar prolongada.

O fato de aproximadamente 15% das fibras do diafragma normal de ratos co-expressarem isoformas da cadeia pesada de miosina (MHC) sugere a existência de plasticidade inerente à composição da MHC possibilitando conversão de fibras como forma de adaptação em condições extremas. Estas mudanças caracterizam uma adaptação vantajosa frente à desnutrição crônica, resultando em produção energética mais eficaz e em fenótipo muscular menos fatigável.

O diafragma, *in vitro*, dos animais desnutridos mostrou-se mais resistente à perda de força ativa com a fadiga durante contrações repetitivas⁽³⁶⁾. Entretanto, a tensão passiva aumentou desproporcionalmente durante a fadiga, sugerindo aumento da fadigabilidade. Esses autores concluíram que as mudanças observadas na

função mecânica do diafragma foram consistentes com as mudanças na composição da MHC induzidas pela desnutrição; entretanto, a elevada tensão passiva com a fadiga sugere que a desnutrição induz mudanças nas propriedades mecânicas que, possivelmente, são deletérias para a função dos músculos respiratórios.

A desnutrição grave provoca diminuição do status energético do músculo resultando em novo equilíbrio metabólico. O valor absoluto de ATP, da relação ATP/ADP, da adenina nucleotídeo, o nível de fosfocreatina e a relação fosfocreatina/creatina estão reduzidos no diafragma de ratos desnutridos⁽³⁴⁾.

Há evidências de redução da atividade mitocondrial confirmada em estudos que demonstraram aumento do ADP livre e alterações na refosforilação para ATP. Além do mais, as concentrações de ADP retornam ao normal com a renutrição, uma indicação de que o metabolismo energético do músculo seja dependente da nutrição⁽³⁵⁾.

Após a desnutrição, a função dos músculos respiratórios está mais comprometida do que a perda de peso corporal e é revertida com a renutrição antes que o peso seja restabelecido, sugerindo um efeito miopático adicional. Tem sido demonstrada uma diminuição no citocromo c total associada a mudanças na atividade das enzimas oxidativas nos músculos esqueléticos⁽⁴⁾.

Estudos feitos com músculos periféricos de ratos têm demonstrado que a desnutrição leva à redução da atividade da fosfofrutoquinase (PFK), enzima da via glicolítica e da succinato desidrogenase, uma oxirredutase do ciclo dos ácidos tricarboxílicos. Adicionalmente, tem-se observado que as atividades da hexoquinase, da piruvato quinase, da citrato sintase e da 3-hidroxiacil-CoA desidrogenase estão reduzidas com a desnutrição. Estes achados sugerem comprometimento da glicólise anaeróbica e da fosforilação oxidativa⁽³⁵⁾.

Os efeitos da desnutrição sobre o metabolismo oxidativo nos músculos respiratórios não são bem conhecidos, à exceção da atividade preservada da succinato desidrogenase. A perda de peso não é o único mecanismo envolvido na alteração das propriedades contráteis secundária a diminuição da massa diafragmática. A endurance parece estar mais acentuadamente reduzida do que a perda de peso e a reversibilidade ocorre com a renutrição antes que o peso seja recuperado. A desnutrição prolongada produz uma diminuição na respiração mitocondrial secundária à redução significativa na produção de NADH pelo ciclo de Krebs a qual pode afetar a função dos músculos respiratórios com implicações terapêuticas para os pacientes⁽⁴⁾.

Diversos fatores nutricionais podem alterar a força diafragmática em pacientes com doenças respiratórias. A deficiência de minerais e eletrólitos pode comprometer a função dos músculos respiratórios. A hipofosfatemia reduz a força contrátil do diafragma avaliada através da medida da pressão transdiafragmática (Pdi) em pacientes ventilados mecanicamente. A hipocalcemia e a hipomagnesemia também estão associadas com a diminuição da força do diafragma. A reposição de magnésio em pacientes com hipomagnesemia leva à melhora da força desse músculo⁽³¹⁾.

A desnutrição também afeta o drive ventilatório. A interação entre nutrição e drive ventilatório parece ser uma função direta da influência da nutrição sobre a taxa metabólica. Em geral, condições que reduzem a taxa metabólica também reduzem o drive. A queda paralela da taxa metabólica e da resposta ventilatória à hipóxia tem sido documentada em humanos. Uma redução de 58% na resposta ventilatória foi observada em voluntários humanos submetidos a uma dieta de 550 kcal/dia durante dez dias, sendo que a resposta ventilatória retornou ao normal com a realimentação. A resposta ventilatória também é afetada por constituintes da dieta. Após sete dias de dieta sem proteína, observa-se redução da resposta ventilatória ao dióxido de carbono⁽³¹⁾.

As conseqüências da diminuição da força dos músculos respiratórios e do drive ventilatório podem incluir a ineficácia da tosse, o aumento da probabilidade de desenvolvimento de atelectasia e subsequente pneumonia em pacientes respirando espontaneamente com algum tipo de doença pulmonar. Essas alterações também podem prolongar a permanência em ventilação mecânica de pacientes que seriam candidatos ao desmame. A insuficiência respiratória hipercápnica ou a dificuldade de desmame da ventilação mecânica pode ser observada, mais facilmente, em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica desnutridos que em pacientes com índices nutricionais normais⁽³¹⁾.

O perfil fisiológico de pacientes DPOC desnutridos consiste, invariavelmente, de redução grave na capacidade de difusão (DCO) e de mudanças variáveis na força dos músculos respiratórios. Os parâmetros espirométricos e dos gases sanguíneos arteriais mostram-se similares em pacientes DPOC desnutridos e adequadamente nutridos. Os valores médios de DCO mostram-se significativamente menores (37%) nos pacientes desnutridos. A força dos músculos respiratórios, como determinada pelas medidas de P_Imax, P_Emax e RMS (P_Imax + P_Emax), é menor em pacientes DPOC que os valores preditos, sendo que a P_Imax e a RMS são significativamente menores na presença de desnutrição. Apesar da origem da dispnéia

ser multifatorial, a redução da DCO e da força dos músculos respiratórios são responsáveis, em parte, pelo aumento da sensação de dispnéia em pacientes enfisematosos desnutridos⁽³⁷⁾.

Conclusões

A desnutrição protéico-calórica é comum em associação às doenças crônicas e se correlaciona com aumento da morbidade e da mortalidade⁽³⁸⁾.

O comprometimento da função muscular respiratória (fadiga e fraqueza) tem papel importante na patogênese da falência respiratória, sendo capaz de determinar a falência da bomba muscular e a insuficiência ventilatória. A desnutrição influencia negativamente a função muscular respiratória, tanto de forma direta com a perda de elementos contráteis, como de forma indireta através do desarranjo da composição muscular. Como a fraqueza muscular decorrente da desnutrição é maior do que a perda da massa muscular, é provável que haja alterações nas células musculares remanescentes. O desarranjo na composição dos músculos respiratórios e periféricos inclui a redução do conteúdo celular de ATP e fosfocreatina e a depleção catiônica, com baixo conteúdo de magnésio e potássio muscular⁽³⁹⁾.

A nutrição adequada em pacientes hospitalizados, críticos, com doença crônica e prematuros deve ser priorizada, já que a desnutrição interfere no prognóstico desses doentes^(4,9). Um programa de suporte nutricional precoce pode melhorar a função pulmonar, como demonstrado em modelos experimentais e em estudos com humanos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brown J L, Pollitt E. Malnutrition, poverty and intellectual development. *Sci Am* 1996; 274: 38-43.
2. Cicogna A C, Padovani C R, Okoski K, Matsubara L S, Aragon F F, Okoshi M P. The influence of temporal food restriction on the performance of isolated cardiac muscle. *Nut Research* 2001; 21: 639-48.
3. Wilson M M G, Vaswani S, Liu D, Morley J, Miller D K. Prevalence and causes of undernutrition in medical outpatients. *Am J Med* 1998; 104: 56-63.
4. Matecki S, Py G, Lambert K, Peyreigne C, Mercier J, Prefaut C, Ramonatxo M. Effect of prolonged undernutrition on rat diaphragm mitochondrial respiration. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002; 26: 239-45.
5. Voss A C, Allison S. Nutrition and outcome in chronic respiratory disease. *Nutrition* 1997; 13(2): 161-3.
6. Edelman N, Rucker R, Peavy H. Nutrition and the respiratory system. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 347-35.
7. Riley D J, Thakker-Varia S. Effect of diet on lung structure, connective tissue metabolism and gene expression. *J Nutr* 1995; 125: 1657-60.
8. Wouters E F M, Creutzberg E C, Schols A M W J. Systemic effects in COPD. *Chest* 2002; 121(5): 127-30.
9. Ezzel L., Jensen G L. Malnutrition in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 1415-6.
10. Jansen M M P M, Heymer F, Leusink A, Boer A. The quality of nutrition at an intensive care unit. *Nut Research* 2002; 22: 411-22.
11. Sekhon H, Thurlbeck W. Lung morphometric changes after exposure to hypobarica and/or hypoxia and undernutrition. *Respiration Physiology* 1996; 106: 99-107.
12. Sahebajami H, Macgee J. Changes in connective tissue composition of the lung in starvation and refeeding. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: 644-7.
13. Massaro G D, McCoy L, Massaro D. Postnatal undernutrition slows development of bronchiolar epithelium in rats. *Am J Physiol* 1988; 255 (4): 521-6.
14. Sahebajami H, Wirman J A. Emphysema-like changes in the lungs of starved rats. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124: 619-24.
15. Harkema J, Mauderly J, Gregory R. A comparison of starvation and elastase models of emphysema in the rat. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129:584-91.
16. Sahebajami H, MacGee J. Effects of starvation on lung mechanics and biochemistry in young and old rats. *J Appl Physiol* 1985; 58(3): 778-84.
17. Frank L, Groseclose E. Oxygen toxicity in newborn rats: the adverse effects of undernutrition. *J Appl Physiol* 1982; 53(5): 1248-55.
18. Langley S C, Kelly F J. Effect of food restriction on hyperoxia-induced lung injury in preterm guinea pig. *Am J Physiol* 1992; 263(3): 357-62.
19. Wolfe R R, Martini W Z, Irtun O, Hawkins H K, Barrow R E. Dietary fat composition alters pulmonary function in pigs. *Nutrition* 2002; 18: 647-53.
20. Thet L, Alvarez H. Effect of Hyperventilation and starvation on rat lung mechanics and surfactant. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 286-90.
21. Lechner A J, Winston D C, Bauman J E. Lung mechanics, cellularity, and surfactant after prenatal starvation in guinea pigs. *J Appl Physiol* 1986; 60(5): 1610-4.
22. Sakai K, Kweon M N, Kohri T, Kishino Y. Effects of pulmonary surfactant and surfactant protein A on phagocytosis of fractionated alveolar macrophages: relationship to starvation. *Cell Mol Biol* 1992; 38(2): 123-30.

23. Myers B A, Dubick M A, Gerreits J, Rucker R B, Jackson A C, Reiser K M et al. Protein deficiency: effects on lung mechanics and the accumulation of collagen and elastin in rat lung. *J Nutr* 1983; 113: 2308-15.
24. Baybutt R, Hu L, Molteni, A. Vitamin A deficiency injures lung and liver parenchyma and impairs function of rat Type II pneumocytes. *J Nutr* 2000; 130: 1159-65.
25. White P, Cattaneo D, Dauncey M J. Postnatal regulation of myosin heavy chain isoform chain isoform expression and metabolic enzyme activity by nutrition. *Br J Nutr* 2000; 84(2): 185-94.
26. Henriksson J. The possible role of skeletal muscle in the adaptation to periods of energy deficiency. *Eur J Clin Nutr* 1990; 44: 55-64.
27. Arora N, Rochester D F. Respiratory muscle strength and maximal voluntary ventilation in undernourished patients. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 5-8.
28. Sieck G C, Lewis M I, Blanco C E. Effects of undernutrition on diaphragm fiber size, SDH activity, and fatigue resistance. *J Appl Physiol* 1989; 66(5): 2196-205.
29. Ukyab T T, Vaz M. The Characteristics and Determinants of Maximal Expiratory Pressure in Young, Healthy, Indian Males. *Indian J Physiol Pharmacol* 1999; 43(4): 435-42.
30. Murciano D, Rigaud D, Pingleton S, Aubier M. Diaphragmatic function in severely malnourished patients with anorexia nervosa. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1569-74.
31. Pingleton S K. Prolonged critical illness management of long term acute care. *Clin Chest Med* 2001; 22(1): 149-63.
32. Lewis M I, LoRusso T J, Fournier M. Effect of insulin-like growth factor I and/or growth hormone on diaphragm of malnourished adolescent rats. *J Appl Physiol* 1997; 82(4): 1064-70.
33. Padmavathi R, Kurpad A V. Skeletal muscle endurance is reduced in chronically energy deficient adults. *Indian J Med Res* 2000; 111: 28-34.
34. Koerts E, Schols A M, Wouters E F, Gayan G, Decramer M. Different effects of corticosteroid-induced muscle wasting compared with undernutrition on rat diaphragm energy metabolism. *Eur J Appl Physiol* 2000; 82(5-6): 493-8.
35. Bissonnette D J, Jeejeebhoy K N. Feeding a low energy diet and refeeding a control diet affect glycolysis differently in slow- and fast- twitch muscles of adult male Wistar rats. *J Nutr* 1998; 128: 1723-30.
36. Ameredes B T, Watchko J F, Daood M J, Rosas J F, Donahoe M P, Rogers R M. Growth hormone restores aged diaphragm myosin composition and performance after chronic undernutrition. *J Appl Physiol* 1999; 87(4): 1253-9.
37. Sahebji H, Sathianpitayakul E. Influence of body weight on the severity of dyspnea in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 886-90.
38. Akner G, Cederholm T. Treatment of protein-energy malnutrition in chronic nonmalignant disorders. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 6-24
39. Fiaccadori E, Zambrelli P, Tortorella G. Physiopathology of respiratory muscles in malnutrition. *Minerva Anestesiol* 1995; 61(3): 93-9. ■

Abordagem terapêutica da hipertensão arterial pulmonar

2ª parte (total de 2 partes)

Therapeutic approach to arterial pulmonary hypertension

Sérgio Saldanha Menna-Barreto⁽¹⁾, Carlo Sasso Faccin⁽²⁾,
Angela Beatriz John⁽²⁾, Laura Weigert Menna-Barreto⁽²⁾.

Descritores: circulação pulmonar, hipertensão pulmonar primária, vasoconstrição, remodelamento vascular, vasodilatadores.
Keywords: pulmonary circulation, primary pulmonary hypertension, vasoconstriction, vascular remodeling, vasodilators.

Fármacos atualmente empregado no tratamento da HAP

Os fármacos atualmente liberados para uso ou em processo de experimentação nas estratégias de tratamento da HAP, clínica estão sumarizados na tabela 1.

Tabela 1 - Fármacos atualmente empregados no tratamento da HAP

1. Bloqueadores dos canais de cálcio.
2. Anticoagulantes.
3. Prostaciclina: Epoprostenol (PGI₂).
4. Análogos do poprostenol.
 - 4.1 Iloprost.
 - 4.2 Treprostinil.
 - 4.3 Beraprost.
5. Bloqueadores dos receptores de endotelina-1.
 - 5.1 Duplos: bosentan.
 - 5.2 Seletivos dos receptores ETA: sitaxentan.
6. Inibidores da fosfodiesterase (PDE).
 - 6.1 PDE-5: sildenafil.
7. Óxido nítrico.
8. Precursores do óxido nítrico: L-arginina.
9. Inibidores da enzima conversora da angiotensina e outros.

Bloqueadores dos canais de cálcio

Os bloqueadores dos canais de cálcio (BCC) causam vasodilatação não seletiva, por bloquear o influxo de cálcio dentro das células musculares lisas dos vasos através dos canais de voltagem. Atuam de maneira mais efetiva em situações de tônus elevado ou vasoconstrição. Constituíram-se no primeiro grande avanço no tratamento da HPP, no início da década de 1990, quando foi constatado que os BCC podem produzir vasodilatação sustentada em pacientes respondedores ao teste agudo de vasodilatação com adenosina intravenosa (IV), poprostenol (IV) ou óxido nítrico inalado.⁽¹⁻³⁾

A resposta aguda aos vasodilatadores identifica os pacientes com vasorreatividade pulmonar, que são mais prováveis em responder a terapia oral de longa duração. Não há outras variáveis hemodinâmicas ou demográficas que possam prever vasorreatividade. O próprio critério de queda significativa na RVP não é unânime, mas em

Abreviaturas: AMPc= monofosfato cíclico de adenosina; BCC = bloqueadores dos canais de cálcio; BMPR-2= receptor II da proteína de morfogênese do osso; CML= célula muscular lisa da parede dos vasos pulmonares; eNOS=NOS endotelial; ET-1= endotelina-1; GMPc= monofosfato cíclico de guanosina; HAP= hipertensão arterial pulmonar; HP= hipertensão pulmonar; HPP= hipertensão pulmonar primária; IC= índice cardíaco; iNOS=NOS induzível; IV= intravenosa; m= metros; NO=óxido nítrico; NOS= óxido nítrico sintase; nNOS= NOS neural; NYHA= New York Heart Association; PGI₂= prostaciclina; PG= prostaglandinas; PAP = pressão da artéria pulmonar; PDE= fosfodiesterases; PMAP= pressão média da artéria pulmonar; ppm= partes por milhão; PSAP= pressão sistólica da artéria pulmonar; RVP= resistência vascular pulmonar; SC= Subcutâneo; TEV= tromboembolia venosa; TGF-beta= fator de crescimento transformador beta; VEGF= fator de crescimento endotelial vascular; WHO= World Health Organization.

(1)Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

(2)Serviço de Pneumologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Correspondência: Sérgio Saldanha Menna-Barreto

Rua Dr. Barbosa Gonçalves 262 91330-320 Porto Alegre, RS. E-mail: smenna@terra.com.br

Artigo recebido para publicação no dia 22/07/2002 e aceito no dia 28/08/2002, após revisão.

geral uma redução superior a 20% na RVP associado a redução maior que 20% da pressão média da artéria pulmonar (PMAP) correspondem a um teste positivo para reatividade vascular e potencial de resposta a longo prazo. ⁽¹⁻³⁾

Aos respondedores, titulou-se a dose do BCC administrando-se 20 mg de nifedipina ou 60 mg de diltiazem cada hora (em pacientes com frequência cardíaca maior de 120 bpm em repouso) até redução de 20% na PMAP e RVP ou suspensão da droga por hipotensão sistêmica. A metade da dose cumulativa eficiente era prescrita para uso regular continuado três a quatro vezes ao dia. Menos de 30% dos pacientes apresentam, resposta continuada aos BCC. ^(2, 3)

As doses eficientes foram bem maiores das que as usadas para controle da hipertensão arterial sistêmica: nifedipina - 120-240 mg ao dia e diltiazem - 540-900 mg ao dia. O efeito inotrópico negativo é a principal limitação ao uso dos BCC, o que é mais acentuado com o verapamil. Hipotensão sistêmica, hipoxemia e arritmias são outras complicações possíveis, a serem monitorizadas. ⁽²⁻⁴⁾ Nos estudos originais, a sobrevida aos 5 anos foi de 94% nos respondedores comparados com 55% em não respondedores. ⁽³⁾

Uma possibilidade de teste terapêutico com BCC seria iniciar com nifedipina (20 mg) ou diltiazem (60 mg) três vezes ao dia, aumentado a dose conforme a tolerância, controlando por ecodopplercardiograma a pressão sistólica da artéria pulmonar e o desempenho ventricular direito e esquerdo (experiência pessoal).

A utilidade dos BCC permanece controversa em pacientes que durante o desafio vasodilatador apresentam uma redução aguda na RVP, resultando de um aumento do débito cardíaco, sem uma queda na pressão da artéria pulmonar. Embora nestes casos a tolerância ao exercício possa inicialmente melhorar, a função ventricular direita pode ser afetada adversamente. Os pacientes, não responsivos aos BCC, com classe funcional I ou II da NYHA/WHO, deveriam receber anticoagulação e manter acompanhamento.

Anticoagulantes

Os efeitos favoráveis dos anticoagulantes nas HPP e na HAP associada com anorexígenos foi definido a partir do momento em que se constatou a presença da trombose arterial periférica como parte integrante do substrato histopatológico destas condições. ^(3, 5, 6)

Anticoagulação de longo prazo, reduzindo ou impedindo o processo trombótico local, tem prolongado a vida de pacientes, com variável redução

nos sintomas. Além disto, a trombose venosa secundária, a insuficiência ventricular direita e a imobilidade prolongada é freqüente nestes pacientes. Preconiza-se o uso de cumarínicos, preferentemente warfarin, em doses ajustadas para manutenção do INR entre 1,5 e 2,5. ^(3, 5, 6)

Warfarin

O cumarínico warfarin foi administrado a 55% dos pacientes que entraram no estudo original dos BCC (47% dos pacientes que responderam e 57% dos que não responderam aos BCC). A sobrevida foi significativamente maior entre os pacientes que receberam o anticoagulante. Nos pacientes não respondedores aos BCC, o uso de warfarin, comparado aos pacientes que não receberam este fármaco, determinou um aumento na sobrevida em um, três e cinco anos, respectivamente, 91% x 52%, 62% x 31% e 46% x 31%. ^(2,3)

Em estudo retrospectivo, avaliando o efeito dos anticoagulantes em 173 pacientes com HPP e HAP associada com aminorex, os pacientes foram divididos em quatro grupos, conforme a natureza de sua HAP e o uso ou de terapia anticoagulante com warfarin. Os pacientes do grupo aminorex tiveram melhor prognóstico do que os pacientes com HPP (7,7 versus 3,9 anos). A melhor taxa de sobrevida foi observada no grupo do aminorex associado ao warfarin, com 8,3 anos, comparado com 6,1 anos dos que não receberam anticoagulantes. Ademais, aqueles que receberam anticoagulante logo após o diagnóstico, alcançaram sobrevida de 10,9 anos, enquanto os que começaram o tratamento dois anos depois tiveram sobrevida de 5,9 anos. Nos grupos aminorex, observou-se melhora nos sintomas de dispnéia ao exercício em 45% dos pacientes anticoagulados e deterioração em 72% dos pacientes não anticoagulados. Assim, a terapia anticoagulante tem influência positiva sobre a sobrevida de longo curso e uma melhor qualidade de vida em pacientes com HAP, particularmente no grupo com história associada ao uso de anorexígenos. ⁽⁶⁾

Estes efeitos favoráveis da terapia anticoagulante em pacientes com HPP e HAP associada a anorexígenos foram baseados em séries retrospectivas de casos, em estudos não randomizados e não controlados, o mesmo se aplicando aos efeitos dos BCC e a alguns outros estudos posteriores. Assim, sente-se a necessidade de estudos com melhor delineamento, para uma mais segura definição de tratamento da HAP, não obstante o reconhecimento da contribuição dos estudos não controlados iniciais. ⁽⁷⁾

Prostaciclina

Treprostinil

O lançamento do epoprostenol, a forma sintética da prostaciclina natural PGI₂, significou o maior avanço no tratamento da HAP.

Como se sabe, a hidrólise da membrana fosfolípida da parede celular pela ação da fosfolipase A₂ resulta na liberação do ácido aracídico. O ácido aracídico recebe ação de duas linhas enzimáticas, a linha da lipoxigenase e da cicloxigenase, cujos compostos resultantes são chamados genericamente de eicosanóides. Os compostos eicosanóides resultantes da ação enzimática da cicloxigenase são as prostaglandinas e os tromboxanos.⁽⁸⁾

As prostaciclina (PGI₂) são metabólitos subsequentes, resultantes de ação enzimática sobre as prostaglandinas PGG e PGH, daí serem chamados de prostanóides. A prostaciclina PGI₂ é formada a partir da PGH pela prostaciclina sintetase, com uma vida média de três minutos. As células endoteliais da circulação pulmonar contém a prostaciclina sintetase como a principal enzima que metaboliza a PGH, enquanto as plaquetas têm na tromboxano-sintetase a principal enzima que metaboliza a PGH.⁽⁸⁾

A administração endovenosa de PGI₂ causa hipotensão arterial, sendo cinco vezes mais potente do que o efeito vasodilatador de outra PG identificada como vasodilatadora, a PGE₂. Esta ação vasodilatadora se faz pelo relaxamento das células musculares lisas dos vasos. A PGI₂ não é inativada durante sua passagem pelo pulmão, sendo considerada um modulador do tônus fisiológico vascular como opositora da ação de vasoconstritores.⁽⁸⁾

O epoprostenol é a forma sintética da prostaciclina PGI₂. Utilizado inicialmente para testar a responsividade da circulação pulmonar em curta duração, mostrou-se também benéfico para vasodilatação de longa duração desde meados da década de 1980. O epoprostenol além de potente vasodilatador, reduz a adesividade e migração plaquetárias. Mesmo em pacientes com resposta imediata pequena ou ausente, o epoprostenol pode desempenhar ação relevante na remodelação vascular pulmonar, desde que melhore a resposta hemodinâmica e reverta a hipertrofia do ventrículo direito. Aceita-se, então, efeitos antiproliferativos e citoprotetores. Não é um fármaco de ação seletiva sobre a circulação pulmonar, não fosse pela sua curta meia-vida.⁽⁹⁻¹¹⁾

Todos os estudos controlados na HPP têm mostrado a vantagens subjetiva, com redução da dispnéia e melhora na classificação da NYHA, e objetiva, com redução da pressão da artéria pulmonar (PAP) e da RVP,

aumento do índice cardíaco (IC) e nos testes de caminhada. Tem havido, igualmente, melhora significativa da sobrevida em relação aos pacientes tratados convencionalmente. Alguns pacientes têm recebido epoprostenol por quase 10 anos, com resposta hemodinâmica e clínica sustentadas.⁽¹⁰⁻¹¹⁾

Alguns pacientes apresentam certo grau de tolerância, requerendo aumento de doses. Uma importante desvantagem do epoprostenol é a sua curta meia-vida, já que ele é instável em solução aquosa e tem meia-vida de menos de três minutos, o que implica na necessidade de administração contínua através de bomba de infusão em vaso central. Efeitos colaterais sistêmicos são pouco freqüentes e bem tolerados: rubor, cefaléia, dor na região maxilar, diarreia e náuseas. Seu efeito adverso mais significativo é o risco de infecção, inerente à infusão contínua por cateter central. O custo de administração regular deste fármaco é alto, atualmente ao redor de US\$ 60.000 ao ano nos Estados Unidos.⁽¹²⁻¹³⁾

Além da HPP, o epoprostenol tem sido testado em HAP associada à esclerose sistêmica com bons resultados hemodinâmicos, mas sem alterações na sobrevida.⁽¹⁴⁻¹⁵⁾

A eficácia do epoprostenol, associada à dificuldade de seu emprego, tem conduzido e justificado esforços para o desenvolvimento de análogos mais estáveis.

Iloprost

O iloprost é um análogo estável do epoprostenol, com meia-vida de 20 a 30 minutos. Por via intravenosa necessita de infusão contínua, não oferecendo vantagens significativas sobre o epoprostenol. Porém, pela sua estabilidade e maior meia-vida, pode ser administrado por via inalatória, constituindo-se em um avanço operacional sobre o epoprostenol. O iloprost inalatório tem efeitos hemodinâmicos sobre a circulação pulmonar e o débito cardíaco superiores ao do óxido nítrico inalado.⁽¹⁶⁾

Os efeitos imediatos e de curto prazo do iloprost são similares ao do epoprostenol, a saber: redução da PAP e da RVP, aumento do IC, melhora da capacidade de exercício, melhora da classificação da NYHA e melhora das oxigenações arterial e venosa.⁽¹⁶⁻¹⁸⁾

Os efeitos de longo prazo ainda são discutíveis. Em 23 pacientes com HPP que receberam iloprost inalatório, em doses diárias de 100 a 150 µg, pelo menos por um ano, a avaliação de 12 meses mostrou que a distância média no teste de caminhada aumentou de 278 ± 96 metros para 363 ± 135 metros (p < 0,001). A PMAP medida antes da inalação reduziu-se de 59 ± 10 mmHg para 52 ± 15 mmHg (p = 0,006), o débito cardíaco aumentou de 3,8 ± 1,4 L/min para 4,4 ± 1,3 L/

m e a RVP reduziu-se de 1.205 ± 467 para 925 ± 469 dinas/s/cm⁻⁵ ($p < 0,001$).⁽¹⁹⁾

Em estudo envolvendo 12 pacientes com HAP que receberam iloprost inalado por 3-18 meses, em doses similares ao estudo anterior, nenhum dos pacientes apresentou melhora dos testes de exercício e nas variáveis hemodinâmicas pertinentes.⁽²⁰⁾ Este estudo contrasta com os demais, que atestaram respostas favoráveis ao iloprost no teste inicial, em 12 semana e a longo prazo com a continuidade da administração.^(16-19,21)

O sistema de nebulização, incluindo o tamanho das partículas para atingir o território alveolar tem variado.⁽²²⁾ O iloprost de origem alemã vem em ampolas de 50 µg em 0,5 ml. É diluído em solução salina isotônica, onde fica estável por 24 horas. Usualmente é administrado em dose diária de 100-200 µg/dia, em alíquotas de 6-12 doses inaladas em nebulizador convencional ou ultrassônico, em intervalos de duas horas durante o dia e quatro horas durante a noite. O custo é elevado para importação e aplicação no Brasil, cerca de US\$ 20.000 dólares ao mês. O iloprost está aprovado e liberado para uso em vários países da Europa.

Treprostinil

O treprostinil (anteriormente UT-15/remodulin ou uniprost) é um análogo estável do epoprostenol, adequado para infusão contínua subcutânea (sistema semelhante ao da insulina) onde atinge meia-vida de 3-4 horas.^(23,24)

Um recente ensaio clínico multicêntrico, de delineamento randomizado, duplo-cego, controlado por placebo,⁽²⁴⁾ estudou 470 pacientes com HPP e HAP associada com doenças colágeno-vasculares e a shunts sistêmico-pulmonar congênitos, com infusão subcutânea por 12 semanas. Houve melhora de sintomas, aumento significativo da distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos, redução leve mas estatisticamente significativa da pressão arterial pulmonar e aumento do débito cardíaco. Efeitos adversos atribuídos ao treprostinil foram dor local, que ocorreu em 85% dos pacientes e obrigou a suspensão da infusão em 8%, e hemorragia digestiva em três pacientes recebendo treprostinil. Quatorze pacientes (3%), sete no grupo treprostinil e sete no grupo placebo morreram durante o tratamento.⁽²⁵⁾

Este estudo permite considerar que o treprostinil é um tratamento efetivo e com razoável segurança para tratar pacientes com HAP.

Beraprost

Beraprost é um análogo estável do epoprostenol ativo por via oral, para emprego em HAP moderada e grave. O beraprost é de absorção rápida, atinge

concentrações plasmática máxima entre 30 minutos e duas horas e tem uma meia-vida de cerca de 40 a 60 minutos.⁽²⁶⁾

Em um estudo inicial não controlado de curta duração, envolvendo sete pacientes com HPP e HAP secundária em graus II e III da NYHA, o beraprost foi administrado em doses de 2,5 µg, 20 µg e 40 µg em pacientes sob estudo hemodinâmico. Este regime foi eficaz em reduzir a PAP e a RVP e aumentar o IC em pacientes com HPP. Entre três pacientes com HAP secundária, houve redução da PAP em apenas um e redução da RVP em todos. Outras variáveis hemodinâmicas medidas e calculadas tiveram resultados razoavelmente satisfatórios. Os efeitos foram máximos após 15 a 30 minutos da administração. Os efeitos adversos foram leves e transitórios.⁽²⁶⁾

Em estudo de longa duração, destinado a avaliar a sobrevida de pacientes com beraprost, foram acompanhados 58 pacientes consecutivos com HPP,⁽²⁴⁾ tratados com beraprost e 34 com terapia convencional. Beraprost foi administrado em dose inicial de 60 µg ao dia, com incrementos de 60 µg ao dia até o máximo tolerado (variação 60-180 µg), em três ou quatro tomadas, além do tratamento usual. No grupo sob tratamento convencional, 27 pacientes morreram de causas cardiopulmonares em 44 ± 45 meses, contra apenas 4 óbitos cardiopulmonares do grupo recebendo beraprost em 30 ± 20 meses. A curva de sobrevivência no grupo do beraprost demonstrou que taxas para 1, 2 e 3 anos eram 96%, 86% e 76% contra 77%, 47% e 44% no grupo da terapia convencional. Em 10% dos pacientes foram observados efeitos adversos como rubor, cefaléia, diarreia, náuseas, artralgia, levando a redução da dose ou seu espaçamento, mas todos os pacientes toleraram pelo menos uma dose de 20 µg três vezes ao dia.⁽²⁷⁾

Outro estudo de série de casos, não controlado, com 13 pacientes com HAP, incluindo nove com HPP, doses crescentes de beraprost de 80 a 160 µg ao dia no primeiro mês, até 100 a 360 µg a seguir, em três a quatro doses diárias, melhorou significativamente o desempenho no teste de caminhada em 6 minutos e não-significativamente a PAP sistólica em seguimento de 12 meses. Houve apenas um óbito e os efeitos adversos foram inexpressivos.⁽²⁸⁾

Em outra investigação do tipo série de casos, foram estudados 30 pacientes com hipertensão pulmonar com HPP (14 pacientes) e hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) (16 pacientes), que receberam beraprost oral por cerca de três meses. O tratamento com beraprost resultou em aumento significativo da carga de trabalho e do consumo de oxigênio, bem como redução da resposta ventilatória ao aumento da produção de CO₂ durante o exercício.⁽²⁹⁾

Estudo amplo, multicêntrico duplo-cego, randomizado, controlado, em 130 pacientes com HAP classe II-III da NYHA, na dose média de 80 µg quatro vezes ao dia, demonstrou os seguintes resultados: pacientes tratados com beraprost melhoraram o índice Borg de dispnéia e a capacidade de exercício - a diferença média na distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos foi de 12 metros (1,8 a 48,3 metros; $p=0,036$); no subgrupo com HPP, a diferença média no teste de caminhada foi de 46,1 metros (3,0 a 89,3 metros; $p=0,035$). Não houve melhora significativa nas variáveis hemodinâmicas e na classificação da NYHA. Os efeitos adversos foram os comuns aos vasodilatadores e ocorreram apenas inicialmente. ⁽³⁰⁾

Bloqueadores dos receptores de endotelina

A endotelina-1 (ET-1) é um potente vasoconstritor e mitogênico, de origem endotelial, levando ao remodelamento vascular por proliferação, fibrose, hipertrofia e inflamação. Sua produção é estimulada pelas tensões pulsátil e de cisalhamento sobre a parede vascular, por hipóxia, angiotensina II, citocinas, fator de crescimento e pela trombina; e é inibida pelo óxido nítrico, prostaciclina, peptídeos natriuréticos e por estrogênios. A ET-1 produz vasoconstrição e proliferação da células musculares através dos receptores ETA, o que é atenuado pelos efeitos vasodilatadores da estimulação dos receptores ETB. A expressão dos receptores de ET-1 e sua produção estão aumentados em todas as formas de HAP, a saber: HPP, síndrome de CREST, síndrome de Eisenmenger, estenose mitral, DPOC, fibrose pulmonar, apnéia obstrutiva do sono, grandes altitudes e inclusive na persistência da hipertensão neonatal. Os antagonistas dos receptores da ET-1 têm demonstrado ações vasodilatadoras e antiproliferativas. ^(31, 32)

Bosentan

O bosentan é um antagonistas duplo da endotelina, pois antagoniza indistintamente os receptores ETA e ETB da ET-1. ⁽³³⁾

Um estudo duplo-cego, randomizado (2:1), controlado por placebo, avaliou em 21 pacientes com HAP primária ou associada à esclerose sistêmica, o uso de bosentan, administrado por via oral em doses de 62,5 mg duas vezes ao dia por quatro semanas, e em dose de 125 mg duas vezes ao dia pelo mínimo de 12 semanas. Encontrou-se que o bosentan aumentou a capacidade de exercício, melhorou os parâmetros hemodinâmicos entre as 12 semanas do estudo cego e 20 semanas do estudo aberto. ⁽³³⁾

Outro estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo (2:1), envolvendo 231 pacientes com HPP e HAP associada com doença colágeno-vascular, testou o bosentan administrado por via oral em doses de 62,5 mg duas vezes ao dia por quatro semanas e em dose de 125 mg em 74 pacientes ou 250 mg em 70 pacientes, duas vezes ao dia pelo mínimo de 12 semanas. Sessenta e nove pacientes receberam placebo. Os pacientes mantiveram sua medicação usual, com anticoagulantes, vasodilatadores, diuréticos carditônicos ou oxigênio suplementar. Avaliação na 16ª semana, mostrou que os pacientes tratados com bosentan (ambas as doses) tiveram melhor desempenho no teste de caminhada de 6 minutos, com aumento de 36 metros, enquanto o grupo placebo apresentou deterioração de 8 metros, então com diferença média de 44 metros (21-67 metros), diferença significativa. Bosentan também melhorou o índice Borg de dispnéia. Na análise dos subgrupos, o melhor desempenho foi naqueles pacientes recebendo a dose de 250 mg, mas a diferença não foi significativa. Elevação das transaminases foi o evento adverso mais freqüente, ocorrendo em 4% no grupo recebendo 125 mg e em 14 % no grupo de 250 mg ($p < 0,03$). ⁽³⁴⁾

Sitaxsentan

O sitaxsentan é um antagonista seletivo dos receptores ETA, ainda sem estudos conclusivos. Estudo aberto de 12 semanas em 14 pacientes com HPP e HAP secundária a cardiopatia congênita ou associada à doença colágeno-vascular, produziu melhora hemodinâmica. Em comparação aos valores de base, o sitaxsentan reduziu a PMAP de 62 ± 20 mmHg para 51 ± 23 mmHg ($p=0,0002$), aumentou o IC de $2,7 \pm 0,7$ para $3,3 \pm 1,4$ L/min/m² ($p=0,15$), reduziu a RVP de 19 ± 11 para 14 ± 14 u. ($p=0,008$) e evidenciou melhora no teste de caminhada de seis minutos 507 ± 123 para 546 ± 145 metros ($p=0,08$). Efeitos adversos pouco significativos foram rubor, congestão nasal, edema periférico e elevação das enzimas hepáticas. Doses menores de warfarin foram necessárias para a manutenção do INR dentro dos níveis terapêuticos. Destacou-se neste estudo, um efeito mais pronunciado de redução da PAP pelo sitaxsentan em contraste com as prostaciclina. ⁽³⁵⁾

Inibidores das fosfodiesterases

As fosfodiesterases (PDE) consistem uma família de 11 isoenzimas intracelulares que inativam o monofosfato cíclico de guanosina (GMPc) e o monofosfato cíclico de adenosina (AMPc), que são os segundos mensageiros para as ações do óxido nítrico e

das prostaciclina, respectivamente. As isoenzimas três e quatro (PDE-3, PDE-4) estão envolvidas na hidrólise do AMPc, e a isoenzima cinco (PDE-5) é a responsável pela hidrólise do GMPc.⁽³⁶⁾

O AMPc e o GMP são os responsáveis primários pela ação vasodilatadora dentro da célula muscular lisa da parede dos vasos pulmonares (CML). Os inibidores das fosfodiesterases aumentam e prolongam a ação dos mediadores da vasodilatação.⁽⁷⁰⁾

Sildenafil

O sildenafil, um inibidor das isoenzimas PDE5/6 desenvolvido originalmente para o tratamento da disfunção erétil, tem se mostrado eficaz como vasodilatador pulmonar. O sildenafil aumenta a concentração do GMPc na CML e o acúmulo deste inibe a ação da PDE-3, resultando em aumento também da concentração do AMPc.^(37,38)

Os relatos sobre o emprego do sildenafil no tratamento da HAP tem sido como fármaco associado ao iloprost ou óxido nítrico, com o objetivo de aumentar e prolongar as ações dos fármacos principais. Uso isolado de sildenafil tem sido apresentado em relatos de caso.⁽³⁹⁾

Em estudo envolvendo cinco pacientes com HPP, comparou-se os efeitos imediatos do emprego isolado de iloprost inalado em doses usuais, sildenafil oral 25 a 100 mg e a associação iloprost com sildenafil. A PMAP com iloprost isolado reduziu-se $9,4 \pm 1,3$ mm Hg e com sildenafil isolado $6,6 \pm 1,1$ mmHg ($p < 0,05$). Com a combinação de sildenafil e iloprost a redução da PMAP foi de $13,8 \pm 1,1$ mm Hg ($p < 0,009$). A redução máxima da PMAP ocorreu após a primeira dose de 25 mg de sildenafil. A duração do efeito foi maior com sildenafil isolado do que com iloprost isolado. Não houve efeitos adversos. Os autores concluíram que pequenas doses de inibidor das PDE pode ser uma associação útil com a prostaciclina no tratamento da HAP.⁽⁴⁰⁾

A combinação de sildenafil oral e iloprost inalatório foi avaliada em trinta pacientes, com HAP grave (HAP grave PMAP > 40 mm Hg e classes III e IV da NYHA), 16 com HPP, 13 com HPTEC e um paciente com aplasia da artéria pulmonar esquerda. Os pacientes receberam óxido nítrico inalado (20-40 ppm) e iloprost inalado (2,8 µg), para teste de vasorreatividade, e a seguir foram randomizados para receber sildenafil oral, em doses de 12,5 mg (n=7), 12,5 mg mais iloprost inalado (n=7), 50 mg (n=8) ou 50 mg mais iloprost inalado (n=8). Mensurações hemodinâmicas foram realizadas em condições basais e em 15, 30, 60, 90 e 120 minutos ou até 150 e 180 minutos nos grupos de sildenafil mais iloprost.

Os resultados permitiram hierarquizar as potências vasodilatadoras, pela redução da RVP e aumento do

IC: 50 mg de sildenafil mais iloprost inalado foi mais efetivo (potência vasodilatadora - 44,2% [-49,5% a -38,8%]), seguido por 12,5 mg de sildenafil mais iloprost. Iloprost isolado e sildenafil (50 mg) isolados foram igualmente efetivos, mas foram menos potentes do que a sua combinação. Os regimes menos efetivos foram sildenafil, 12,5 mg isolado, e óxido nítrico inalado (potência vasodilatadora - 14,1% [-19,1% a -9,2%]). Não ocorreram efeitos adversos importantes.

Os autores concluíram que, embora limitado pela pequena amostra e falta de uma observação de longo prazo, o sildenafil oral é um vasodilatador potente que atua sinergicamente com o iloprost inalado para causar forte vasodilatação pulmonar em HAP e HPTEC graves.⁽⁴¹⁾

Desde o trabalho original, tem havido evidências de efeitos adversos do sildenafil sobre a visão, com relatos posteriores de lesão irreversível da retina. Estudo experimental em camundongos, produziu retinite pigmentosa dose-dependente. Assim, deve haver precaução no uso de sildenafil, sendo prudente se esperar por estudos mais consistentes quando a especificidade do uso regular de sildenafil em HAP.^(42,43)

Óxido nítrico

O óxido nítrico (NO) tem um amplo espectro de ações biológicas, incluindo ações como broncodilatador, neurotransmissor, anticoagulante, agente antimicrobiano, fator anti-trombogênico, antiagregador plaquetário, inibidor da mitogênese das CML e vasodilatador.⁽⁴⁴⁾ O NO é sintetizado a partir do aminoácido L-arginina pela ação da óxido nítrico sintetase (NOS). Esta reação requer oxigênio e resulta na produção de NO e de L-citrulina. A NOS é uma enzima com três formas, a NOS neuronal (nNOS) e a NOS endotelial (eNOS) que são expressadas e a NOS induzível (iNOS). A iNOS ativada por citocinas e moléculas inflamatórias é reconhecida como a maior produtora de NO.⁽⁴⁵⁾

O NO sintetizado nas células endoteliais da circulação difunde-se para dentro da CML e atua diretamente a guanilato ciclase solúvel, a qual cataliza a formação do GMPc a partir do GMP, resultando na redução da concentração citosólica de cálcio iônico e relaxamento muscular, independente do estado da CML. O NO é um vasodilatador pulmonar seletivo quando administrado por via inalatória. Como o NO é altamente solúvel em lipídios e liga-se rapidamente à oxi-hemoglobina, ele atinge os alvéolos, difunde-se para a CML vascular, mas é inativado antes de alcançar a circulação sistêmica, resultando em vasodilatação pulmonar seletivo por via inalatória.⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾

Em um relato pioneiro, que envolveu oito pacientes com HAP, a inalação de NO, 40 ppm, produziu redução da RVP sem interferência na resistência vascular sistêmica. O emprego terapêutico do NO na vasodilatação aguda, principalmente em HAP neonatal, tem tido sucesso, por sua eficiência e disponibilidade. ^(47,48)

Para tratamentos continuados, com na HPP onde se requer inalação contínua, HAP grandes dificuldades operacionais. A administração de um precursor do NO como a L-arginina poderia ter efeito final favorável na circulação pulmonar.

L-arginina

Estudo controlado, em 19 pacientes com hipertensão pulmonar primária ou secundária pré-capilar, avaliou a resposta hemodinâmica à administração oral de L-arginina, um precursor de NO. Todos os pacientes submeteram-se ao estudo da resposta hemodinâmica aguda após a dose de L-arginina VO em cápsulas de 500 mg por 10/Kg de peso corporal, em intervalos de 30 minutos, começando 30 minutos antes e se estendendo até 120 minutos após a dose de L-arginina. A seguir, foi realizado em 16 pacientes o estudo de capacidade de exercício, com a L-arginina administrada na mesma dose (n=9), ou placebo (n=7), três vezes ao dia, por 5 a 7 dias. ⁽⁴⁹⁾

A administração de L-arginina aumentou o nível plasmático de L-arginina e de L-citrulina, indicando aumento da produção de NO, e reduziu os níveis plasmáticos dos peptídeos natriuréticos atrial e cerebral. Houve melhora aguda significativa das variáveis hemodinâmicas pulmonares, com pouca repercussão sistêmica. A PMAP reduziu-se em 9% ($p < 0,05$) e a RVP em 16% ($p < 0,05$). A suplementação de L-arginina por uma semana resultou em leve aumento do consumo de oxigênio ($p < 0,05$) e uma leve redução na inclinação da relação volume minuto/produção de CO₂ ($p < 0,05$). Não houve hipotensão sistêmica significativa. Não houve resposta ao placebo. Estes resultados sugerem que L-arginina pode causar vasodilatação pulmonar, ao menos parcialmente, via mecanismo mediado pelo NO. Estes efeitos, apesar de relativamente pequenos comparados com o efeito das prostaciclina, podem ser benéficos. ⁽⁴⁹⁾

Outros fármacos

Outros vasodilatadores orais têm sido usados com resposta variável, a saber: inibidores da enzima conversora da angiotensina, hidralazina, diazóxido, nitratos, beta-bloqueadores, agonistas alfa-adrenérgicos periféricos. ^(4, 50-52)

Inibidores da enzima conversora da angiotensina

Estudo em seis pacientes com HAP associada com doença colágeno-vascular que receberam captopril evidenciou redução aguda de 26% na RVP em quatro pacientes, sem alteração na PMAP. ⁽⁵¹⁾

Estudo de curta e longa duração avaliou os efeitos do captopril, um inibidor da enzima conversora da angiotensina-II, em oito pacientes com doenças colágeno-vasculares (esclerose sistêmica, síndrome de CREST ou doença mista). O captopril, em doses convencionais, foi eficaz em produzir modificações agudas e sustentadas na RVP. ⁽⁵²⁾

Estudo experimental em ratos, nos quais foi produzido remodelamento vascular, mostrou que a administração de inibidores da ECA suprimiu de forma significativa a proliferação da camada íntima, bem como supressão da expressão genética da tropoelastina e do pró-colágeno tipo I, sem interferir na hipertrofia da média e espessamento da adventícia. Estes achados sugeriram aos autores que o sistema de angiotensina dos tecidos pode ser alvo para esforços terapêuticos para suprimir o remodelamento vascular na HAP. ⁽⁵³⁾

Hipertensão arterial pulmonar secundária

O tratamento da hipertensão pulmonar secundária é dirigido primeiramente à condição de base quando possível. Por analogia, na HAP associada à abordagem inicial envolve a condição clínica identificada. O manejo da doença de base ou o afastamento de substâncias ingeridas ou inaladas consideradas tóxicas à circulação pulmonar pode ou não resultar em recuperação de níveis tensionais normais, mas sempre deve ser recomendado. Outras medidas que podem ser empregadas assemelham-se ao manejo da HPP. Entre eles destacam-se o uso dos vasodilatadores, diuréticos, anticoagulantes, oxigenoterapia e eventualmente transplante pulmonar ou coração-pulmão, os quais têm indicações específicas em cada doença ou situação clínica. Entretanto, podem apresentar resultados diferentes aos encontrados na HPP, isto é, o fato de demonstrar benefício nesta doença não autoriza o seu uso baseado em evidências em outras etiologias de HAP.

Corticosteróide e ciclofosfamida são efetivos para HAP associada com lúpus eritematoso sistêmico (LES). Tratamento imunossupressivo deveria ser realizado durante estágio precoces da HAP para melhorar o prognóstico. ⁽⁵⁴⁾

DPOC

Estratégias de tratamento da HAP secundária à doença pulmonar estrutural crônica, como a doença

pulmonar obstrutiva crônica ou as fibroses pulmonares, ou condições hipoxemiantes crônicas, como a hipoventilação alveolar, contemplam a otimização do tratamento da situação de base, conforme indicado, e vasodilatação pulmonar seletiva pela oxigenoterapia.

Na DPOC deve-se melhorar o intercâmbio de gases por fármacos broncodilatadores e testes de resposta aos esteróides. A seguir, está indicado oxigenoterapia domiciliar por um mínimo de 15 horas diárias. Se a HAP persistir, estaria justificado um teste de reatividade aos vasodilatadores, da mesma forma que para a HPP. O risco de usar-se vasodilatadores na DPOC é o de exacerbar a hipoxemia devido aos efeitos sobre o instável equilíbrio ventilação/perfusão. Este efeito adverso não se observa com o óxido nítrico.

Na prática, o emprego de vasodilatadores poderá ser testado em pacientes sob oxigenoterapia e por titulação clínica, isto é, caso a caso. Entre os bloqueadores dos canais de cálcio, amlodipina e felodipina em doses únicas diárias entre 2,5 e 10 mg tem demonstrado benefício. Têm sido igualmente testados inibidores das PDE-5 como o dipiridamol e da PDE-3 como enoximone, inibidores da ECA e precursores do NO como a L-arginina. Experimentalmente, testam-se abridores dos canais de potássio (K++) e inibidores da elastase, inibidores dos receptores de depuração do peptídeos natriurético atrial. A rigor, as novas classes de vasodilatadores e antiproliferativos são igualmente esperadas a terem efeitos positivos na HAP secundária as DPOC. (4, 55-59)

Tratamento cirúrgico

A septostomia atrial com balão é um procedimento cirúrgico empregado em pacientes com insuficiência cardíaca direita refratária, visando descomprimir o átrio direito, melhorar o enchimento ventricular esquerdo e conseqüentemente o transporte de oxigênio sistêmico. A septoplastia produz curto-circuito direita-esquerda, com conseqüente dessaturação sangüínea, o que é usualmente compensada pelo aumento do débito cardíaco. No acompanhamento clínico do pacientes, a septoplastia deve ser considerada em casos de síncope. (60)

A outra técnica cirúrgica empregada na HPP é o transplante pulmonar ou coração-pulmão (em casos com envolvimento do coração esquerdo ou cardiopatias congênitas associada), que é reservado para pacientes com classe funcional III ou IV que não responderam ao tratamento clínico. O momento preciso da indicação do transplante ainda é obscuro. Tendo em vista que o tempo de espera em lista de receptores é o dobro para os casos combinados coração-pulmão e que mesmo a função ventricular direita gravemente reduzida melhora

substancialmente mesmo sem o transplante cardíaco associado, tem-se optado atualmente pelo transplante pulmonar isolado. O pós-operatório imediato tem sido referido como difícil, e a expectativa de vida é menor do que para transplantes cardíacos, de fígado e de rim. Mas é um recurso a ser utilizado e valorizado. Não há relatos de recorrência após o transplante. (61)

Modelo de indicações, conforme as necessidades e disponibilidades

- Em pacientes da classe funcional I (sem limitação de atividades físicas e sem sintomas) estaria indicado apenas observação e medidas convencionais, incluindo anticoagulação com cumarínicos;

- Em pacientes da classe II (ligeira limitação de atividades física; a atividade física habitual causa dispnéia, dor torácica ou quase síncope; pacientes confortáveis em repouso): (1) medidas gerais, anticoagulantes orais, BCC nos responsivos aos teste agudo; (2) nos não responsivos, dependendo de disponibilidades, beraprost oral ou bosentan oral; ainda não há indicação embasada em evidências para sildenafil isolado, nem para L-arginina isolada.

- Em pacientes na classe funcional III (limitação física acentuada, atividades físicas

menos do que as habituais causa dispnéia ou dor torácica ou quase síncope): (1) medidas gerais, anticoagulação e BCC nos responsivos ? associação com beraprost oral ou bosentan oral; (2) nos não responsivos, dependendo da disponibilidade, testar beraprost oral, treprostnil subcutâneo, iloprost inalatório ou bosentan oral; (3) nos instáveis considerar a possibilidade de combinação com sildenafil ou L-arginina oral ou, se disponível, epoprostenol ou iloprost endovenoso.

- Pacientes na classe IV (incapacidade de realizar qualquer atividade física sem sintomas ou desconforto, sinais de insuficiência cardíaca direita, possível dispnéia em repouso): (1) medidas gerais, anticoagulação, epoprostenol ou iloprost IV ou bosentan oral, (2) considerar terapia combinada (3), considerar septoplastia atrial, (4) considerar transplante de pulmão.

Prognóstico

A sobrevida média de pacientes com HPP, que estava entre 2 e 4 anos do diagnóstico, tem aumentado nos últimos anos. Anticoagulação precoce, uso regular de vasodilatadores e cuidados mais abrangentes com os pacientes tem aumentado a qualidade e a expectativa de vida de muitos pacientes. Principalmente, a possibilidade de uso de epoprostenol e análogos tem feito diferença; em alguns pacientes não-respondedores imediatos, a continuidade de sua administração tem

melhorado as cifras hemodinâmicas, sugerindo ação eficiente no processo de remodelamento vascular. Espera-se que a disponibilidade dos novos vasodilatadores e antimitogênicos por via oral possa permitir tratamento para todos os pacientes com HAP e não apenas aos respondedores aos teste de vasorreatividade, influenciando a qualidade de vida e as taxas de sobrevivência.

Resumo

- A HAP, especialmente a HPP, ainda não dispõem de tratamento curativo.

- Nos últimos quinze anos tem havido importantes avanços no entendimento dos mecanismos vasoconstritivos e proliferativos sobre o endotélio e a CML que levam à vasculopatia hipertensiva, e na produção de fármacos com impacto sobre a sobrevivência e a qualidade de vida.

- O epoprostenol, a forma sintética da prostaciclina PGI₂ constituiu-se na maior contribuição ao tratamento da HPP e da HAP associada, e levou à procura de análogos estáveis que permitissem evitar a infusão contínua por cateter central.

- Os análogos estáveis do epoprostenol, como o iloprost inalatório, o treprostinil subcutâneo e o beraprost oral tem demonstrado qualidade similares.

- A nova linha de antagonistas dos receptores da endotelina-1, como o bosentan via oral, oferece um recurso que pode se transformar em central no tratamento da HPP.

- A ampliação da indicação dos inibidores das fosfodiesterases, principalmente da fosfodiesterase-5 (sildenafil), como vasodilatadores pulmonares, tem sido testada basicamente em combinação com iloprost inalatório, aumentando a potência e a duração dos efeitos da droga inalada. Entretanto, sua utilização a longo prazo, em associação ou isoladamente, carece de estudos complementares quanto aos efeitos adversos.

- Os bloqueadores dos canais de cálcio continuam tendo lugar nos pacientes responsivos ao teste de vasorreatividade.

- O emprego de anticoagulantes continua com indicação formal nas estratégias de tratamento.

- A possibilidade de se agregar indiretamente óxido nítrico ao tratamento, por meio de emprego de seu precursor L-arginina, por via oral, enriquece as possibilidades de abrangência de tratamento, em uma condição que cada vez mais parece multifatorial em sua patogenia.

- A precocidade do diagnóstico e da instalação do tratamento são importantes, considerando-se o papel do remodelamento vascular e a deterioração cardíaca.

- Medidas gerais têm seu papel nas estratégias de tratamento, na proteção dos pacientes.
- Os recursos cirúrgicos devem ser individualizados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Weir EK, Rubin LJ, Ayres SM. The acute administration of vasodilators in primary pulmonary hypertension: experience from the National Institutes of Health Registry on Primary Pulmonary Hypertension. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:1623-30.
2. Rich S, Brundage BH. High-dose calcium channel-blocking therapy for primary pulmonary hypertension: evidence for long-term reduction in pulmonary arterial pressure and regression in right ventricular hypertrophy. *Circulation* 1987; 76:135-41.
3. Rich S, Kauffman E, Levy PS. The effect of high doses of calcium channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327:76-81.
4. Wanstall JC, Jeffery TK. Recognition and management of pulmonary hypertension. *Drugs* 1998; 56:989-1007.
5. Fuster V, Steele PM, Edwards WD, Gersch BJ, Mcgoon MD, Frye RL. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984; 70:580-87.
6. Frank H, Mlczoch J, Huber k, Schuster E, Gurtner HP, Kneussl M. The effect of anticoagulant therapy in primary and anorectic drug-induced pulmonary hypertension. *Chest* 1997; 112:714-21.
7. Galiè NM. Do we need controlled clinical trials in pulmonary arterial hypertension? *Eur Respir J* 2001; 17:1-3.
8. Campbell WB, Halushka PV. Lipid-derived autacoids. Eicosanoids and platelet-activating factor. In: Hardman JG, Goodman Gilman A, Limbird LE. *Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics* 9th ed. New York: McGraw-Hill, 1996:601-16.
9. Higenbottan T, Wheeldon D, Wells F, Wallwork J. Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin). *Lancet* 1984; 1:1046-47.
10. McLaughlin VV, Genthner DE, Panella MM, Rich S. Reduction in pulmonary vascular resistance with long-term epoprostenol (prostacyclin) therapy in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1998; 338:273-77.
11. D'Alonzo GG, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension: results from a natural prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115:343-49.

12. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996; 334:296-301.
13. Shapiro SM, Oudiz RJ, Cao T. Primary pulmonary hypertension: improved long-term effects and survival with continuous intravenous epoprostenol infusion. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:343-49.
14. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, Brubdage BH, Rubin LJ, Wigley FM, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. *Ann Intern Med* 2001; 132:425-34.
15. Klings ES, Hill NS, Leong MH, Simms RW, Korn JH, Farber HW. Systemic sclerosis-associated pulmonary hypertension: short- and long-term effects of epoprostenol (prostacyclin). *Arthritis Rheum* 1999; 42:2638-45.
16. Hoeper MM, Olschewski H, Ghofrani A, Wilkens H, Winkler J, Bnorst MM, et al. A comparison of the acute hemodynamic effects of inhaled nitric oxide and aerosolized iloprost in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:176-82
17. Olschewski H, Walmrath D, Schermuly R, Ghofrani A, Grimminger F, Seeger W. Aerosolized prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 1996; 124:820-24.
18. Olschewski H, Ghofrani A, Walmrath D, Schermuly R, Temmesfeld-Wollbrück B, Grimminger F, Seeger W. Inhaled prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension secondary to lung fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:600-07.
19. Hoeper MM, Schwarze M, Ehlerding S, Adler-Schuermeier A, Spiekerkötter E, Niedermayer J, et al. Long-term treatment of pulmonary hypertension with aerosolized iloprost, a prostacyclin analogue. *N Engl J Med* 2000; 342:1866-70.
20. Olschewski H, Ghofrani HA, Schmehl T, Winkler J, Wilkens H, Hoeper MM et al. Inhaled iloprost to treat severe pulmonary hypertension. An uncontrolled trial. *Ann Intern Med* 2000;132:435-43.
21. Machherndl S, Kneussl M, Baumgartner H, Schneider B, Petkov V, Schenk P, Lang IM. Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with aerosolized iloprost. *Eur Respir J* 2001, 17:8-13.
22. Gessler T, Schmehl T, Hoeper MM, Rose F, Ghofrani HA, Olschewski H, et al. Ultrasonic versus jet nebulization of iloprost in severe pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2001; 17:14-9.
23. Channick RN, Rubin LJ. New and experimental therapies for pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 2001; 22:539-45.
24. Hamilton G, Saba T, Corris P, Delcroix M, Simonneau G, Sitbon O, et al. Improvement of exercise tolerance due to uniprost in patients with pulmonary arterial hypertension is related to baseline performance (abstract). *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:A540.
25. Simonneau G, Barst RJ, Galiè N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension. A double-blind, randomized, placebo-control trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:800-04.
26. Saji T, Ozawa Y, Ishikita T, Matsuura H, Matsuo N. Short-term hemodynamic effect of a new oral PGI2 analogue, Beraprost, in primary and secondary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1996; 78:244-47.
27. Nagaya N, Uematsu M, Okano Y, Kyotani S, Sakamaki F, Nakanishi F et al. Effect of orally active prostacyclin analogue on survival of outpatients with primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34:1188-92
28. Vizza CD, Sciomer S, Morelli S, Lavallo C, Di Marzio P, Padovani D et al. Long term, treatment of pulmonary arterial hypertension with beraprost, an oral prostacyclin analogue. *Heart* 2001; 86:661-65.
29. Nagaya N, Shimizu Y, Satoh T, Uematsu M, Kyotani S, Sakamaki F, et al. Oral beraprost sodium improves exercise capacity and ventilatory efficiency in patients with primary or thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart* 2002; 87:340-45.
30. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Vizza CD, Kneussl M, Manes A et al. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:1496-502.
31. Yanagisawa M. The endothelin system. A new target for therapeutic intervention. *Circulation* 1994; 89:1320-22.
32. Levin ER. Endothelins. *N Engl J Med* 1995;333:356-63.
33. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost AF, Tapson VF et al. Effects of dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2001; 358:1119-23.
34. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galiè N, Black CM, Keogh A et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346:896-903.
35. Barst RJ, Rich S, Horn EM, McLaughlin VV, Kerstein D, Widlitz AC et al. Efficacy and safety of chronic treatment with oral selective endothelin-A receptor

- blocker sitaxsentan in pulmonary hypertension (PAH), *Circulation* 2000; 102:II-427.
36. Beavo JA. Cyclic nucleotide phosphodiesterases: functional implications of multiple isoforms. *Physiol Rev* 1995;75:725-48.
 37. Ichinose F, Erana-Garcia J, Hromi J, Raveh Y, Jones R, Krim L, et al. Nebulized sildenafil is a selective pulmonary vasodilator in lambs with acute pulmonary hypertension. *Crit Care Med* 2001; 29:1000-05.
 38. Kleinsasser A, Loeckinger A, Hoermann C, Puehringer F, Mutz N, Bartsch G, Lindner KH. Sildenafil modulates hemodynamics and pulmonary gas exchange. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:339-43.
 39. Hoeper MM, Galiè N, Simonneau G, Rubin LJ. New treatment for pulmonary arterial hypertension. *Am Respir Crit Care Med* 2002; 165:1209-16.
 40. Wilkens H, Guth A, König J, Forestier N, Cremers B, Hennen B, et al. Effect of inhaled iloprost plus oral sildenafil in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2001; 104:1218-22.
 41. Ghofrani HA, Wiedermann R, Rose F, Olschewski H, Schermuly RT, Weissman N, et al. Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 2002; 136:515-22.
 42. Glodstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, Rosen RC, Steers WD, Wicker PA. Oral sildenafil in the treatment of erectile function. Sildenafil Study Group. *N Engl J Med* 1998; 338:1397-1404.
 43. Behn D, Potter MJ. Sildenafil-mediated reduction in retinal function in heterozygous mice lacking the β -subunit of phosphodiesterase. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42:523-27.
 44. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327:524-26.
 45. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 1993; 329:2002-12.
 46. Hart CM. Nitric oxide in adult lung disease. *Chest* 1999; 115:1407-17.
 47. Pepke-Zaba J, Higebottan TW, Dinh-Xuan AT. Inhaled nitric oxide as a cause of selective pulmonary vasodilation in pulmonary hypertension. *Lancet* 1991; 338:1173-74.
 48. Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group. Inhaled nitric oxide in full-term and nearly full-term infants with hypoxic respiratory failure. *New Engl J Med* 1997; 336:597-604.
 49. Nagaya N, Uematsu M, Oya H, Sato N, Sakamaki F, Kyotani S et al. Short-term oral administration of L-arginine improves haemodynamics and exercise capacity in patients with precapillary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:887-91.
 50. Klings ES, Farber HW. Current management of primary pulmonary hypertension. *Drugs* 2001; 61:1945-56.
 51. Ribas J, Angrill J, Barberá JA, Garcia-Pagán JC, Roca J, Bosch J, Rodriguez-Roisin R. Isosorbide-5-mononitrate in the treatment of pulmonary hypertension associated with portal hypertension. *Eu Respir J* 1999; 13:210-12.
 52. Niarchos AP, Whitman HH, Goldstein JE. Hemodynamic effects of captopril in pulmonary hypertension of collagen vascular disease. *Am Heart J* 1982; 104:834-38.
 53. Alpert MA, Pressly TA, Mukerji V, Lambert CR, Mukerji B. Short- and long-term hemodynamic effects of captopril in patients with pulmonary hypertension and selected connective tissue disease. *Chest* 1992; 102:1407-12.
 54. Tanaka E, Harigai M, Tanaka M, Kawaguchi Y, Hara M, Kanatani N. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: evaluation of clinical characteristics and response to immunosuppressive treatment. *J Rheumatol* 2002; 29:282-87.
 55. MacNee W. Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1994. 150: 833-852 (part one); 1158-68 (part two).
 56. Sajkov D, Wang T, Frith PA, Bune AJ, Alpers JA and Mcvoy RD. A comparison of two long-acting vasoselective calcium antagonists in pulmonary hypertension secondary to COPD. *Chest* 1997; 111:1866-30.
 57. Leeman M, Lejeune P, Melot C. Reduction in pulmonary hypertension and in airway resistance by enoximone (MDI 17043) in decompensated COPD. *Chest* 1987; 91:662-66.
 58. Nenci GG, Berrettini M, Todisco T. Effects of dipyridamole on the hypoxemic pulmonary hypertension of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 1988; 53:13-9.
 59. Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000; 343:269-80.
 60. Sandoval J, Rothman A, Pulido T. Atrial septoplasty for pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 2001; 22:547-60.
 61. Trulock EP. Lung transplantation for primary pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 2001; 22:583- 93. ■

Medida de prevalência em estudo tipo caso-controle

Prezado Editor

Inicialmente gostaria de felicitá-lo pela melhora expressiva no padrão editorial e de conteúdo da Pulmão RJ. Adicionalmente gostaria de fazer um breve comentário a respeito artigo de Salles e cols sobre efeitos adversos hepáticos com o uso das drogas de 1ª linha no tratamento da tuberculose. ⁽¹⁾ No resumo deste interessante artigo havia uma frase com a qual eu não concordo. Os autores dizem ter realizado um estudo tipo caso-controle para medir a prevalência de efeitos adversos hepáticos as drogas anti-tuberculosas. Este tipo de estudo não é utilizado para medir prevalência. No estudo tipo caso-controle os casos usados podem ser prevalentes ou incidentes, porém devemos usar um estudo transversal, também conhecido com estudo de prevalência, para medir a prevalência. ⁽²⁾

Amir Szklo
Coordenador do Setor de Broncoscopia
Divisão de Fisiologia e Pneumologia
Instituto de Doenças do Tórax
Hospital Universitário Clementino Fraga Filho
Universidade Federal do Rio de Janeiro Referencias

Prezado Editor

Primeiramente gostaria de agradecer a oportunidade de publicação de nosso artigo. Respondendo à questão do Dr. Szklo, gostaria de lembrar que quando a amostra de "casos" e de "controles" é representativa de uma mesma população (como é o nosso caso) é possível estimar taxas relativas à presença de determinada doença tanto no grupo exposto como não exposto. Além disto, também é possível extrair riscos atribuídos a partir dessas estimativas. Portanto, através da seleção dos 2 grupos também foi possível, além de outras análises, avaliar a presença de efeitos adversos hepáticos na população de pacientes que realizou tratamento para tuberculose no HUCFF no período de janeiro de 1994 a dezembro de 1995.

Atenciosamente,
Cristiane Salles

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Salles, CG; Rezende VMC, Conde MB, Muzy de Souza GR, Boechat NL, Kritski AL. Efeitos adversos hepáticos durante o tratamento para tuberculose em hospital geral referência para Aids, RJ, Brasil. Pulmão RJ 2002; 11 (3):138-144.
2. Gordis L. Epidemiology 2000. 2nd ed. Editora Saunders. ■

1-*Características da revista*

A Pulmão RJ, órgão oficial da Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Estado do Rio de Janeiro (SOPTERJ), é uma revista cujo objetivo é a divulgação de trabalhos científicos que contribuam para um melhor entendimento de todos os aspectos referentes às Ciências Pneumológicas. Trata-se de uma publicação trimestral, registrada na base de dados Lilacs da Bireme e na Excerpta Médica, distribuída a todos os sócios da SOPTERJ e da Sociedade Sul-Americana de Broncoscopia, bem como às bibliotecas das Faculdades de Medicina e dos maiores hospitais do país.

2-*Instruções para os autores*

Os manuscritos devem ser encaminhados em disquete, utilizando o editor de texto Word, versão 6.0 ou superior, redigidos em português, datilografados em espaço duplo, com letra de tamanho 12, fonte do tipo Arial, margens de 2,5 cm, marginação completa, numeração desde a primeira página no centro da margem inferior, acompanhado de uma cópia impressa de boa qualidade. Na etiqueta do disquete devem constar o título do manuscrito e o nome do primeiro autor. Manuscritos em outros idiomas somente serão aceitos quando os autores forem estrangeiros ou, se brasileiros, estiverem radicados no exterior. Os trabalhos científicos que se enquadrarem nas características editoriais da revista serão avaliados para publicação por dois revisores, especialistas na área de conhecimento do artigo, que permanecerão anônimos.

3-*Categorias e forma dos manuscritos*

a) *Artigos originais*

Devem descrever uma investigação original em qualquer dos aspectos das Ciências Pneumológicas. Toda abreviatura utilizada no manuscrito deve ser definida no texto na primeira vez em que for empregada, aparecendo entre parênteses em seguida ao termo ou texto que ela abrevia. O artigo original deve apresentar as páginas de título, de resumo e de *abstract*, bem como as tabelas, as figuras e as referências bibliográficas em folhas separadas, com seus conteúdos dispostos como é mostrado a seguir:

- *Página de título*

A página de título, numerada como página 1, deve

conter o título do trabalho (não excedendo 100 caracteres) em português e em inglês, e um título resumido ou *running title* (não excedendo 50 caracteres) somente em português, bem como o nome dos autores e a principal afiliação de cada um. O nome do autor para quem a correspondência deve ser enviada deve estar claramente assinalado e acompanhado do endereço completo, incluindo o código de endereçamento postal (CEP), o telefone (incluindo o código de área), o fax e o endereço eletrônico ou e-mail. Na página de título da cópia impressa, o nome dos autores e as afiliações devem ser omitidos.

- **RESUMO**

Resumo em português, de forma estruturada, com *introdução, métodos, resultados e conclusões*, dividido em quatro parágrafos com cada uma destas informações (Ann Intern Med 1987; 106:598-604), com texto não ultrapassando 250 palavras. Ao final da página listar o máximo de seis descritores ou palavras chaves, não necessariamente iguais às palavras do título, de acordo com o *Medical Subjects Headings - Mesh*.

- **ABSTRACT**

Esta folha deve conter as versões em inglês do resumo do trabalho e dos descritores (*keywords*).

- *Texto do manuscrito*

O texto do manuscrito deve ser disposto, a partir da folha de número 4, na seguinte ordem:

>> Introdução, incluindo o objetivo do trabalho.

>> Material e métodos; incluindo o desenho epidemiológico, as definições, as considerações éticas em trabalhos envolvendo humanos e o tratamento estatístico utilizados.

>> Resultados

>> Discussão

>> Agradecimentos

>> Referência bibliográfica; utilizando as citações em seqüência ou sistema seqüencial. Neste sistema as citações são numeradas na ordem de aparecimento no texto e listadas nesta mesma ordem ao final do manuscrito. O número de cada citação deve aparecer de preferência um pouco acima da linha do texto, entre parênteses, e seu tamanho deve ser um a dois pontos menor que o do texto. As regras para a composição da lista de referências bibliográficas devem seguir o *Estilo Vancouver*, conforme definidas pelo *International*

Committee of Medical Journal Editors (Ann Intern Med 1997; 126:36-47). O formato geral consiste em sobrenome do(s) autor(es) com a primeira letra em maiúsculo, separada das iniciais dos prenomes somente por espaço, e dos autores por vírgula. Quando o número de autores for maior que seis, apenas os seis primeiros devem ser listados, seguidos de et al. Após o nome do autor, ponto; o título do trabalho, ponto; o nome do periódico, com sua abreviatura padronizada internacionalmente e sem destaque tipográfico seguida do ano da publicação, ponto e vírgula; volume, dois pontos; caso seja suplemento ou número, colocar entre parênteses antes dos dois pontos; o número da primeira página e da última, separado por um hífen, omitindo os dígitos duplicados.

Exemplo:

You CH, Lee KY, Chey RY, Menguy R. Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea, bloating and vomiting. *Gastroenterology* 1980; 79: 311-4.

A citação de livro deve incluir: autor (es) [ou editor(es)]. Título. Local da publicação: editora; ano. Número de páginas.

Exemplos:

Livro com autor: Rosner B. *Fundamentals of Biostatistics*. 4a ed. Belmont: Duxbury Press; 1995. 682 p.

Livro com editores: Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor, editores. *The pharmacological basis of therapeutics*. 8a ed. New York: Pergamon; 1990. 1811 p.

Capítulo de livro: Cummings SR, Browner WS, Hulley SB. *Conceiving the Research Question*. In: Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady D, Hearst N, Newman TB. *Designing Clinical Research*. 2a ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p 17-23.

Trabalhos em congressos e conferências (*abstracts*) devem incluir: autor (es) do *abstract*. Título do *abstract* [*abstract*]. In: editores. Título da publicação ou nome da conferência; data do início e fim da conferência; local. Local da publicação: editor; data da publicação. Página. Número do *abstract*.

Exemplos:

Dixon OS, Fiser RT, Derdak S. Effect of high frequency cyclic deformation on human lung fibroblasts [*abstract*]. In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*; 2001 May 18-23; San Francisco, California; 2001. p 471. Abstract A471.

b) Revisões, atualizações

Serão realizadas a convite do Conselho Editorial.

Revisões ou atualizações enviadas também poderão ser consideradas para publicação. O manuscrito deve ter no máximo 30 páginas, 4 figuras ou gráficos e 90 referências. A formatação da folha de título e da folha de referências bibliográficas deve seguir o modelo do Artigo Original. Não é necessário resumo.

c) Relato de casos

Relatos de casos devem conter o máximo de 5 páginas, 3 ilustrações, 4 autores e 10 referências. A formatação da folha de título e da folha de referências bibliográficas deve seguir o modelo do Artigo Original. O Resumo em português e em folha separada deve ser em parágrafo único, com texto não ultrapassando 150 palavras, com o máximo de seis descritores ou palavras chaves (de acordo com o *Mesh*) ao final da página. O *Abstract*, em folha separada, deve conter as versões em inglês do resumo e dos descritores (*keywords*)

4-Cartas à redação

Serão consideradas cartas comentando ou criticando matéria publicada anteriormente no Pulmão RJ ou algum tema relacionado às Ciências Pneumológicas que seja de interesse, a critério do Conselho Editorial. A carta deve conter até 3 páginas e o número máximo de 5 referências.

5-Tabelas e figuras

Devem ser em preto e branco. A numeração, em número arábico, e as legendas, devem ser datilografadas ao pé de cada ilustração. Nas fotografias, o título do trabalho e o nome do primeiro autor devem constar no verso. As fotografias digitalizadas devem ter no mínimo 300 dpi de resolução e a extensão TIF.

Os trabalhos devem ser acompanhados de uma carta assinada por todos os autores transferindo os direitos autorais do manuscrito para Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Estado do Rio de Janeiro (SOPTERJ) e assinalando de forma clara a categoria do manuscrito (exemplo: artigo original ou artigo de revisão, etc).

Os manuscritos devem ser encaminhados para:

Prof. Marcus B. Conde

Divisão de Tisiologia e Pneumologia - IDT - Hospital Universitário Clementino Fraga Filho
Av. Brigadeiro Trompowski, s/nº, 4º andar, Unidade de Pesquisa em Tuberculose - Ilha do Fundão - CEP: 21941-590 - Rio de Janeiro, RJ - Brasil. Fone: (21) 2562-2426.

PULMÃO RJ

A S S I N A T U R A A N U A L

Indexada na base de dados do
Lilacs-Bireme e Excerpta Medica

Órgão oficial da Sociedade de Pneumologia e Tisiologia
do Estado do Rio de Janeiro (SOPTERJ).

FICHA DE ASSINATURA

CÓDIGO:

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 SOPTERJ, no valor correspondente à assinatura anual de Pulmão RJ, para:
Rua da Lapa, 120/grupos 301 e 302 - Centro - 20021-180 - Rio de Janeiro - RJ.

ASSINATURA ANUAL
Periodicidade Trimestral

4 exemplares

R\$ 30,00

PULMÃO RJ

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

Registrada na base de
dados Lilacs da Bireme
e na Excerpta Médica

Atualize seus conhecimentos
através de artigos científicos
originais e revisões

Envie seu artigo para que
possamos avaliá-lo

Faça já sua assinatura anual!
Informações pelo telefone
(21) 3852-3677



II Simpósio de Atualização em



SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE-RJ
& JOHNS HOPKINS UNIVERSITY

14 E 15 DE ABRIL DE 2003



COMISSÃO ORGANIZADORA

DRA. BETINA DUROVNI - SMS-RJ/HUCFF-UFRJ
DR. RICHARD CHAISSON - JHU - USA
RITA MENDES FERREIRA - SMS-RJ
DRA. SOLANGE C. CAVALCANTE - SMS-RJ / IPEC-FIOCRUZ

COMISSÃO CIENTÍFICA

DR. AFRÂNIO KRITSKI - HUCFF-UFRJ
DRA. BETINA DUROVNI - SMS-RJ/HUCFF-UFRJ
DRA. ELIZABETH SOARES - SMS-RJ
DRA. LIA SELIG - SES-RJ
DR. MARCUS B. CONDE - HUCFF-UFRJ
DRA. MARGARETH DALCOMO - CRPHF-FNS-MS
DR. RICHARD CHAISSON - JHU
DRA. SOLANGE C. CAVALCANTE - SMS-RJ/IPEC-FIOCRUZ

REALIZAÇÃO

SMS-RJ - SUPERINTENDÊNCIA DE SAÚDE COLETIVA -
COORDENAÇÃO DE PROGRAMAS DE DOENÇAS
TRANSMISSÍVEIS
JOHNS HOPKINS UNIVERSITY

PATROCÍNIO

FOGARTY INTERNATIONAL CENTER
NIH
USAID

APOIO

ÁREA TÉCNICA DE PNEUMOLOGIA SANITÁRIA / MS
SOCIEDADE DE TISIOLOGIA E PNEUMOLOGIA DO RIO
DE JANEIRO - SOPTERJ
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

PROGRAMA

DIA 14 DE ABRIL - SEGUNDA FEIRA
PRÉ-CONFERÊNCIA: ABORDAGEM DO
PACIENTE COM TUBERCULOSE PARA
ENFERMEIROS E TÉCNICOS DE ENFERMAGEM
DIANE POPE - JHU, FABIANA BARBOSA DE ASSUNÇÃO DE SOUZA -
UNIRIO, JAQUELINE RODRIGUES DE OLIVEIRA - SMS-RJ / IDT-
UFRJ, KARLA ALWOOD - JHU E LINDA WATKINSON - JHU

ABERTURA

SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DA
TUBERCULOSE NO MUNDO
DR. RICHARD CHAISSON - JHU

CO-INFECÇÃO TB/HIV NO BRASIL
DR. MARCO ANTONIO VITÓRIA - CN/DST-AIDS

APLICABILIDADE DOS MÉTODOS
DIAGNÓSTICOS
DR. MARCUS B. CONDE - HUCFF-UFRJ

DIA 15 DE ABRIL - TERÇA-FEIRA
TRATAMENTO DA TUBERCULOSE EM
SITUAÇÕES ESPECIAIS
DR. TIMOTHY STERLING - JHU

TUBERCULOSE MULTIRRESISTENTE
DRA. MARGARETH DALCOMO - CRPHF FNS-MS

DOTS NO MUNICÍPIO DO RIO DE JANEIRO
DRA. SOLANGE CESAR CAVALCANTE - SMS-RJ / IPEC-FIOCRUZ

IMUNIDADE À TUBERCULOSE
DRA. SUSAN DORMAN - JHU

QUIMIOPROFILAXIA DA TUBERCULOSE
DRA. ELSA VILLARINO - CENTERS FOR DISEASE CONTROL

BIOSSEGURANÇA EM TUBERCULOSE
DR. AFRÂNIO KRITSKI - HUCFF-UFRJ

TUBERCULOSE NA INFÂNCIA
PROF. CLEMAX COUTO SANT'ANNA - IPPMG-UFRJ

TUBERCULOSE E INFECÇÃO PELO HIV
DR. RICHARD CHAISSON - JHU

DISCUSSÃO

ENCERRAMENTO

INFORMAÇÕES & INSCRIÇÕES:

REGENCY CONGRESSOS & EVENTOS
TELEFONES: (21)2553.6628 E 2551.4012
E-MAIL: libero@infolink.com.br

RIO



PREFEITURA

SAÚDE

A ASSOCIAÇÃO CERTA
NO TRATAMENTO
DA ASMA

EXIGE

CONTROLE
DA ASMA

SEGURANÇA
DO PACIENTE

ESCOLHA DO
INALADOR

SERETIDE®

XINAFOATO DE SALMETEROL / PROPIONATO DE FLUTICASONA SIMPLIFICA O TRATAMENTO DA ASMA

ESCOLHA
O INALADOR.
ESCOLHA
A MELHOR
DOSE.

NOVO
SERETIDE® SPRAY
XINAFOATO DE SALMETEROL / PROPIONATO DE FLUTICASONA



25/50 µg 25/125 µg 25/250 µg

2 INALAÇÕES
X AO DIA

DISKUS



50/100 µg 50/250 µg 50/500 µg

1 INALAÇÃO
X AO DIA

FLEXIBILIDADE TERAPÊUTICA COM
LIBERDADE DE ESCOLHA DO
INALADOR E DA DOSAGEM MAIS
ADEQUADA PARA CADA TIPO DE
PACIENTE.

SERETIDE® - Xinafoato de salmeterol / Propionato de fluticasona - **Apresentações:** SERETIDE é apresentado em dois inaladores distintos: SERETIDE DISKUS e SERETIDE SPRAY sem CFC. SERETIDE DISKUS é apresentado na forma de pó, acondicionado em um dispositivo plástico em forma de disco, contendo um strip com 60 doses. Possui as seguintes apresentações: 50/100 µg; 50/250 µg; 50/500 µg. **Composição:** Cada dose contém: SERETIDE DISKUS 50/100 xinafoato de salmeterol 72,5 µg (equivalente a 50 µg de salmeterol); propionato de fluticasona 100 µg. SERETIDE DISKUS 50/250 xinafoato de salmeterol 72,5 µg (equivalente a 50 µg de salmeterol); propionato de fluticasona 250 µg. SERETIDE DISKUS 50/500 xinafoato de salmeterol 72,5 µg (equivalente a 50 µg de salmeterol); propionato de fluticasona 500 µg. **Excipiente:** Lactose qsp 1 dose. SERETIDE SPRAY sem CFC é um aerossol para inalação, consistindo de uma suspensão de salmeterol e propionato de fluticasona no propelente HFA134a (sem CFC). A suspensão está contida em um recipiente de liga de alumínio lacrado com uma válvula medidora, contendo 120 doses. Possui as seguintes apresentações: 25/50 µg; 25/125 µg; 25/250 µg. **Composição:** Cada dose contém: SERETIDE SPRAY 25/50 xinafoato de salmeterol 36,3 µg (equivalente a 25 µg de salmeterol); propionato de fluticasona 50 µg; propelente HFA134a qsp 75 µg. SERETIDE SPRAY 25/125 xinafoato de salmeterol 36,3 µg (equivalente a 25 µg de salmeterol); propionato de fluticasona 125 µg; propelente HFA134a qsp 75 µg. SERETIDE SPRAY 25/250 xinafoato de salmeterol 36,3 µg (equivalente a 25 µg de salmeterol); propionato de fluticasona 250 µg; propelente HFA134a qsp 75 µg. **Indicações:** SERETIDE® está indicado no tratamento das doenças obstrutivas reversíveis do trato respiratório, incluindo asma, em adultos e crianças. **Doses recomendadas:** Adultos e adolescentes acima de 12 anos: SERETIDE DISKUS: Uma inalação de 50/100, 50/250 ou 50/500 µg de salmeterol/propionato de fluticasona, duas vezes ao dia. SERETIDE SPRAY sem CFC: Duas inalações de 25/50, 25/125 ou 25/250 µg de salmeterol/propionato de fluticasona, duas vezes ao dia. SERETIDE DISKUS: Uma inalação de 50/100 µg de salmeterol/propionato de fluticasona, duas vezes ao dia. **Contra-Indicações:** O uso de SERETIDE® é contra-indicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer componente da fórmula. O controle das doenças obstrutivas reversíveis das vias respiratórias deve ser acompanhado de um programa continuado e a resposta do paciente deve ser monitorada clinicamente pelos testes de função pulmonar. **Precauções:** SERETIDE® não deve ser usado no alívio dos sintomas agudos. Nesta circunstância deve ser utilizado um broncodilatador de rápida ação (salbutamol, por exemplo). Os pacientes devem ser avisados para manter sua medicação de alívio sempre disponível. Quando a dose usual de SERETIDE® torna-se ineficaz no controle das doenças obstrutivas reversíveis das vias respiratórias, o paciente deve ser reavaliado pelo médico e, caso seja necessário, a administração sistêmica de esteróides e/ou antibióticos, em casos de infecção, deve ser efetuada. O tratamento com SERETIDE® não deve ser suspenso abruptamente. Como toda e qualquer medicação que contenha corticosteróides, SERETIDE® deve ser administrado com cautela a pacientes portadores de tuberculose pulmonar ou quiescente, e também a pacientes portadores de tireotoxicose. Efeitos sistêmicos podem ocorrer com quaisquer corticosteróides inalatórios, especialmente quando altas doses são prescritas por longos períodos. Estes efeitos são menos prováveis de ocorrer do que com corticosteróides orais. Alguns efeitos sistêmicos prováveis incluem supressão adrenal, retardo no crescimento de crianças e de adolescentes, diminuição na densidade óssea, catarata e glaucoma. **Reações adversas:** Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis, tais como: irritação na garganta, candidíase (sapinho) na boca e na garganta e palpitações. **Superdosagem:** Não existem relatos de superdosagem com o uso de SERETIDE®. Os sintomas de superdosagem para o salmeterol são tremor, enxaqueca e taquicardia. A inalação de propionato de fluticasona em doses muito acima daquelas recomendadas pode levar a supressão temporária da função adrenal. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

gsk
GlaxoSmithKline

Construindo a história do tratamento da asma

Estrada dos Bandeirantes, 8464 - Jacarepaguá
Rio de Janeiro - RJ - CEP 22783-110
www.gsk.com.br
www.respirando.com.br

Linha Respiratória
Construindo a história do tratamento da asma

Serviço de
Informação
Médica
SIM
0800 253388