

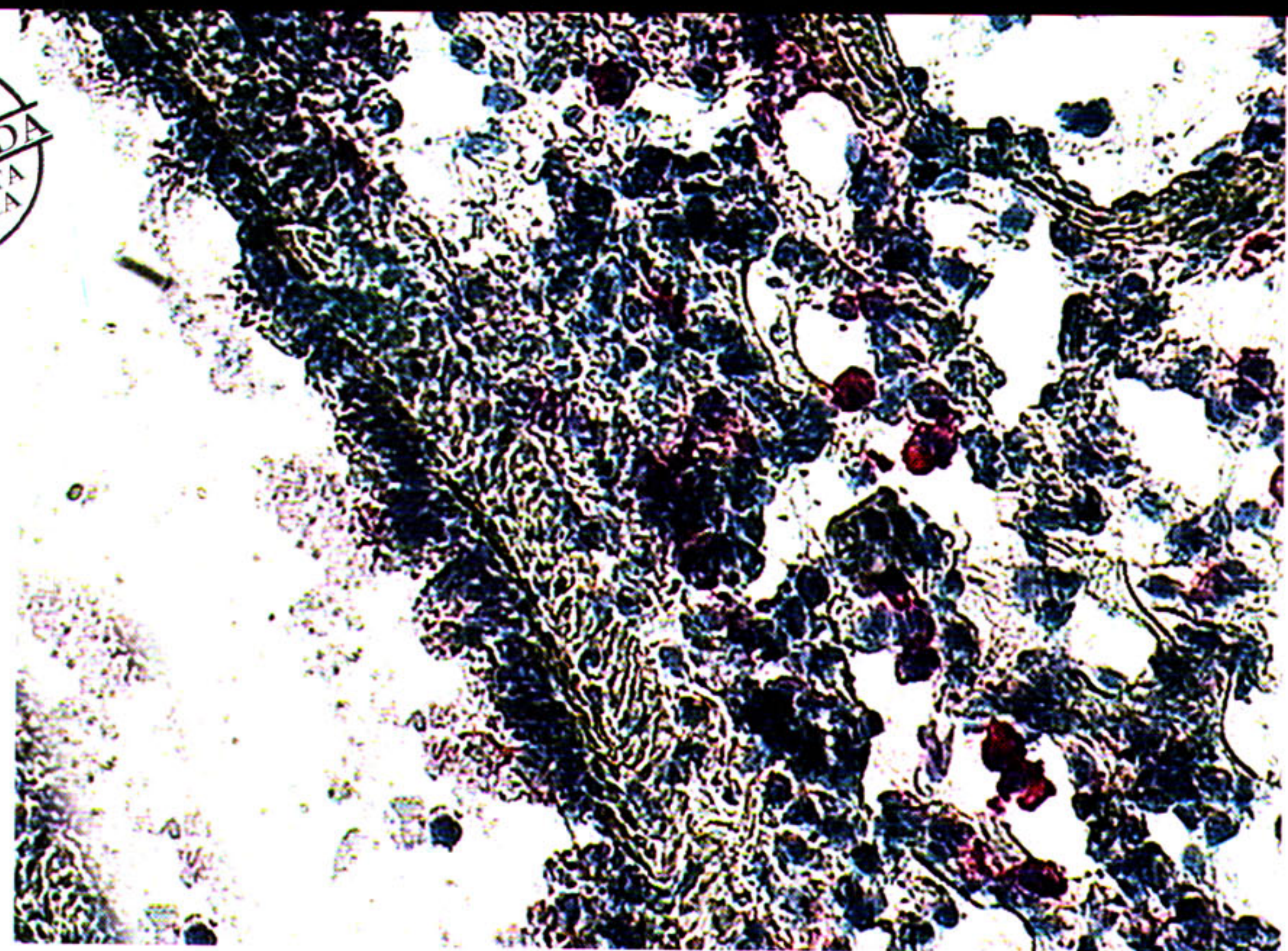
PULMÃO RJ

ISSN 1415-4315



Publicação Oficial da Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Estado do Rio de Janeiro | Volume 12 | Número 01 | Jan Fev Mar | 2003

LILACS
BIREME
INDEXADA
EXCERPTA
MEDICA



Originals

Interferons de tipo I (type-I IFNs) e infecção micobacteriana
Boéchat N

Fatores de risco associados à tuberculose pulmonar paucibacilar em
pacientes atendidos em centros de saúde da cidade do Rio de Janeiro, Brasil
Kritski AL e cols.

Rendimento diagnóstico da broncofibroscopia no diagnóstico
do câncer de pulmão. Análise de 84 exames
Duarte RLM e cols.

Cavidades pulmonares neoplásicas: aspectos radiológicos
Martins CAV e cols.

IMPRESSO

Tequini[®]

gatifloxacina 400 mg Oral/IV

**Resistência bacteriana em baixa
Pacientes com alta**

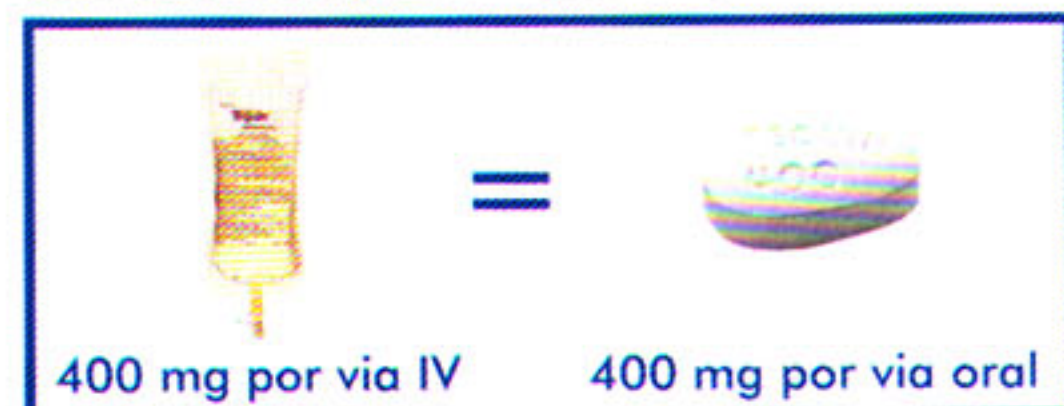


A fluorquinolona C8-metóxi contra infecções respiratórias adquiridas na comunidade (ITR's).

Posologia simplificada

EBABC	PAC	Sinusite Aguda
400mg uma vez ao dia 7 a 10 dias	400mg uma vez ao dia 7 a 14 dias	400mg uma vez ao dia 10 dias

Fácil transição da administração IV para oral



**Implacável com os patógenos
Gentil com os pacientes**



SUMÁRIO

Opinião	03
<i>Nelson Spector</i>	
Original	05
Interferons de tipo I (type-I IFNs) e infecção micobacteriana.	
<i>Néio Boéchat</i>	
Original	10
Fatores de risco associados à tuberculose pulmonar paucibacilar em pacientes atendidos em centros de saúde da cidade do Rio de Janeiro, Brasil.	
<i>Afrânio L. Kritski, Fernanda C. Queiroz Mello, Clara Eliane Nascimento Barreto, Maracy Marques Pereira, Yolanda Bravin, Guida Vasconcelos e Leila S. Fonseca</i>	
Original	17
Rendimento diagnóstico da broncofibroscopia no diagnóstico do câncer de pulmão. Análise de 84 exames.	
<i>Ricardo Luiz de Menezes Duarte, Amir Szklo, Marcos Eduardo Machado Paschoal</i>	
Original	24
Cavidades pulmonares neoplásicas: aspectos radiológicos.	
<i>César Augusto do Valle Martins, Cláudio Mallet Zarur</i>	
Atualização	30
Pneumonia Asiática ou SRAG, síndrome respiratória aguda grave.	
<i>Neio Boéchat e José Roberto Lapa e Silva</i>	
Atualização	36
Alterações na biodisponibilidade de fármacos substratos do CYP3A4: um fator de risco no uso da rifampicina, chás e sucos de frutas.	
<i>Gram KRS, Neves CSM, Loredó C., Kritski A, Gonçalves JCS</i>	
Revisão	47
Posição prona na síndrome do desconforto respiratório agudo.	
<i>Maria Cristina Ebole de Santana, Walter A. Zin, Patricia R. M. Rocco</i>	
Instruções editoriais	58

E X P E D I E N T E**Diretoria da SOPTERJ****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) 8115-3614

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)

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:** Corte de pulmão de camundongo, células em vermelho coradas com anticorpo contra CD11C, que reconhece células dendríticas.

Pós-Graduação *stricto sensu* e produção científica: duas faces da mesma moeda

Nelson Spector

Chefe do Departamento de Clínica Médica
da Universidade Federal do Rio de Janeiro
e-mail: spector@ufrj.br

A pós-graduação *stricto sensu* desenvolveu-se no país a partir de dezembro de 1965, quando a Comissão de Ensino Superior do Ministério de Educação e Cultura (MEC) apresentou o notável Parecer 977/65, que ficou conhecido como "Parecer Sucupira" em homenagem ao seu relator, o Prof. Newton Sucupira. Eram seus pares naquela comissão, educadores de renome nacional como Anísio Teixeira e Rubens Maciel, este um emérito professor de Clínica Médica de Porto Alegre.

No parecer, a pós-graduação foi definida como instrumento fundamental "para que a universidade deixe de ser instituição apenas formadora de profissionais e se transforme em centro criador de ciência e de cultura." Mais ainda, a esta nova feição da universidade brasileira foi atribuído um papel estratégico na geração de quadros e do saber "necessários ao desenvolvimento nacional em todos os setores".

Parece ser um consenso nos meios educacionais brasileiros que os maiores acertos realizados neste setor no país ocorreram na área de pós-graduação. A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes) construiu, ao longo das três décadas de sua existência, um arcabouço jurídico e técnico capaz de legitimar e viabilizar o funcionamento de uma avaliação continuada do desempenho dos programas de pós-graduação no país. A avaliação é dividida por áreas de conhecimento, e efetuada por comissões de docentes, que reúnem-se anualmente para apreciar os relatórios enviados a Brasília pelos programas.

Devido ao grande número de programas, a Medicina foi dividida em três comissões: Medicina I (programas clínicos), Medicina III (programas cirúrgicos) e Medicina II (uma composição variada que inclui

patologia, pediatria, radiologia e psiquiatria). Os programas de Medicina pertencem à Grande Área da Saúde, que inclui os programas de odontologia, enfermagem, farmácia, educação física e saúde coletiva. Por determinação da Capes, toda a Grande Área deve compartilhar critérios idênticos de avaliação, o que cria algumas dificuldades.

Estes critérios foram aperfeiçoados ao longo dos anos e se assentam em indicadores objetivos de qualidade, dentre os quais, destaca-se a capacidade de produção científica dos docentes e alunos do programa de pós-graduação. Afinal, a produção científica é a expressão derradeira da atividade criadora de que falava o Parecer Sucupira e tornou-se, há pelo menos quatro décadas, a moeda forte no meio acadêmico internacional. Portanto, embora a avaliação dos programas detenha-se em um amplo conjunto de indicadores de desempenho, a produção científica é o elemento-síntese que determina a nota final do programa.

Seria inexecutável e perigoso que as comissões tentassem avaliar cada artigo publicado por cada programa, atribuindo notas a eles. O melhor indicador objetivo da influência de um artigo é o número de citações que recebe. Entretanto, como a avaliação é anual, também não é possível avaliar a taxa de citações de cada artigo publicado. A solução encontrada foi a de utilizar o fator de impacto dos periódicos em que os docentes publicaram seus artigos como um indicador sub-rogado da qualidade dos artigos publicados. Este fator de impacto é publicado pelo *Institute for Scientific Information (ISI)* em um relatório anual intitulado *Journal Citation Report (Relatório de Citações dos Periódicos,*

JCR). O fator de impacto de um periódico é a taxa média de citações obtida pelos artigos publicados nesse periódico no biênio anterior. O programa de pós-graduação ganha pontos se tem parte substancial de sua produção publicada em periódicos com elevado fator de impacto.

A experiência de pós-graduação *stricto sensu* consiste em um treinamento individualizado, durante o qual, um pesquisador experimentado e ativo acolhe em parceria um jovem aluno motivado a trabalhar e aprender. Todo o processo investigativo deve ser pautado no exame metuculoso das exigências materiais e metodológicas e na implementação tenaz do projeto traçado. Para concorrer com alguma chance às parcas fontes de financiamento à pesquisa e ainda, para enfrentar com sucesso a dispepsia dos revisores de periódicos científicos, o projeto tem que ser executado

e apresentado com rigor de forma, de método e de cálculo. Não há lugar para amadorismo ou improviso. Por outro lado, projetos feitos de acordo com estas premissas serão quase sempre publicados.

O decantado sucesso da pós-graduação brasileira talvez se deva ao uso de um instrumento elementar, embora estranho à cultura da educação pública e de resto da administração pública no país: premiação e penalização com base em avaliações objetivas de desempenho. Sem dúvida, o sistema nacional de pós-graduação apresenta hoje acentuadas distorções decorrentes da iniquidade do acesso a recursos de financiamento à pesquisa e à fixação docente nas diferentes regiões brasileiras. Mas para o jovem que se inicia na carreira docente, é essencial compreender que o seu sucesso, e o da sua instituição, serão julgados em boa parte pela sua produtividade científica. ■

Interferons de tipo I (type-I IFNs) e infecção micobacteriana*

Interferon type I and mycobacterial infection

Néio Boéchat.

RESUMO

Introdução: após a infecção por *Mycobacterium tuberculosis*, a grande maioria dos adultos controlam a proliferação micobacteriana intracelular. Diversos fatores (idade, estresse, desnutrição, alcoolismo, infecções intercorrentes e câncer) têm sido correlacionados com a reativação da tuberculose. Durante as infecções virais, o IFN- α/β é produzido em grande quantidade. **Métodos:** estudo do efeito da estimulação direta dos macrófagos humanos pelo IFN- α sobre a multiplicação micobacteriana intracelular *in vitro*. **Resultados:** o pré-tratamento dos monócitos/macrófagos humanos com o IFN- α , aumentou de modo significativo o crescimento micobacteriano intracelular. **Conclusão:** nossos resultados são compatíveis com a idéia de que o aumento da produção do IFN- α , poderia contribuir para a reativação da tuberculose latente nos pacientes portadores de infecções virais agudas ou crônicas.

SUMMARY

Introduction: following infection with *Mycobacterium tuberculosis*, most adults are able to control mycobacterial proliferation. In a minority of individuals, a variety of factors (aging, stress, malnutrition, alcoholism, intercurrent infections, and cancer), can subsequently blunt this acquired resistance, resulting in the development of overt disease. IFN- α/β are copiously produced during viral infections. **Methods:** we evaluated the effect of IFN- α/β on mycobacterial growth in human macrophages *in vitro*. **Results:** after pretreatment of human monocytes with IFN- α striking loss of mycobacteriostatic activity of these cells was observed. **Conclusion:** these results are compatible with the possibility that the secretion of IFN- α/β could directly promote mycobacterial growth in patients harboring these organisms.

Descritores: *mycobacterium; macrófagos; interferon de tipo I; tuberculose.*

Keywords: *mycobacterium; macrophages; type I interferon; tuberculosis.*

*Os resultados aqui apresentados integram parte da tese de doutoramento: Boéchat, N. (2003) *Etude de l'interaction mycobacterie-macrophage*, 246 p. Th: Sciences: Paris 7, Bichat-Claude Bernard.

Lab. Multidisciplinar de Pesquisa - HUCFF UFRJ, Unid. de Pesquisa em Tuberculose e Divisão de Pneumologia e Tisiologia - IDT UFRJ
Endereço para correspondência: Néio Boéchat - Laboratório Multidisciplinar de Pesquisa Hospital Universitário Clementino Fraga Filho - Av. Brigadeiro Trompowski, s/n.º, Ilha do Fundão, Rio de Janeiro, RJ. Tel./fax: 00 55 21 25622669. E-mail: nbocchat@hucff.ufrj.br
 Artigo recebido para publicação no dia 05/06/03 e aceito no dia 02/07/03, após revisão.

Introdução

Os interferons (IFNs) fazem parte de uma família de glicoproteínas que são reconhecidamente capazes de interferir com a replicação viral. A denominação "interferons" reflete claramente esta propriedade. Estas citocinas são divididas em duas categorias, os interferons de tipo I e II, que têm estruturas, origens e funções diversas. O IFN tipo II é também conhecido como interferon gama (IFN- γ). Ele é produzido principalmente pelos linfócitos T_H1 ativados, pelas células citotóxicas CD8+, pelos macrófagos e células *natural killer* (NK).

O IFN- γ é capaz de modular a resposta imunitária adaptativa. O termo "interferons de tipo I" refere-se a um grupo heterogêneo de moléculas codificadas por diferentes genes, que apresentam funções diversas, ainda que similares e compartilham um receptor comum: o receptor dos IFN do tipo I ou IFNIR (1). Estas moléculas consistem em uma família de IFN- α (cerca de 12 nos murinos e 23 no homem), um IFN- β , um IFN- σ , um IFN- ω e um IFN- τ . Os IFN do tipo I são produzidos de maneira inespecífica, algumas horas após uma infecção viral.

Outros micro-organismos, como as bactérias intracelulares e certos tipos de moléculas (alguns ácidos nucleicos e oligonucleotídeos sintéticos, double-strand-RNA fúngicos e produtos bacterianos diversos como os lipopolisacarídeos) são igualmente capazes de induzir a produção de IFN- α/β . As propriedades dos IFN- σ , IFN- ω e IFN- τ são atualmente muito pouco conhecidas (2).

Os diferentes IFN- α humanos apresentam uma homologia de suas seqüências peptídicas da ordem de 80-95% e da ordem de 30% com o IFN- β . As seqüências proximais em relação ao TATA box (região prevista como promotora do gene) são muito similares entre estes diferentes genes. Estas seqüências proximais são também essenciais para a expressão destes genes (1).

O significado biológico da existência dos numerosos genes IFN- α humanos é ainda completamente desconhecido. Os IFNs do tipo I agem através da ligação à seu receptor específico (IFNIR) localizado na membrana de diferentes tipos celulares, o que pode resultar na ativação da transcrição de numerosos genes. As vias de sinalização intra-celulares utilizadas por este receptor são similares àquelas que são utilizadas por muitas outras citocinas. A análise das seqüências dos genes induzidos pelo IFN- α/β revelou a existência de uma seqüência consenso ($^A/C$ NGAAANNGAAACT) presente na região 5'. Este elemento, denominado *IFN-stimulated response element* (ISRE), se encontra na região promotora dos genes induzidos pelo IFN e é indispensável à indução destes genes em resposta aos IFNs. Esta claramente

demonstrado que a presença de um ISRE na posição 5' de um gene é uma condição suficiente para tornar a expressão deste gene "indutível" pelos IFNs (3).

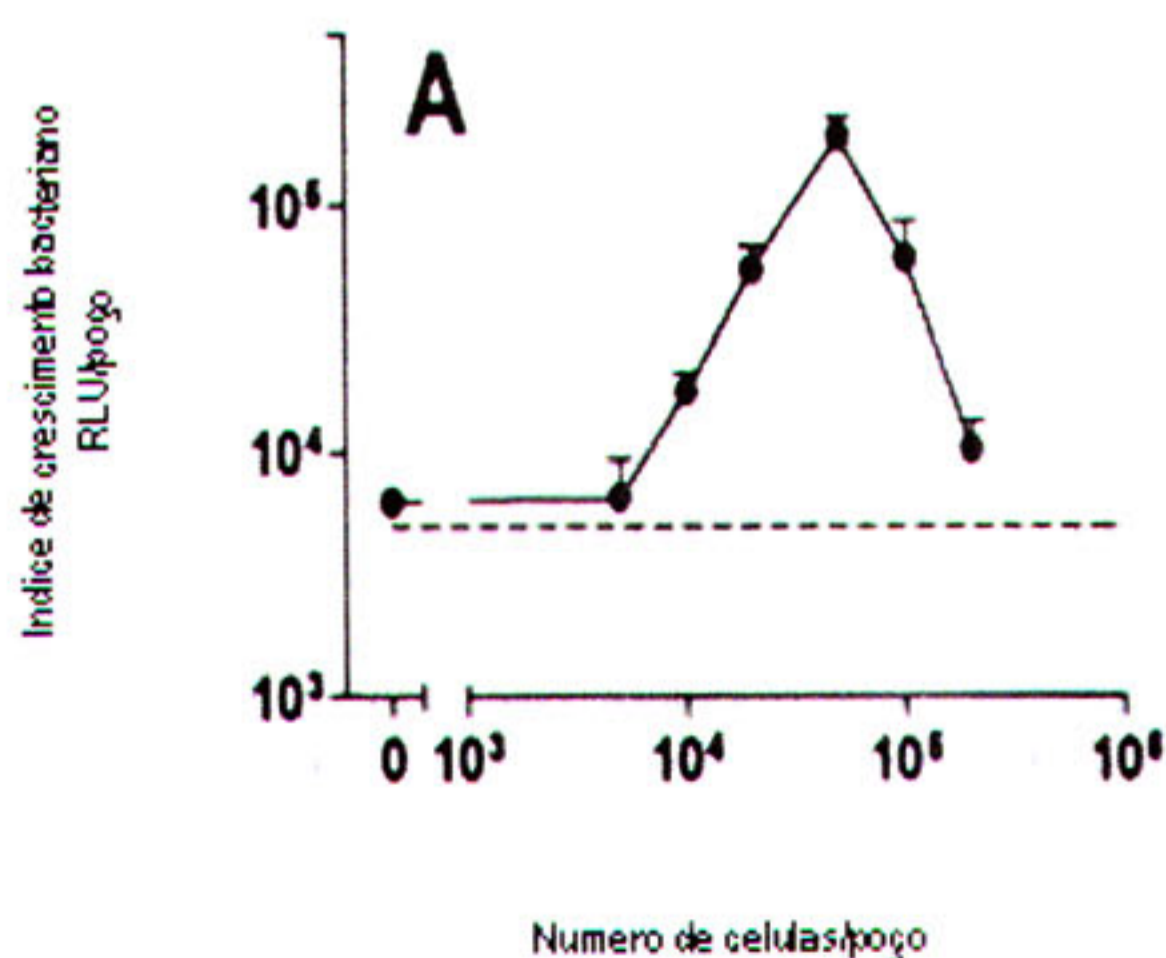
Quase todas as células do organismo são capazes de produzir IFN- α/β e deve ser lembrado que os macrófagos são considerados como uma das fontes celulares mais importantes, de IFN- α/β . Mesmo os macrófagos "em repouso" exprimem constitucionalmente pequenas quantidades de IFN- α/β (4). Todavia, até recentemente a identidade das principais células periféricas produtoras de IFN- α/β no homem ou nos murinos era completamente desconhecida.

Em 1999, Siegal e associados purificaram, a partir do sangue humano, células produtoras de IFN (*interferon producing cells IPCs*) capazes de produzir (após infecção) até 200 vezes mais IFN- α/β que todas as outras células do sangue periférico.

Os camundongos transgênicos deficientes em IFN de tipo I (*IFNIR*^{-/-}) são extremamente vulneráveis às diversas infecções virais. Entretanto são capazes de resistir normalmente às infecções causadas por diferentes bactérias intracelulares, tais como *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium tuberculosis* e *Leishmania major* (5,6).

Recentemente foi demonstrado que a instilação intra-nasal de IFN- α/β favorece a multiplicação micobacteriana intracelular nos pulmões de camundongos infectados experimentalmente com *M.*

Figura 1 - Efeito do número de células sobre o crescimento intracelular de *M. bovis* BCG. Macrófagos cultivados 3 dias em diferentes condições de densidade celular, isto é em presença de diferente número de células por poço de cultura, conforme indicado, e infectados. Sete dias após a infecção foram mensurados os índices de crescimento micobacteriano (relative light units, RLU) expressando o número de micobactérias intracelulares viáveis. \pm



tuberculosis (7). No estudo, a maior virulência de um isolado clínico de *M. tuberculosis* foi relacionada com uma produção exacerbada de IFN- α/β e com ausência de uma resposta do tipo T_H1. Neste contexto, é importante lembrar que o IFN- α/β é capaz de modular negativamente a produção de IFN- γ a partir da inibição direta da produção da interleucina 12 (IL-12) (8). Embora esta ação inibitória possa explicar o efeito deletério do IFN- α/β no controle da infecção micobacteriana, os possíveis efeitos diretos do IFN- α/β nos macrófagos não haviam sido precedentemente analisados. Aqui apresentamos os resultados da estimulação direta dos macrófagos humanos pelo IFN- α sobre a multiplicação bacteriana intracelular, em um modelo de infecção micobacteriana experimental *in vitro*.

Materiais e Métodos

Purificação e cultura de monócitos humanos

Os monócitos humanos (PBMC) foram isolados por densidade de centrifugação em Ficoll [Pharmacia, Upsalla, Sweden] a partir do sangue total de doadores saudáveis diluído 1/1 com *Iscove's modified Dulbecco's medium* IMDM [Sigma, St. Louis Mo.]. A viabilidade foi verificada inicialmente pela utilização do Trypan blue. Os monócitos com pureza e viabilidade superiores a 90% foram diretamente colocados em cultivo ou congelados a -80°C (em 10% DMSO).

Os monócitos foram ressuspensos em meio completo IMDM suplementado com 2mM L-glutamina, 200 U/ml de penicilina G, 1 ug/ml kanamicina e 20% de soro humano AB. A seguir estas células foram cultivadas em placas de 96 poços, fundo plano (2.10⁵/poço) em um volume final de 200ul/poço. As células foram mantidas a 37°C, 95% ar ambiente, 5% CO₂ durante três dias antes da infecção.

Para testar o efeito do IFN- α sobre a atividade micobacteriostática dos macrófagos em cultura, foram utilizadas diferentes concentrações de IFN- α (0,0005 a 10 ng). Na maioria dos casos as culturas foram pré-tratadas com IFN- α/β , três dias antes da infecção como previamente descrito (9).

Infecção dos monócitos/macrófagos.

Os monócitos/macrófagos foram cultivados por 3 dias e a seguir infectados como previamente descrito por Boéchat e col. (10), 2001. Em resumo: o meio foi removido e 25 ul da suspensão de micobactérias (*M. bovis* BCG) foram adicionados (e.g, 5.10⁴ micobactérias/poço), seguida pela adição de meio completo (175ul) suficiente para completar o volume final de 200ul/poço. A viabilidade das micobactérias foi analisada utilizando-

se live/died *BacLight viability stain* [Molecular Probes, Eugene OR].

Determinação do crescimento micobacteriano intracelular

A quantificação do número de micobactérias viáveis no interior dos monócitos/macrófagos, nos diferentes tempos do estudo (1, 4, 7 e 10 dias), foi realizada através da determinação do número de unidades formadoras de colônia CFU e/ou através da mensuração do índice de crescimento RLU (*relative light units*) apresentados por uma cepa de *M. bovis* BCG geneticamente modificada, capaz de exprimir o gene *luc-1* que codifica a luciferase, (10,11).

Resultados

Efeitos do IFN- α sobre a multiplicação micobacteriana no interior dos monócitos/macrófagos humanos

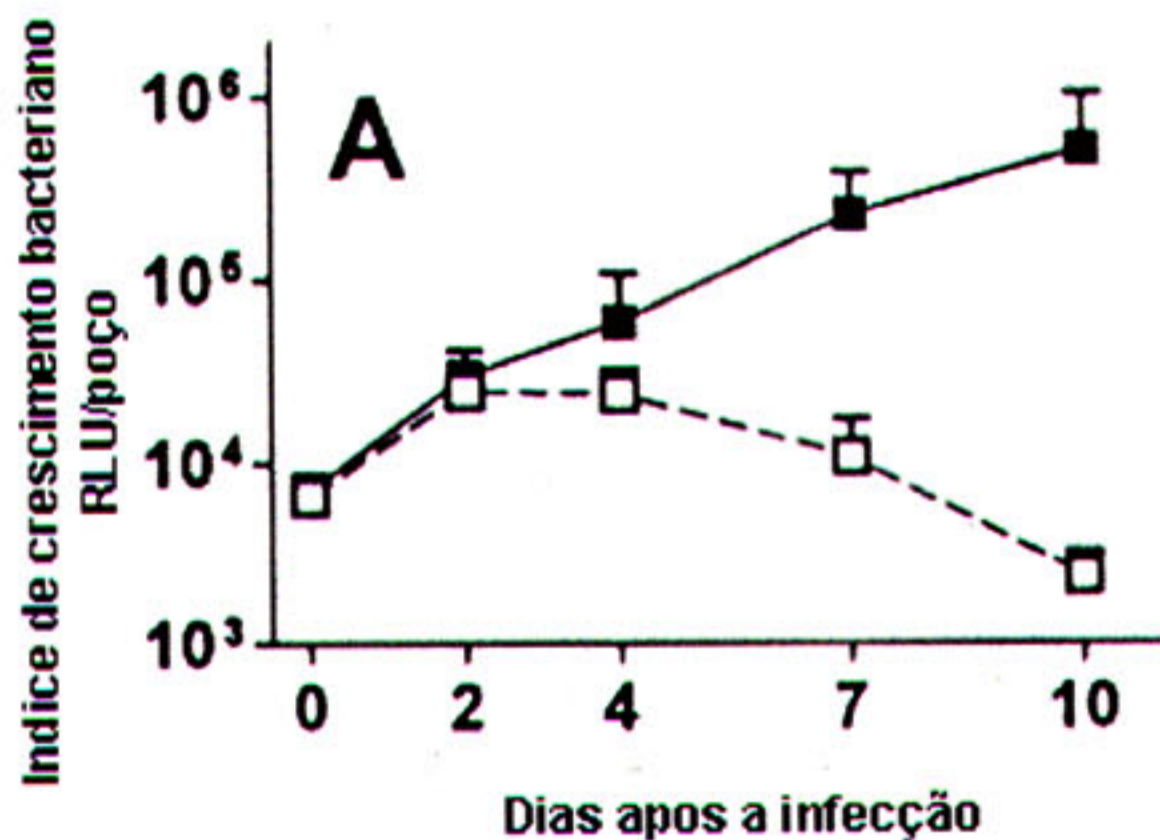
Quando as micobactérias foram cultivadas na ausência de macrófagos, o crescimento micobacteriano foi mínimo ou nulo (Fig.1). Quando os monócitos foram pré-tratados com IFN- α por 3 dias e a seguir sonicados antes da infecção, o crescimento micobacteriano foi semelhante ao crescimento observado na condição em que as micobactérias foram cultivadas na ausência de monócitos/macrófagos.

Estes achados mostram que o crescimento micobacteriano progressivo foi estritamente dependente da presença de monócitos viáveis e previamente tratados pelo IFN- α , e que a liberação de fatores pelas células mortas não estimulou o crescimento micobacteriano extracelular (dados não mostrados). O pré-tratamento (3 dias antes da infecção) dos monócitos/macrófagos humanos com o IFN- α , aumentou de modo significativo o crescimento micobacteriano intracelular. (Fig.2).

Discussão

Nos mostramos recentemente que a densidade das culturas de monócitos/macrófagos humanos influencia fortemente a atividade micobacteriostática destas células (12). Assim os monócitos/macrófagos humanos cultivados em condições de densidade elevada apresentam uma importante atividade anti-micobacteriana, enquanto estas mesmas células cultivadas em condições de baixa densidade exibem uma marcante permissividade ao crescimento micobacteriano. Os resultados aqui apresentados mostram que o pré-tratamento dos macrófagos humanos, cultivados em condições nas quais são

Figura 2 - Efeito do pré-tratamento dos macrófagos humanos com o IFN- α sobre o crescimento intracelular de *M. bovis* BCG. Monócitos foram cultivados (2×10^5 células/poço) em presença de 3000 U de IFN- α recombinante humano/ml (■) ou em presença unicamente do meio de cultura (□) por 3 dias e a seguir foram infectados com *M. bovis* BCG. Nos tempos indicados, os índices de crescimento micobacteriano foram mensurados. Os resultados expressam as médias \pm SD para 12 experimentos independentes utilizando monócitos de 12 diferentes indivíduos. O índice de crescimento micobacteriano (relative light units, RLU) dos monócitos não tratados e pré-tratados com IFN- α foi significativamente diferente nos dias 4, 7, e 10 ($p < 0,01$).



habitualmente capazes de controlar a replicação intracelular de *M. bovis* BCG, induz um efeito deletério significativo sobre a atividade micobacteriostática destas células.

O IFN- α é reconhecido como capaz de exercer uma miríade de efeitos não só sobre a diferenciação mas, igualmente sobre a função dos macrófagos.

Na tuberculose humana, admite-se que a evolução do estado de infecção latente para uma forma clinicamente aparente de tuberculose pode ocorrer em função de uma desregulação da resposta imunitária. De fato, as imunodeficiências adquiridas (como a infecção pelo HIV) ou primárias, o uso de imunodepressores, o alcoolismo, a desnutrição, o câncer e as infecções intercorrentes. A infecção pelos vírus do HIV tipos 1 e 2 estão associadas à tuberculose de reativação (13). Perturbações da resposta imunitária foram descritas durante o curso de diferentes infecções virais, como o sarampo. Numerosos relatos clínicos descreveram a associação entre o tratamento de várias condições clínicas pelo IFN- α/β e o diagnóstico de tuberculose e outras doenças micobacterianas.

Os resultados aqui apresentados são compatíveis com a possibilidade de que uma ação dependente da secreção de IFN- α possa promover diretamente a multiplicação micobacteriana nos pacientes portadores

da infecção tuberculosa clinicamente silenciosa (tuberculose latente). Esta claramente demonstrado, que as infecções virais constituem um estímulo potente para a produção e liberação do IFN- α (2). Desta forma, os resultados aqui apresentados são igualmente compatíveis com a idéia de que o grande aumento da produção do IFN- α , observado durante algumas infecções virais, poderia contribuir para uma maior vulnerabilidade dos pacientes portadores de certas infecções virais agudas ou crônicas para o desenvolvimento de formas clinicamente aparentes de tuberculose. Todavia, o papel exato do IFN- α nestas condições clínicas permanece amplamente desconhecido e novos estudos são necessários com o intuito de melhor compreender a influência do aumento da produção do IFN- α sobre a multiplicação micobacteriana *in vivo*.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Le Page C, Genin P, Baines MG, Hiscott J. Interferon activation and innate immunity. *Rev Immunogenet* 2000;2: 374-386.
2. Bogdan C. The function of type I interferons in antimicrobial immunity. *Curr Opin Immunol* 2000;12: 419-424.
3. Kadowaki N, Liu YJ. Natural type I interferon-producing cells as a link between innate and adaptive immunity. *Hum Immunol* 2002;63: 1126-1132.
4. Belardelli F, Gresser I. The neglected role of type I interferon in the T-cell response: implications for its clinical use. *Immunol Today* 1996;17: 369-372.
5. Muller U, Steinhoff U, Reis LF, Hemmi S, Pavlovic J, Zinkernagel RM, Aguet M. Functional role of type I and type II interferons in antiviral defense. *Science* 1994;264: 1918-1921.
6. Van den Broek MF, Muller U, Huang S, Zinkernagel RM, Aguet M. Immune defence in mice lacking type I and/or type II interferon receptors. *Immunol Rev* 1995;148: 5-18.
7. Manca C, Tsenova L, Bergtold A, Freeman S, Tovey M, Musser JM, Barry CE, Freedman, VH, Kaplan G. Virulence of a Mycobacterium tuberculosis clinical isolate in mice is determined by failure to induce Th1 type immunity and is associated with induction of IFN-alpha/beta. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98: 5752-5757.
8. Cousens LP, Peterson R, Hsu S, Dorner A, Altman JD, Ahmed R, Biron CA. Two roads diverged: interferon alpha/beta- and interleukin 12-mediated pathways in promoting T cell interferon gamma responses during viral infection. *J Exp Med* 1999;189: 1315-1328.
9. Bouchonnet F, Boéchat N, Bonay M, Hance AJ. Alpha/beta

- interferon impairs the ability of human macrophages to control growth of *Mycobacterium bovis* BCG. *Infect Immun* 2002;70: 3020-3025.
10. Bonay M, Bouchonnet F, Pelicic V, Lagier B, Grandsaigne M, Lecossier D, Grodet A, Vokurka M, Gicquel B, Hance AJ. Effect of stimulation of human macrophages on intracellular survival of *Mycobacterium bovis* Bacillus Calmette-Guerin. Evaluation with a mycobacterial reporter strain. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159: 1629-1637.
 11. Boéchat N, Bouchonnet F, Bonay M, Grodet A, Pelicic V, Gicquel B, and Hance AJ. Culture at high density improves the ability of human macrophages to control mycobacterial growth. *J Immunol* 2001;166: 6203-6211.
 12. Boéchat, N. (2003) Etude de l'interaction mycobacterie-macrophage, 246 p. Th : Sciences : Paris 7, Bichat-Claude Bernard.
 13. Seng R, Gustafson P, Gomes VF, Vieira CS, Rabna P, Larsen O, Larouze B, Norberg R, Lisse IM, Samb B. Community study of the relative impact of HIV-1 and HIV-2 on intrathoracic tuberculosis. *Aids* 2002;16: 1059-1066.
 14. Fugier-Vivier I, Servet-Delprat C, Rivaller P, Rissoan MC, Liu YJ, Roubourdin-Combe C. Measles virus suppresses cell-mediated immunity by interfering with the survival and functions of dendritic and T cells. *J Exp Med* 1997;186: 813-823.
 15. Philippot, V., Yassir, F., Balme, B., and Perrot, H. (1996) [*Mycobacterium avium*-intracellulare subcutaneous abscess after injections of interferon alpha in a patient treated for lymphoma]. *Ann Dermatol Venereol* 123: 103-105.
 16. Philippot V, Yassir F, Balme B, Perrot H. [*Mycobacterium avium*-intracellulare subcutaneous abscess after injections of interferon alpha in a patient treated for lymphoma]. *Ann Dermatol Venereol* 1996;123: 103-105. ■
-

Fatores de risco associados à tuberculose pulmonar paucibacilar em pacientes atendidos em centros de saúde da cidade do Rio de Janeiro, Brasil

Risk factors for pulmonary tuberculosis among negative sputum smear patients attended in community health centers in Rio de Janeiro, Brasil

Afrânio L. Kritski¹; Fernanda C. Queiroz Mello¹; Clara Eliane Nascimento Barreto²; Maracy Marques Pereira²; Yolanda Bravin²; Guida Vasconcelos³ e Leila S. Fonseca¹.

RESUMO

Objetivo: identificar fatores de risco associados à ocorrência de tuberculose pulmonar (TBP) paucibacilar. **Métodos:** estudo transversal avaliando o resultado dos exames bacteriológicos de pacientes suspeitos de TBP atendidos em onze Centros Municipais de Saúde (CMS) na cidade do Rio de Janeiro, Brasil. **Resultados:** entre 1º de julho e 31 de Dezembro de 1996 foram entrevistados 423 pacientes com diagnóstico clínico-radiológico de TBP ativa. Noventa e quatro por cento (397/423) forneceram pelo menos duas amostras de escarro espontâneo para análise. A cultura foi positiva para *Mycobacterium tuberculosis* em 84% (333/397), com baciloscopia positiva em 64% (213/333) e baciloscopia negativa em 36% (121/333). Não se observou associação entre lesão pulmonar paucibacilar e gênero, vacinação com BCG, tempo de sintomas respiratórios, admissão prévia em prisão ou em asilos nos últimos 24 meses, comportamento sexual, uso de droga injetável, tratamento anti-TB no passado, contato com paciente tuberculoso pulmonar bacilífero nos últimos 12 meses, condições de moradia e residir em determinada área programática. Entretanto, a lesão pulmonar paucibacilar esteve associada significativamente a escolaridade superior a 4 anos (1,87; 0,98-3,55; p=0,05), admissão prévia em hospital nos últimos 24 meses (2,53; 1,39-4,60; p=0,001) e sorologia positiva para infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) (4,48; 1,74-11,81; p=0,006). **Conclusão:** tuberculose pulmonar paucibacilar deve ser considerada um problema em centros urbanos com elevada co-infecção TB e HIV, onde a cultura para micobactéria e a testagem anti-HIV devem ser disponibilizados para os pacientes com tais características.

SUMMARY

Objective: to identify risk factors for negative sputum acid-fast bacilli smear among pulmonary tuberculosis (PTB) patients in CHC. **Methods:** cross sectional study, performed through bacteriological evaluation of smear negative/culture positive PTB cases attended in eleven Community Health Centers (CHC) in Rio de Janeiro City, Brazil. **Results:** from July 1st to December 31st, 1996, 423 patients with active PTB were interviewed and 397 had their spontaneous sputum evaluated. Afterwards 333 patients presented positive culture results for *Mycobacterium tuberculosis* and among them 121 (36.2%) were smear negative. The agreement results (*kappa value*) between the first and the second sputa for smear acid-fast bacilli was moderate (0.49) but for culture was fair (0.31). No statistically significant association were identified among smear negative/culture positive results and the following variables: gender, BCG vaccination, length of respiratory symptoms, previous admission at jails or at shelters in the previous 24 months, sexual behavior, intravenous drug use, anti-TB treatment in the past, contact with infectious PTB patients in the previous 12 months, living conditions and Planning City Areas residence. Nevertheless, smear negative/culture positive PTB were observed as associated to schooling higher than 4 years (1.87; 0.98-3.55; p=0.05), previous admission at hospitals in the preceding 24 months (2.53; 1.39-4.60; p=0.001) and, seropositivity for human immunodeficiency virus (HIV) (4.48; 1.74-11.81; p=0.006). **Conclusion:** Smear negative PTB should be considered a significant clinical problem, particularly in settings affected by dual HIV/TB epidemic. A wider availability of TB culture facilities should be pursued as well HIV testing for PTB suspect smear negative. So, to improve TB control in developing countries is urgently needed to update guidelines by both TB Control Program and AIDS Control Program.

Descritores: tuberculose; diagnóstico; baciloscopia.

Keywords: tuberculosis; diagnosis; acid-fast bacilli.

Introdução

A tuberculose (TB) é a segunda causa de mortalidade entre as doenças infecciosas no mundo, sendo responsável por quase dois milhões de mortes anualmente⁽¹⁾. O principal objetivo dos programas de controle da TB é identificar de modo mais precoce possível os casos de tuberculose pulmonar (TBP) e prover tratamento adequado. Apenas recentemente o papel crítico do diagnóstico da TBP tem sido revalorizado. Isto porque o retardo no seu diagnóstico permite o aumento da transmissão do bacilo da TB na comunidade, aumenta a morbidade/letalidade e as chances de seqüelas graves, especialmente em indivíduos portadores de outras co-morbidades.

A baciloscopia do escarro é o principal método diagnóstico da TB pulmonar em locais com pouca infraestrutura. É recomendado que pelo menos duas amostras de escarro espontâneo devem ser realizadas em todo paciente sob suspeita de TB pulmonar, no intuito de se obter uma sensibilidade diagnóstica de 50 a 60%. Recentemente tem sido relatado uma menor sensibilidade da baciloscopia em pacientes infectados pelo HIV⁽²⁻⁵⁾. A detecção e manuseio do paciente com baciloscopia positiva é a principal ferramenta no controle da TB na comunidade. Entretanto, com o uso de tipagem molecular tem sido possível demonstrar que mesmo os pacientes com baciloscopia negativa/cultura positiva são responsáveis por 17 a 20% da transmissão da TB em determinada região, principalmente em grandes centros urbanos com elevada taxa de tuberculose associada a outras co-morbidades, como a infecção pelo HIV⁽⁶⁾. Recentemente, estudos realizados em países africanos de elevada prevalência de infecção pelo HIV, a ocorrência de TB pulmonar paucibacilar tem sido associada à menor sobrevida mesmo em pacientes submetidos ao tratamento supervisionado (DOTS).⁽⁷⁾

O objetivo deste estudo foi avaliar os fatores de risco associados à TB pulmonar paucibacilar em pacientes que iniciaram o tratamento específico em 11 Centros Municipais de Saúde (CMS), na cidade do Rio de Janeiro, Brasil, onde a incidência de TB foi de 120/100 000 em 1997, o dobro da média nacional de 54.7/100.000.⁽⁸⁾

Pacientes e Métodos

Estudo realizado dentro dos limites do Rio de Janeiro, um município com 5,6 milhões de habitantes no ano de 1996. O Programa de Controle da Tuberculose da cidade do Rio de Janeiro consiste em 28 CMS, 48 hospitais gerais, 2 hospitais especializados no tratamento da TB e duas prisões que atendem casos de TB. Estas Unidades de Saúde estão localizadas em 10 áreas programáticas (AP) que estão distribuídas por toda cidade.

Desenho do estudo

Estudo transversal que incluiu todos os pacientes atendidos em 11 CMS das AP-1, AP-2, AP-3 e AP-5, no período de 1 de julho a 31 de dezembro de 1996, com 15 anos de idade ou mais, que iniciaram o tratamento anti-TB há 15 dias ou menos antes do momento da inclusão no estudo e tiveram diagnóstico bacteriológico através de cultura positiva para micobactéria de pelo menos uma amostra de escarro analisada. Pacientes com diagnóstico de probabilidade e sem confirmação bacteriológica foram excluídos da análise.

Coleta e análise de dados

Os dados clínicos e demográficos foram coletados de todos os pacientes através de um formulário padronizado, que incluiu também história de tratamento prévio anti-TB e contato com paciente portador de TB pulmonar bacilífero. A vacinação pelo BCG foi avaliada pela presença ou ausência de cicatriz. Após consentimento por escrito, sangue foi coletado para testagem anti-HIV e duas amostras de escarro espontâneo para avaliação micobacteriológica no Laboratório Estadual de Referência Noel Nutels. Os testes sorológicos utilizaram técnica de ELISA (Organon Teknica, Boxtel, the Netherlands) e foram considerados positivos após confirmação pelo *Western blot* (DuPont, Wilmington, DE, USA). No exame baciloscópico, foi realizada técnica de *Ziehl-Neelsen method* como descrito no Manual de Bacteriologia da Tuberculose.⁽¹⁰⁾ Amostras respiratórias foram processadas pelo método de NaOH-N-acetil-L-cysteine e a inoculadas em meio de cultura de Löwenstein-Jensen⁽¹¹⁾. A identificação da espécie de *M. tuberculosis* foi obtida

1. Unidade de Pesquisa em Tuberculose, Instituto de Doenças do Tórax do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil.

2. Laboratório Estadual Noel Nutels, Secretária de Saúde do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil.

3. Secretaria de Saúde do Município do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil.

Auxílio financeiro CNPq, Faperj, Pronex-TB.

Endereço para correspondência: Dr L. S. Fonseca, Instituto de Microbiologia, UFRJ, Centro de Ciências da Saúde, Bloco I, Ilha do Fundão, 21.941-590, Rio de Janeiro, Brasil. Tel: +55 21 260-4193, Fax +55 21 560-8344. E-mail: lsfonseca@micro.ufrj.br

Artigo recebido para publicação no dia 05/05/2003 e aceito no dia 25/06/2003, após revisão.

pelos testes bioquímicos e enzimáticos⁽¹²⁾.

O protocolo de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Rio de Janeiro e da Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro.

Métodos estatísticos

Os dados foram digitados e analisados num banco de dados que usou o programa FoxPro (version 2.6, Microsoft Corporation, Redmond, Washington) software. A análise estatística foi realizada através do programa Epi-6.04b. Utilizou-se o teste de McNemar para as variáveis categóricas; o teste "Student's t" e "Wilcoxon" para análise de variáveis contínuas com distribuição normal e não paramétricas, respectivamente. A avaliação de concordância entre os exames bacteriológicos utilizou o teste Kappa. Análise univariada e "odds ratios" (OR) com intervalo de confiança de 95% foram calculados para avaliar a associação entre a ocorrência de TB pulmonar paucibacilar e os dados coletados.

Resultados

Características sócio-demográficas e clínicas da TB pulmonar

Durante o período de estudo, 859 indivíduos iniciaram o tratamento anti-TB, dos quais 57% (490/859) foram entrevistados. As razões para a não inclusão no estudo foram o local de residência do paciente diferente da área programática onde o diagnóstico fora realizado (295 casos), uso de medicação anti-TB por período superior a 15 dias (26 casos) ou recusa em participar do estudo (48 casos). Não houve diferença significativa entre o gênero, idade, taxa de retratamento, área de moradia dentro da área programática entre aqueles que participaram e não participaram do estudo (dados não mostrados).

Noventa e quatro por cento (397/423) dos pacientes foram notificados como casos de TB pulmonar, iniciaram tratamento anti-TB e forneceram duas amostras de escarro por expectoração espontânea para análise. Na primeira amostra, a baciloscopia foi positiva em 46% (183/397) dos pacientes e a cultura para micobactéria foi positiva em 73% (289/397). No segundo exame, a baciloscopia foi positiva em mais 37 pacientes e a cultura em mais 44 pacientes, aumentando o rendimento da baciloscopia para 55% (220/397) e o da cultura para 84% (333/397), respectivamente. Quatro pacientes (1%) não foram incluídos na análise em decorrência do crescimento de micobactéria não tuberculosa (dois casos com baciloscopia negativa).

Na avaliação de 333 pacientes, pois são 289 positivos na primeira cultura e 44 na segunda com

cultura positiva, observou-se uma idade mediana de 36 anos e uma relação entre homem/mulher de 2,2 (229/105). O tratamento anti-TB no passado foi referido por 53 (15,8%) pacientes, e contato prévio com paciente bacilífero por 218 (65,2%). Entre os 298 pacientes com resultado do teste anti-HIV, 26 (8,7%) deles estavam infectados pelo HIV. Baciloscopia negativa e cultura positiva foi identificada em 121 (36,2%) pacientes.

A presença de concordância entre os resultados bacteriológicos obtidos na primeira e segunda amostra de escarro, foi avaliada pelo teste de McNemar tanto para a baciloscopia ($p=0,505$) ($p=0,505$) e quanto para a cultura ($p=0,042$) (tabelas 1 e 2). ($p<0,05$) O grau de concordância foi avaliado pelo teste kappa, sendo moderado para a baciloscopia (0,49) e baixo para a cultura (0,31). Não se observou associação significativa entre o exame de escarro com resultado de baciloscopia negativo/cultura positivo e as seguintes variáveis: gênero, vacinação com BCG, tempo de sintomas respiratórios, admissão prévia em prisão ou em asilos nos últimos 24 meses, comportamento sexual, uso de droga injetável, tratamento anti-TB no passado, contato com paciente tuberculoso pulmonar bacilífero nos últimos 12 meses, condições de moradia e residir em determinada área programática (tabela III). Entretanto, o resultado de escarro com baciloscopia negativa/cultura positiva esteve associado significativamente a escolaridade superior a 4 anos (1,87; 0,98-3,55; $p=0,05$), admissão prévia em hospital nos últimos 24 meses (2,53; 1,39-4,60;

Tabela 1 - Resultados bacteriológicos (baciloscopia) da primeira e segunda amostra.

Baciloscopia Segunda amostra	Baciloscopia Primeira amostra	
	Positiva	Negativa
Positiva	102	37
Negativa	44	137
Total	146	174

Obs.: incluídos somente os dados dos casos com duas coletas para baciloscopia.

Teste McNemar ($p=0,505$)

*Kappa: concordância entre os resultados negativos e positivos: 0,49.

Tabela 2 - Resultados bacteriológicos (cultura) da primeira e segunda amostra.

Cultura para micobactéria Segunda amostra	Cultura para micobactéria Primeira amostra	
	Positiva	Negativa
Positiva	177	44
Negativa	26	31
Total	203	75

Obs.: incluídos somente os dados dos casos com duas coletas para cultura. Excluídas as amostras contaminadas no cultivo.

Teste McNemar $p=0,042$

*Kappa: concordância entre os resultados negativos e positivos: 0,30.

Tabela 3 - Distribuição dos dados sócio-demográficos, TB prévia, tempo de sintomas, contato prévio com TB ativa, admissão em abrigos, prisão e hospitais de acordo com o resultado bacteriológico dos pacientes atendidos em 11 CMS, na cidade do Rio de Janeiro.

Características	BAAR-/ cultura+ n=121 n (%)	BAAR+/ cultura+ n=213 n (%)	IC 95%	P valor	Total n = 334 n (%)
Gênero					
Homem	84 (69%)	145 (68%)	1.05 (0.63-1.76)	0.943	229 (69%)
Mulher	37 (31%)	68 (32%)			105 (49%)
Idade (anos)					
<20	42 (35%)	77 (36%)			119 (36%)
20-30	36 (30%)	57 (27%)	-	0.613	93 (28%)
31-40	30 (25%)	42 (20%)			72 (22%)
41-50	10 (8%)	25 (12%)			35 (10%)
> 50	4 (3%)	11 (5%)			15 (4%)
Maior de 4 anos de escolaridade					
Sim	26 (21%)	28 (13%)	1.87 (0.98-3.55)	0.005	23 (7%)
Não	78 (64%)	157 (74%)			212 (63%)
Cicatriz de BCG+					
Presente	32 (26%)	62 (29%)	0.86 (0.50-1.49)	0.666	94 (28%)
Ausente	73 (60%)	122 (57%)			195 (58%)
Tratamento anti-TB no passado+					
Sim	20 (16%)	33 (15%)	1.13 (0.58-2.20)	0.819	53 (16%)
Não	75 (62%)	140 (66%)			225 (67%)
Tosse < 4 semanas					
Sim	24 (20%)	37 (17%)	1.27 (0.68-2.37)	0.518	61 (18%)
Não	75 (62%)	147 (69%)			222 (66%)
Contato recente com TB pulmonary bacilífero					
Sim	83 (69%)	135 (63%)	1.59 (0.84-3.01)	0.168	218 (65%)
Não	19 (16%)	49 (23%)			68 (20%)
Admissão em prisão nos últimos 24 meses					
Sim	6 (5%)	13 (6%)	0.82 (0.27-2.40)	0.878	
Não	99 (82%)	175 (82%)			
Admissão em hospital nos últimos 24 meses					
Sim	35 (29%)	31 (15%)	2.53 (1.39-4.60)	0.001	66 (20%)
Não	70 (58%)	157 (74%)			227 (68%)
Admission em abrigo nos últimos 24 meses					
Sim	3 (2%)	3 (1%)	1.80 (0.28-1.42)	0.670	5 (1%)
Não	102 (84%)	184 (86%)			137 (41%)

* χ^2 test para tendência; + informação não estava disponível em alguns pacientes; BAAR: baciloscopia.

$p=0,001$) e, sorologia positiva para infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) (4,48; 1,74-11,81; $p=0,006$) (tabela 3 e 4).

Discussão

Mesmo antes da epidemia da AIDS, o impacto da TB em países em desenvolvimento era alarmante. Nas últimas décadas, a principal razão para a falência dos programas de controle de TB tem sido a sua inabilidade em detectar o suficiente número de casos de TB pulmonar diminuindo portanto a transmissão do bacilo da TB na comunidade e, mais importante ainda, a sua incapacidade de curar aqueles pacientes diagnosticados.

Uma rede de laboratórios de TB com elevado controle de qualidade é um dos requisitos mínimos para se iniciar um processo de reorganização dos serviços para um melhor controle da TB. Além disso, os dados laboratoriais devem também ser analisados dentro de um contexto clínico e não apenas meramente laboratorial, principalmente nos grandes centros urbanos aonde mudanças da cadeia da transmissão da tuberculose surgem de modo rápido e anárquico, seja em favelas, hospitais, prisões ou albergues, como nunca ocorrera no passado. Nos países da América latina são escassos os dados sobre a proporção de pacientes com TB pulmonar paucibacilar e sua associação com a infecção pelo HIV.

No presente estudo, somente 6% dos pacientes com TB pulmonar não apresentaram expectoração espontânea. Tais dados diferem sobremaneira daqueles observados nas fichas de notificação dos casos de TB pulmonar na cidade do Rio de Janeiro, aonde esta proporção chega a 26%. Harries e cols., realizaram uma avaliação do número de escarro espontâneo examinados por paciente em 40 hospitais no Malawi⁽⁵⁾. Eles demonstraram que cerca de 10% dos pacientes com TB pulmonar não apresentam expectoração espontânea⁽¹⁴⁾.

A sensibilidade da baciloscopia de 55% em duas amostras de escarro observada neste estudo é similar ao relatado por outros autores, em sua maioria eles referem uma sensibilidade de 22% a 67%^(2,3,5,13,14,15). Do mesmo modo, o acréscimo no diagnóstico da TB pulmonar com a análise da segunda amostra de escarro descrito na literatura de 4%-15% foi similar ao encontrado em nossa série^(3,14).

Ao analisarmos as duas amostras de escarro, a concordância dos exames baciloscópicos foi moderada e da cultura foi menor. Tais resultados sugerem que a cultura na segunda amostra de escarro proporcionou um acréscimo significativo no rendimento diagnóstico, principalmente para pacientes com TB pulmonar paucibacilar.

Recentemente, Walker e cols. utilizando uma análise de custo-efetividade, enfatizaram que, em países em desenvolvimento, o uso de duas amostras de escarro é o suficiente para o diagnóstico da TB pulmonar.⁽³⁾ Estes mesmos autores mencionam que o uso de cultura para micobactéria deveria ser analisado dentro do contexto clínico-epidemiológico.

Como descrito em outras séries⁽¹⁶⁾, neste estudo houve um elevado valor preditivo positivo da baciloscopia positiva para o diagnóstico final de afecção pelo *Mycobacterium tuberculosis*.

Na última década, tem sido relatado um aumento na notificação de pacientes com TB pulmonar na forma paucibacilar, principalmente em grandes centros urbanos. Os fatores mais freqüentemente associados a este aumento são: a) diminuição da imunidade do hospedeiro e por conseguinte uma apresentação atípica da TB pulmonar com menor riqueza bacilar nas amostras clínicas; b) dificuldade de excluir outras enfermidades relacionadas à infecção pelo HIV quando o diagnóstico da TB pulmonar se apresenta na forma paucibacilar; e, c) aumento dos resultados falso-negativos da baciloscopia de amostras respiratórias em razão da má qualidade dos procedimentos laboratoriais e/ou da má coleta de amostras clínicas e posterior transporte ao laboratório.

Este estudo avalia tais aspectos entre os pacientes com cultura positiva para micobactéria. A análise dos dados confirmou que a ocorrência de TB pulmonar paucibacilar (baciloscopia negativa/cultura positiva) ocorreu significativamente de modo mais freqüente entre os pacientes infectados pelo HIV, como referido em outras séries^(2,3,4,5). Os fatores de risco adicionais à ocorrência de TB pulmonar paucibacilar como a admissão prévia em hospitais, escolaridade maior de 4 anos estão usualmente associados aos pacientes infectados pelo HIV.

Na América Latina, a baixa sensibilidade da baciloscopia em pacientes com TB pulmonar já fora relatada em hospitais gerais, em pacientes usualmente na fase AIDS⁽¹⁷⁾. Os dados similares observados neste estudo em pacientes atendidos nos CMS, em sua maioria na fase pré-AIDS sugerem fortemente que, torna-se necessário expandir a testagem anti-HIV entre os pacientes sob suspeita de TB pulmonar, principalmente aqueles na forma paucibacilar, além do que tem sido realizado⁽⁹⁾. Esta conduta permitirá, entre os casos de TB atendidos nos CMS, diagnosticar mais aqueles infectados pelo HIV que poderão fazer uso dos esquemas anti-retrovirais bem como ter seus contatos avaliados tanto do ponto de vista da TB como da infecção pelo HIV.

Tabela 4 - Distribuição dos comportamentos de risco para infecção pelo HIV, infecção pelo HIV, características do local de residência de acordo com o resultado bacteriológico dos pacientes atendidos em 11 CMS, na cidade do Rio de Janeiro.

Características	BAAR-/ cultura+ n = 121 n (%)	BAAR+/ cultura+ n = 213 n (%)	IC 95%	P valor	Total n = 334 n (%)
Homossexual/Bissexual					
Sim	6 (7%)	11 (5%)	1.04 (0.33-3.17)	0.8530	17 (5%)
Não	89 (92%)	170 (80%)			259 (77%)
Uso de drogas injetáveis					
Sim	3 (2%)	5 (2%)	1.08 (0.20-5.30)	1.000	8 (2%)
Não	102 (84%)	183 (86%)			285 (85%)
Infecção pelo HIV					
Sim	18 (15%)	8 (4%)	4.48 (1.74-11.81)	0.006	26 (8%)
Não	91 (75%)	181 (85%)			272 (81%)
Condições de moradia+					
Casa / d	65 (54%)	137 (64%)	0.96 (0.55-1.69)	0.998	202 (60%)
Apartamento	30 (25%)	61 (29%)			91 (27%)
Centro Municipal de Saúde (CMS) de acordo com a área Programática (AP)					
AP	25 (21%)	38 (18%)		0.238	63 (19%)
AP-1	11 (9%)	11 (5%)			22 (7%)
CMS - Santo Cristo - I	8 (7%)	9 (4%)			17 (5%)
CMS - PAM 13 de maio - II	6 (5%)	18 (8%)			24 (7%)
CMS - São Cristóvão - VII	37 (31%)	53 (25%)			90 (27%)
AP-2	18 (15%)	11 (5%)			29 (9%)
CMS - Copacabana - V	9 (7%)	20 (9%)			29 (9%)
CMS - Gávea - VI	7 (6%)	23 (11%)			30 (9%)
CMS - Vila Isabel - IX	3 (2%)	9 (4%)			12 (4%)
CMS- Tijuca - VIII	32 (26%)	71 (33%)			103 (31%)
AP -3	5 (4%)	5 (2%)			10 (3%)
CMS - Irajá - XIV	12 (10%)	22 (10%)			34 (10%)
CMS - Madureira - XV	15 (12%)	40 (19%)			35 (10%)
CMS - Méier - XXII	15 (12%)	40 (19%)			55 (16%)
AP - 5	15 (12%)	40 (19%)			55 (16%)
CMS - Bangu - XVII					

χ^2 test para tendência; + informação não disponível em alguns pacientes, d = morando em favelas ou sem residência fixa; BAAR: baciloscopia

Apesar de aparentemente ser menos transmissível para seus contatos, os pacientes soropositivo para HIV com TB pulmonar paucibacilar geralmente estão mais imunodeprimidos, referem maior proporção de efeitos adversos graves com uso de medicamentos anti-TB e tem apresentado maior taxa de mortalidade durante o tratamento⁽⁷⁾. Neste estudo, a realização de duas amostras de escarro espontâneo não produziu um aumento significativo no diagnóstico da TB, principalmente nos pacientes infectados pelo HIV, como referido em outras séries⁽¹⁸⁾. Entretanto, a realização da cultura para micobactéria na segunda amostra de escarro proporcionou um aumento significativo no rendimento diagnóstico da TB nestes pacientes (dados não mostrados). Estes dados enfatizam a importância de que seja disponibilizado na rede pública da cidade do Rio de Janeiro, o exame de cultura para micobactéria pelo menos para pacientes com TB pulmonar paucibacilar, infectados pelo HIV.

Outra abordagem que poderia ser útil em nosso meio, seria o uso do escarro induzido nestes pacientes, pois este procedimento aumenta o rendimento diagnóstico através da baciloscopia em 40%⁽¹⁹⁾.

A disponibilização de cultura para micobactéria, bem como testagem anti-HIV deveria ser priorizada para pacientes sob suspeita de TB pulmonar paucibacilar e infectados pelo HIV. Neste sentido, no intuito de otimizar esforços e aumentar as chances de sucesso no controle da TB em países em desenvolvimento, torna-se necessário uma interação mais ativa entre as atividades dos programas de controle de TB e de AIDS.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Global Tuberculosis Program, World Health Organization. "Global Tuberculosis Control: WHO Report 2000." (WHO, Geneva, 2000).
2. Enarson DA, Rieder HL, Arnadottir T. Tuberculosis Guide for Low Income Countries. (3rd ed.) Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 1994.
3. Walker D; McNermey R; Mwembo MK, Foster S, Tihon V, Godfrey-Fausset, P. An incremental cost-effectiveness analysis of the first, second and third sputum examination in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000;4 (3):246-251.
4. Samb B; Sow PS; Kony S; Maynart-Badiane M; Diouf G, Cissokho S; Ba D, Sane M, Klotz F, Faye-Niang MA, Mboup S, Ndoeye I, Delaporte E, Hane AA, Samb A, Couland JP, Coll-Seck AM, Larouze B, Murray JF. Risk factors for negative sputum acid-fast bacilli smears in pulmonary tuberculosis: results from Dakar, Senegal, a city with low HIV seroprevalence. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;394:33-336.
5. Harries D, Mphasa NB, Mundy C, Banerjee A, Kwanjana,

- JH, Salaniponi FM. Screening tuberculosis suspects using two sputum smears. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000;4(1):36-40.
6. Behr MA, Warren SA, Salamon H et al. Transmission of Mycobacterium tuberculosis from patients smear-negative for acid-fast bacilli. *Lancet* 1999;353:444-449.
7. Hargreaves NJ; Kadzakumanja O, Whitty CJ, Salaniponi FM, Harries AD, Squire SB. Smear negative pulmonary tuberculosis in a DOTS programme: poor outcomes in an area of high HIV seroprevalence. *Int J Tuberc Lung Disease* 2001; 5 (9): 847-54.
8. Cavalcante SC, Pacheco AG, Lauria L; DeRiemer K, Durovni B. Epidemiologia da tuberculose no município do Rio de Janeiro: revisão dos casos notificados de 1995 a 19997. *Bol Pneumol Sanitária* 1998; 38: 15-21.
9. DeRiemer K, Soares ECC, Dias SMO, Cavalcante SC. HIV testing among tuberculosis patients in the era of antiretroviral therapy: a population-based study in Brazil. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000;4:519-527.
10. Kent PT. & Kubica GP. Public Health Mycobacteriology. A guide for the level III Laboratory. US Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control. Atlanta. USA, 1985.
11. Vestal ASM. Procedures for the isolation and identification of mycobacteria. Washington: Government Printing Office, US Department of health, Education and Welfare, Publication CDC.
12. Lipsky BA; Gates J; Tenover FC. & Plorde J. Factors affecting the clinical value of microscopy for acid-fast bacilli. *Rev. Infect. Dis.*1984; 2:214-222.
13. Harries AD, Nyirenda TE, Banerjee A, Boeree MJ, Salaniponi FM. The diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis: the practice of sputum smear examination in Malawi. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3 (10): 869-900.
14. Finch D & Beaty CD. The utility of a single sputum specimen in the diagnosis of tuberculosis. *Chest* 1997; 111:1174-1179.
15. Conde MB; FIGUEIRA CM; Moraes R et al. Predictive value of the acid-fast smear for Mycobacterium tuberculosis in respiratory specimens in a reference center of HIV/AIDS in Rio de Janeiro, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1999; 94:767-790.
16. Kritski AL, Lapa e Silva JR, Conde MB. Tuberculosis and HIV: renewed challenge. *Mem. Instituto Oswaldo Cruz* 1998;93:417-421.
17. Hudson CP, Wood R, Maartens G. Diagnosing HIV-associated tuberculosis: reducing costs and diagnostic delay. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4 (3): 240-245.
18. Conde MB; Soares SLM, Mello FCQ, Rezende VM, Almeida LL, Daley CL, Kritski A. The usefulness of induced sputum (IS) for diagnosis of pulmonary tuberculosis in AIDS reference Center, in Brazil. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000 162 (6): 2238-2240.
19. Colebunders R; Bastian I. A review of diagnosis and treatment of smear-negative pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4: 97-107. ■

Rendimento diagnóstico da broncofibroscopia no diagnóstico do câncer de pulmão. Análise de 84 exames.

Diagnostic yield of fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of lung cancer. Analysis of 84 procedures.

Ricardo Luiz de Menezes Duarte, Amir Szklo,
Marcos Eduardo Machado Paschoal.

RESUMO

Introdução: a broncofibroscopia (BFC) é o principal método diagnóstico do câncer de pulmão (CP). O objetivo deste estudo foi avaliar o rendimento da BFC no diagnóstico do CP. **Métodos:** foram retrospectivamente estudados os prontuários de pacientes com suspeita clínica de CP, submetidos a BFC, no período de 1º de janeiro de 2001 a 31 de março de 2002, em um hospital universitário terciário. O rendimento da BFC foi avaliado em 3 grupos, de acordo com o resultado obtido ao exame endoscópico: presença de lesão visível, ausência de lesão visível e sinais indiretos de lesão brônquica. **Resultados:** foram estudados os prontuários de 84 pacientes (62 homens), com média de idade de 55,4 anos (variando de 32-83 anos). O diagnóstico definitivo foi estabelecido através da BFC em 80% dos casos (67/84). O maior rendimento da BFC ocorreu na presença de lesão visível (91%, 58/64), com a biópsia obtendo o diagnóstico em 75% (49/65) dos casos, o lavado brônquico e/ou broncoalveolar em 39% (33/84) e escovado brônquico em 31% (10/32). O carcinoma escamoso foi o tipo histológico mais freqüente (38%; 32/84), seguido do adenocarcinoma (31%; 26/84). Ocorreram complicações em 8% (7/84) dos casos e em somente 2% (2/84) dos pacientes foi necessário interromper o exame por sangramento. **Conclusões:** a BFC apresenta bom rendimento diagnóstico no CP, sendo os tipos histológicos mais freqüentes o carcinoma escamoso e o adenocarcinoma.

ABSTRACT

Introduction: fiberoptic bronchoscopy (FB) is an excellent method to investigate patients with suspicion of lung cancer (LC). The aim of this manuscript was to evaluate the yield of bronchoscopy for LC in a University Hospital In Rio de Janeiro. **Methods:** charts of patients underwent to a bronchoscopy from January 1, 2001 to March, 31, 2002 in a University Hospital were retrospectively evaluated. The authors describe the yield of FB in 3 groups: presence of visible lesion on endoscopy, absence of visible lesion and indirect findings. **Results:** 84 patients (62 men) were studied with a mean age of 55.4 years (range 32-83 years). A diagnosis was established by FB in 67 (80%, 67/84). Higher yields (90.6%) were found among patients with visible lesion on endoscopy (58/64). Biopsy specimens provided a positive result in 75% (49/65), bronchial washing in 39% (33/84), and bronchial brushing in 31% (10/32). Highest yields were seen in squamous cell lung cancer (38%, 32/84) and adenocarcinoma (31%, 26/84). Complications were low (8%, 7/84) and severe bleeding leading to interruption of the procedure was associated only with bronchial brushing in 2% (2/84). **Conclusions:** FB reached a reasonable yield in the diagnosis of LC and most prevalent histological type were squamous cell lung cancer and adenocarcinoma.

Descritores: neoplasia pulmonar, broncoscopia, carcinoma broncogênico.

Keywords: lung neoplasm, bronchoscopy, bronchogenic carcinoma.

Introdução

O câncer de pulmão (CP) permanece um grande problema de saúde pública nas estatísticas mundiais e é responsável por, aproximadamente, 1/6 de todas as mortes por câncer⁽¹⁾. Em estatísticas norte-americanas, o CP é a principal causa de morte entre homens e mulheres com 170.000 mortes/ano⁽²⁾. Os pacientes, na sua maioria, quando do diagnóstico, já se apresentam com doença avançada, e menos de 15% atingem sobrevida superior a 5 anos⁽²⁾. Contudo, vários estudos têm demonstrado que detecção precoce, localização e tratamento agressivo de estágios pré-invasivos de CP resulta numa sobrevida em 5 anos igual a 70% a 80%⁽²⁾.

A incidência de CP no Brasil tem aumentado nas últimas décadas, porém, apesar de importantes avanços nas técnicas diagnósticas e nas diversas modalidades de tratamento, sua taxa de mortalidade continua aumentando, de forma similar ao que acontece no restante do mundo⁽³⁾. Tendo em vista o elevado índice de mortalidade dessa enfermidade, torna-se fundamental a elaboração de métodos diagnósticos rápidos e precisos.

A broncofibroscopia (BFC) ainda permanece como o principal método diagnóstico do carcinoma brônquico, apresentando um rendimento diagnóstico superior a 90% quando o tumor é visível endoscopicamente e de, aproximadamente, 55% quando o tumor é periférico⁽¹⁾. A BFC é um procedimento seguro que permite, não apenas a visualização da lesão (nos casos de tumores centrais), mas também a coleta de material endobrônquico, tanto para diagnóstico como para estadiamento^(3, 4, 5, 6). Os diversos estudos que avaliam o rendimento diagnóstico da BFC apresentam grande variabilidade, dependendo fundamentalmente do método utilizado (citológico ou histopatológico) e do fato da lesão ser endoscopicamente visível ou não^(7, 8, 9, 10, 11).

O objetivo deste estudo foi avaliar o rendimento da BFC no diagnóstico do CP em um hospital universitário da rede pública, em um país em desenvolvimento.

Materiais e métodos

Foram avaliados retrospectivamente os prontuários dos pacientes submetidos à BFC por suspeita clínica, epidemiológica e radiológica de câncer de pulmão, no

período de 01 de janeiro de 2001 a 31 de março de 2002. Todos os procedimentos foram realizados no Setor de Broncoscopia da Divisão de Tisiologia e Pneumologia do Instituto de Doenças do Tórax, no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

Os dados pesquisados foram: rendimento da BFC e de suas principais formas de coleta (ex. lavado brônquico (LB), lavado broncoalveolar (LBA), escovado brônquico (EB), lavado da escova (LE), biópsias brônquicas (BB), transbrônquica (BTB) e de carina principal (BCP)), de acordo com o aspecto endoscópico encontrado. De acordo com a endoscopia considerou-se lesão visível (LV) a presença de lesão vegetante ou infiltração de mucosa, como achados indiretos (AI): hiperemia de mucosa, ingurgitamento dos vasos da submucosa, friabilidade ou diminuição do lúmen brônquico por compressão extrínseca. Na lesão invisível (LI) o aspecto endoscópico era normal. Quando a endoscopia era normal, a coleta de material era através do LBA e da BTB, sem auxílio fluoroscópico.

Os critérios de inclusão foram: 1) idade superior a 18 anos, 2) critérios clínico-radiológicos sugestivos de NP, e 3) confirmação pela anatomia patológica (citopatologia e/ou histopatologia) de NP. Os critérios de exclusão foram: 1) diagnóstico prévio de CP primário ou secundário e 2) dados insuficientes quando da coleta no prontuário médico.

Todos os exames foram realizados com o broncofibroscópio Olympus BF1T10, após anestesia tópica da orofaringe, das fossas nasais e das vias aéreas inferiores. A dose máxima de lidocaína utilizada foi de 400mg/exame. A sedação foi realizada com midazolam por via endovenosa (máximo de 5mg em *bolus*) e revertida, após o exame, com flumazenil (máximo de 0,5mg endovenoso). Em nenhum exame foi realizada pré-medicação com atropina e/ou atropina. Todos os pacientes receberam, durante o exame, hidratação venosa com soro glicosado a 5%, oxigênio (O₂) suplementar sob a forma de cateter nasofaríngeo e monitoração da frequência cardíaca e da saturação periférica de O₂. A via preferencial de introdução do aparelho foi a nasal, porém, em casos especiais, utilizou-se a via oral.

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

Endereço para correspondência: Ricardo Luiz de Menezes Duarte. Divisão de Tisiologia e Pneumologia – IDT –, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho. Universidade Federal do Rio de Janeiro. Av. Brigadeiro Trompowski, s/n.º 3º andar. Serviços de Métodos Especiais (SME) da Pneumologia. Ilha do Fundão. Rio de Janeiro (RJ). CEP: 21941-590. Fax: 22908099. Tel: 25622536. E-mail: ricardoluiarduarte@bol.com.br.

Artigo recebido para publicação no dia 07/06/2003 e aceito no dia 02/07/2003, após revisão

Todos os pacientes estavam em jejum de pelo menos 6 horas antes da realização do procedimento e tinham telerradiografia de tórax recente (nas incidências pósterio-anterior e perfil) e, quando possível, tomografia computadorizada (TC) de tórax. Em todos os casos foi preenchida uma ficha de coleta de dados, avaliando idade e sexo dos pacientes, rendimento da BFC e do método de acordo com o aspecto endoscópico, além do tipo histológico e as complicações descritas do procedimento.

A rotina do setor de broncoscopia do IDT/UFRJ propõe a realização de biópsias para o diagnóstico e também para o estadiamento. Para o estadiamento foram realizadas biópsias da carina principal e/ou secundária, com pinça diferente da utilizada na lesão tumoral endobrônquica para evitar "contaminação" do material. Considerou-se como lesão visível à BFC, a descrição no laudo do exame da presença de evidência direta de tumor (ex. lesão vegetante ou infiltração de mucosa). Como lesão indireta, foi considerada a descrição de achados sugestivos de tumor (hiperemia de mucosa, ingurgitamento dos vasos de submucosa, friabilidade, estreitamento do lúmen brônquico por compressão extrínseca, além de carina, principal ou secundárias, abauladas e/ou com mobilidade diminuída) e como lesão invisível a descrição de aspecto endoscópico normal⁽¹²⁾. A coleta do material seguiu rotina previamente descrita⁽¹²⁾.

Resultados

Entre os 92 prontuários elegíveis para participação, foram excluídos 8 por apresentarem dados incompletos. Entre os 84 prontuários incluídos, a média de idade foi de 55,4 anos (32 a 83 anos) e 62 pertenciam a pacientes do sexo masculino. A BFC foi diagnóstica em 80% (67/84). Conforme o achado endoscópico, o rendimento foi de 91% (58/64) para LV, 73% (8/11) para AI e 11% (1/9) para LI (tabela I). O lavado (incluindo LB e LBA) foi positivo em 39% (33/84), o EB (com o LE) em 31% (10/32), a biópsia (incluindo BB e BTB) em 75% (49/65) e a BCP em 18% (3/17) (tabela II). A BCP, quando havia alterações endoscópicas visíveis, foi positiva em 27% (3/11), porém o seu rendimento total foi de 18% (3/17). Nos casos em que a endoscopia foi normal (tumor periférico), a BFC foi diagnóstica somente em 11% (1/9) exames.

Os tipos histológicos foram: carcinoma escamoso em 38% (32/84), adenocarcinoma em 31% (26/84), pequenas-células em 13% (11/84), grandes células em 6% (5/84) e outros tumores em 12% (10/84). Ao analisarmos somente as broncoscopias com anormalidades (LV e LI), o tipo histológico escamoso

foi o mais comum (29%, 22/75), enquanto na LI o adenocarcinoma foi o mais comum (44%, 4/9). Nos 17 casos em que a BFC não foi diagnóstica (9 com BFC normal, 6 com LV e 2 com LI), este foi obtido por cirurgia (12 casos) ou punção transtorácica guiada por tomografia computadorizada de tórax (5 casos). A punção transbrônquoscópica com agulha de Wang foi realizada em 6 exames e teve rendimento de 17% (1/6).

Complicações foram descritas em 8% (7/84) dos casos (4 casos de hipoxemia e 3 casos de sangramento), tendo sido o procedimento interrompido por este motivo em apenas 2 casos (2,4%, 2/84), ambos por sangramento, que foi controlado clinicamente. Não houve, nesta amostra, relato de necessidade de entubação orotraqueal, pneumotórax e/ou óbito.

Discussão

A BFC é um método fundamental para o diagnóstico e estadiamento do CP. É um procedimento seguro que permite a visualização direta, pelo examinador, da árvore traqueobrônquica até subsegmentos brônquicos, além da coleta de material para estudo que, em caso positivo, confirma o diagnóstico de CP.

Nos últimos anos, a BFC flexível suplantou, em larga escala, a broncoscopia rígida na maioria dos casos suspeitos de CP, embora o procedimento rígido possa apresentar vantagens sobre o flexível em algumas situações: a) estenoses traqueais, b) tumores muito centrais e/ou muito vascularizados diminuindo o risco de hemorragia fatal, c) utilização de técnicas e procedimentos especiais, como *laser* e colocação de *stent*⁽¹³⁾.

Tabela 1 - Rendimento da broncoscopia de acordo com o achado endoscópico.

Aspecto da mucosa na broncofibroscopia (n)	Resultado da avaliação histológica e/ou citológica n(%)	
	positiva	negativa
Lesão visível (64)	58 (90%)	6 (10%)
Achados indiretos (11)	8 (73%)	3 (27%)
Lesão invisível (9)	1 (11%)	8 (89%)

Tabela 2 - Rendimento da broncoscopia de acordo com o método de coleta empregado.

Aspecto da mucosa na broncofibroscopia (n)	Resultado da avaliação histológica e/ou citológica n(%)	
	positiva	negativa
Lavado broncoalveolar/brônquico (84)	33 (39%)	51 (61%)
Escovado (32)	10 (31%)	22 (69%)
biópsia (65)	49 (75%)	16 (25%)

Historicamente, os broncoscopistas têm usado uma combinação de LB, LBA, EB, BB, BTB, BCP para estabelecer o diagnóstico cito-histopatológico de CP⁽¹⁾. Experiências recentes indicam que a aspiração endobrônquica por agulha pode aumentar o rendimento diagnóstico da BFC, quando usada em associação aos métodos convencionais de coleta, principalmente quando os achados endoscópicos sugerem doença em submucosa e/ou na região peribrônquica^(1,6).

São diversos os estudos que avaliam o rendimento diagnóstico da BFC no CP e os resultados variam de acordo com os métodos de coleta empregados, a visualização ou não de lesão endobrônquica e da utilização ou não de fluoroscopia. Quando endoscopicamente há lesão visível, a BFC tem um rendimento global de 86 a 97%, sendo que o histopatológico tem rendimento diagnóstico de 71 a 94%, enquanto a citologia tem rendimento de 44 a 88%.

Estudos têm mostrado que 3 a 5 fragmentos de biópsia da lesão endobrônquica são necessários para obter sensibilidade de 90 a 100%. Quando endoscopicamente não se visualiza aspectos sugestivos de tumor (tumor periférico), o rendimento global da broncoscopia é de 42 a 80%, com a biópsia permitindo o diagnóstico em 18 a 73% e a citologia em 28 a 50%. Em nosso estudo, a BFC foi diagnóstica em 79,8%, a biópsia em 75,4%, sendo o maior rendimento quando havia lesão visível (90,6%). Tais dados, portanto, foram compatíveis com a literatura analisada.

A seqüência ótima para a obtenção de material pela BFC permanece controversa. A maioria dos examinadores realiza LB, EB e BB nessa ordem. Porém, em alguns estudos, a quantidade de células neoplásicas coletadas pela BFC foi maior quando o LB foi realizado após EB e biópsia^(7,8,9,10,11). Outros, contudo, preconizam que o EB deva ser feito após biópsia com *forceps* nos tumores endobrônquicos^(7,8,9,10,11).

Também é aceito por alguns, a realização do EB antes da BB, pois provavelmente o sangramento após a realização da biópsia impede o escovado adequado da superfície tumoral. Alguns autores afirmam que em face do baixo rendimento e do baixo ganho diagnóstico dos métodos citológicos, a variação entre citologia pré- e pós-biópsia não tem importância clínica^(6,7,8,9,10,12,13,14).

O número de biópsias necessário para a obtenção do rendimento máximo durante a BFC permanece controverso. Inicialmente recomendava-se que 6 ou mais fragmentos de biópsia eram necessários para o diagnóstico, porém estudos recentes indicam que 3 ou 4 fragmentos já são suficientes. É difícil obter fragmento adequado com pinças convencionais de biópsia quando

o tumor é localizado na parede lateral da traquéia ou do brônquio principal. Nessas situações, pode ser necessário a realização de BB com pinças de biópsia com agulha central para permitir maior estabilidade durante o procedimento^(6,8). A aspiração endobrônquica por agulha é realizada com uma agulha de aspiração citológica de 21 a 22-gauge, sendo que nas lesões exofíticas, a agulha é inserida diretamente na lesão, evitando as áreas necróticas; nas lesões submucosas a mesma é inserida parcialmente no plano submucoso através de um ângulo agudo. Esse procedimento é seguro e devido ao baixo risco de sangramento prefere-se realizar esse método em vez da biópsia endobrônquica em tumores altamente vascularizados.

Nos tumores periféricos preconiza-se a realização de LBA e BTB. O LBA pode ter maior valor em pacientes com suspeita de adenocarcinoma bronquíolo-alveolar e linfangite carcinomatosa⁽¹⁰⁾. Em nosso trabalho seguimos a rotina do Setor de Broncoscopia, que consiste na realização, quando há lesão visível, do lavado brônquico, da biópsia e, por último, do escovado.

Covert e cols. realizaram um estudo retrospectivo para avaliar a relação de custo-benefício de se coletar, rotineiramente durante a BFC, material de análise para citopatologia nos casos de tumores endoscopicamente visíveis. Esses autores verificaram que existe um modesto aumento na sensibilidade da BFC no diagnóstico de câncer endobrônquico, com a adição de LB e EB e que esta estratégia apresenta relação custo-benefício favorável⁽¹³⁾.

Atualmente a BFC "ultrafina" tem sido proposta para permitir visualização direta de lesões mais periféricas em pequenas vias aéreas. Utiliza-se de fibras *quartz* proporcionando a diminuição significativa do tamanho dos broncoscópios, permitindo visualização direta dos brônquios até 9ª geração. Essa técnica tem sido usada experimentalmente e o seu alto custo, associado ao pequeno acréscimo no rendimento, fizeram que esse procedimento ficasse um pouco esquecido⁽¹⁴⁾. O uso da BFC no *screening* de CP apresenta utilidade clínica incerta. Durante o procedimento pode-se coletar material de vias aéreas inferiores para análise (através do LBA e/ou biópsia), inclusive por BFC com autofluorescência, com o objetivo de investigar achados associados com neoplasia. Esses achados incluem mutações genéticas (p53 e K-ras), atividade da telomerase e metilação anormal do DNA. Embora lesões displásicas e malignas possam ser encontradas, a sensibilidade e especificidade desses testes, particularmente em lesões periféricas, permanece muito abaixo do ideal⁽¹⁵⁾. A BFC com autofluorescência utiliza-se de um sistema de emissão de fluorescência induzida

por *laser*, que, como já comprovado, aumenta a taxa de detecção de displasia em relação a BFC convencional, com luz branca, em aproximadamente 40 a 80%^(2,16,17,18).

A BFC também é muito útil para o estadiamento de pacientes com CP e a aspiração transbronsoscópica por agulha (agulha de Wang) é um método utilizado para avaliar a presença ou não de linfonodos mediastinais acometidos por malignidade. O estadiamento do mediastino é fundamental, pois, para uma melhor sobrevida, é necessário o menor comprometimento possível do mediastino. Esse procedimento pode ser muito útil evitando-se uma mediastinoscopia e/ou toracotomia, diminuindo, assim, os custos e a morbidade.

A grande versatilidade desse procedimento, permite acessar os linfonodos nas regiões paratraqueal, subcarinal, hilar e aorto-pulmonar. Uma aspiração por agulha dos linfonodos mediastinais negativa não exclui a possibilidade de envolvimento nodal, até mesmo quando os linfonodos são de tamanho normal à TC de tórax⁽¹⁹⁾. Um estudo, realizado por McKenna e cols., mostrou que mais de 40% dos pacientes com CP têm envolvimento de linfonodos mediastinais a despeito da presença de linfonodos, à TC de tórax, com menos de 1,0 cm⁽²⁰⁾. Estadiamento cirúrgico é útil quando a aspiração por agulha de Wang é negativa. O rendimento da punção por agulha de Wang varia de 37 a 73%, o que depende fundamentalmente de: 1) anormalidades nos exames de imagem (adenopatia na radiografia e/ou TC de tórax); 2) anormalidades durante a BFC (anormalidade de mucosa e/ou compressão extrínseca); e 3) presença de lesão endobrônquica (especialmente do lobo superior direito)^(21, 22, 23).

A BFC, em algumas situações, pode ser útil na conduta de pacientes com derrame pleural (DP) maligno confirmado ou suspeito. Porém o rendimento diagnóstico deste método é baixo nos casos de DP sem diagnóstico e a BFC não deve ser realizada rotineiramente. Esse método é claramente indicado quando há suspeita de lesão endobrônquica, principalmente quando há hemoptise, atelectasia e/ou derrame pleural volumoso sem desvio contralateral do mediastino. Outra indicação clássica da BFC em pacientes com DP é excluir lesão endobrônquica previamente à realização de pleurodese, evitando-se, assim, a não expansão pulmonar após o procedimento nas situações em que há lesões intracanaliculares^(24, 25).

Existem recentes avanços no diagnóstico broncoscópico do CP, que em associação com os procedimentos convencionais podem aumentar o rendimento do exame, porém a maioria desses métodos, além de não estar amplamente disponível

em nosso meio carece de maiores estudos para confirmar a sua utilidade. Dentre esses salientamos: ultrassonografia broncoscópica, aspiração com agulha fina guiada por ultrassonografia endoscópica, broncoscopia virtual^(26, 27).

Em nosso trabalho, a taxa de complicações foi baixa (8,3%), sendo que em apenas 2 exames foi necessário a suspensão do procedimento. Os diversos procedimentos (LB, EB, LE e BB) se complementam. A BCP apresentou um baixo rendimento (17,6%) mesmo quando havia alterações no exame endoscópico (27,3%). Houve predomínio, em nossa amostra, do sexo masculino e do tipo histológico escamoso (38,1%). A punção transbronsoscópica por agulha de Wang rendeu diagnóstico em somente 1 paciente, porém neste a mesma foi importante no estadiamento, uma vez que o diagnóstico de CP foi obtido pelos métodos convencionais durante a endoscopia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Hoffman PC, Mauer AM, Vokes EE. Lung cancer. *Lancet* 2000;355:479-85.
- Rom WN, Hay JG, Lee TC, et al. State of the Art. Molecular and genetic aspects of lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1355-67.
- Lorenzoni PJ, Donatti MI, Muller PT, et al. Endoscopia respiratória em 89 pacientes com neoplasia pulmonar. *J Pneumol* 2001;27(2):83-8.
- Zamboni M. Broncoscopia no câncer de pulmão: estadiamento broncoscópico. *Pulmão RJ* 1999;8(3): 188-95.
- Robbins HM, Morrison DA, Sweet ME, et al. Biopsy of the main carina. Staging lung cancer with the fiberoptic bronchoscope. *Chest* 1979;75:484-6.
- Gunen H, Kizkin O, Tahaoglu C, et al. Utility of blind biopsy of the main carina and upper-lobe carina in patients with non-small cell lung cancer. *Chest* 2001;119:632-7.
- Radke JR, Conway WA, Eyler WR, Kvale PA. Diagnostic accuracy in peripheral lung lesions. Factors predicting success with flexible fiberoptic bronchoscopy. *Chest* 1979;76:176-9.
- Kvale PA, Bode FR, Kini S. Diagnostic accuracy in lung cancer. Comparison of techniques used in association with flexible fiberoptic bronchoscopy. *Chest* 1976; 69:752-7.
- Mak VHF, Johnston IDA, Hetzel RM, et al. Value of washings and brushings at fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of lung cancer. *Thorax* 1990;45:373-6.

10. Pirozynski M. Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of peripheral, primary lung cancer. *Chest* 1992; 102:372-4.
11. Chechani V. Bronchoscopic diagnosis of solitary pulmonary nodules and lung masses in the absence of endobronchial abnormality. *Chest* 1996; 109:620-5.
12. Prakash UBS, Offord KP, Stubbs SE. Bronchoscopy in North America: the ACCP survey. *Chest* 1991; 100:1668-75.
13. Govert JA, Kopita JM, Matchar D, et al. Cost-effectiveness of collecting routine cytologic specimens during fiberoptic bronchoscopy for endoscopically visible lung tumor. *Chest* 1996;109:451-56.
14. Tanaka M, Takizawa M, Satoh Y, et al. Assessment of an ultrathin bronchoscope that allows cytodiagnosis of small airways. *Chest* 1994;106:1443-7.
15. Patz Jr. EF, Goodman PC, Bepler G. Screening for lung cancer. *N Engl J Med* 2000;343:1627-33.
16. Lam S, Kennedy T, Unger M, et al. Localization of bronchial intraepithelial neoplastic lesions by fluorescence bronchoscopy. *Chest* 1998;113:696-702.
17. Lam S, MacAulay C, Hung J, et al. Detection of dysplasia and carcinoma in situ with a lung imaging fluorescence endoscopy (LIFE) device. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;105:1035-40.
18. Kurie JM, Lee JS, Morice RC, et al. Autofluorescence bronchoscopy in the detection of squamous metaplasia and dysplasia in current and former smokers. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:991-5.
19. Schenk DA, Bower JH, Bryan CL, et al. Transbronchial needle aspiration staging of bronchogenic carcinoma. *Am Rev Resp Dis* 1986;134:146-8.
20. McKenna RJ, Libshitz HI, Moutain CE, et al. Roentgenographic evaluation of mediastinal nodes for preoperative assessment in lung cancer. *Chest* 1985;88:206-10.
21. Harrow E, Halber M, Hardy S, et al. Bronchogenic and roentgenographic correlates of a positive transbronchial needle aspiration in the staging of lung cancer. *Chest* 1991;100:1592-6.
22. Harrow EM, Oldenburg FA, Smith AM. Transbronchial needle aspiration in clinical practice. *Thorax* 1985;40:756-9.
23. Wang KP, Terry PB. Transbronchial needle aspiration in the diagnosis and staging of bronchogenic carcinoma. *Am Rev Resp Dis* 1983; 127:344-7.
24. Feinsilver SH, Barrows AA, Braman SS. Fiberoptic bronchoscopy and pleural effusion of unknown origin. *Chest* 1986;90:516-9.
25. American Thoracic Society. Management of malignant pleural effusions. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1987-2001.
26. Mazzone P, Jain P, Arroliga AC, Matthay RA. Bronchoscopy and needle biopsy techniques for diagnosis and staging of lung cancer. *Clin Chest Med* 2002;23(1):137-58.
27. Tercelj-Zorman M, Kern I. Percutaneous needle aspiration biopsy of mediastinum for staging of lung cancer. *J Bronchol* 2001;8:170-2. ■

PredSim® prednisolona



Eficácia da prednisona com a
segurança da prednisolona¹



Ação efetiva na Artrite e Lúpus



Consenso Brasileiro de Asma 2002

"...Prednisolona é o corticóide mais
utilizado no tratamento da asma e, por
ter meia-vida intermediária, induz
menos efeitos colaterais..."²

(adaptado do Consenso)

Apresentações

5mg 20mg
10 e 20 comp. 10 comp.

Posologia média

5mg a
60mg/dia
comprimidos
sulcados

Referência Bibliográfica: 1- Drug Evaluation: Prednisolone. Englewood, Micromedex. Formato eletrônico, 2001. (International Healthcare Series for Windows, v. 106). 2- Consenso Brasileiro no Manejo da Asma. J. Pneumol., v.28, p. 9-21, 2002 (supl. 1)

PREDSIM®. PREDNISOLONA. INDICAÇÕES: PREDSIM é indicado para o tratamento de doenças endócrinas, osteoarticulares e osteomusculares, reumáticas, do colágeno, dermatológicas, alérgicas, oftálmicas, respiratórias, hematológicas, neoplásicas, e outras, que respondam à terapia com corticosteróides. A terapia corticosteróide hormonal é complementar à terapia convencional. **CONTRA-INDICAÇÕES:** PREDSIM é contra-indicado em pacientes com infecções sistêmicas por fungos, hipersensibilidade à prednisolona ou a outros corticosteróides ou a qualquer componente de sua fórmula. **PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS:** Poderão ser necessários ajustes posológicos durante remissões ou exacerbações da doença em tratamento, resposta individual ao tratamento e exposição do paciente a situações de estresse emocional ou físico, tais como infecção grave, cirurgia ou traumatismo. Poderá ser necessário monitoramento por período de até um ano após o término de tratamento prolongado ou com doses altas de corticosteróides. Insuficiência secundária do eixo supra-renal, induzida por medicamento, pode ser resultante de retirada rápida do corticosteróide, podendo ser evitada mediante redução gradual da dose. O efeito dos corticosteróides é aumentado em pacientes com hipotireoidismo e cirrose. Recomenda-se uso cauteloso em pacientes com herpes simples oftálmico pelo risco de perfuração da córnea. É aconselhável cautela em relação a: coite ulcerativa inespecífica, quando houver possibilidade de perfuração; abscesso ou outra infecção piogênica, diverticulite; anastomoses intestinais recentes; úlcera péptica; insuficiência renal; hipertensão; osteoporose, e miastenia gravis. Altas doses de corticosteróides, bem como doses habituais, podem causar elevação da pressão arterial, retenção de sal e água e aumento da excreção de potássio. Estes efeitos ocorrem menos com os derivados sintéticos, exceto quando em altas doses. Todos os corticosteróides aumentam a excreção de cálcio. Considerar a possibilidade de dieta hipossódica e suplementação de potássio, quando os corticosteróides forem utilizados. Os pacientes não deverão ser vacinados contra varíola durante terapia com corticosteróides. A corticoterapia pode alterar a mobilidade e o número de espermatozoides. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** O uso concomitante de lenobarbital, fenitoína, rifampicina ou efedrina pode aumentar o metabolismo dos corticosteróides, reduzindo seus efeitos terapêuticos. O uso concomitante de corticosteróides com diuréticos depletadores de potássio pode intensificar a hipocalcemia. O uso dos corticosteróides com glicosídeos cardíacos pode aumentar a possibilidade de arritmias ou intoxicação digitalica associada à hipocalcemia. Os corticosteróides podem potencializar a depleção de potássio causada pela anfotericina B. Os efeitos dos antiinflamatórios não-esteróides ou do álcool, somados aos dos glicocorticóides podem resultar em aumento da incidência ou gravidade de úlceras gastrintestinais. Os corticosteróides podem reduzir as concentrações plasmáticas de salicilato. Quando os corticosteróides são indicados em diabéticos, pode ser necessário ajuste no hipoglicemiante oral ou na insulina. **REAÇÕES ADVERSAS:** As reações adversas a PREDSIM têm sido do mesmo tipo das relatadas para outros corticosteróides e normalmente podem ser revertidas ou minimizadas com a redução da dose, sendo isto preferível à interrupção do tratamento com o fármaco. Estas incluem: Alterações hidroeletrólíticas; alterações osteoarticulares e osteomusculares; alterações gastrintestinais; alterações dermatológicas; alterações neurológicas; alterações endócrinas; alterações oftálmicas; alterações metabólicas; alterações psiquiátricas. **POSOLOGIA:** Adultos: A dose inicial de PREDSIM para adultos pode variar de 5 a 60 mg diários, dependendo da doença em tratamento. Crianças: A dose pediátrica inicial pode variar de 0,14 a 2 mg/kg de peso por dia, ou de 4 a 60 mg por metro quadrado de superfície corporal por dia, administrados de 1 a 4 vezes por dia. Posologias para recém-nascidos e crianças devem ser orientadas segundo as mesmas considerações feitas para adultos, ao invés de se adotar rigidez estrita aos índices para idade ou peso corporal. Reg. MS nº: 1.0093.0207. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Para mais detalhes antes de sua prescrição, favor ler a bula completa do medicamento. Documentação à disposição da classe médica: diretoria médica - biblioteca - caixa postal 18388 - Cep 04626-970 - São Paulo - SP



Home Page: www.schering-plough.com.br / e-mail: atendimento@schering-plough.com.br
Rua Antonio das Chagas, 1.623 - 2º andar - CEP 04714-002 - São Paulo - SP



Cavidades pulmonares neoplásicas: aspectos radiológicos

Cavitation in broncogenic carcinoma: radiologic aspects

César Augusto do Valle Martins; Cláudio Mallet Zarur

RESUMO

Introdução: a cavidade pulmonar não é uma patologia definida, sendo expressão anatômica e radiológica de uma enfermidade, como são os derrames pleurais e os infiltrados pulmonares intersticiais. O objetivo deste trabalho foi descrever as características radiológicas das cavidades pulmonares associadas à etiologia neoplásica maligna. **Métodos:** foram retrospectivamente avaliadas 50 telerradiografias de tórax de casos de câncer de pulmão associados com cavitação, realizadas no período de 5 de junho de 1991 a 20 de junho de 2001. Em todas as radiografias foram analisados os seguintes aspectos: topografia, espessura da parede, dimensões, morfologia da parede interna, presença de nível hidroaéreo, presença de cavidade única ou múltipla e a presença de outras alterações radiológicas associadas. **Resultados:** as cavidades foram mais freqüentemente únicas (92%, 46/50), em lobos superiores (72%, 36/50), com paredes espessas (80%, 41/50), com diâmetro igual ou superior a 4 cm (66%, 33/50), sem nível hidroaéreo (96%, 48/50) e de parede interna irregular (72%, 37/50). **Conclusões:** na amostra avaliada, as cavidades pulmonares causadas por neoplasia apresentaram características que podem sugerir esta etiologia, embora o diagnóstico definitivo somente possa ser realizado por outros métodos.

SUMMARY

Introduction: pulmonary cavitation is not a defined pathological picture, but an anatomic and radiological expression of a disease, like a pleural effusion or a diffuse lung disease. The aim of this manuscript was to describe the radiographic aspects of pulmonary cavitations associated with malign neoplastic disease. **Methods:** 50 chest radiograph of lung câncer associated with cavitation performed from June 5, 1991 to June 20, 2001 were retrospectively evaluated. The aspects analyzed in all radiographs were: the topography, thickness of the wall, diameter, internal morphology, presence of air-fluid level, presence of single cavity and associated alterations. **Results:** as cavidades foram mais freqüentemente únicas em lobos superiores com paredes espessas com diâmetro igual ou superior a 4 cm, sem nível hidroaéreo e de parede interna irregular. cavities were more frequently singles (92%, 46/50) and in upper lobe (72%, 36/50), with thick walls (80%, 41/50), with dimension of 4 cm or larger (66%, 33/50), with no air-fluid level (96%, 48/50) and irregular internal wall (72%, 37/50). **Conclusion:** in the analysed sample, pulmonary cavities caused by câncer presented characteristics suggestive of this, although the definitive diagnosis only can be done through other and invasive methods.

Descritores: pulmonary cavities; neoplasm; radiograph; cancer.

Keywords: cavidades pulmonares; neoplasia; radiologia; câncer.

Serviço de Pneumologia da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro (Enfermaria 41). Faculdade de Medicina da Universidade Gama Filho. Faculdade de Medicina da Fundação Técnico-Educacional Souza Marques.

Endereço para correspondência: César Augusto do Valle Martins
Rua Barão do Flamengo 04 apto 408 - Flamengo - Rio de Janeiro - RJ CEP: 22 220-080
Tel: (21) 2265-8344 FAX: 2240-0928

Artigo recebido para publicação no dia 30/05/03 e aceito no dia 24/06/03, após revisão.

Introdução

A cavidade pulmonar não é uma patologia definida, sendo expressão anatômica e radiográfica de uma enfermidade, como são os derrames pleurais e os infiltrados pulmonares intersticiais. Apesar das cavitações serem tão freqüentes quanto estas entidades, não vêm merecendo o mesmo destaque na literatura, sendo raramente capítulo de livro ou mesmo assunto de artigo. As cavitações pulmonares podem ser formadas por vários mecanismos: necrose isquêmica, dilatação dos brônquios, destruição das fibras elásticas pulmonares, fibrose retrátil, levando a alterações na arquitetura do pulmão e causas diversas.

Embora a condição clínica mais freqüentemente associada à cavitação pulmonar seja o abscesso pulmonar, outras doenças podem estar associadas à presença de cavidade pulmonar, como as neoplasias pulmonares, as bronquiectasias, a destruição parenquimatosa por tuberculose, entre outras. Cabe assinalar que o número de casos de cavitação pulmonar produzida por micose pulmonar vem aumentando, particularmente em pacientes com AIDS⁽¹⁾, sendo algumas vezes a única alteração radiográfica presente, afastada a etiologia tuberculosa, *Cryptococcus neoformans* e *Equinococcus equi*, assim como o Histoplasma devem ser pensados.

As cavidades neoplásicas são resultantes na sua maioria de necrose isquêmica. Devido ao seu rápido crescimento as células neoplásicas necessitam de um aporte de sangue grande e crescente. Em função disto, pode ser que o volume sanguíneo seja insuficiente para a nutrição da massa, ocasionando isquemia e necrose da sua parte central, e resultando numa cavitação^(2,3). A formação de um abscesso pulmonar na própria lesão neoplásica é outro mecanismo de cavitação, sendo causado pela presença de infecção supurativa no interior da cavidade que sofreu necrose, uma vez que tecidos necróticos são pobres em oxigênio e, portanto, meio propício para o desenvolvimento de bactérias anaeróbicas. Tosse com expectoração fétida chama a atenção para este diagnóstico. Outra causa de cavitação na presença de uma neoplasia pulmonar é a obstrução brônquica importante. Cabe assinalar que algumas neoplasias liberam produtos que podem ocasionar necrose e cavitação. Em função da relativa pequena freqüência com que cavitações pulmonares se associam à neoplasia maligna, este trabalho foi realizado com o objetivo de descrever as características radiológicas das cavidades pulmonares de etiologia neoplásica maligna

Métodos

Foi realizado um estudo retrospectivo descritivo de 50 telerradiografias realizadas no período de 5 de

junho de 1991 a 20 de junho de 2001. Em todas as radiografias foram analisados os seguintes aspectos: localização topográfica, espessura da parede, dimensões, presença de nível hidroaéreo, morfologia da parede interna, presença de cavidade única ou múltipla e a presença ou não de outras alterações radiográficas. O trabalho foi realizado no serviço de Pneumologia da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro (41ª Enfermaria). Foram incluídas para a análise as telerradiografias de cavitação pulmonar cujo o diagnóstico de câncer de pulmão foi confirmado por citologia ou histologia, através de pesquisa feita nos prontuários. Os casos que não puderam ser comprovados por estes métodos foram excluídos.

Resultados

Do total de 50 radiografias estudadas, o carcinoma de células escamosas (epidermóide) foi responsável por 78% (39/50) dos casos. Em 6% (3/50) o diagnóstico foi cavidade por metástase de carcinoma de pescoço (2 por carcinoma de laringe e 1 de tireóide), em 4% (2/50) por metástase de carcinoma de ovário e em mais 4% (2/50) por sarcoma osteogênico. O linfoma de Hodgkin, o carcinoma pulmonar de grandes células; e as metástases de carcinoma de cólon e de por carcinoma de bexiga responderam por 25 (1/50) dos casos cada. Assim, em 80% dos casos (40/50) a etiologia foi uma neoplasia primária de pulmão. (tabela I).

Tabela 1 - Cavidades pulmonares de acordo com a etiologia.

	n	%
Carcinoma de células escamosas	39	78%
Carcinoma de laringe	2	4%
Carcinoma de ovário	2	4%
Sarcoma osteogênico	2	4%
Carcinoma de tireóide	1	2%
Linfoma de Hodgkin	1	2%
Carcinoma pulmonar de grandes células	1	2%
Carcinoma de cólon	1	2%
Carcinoma de bexiga	1	2%
Total	50	

Topografia

Das 50 radiografias que participaram do estudo, 72% (36/50) cavitações tinham localização em lobos superiores, sendo o lobo superior direito afetado em 46% (23/50) e o lobo superior esquerdo em 26% (13/50). Os lobos inferiores foram comprometidos em 28% (14/50) dos casos.

Paredes

As paredes eram espessas em 80% (41/50) das radiografias e finas em apenas 20% (9/50).

Dimensões

A maioria das cavidades tinha diâmetro igual ou superior a 4 cm (66%, 33/50).

Nível hidroaéreo

A maioria das cavidades não apresentou nível hidroaéreo (96%, 40/50), que foi observado em apenas 4% (2/50) das radiografias.

Parede interna

Foi irregular em 72% (37/50) dos casos. As paredes lisas não foram raras, sendo encontradas em 28% (13/50) das telerradiografias.

Presença de cavidade única ou múltipla

A cavidade única 92% (46/50) foi o achado mais comum.

Presença de outras alterações radiográficas

A alteração radiológica torácica mais frequentemente associada à cavitação por neoplasia foi a perda volumétrica do lobo afetado (atelectasia), que foi observada em 24% (12/50) das radiografias. Em 6% (3/50) foi encontrada fibrose pulmonar e em 4% (2/50), derrame pleural. O aumento progressivo das dimensões da cavidade ocorreu em 4% (2/50) dos casos.

Discussão

Não obstante os carcinomas pulmonares sejam frequentemente descritos em lobos superiores, houve um razoável número de cavidades neoplásicas em lobos inferiores (28%). Embora algumas tenham sido devido a metástases de neoplasia de ovário e sarcoma osteogênico, a maioria foi causada por câncer primário. Esta maior incidência de metástases em lobo inferior pode ser explicada pela maior vascularização da região.

As paredes das cavidades neoplásicas em geral são espessas devido a necrose central da massa. Cavitações de paredes finas podem ocorrer particularmente secundariamente a neoplasias de cabeça e pescoço⁽⁷⁾. As cavidades neoplásicas apresentaram, na sua maioria, diâmetro igual ou superior a 4 cm. Este fato poderia ser explicado pela relação direta entre o tamanho da massa tumoral e o risco de déficit de perfusão, com a conseqüente necrose isquêmica. O nível líquido no interior da cavidade pode ser devido a tecido necrótico liquefeito ou pela presença de sangue. Embora algumas vezes o nível seja descrito como se localizando de forma atípica na parte lateral ou mesmo superior da cavidade

em decorrência de aderências, esta presença de nível líquido em posição excêntrica não foi encontrado na amostra estudada. A parede interna da cavidade pode ser formada por "nódulos" que são causados por tecido necrótico, o que explica a irregularidade do contorno interno. Esta parece ser uma das características mais marcantes deste tipo de cavidade, com a parede interna regular sendo mais freqüente em metástases⁽⁸⁾. Geralmente a cavidade é única quando se trata de carcinoma pulmonar primário; múltiplas cavitações são mais freqüentes devido a metástases de carcinoma escamoso (epidermóide) de qualquer região, particularmente cabeça e pescoço e neoplasias de órgãos genitais (deve ser pensado em mulheres). Sarcoma osteogênico e carcinoma de cólon também são causas. Há vários casos descritos na literatura de cavidades pulmonares causadas por neoplasias de bexiga e pâncreas.

Conclusão

A presença de uma cavidade pulmonar com as características descritas nesta amostra pode levar o médico assistente a incluir a doença neoplásica maligna no diagnóstico diferencial radiológico das causas para esta lesão. No entanto, é fundamental a realização de outros métodos, particularmente a broncofibroscopia com biopsia e citologia, para confirmação diagnóstica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fishman JE; Shwartz DS; Sais GT; et. al. Bronchogenic carcinoma in HIV-positive patients; findings on chest radiograph and CT scans. *AJR Am J Roentgenol* 1995; 164: 57-61.
2. Sakai F, Maruyama Y, Stone S. High. Resolution CT of epidermoid carcinoma in peripheral lung fields: radiologic-pathologic correlation. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi* 1996; 56: 917 - 23.
3. Yang X, Yan H, Liv H. Pulmonary parenchymal manifestations surrounding small peripheral masses: pathologic correlation with chest radiographs and diagnostic value. *Acad Radiol* 1996; 3: 308-12.
4. Aquino SL, Chiles C, Halford P. Distinction of consolidative bronchiolo alveolar carcinoma from pneumonia: do CT criteria work? *AJR Am J Roentgenol* 1998; 171: 359 - 63.
5. Shimizu T, Narabayashi I, Vesugi Y. Three-dimensional display of pulmonary nodules using helical CT. *Radiat Med* 1995; 13: 209 - 16.
6. Weisbrod GL, Chamberlain D, Herman SJ. Cystic change (pseudocavitation) associated with bronchioloalveolar

- carcinoma: a report of four patients. J Thorac Imaging, 1995; 10: 106 – 11.
7. Deleyiannis FW, Thomaz DB. Risk of lung cancer among patients with head and neck cancer. Otolaryngol Head Neck Surg, 1997; 116: 630 – 6.
8. Shin MS, Fulmer JD, HO KJ. Unusual computed tomographic manifestations of benign metastasizing leiomyomas as cavitary nodular lesion or interstitial lung diseases. Clin Imaging, 1996; 20: 45 – 9. ■

“Informações resumidas do produto”

KETEK[®] (telitromicina). **Indicações:** tratamento de infecções causadas por cepas suscetíveis, incluindo as cepas resistentes de *S. pneumoniae*, e os patógenos atípicos nas condições específicas listadas abaixo, em pacientes com 18 anos de idade ou mais, exceto em amigdalite/ faringite, nas quais KETEK[®] é indicado para pacientes com 13 anos de idade ou mais: pneumonia adquirida na comunidade causada por *S. pneumoniae*, incluindo as cepas resistentes à penicilina e eritromicina, *H. influenzae*, *H. parainfluenzae*, *M. catarrhalis*, *C. pneumoniae*, *L. pneumophila* e/ou *M. pneumoniae*, exacerbação bacteriana aguda da bronquite crônica causada por *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *H. parainfluenzae*, *M. catarrhalis*, *S. aureus*, *C. pneumoniae*, e/ou *M. pneumoniae*, sinusite aguda causada por *S. pneumoniae*, incluindo cepas resistentes à penicilina e eritromicina, *H. influenzae*, *H. parainfluenzae*, *M. catarrhalis* e/ou *S. aureus* e amigdalite/ faringite causada por *S. pyogenes* em pacientes com 13 anos de idade ou mais. **Contra-indicações:** pacientes com hipersensibilidade à telitromicina, a qualquer dos agentes antibacterianos macrolídeos ou a qualquer componente da fórmula; a administração concomitante da telitromicina com as seguintes substâncias está contra-indicada: cisaprida, pimozida, astemizol e terfenadina (ver item interações medicamentosas). **Gravidez e lactação:** a telitromicina não deve ser utilizada durante a gravidez, a não ser que os benefícios esperados à paciente superem os possíveis riscos fetais. A telitromicina não deve ser utilizada durante a lactação, a não ser que os benefícios esperados à paciente superem os possíveis riscos fetais. **Precauções:** assim como ocorre com praticamente todos os agentes antibacterianos, a diarreia, particularmente se for grave, persistente e/ ou com sangue, durante ou após o tratamento com a telitromicina, pode ser provocada por colite pseudomembranosa. Em caso de suspeita de colite pseudomembranosa, deve-se interromper imediatamente o tratamento com KETEK[®] e devem-se instituir medidas de suporte e/ ou tratamento específico nestes pacientes. A telitromicina pode ter o potencial de prolongar o intervalo QTc no eletrocardiograma em alguns pacientes, o que pode resultar em risco aumentado para arritmias ventriculares, incluindo “torsades de pointes”. Portanto, a administração de telitromicina deve ser evitada em pacientes com prolongamento congênito do intervalo QTc, com hipopotassemia não corrigida (≤ 3 mmol/L (mEq/L)), hipomagnesemia, bradicardia (< 50 bpm) e/ou em pacientes recebendo agentes antiarrítmicos classe IA (ex. quinidina e procainamida) ou classe III (ex. dofetilida). Nos estudos clínicos, o efeito no intervalo QTc foi pequeno (média de aproximadamente 1 mseg). Nos estudos clínicos de comparação, os efeitos foram semelhantes àqueles observados com a claritromicina. Nenhum dos pacientes em qualquer grupo desenvolveu variação do intervalo QTc > 60 mseg. Não houve nenhum relato de “torsades de pointes” ou de outras arritmias ventriculares sérias ou de síncope relacionada ao programa clínico e nenhum risco foi identificado nos sub-grupos de pacientes. A telitromicina pode causar efeitos indesejáveis que podem reduzir a capacidade para a conclusão de determinadas atividades. Os pacientes devem ser advertidos para avaliarem como reagem ao uso deste medicamento antes de dirigirem ou operarem máquinas. Relataram-se exacerbações de miastenia gravis com diversos antibióticos, incluindo a telitromicina. Os relatos incluíram rápido início de insuficiência respiratória aguda em pacientes miastênicos tratados para infecções do trato respiratório com telitromicina. Deve-se ter precaução quando se administrar telitromicina em pacientes com miastenia gravis. **Interações medicamentosas:** não existe nenhuma interação com alimentos. **Efeito de outros medicamentos sobre a telitromicina:** “in vitro”, a telitromicina é uma inibidora da CYP3A4. A administração concomitante de medicamentos metabolizados principalmente por essas enzimas pode causar aumento das concentrações plasmáticas, possivelmente resultando em aumento de eventos adversos. Portanto, solicita-se cautela durante a administração concomitante de outros medicamentos que sejam substratos para a CYP3A4. A telitromicina é uma inibidora moderada da CYP2D6. A telitromicina é metabolizada principalmente pelo citocromo P450 3A4 (CYP3A4) e em menor extensão pelo citocromo P450 1A (CYP1A). As concentrações plasmáticas máximas da cisaprida (um agente com potencial para aumentar o intervalo QT) no estado de equilíbrio foram aumentadas em 70% quando administrada concomitantemente com doses repetidas de telitromicina, resultando em aumento significativo do QTc. Portanto, a administração concomitante de telitromicina e cisaprida é contra-indicada. A telitromicina aumenta as concentrações plasmáticas da digoxina. Os níveis plasmáticos foram aumentados 21% em voluntários sadios. Não houve nenhuma alteração significativa nos parâmetros do ECG e nenhum sinal de toxicidade por digoxina foi observado. Contudo, a monitorização do nível de digoxina sérica deve ser considerada durante a administração concomitante de digoxina e telitromicina. Estatinas: quando a sinvastatina foi administrada concomitantemente ao KETEK[®], houve um aumento de 5,3 vezes na C_{max} da sinvastatina e de 8,9 vezes na AUC da sinvastatina, um aumento de 15 vezes na C_{max} da sinvastatina ácida e de 12 vezes na AUC da sinvastatina ácida. A interação observada é em média da mesma ordem de magnitude daquela observada com a eritromicina. Deve-se ter cautela quando da administração concomitante de KETEK[®] em pacientes tratados com sinvastatina. Em particular, os pacientes devem ser cuidadosamente monitorizados para se detectar qualquer sinal ou sintoma de miopatia, visto que o risco de miopatia pode ser aumentado. Com base nos resultados destes estudos, nas propriedades farmacocinéticas de outras estatinas e nas interações relatadas para outras estatinas devido à inibição do CYP3A4, KETEK[®] pode produzir uma interação semelhante com lovastatina, uma menor interação com a atorvastatina, portanto, devendo-se empregar precauções semelhantes. Não se sabe se a pravastatina e a fluvastatina são metabolizadas pela CYP3A4, portanto, não é esperada nenhuma interação. Não há nenhuma interação farmacocinética clinicamente relevante entre telitromicina e teofilina (administrada como formulação de liberação prolongada). Entretanto, a administração de ambos os fármacos deve ser separada por um intervalo de uma hora, para diminuir os efeitos gastrintestinais semelhantes. Estudos de interação com doses múltiplas de itraconazol e cetoconazol em voluntários jovens, dois inibidores da CYP3A4, mostraram que a concentração plasmática máxima de telitromicina aumentou respectivamente 22% e 51% e a AUC respectivamente 54% e 95% quando administrada concomitantemente às duas drogas. A meia-vida terminal da telitromicina permaneceu inalterada tanto na presença do itraconazol quanto do cetoconazol. Estas alterações farmacocinéticas da telitromicina não necessitam de ajuste posológico, já que a exposição à telitromicina se mantém dentro de um intervalo bem tolerado. Não existe evidência de interação farmacodinâmica ou farmacocinética da telitromicina com a varfarina em voluntários sadios. Com base no estudo de interação farmacocinética/farmacodinâmica, KETEK[®] não interferiu no efeito antiovculario dos contraceptivos orais contendo etinil-estradiol e levonorgestrel. Não existe interação clinicamente relevante da telitromicina com a ranitidina e antiácidos contendo hidróxido de alumínio e magnésio. Não existe interação farmacocinética da telitromicina com a paroxetina, um substrato da CYP2D6. A administração concomitante da telitromicina com o midazolam intravenoso ou oral resultou em um aumento de 2 e 6 vezes, respectivamente, na AUC do midazolam devido à inibição do metabolismo do midazolam dependente da CYP 3A4. Os pacientes devem ser monitorizados com a administração concomitante do midazolam e o ajuste posológico de midazolam deve ser considerado, se necessário. Deve-se ter precaução no uso de outros benzodiazepínicos que sejam metabolizados pela CYP3A4 (ex. triazolam e, em menor extensão, alprazolam). É improvável a interação com a telitromicina para aqueles benzodiazepínicos não metabolizados pela CYP3A4 (temazepam, nitrazepam, lorazepam). KETEK[®] tem demonstrado diminuir a C_{max} em 34% e a AUC do sotalol em 20%, devido à diminuição da absorção. Durante a administração concomitante de rifampicina e KETEK[®] em doses repetidas, a concentração plasmática máxima e a AUC de KETEK[®] foram reduzidas em 79% e 86%, respectivamente. Quando metoprolol foi administrado com KETEK[®], houve aumento de aproximadamente 38% na concentração plasmática máxima e na AUC do metoprolol; contudo, não houve efeito algum na meia-vida de eliminação do metoprolol. A exposição de KETEK[®] não é alterada com a administração concomitante de dose única de metoprolol. O efeito da telitromicina sobre os medicamentos a seguir não foi estudado, porém, tem-se relatado com os macrolídeos: derivados alcalóides do ergot (tais como ergotamina e diidroergotamina): vasoconstrição grave (“ergotismo”) com possível necrose das extremidades quando da associação de antibióticos macrolídeos e alcalóides do ergot vasoconstritores. Até que dados adicionais sejam obtidos, não é recomendada a administração de KETEK[®] com estes fármacos. Pimozida, astemizol, terfenadina: os macrolídeos alteram o metabolismo destes fármacos e aumentam seus níveis séricos, podendo resultar em prolongamento do intervalo QT e arritmias cardíacas, incluindo taquicardia ventricular, fibrilação ventricular e “torsades de pointes”. Por analogia, a administração concomitante da telitromicina e qualquer um destes fármacos é contra-indicada. **Outras interações:** fármacos metabolizados pelo citocromo P450 tais como: quinidina, carbamazepina, ciclosporina, hexobarbital, disopiramida e fenitoína; elevação dos níveis séricos destes fármacos podem ser observados quando concomitantemente administrados com a telitromicina. **Reações adversas:** diarreia, náusea, vômito, dor gastrintestinal, flatulência, constipação, anorexia, monilíase oral e estomatite, erupção cutânea, urticária, prurido, aumento das enzimas hepáticas (TGP, TGO e fosfatase alcalina), icterícia colestática, vertigem, cefaléia, sonolência, insônia, nervosismo, parestesia, eosinofilia, alterações do paladar, visão embaçada, monilíase vaginal, eczema, câimbras musculares, exacerbação de miastenia gravis, rubor, arritmia atrial, hipotensão, bradicardia. As seguintes reações adversas foram relatadas em casos isolados: hepatite, eritema multiforme e edema facial. **Posologia:** KETEK[®] pode ser administrado com ou sem alimentos, e os comprimidos de KETEK[®] devem ser ingeridos inteiros com quantidade suficiente de água. Na exacerbação bacteriana aguda da bronquite crônica, na sinusite aguda e na amigdalite/faringite: utilizar 800 mg via oral (2 comprimidos), uma vez ao dia por 5 dias; para pneumonia adquirida na comunidade, 800 mg via oral (2 comprimidos), uma vez ao dia por 7 a 10 dias. A segurança e eficácia da telitromicina em crianças menores de 13 anos de idade ainda não foram estabelecidas. Não é necessário ajuste posológico em pacientes idosos, quando baseado na idade isoladamente. Não é necessário ajuste posológico em pacientes com insuficiência renal leve ou moderada. No caso de insuficiência renal severa (clearance de creatinina < 30 mL/min), a dose deve ser reduzida à metade (400mg uma vez ao dia). Para pacientes sob hemodiálise, nos dias de diálise, KETEK[®] deve ser administrado após a sessão de diálise. Não é necessário ajuste posológico em pacientes com insuficiência hepática leve, moderada ou severa, a menos que a função renal esteja gravemente prejudicada. **Composição e apresentações:** comprimidos revestidos: embalagens contendo 10 e 14 comprimidos. Cada comprimido revestido contém telitromicina 400 mg e excipientes q.s.p. - 1 comprimido (amido de milho, celulose microcristalina, polividona K25, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, lactose monohidratada, macrogol 8000, hipromelose, talco, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho). **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.** Registro no MS: nº 1.1300.0324. Data da revisão: 12/03/03. “Para maiores informações antes de sua prescrição, favor ler a bula completa do produto”.



Ketek[®]

Telitromicina

O PRIMEIRO KETOLÍDEO PARA O TRATAMENTO CURTO E EFICAZ
DAS INFECÇÕES DO TRATO RESPIRATÓRIO EM DOSE ÚNICA DIÁRIA.⁽¹⁾

Ketek[®] oferece:

MAIOR EFICÁCIA

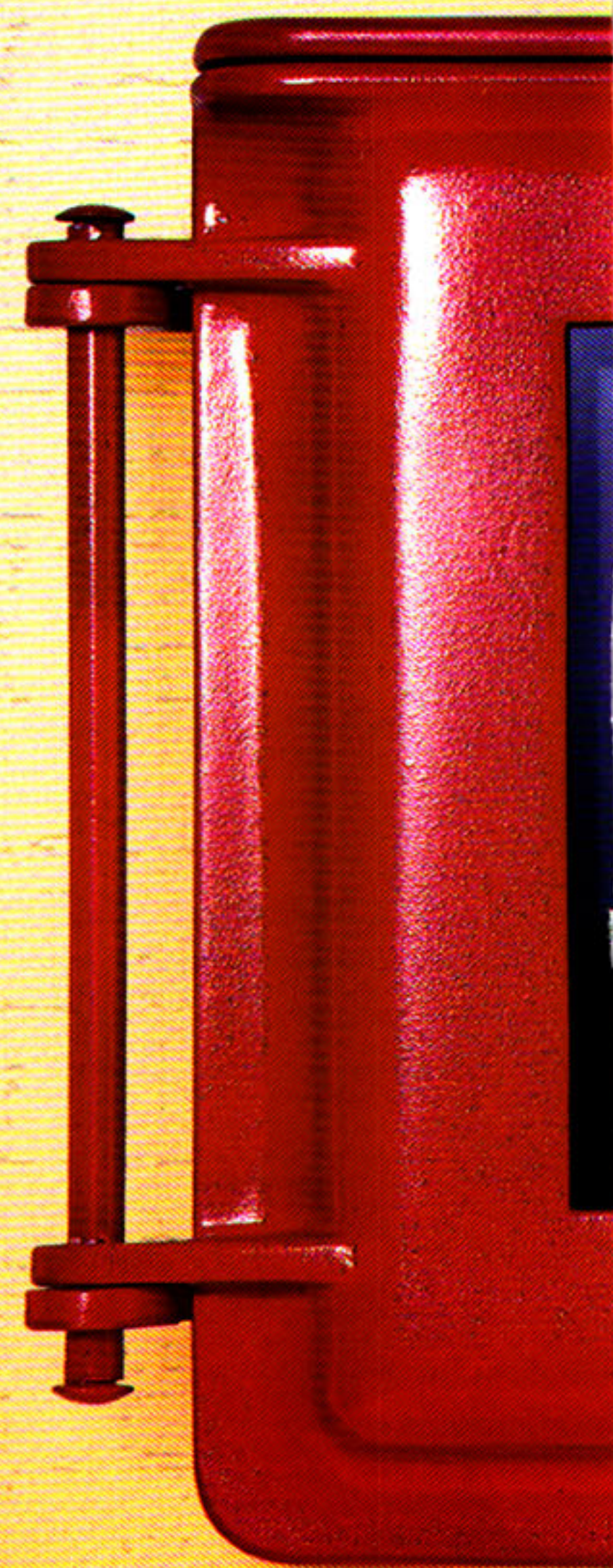
Excelentes taxas de cura clínica e bacteriológica.^(1,2,3)

ESPECTRO DE AÇÃO IDEAL

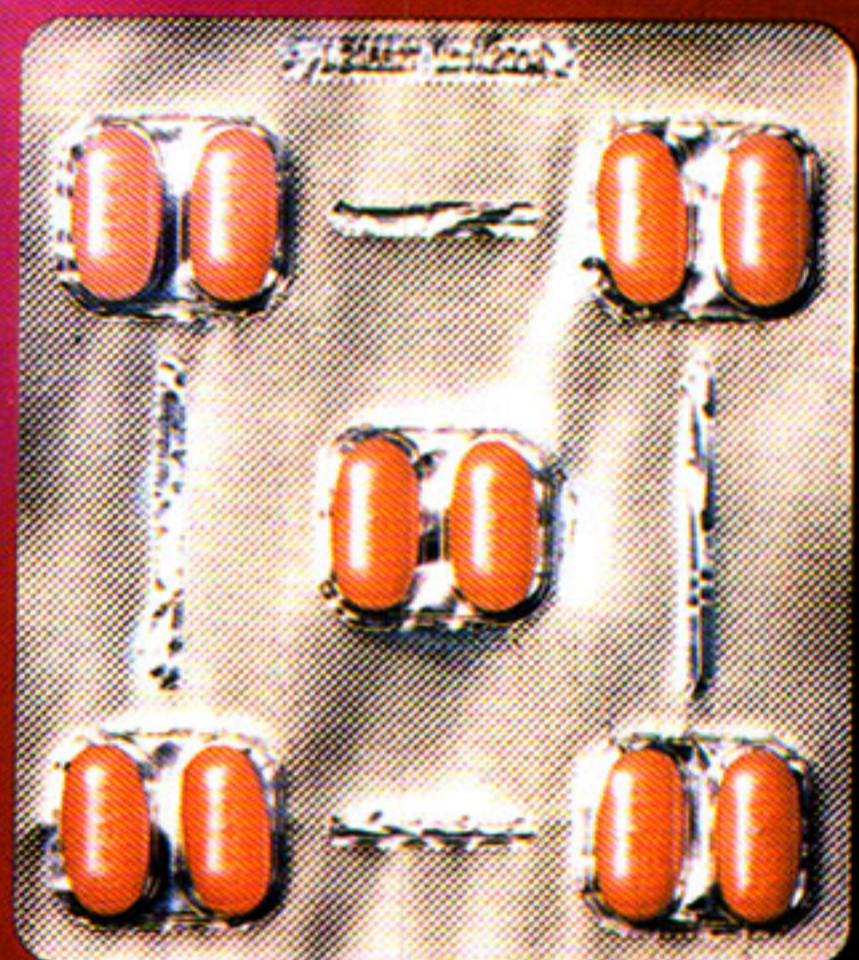
Específico para patógenos respiratórios.^(1,3)

Maior certeza de cura sem prejudicar a flora intestinal.⁽⁹⁾

Baixo índice de recidiva.^(1,4,5,6,7)



1) BALFOUR, J. A. B. & FIGGITT, D. P. Telithromycin. *Drugs*, 61(6):815-31, 2001. 2) ZHANEL, G. G. et al. The ketolides: a critical review. *Drugs*, 62(12): 1771-1804, 2002. 3) BEARDEN, D. T. et al. Telithromycin: an oral ketolide for respiratory infections. *Pharmacotherapy*, 21(10): 1204-1222, 2001. 4) CARBON, C. et al. Telithromycin (HMR 3647), a new once-daily ketolide antimicrobial, provides effective treatment of community-acquired pneumonia. In: *Interscience Conf. Antimicrob. Agents Chemother. (ICAAC)*, 40th, 2000, Toronto, Abstract ... Toronto: ICAAC, 2000. Abs. 2245. 5) ROOS, K. et al. Efficacy and tolerability of a 5-day course of a new ketolide antimicrobial, telithromycin (HMR 3647), for the treatment of acute sinusitis. In: *Interscience Conf. Antimicrob. Agents Chemother. (ICAAC)*, 40th, 2000, Toronto, Abstract ... Toronto: ICAAC, 2000. Abs. 2243. 6) DEABATE, C. A. et al. Oral telithromycin (HMR 3647, 800 mg OD) for 5 days is well tolerated and as effective as cefuroxime axetil



Em caso de infecções do trato respiratório, quebre o lacre.

MAIOR COMODIDADE

1 vez ao dia. Pode ser ingerido junto com alimentos.
Flexibilidade de horário para iniciar o tratamento.

MAIOR ADESÃO^(3,8)

Curto período de tratamento e baixa incidência de efeitos colaterais.^(1,3)



Av. Marginal do Rio Pinheiros, 5200 - Ed. Atlanta
CEP 05693-000 - São Paulo - SP
www.medicalservices.com.br



(500 mg BID) for 10 days in adults with acute exacerbations of chronic bronchitis (AECB). In: *Interscience Conf. Antimicrob. Agents Chemother. (ICAAC)*, 40th, 2000. Toronto, Abstract ... Toronto: ICAAC, 2000. Abs. 2228. **7)** ZITER, P. et al. Oral telithromycin (HMR 3647; 800 mg OD) for 5 days is well tolerated and as effective as clarithromycin (250 mg BID) for 10 days in group a b-Hemolytic Streptococcal pharyngitis/tonsillitis. In: *Interscience Conf. Antimicrob. Agents Chemother. (ICAAC)*, 40th, 2000. Toronto, Abstract ... Toronto: ICAAC, 2000. Abs. 2229. **8)** PECHERE, J. C. et al. Parameters important in short antibiotic courses. *J. Int. Med. Res.*, 28(Suppl 1):3A-12A, 2000. **9)** GILBERT, D. N. et al. *The Sanford guide to antimicrobial therapy 2002*. 3.ed. Hyde Park: Sanford, 2002.
Informações para prescrição no corpo desta edição.

Pneumonia Asiática ou SRAG, síndrome respiratória aguda grave

SARS, severe acute respiratory syndrome

Neio Boéchat e José Roberto Lapa e Silva.

Descritores: pneumonia asiática, pneumonia atípica; pneumonia viral; coronavirus.
Keywords: SARS; atypical pneumonia; viral pneumonia; coronavirus, SARS-CoV.

Introdução

A SRAG ou SARS é uma doença emergente, de natureza infecciosa e que foi pela primeira vez observada em seres humanos na província de Guangdong, China, em Novembro de 2002. Nos meses subseqüentes a doença disseminou-se rapidamente para outros países. Em 12 de Março de 2003, a Organização Mundial da Saúde lançou um alerta global onde descrevia os casos de pneumonia atípica de etiologia desconhecida, notificados inicialmente na China, Hong Kong e Vietnã e conclamava as autoridades de saúde mundiais a envidar esforços no sentido de conter o avanço da epidemia. Na segunda semana de Junho de 2003, a SARS havia atingido mais de 8400 pessoas em mais de 30 diferentes países. Esta breve revisão resume os aspectos clínicos e epidemiológicos da SARS conhecidos 7 meses após o início da epidemia.

Pneumonias virais

Numerosos agentes virais (vírus da influenza, do sarampo, herpesvirus, citomegalovirus, vírus de Epstein-Barr,

hantavirus, entre outros), podem causar infecções do trato respiratório inferior. Nos adultos, as pneumonias virais são habitualmente classificadas em dois grupos clínicos: as chamadas pneumonias atípicas, que ocorrem nos indivíduos previamente saudáveis e as pneumonias virais, que acometem os pacientes portadores de imunodepressão. As informações clínicas (idade do paciente, estado do sistema imunitário, início e duração dos sintomas, presença de exantema) e o contexto epidemiológico (surto comunitários) são elementos fundamentais do processo diagnóstico das pneumonias virais.

Os vírus da influenza A e B são responsáveis pela grande maioria dos casos de pneumonia virais entre os adultos imunocompetentes (Chien e Johnson, 2000). Os pacientes imunodeprimidos são particularmente susceptíveis de contrair pneumonias causadas pelo vírus do sarampo, pelo citomegalovirus, adenovirus e herpesvirus (Fleming e Zambon, 2001; Cebular e cols., 2003).

As manifestações radiológicas são muito variáveis, entretanto nota-se freqüentemente na radiografia torácica a presença de opacidades do tipo "vidro fosco",

Lab. Multidisciplinar de Pesquisa - HU UFRJ, Unid. de Pesquisa em Tuberculose e Divisão de Pneumologia e Tisiologia - IDT UFRJ*
Instituto de Doenças Torácicas e Hospital Universitário Clementino Fraga Filho

Endereço para correspondência: Neio Boéchat e José Roberto Lapa e Silva - Av. Brigadeiro Trompowski, s/n.º, Ilha do Fundão, Rio de Janeiro, RJ - Tel./fax: 00 55 21 2562-2669 - e-mail: nboechat@hucff.ufrj.br, jrlapa@hucff.ufrj.br

Artigo recebido para publicação no dia 05/06/2003 e aceito em 02/07/2003, após revisão.

localizadas ou difusas, associadas ou não com infiltrado alveolar e/ou imagens reticulares. Os achados da tomografia computadorizada são igualmente variáveis e inespecíficos. Todavia, são comumente descritos a presença de nódulos centro-lobulares fracamente definidos, de atenuação do tipo "vidro fosco" com distribuição lobular, de consolidações segmentares ou, ainda, a atenuação difusa do tipo "vidro fosco" associada ao espessamento do septo interlobular.

A diversidade dos achados radiológicos, reflete a extensão e a multiplicidade das lesões histopatológicas que podem ser encontradas (dano alveolar difuso caracterizado por edema, fibrina, e/ou diversos tipos celulares presentes no interior dos alvéolos; hemorragia alveolar; infiltrado inflamatório intersticial do pulmão ou das vias aéreas) (Gharib e Stern, 2001; Kim e cols., 2002). As características clínicas das pneumonias virais e bacterianas podem ser indistinguíveis. Dentro de contextos clínicos apropriados, novas técnicas diagnósticas, tais como a *Polymerase Chain Reaction* (PCR), podem auxiliar no diagnóstico etiológico e na escolha do esquema terapêutico adequado (Sarangalo e Smith, 2002).

Pneumonia Asiática, Pneumonia Atípica Asiática, ou Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG), do inglês Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)

A SARS é uma doença emergente, de natureza infecciosa e que foi pela primeira vez observada em seres humanos na província de Guangdong, China, em Novembro de 2002. No final de Fevereiro de 2002, a doença disseminou-se rapidamente para um grande número de profissionais de saúde no Vietnã e Hong Kong (Lee, 2003).

Em 12 de Março de 2003, a Organização Mundial de Saúde (OMS) lançou um alerta, advertindo para os riscos que a SARS representa para saúde pública mundial (WHO, 2003). Até 6 de Junho de 2003, 8403 casos prováveis de SARS foram notificados à Organização Mundial da Saúde (WHO, 2003). Apesar de notificada em de cerca de 30 países, a imensa maioria dos casos ocorreu na Ásia, particularmente no sudeste asiático e, secundariamente, no Canadá.

Globalmente, e em particular nas regiões metropolitanas de Toronto e Hong Kong, a grande maioria dos casos tem ocorrido entre os adultos jovens, previamente saudáveis e acometido um percentual significativo de profissionais de saúde (51% e 28-50% dos casos, respectivamente). Ainda nestas duas regiões, as cifras que representam a necessidade de tratamento intensivo (21% e 23-38%), de ventilação mecânica (14% e 14-38%) assim como a mortalidade tem sido

semelhantes (6% e 2-4%) (Lee e cols., 2003; Booth e cols., 2003).

Aparentemente, certos fatores clínicos, como idade avançada, tabagismo, diabetes e/ou outras comorbidades, aumentam o risco de desenvolvimento de formas mais graves de SARS (Lee e cols., 2003; Booth e cols., 2003; Masur e cols., 2003). Entretanto, estas associações precisam ainda ser confirmadas por definições clínicas mais refinadas e por séries de casos mais amplas, constituídas de casos validados por testes laboratoriais específicos.

Cabe lembrar que os casos têm sido definidos pela presença de uma síndrome. Assim, o peso de eventuais análises epidemiológicas e clínicas são relativamente limitadas. Contudo, estas análises serão certamente reforçadas com a disponibilidade e validação de testes diagnósticos sensíveis e específicos. Desta forma, testes sorológicos capazes de demonstrar a presença de anticorpos específicos e sistemas de detecção direta do agente etiológico poderão permitir, em breve, que o clínico reconheça os pacientes e/ou indivíduos efetivamente infectados pelo agente específico, presumivelmente um coronavírus, o *SARS-associated coronavirus* (CDC, 2003; Ksiazek e cols., 2003; Drosten e cols., 2003).

O agente etiológico parece disseminar-se predominantemente por contato direto (pele, mucosas) e por gotículas infecciosas (*droplets*) presentes no ambiente tornando-se assim, igualmente capaz de disseminar-se por via respiratória. O uso de máscaras respiratórias NIOH-95, a higiene meticulosa das mãos, o uso de luvas duplas, gorros e proteção ocular são fortemente recomendados e, sem dúvida, contribuíram significativamente para a diminuição do contágio no ambiente hospitalar (CDC, 2003).

Se comparados com a AIDS, a tuberculose, a malária e mesmo com a influenza, as cifras de morbi-mortalidade da SARS são nitidamente modestas. Apesar da emergência recente de novos casos em Toronto (após o controle inicial da situação), os indicadores epidemiológicos mundiais parecem apontar para uma tendência de controle da doença (Parry, 2003; WHO, 2003). Entretanto, o impacto global e o desfecho da epidemia, não são ainda claramente conhecidos ou mesmo previsíveis.

De fato, há quem considere que nos próximos 6-12 meses, a esperada recrudescência sazonal do número de casos de infecções respiratórias virais, nas diversas regiões do mundo afetadas pela SARS, poderá constituir um grande desafio ao controle da doença. Desta forma, para o risco e a angústia relacionada ao desconhecimento de quando e como, tal ou qual setor de uma determinada sociedade será ou não atingido pela doença.

Essa angústia parece ser igualmente importante entre os profissionais de saúde. É ilustrativo lembrar, por exemplo, que os autores de um estudo recente, agradecem o trabalho e a dedicação dos profissionais de saúde que arriscaram efetivamente suas próprias vidas, assim como a vida de seus familiares, ao tratarem dos pacientes acometidos pela SARS (Booth e cols., 2003).

Como está claramente demonstrado, os clínicos que tratam pacientes com tuberculose, influenza, certas febres hemorrágicas ou os cirurgiões que operam pacientes portadores de infecções pelo HIV ou pelos vírus da hepatite B ou C, expõe-se voluntariamente a riscos ocupacionais significativos. Apesar de ser claro que o dever de tratar, constitui um dos fundamentos das profissões da área de saúde e que a exposição a diferentes graus de risco pessoal é inerente ao exercício destas profissões, o enfrentamento da SARS (e de outras doenças infecciosas onde os recursos terapêuticos são limitados ou inexistentes) requer ampla mobilização e debate social. Por outro lado, cabe às autoridades sanitárias oferecer as condições adequadas ao atendimento destas doenças. Interessantes considerações sobre estes aspectos podem ser encontradas em recente editorial do JAMA (Masur e cols., 2003).

Considerações clínicas e diagnóstico

O período de incubação da SARS é, habitualmente, de 2-7 dias, mas pode prolongar-se por até 10 dias. O estado de doença se inicia por um período prodromico constituído basicamente por febre, freqüentemente elevada, associada ou não com calafrios, com outros sintomas também inespecíficos, como cefaléia, mal estar geral, mialgia e artralgia. Mais raramente, sintomas respiratórios discretos podem ser identificados nesta fase. Tipicamente sintomas neurológicos, exantemas ou distúrbios gastrointestinais não são observados (Lee e cols., 2003; Booth e cols., 2003).

Após 3-7 dias, o acometimento do trato respiratório inferior torna-se evidente. O doente apresenta então: tosse seca ou dispnéia, que pode ser acompanhada ou progredir para hipoxemia. Em cerca de 10-20% dos casos, a evolução é francamente desfavorável exigindo a instalação de ventilação mecânica (Masur e cols., 2003).

Tanto no período prodromico, quanto durante todo o curso da doença a radiografia torácica pode ser absolutamente normal. Entretanto, em muitos dos pacientes, a "fase respiratória" é caracterizada pela presença de infiltrados intersticiais focais, que podem evoluir para um acometimento mais difuso dos pulmões.

As radiografias torácicas de alguns pacientes durante os estágios mais avançados da SARS podem mostrar nítidas áreas de consolidação (Wong e cols., 2003).

Na fase inicial a presença de linfopenia é um achado comum. A leucometria global pode estar diminuída ou aumentada. No ápice da fase respiratória da doença, cerca de metades dos pacientes apresentam leucopenia e diminuição do número de plaquetas (franca trombocitopenia) ou valores no limiar inferior da normalidade. No início da fase respiratória, em alguns casos, foram observados um aumento significativo dos valores da creatino-fosfoquinase e das transaminases hepáticas. A função renal permanece normal na grande maioria dos pacientes (Lee e cols., 2003).

O diagnóstico da SARS é estabelecido atualmente (9 de Junho 2003) com base em critérios clínicos, epidemiológicos e laboratoriais (*Update Interim US Case Definition for SARS*, CDC, June 5, 2003). Os critérios de definição de caso e de contato, conforme norma técnica da Fundação Nacional de Saúde - FUNASA, Ministério da Saúde Brasil), encontram-se no final deste artigo.

A avaliação diagnóstica dos pacientes suspeitos de apresentarem a SARS deve incluir: 1- radiografia de tórax; 2- oximetria de pulso; 3- hemoculturas; 4- exame direto do escarro, incluindo a coloração de Gram (em nosso meio a coloração de Zihel-Nielsen poderá se mostrar eventualmente útil); 5- culturas do escarro; 6- testes para detecção de patógenos respiratórios virais, particularmente influenza A e B, além do vírus sincicial respiratório. Deve-se considerar ainda a realização de testes capazes de identificar a presença de antígenos de *Legionella* e pneumococos na urina. Todos as manipulações de materiais clínicos suspeitos e todos os testes devem ser realizados sob estritas normas de biosegurança (WHO, 2003; FUNASA, 2003).

Apesar de já existir no mercado um PCR-kit para o diagnóstico da SARS, os testes específicos (testes detecção de anticorpos anti-coronavirus pela técnica de ELISA ou de imunofluorescência indireta e testes de amplificação de seqüências de RNA específicas do coronavirus associado à SARS [SARS-CoV] pela técnica de RT-PCR) devem ser realizados apenas nos laboratórios de referência. A ausência de anticorpos específicos no soro, resultados negativos no teste SARS-CoV PCR ou ainda uma cultura viral negativa não excluem a presença da infecção pelo SARS-CoV. Deve ser lembrado ainda que todos estes testes diagnósticos encontram-se em fase inicial de avaliação operacional.

Como a SARS é uma doença infecciosa emergente, a definição de caso é evolutiva e não é necessariamente identificada para as autoridades sanitárias de diferentes países. Assim, antes de 20 de Abril 2003, os critérios

do CDC/USA incluíam uma categoria de "caso suspeito" e não definiam entretanto, a categoria "caso provável" (CDC, 2003). A esta época os critérios CDC diferiam claramente das definições da OMS e do *Health Canada SARS case definitions* que já previam as categorias "caso provável" e "caso suspeito" (WHO, 2003; Health Canada, 2003).

Após 23 de abril, o CDC revisou seus critérios e incluiu igualmente as duas categorias: "caso provável" e "caso suspeito". É interessante notar que a definição de caso suspeito das três instituições era e é idêntica, e consiste na presença de febre, sintomas respiratórios e contato significativo ou história de viagem à uma região atingida pela epidemia.

Os casos prováveis definidos pelo CDC e OMS (depois de 20 de Abril 2003) incluem todos os casos suspeitos que apresentem ainda infiltrados na radiografia de tórax. Os critérios adotados pela Fundação Nacional de Saúde do Brasil - FUNASA, incluem igualmente as três categorias e seguem as recomendações da OMS (funasa.gov.br/epi/sars). Naturalmente, para todas as categorias, a confirmação de uma etiologia específica para a infecção respiratória (outra que o SARS-CoV), exclui o diagnóstico de SARS.

Apesar do nome, a SARS apresenta gravidade clínica muito variável, compreendendo desde formas oligo-sintomáticas até formas rapidamente fatais. Embora alguns dos "contatos próximos" de pacientes com SARS tenham desenvolvido um estado de doença similar ao dos casos índices, a grande maioria permaneceu clinicamente bem. Alguns outros destes contatos apresentaram um quadro febril agudo sem a presença de sintomas respiratórios, o que sugere a idéia que a doença não evolui inexoravelmente para a fase respiratória.

Nenhuma abordagem terapêutica específica pode ser recomendada atualmente. É difícil julgar se certas intervenções, como uso de rivabirin e/ou corticosteróides pode representar algum benefício para o paciente. Relatos recentes sugerem que os pacientes se recuperam satisfatoriamente da SARS na ausência de tratamento por corticosteróides e/ou agentes anti-virais. Ademais, em pelo menos um estudo, o uso de rivabirin foi associado ao surgimento de efeitos adversos numerosos e importantes, tais como a elevação das transaminases e hemólise (Booth e cols., 2003).

Nas séries publicadas até este momento, a grande maioria dos pacientes recebeu antibioticoterapia empírica para pneumonias de origem comunitária, de acordo com as práticas locais ou com as recomendações regionais/nacionais de tratamento das pneumonias adquiridas na comunidade. De fato, a abordagem (pelo

menos inicial) destes pacientes, deve incluir a cobertura contra os micro-organismos associados às pneumonias adquiridas na comunidade de etiologia indefinidas ou incertas. Em outros termos: devesse incluir agentes com atividade contra patógenos respiratórios "típicos" e "atípicos". (Para uma revisão dos esquemas terapêuticos das pneumonias comunitárias de etiologia indefinida, consultar as recomendações da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, 2002). A pronta e satisfatória resposta à antibioticoterapia exclui o diagnóstico de SARS).

Isolamento e quarentena

No interesse de controlar a propagação de uma doença contagiosa, as autoridades sanitárias de um determinado país ou região podem adotar diferentes estratégias de ação. O isolamento e a quarentena representam duas das mais importantes destas estratégias. Ambas são de aplicação corrente no domínio da saúde pública e objetivam controlar a exposição de uma população específica aos indivíduos infectados ou potencialmente infectados. O isolamento aplica-se às pessoas que estão sabidamente doentes. A quarentena aplica-se àqueles que foram expostos a uma doença, mas que, no entanto, podem ou não ter contraído a infecção.

Atualmente o isolamento é uma medida *standard* utilizada em hospitais para o tratamento de pacientes com tuberculose e algumas outras doenças infecciosas. É desejável que o isolamento, uma vez determinado, seja cumprido rigorosa e voluntariamente. De fato, ele assim o é, na maioria das ocasiões. Entretanto, na maioria dos países, os diversos níveis de governo (federal, estadual e local) dispõem da autoridade e das prerrogativas legais necessárias para determinar o eventual cumprimento compulsório do isolamento e/ou quarentena, com o objetivo de proteger o interesse comum.

De uma maneira geral, os pacientes de SARS têm sido isolados no domicílio ou nos hospitais por pelo menos dez dias após a completa resolução dos sintomas e, em especial, da febre. Assim, se um paciente *suspeito* de apresentar a SARS é admitido no hospital, os responsáveis pela comissão de controle hospitalar devem ser imediatamente notificados e medidas de controle da propagação da infecção nosocomial devem ser igualmente imediatamente observadas.

Tais medidas devem incluir: 1- precauções *standards*, já incluídas ou altamente desejáveis na rotina de atendimento de todo e qualquer paciente, como a higiene cuidadosa das mãos; 2- precauções de contato, como o uso de luvas e gorros quando do contato direto com o paciente, com o ambiente do paciente ou com

matérias ou materiais provenientes destes pacientes; 3- precauções respiratórias, como, por exemplo, o isolamento em quartos dispendo de pressão negativa e filtro de partículas de alta performance e ainda o uso de máscaras descartáveis categoria NIOH-95 pelas pessoas que venham eventualmente entrar nestes quartos.

As pessoas que são atendidas nos ambulatórios, consultórios ou emergências com sinais e sintomas de infecção respiratória aguda, devem ser interrogadas sobre uma eventual exposição a um paciente com SARS ou uma viagem recente a uma região atingida pela epidemia. Fora do ambiente hospitalar (ou em uma unidade de saúde que ainda não institui medidas de controle de infecção hospitalar específicas para SARS), quando uma pessoa suspeita de apresentar a SARS é identificada, ela deverá ser rapidamente isolada das outras pessoas. Se possível, num ambiente individual. Informe e discuta claramente a situação à pessoa suspeita de apresentar a SARS. Cubra a boca e nariz do paciente com uma máscara descartável, ou alternativamente com um pedaço de tecido descartável. A seguir, comunique o caso suspeito às autoridades sanitárias e providencie o mais rapidamente possível a instalação das medidas de controle específicas para a SARS.

Definição de caso e contato (conforme nota técnica da FUNASA-MS-Brasil, disponível em 6 de Junho de 2003 no site: funasa.gov.br/epi/sars)

Definição de caso:

• **Caso suspeito**

1. Um paciente apresentando, depois de 01 de Fevereiro de 2003, história de febre elevada (acima de 38°C), acompanhada de tosse ou dispnéia e uma ou mais das seguintes exposições nos 10 dias que antecedem o aparecimento dos sintomas:

- contato íntimo com casos suspeitos ou prováveis de SRAG ou;
- viagem para as áreas com transmissão autóctone recente ou;
- residir em áreas com transmissão autóctone recente.

2. Pessoa com história de doença respiratória aguda não esclarecida que resultou em morte após 01 de Fevereiro de 2003, cuja autópsia não foi realizada e uma ou mais das exposições nos 10 dias que antecedem o aparecimento dos sintomas:

- contato íntimo com casos suspeitos ou prováveis de SRAG ou;
- viagem para as áreas com transmissão autóctone recente ou
- residir em áreas com transmissão autóctone recente.

• **Caso provável**

1. Um caso suspeito com evidências radiográficas de infiltrado, compatível com pneumonia ou Síndrome de Angústia Respiratória.

2. Um caso suspeito que teve um ou mais testes laboratoriais positivos para coronavírus associado à SRAG.

3. Um caso suspeito com achados de autópsia compatível com a patologia da Síndrome de Angústia Respiratória sem causa definida.

• **Critério de exclusão**

Um caso deve ser descartado quando outro diagnóstico é confirmado.

• **Definição de contato de caso suspeito ou provável de SRAG**

Indivíduo que cuidou, conviveu ou morou com um caso suspeito ou provável de SRAG. Também se inclui nesta categoria, os que tiveram contato direto com secreções respiratórias, fluidos corporais e/ou excreções (fezes, por exemplo) de casos suspeitos ou prováveis da Síndrome.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Booth C.M., Matukas L.M., Tomlinson G.A., Rachlis A.R., Rose D.B., Dwosh H.A., et al. Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the greater Toronto area. *Jama* 2003; 289: 2801-2809.
2. Cebular S., Lee S., Tolaney P., and Lutwick L. Community-acquired pneumonia in immunocompromised patients. Opportunistic infections to consider in differential diagnosis. *Postgrad Med* 2003; 113: 65-66, 69-70, 73-64.
3. Centers for Disease Control and Prevention. SARS coronavirus sequencing. <http://www.cdc.gov/ncidod/sars/sequence.htm>. Accessed May 1, 2003.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Severe acute respiratory syndrome (SARS) and coronavirus testing—United States, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003; 52: 297-302.
5. Centers for Disease Control and Prevention. (2003) Updated interim US case definition for severe acute respiratory syndrome (SARS). <http://www.cdc.gov/ncidod/sars>. Accessed April 10, 2003; May 23, 2003 and June 9, 2003.
6. Centers for Disease Control and Prevention. (2003) Updated interim Domestic Infection Control Guidance in the Health-Care and Community Setting for Patients with Suspected SARS. <http://www.cdc.gov/ncidod/sars>. Accessed 9, 2003.

7. Chien J.W., and Johnson J.L. Viral pneumonias. Epidemic respiratory viruses. *Postgrad Med* 2000;107: 41-42, 45-47, 51-42.
 8. Drosten C., Gunther S., Preiser W., van der Werf S., Brodt H.R., Becker S., et al Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348: 1967-1976.
 9. Fleming D.M., and Zambon M. Update on influenza and other viral pneumonias. *Curr Opin Infect Dis* 2001; 14: 199-204.
 10. Gharib A.M., and Stern E.J. Radiology of pneumonia. *Med Clin North Am* 2001; 85: 1461-1491, x.
 11. Health Canada. Severe acute respiratory syndrome definitions. http://www.hc.sc.gc.ca:pphb-dgsp/sars-sars/sarscasedef-0317_e.html. Accessed April 29, 2003.
 12. Kim E.A., Lee K.S., Primack S.L., Yoon H.K., Byun H.S., Kim T.S., et al. Viral pneumonias in adults: radiologic and pathologic findings. *Radiographics* 2002; 22 Spec No: S137-149.
 13. Ksiazek T.G., Erdman D., Goldsmith C.S., Zaki S.R., Peret T., Emery S., et al. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348: 1953-1966.
 14. Lee N., Hui D., Wu A., Chan P., Cameron P., Joynt G.M., et al. A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Méd* 2003; 348: 1986-1994.
 15. Ministério da Saúde, Brasil, FUNASA. Definição de Caso e Contato. http://www.funasa.gov.br/epi/sars/sars_tecnico/sars_caso_contato_agente.htm. Accessed June 9, 2003.
 16. Parry J.. Data show that SARS is gradually coming under control. *Bmj* 2003; 326: 1166.
 17. Saranglao A., and Smith P.R. Diagnostic tests for CAP: current approaches and future perspectives. *Expert Rev Mol Diagn* 2002; 2: 329-336.
 18. Sociedade Brasileira de Pneumologia (2001) Consenso brasileiro de pneumonias em indivíduos adultos imunocompetentes. *Jornal de Pneumologia*. 28: Suppl.
 19. Wong K.T., Antonio G.E., Hui D.S., Lee N., Yuen E.H., Wu A., et al. Severe Acute Respiratory Syndrome: Radiographic Appearances and Pattern of Progression in 138 Patients. *Radiology* 2003.
 20. World Health Organization. (2003) Case definitions for surveillance of severe acute respiratory syndrome (SARS). <http://www.who.int/csr/sars/casedefinition/en>. Accessed April 10, 2003; April, 29, 2003 and June 9, 2003.
 21. World Health Organization. Cumulative number of reported probable cases of severe acute respiratory syndrome (SARS). http://www.who.int/csr/sarscountry/2003_04_28_en. Accessed June 9, 2003.
 22. World Health Organization. WHO issues a global alert, about cases of atypical pneumonia. http://www.who.int/csr/sarsarchive/2003_03_012/en. Accessed April 29, 2003. ■
-

Alterações na biodisponibilidade de fármacos substratos do CYP3A4: um fator de risco no uso da rifampicina, chás e sucos de frutas

Changes in the bioavailability of CYP3 A4 substrate drugs: a risk factor for using rifampicin, herbal medication and fruit juices

Gram KRS¹, Neves CSM², Loredó C (H.U)³, Kritski A⁴, Gonçalves JCS⁵

Introdução

A biodisponibilidade indica a velocidade e a extensão da absorção de um fármaco, a partir de uma formulação, medida pela curva de concentração *versus* tempo na circulação sistêmica. Alterações na biodisponibilidade podem ser promovidas por mudanças na absorção, na biodistribuição, na biotransformação ou na excreção.

São relativamente freqüentes as alterações na biodisponibilidade promovidas por alterações na biotransformação. A causa comum é a indução ou a inibição enzimáticas provocadas por interações medicamentosas. Muitas vezes essas alterações na biodisponibilidade são motivos de aparecimento de efeitos tóxicos e/ou falhas terapêuticas. Exemplo de alteração na biodisponibilidade provocada por indução enzimática, promovendo o aparecimento de efeito adverso, é observado no uso simultâneo de eritromicina ou ciclosporina com agentes anti-hiperlipêmicos denominados estatinas, que atuam como inibidores da

3-hidroxi-3-metil coenzima A redutase (HMG-CoA redutase): a concomitância aumenta a freqüência do efeito adverso das estatinas (rabdomiólise)⁽¹⁾. Exemplo de falha terapêutica devido a alteração na biodisponibilidade é observado na concomitância de rifampicina e agentes anti-retrovirais, com diminuição das concentrações plasmáticas de rifampicina ou do anti-retroviral⁽²⁾.

Trabalhos recentes têm relatado alterações na biodisponibilidade de fármacos substratos do sistema enzimático citocromo P450, promovidas por indução de xenobióticos, sendo a rifampicina um dos mais potentes indutores da forma CYP3A4.

A possibilidade do paciente usuário da rifampicina necessitar de tratar de outras comorbidades, aumenta o risco da ocorrência de interações medicamentosas que possam alterar a biodisponibilidade de fármacos eventualmente em uso simultâneo com a rifampicina, comprometendo a eficácia dos tratamentos. Além de fármacos, outros xenobióticos presentes em produtos

^{1,2,5} Faculdade de Farmácia/UFRJ – Programa de Biofarmácia e Farmacometria (PBF)

^{3,4} Unidade de Pesquisa em Tuberculose – HUCFF/UFRJ

Endereço para correspondência: Faculdade de Farmácia/UFRJ – Programa de Biofarmácia e Farmacometria (PBF)
Cx. Postal 68036, CEP. 21944-970, Rio de Janeiro, e-mail PBF@pharma.ufrj.br, tel. (21) 25626659.

Artigo recebido para publicação no dia 14/11/2002 e aceito no dia 04/04/03, após revisão.

naturais, como sucos de frutas e extratos de plantas demonstraram afinidade pelo CYP3A4.

A proposta deste artigo é alertar sobre os eventuais riscos de falhas terapêuticas ou efeitos adversos observados em pacientes tuberculosos advindos de alterações de biodisponibilidade devidas à indução do sistema CYP3A4.

O papel do sistema enzimático do enterócito na biodisponibilidade de xenobióticos

Os xenobióticos podem deixar a luz intestinal e permeiar a membrana seguindo dois caminhos distintos: 1) através do interior citoplasmático do enterócito (transporte transcelular) e 2) através dos espaços de descontinuidade na junção dos enterócitos (transporte paracelular). O transporte paracelular é menos freqüente (ou mais difícil de evidenciar), mas alguns xenobióticos como a ranitidina e o manitol são absorvidos por esse mecanismo⁽³⁾.

O acesso do fármaco ao espaço intracelular do enterócito não garante a absorção. No enterócito ocorrem as reações de biotransformação - Fase I (oxidações, reduções, hidrólise) e/ou Fase II (conjugação do fármaco com moléculas endógenas como a acetil Co-A, o ácido glicurônico, o glutatião).

No enterócito distribuem-se enzimas que atuam em ambas as fases da biotransformação de xenobióticos: monoaminóxidases na mitocôndria; epóxido hidrolase, glucoronil transferase e citocromo P450 no retículo endoplasmático; b-glucoronidase no lisossoma; acetiltransferase, álcool desidrogenase, glutatião transferase e sulfotransferase no citoplasma; peptidase, hidrolases e citocromo P450 nas microvilosidades⁽⁴⁾.

Dentre os sistemas identificados nos enterócitos, destacam-se o citocromo P450 3A4 (CYP3A4) e a Glicoproteína P (P-Gp). O CYP3A4 se ocupa de reações de oxidação, enquanto a P-Gp é uma proteína relacionada a multiresistência de fármacos, MRP1 (*Multidrug Resistance Protein*), que atua promovendo um efluxo molecular do interior citoplasmático do enterócito para a luz intestinal, diminuindo a absorção de xenobióticos. Outros sistemas enzimáticos do grupo MRP estão presentes: as enzimas promotoras do efluxo de ânions orgânicos, inclusive produtos de conjugação com glucurônico ou sulfato⁽⁵⁾.

Portanto, para o fármaco que chega ao interior citoplasmático existem três alternativas: 1) passar diretamente pela membrana basal e alcançar a microvascularização, 2) sofrer biotransformação e 3) ser excretado de volta a luz intestinal pelo sistemas MRP/P-Gp. Somente a primeira alternativa contribui para a absorção do fármaco na sua forma original.

O sistema do citocromo P450 é o principal responsável pelas biotransformações e apresenta várias isoformas, que diferem uma da outra na sua seqüência de aminoácidos, na especificidade e/ou velocidade das reações que catalisam. As isoformas diferem na sua distribuição pelo organismo e na regulação da sua atividade⁽⁶⁾. Estima-se que o citocromo P450 apresente de 20 a 200 isoformas⁽⁷⁾, sendo que apenas quatro delas são relatadas, até o momento, como sendo importante para a biotransformação de fármacos: CYP3A4, CYP2D6, CYP2C19 e CYP1A2.

As reações de biotransformação de um xenobiótico podem envolver mais de uma das formas do CYP450: na biotransformação do sildenafil o CYP3A4 contribui com 79%, o CYP2C9 com 20% e CYP2C10 e CYP2D6 com menos de 2%⁽⁸⁾; o citalopram é biotransformado nos metabólitos mono e bi N-demetilados, sendo a N-demetilação do primeiro grupo metila mediada pelo CYP3A4 e CYP2C19, enquanto que a N-demetilação do segundo grupo metila é mediada pelo CYP2D6^(9,10).

CYP3A4, indução e interação medicamentosa

O CYP3A4 é um dos sistemas enzimáticos mais importantes, pois é o mais abundante, responsável pelo metabolismo de substâncias endógenas e por cerca de 60% das oxidações dos fármacos⁽¹¹⁾. Localiza-se principalmente no fígado e no intestino. Nos enterócitos é a forma mais abundante do CYP450, com teores intestinais que podem ser iguais aos teores hepáticos (80 a 100%), enquanto o CYP2C8-10 se expressa em teores de 5 a 10% daqueles encontrados no fígado, o CYP2D6 em 20%, e o CYP3A5 em 25 a 30%. A extensa superfície intestinal transforma o sistema CYP3A4 no principal responsável pelo efeito de primeira passagem entérica^(12,13), por vezes mais relevante do que a primeira passagem hepática⁽¹⁴⁾.

Estudos sobre as relações estrutura/atividade das diferentes formas de CYP450 complexadas aos xenobióticos permitiram elucidar certas características das moléculas substratos do sistema. Os xenobióticos substratos do CYP3A4 são moléculas de volume molecular elevado, relativamente lipofílicas, estrutura com uma ou duas ligações doadoras/receptoras de hidrogênio a 5,5 - 7,5 Å e 8-10 Å do sítio de biotransformação⁽¹⁵⁾.

Além do polimorfismo genético, o CYP3A4 apresenta dimorfismo sexual, sendo o processo de biotransformação mais extensivo nas mulheres⁽¹⁶⁾.

Dentre várias classes terapêuticas encontramos fármacos substratos do CYP3A4 (tabela I).

Tabela I – Fármacos substratos do CYP3A4

classe terapêutica	fármacos
bloqueadores de canais de cálcio	nifedipina, verapamil, diltiazem, nimodipina, felodipina, nisoldipina, manidipina
anticoncepcionais	A grande maioria
antihistamínicos	astemizol; loratadina; fexofenadina, teofilina
benzodiazepínicos	alprazolam, diazepam, midazolam, tiazolam
citostáticos	tamoxifen, toremifeno, ifosfamidás, taxol
imunossupressores	sirolimus, tacrolimus, ciclosporina
hipnóticos	zopiclona
ansiolíticos	bupiriona
corticosteróides	etinilestradiol, cortisol, testosterona, dexametasona
analgésicos agonistas de narcóticos	metadona
inibidores de fosfodiesterases	sildenafil
antibióticos	eritromicina, claritromicina, rifampicina
antifúngicos imidazólicos	itraconazol, cetoconazol
sedativos	Zolpidem, zopiclona
antiarrítmicos	lidocaína, quinidina, amiodarona
antidepressivos	citalopram
anti-hiperlipêmicos	sinvastatim, cerivastatin
antiemético	Ondansetron
inibidores da bomba de próton:	omeprazol
inibidores de protease	ritonavir, indinavir, saquinavir, nelfinavir, amprenavir
inint*	nevirapina, delavirdina, efavirenz
antidiabéticos	glibenclamida, repaglinida
analgésicos opióides opiáceos	alfentanil, codeína, dextrometorfano, metadona
anticonvulsivantes	fenitoína, carbamazepina
anticoagulantes:	warfarina

Esta gama de substratos do CYP3A4 cria uma situação favorável ao aparecimento de interações oriunda das diferentes reatividades dos fármacos e diferentes estabilidades dos complexos CYP3A4-fármaco. Alguns substratos são indutores, como a rifampicina, e outros inibidores, como o cetoconazol, e o uso concomitante desses substratos pode promover alterações na biodisponibilidade com relevância na clínica⁽¹⁷⁾.

Indução enzimática promovida pela rifampicina e implicações clínicas

Recentemente foi descrito um novo membro da família de receptores nucleares dos hormônios esteróides/tiroidianos denominado 'Pregnane X Receptor' (PXR) responsável pela regulação da transcrição do CYP3A4⁽¹⁸⁻²²⁾. A ligação de PXR ao promotor do CYP3A4 promove a transcrição gênica de

RNAm das enzimas desse sistema. Dentre os quinze compostos estudados por Lehmann e cols.⁽²³⁾, a rifampicina foi classificada como a mais potente indutora enzimática do CYP3A4 por ser capaz de ativar o PXR, aumentando a transcrição gênica de RNAs-m tanto nos enterócitos como nos hepatócitos⁽²⁴⁾.

Vários estudos evidenciam alterações na biodisponibilidade de fármacos administrados em concomitância com a rifampicina (quando esta era administrada em voluntários submetidos a doses diárias de 600mg durante uma semana):

a) uma dose oral de 200 mg de *quinidina*, um antiarrítmico, permitiu observar que a depuração do metabólito 2-hidróxi derivado da quinidina aumentou nove vezes. A concentração máxima (C_{max}) e a meia-vida ($t_{1/2}$) do antiarrítmico foram reduzidas em três vezes⁽²⁵⁾;

b) voluntários que receberam por via oral 20 mg de *zolpidem*, um hipnótico, apresentaram C_{max} do hipnótico reduzidas em 58% e a $t_{1/2}$ de $2,5 \pm 0,2$ foi reduzida para $1,6 \pm 0,1$ h ($p < 0,01$). Ao lado dessas diminuições nos valores de parâmetros farmacocinéticos, foi observada uma significativa redução do efeito hipnótico ($p < 0,05$), avaliado por testes farmacodinâmicos⁽²⁶⁾;

c) voluntários que receberam 60 mg de fexofenadina por via oral apresentaram uma diminuição da C_p . A C_{max} foi reduzida de 77 ± 31 para 52 ± 17 ng/mL; a depuração passou de 2955 ± 1516 para 5524 ± 3410 mL/min. A excreção do metabólito da fexofenadina, o azaciclono, mediado pelo CYP3A4, foi duplicado depois da administração da rifampicina⁽²⁷⁾;

d) os efeitos da buspirona, um ansiolítico, foram reduzidos em voluntários que receberam uma dose oral de 30 mg de buspirona. Testes psicomotores empregados para avaliar o efeito farmacoterapêutico demonstraram uma redução da atividade ansiolítica. A C_{max} da buspirona foi reduzida de $6,6 \pm 3,7$ para $0,84 \pm 0,23$ ($p < 0,01$). O $t_{1/2}$ teve significativa redução ($p < 0,05$)⁽²⁸⁾;

e) a rifampicina induziu a biotransformação do ondansetron, (antiemético) quando este foi administrado por via oral (8mg) e intravenosa no sexto dia. As dosagens plasmáticas do antiemético revelaram uma redução de 65% da C_{max} ($p < 0,01$) e de 38% da meia vida ($p < 0,01$). A biodisponibilidade do ondansetron administrado por via oral foi reduzida de 60% para 40% ($p < 0,01$). O ondansetron administrado por via intravenosa teve uma depuração aumentada em 83% ($p < 0,001!$), o $t_{1/2}$ e a AUC foram reduzidas de 46% e 48%, respectivamente⁽²⁹⁾;

f) alterações na biodisponibilidade do anti-hiperlipêmico sinvastatim também foram relatadas. A AUC foi reduzida em 87%, sem que fosse observada alteração significativa no $t_{1/2}$ ⁽³⁰⁾;

g) houve alteração dos parâmetros farmacocinéticos do tamoxifeno e toremifeno administrados por via oral em doses de 80 e 120 mg respectivamente. A AUC do tamoxifeno foi reduzida em 86%, a C_{max} em 55% e o $t_{1/2}$ em 44%. A AUC dos metabólitos N-demetilados do tamoxifeno e do toremifeno foram reduzidas em 38% e 20%, respectivamente⁽³¹⁾;

h) repaglinida, um antidiabético, administrada por via oral em dose 0,5 mg não teve a mesma eficácia em reduzir as concentrações plasmáticas de glicose. A AUC foi diminuída em 57%, a C_{max} em 41% e o $t_{1/2}$ reduziu de 1,5 para 1,1 h⁽³²⁾;

i) A AUC do midazolam, um benzodiazepínico, foi reduzidas drasticamente em 96% ($p > 0,001$). O $t_{1/2}$ foi de $3,1 \pm 0,2$ para $1,3 \pm 0,2$ h⁽³³⁾;

j) a rifampicina é capaz de diminuir os efeitos anti-hipertensivos de bloqueadores de canais de cálcio (nisoldipina, nifedipina, manidipina, verapamil) em 25 vezes ($p < 0,001$). Esse efeito é muito mais acentuado por ocasião da administração via oral, o que sugere que a biotransformação pré-hepática (no intestino) seja mais susceptível de indução⁽³⁴⁾;

l) rejeições de órgãos transplantados foram observados devido a alteração na biodisponibilidade da ciclosporina: AUC ($4582,95 \pm 239,71$ para $2790,48 \pm 251,34$), $t_{1/2}$ (h) ($3,35 \pm 0,12$ para $2,80 \pm 0,28$) antes e depois da terapia com rifampicina, respectivamente. A depuração da ciclosporina aumentou significativamente de $0,37 \pm 0,03$ para $1,24 \pm 0,14$ ⁽³⁵⁾;

Uma comparação entre os efeitos da rifampicina (indutor do CYP3A4) e do itraconazol (inibidor do CYP3A4) foi realizada sobre a farmacocinética do midazolam. No período da concomitância de doses de rifampicina – midazolam, a AUC do midazolam correspondeu a 2,3 vezes menor e 0,26 maior daquela produzida por ocasião da concomitância de doses itraconazol-midazolam. A administração concomitante itraconazol-midazolam promoveu uma diminuição da AUC do metabólito a-hidroxilado do midazolam de 2 a 8 vezes⁽³⁶⁾.

Glicoproteína P, indução e interação medicamentosa

No enterócito, além do sistema P450, a presença de outro sistema enzimático pode promover alterações na biodisponibilidade. A absorção de fármacos também pode ser alterada pela ação da glicoproteína P (P-Gp) envolvida em processo de efluxo de xenobióticos do interior citoplasmático para a luz intestinal^(37,38).

Os substratos da P-Gp possuem uma estrutura variada, são moléculas hidrofóbicas com dois ou três grupamentos funcionais doadores ou receptores de hidrogênio, separados por 2,5 ou 4,6 Å sem cargas formais positivas e com massas entre 200 e 1800 Da⁽³⁹⁾. Sob certas circunstâncias a P-Gp pode realizar o efluxo de moléculas hidrofílicas carregadas negativamente como o metotrexato⁽⁴⁰⁾.

Entre os substratos da P-Gp destacamos os imunossuppressores (ciclosporina e tacrolimus), esteróides (aldosterona, hidrocortisona, cortisona e dexametasona), inibidores de protease (amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir e saquinavir), antineoplásicos (doxorubicina, daunorubicina, vinblastina, vincristina, actinomicina e paclitaxel), anti-histamínicos (fexofenadina e terfenadina), anti-hiperlipêmicos (levostatin), antiemético (ondansetron), antibióticos (eritromicina e rifampicina).

Observa-se que alguns dos substratos da P-Gp são igualmente substratos do CYP3A4. Existem evidências de que esses dois sistemas atuam de forma complementar: a P-Gp pode limitar a absorção intestinal atuando intensamente na região proximal, incrementando sua eficácia na região distal, região do intestino, com menor quantidades de CYP3A4; a P-Gp, ao realizar o efluxo para luz intestinal provoca a reabsorção, prolongando o tempo de exposição do xenobiótico à ação do CYP3A4 e, finalmente, a P-Gp pode remover do enterócito os substratos do CYP3A4, dificultando a saturação desse sistema.

A hipótese dessa potencial sinergia entre CYP3A4 e P-Gp é especulativa, já que a maioria dos estudos fundamenta-se em modelos *in vitro* de células isoladas, Caco-2, porém grandes números de estudos clínicos têm demonstrado que a biodisponibilidade de fármacos de substratos do CYP3A4 e/ou da P-Gp pode ser aumentada ou diminuída em casos de uso concomitante de fármacos inibidores ou indutores desses sistemas⁽⁴¹⁾.

O efeito indutor da rifampicina não está vinculado exclusivamente sobre o CYP3A4. Estudos realizados em intestino de rato evidenciaram a atividade de indução enzimática da rifampicina sobre P-Gp: a permeabilidade de diferentes segmentos do intestino (duodeno, jejuno e cólon) ao xenobiótico S-talinolol diminui significativamente ($p < 0,05$) nos três segmentos quando se realiza a perfusão de rifampicina⁽⁴²⁾.

Influência das ervas na biodisponibilidade de fármacos substratos do CYP3A4

Um em cada cinco indivíduos que utilizam medicamentos convencionais é também consumidor de chás⁽⁴³⁾. Um dos motivos para a adoção dessa medida é o fato de muitos considerarem os produtos à base de plantas medicinais inócuos, incapazes de causar riscos à saúde.

Entretanto, complicações clínicas resultantes da interação fármaco-erva são tão relevantes, que a ANVISA, no ano de 2002 (conforme Re nº 356 e nº 357, de 6 de março de 2002), tornou obrigatória a inclusão de tarja vermelha com a frase "venda sob prescrição médica" nos produtos à base de Kava Kava e Erva São João (*Hipericum peroratum*) utilizadas no tratamento de ansiedade e depressão leve, respectivamente.

O hipérico, como também é conhecido o *Hipericum peroratum*, tem um uso bastante difundido por ser eficaz e provocar poucos efeitos colaterais. Contudo, a hiperforina, composto responsável pela ação farmacológica, tem demonstrado ser uma indutora

do metabolismo de fármacos substratos do CYP3A4.

Moore L.B. e cols. demonstraram que a hiperforina é um potente ligante e ativador do receptor nuclear (PXR) aumentando a expressão do CYP3A4⁽²⁴⁾ pelo mesmo mecanismo da rifampicina.

A administração de hipérico (300mg três vezes ao dia) resulta em uma indução significativa e seletiva de CYP3A4, com conseqüências clínicas relevantes quando administrados em concomitância com vários medicamentos:

- Ciclosporina⁽⁴⁴⁾: diminuição da Cp resultando em episódios de rejeição; número de casos: 50
- Contraceptivos Orais⁽⁴⁴⁾: *breakthrough bleeding*; número de casos: 12
- Warfarina⁽⁴⁴⁾: diminuição da Cp resultando em decréscimo do efeito coagulante; número de casos: 7;
- Sertralina⁽⁴⁴⁾: síndrome 5-HT; número de casos: 5
- Diminui ainda a Cp dos fármacos^(44,45): amitriptilina, digoxina, indinavir, teofilina, paroxetina, fenprocoumon, nefazodone.

As evidências de interações de fármacos com outras plantas (Tabela II) demonstram que o uso de ervas em concomitância de medicamentos requer cautela.

Influência dos sucos de frutas na biodisponibilidade de fármacos substratos do CYP3A4

Além de fármacos e chás, outros xenobióticos presentes em sucos de frutas demonstraram afinidade pelo CYP3A4. Componentes como 6',7'-diidroxibergamotina encontrados no grapefruit e na laranja Sevilla reduzem a concentração de CYP3A4 nos enterócitos^(46,47).

Apenas 250 ml suco de grapefruit são suficientes para alterar o metabolismo dos fármacos utilizados em concomitância⁽⁴⁸⁾; 4 horas após a ingestão, observa-se uma redução de 47% da concentração efetiva de CYP3A4 com duração do efeito durante 24 horas^(49, 50) resultando em um aumento na biodisponibilidade oral dos fármacos utilizados em concomitância.

Diferentemente da rifampicina e da erva de São João, o mecanismo de ação dos componentes do grapefruit não envolve a transcrição gênica de novas proteínas. Em estudos recentes com voluntário sadios, o consumo de suco de grapefruit por seis dias resultou em um decréscimo de 62% da concentração de proteína imunoreativa CYP3A4 intestinal sem, no entanto, alterar as concentrações de RNAm⁽⁵¹⁾.

O mecanismo de ação consiste na competição dos componentes do grapefruit com outros xenobióticos pelas enzimas do CYP3A4 do intestino delgado. Ao se ligarem a essas enzimas, promovem uma inativação irreversível (mecanismo "suicida") e aceleram a

Tabela II – Interações de fármacos e extratos de plantas com conseqüências sobre a biodisponibilidade

<i>Planta e Fármaco</i>	<i>Resultado da interação</i>	<i>Utilização comum</i>
<i>Capsicum spp</i> (pimenta) Inibidores da ECA Teofilina	Tosse Aumento da absorção e B _d	Estimulante cardiovascular, digestivo e do fluxo sanguíneo. Utilização: asma, artrite, doença cardiovascular, circulação, dores de cabeça, pressão alta, inflamação, inflamação intestinal, úlceras, cólicas menstruais, etc.
<i>Harpagophytum procumbens</i> (Garra do Diabo) Warfarina	Púrpura	
<i>Angelica sinensis</i> (Dong quai) Warfarina	Aumento do INR e <i>widespread bruising</i>	Planta rica em vitamina E, ferro, cobalto. Estimulante da circulação sanguínea dos órgãos reprodutores e do fígado. Utilização: artrite, altos teores de colesterol, problemas hepáticos, cólicas menstruais, menopausa, digestão deficiente.
<i>Eleutherococcus senticosus</i> (Ginseng siberiano) Digoxina	Aumento da Cp de digoxina	Possui propriedades relaxantes, anti-stress, sedativas. Estimulante da produção de fluidos digestivos. Aumenta a circulação, melhora a resposta do sistema imune, aumenta a energia eliminando a fadiga. Utilização: desânimo, fadiga, estresse, ansiedade, nervosismo, insônia, digestão deficiente, diarreia.
<i>Allium sativum</i> (Alho) Warfarina Paracetamol Clorpropamida	Aumento de INR Alteração da farmacocinética Hipoglicemia	Planta rica em potássio, zinco, selênio, vitamina A e C. Possui propriedades antibiótica, porém não altera a flora intestinal. Estimulante da produção de bile. Utilização: digestão deficiente, doenças circulatórias e cardiovasculares, altos teores de colesterol, hipertensão arterial, problemas respiratórios, gripe, resfriado, dor de garganta, problemas hepáticos e do trato urinário.
<i>Ginkgo biloba</i> Aspirina Paracetamol e ergotamina/cafeína Warfarina Diuréticos Tiazídicos	HypHEMA espontâneo Ginkgolídeos são potentes inibidores da PAF Hematoma subdural bilateral Hemorragia Intracerebral Hipertensão	Estimulante da circulação sanguínea, principalmente a cerebral; possui propriedades antiinflamatórias. Utilização: dificuldade de concentração, perda de memória, dores de cabeça, vertigem, problemas de circulação, inflamação nas veias, tosse

<p><i>Cyamopsis tetragonolobus</i> (Goma Guar) Metformina, fenoximetilpenicilina, glibenclamida</p>	<p>Diminuição da velocidade de absorção de digoxina, paracetamol e bumetamida; diminuição da absorção de metformina, fenoximetilpenicilina e algumas formulações de glibenclamida</p>	
<p><i>Glycyrrhiza glabra</i> (Alcaçuz, licorice) Prednisolona Contraceptivos orais</p>	<p>Diminuição da depuração plasmática, aumento da AUC, aumento da CpHipertensão, edema, hipocalemia</p>	<p>Planta rica em lecitina, proteínas, magnésio, tiamina, vitaminas B e E. Possui propriedades antiinflamatórias. Estimulante da produção de bile e fluidos digestivos. Utilização: artrite, asma, constipação, depressão, fadiga, febre, inflamação intestinal, problemas renais, hepáticos, espasmo muscular, úlcera.</p>
<p><i>Carica papaya</i> (Mamão) Warfarina</p>	<p>Aumento do INR</p>	<p>Auxilia na digestão de carboidratos e gorduras, pois estimula a produção de fluidos digestivos.Utilização: digestão deficiente, câibras, espasmos, úlceras, desordens intestinais, perda de apetite, náuseas, emese, cólicas menstruais reumatismo</p>
<p><i>Hypericum perforatum</i> (Erva de São João) Paroxitina Trazodona Sertralina Nefazodona Teofilina Digoxina Fenprocoumon Ciclosporina Contraceptivo oral (etinilestradiol edesogestrel)</p>	<p>Letargia/ incoerência Síndrome Leve da Serotonina (SLS) SLS SLS Diminuição da Cp Diminuição da AUC e C_{máx} Diminuição da AUC Diminuição da Cp Breakthrough bleeding</p>	<p>Possui propriedades sedativas e relaxante do sistema nervoso. Utilização: depressão moderada, ansiedade, nervosismo; diminuição das dores de cólicas mestruais (cólicas mstruais), úlceras gástricas, espasmos musculares.</p>
<p><i>Valeriana officinalis</i> (Valeriana) Álcool</p>	<p>A mistura de valepotriatos reduz os efeitos adversos do álcool sobre a capacidade de concentração</p>	<p>Possui propriedades ansiolíticas.Utilização: insônia, ansiedade, fadiga, nervosismo, estresse, úlcera, espasmos, pressão alta</p>
<p><i>Tamarindus indica</i> (Tamarindo) Ácido acetil salicílico</p>	<p>Aumento da biodisponibilidade</p>	

degradação intracelular destas⁽⁵¹⁾. Dessa forma, a inibição é *rápida* (menos de 4 horas), por não envolver mecanismos nucleares, e *longa* (duração de 24h) já que o aumento da velocidade de degradação das enzimas do citocromo exige a tradução de novas enzimas.

O suco de grapefruit tem pequeno efeito sobre a biodisponibilidade de fármacos administrados por via intravenosa^(52,53), contudo o efeito sobre os administrados por via oral resulta em um aumento da concentração plasmática máxima (C_{máx}) com pequena alteração na taxa de eliminação^(54,55). Portanto, a ação dos

componentes do grapefruit é específica sobre o CYP3A4 intestinal, e não sobre o hepático.

Trabalhos recentes⁽⁵⁶⁾ mostram que a inibição do CYP3A4 pelo bergapteno (67%) e quercitina (55%) é maior que pela naringerina (39%) e naringin (6%). Os resultados também sugerem que a taxa de inibição é dose-dependente e está vinculada à estrutura química.

A verificação da interação suco-fármaco tem sido feita através da dosagem da concentração plasmática do fármaco. A tabela III reúne algumas dessas possíveis alterações.

Tabela III – Possíveis interações entre o Grapefruit (Gf)* e fármacos metabolizados pelo CYP3A4

Classe Terapêutica	Fármaco	Possíveis Efeitos Adversos (EA)	Aumento da Bd Oral	Procedimentos
Antiarrítmicos	Amiodarona	Arritmias	Sim	Evitar Gf
Antihistamínicos	Terfenadina	Arritmias, intervalo Q-T prolongado	Sim	Evitar Gf
Ansiolíticos	Buspirona	Diminuição da performance psicomotora	Sim	Evitar Gf
	Diazepam	Aumento da sedação	Sim	Evitar Gf
	Midazolam	"	Sim	Evitar Gf
	Triazolam	"	Sim	Evitar Gf
Bloqueadores dos Canais de Cálcio	Amlodipina	Taquicardia, hipotensão	Sim	Evitar Gf
	Felodipina	"	Sim	Evitar Gf
	Nifedipina	"	Sim	Evitar Gf
	Nimodipina	"	Sim	Evitar Gf
Corticosteróides	Etinil estradiol	Desconhecido	Sim	Monitorização dos EA
	Progesterona	Desconhecido	Possível	Monitorização dos EA
Inibidores da HMG-CoA redutase	Atorvastatina	Miopatia, dor de cabeça, rabdomiólise	Sim	Evitar Gf
	Cerivastatina	"	Possível	Monitorização dos EA
	Lovastatina	"	Sim	Evitar Gf
	Pravastatina	"	Sim	Evitar Gf
	Simvastatina	"	Sim	Evitar Gf
Inibidores da HIV proteases	Saquinovir	Desconhecido	Sim*	Monitorização dos EA

Imunossupressores	Ciclosporina	Disfunção renal e hepática, aumento da imunossupressão	Sim	Monitorização dos EA
	Tacrolimus	"	Sim	Evitar Gf
Neuropsiquiátricos	Carbamazepina	sonolência, ataxia, náuseas	Sim	Evitar Gf
	Cloripramina	sonolência, depressão respiratória, hipotensão	Sim	Monitorização dos EA
Outras	Carvedilol	Bradycardia, hipotensão	Possível	Monitorização dos EA
	Metadona	Depressão respiratória, hipotensão	Possível	Monitorização dos EA
	Sildenafil	Dor de cabeça, dispnéia(?)	Possível	Monitorização dos EA

*Suco de grapefruit ou a fruta inteira

*Significado Clínico desconhecido

Conclusões

A indução enzimática tem sido relatada como uma interação indesejável que afeta a eficácia e a segurança de fármacos. Frequentemente ela é caracterizada em estudos pré-clínicos *in vitro*⁽⁵⁷⁾, e sua aplicabilidade raramente é transferida para a prática médica. Entretanto, as evidências de alterações na biodisponibilidade de fármacos, vinculadas à indução enzimática dos sistemas CYP3A4/P-Gp não permitem ignorar que a eficácia e a segurança de medicamentos dispensados ao paciente tuberculoso, usuários da rifampicina, possam ser comprometidas devido à eventuais interações, sobretudo no caso de pacientes portadores de outras enfermidades concomitantes.

Um estudo realizado em 115 pacientes do Programa de Tuberculose do Hospital Universitário da U.F.R.J. evidenciou que as doenças progressas mais frequentes no tuberculoso são: hipertensão arterial,

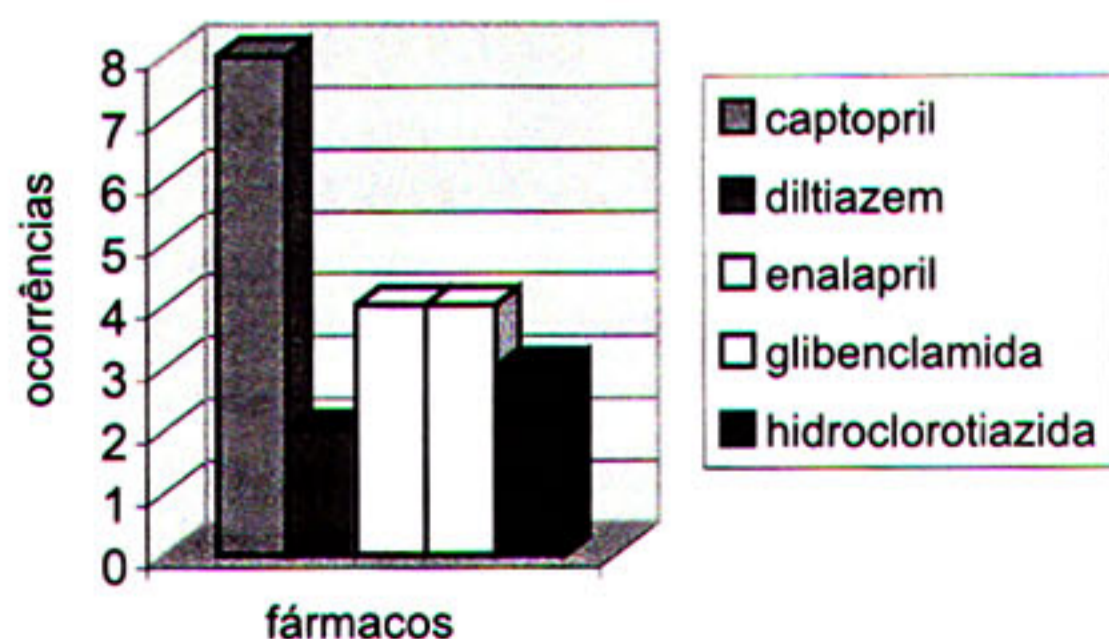
diabetes mellitus, HIV, câncer e problemas gastrintestinais⁽⁵⁸⁾. Muitos dos fármacos empregados no tratamento destas doenças em concomitância da tuberculose são substratos do CYP3A4 (Fig. 1) e portanto capazes de terem biodisponibilidade alterada devido a indução do sistema pela rifampicina e outros xenobióticos.

Portanto, para a eficácia e a segurança do tratamento de uma doença concomitante à tuberculose tratada com rifampicina, que demande o uso de fármacos substratos do CYP3A4, é recomendável a implementação de metodologias de monitorização farmacométrica, objetivando estabelecer onexo causal entre falhas terapêuticas (ou eventos adversos) com alterações na biodisponibilidade da rifampicina e do fármaco substrato do CYP3A4.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Peloquin CA, Nitta AT, Burman WJ, Brudney KF, Miranda-Massari JR, McGuinness ME et al. Low antituberculosis drug concentration in patients with aids. *Annals of Pharmacotherapy* 1966; 30: 919-25.
- 2- Clinical update: impact of HIV protease inhibitors on the treatment of HIV-infected tuberculosis patients with rifampin. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1996; 45(42): 921-5.
- 3- Gan LL, Thakker DR. Application of Caco-2 model in the design and development of orally active drugs: elucidation of biochemical and physical barriers posed by the intestinal epithelium. *Adv. Drug Del. Rev* 1997; 23:77-98.
- 4- Barr WH, Welling PG, Tse FLS, Dighe SV. The role of intestinal metabolism in bioavailability.

Figura 1 – Fármacos mais frequentemente empregados em tratamentos concomitantes ao da tuberculose



Fármacos substratos do CYP3A4 mais utilizados em concomitância com rifampicina.

- Pharmaceutical Bioequivalence, Eds: Marcel Dekker. New York; 1991. Cap VI.
- 5- König J, Nies AT, Cui Y, Leier I, Keppler D. Conjugate exports pumps of the multidrug resistance protein (MRP) family: localization, substrate specificity, and MRP2-mediated drug resistance. *Biochim. Biophys. Acta* 1999; 1461: 377-94.
 - 6- Lehninger AL, Nelson DL, Cox M. Principles of Biochemistry. 2ª ed. New York: Worth Publishers; 1993.
 - 7- Relling MV, Evans WE. Genetic Polymorphisms of drugs Metabolism. In: Evans, WE, Schentag JJ, Jusko WJ. Applied Pharmacokinetics: Principles of Therapeutic Drug Monitoring. Vancouver: Applied Therapeutics 1992 ; p.7(1-32)
 - 8- Warrington JS, Shader RL, Von Moltke LL, Greenblatt DJ. *Drug Metabolism and Disposition* 2000; 28: 392-97.
 - 9- Hörter D, Dressman JB. Influence of physicochemical properties on dissolution of drugs in the gastrointestinal tract. *Adv. Drug Delivery Rev.* 2001; 46: 75-87.
 - 10- Kobayashi K, Chiba K, Yagi T. Identification of cytochrome P450 isoforms involved in citalopram N-demethylation by human liver microsomes. *J. Pharmacol. Exp. Ther* 1997; 280: 927-33.
 - 11- Guengerich FP. Cytochrome P4503A4: regulation and role in drug metabolism. Review. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1999; 39: 1-17.
 - 12- Paine MF, Shen DD, Kunze KL, Perkins JD, Marsh CL, McVicar JP et al. First-pass metabolism of midazolam by the human intestine. *Clin. Pharmacol. Ther* 1996; 60: 14-24.
 - 13- Kolars JC, Awni WM, Merion RM, Watkins PB. First-pass metabolism of ciclosporin by the gut. *Lancet* 1991; 338: 1488-90.
 - 14- Watkins PB. Drug metabolism by cytochromes P450 in the liver and small bowel. *Gastroenterol. Pharmacol* 1992; 21: 511-26.
 - 15- David FVL. On the recognition of mammalian microsomal cytochrome P450 substrates and their characteristics. *Biochem. Pharmacol* 2000; 60: 293-306.
 - 16- Wrighton SA, Vandenbranden M, Ring BJ. The Human Drug Metabolizing Cytochromes P450. *J. Pharmacokinet. Biopharm* 1996; 24(5): 461-73.
 - 17- Dresser GK, Spencer JD, Bailey DG. Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P450 3A4 inhibition.
 - 18- Kliewer SA, Moore JT, Wade L, Staudinger JL, Watson MA, Jones SA et al. *Cell* 1998; 92: 73-82.
 - 19- Lehmann JM, McKee DD, Watson MA, Willson TM, Moore JT, Kliewer SA. *J. Clin. Invest* 1998; 102: 1016-23.
 - 20- Bertilsson G, Heidrich J, Svensson K, Asman M, Jendeberg L, Sydow-Backman M et al. *Proc. Natl. Acad. USA* 1998; 95: 12208-13.
 - 21- Blumberg B, Sabbagh W, Juguilon H, Bolado J, van Meter CM, Ong ES et al. *Genes Dev.* 1998; 12: 3195-205.
 - 22- Jones SA, Moore LB, Shenk JL, Wisely GB, Hamilton GA, McKee DD et al. *Mol. Endocrinol.* 2000; 14: 27-39.
 - 23- Lehmann JM, McKee DD, Watson MA, Willson TM, Moore JT, Kliewer SA. The human orphan nuclear receptor PXR is activated by compounds that regulate CYP3A4 gene expression and cause drug interactions. *J Clin Invest* 1998; 102(5): 1016-23.
 - 24- Moore LB, Goodwin B, Jones SA, Wisely GB, Serabjit-Singh CJ, Willson TM et al. St. John's wort induces hepatic drug metabolism through activation of the pregnane X receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97(13): 7500-2.
 - 25- Damkier P, Hansen LL, Brosen K. Rifampicin treatment greatly increases the apparent oral clearance of quinidine. *Pharmacol. Toxicol* 1999; 85: 257-62.
 - 26- Villikka K, Kivisto KT, Luurila H, Neuvonen PJ. Rifampicin reduces plasma concentrations and effects of zolpidem. *Clin. Pharmacol Therap* 1997; 62: 629-34.
 - 27- Hamma MA, Bruce MA, Haehner-Daniels BD, Hall SD. The effect of rifampicin administration on the disposition of fexofenadine. *Clin. Pharmacol. Therap* 2001; 69: 114-21.
 - 28- Lamberg TS, Kivisto KT, Neuvonnen PJ. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 45: 381-85.
 - 29- Villikka K, Kivisto KT, Neuvonen PJ. The effect of rifampin on the pharmacokinetics oral and intravenous ondansetron. *Clin. Pharmacol. Ther* 1999; 65: 377-81.
 - 30- Kyrklund C, Backman JT, Kivistö KT, Neuvonen M, Laitila J, Neuvonen PJ. Rifampicin greatly reduces plasma simvastatin and simvastatin acid concentrations. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68: 592-97.
 - 31- Kivisto KT, Villikka K, Nyman L, Anttila M, Neuvonen PJ. Tamoxifen and toremifene concentration in plasma are greatly decreased by rifampin. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 64: 648-54.
 - 32- Niemi M, Backman JT, Neuvonen M, Neuvonen PJ, Kivisto KT. Rifampicin decrease the plasma concentration and effects of repaglinide. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68: 495-500.
 - 33- Backman JT, Olkkola KT, Neuvonen PJ. Rifampin drastically reduces plasma concentration of oral midazolam. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 59: 7-13.
 - 34- Fromm MF, Busse D, Kroemer HK, Eichelbaum M.

- Differential induction of prehepatic and hepatic metabolism of verapamil by rifampin. *Hepatology* 1996;24(4):796-801.
- 35- Kim YH, Yoon YR, Kim YW, Shin JG, Cha IJ. Effects of rifampin on cyclosporine disposition in kidney recipients with tuberculosis. *Transplantation Proc* 1998;30:3570-2.
- 36- Backman JT, Kivisto KT, Olkkola KT, Neuvonen PJ. The area under plasma concentration-time curve for oral midazolam is 400-fold larger during treatment with itraconazole than with rifampicin. *Eu. J. Clin. Pharmacol* 1998;54:53-8.
- 37- Gottesman MM, Pastan I. Biochemistry of multidrug resistance mediated by the multidrug transporter. *Ann Rev Biochem* 1993;62:385-427.
- 38- Suzuki H, Sugiyama Y. Role of metabolic enzymes and efflux transporters in the absorption of drugs from the small intestine. *Eur J Pharm Sci* 2000; 12: 3-12.
- 39- Seelig A. A general pattern for substrate recognition by P-glycoprotein. *Eur J Biochem* 1998; 197: 252-61.
- 40- Gottesman MM, Pastan I. P-glycoprotein and multidrug resistance. *Curr Opin Genet Develop* 1996; 6:610-17.
- 41- Watkins PB. The barrier function of CYP3A4 and P-glycoprotein in the small bowel. *Adv Drug Del Rev* 1997;27:161-70.
- 42- Hanafay A, Langguth P, Spahn-Langguth H. Pretreatment with potent P-glycoprotein ligands may increase intestinal secretion in rats. *Eur J Pharm Sci* 2001;12:405-15.
- 43- Eisenberg DM, Davis RB, Ettner SL, Appel S, Wilkey S, Van Rompay MV et al. *Jama* 1998; 280: 1569-75.
- 44- Carlo G, Borrelli F, Ernst E, Izzo AA. St John's wort: Prozac from the plant kingdom. *Trends in Pharmacological Sciences* 2001; 22(6):292-7.
- 45- Ernst E, Izzo AA. Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: a systematic review. *Drugs* 2001; 61(15):2163-75.
- 46- Waterbeemd H. Role of human CYP3A and P-glycoprotein on the absorption of drugs. *European Journal of Pharmaceutical* 2000;12.
- 47- Malhotra S, Bailey DG, Paine MF, Watkins PB. Seville orange juice-felodipine interaction: comparison with dilute grapefruit juice and involvement of furanocoumarins. Seville orange juice-felodipine interaction: comparison with dilute grapefruit juice and involvement of furanocoumarins. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69(1):14-23.
- 48- Kane GC, Lipsky JJ. Drug-grapefruit juice interactions. *Mayo Clin Proc* 2000;75(9):933-42.
- 49- Schmiedlin-Ren P, Edwards DJ, Fitzsimmons ME, He K, Lown KS, Woster PM. Mechanisms of enhanced oral availability of CYP3A4 substrates by grapefruit constituents. Decreased enterocyte CYP3A4 concentration and mechanism-based inactivation by furanocoumarins. *Drug Metab Dispos* 1997 Nov;25(11):1228-33.
- 50- Health Canada is advising Canadians not to take certain drugs with grapefruit juice. Ottawa: Health Canada 2002;21.
- 51- Lown KS, Bailey DG, Fontana RJ, Janardan SK, Adair CH, Fortlage LA et al. Grapefruit juice increases felodipine oral availability in humans by decreasing intestinal CYP3A protein expression. *J Clin Invest* 1997;99:2545-53.
- 52- Ducharme MP, Warbasse LH, Edwards DJ. Disposition of intravenous and oral cyclosporine after administration with grapefruit juice. *Clin Pharmacol Ther* 1995;57:485-91.
- 53- Kupferschmidt HHT, Ha HR, Ziegler HW, Meier PJ, Krähenbühl S. Interaction between grapefruit juice and midazolam in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1995;58:20-8.
- 54- Bailey DG, Arnold JMO, Bend JR, Tran LT, Spence JD. Grapefruit juice-felodipine interaction: reproducibility and characterization with the extended release drug formulation. *Br J Clin Pharmacol* 1995;40:135-40.
- 55- Bailey DG, Arnold JMO, Munoz C, Spence JD. Grapefruit juice-felodipine interaction: Mechanism, predictability, and effect of naringin. *Clin Pharmacol Ther* 1993;53:637-42.
- 56- Ho PC, Saviile DJ, Wanwimolruk S. Inhibition of human CYP3A4 activity by grapefruit flavonoids, furanocoumarins and related compounds. *J Pharm Pharm Sci* 2001;4(3):217-27.
- 57- Li AP, Maurel P, Gomez-Lechon MJ, Cheng LC, Jurima-Romet M. Preclinical evaluation of drug-drug interaction potential: present status of the application of primary human hepatocytes in the evaluation of cytochrome P450 induction. *Chem Biol Interact* 1997; 107(1-2):5-16.
- 58- Gram KRS, Kritski A, Loredó C, Gonçalves JCS. Implicações clínicas com o uso concomitante de rifampicina e fármacos substratos do CYP3A4: um fator de risco no tratamento da tuberculose. 1º Congresso Nacional de Medicamentos 2002, Ago/Set 30-02; Goiânia, GO 2002. ■

Posição prona na síndrome do desconforto respiratório agudo

Prone position in acute respiratory distress syndrome

Maria Cristina Ebole de Santana, Walter A. Zin, Patricia R. M. Rocco.

Descritores: posição prona, síndrome do desconforto respiratório agudo, função pulmonar.

Keywords: prone position, acute distress respiratory syndrome, pulmonary function.

Introdução

A Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) foi descrita por Ashbaugh e cols. há mais de 30 anos e, desde então, tem recebido especial atenção na medicina intensiva e na comunidade científica. Em 1994⁽¹⁾, a SDRA foi definida como um processo inflamatório de instalação aguda, que pode persistir por semanas, associado a determinados fatores de risco e lesão da membrana alvéolo-capilar com conseqüente alteração de sua permeabilidade. As alterações da estrutura e função respiratórias vão se instalando progressivamente e são responsáveis pela alta mortalidade/morbidade do quadro, chegando a 60% em alguns centros de terapia intensiva⁽²⁻⁵⁾.

Os achados fisiopatológicos mais relevantes encontrados são: dano alveolar difuso, redução da complacência estática do sistema respiratório, aumento da resistência das vias aéreas e do trabalho respiratório,

e hipoxemia refratária a oxigenioterapia evidenciada por uma relação pressão parcial de oxigênio arterial (PaO_2)/ fração inspirada de oxigênio (FiO_2) < 200 (SDRA) ou $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ < 300 caracterizando a lesão pulmonar aguda (LPA). Como se pode evidenciar, a principal diferença entre SDRA e LPA está relacionada ao grau de comprometimento da troca gasosa. Assim, a SDRA se caracteriza por uma lesão mais intensa, com maior repercussão funcional.

A etiologia da doença está correlacionada com agentes que causam injúria direta ao epitélio pulmonar (origem pulmonar - SDRAp) ou indireta (origem extrapulmonar - SDRAep). Os fatores de risco associados à lesão direta são: pneumonia, aspiração de conteúdo gástrico, embolia gordurosa, afogamento, inalação de gases tóxicos e edema pulmonar por reperfusão (transplante pulmonar). Dentre as causas de origem indireta, pode-se citar: sepse, trauma severo com

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.

Endereço para correspondência: Patricia Rieken 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 para publicação no dia 14/05/2002 e aceito no dia 15/07/03, após revisão.

choque, *bypass* cardiopulmonar, intoxicação por drogas, pancreatite aguda e transfusão de produtos do sangue⁽⁶⁾.

Pacientes com SDRA ou LPA são freqüentemente mantidos no decúbito dorsal (posição supina) por dias a semanas. Entretanto, várias observações⁽⁷⁻¹³⁾ sugerem que o decúbito ventral (posição prona) deve ser adotado visando à melhora funcional dos pacientes com SDRA (figura 1).

A posição prona foi inicialmente utilizada como opção terapêutica em indivíduos anestesiados e paralisados por razões cirúrgicas específicas. Bryan e cols.⁽¹⁴⁾, em 1974, defendiam seu uso em pacientes ventilados mecanicamente, pois acreditavam que nesta posição haveria aumento da expansão e da ventilação na região dorsal pulmonar. O primeiro relato de que a posição prona melhorava a oxigenação foi descrito em 1976 por Piehl e Brown⁽¹⁵⁾, onde observaram aumento na PaO₂ em cinco pacientes com falência respiratória aguda na unidade de terapia intensiva.

No ano seguinte, Douglas e cols.⁽⁹⁾ realizaram um estudo mais extenso também em pacientes com falência respiratória aguda de diferentes etiologias e obtiveram resultado semelhante ao de Piehl e Brown⁽¹⁵⁾, embora a melhora na oxigenação fosse variável e não uniforme. Esse estudo difere daquele realizado por Piehl e Brown⁽¹⁵⁾ por permitir a protusão do abdômen dos pacientes posicionados em prona através de apoios na porção superior do tórax e na pelve (figura 1).

A partir desses relatos clínicos, Albert e cols.⁽⁸⁾ investigaram experimentalmente os mecanismos fisiológicos pelos quais a posição prona acarretaria melhora na PaO₂ e propuseram um modelo em

Figura 1 – Representação esquemática do posicionamento em decúbito ventral (posição prona)

A - decúbito dorsal (posição supina)



B - decúbito ventral (posição prona)*



* Note a utilização de apoios sobre a pelve e porção superior do tórax permitindo livre movimento do abdômen. Entretanto, a posição prona também pode ser realizada sem o uso de apoios, caracterizando o abdômen restrito.

cachorros com lesão pulmonar aguda induzida por ácido oléico, em que eram avaliados os seguintes parâmetros: movimento diafragmático regional (dependente e não-dependente), capacidade residual funcional (CRF), gases arteriais, medidas hemodinâmicas, *shunt* intrapulmonar (Qs/Qt) e relação ventilação/perfusão (V'/Q'). Os autores observaram que o aumento significativo na oxigenação quando os animais eram colocados na posição prona decorria da redução no *shunt*, não estando correlacionado com mudanças na CRF, no movimento diafragmático regional ou nas medidas hemodinâmicas. Esse estudo, no entanto, não estabeleceu qual fator ocasionaria a redução no *shunt* quando na posição prona.

Mesmo com resultados encorajadores demonstrando que a posição prona melhorava a oxigenação em estudos clínicos e experimentais com SDRA/LPA, esta medida não foi incorporada imediatamente ao tratamento da doença, possivelmente devido a dificuldades técnicas e práticas do posicionamento, bem como por representar uma alteração na rotina da unidade de terapia intensiva. No entanto, as conseqüências morfofuncionais da posição prona na SDRA passaram a ser estudadas através da tomografia computadorizada, por um grupo de pesquisadores italianos⁽⁹⁾.

Langer e cols.⁽⁹⁾ objetivavam estabelecer uma correlação entre a distribuição das densidades pulmonares observadas durante o posicionamento adotado (prona ou supina) e a melhora na oxigenação. Simultaneamente à avaliação radiológica através da tomografia computadorizada (regiões: apicais, hilares e basais pulmonares) realizaram análise dos parâmetros hemodinâmicos (índice cardíaco e pressão da artéria pulmonar), ventilatórios (complacência estática pulmonar e CRF) e do *shunt* intrapulmonar, 30 e 120 minutos após serem posicionados em prona e duas horas após o retorno à posição supina.

Os grupos foram classificados em respondedores e não-respondedores de acordo com a resposta na oxigenação em decorrência do posicionamento em prona. O grupo respondedor era aquele que apresentava aumento de pelo menos 10 mmHg na PaO₂ durante os primeiros 30 minutos de posição prona. Os autores observaram que 60% dos pacientes eram respondedores e que a posição prona não acarretava alterações hemodinâmicas ao longo do tempo. Constataram, redistribuição das densidades pulmonares nos pacientes mantidos em prona, embora esta alteração não tenha se correlacionado com a melhora na oxigenação. Portanto, os autores não foram capazes de discriminar quais fatores eram responsáveis pela melhora da troca gasosa.

Tentando esclarecer quais seriam os mecanismos fisiológicos envolvidos na melhora da troca gasosa na maioria dos indivíduos com SDRA quando na posição prona, estudos randomizados começaram a ser realizados na década de 90. Até o presente momento, o que se observa é uma melhora, embora variável, nos valores médios de oxigenação presente em 50 a 70% dos pacientes, permitindo redução na FiO_2 bem como da pressão positiva expiratória final^(10-13,16-17).

Na presente revisão analisaremos, com base nos relatos clínicos e experimentais algumas hipóteses unificadoras que demonstram que a posição prona induz melhora na oxigenação: 1) aumento da capacidade residual funcional e mudança na movimentação diafrágica; 2) melhora no débito cardíaco; 3) alteração no gradiente ventro-dorsal da pressão transpulmonar; 4) redirecionamento da perfusão para uma região melhor ventilada e 5) maior *clearance* das secreções pulmonares. Complementarmente, descreveremos a contribuição da tomografia computadorizada no entendimento dos mecanismos responsáveis pela melhora da oxigenação em pacientes com SDRA na posição prona. Descreveremos também a resposta terapêutica da posição prona na SDRAp e SDRAp, bem como seu possível efeito protetor atenuando a lesão pulmonar induzida pelo ventilador (LPIV). Por fim, comentaremos acerca dos estudos multicêntricos feitos em pacientes com SDRA em posição prona.

Volumes pulmonares e movimento diafrágico

A hipótese do aumento nos volumes pulmonares contribuindo para a melhora na troca gasosa, como sugerido nos primeiros trabalhos em pacientes com SDRA, foi avaliada por Albert e cols.⁽⁸⁾ e, posteriormente, Langer e cols.⁽⁹⁾ e Pelosi e cols.⁽¹³⁾. Os pesquisadores não verificaram melhora no volume pulmonar expiratório final mensurado através do método de diluição de hélio quando na posição prona.

Guerin e cols.⁽¹⁸⁾ realizaram um estudo para avaliar o recrutamento alveolar como possível mecanismo indutor da melhora na oxigenação na posição prona. Eles analisaram 12 pacientes com SDRA, que foram posicionados em prona e em 5 deles um aumento no volume pulmonar expiratório final foi correlacionado ao aumento na PaO_2 .

Como o diafragma é o principal músculo envolvido na inspiração, pressupôs-se que a alteração da sua função estaria diretamente correlacionada a uma mudança na ventilação alveolar e/ou na variação volumétrica pulmonar. A análise de sua função usualmente é realizada pela mensuração da pressão transdiafrágica (Pdi) ou pela mudança no volume tóraco-abdominal.

Para verificar se a motilidade diafrágica interferia na melhora da oxigenação, Albert e cols.⁽⁸⁾ mensuraram o deslocamento do músculo nas regiões dependente e não-dependente através de marcadores metálicos precisamente posicionados nas paredes torácicas anterior e posterior, bem como nas regiões ventral e dorsal do diafragma. A movimentação do diafragma foi acompanhada nas posições supina e prona através das alterações nas distâncias entre os marcadores. Verificaram que 60% do movimento diafrágico ocorriam na região diafrágica não-dependente, independentemente do posicionamento adotado.

Débito cardíaco

Já em 1977, havia a preocupação em verificar os efeitos hemodinâmicos ocasionados pela posição prona nos pacientes em falência respiratória aguda. Dois trabalhos relataram aumento significativo no débito cardíaco quando pacientes com SDRA foram colocados na posição prona^(7,19). Entretanto, vários outros pesquisadores, através de investigações experimentais e/ou clínicas, não observaram mudança nos parâmetros hemodinâmicos quando em posição prona^(9-16,12-13,20-21).

Com dados conflitantes na literatura e a partir dos estudos que demonstram níveis elevados de pressão positiva expiratória final, acarretando redução no débito cardíaco devido à diminuição no retorno venoso⁽²²⁾, Lim e cols.⁽²³⁾ decidiram verificar a influência da mudança de posição na resposta hemodinâmica de animais com LPA, em que a pressão positiva expiratória final era aplicada. Mensuraram as seguintes variáveis hemodinâmicas: débito cardíaco (DC), pressão arterial média (PAM), pressão da artéria pulmonar (PAP), pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP) e volume sistólico (VS) antes da indução da LPA na posição supina e após 30 minutos de posição prona. Em seguida, era estabelecida a LPA e nova análise hemodinâmica era realizada na posição supina com pressão expiratória final igual a zero, bem como com pressão positiva expiratória final abaixo do ponto de inflexão inferior (P_{flex}) calculado através da curva volume-pressão (V-P), na posição supina e após 30 minutos de posição prona. Uma terceira medida era realizada novamente com pressão expiratória final igual a zero na posição supina seguida de pressão positiva expiratória final acima do P_{flex} em ambas posições.

Os autores⁽²³⁾ obtiveram aumento significativo do DC nos animais em posição prona com pressão positiva expiratória final acima do P_{flex} , sendo que o aumento do DC estava correlacionado ao aumento no VS e não com a frequência cardíaca. Sugeriram que este posicionamento poderia atenuar o prejuízo

hemodinâmico causado pela aplicação de níveis elevados da pressão positiva expiratória final durante a LPA por mecanismos não completamente esclarecidos.

Gradiente de pressão transpulmonar (PL)

Durante o ciclo ventilatório espontâneo ocorrem variações na pressão intrapleural (Ppl), ou seja, torna-se mais negativa na inspiração e menos negativa na expiração. Portanto, existe um gradiente pressórico entre a pressão na abertura das vias aéreas (Pao) e a pressão intrapleural, denominado pressão transpulmonar (PL), que determina a movimentação de gás.

A insuflação dos pulmões é uniforme quando na ausência da ação da gravidade, sugerindo que nesta condição a pressão pleural regional é constante ao longo de toda a superfície pleural. Todavia, o mesmo não ocorre na presença da gravidade, fazendo com que haja valores diferentes de Ppl ao longo dos pulmões, sendo menos negativa na região dependente pulmonar. Vários fatores contribuem para a formação deste gradiente, incluindo: o ajuste dos pulmões no tórax, a complacência dos pulmões e do tórax, o posicionamento do indivíduo e o atrito entre as superfícies pleurais. As propriedades mecânicas dos pulmões são influenciadas por seu volume e pelo preenchimento dos alvéolos por ar ou líquido. Em relação ao tórax, devemos considerar a complacência da parede torácica e do abdômen, bem como o tamanho do coração e a anatomia do diafragma⁽²⁴⁾.

Em 1992, Mutoh e col.⁽²⁵⁾, tendo conhecimento dos fatores que influenciavam a Ppl, propuseram um modelo clássico de sobrecarga de volume através da infusão de solução Ringer na veia jugular de animais e mostraram que a pressão intrapleural na região dependente pulmonar aumentava (mais positiva) na posição supina. Nesta condição, a PL diminuía para valores abaixo da pressão de abertura das vias aéreas reduzindo a ventilação nestas regiões contribuindo para piora da troca gasosa.

Esse mesmo estudo tinha como objetivo analisar também, a influência do posicionamento na melhora da troca gasosa e, conseqüentemente, esse experimento foi reproduzido nos animais na posição prona. Eles demonstraram que o gradiente de pressão intrapleural nos animais posicionados em prona, era menor em relação ao observado na posição supina e que esta mudança poderia melhorar a troca gasosa pela distribuição mais uniforme da ventilação nas regiões dependentes pulmonares.

A partir do trabalho realizado por Mutoh e cols.⁽²⁵⁾, os pesquisadores passaram a correlacionar o edema causado pela sobrecarga de volume ao edema

pulmonar presente na SDRA e, assumiram que as regiões dependentes pulmonares estariam expostas a uma força compressiva (também denominada pressão superimposta) capaz de ocasionar o fechamento dos alvéolos (principalmente ao final da expiração) ou pelo menos de limitar sua abertura na posição supina. Entretanto, acreditavam que o colapso alveolar poderia ser revertido quando os pacientes eram colocados em prona pela uniformidade atingida no gradiente de PL.

Dentre os fatores que podem contribuir na alteração da pressão transpulmonar na região dorsal do pulmão quando o indivíduo é posicionado em prona, podemos destacar, a transmissão direta do peso do coração sobre as regiões pulmonares. Hubmayr e cols.⁽²⁶⁾ mensuraram o percentual do volume pulmonar total que se encontrava sob o coração em indivíduos normais nas posições prona e supina, respectivamente, e observaram que somente 4% desse volume estavam abaixo do coração quando os indivíduos ficavam na posição prona e que aproximadamente 42% encontrava-se sob o coração na posição supina. Propuseram que as variações no grau de melhora da troca gasosa encontrada quando os pacientes com SDRA eram posicionados em posição prona, poderiam pelo menos em parte, estar relacionados às diferenças no volume e/ou na posição do coração.

Achado semelhante já havia sido relatado por Alexander e cols.⁽²⁷⁻²⁹⁾ em pacientes com cardiomegalia sem falência cardíaca. Até o momento, não se tem conhecimento de um estudo que analise a contribuição do peso do coração em pacientes com SDRA na troca gasosa. Sabe-se da existência apenas de um estudo clínico demonstrando aumento da área cardíaca e do peso do coração nos pacientes com SDRA em relação aos indivíduos normais, podendo assim, causar ainda mais compressão sobre os lobos inferiores dos pulmões⁽³⁰⁾.

Os primeiros trabalhos clínicos publicados mensurando a mecânica respiratória em pacientes ventilados mecanicamente com SDRA em posição prona foram realizados pelo grupo de Milão⁽¹³⁾. Nesse estudo a mecânica respiratória foi analisada pelo método de oclusão ao final da inspiração e o sistema respiratório foi dividido em seus componentes: pulmão e parede torácica. Houve uma correlação positiva entre o aumento na PaO₂ após 120 minutos de posição prona e a redução da complacência da parede torácica. Observaram que essa melhora na PaO₂ persistia mesmo após o retorno para a posição supina, o mesmo ocorrendo com as complacências do sistema respiratório e pulmões.

Lee e cols.⁽³¹⁾ também utilizando o método de oclusão ao final da inspiração para medida da mecânica respiratória em pacientes com SDRA obtiveram resultados semelhante àqueles descritos por Pelosi e cols.⁽¹³⁾ como a redução da complacência da parede torácica e a melhora na $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ na posição prona e o aumento a complacência do sistema respiratório após o retorno à posição supina e a persistência da PaO_2 .

Ventilação, Perfusão e Relação Ventilação/Perfusão (V'/Q')

Piehl e Brown⁽¹⁵⁾ e Douglas e cols.⁽⁷⁾ sugeriram vários fatores que pudessem contribuir para os valores elevados de PaO_2 na posição prona, tais como: melhora da CRF, diferença na motilidade diafragmática interferindo na distribuição da ventilação alveolar, alteração na relação V'/Q' , distribuição homogênea da PL e a drenagem de secreção brônquica. Entretanto, os autores não conseguiram naquele momento, verificar qual deles seria o fator determinante da melhora na oxigenação.

O estudo de Albert e cols.⁽⁸⁾ mostrou que alguns dos fatores sugeridos até então, não estavam relacionados à resposta da PaO_2 na posição prona, principalmente a CRF, o débito cardíaco e o movimento diafragmático. Os autores sugeriram que o principal mecanismo envolvido era a redução do *shunt* intrapulmonar.

Até a década de 90, o exato mecanismo que acarretava a melhora na oxigenação ainda não havia sido elucidado e a principal hipótese recaía sobre a diminuição do *shunt* pulmonar. Logo, os pesquisadores, começaram a investigar a participação da relação V'/Q' na melhora da oxigenação. Em 1994, os mecanismos pelos quais a posição prona otimizava a troca gasosa na SDRA foram estudados. Os autores utilizaram marcadores radioativos [($\text{Kr}^{81\text{m}}$ e $\text{Tc}^{99\text{m}}\text{MAA}$) e (SF_6 , ciclopropano, éter e acetona)] e analisaram tomograficamente (tomografia computadorizada com emissão única de fóton ou técnica de eliminação múltipla de gases inertes, respectivamente) animais nas posições supina e prona, demonstrando que havia melhora na ventilação regional e redução da heterogeneidade na relação V'/Q' já em 30 minutos de posição prona. No entanto, não atribuíram os resultados encontrados a uma alteração na distribuição do fluxo sanguíneo, sugerindo a redução no gradiente de Ppl quando na posição prona como fator preponderante, atribuído principalmente pelo melhor ajuste dos pulmões no tórax. Concluíram que esta posição reduzia o *shunt* intrapulmonar através de uma melhora na ventilação regional por gerar uma PL

suficiente para exceder a pressão de abertura das vias aéreas na região dorsal pulmonar⁽¹¹⁻¹²⁾.

Até bem recentemente, havia consenso em dizer que a circulação pulmonar comportava-se como um circuito passivo no qual a distribuição do fluxo sanguíneo era determinada predominantemente por gradientes hidrostáticos⁽³¹⁾. Até que, trabalhos experimentais publicados em ambiente de microgravidade revelaram inesperado grau de heterogeneidade na perfusão pulmonar e, portanto, outros fatores como a geometria do sistema vascular e a condutância dos vasos passaram a ser considerados influenciando a distribuição perfusional⁽³²⁻³⁵⁾.

Na tentativa de entender como ocorria a distribuição do fluxo sanguíneo em condições normais, Glenny e cols.⁽¹⁷⁾ e Beck e cols.⁽¹⁰⁾, em estudos experimentais, utilizaram micro-esferas marcadas radioativamente (Co^{57} , Sn^{113} , Sr^{85} e Sc^{46}) injetadas na veia cava inferior e mensuraram a perfusão pulmonar através da técnica de eliminação múltipla de gás inerte para cada região pulmonar (dependente e não-dependente da gravidade). Verificaram que a gravidade exercia um papel minoritário na determinação da perfusão nos pulmões, demonstrando que a região dorsal pulmonar sempre recebia uma perfusão preferencial.

Treppo e cols.⁽³⁶⁾ através da tomografia por emissão de positrons realizaram um estudo em cachorros normais para analisar a distribuição da relação V'/Q' e, para tal, os autores infundiram solução salina marcada com o nitrogênio-13 (NN^{13}) na veia jugular direita para avaliar a perfusão pulmonar dos animais e mensuraram a ventilação alveolar através da inalação de gás também marcado com NN^{13} . Demonstraram que na posição supina o gradiente gravitacional da perfusão era mais acentuado determinando uma menor homogeneidade na relação V'/Q' , o que não foi verificado quando os animais encontravam-se na posição prona.

Mure e cols.⁽³⁷⁾ mensuraram a ventilação com aerossol marcado fluorescentemente (azul, amarelo, laranja e vermelho) e a perfusão com micro-esferas radioativas (Sn^{113} , Ru^{103} , Nb^{95} e Sc^{46}) utilizando a técnica de eliminação múltipla de gases inertes e reiteraram a maior homogeneidade na distribuição da relação V'/Q' quando os animais eram colocados em posição prona. Outros pesquisadores também confirmaram em ensaios clínicos os achados obtidos experimentalmente⁽³⁸⁻³⁹⁾.

Analisando a distribuição da perfusão na SDRA, acreditava-se que a posição prona contribuísse para melhora da troca gasosa por ocasionar redistribuição do fluxo sanguíneo para regiões de melhor ventilação, ou seja, sem edema e/ou colapso alveolares^(7,9). O trabalho de Wiener e cols.⁽⁴⁰⁾ em que a LPA era induzida através

da injeção de ácido oléico demonstrava que a perfusão regional pulmonar seguia o gradiente gravitacional durante a posição supina, enquanto o fluxo sanguíneo encontrava-se marcadamente distribuído em direção à região não-dependente pulmonar quando na posição prona. Logo, o mecanismo provável de redução do *shunt* pulmonar quando na posição prona, seria o recrutamento de áreas pulmonares que, na posição supina, estavam sendo perfundidas embora não ventiladas.

Clearance de Secreção Pulmonar

A drenagem da secreção traqueobrônquica ou sua remoção é um outro fator possível de contribuição para a melhora da oxigenação observada na posição prona, já que o ângulo das pequenas vias aéreas é modificado e, portanto, o movimento da secreção em direção as vias aéreas de maior calibre torna-se facilitado, principalmente quando apoios sobre a pelve e a porção superior do tórax são utilizados⁽⁴¹⁾. Conseqüentemente, as vias aéreas de menor calibre poderiam ser abertas a um nível pressórico menos elevado. Os trabalhos relatam um aumento da necessidade de aspiração das vias aéreas quando os pacientes são virados para posição prona^(7,42-44).

A contribuição da tomografia computadorizada para compreensão dos efeitos da posição prona na SDRA

Após o advento da tomografia computadorizada (TC), os conceitos relacionados ao parênquima pulmonar e a SDRA mudaram bastante. Goodman e cols.⁽⁴⁵⁾ mostraram que, independentemente da etiologia da SDRA, 80% dos pulmões encontravam-se anormais. Evidentemente, a SDRA é mais heterogênea do que se pensava até então e, o padrão morfológico encontrado na TC varia de acordo com a etiologia da lesão pulmonar, com o tempo de progressão da doença, com a ventilação mecânica e com o decúbito adotado⁽⁴⁶⁾.

Na SDRA, a distribuição do edema alveolar é uniforme^(39,47-50). No entanto, a distribuição das densidades pulmonares acompanha o gradiente gravitacional ventro-dorsal e céfalo-caudal quando os pacientes encontram-se em posição supina. Isto ocorre devido ao aumento da pressão superimposta do parênquima sobre ele mesmo, causando redução do tamanho alveolar e/ou colapso alveolar na região dependente pulmonar.

Gattinoni e cols.⁽⁴⁷⁾ e Puybasset e cols.⁽⁵¹⁾ analisaram tomograficamente pulmões de pacientes com SDRAep e demonstraram que há uma tendência a redistribuição das densidades pulmonares quando os pacientes são posicionados em prona, sugerindo que na SDRAep há

mais colapso alveolar do que consolidação. Já na SDRAp, verifica-se que a redistribuição das densidades pulmonares ocorre em menor grau com a mudança para posição prona evidenciando maior grau de consolidação alveolar. Tentando estabelecer uma correlação entre as imagens tomográficas obtidas na SDRAep e a melhora variável na troca gasosa observada na posição prona, os autores sugeriram que por razões anatômicas, no decúbito ventral, o componente dorsal da parede torácica é menos complacente do que a parede torácica anterior e, o volume corrente seria distribuído preferencialmente para a região ventral dos pulmões onde predomina o colapso alveolar. Entretanto, o percentual de tecido pulmonar envolvido e o direcionamento da perfusão para as áreas onde existe colapso alveolar são pequenos, de tal forma que seus efeitos sobre a oxigenação estariam limitados.

O recrutamento pulmonar das regiões dorsais certamente explicaria a rápida melhora observada na troca gasosa quando na posição prona, demonstrando que as forças que determinam o colapso alveolar poderiam mudar rapidamente quando na posição prona. Pelosi e cols.⁽⁵²⁾ e Crotti e cols.⁽⁵³⁾ estudaram o recrutamento e o "desrecrutamento" pulmonares na SDRA em modelos experimental e clínico. Os autores encontraram correlação positiva entre o colapso alveolar ao final da expiração e a pressão superimposta ao tecido.

Recentemente, Papazian e cols.⁽⁵⁴⁾ realizaram um estudo clínico prospectivo em pacientes com SDRA com objetivo de identificar características morfológicas pulmonares, através da TC, que pudessem prognosticar quais pacientes em posição prona iriam apresentar melhora da oxigenação. Entretanto, os autores⁽⁵⁵⁾ não encontraram correlação significativa entre a morfologia pulmonar na posição supina e o aumento na PaO₂ dos pacientes na posição prona.

A resposta da posição prona na SDRAp e na SDRAep é diferente?

A SDRA tem sido descrita como uma expressão uniforme de uma reação inflamatória difusa e devastadora do parênquima pulmonar a uma variedade de doenças subjacentes. As possíveis diferenças encontradas na disfunção pulmonar entre a SDRA resultante de uma agressão direta e daquela proveniente de uma injúria indireta vem sendo sistematicamente analisadas⁽⁴⁸⁾. Como já relatado anteriormente, nota-se uma prevalência de consolidação pulmonar na SDRAp, que ocasiona hiperdistensão alveolar na região não-dependente e na SDRAep observa-se predominantemente o edema intersticial e o colapso alveolar.

A partir da confirmação das características pulmonares distintas entre a SDRAp e SDRAep, Lim e cols.⁽⁵⁵⁾ sugeriram que a resposta ao posicionamento em prona dos pacientes com SDRA também poderia ser diferente de acordo com a etiologia. Os autores compararam a resposta da posição prona em 31 pacientes com SDRAp e em 16 pacientes com SDRAep, durante a fase aguda da lesão. Encontraram um aumento da PaO₂ somente após 120 minutos de posição prona no grupo SDRAp ao passo que, esta resposta ocorria precocemente, em 30 minutos, nos pacientes com SDRAep.

Outro dado interessante do estudo de Lim⁽⁵⁵⁾ era a redução significativa da complacência estática do sistema respiratório no grupo SDRAep quando em prona, o que não foi observado no grupo SDRAp, confirmando os resultados obtidos por Pelosi⁽¹³⁾. Logo, sugeriram que o tempo de resposta à oxigenação na posição prona era dependente da etiologia da SDRA e os mecanismos que acarretavam essa melhora eram multifatoriais e/ou tempo-dependente.

Lesão induzida pelo ventilador mecânico e posição prona

Além de a posição prona ter seu papel definido na melhora da troca gasosa em indivíduos com SDRA, outro benefício tem sido atribuído ao posicionamento, como por exemplo: atenuar a lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica (LPIV). O suporte ventilatório no tratamento da insuficiência respiratória causada pela SDRA é primordial e amplamente discutido. Porém, é de fundamental importância que a assistência ventilatória mecânica seja realizada sem desencadear ou mesmo exacerbar uma lesão pulmonar prévia nem aumentar a morbidade.

O número de estudos experimentais e clínicos que enfatizam a importância em se manter as unidades alveolares abertas durante a SDRA encontra-se em ascensão, por demonstrarem que a permanência do colapso alveolar lentifica a cicatrização do tecido inflamado e, quando níveis pressóricos elevados são aplicados ciclicamente, forças de cisalhamento se concentram nas junções entre as unidades alveolares abertas e aquelas colapsadas, podendo induzir uma resposta inflamatória ou romper a frágil arquitetura alveolar⁽⁵⁶⁾. Os dois principais determinantes da LPIV envolvidos são: a hiperdistensão alveolar e as forças de cisalhamento geradas pelo colapso e reabertura cíclicos dos alvéolos a cada ciclo respiratório.

Broccard e cols.⁽⁵⁷⁾, objetivando verificar se a posição prona protegeria os pulmões dos danos causados pela ventilação mecânica, propôs um modelo de LPIV

puramente mecânico utilizando 10 cães normais randomizados para os posicionamentos em supina ou prona. Os animais foram ventilados por 6 h com parâmetros ventilatórios idênticos, sendo mensurado o grau de edema pulmonar através da razão peso seco/úmido e a injúria tecidual foi quantificada utilizando escore histológico (normal, leve, moderado e severo). Os parâmetros foram analisados para as regiões dependentes e não-dependentes pulmonares. Os autores⁽⁵⁷⁾ constataram que a posição prona resultou numa distribuição mais homogênea e menos severa da LPIV, atribuindo o menor grau de lesão, principalmente à redução do gradiente vertical da Ppl. Entretanto, outros mecanismos também poderiam estar envolvidos: aumento na capacidade residual funcional para o mesmo nível da pressão positiva expiratória final e a redistribuição da ventilação e do estresse mecânico sobre o tecido pulmonar.

Com a uniformidade atingida no gradiente de pressão intrapleural através da posição prona, a pressão transpulmonar eleva-se e a possibilidade de recrutamento alveolar sem o risco de causar lesão ao parênquima pulmonar aumenta. Isto só é possível porque os níveis pressóricos aplicados nas vias aéreas são reduzidos concomitantemente ao mecanismo de estresse causado pela abertura e colapso cíclicos das pequenas vias aéreas e alvéolos, evitando também a hiperdistensão alveolar.

Ainda não é conclusivo que a posição prona acarrete benefício relacionado à redução da LPIV, pois a produção de edema não é o único dano ocasionado pelo uso inadequado da ventilação mecânica; resta ainda avaliar se há diferença na liberação dos mediadores químicos inflamatórios a partir do estiramento do tecido nas posições supina e/ou prona e qual o papel da posição prona no remodelamento do parênquima pulmonar.

Posição prona e mortalidade

As publicações acerca dos benefícios na troca dos gases arteriais causados pela posição prona são relativamente extensas. Contudo, a sua influência sobre a morbidade e mortalidade precisa ser mais esclarecida.

O grau de melhora observado quando os pacientes respondem favoravelmente à ventilação prona é freqüentemente suficiente para permitir a redução da concentração de oxigênio inspirado, bem como do nível da pressão positiva expiratória final aplicada. Se a posição prona pode aumentar a sobrevida através da redução tanto da toxicidade causada pelo O₂ quanto da lesão pulmonar causada pela ventilação mecânica, ela deveria ser utilizada precoce e rotineiramente nos centros de terapia intensiva.

O primeiro estudo endereçado a avaliar os efeitos da posição prona na sobrevida de pacientes com SDRA foi realizado por Stocker e cols.⁽⁵⁸⁾. No entanto, o trabalho também incluiu a aplicação da ventilação protetora utilizando baixos volumes e pressão inspiratória limitada (PIP) preconizada por Amato e cols.⁽⁵⁹⁾. Foram avaliados 25 pacientes com SDRA ventilados mecanicamente com PIP de 35 cmH₂O posicionados em prona com abdômen livre, a duração do posicionamento era variável até alcançar aumento na relação PaO₂/FiO₂. Os autores demonstraram uma redução na mortalidade nos pacientes com SDRA com este tipo de abordagem terapêutica.

Após 1998, Gattinoni e cols.⁽⁴³⁾ pesquisaram o efeito da posição prona na sobrevida de 304 pacientes com falência respiratória aguda (SDRA/LPA), num estudo multicêntrico e randomizado, em que o período de permanência na posição prona era de, pelo menos seis horas. Também foram observadas complicações relacionadas ao posicionamento (supina/prona), gravidade da doença através do *SAPS II* (escore fisiológico simplificado⁽⁶⁰⁾), parâmetros ventilatórios e a relação PaO₂/FiO₂. A análise era realizada no décimo dia, na alta do centro de terapia intensiva e após seis meses de randomização. Concluíram que a posição prona não alterava a sobrevida nesta população de pacientes. Entretanto, quando foram realizadas análises dos subgrupos com menor relação PaO₂/FiO₂ (<88), com valores elevados de *SAPS II* (>49) e ventilados com volume corrente acima de 12 mL/kg, a mortalidade foi reduzida no décimo dia.

Em relação às complicações advindas do posicionamento, verificou-se que o grupo posição prona apresentava um percentual maior de úlceras de pressão que o grupo randomizado para posição supina. A troca gasosa aumentou nos pacientes posicionados em prona na primeira hora e essa melhora persistiu após o retorno à posição supina. Ademais, a posição prona melhorou a oxigenação na maioria dos pacientes com SDRA, apresentou número limitado de complicações, entretanto, a utilização rotineira não se justificou em todos os pacientes com falência respiratória aguda, apenas naqueles onde a hipoxemia era severa.

Pouco tempo depois, Slutsky⁽⁶¹⁾ relatou algumas limitações do trabalho de Gattinoni e cols.⁽⁴³⁾, principalmente relacionadas ao pouco tempo de permanência no posicionamento por dia, ao poder estatístico insuficiente para determinar mortalidade, ausência de intenção em estabelecer o início do uso da posição prona (na fase aguda ou fibroproliferativa da doença) e finalmente, ao tempo de intervenção de somente 10 dias. A partir destas considerações de Slutsky⁽⁶¹⁾, reiteradas por Messerole⁽⁴⁴⁾, a influência da

posição prona na sobrevida dos pacientes com SDRA permanece em aberto.

Algumas questões ainda não foram resolvidas em relação ao uso da posição prona na SDRA, como por exemplo: quando iniciar ou interromper o posicionamento? Qual o tempo ideal de permanência por dia para alcançar os benefícios máximos? Períodos mais prolongados serão necessários para alcançar proteção pulmonar e benefícios na sobrevida? Quais seriam os indicadores dos pacientes que serão respondedores?

Se a posição prona não causa alteração sobre a morbidade/mortalidade nos pacientes com SDRA, segue-se que ela deve ser restrita apenas àqueles em que a hipoxemia é grave quando na posição supina. Infelizmente, indicadores confiáveis que prevêem quem viria ou não responder ao posicionamento não foram identificados até o momento. No entanto, a posição prona talvez seja capaz de melhorar a sobrevida, por melhorar a oxigenação ou reduzir a lesão induzida pelo ventilador ou ambos. Caso a melhora da sobrevida ocorra devido à melhora na oxigenação, a posição prona deveria ser utilizada somente quando houvesse prejuízo da mesma e deveria ser interrompida quando a melhora na oxigenação atingisse um limiar em que baixos níveis de FiO₂ e da pressão positiva expiratória final possam ser suportados. Entretanto, se a posição prona reduzisse a mortalidade por diminuir a LPIV, deveria ser estabelecida assim que a SDRA fosse diagnosticada e mantida por tempo prolongado até a fase de recuperação do paciente.

Em conclusão, a literatura publicada até o presente relata que a posição prona, quando utilizada em pacientes com SDRA:

- a) melhora a oxigenação na maioria dos pacientes, com resposta rápida e persistente após o retorno para a posição supina, sendo que o aumento da PaO₂ pode ocorrer em tentativas posteriores;
- b) acarreta maior benefício nos pacientes com SDRA de origem extra-pulmonar;
- c) pode ser utilizada tanto na fase aguda como na fase crônica da doença;
- d) está relacionada a poucas complicações ou efeitos adversos (tabela I);
- e) possui custos financeiros mínimos.

A melhora observada na oxigenação devido ao posicionamento em prona é, até o momento, explicada pela melhora na ventilação regional sem alteração da distribuição do fluxo sanguíneo, ocorrendo predominantemente na região dorsal pulmonar devido a alterações na geometria da parede torácica e/ou no gradiente de pressão intrapleural.

Tabela I - Complicações e efeitos adversos relacionados à posição prona

Obstrução das vias aéreas (secreção)
Dessaturação temporária
Edema facial
Arritmias
Hipotensão
Vômitos
Perda acidental de cateteres
Perda ou deslocamento acidental de drenos torácicos e/ou abdominais

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L. The American-european consensus conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 918-24.
- Suchyta MR, Clemmer TP, Elliott CG, Orme JF Jr, Weaver LK. The adult respiratory distress syndrome. A report of survival and modifying factors. *Chest* 1992; 101(4): 1074-9.
- Doyle RL, Szaflarski N, Modin GW, Wiener-Kronish JP, Matthay MA. Identification of patients with acute lung injury. Predictor of mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152 (6 Pt1): 1818-24.
- Suchyta MR, Clemmer TP, Elliott CG, Orme JF Jr, Morris AH, Jacobson J, Menlove R. Increased mortality of older patients with acute respiratory distress syndrome. *Chest* 1997; 111(5): 1334-9.
- Zilberberg MD, Epstein SK. Acute lung injury in the medical ICU: comorbid conditions, age, etiology and hospital outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157 (4 Pt1): 1159-64.
- Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342 (18): 1334-49.
- Douglas WW, Rheder K, Froukje MB, et al. Improved oxygenation in patients with acute respiratory failure: the prone position. *Am Rev Respir Dis* 1977; 115: 559-66.
- Albert RK, Leasa D, Sanderson M. The prone position improves oxygenation and reduces shunt in oleic acid-induced acute lung injury. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 628-33.
- Langer M, Mascheroni D, Marcolin R, Gattinoni L. The prone position in ARDS patients: a clinical study. *Chest* 1988; 94 (1): 103-7.
- Beck KC, Vettermann J, Rehder K. Gas exchange in dogs in the prone and supine positions. *J Appl Physiol* 1992; 72 (6): 2292-7.
- Lamm WJE, Graham MM, Albert RK. Mechanism by which the prone position improves oxygenation in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 184-93.
- Pappert D, Rossaint R, Slama K, Grüning T, Falke KJ. Influence of positioning on ventilation-perfusion relationships in severe adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1994; 106 (5): 1511-16.
- Pelosi P, Tubiolo D, Mascheroni D, Vicardi P, Crotti S, Valenza F, Gattinoni L. Effects of the prone position on respiratory mechanics and gas exchange during acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 387-93.
- Bryan AC. Comments of a devil's advocate. *Am Rev Respir Dis* 1974; 110: 143-4.
- Piehl MA, Brown RS. Use of extreme position changes in acute respiratory failure. *Crit Care Med* 1976; 4: 13-4.
- Margulies SS, Rodarte JR. Shape of the chest wall in prone and supine dogs. *J Appl Physiol* 1990; 68: 1970-78.
- Glenny RW, Lamm WJ, Albert RK, et al. Gravity is a minor determinant of pulmonary blood flow distribution. *J Appl Physiol* 1991; 71(2): 620-9.
- Guerin C, Badet M, Rosselli S, Heyer L, M. Sab J, Langevin B et al. Effects of prone position on alveolar recruitment and oxygenation in acute lung injury. *Intensive Care Med* 1999; 25: 1222-30.
- Lim CM, Koh YS, Jung BH. The respiratory and hemodynamic response to prone position in patients with ARDS. *Crit Care Med* 1997; 25: A97.
- Chatte G, Sab JM, Dubois JM, Sirodot M, Gaussorgues P, Robert D. Prone position in mechanically ventilated patients with severe acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 115: 473-8.
- Jolliet P, Bulpa P, Chevrolet JC. Effects of the prone position on gas exchange and haemodynamics in severe acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1998; 26 (12): 1977-85.
- Marini JJ, Culver BH, Buttler J. Mechanical effect of lung distension with positive pressure on cardiac function. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124: 382-91.
- Lim C-M, Koh Y, Chin JY, Lee JS, Lee SD, Kim DS, Kim WD. Respiratory and haemodynamic effects of the prone position at two different levels of PEEP in a canine acute lung injury model. *Eur Respir J* 1999; 13: 163-8.
- Millic-Emili J. Static distribution of lung volumes. In: Macklem PT, Mead J eds. *Handbook of Physiology. The Respiratory System, vol.3. Mechanics of Breathing*. Bethesda, MD: American Physiology Society; 1986: 561-74.
- Mutoh T, Guest RJ, Lamm WJE. Prone position alters the effect of volume overload on regional pleural

- pressures and improves hypoxemia in pigs *in vivo*. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 300-6.
26. Hubmayr RD, Albert RK. The prone position eliminates compression of the lungs by the heart. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1660-5.
 27. Alexander MSM, Arnot RA, Lavender JP. Left lower lobe ventilation and its relation to cardiomegaly and posture. *BMJ* 1989; 299: 94.
 28. Alexander MSM, Peters AM, Cleland J, Lavender JP. Impaired left lower lobe ventilation on patients with cardiomegaly: an isotope study of mechanisms. *Chest* 1992; 101: 1189-93.
 29. Lavender JP, Peters AM. Regional ventilation in the prone position. *The Lancet* 1997; 350: 1177.
 30. Malbouisson LM, Busch CJ, Puybasset L. Role of the heart in the loss of aeration characterizing lower lobes in acute respiratory distress syndrome. CT scan ARDS Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 2005-12.
 31. Lee DL, Chiang HT, Lin SL, Ger LP, Kun MH, Huang YC. Prone position ventilation induces sustained improvement in oxygenation in patients with acute respiratory distress syndrome who have a large shunt. *Crit Care Med* 2002; 30 (7): 1446-52.
 32. West JB, Dollery CT, Naimark A. Distribution of blood flow in isolated lung: relation to vascular and alveolar pressures. *J Appl Physiol* 1964; 19: 713-24.
 33. Beck KC, Rehder K. Differences in regional vascular conductances in isolated lungs. *J Appl Physiol* 1986; 61: 530-8.
 34. Glenny RW, Bernard S, Robertson HT, Hinstala MP. Gravity is an important but minor determinant of pulmonary blood flow heterogeneity in baboon. *FASEB J* 1997; 11: A344.
 35. Glenny RW. Blood flow distribution in the lung. Proceedings of the Thomas L Petty 40th annual aspen lung conference: biology and pathobiology of the lung circulation. *Chest* 1998; 114 (1): 9-16S.
 36. Treppo S, Mijailovich JB, Venegas JG. Contributions of pulmonary perfusion and ventilation to heterogeneity in V'A/Q' measured by PET. *J App Physiol* 1997; 82 (4): 1163-76.
 37. Mure M, Domino KB, Lindahl SGE, Hinstala MP, Altmeier WA, Glenny RW. Regional ventilation-perfusion distribution is more uniform in the prone position. *J Appl Physiol* 2000; 88: 1076-83.
 38. Nyrén S, Mure M, Jacobsson H, Larsson AS, Lindahl SGE. Pulmonary perfusion is more uniform in the prone than in the supine position: scintigraphy in healthy humans. *J App Physiol* 1999; 86 (4): 1135-41.
 39. Jones AT, Hansell DM, Evans T. Pulmonary perfusion in supine and prone positions: an electron-beam computed tomography study. *J Appl Physiol*. 2001; 90: 1342-48.
 40. Wiener CM, Wayne K, Albert RK. Prone position reverses gravitational distribution of perfusion in dog lungs with oleic-induced injury. *J Appl Physiol* 1990; 68 (4): 1386-92.
 41. Mackenzie CF. Anatomy, physiology, and pathology of the prone position and postural drainage. *Crit Care Med* 2001; 29 (5): 1084-5.
 42. Wagaman MJ, Shutack JG, Moomjian AS, Schwartz JG, Shaffer TH, Fox WW. Improved oxygenation and lung compliance with prone positioning of neonates. *The Journal of Pediatrics* 1979; 94(5): 787-91.
 43. Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, Taccone P, Mascheroni D, Labarta V et al. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2001; 345 (8): 568-73.
 44. Messerole E, Peine P, Wittkopp S, Marini J, Albert RK. The pragmatics of prone positioning. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1359-63.
 45. Goodman LR, Fumegalli R, Tagliabue P, Tagliabue M, Ferrario M, Gattinoni L et al. Adult Respiratory distress syndrome due to pulmonary and extrapulmonary causes: CT, clinical, and functional correlations. *Radiology* 1999; 213: 545-52.
 46. Gattinoni L, Caironi P, Pelosi P, Goodman LR. What has computed tomography taught us about the acute respiratory distress syndrome? *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1701-11.
 47. Gattinoni L, Pelosi P, Vitale G, Pesenti A, D'Andrea L, Mascheroni D. Body position changes redistribute lung computed-tomographic density in patients with acute respiratory failure. *Anesthesiology* 1991; 74: 15-23.
 48. Gattinoni L, Pelosi P, Suter PM, et al. Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary disease and extrapulmonary disease. Different syndromes? *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 3-11.
 49. Pelosi P, D'Andrea L, Vitale G. et al. Vertical gradient of regional lung inflation in adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 8-13.
 50. Sandiford P, Province MA, Schuster DP. Distribution of regional density and vascular permeability in the adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 737-42.
 51. Puybasset L, Cluzel P, Chão N, Slutsky AS, Coriat P, Rouby JJ et al. A computed tomography scan assessment of regional lung volume in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1644-55.
 52. Pelosi P, Goldner M, McKibben A, Adams A, Eccher G, Caironi P et al. Recruitment and derecruitment during acute respiratory failure: an experimental

- study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 122-30.
53. Crotti S, Mascheroni D, Caironi P, Pelosi P, Ronzoni G, Mondino M, et al. Recruitment and derecruitment during acute respiratory failure: a clinical study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 131-40.
54. Papazian L, Paladin MH, Bregeon F, Thirion X, Duriex O, et al. Can the tomographic aspect characteristics of patients presenting with acute respiratory distress syndrome predict improvement in oxygenation-related response to the prone position?. *Anesthesiology* 2002; 97 (3): 599-607.
55. Lim C-M, Kim EK, Lee JS, Shim TS, Lee SD, Koh Y et al. Comparison of the response to the prone position between pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 2001; 27: 477-85.
56. Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 294-323.
57. Broccard A, Shapiro RS, Schmitz LL, Adams AB, Nahum A, Marini JJ. Prone position attenuates and redistributes ventilator-induced lung injury in dogs. *Crit Care Med* 2000; 28 (2): 295-303.
58. Stocker R, Thomas N, Stein S, Ecknauer E, Trentz O, Russi E. Prone positioning and low-volume pressure-limited ventilation improve survival in patients with severe ARDS. *Chest* 1997; 111: 1008-17.
59. Amato MBP, Barbas CSV, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GPP, Filho-Lorenzi G, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338 (6): 347-54.
60. Le Gall JR, Loirat P, Alperovitch A. et al. A simplified acute physiology score for ICU patients. *Crit Care Med* 1984; 12 (11): 975-7.
61. Slutsky AS. The acute respiratory distress syndrome, mechanical ventilation, and the prone position. *N Engl J Med* 2001; 345 (8): 610-11. ■

BULA RESUMIDA: SPIRIVA® (Brometo de tiotrópio). USO ADULTO. FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES: Cápsula contendo pó para inalação: embalagem com 30 cápsulas. Cápsula contendo pó para inalação: embalagem com 10 e 30 cápsulas acompanhada de HANDIHALER®. **COMPOSIÇÃO** Cada cápsula para inalação contém: Tiotrópio 18 mcg (Correspondente a 22,5 mcg de brometo de tiotrópio monoidratado). **INDICAÇÕES:** Tratamento de manutenção de pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), incluindo bronquite crônica e enfisema, da dispnéia associada e para a prevenção de exacerbações. **CONTRA-INDICAÇÕES:** Pacientes com história de hipersensibilidade à atropina ou a seus derivados, p.ex. ipratrópio ou oxitrópio, ou a qualquer componente que faça parte da sua formulação. **PRECAUÇÕES:** SPIRIVA® é um broncodilatador de manutenção de dose única diária e não deve ser utilizado para o tratamento de resgate em episódios agudos de broncoespasmo. Após a administração de SPIRIVA® em pó para inalação podem ocorrer reações de hipersensibilidade imediatas. Assim como outros fármacos anticolinérgicos, SPIRIVA® deve ser utilizado com cautela em pacientes com glaucoma de ângulo fechado, hiperplasia prostática ou obstrução do colo vesical. Medicamentos inalatórios podem provocar o aparecimento de broncoespasmo paradoxal. Assim como outros fármacos excretados predominantemente por via renal, a administração de SPIRIVA® deve ser monitorada cuidadosamente em pacientes com comprometimento moderado a grave da função renal (depuração de creatinina ≤ 50 ml/min). Os pacientes devem ser instruídos quanto à correta administração das cápsulas de SPIRIVA®. Eles devem ser alertados no sentido de evitar o contato do fármaco com os olhos. Dor ou desconforto nos olhos, visão embaçada, visão de halos ou imagens coloridas em associação com olhos avermelhados decorrentes de congestão conjuntiva e edema de córnea podem ser sinais de glaucoma de ângulo fechado. Desenvolvendo-se quaisquer desses sintomas, os pacientes devem procurar um especialista imediatamente. Soluções mióticas não são consideradas um tratamento efetivo. SPIRIVA® não deve ser utilizado mais do que uma vez ao dia. As cápsulas de SPIRIVA® devem ser usadas somente com o HANDIHALER® que acompanha o produto. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** Não há estudos para se recomendar o uso concomitante de tiotrópio com outros medicamentos anticolinérgicos. Embora não se tenham realizado estudos para avaliar eventuais interações medicamentosas, o tiotrópio em pó para inalação tem sido utilizado concomitantemente com outros fármacos e inalatórios, comumente utilizados no tratamento de DPOC. **REAÇÕES ADVERSAS:** Os efeitos indesejáveis relacionados abaixo foram atribuídos à administração de SPIRIVA® baseando-se em fatos razoáveis que sugerem uma relação causal. As frequências indicadas abaixo relatam incidências independentes da avaliação de causalidade em qualquer caso individual. A informação é baseada em 4 estudos clínicos envolvendo 906 pacientes tratados com SPIRIVA® durante um período de até 1 ano. **Trato gastrointestinal** – 14%: secreta da boca, em geral leve e freqüentemente resolvida com a continuidade do tratamento. Entre 1% e 10%: constipação. **Sistema respiratório** – Entre 1% e 10%: tosse e irritação local, incluindo irritação da garganta (similar a outras terapias inalatórias). **Sistema cardiovascular** – Entre 0,1% e 1%: taquicardia. Além disso, relataram-se, normalmente em pacientes suscetíveis, casos isolados de taquicardia supraventricular e de fibrilação atrial associadas ao uso de tiotrópio. **Sistema urinário** – Entre 0,1% e 1%: dificuldade de urinar e retenção urinária (em homens com fatores de predisposição). **Reações alérgicas** – Entre 0,1% e 1%: reações de hipersensibilidade incluindo casos isolados de angioedema. A maioria das reações adversas mencionadas acima podem ser atribuídas às propriedades anticolinérgicas de SPIRIVA®. Podem ocorrer outros efeitos anticolinérgicos como visão embaçada e glaucoma agudo. Assim como ocorre com outras terapias inalatórias, pode ocorrer broncoespasmo paradoxal. **POSOLOGIA:** A dosagem recomendada é a inalação do conteúdo de uma cápsula de SPIRIVA® uma vez ao dia, com o auxílio do HANDIHALER®, sempre no mesmo horário. As cápsulas de SPIRIVA® não devem ser deglutidas. Pacientes idosos podem utilizar SPIRIVA® nas doses recomendadas. Pacientes com função renal comprometida podem utilizar SPIRIVA® nas doses recomendadas. Entretanto, assim como com outros fármacos excretados predominantemente por via renal, o uso de SPIRIVA® deve ser monitorado cuidadosamente em pacientes com comprometimento moderado a grave da função renal. Pacientes com função hepática comprometida podem utilizar SPIRIVA® nas doses recomendadas. A segurança e a eficácia de tiotrópio, pó para inalação, não foram estabelecidas em pacientes pediátricos e, portanto, SPIRIVA® não deve ser utilizado em crianças. **Observação:** as cápsulas de SPIRIVA® não devem ser expostas (no blister ou no HANDIHALER®) a temperaturas superiores a 25°C, isto é, elas não devem ser expostas à luz e ao calor. **SUPERDOSAGEM:** Altas doses de SPIRIVA® podem levar a sinais e sintomas anticolinérgicos. Entretanto, não ocorreram reações adversas anticolinérgicas sistêmicas após inalação de dose única de até 282 mcg de tiotrópio por voluntários saudáveis. Observou-se conjuntivite bilateral em associação com secreta da boca, após repetidas inalações de doses únicas diárias de 141 mcg de tiotrópio, em voluntários saudáveis, que foram resolvidas durante o tratamento. A única reação adversa atribuída ao tiotrópio, em estudos com múltiplas doses em pacientes com DPOC recebendo uma dose diária máxima de 36 mcg de tiotrópio durante quatro semanas, foi secreta da boca. A ocorrência de intoxicação aguda, devido à ingestão oral de cápsulas de tiotrópio é improvável, devido à baixa biodisponibilidade oral. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. ATENÇÃO:** Este produto é um novo medicamento e, embora as pesquisas realizadas tenham indicado eficácia e segurança quando corretamente indicado, podem ocorrer reações adversas imprevisíveis ainda não descritas ou conhecidas. Em caso de suspeita de reação adversa, o médico responsável deve ser notificado. Resp. Téc.: Farm. Laura M. S. Ramos, CRF-SP nº 6.870. **SPIRIVA® cápsulas:** MS-1.0367.0137. Fabricado por: Boehringer Ingelheim Pharma KG Ingelheim am Rhein, Alemanha. **HANDIHALER®:** MS-10036780001. Fabricado por: RPC Formatec Mellrichstadt – Alemanha. Importado e distribuído por: Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda. Rod. Regis Bittencourt (BR 116), km 286 - Itapeverica da Serra – SP. CNPJ/MF nº 60.831.658/0021-10. (ref.: BPI 0251-01 20011128). VERSÃO: SPIR-030425-1

Instruções editoriais

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 (SOPTEJ) 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

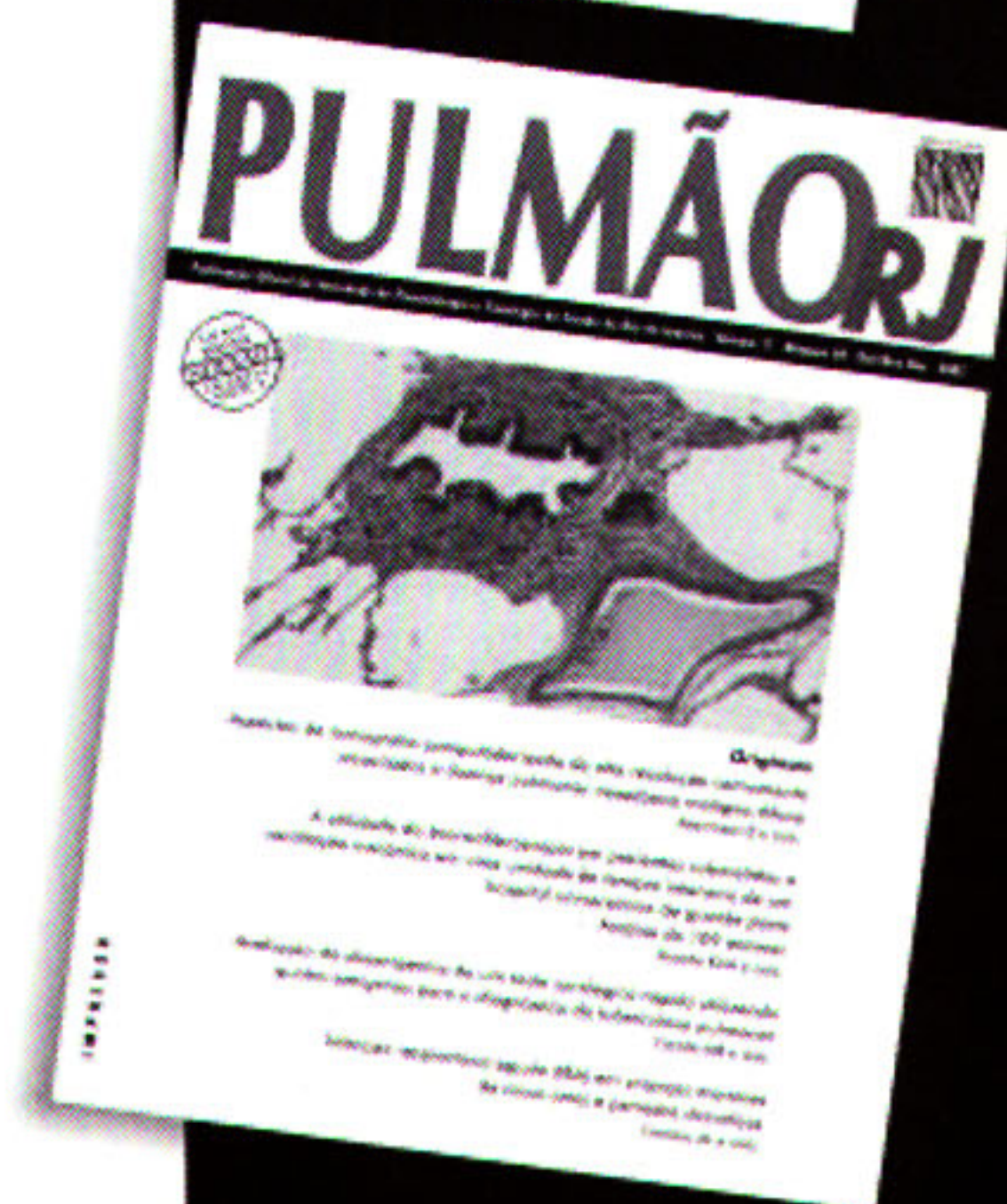
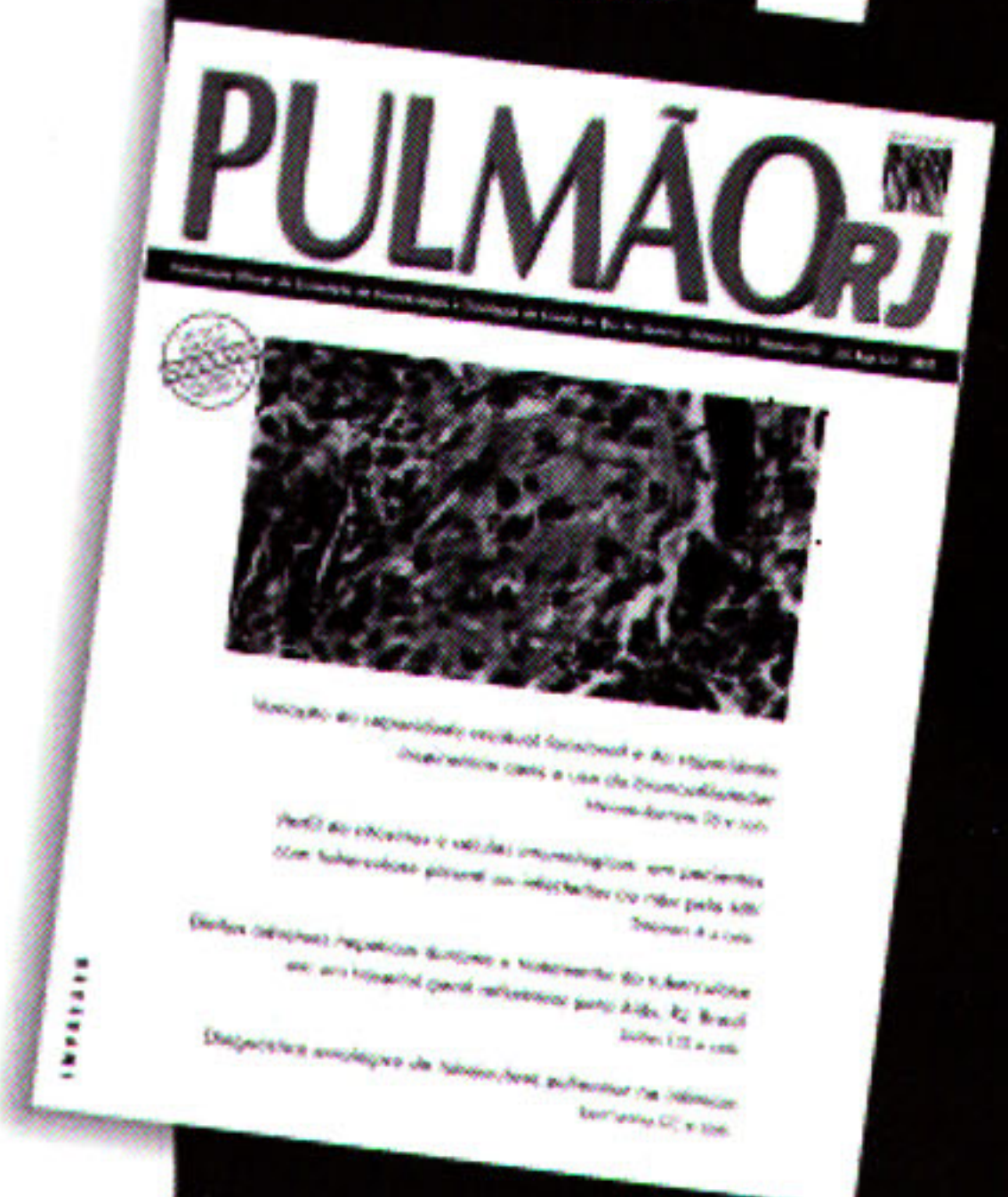
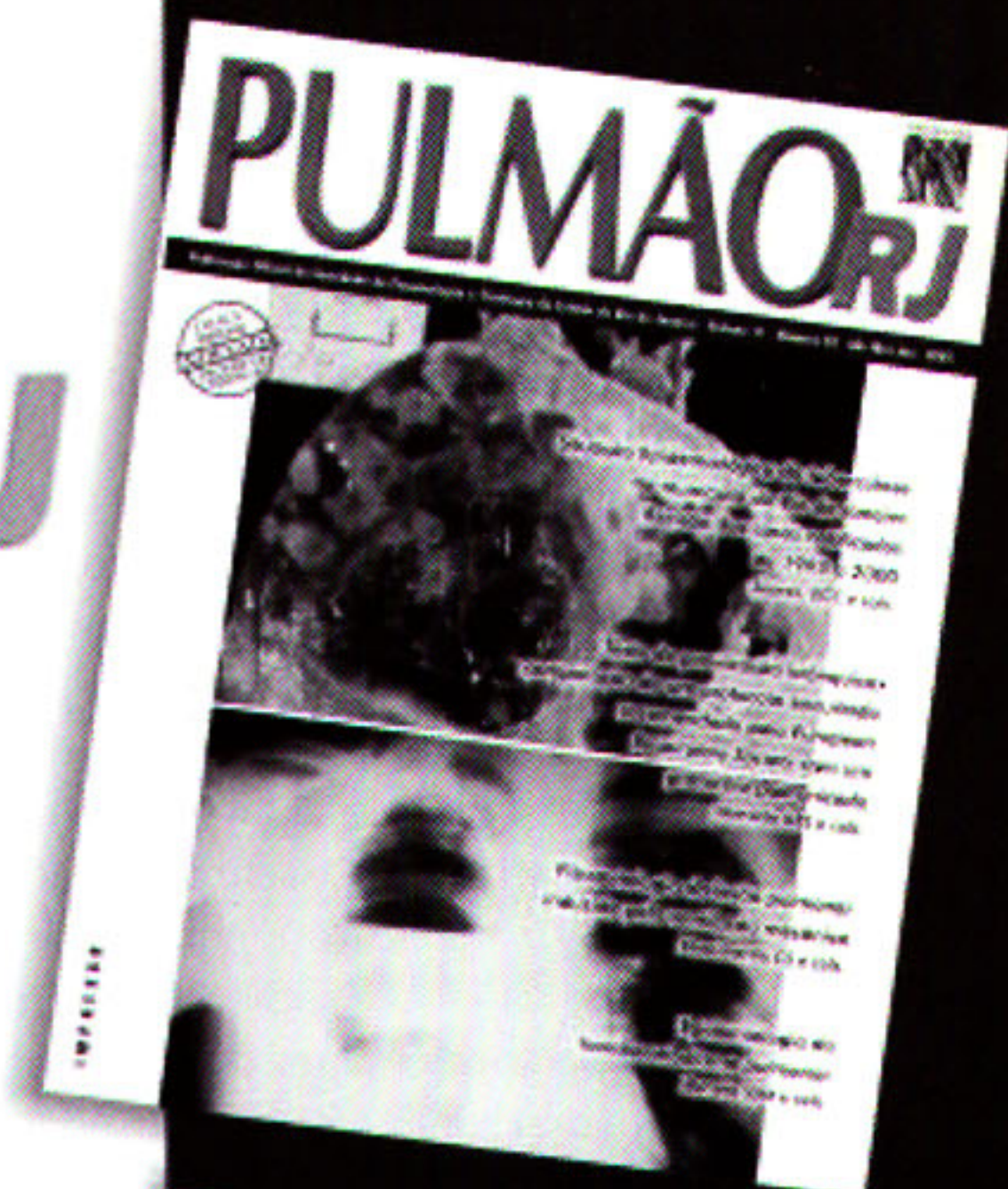
Publicação Oficial da
Sociedade de Pneumologia
e Tisiologia do Estado do
Rio de Janeiro - SOPTERJ

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) 3340-4881 / 9345-9233
Stevenson - Gerente comercial



No tratamento da asma

Mudar para evoluir

Fluir[®] fumarato de formoterol

O broncodilatador de ação rápida com efeito prolongado.^{1,2}

2x ao dia

Adultos: 1 a 2 inalações
Crianças > 5 anos: 1 inalação

Consenso Brasileiro de Asma 2002

“... há evidências de que o **formoterol induz melhor controle da asma** que os B2 de curta ação, **podendo ser também utilizado como droga de resgate...**”³

Fluir age do **1º minuto** até a **12ª hora**.^{1,2}

Agora!
Indicado no resgate das crises de asma.³

Adesão ao tratamento

Novo inalador. Mais flexível.

moderno sistema de segurança
Evita!
o rompimento da cápsula

Sem sufoco no tratamento da asma

Referências: 1 - Palmquist, M. et al. Inhaled dry-powder formoterol and salmeterol in asthmatic patients: onset of action, duration of effect and potency. Eur. Respir. J. v.10, p.2484-9, 1997. 2 - Bartow, R.A. et al. Formoterol. An update of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the management of asthma. Drugs, v. 55, p.303-22, 1998. 3 - Tattersfield, A. E. et al. Comparison of formoterol and terbutaline for as-needed treatment of asthma: a randomised trial. Lancet, v. 357, p.257-61, 2001.

FLUIR® - Fumarato de formoterol. INDICAÇÕES - Indicado na profilaxia e no tratamento da broncoconstrição em pacientes com doença obstrutiva reversível das vias aéreas, como asma brônquica e bronquite crônica, com ou sem enfisema. Profilaxia de broncoespasmo induzido por alérgenos inalados, ar frio ou exercício. A terapia de manutenção de duas vezes por dia pode controlar, na maioria dos casos, a broncoconstrição associada a condições crônicas, tanto durante o dia como à noite. **CONTRA-INDICAÇÕES** Hipersensibilidade a algum dos componentes da fórmula. **PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS -** Terapia anti-inflamatória - Quando FLUIR® for prescrito, o paciente deverá ser avaliado para adequação da terapêutica anti-inflamatória após a introdução de FLUIR®, mesmo quando os sintomas melhorarem. A persistência dos sintomas ou o aumento do número de doses de FLUIR® necessárias para o controle dos sintomas indica normalmente a piora da condição subjacente e justifica a reavaliação médica do tratamento. **Condições concomitantes -** Cuidado especial e supervisão, com ênfase particular nos limites da dose, serão necessários quando coexistirem as seguintes condições: doença cardíaca isquêmica, arritmias cardíacas, especialmente bloqueio atrioventricular de terceiro grau, descompensação cardíaca grave, estenose subvalvular aórtica idiopática, cardiomiopatia obstrutiva hipertrófica, tireotoxicose, prolongamento suspeito ou conhecido do intervalo QT (QTc > 0,44 seg). Pelo efeito hiperglicêmico dos beta-2-estimulantes, recomenda-se controle adicional de glicose sanguínea em pacientes diabéticos. **Hipocalcemia -** Hipocalcemia potencialmente grave pode resultar da terapêutica com beta-2-agonistas. Recomenda-se que os níveis de potássio sérico sejam monitorados em tais situações. **Broncoespasmo paradoxal -** O potencial para broncoespasmo paradoxal deve ser considerado. Se isso ocorrer, o medicamento deverá ser imediatamente descontinuado e substituído por terapêutica alternativa. **Gestação e lactação -** A segurança de FLUIR® durante a gravidez e a lactação ainda não foi estabelecida. Seu uso durante a gravidez deve ser evitado, salvo se não existir alternativa mais segura. Como outros estimulantes beta-2-adrenérgicos, o formoterol pode inibir o trabalho de parto por seu efeito relaxante sobre a musculatura lisa uterina. As mães em tratamento com FLUIR® não devem amamentar. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS -** Fármacos como quinidina, disopirâmida, procainamida, fenotiazínicos, anti-histamínicos e antidepressivos tricíclicos podem ser associados com prolongamento do intervalo QT e com aumento do risco de arritmia ventricular. A administração concomitante de outros agentes simpatomiméticos pode potencializar os efeitos indesejáveis de FLUIR®. A administração de FLUIR® a pacientes em tratamento com inibidores da monoaminoxidase (IMAOs) ou antidepressivos tricíclicos deve ser conduzida com cautela, já que a ação de estimulantes beta-2-adrenérgicos no sistema cardiovascular pode ser potencializada. O tratamento concomitante com derivados xantínicos, esteróides ou diuréticos pode potencializar um possível efeito hipocalcêmico dos beta-2-agonistas. A hipocalcemia pode aumentar a suscetibilidade a arritmias cardíacas em pacientes tratados com digitálicos. FLUIR® não deve ser administrado juntamente com bloqueadores beta-adrenérgicos (incluindo-se colírios), a não ser que existam razões que obriguem ao seu uso. **REAÇÕES ADVERSAS -** Sistema musculoesquelético: ocorrência ocasional de tremores e raras de mialgias ou câibras musculares. Sistema cardiovascular: ocorrência ocasional de palpitações e raras taquicardias. Sistema nervoso central: ocorrência ocasional de cefaléia e raras de agitação, vertigem, ansiedade, nervosismo e insônia. Trato respiratório: ocorrência rara de agravamento do broncoespasmo, irritação local; ocorrência rara de irritação da orofaringe. Outros: casos isolados de prurido, irritação conjuntival e edema de pálpebra, náuseas, exantema e alteração do paladar. **POSOLOGIA** - Para uso em adultos e em crianças acima de 5 anos de idade. Terapia de manutenção regular: Adultos - inalação de 1 a 2 cápsulas (12 a 24 mg), duas vezes por dia. Crianças acima de 5 anos - inalação de uma cápsula (12 mg), duas vezes por dia. Profilaxia contra o broncoespasmo induzido por exercício ou antes de exposição inevitável a um alérgeno conhecido: Adultos - 1 cápsula (12 mg) deve ser inalada, com aproximadamente 15 minutos de antecedência. Em pacientes com asma grave, a inalação de 2 cápsulas (24 mg) pode ser necessária. Crianças acima de 5 anos - 1 cápsula (12 mg) deve ser inalada, com aproximadamente 15 minutos de antecedência. O medicamento não é recomendado a crianças com menos de 5 anos de idade. Reg. MS nº 1.0093.0201 - VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Para maiores detalhes antes de sua prescrição, favor ler a bula completa do medicamento. Documentação à disposição da classe médica: diretoria médica - biblioteca - caixa postal 18388 - Cep 04626-970 - São Paulo - SP



Home Page: www.schering-plough.com.br e-mail: atendimento@schering-plough.com.br
Rua Antonio das Chagas, 1.623 - 2º andar - CEP 04714-002 - São Paulo - SP

Central de Atendimento
0800-117788
Schering-Plough
www.schering-plough.com.br
atendimento@schering-plough.com.br
Cx. Postal 18388 - CEP 04626-970
Fax 0800-167789



UM NOVO MUNDO ESTÁ SE ABRINDO PARA O TRATAMENTO DA DPOC

Uma vez ao dia
SPIRIVA[®]
Brometo de tiotrópio
Abra e respire

- ▲ Desenvolvido especificamente para o tratamento de manutenção da DPOC
- ▲ Alívio dos sintomas por 24 horas, com uma dose inalada uma vez ao dia^{1,2}
- ▲ Melhora a função pulmonar^{1,3,4}
- ▲ Reduz a dispnéia, as exacerbações e o uso de β -agonistas de curta duração^{1,3}
- ▲ Melhora a qualidade de vida^{1,3}
- ▲ Apresenta bom perfil de segurança e é bem tolerado^{1,3}

Referências: 1. Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2002;19:217-224. 2. Calverley PMA, Towse LJ, Lee A. The timing of dose and pattern of bronchodilatation of tiotropium (TIO) in stable COPD. *Eur Respir J* 2000;16(Suppl 31):56S. 3. Vincken W, Noord JA van, Greefhorst APM, et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. *Eur Respir J* 2002;19:209-216. 4. Donohue JF, Noord JA van, Bateman ED, et al. A 6-month, placebo-controlled study comparing lung function and health status changes in COPD patients treated with tiotropium or salmeterol. *Chest* 2002;122(1):47-55.



Trabalhamos pela vida



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Manns A, Hisada M, La Grenade L. Human T-Lymphotropic virus type I infection. *Lancet* 1999; 353:1951-8.
 2. Harrison LH. HTLV-I. In: Schechter M e Marangoni DV. Doenças infecciosas: conduta diagnóstica e terapêutica. Guanabara Koogan 1998; 557-58.
 3. Lowsky R, Amato D, Grossman R. Adult T-cell Leukemia/Lymphoma presenting as an acute noninfectious pneumonitis. *Chest* 1992; 101:1715-6.
 4. Hara I, Yoshioka K, Hori A, et al. Adult T-cell leukemia involving the central nervous system after remission of adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1993; 104:1921-3.
 5. Couderc LJ, Caubarrere I, Venit A et al. Bronchoalveolar lymphocytosis in patients with tropical spastic paraparesis associated with human T cell lymphotropic virus type I. *Ann Intern Med* 1998; 109:625-8.
 6. Yoshioka R, Yamaguchi K, Yoshinaga T, et al. Pulmonary complications in patients with Adult T-cell Leukemia. *Cancer* 1985; 55:2491-4.
 7. Gill PS, Harrington Jr W, Kaplan MH, et al. Treatment of adult T-cell leukemia-lymphoma with a combination of interferon-alfa and zidovudine. *N Engl J Med* 1995; 332:1744-8.
 8. Flier JS, Underhill LH, Hollsberg P, et al. Pathogenesis of diseases induced by human lymphotropic virus type I infection. *N Engl J Med* 1993; 328:1173-82.
 9. Sugimoto M, Mita S, Tokunaga M, et al. Pulmonary involvement in human T-cell lymphotropic virus type I uveitis: T-lymphocytosis and high proviral DNA load in bronchoalveolar lavage fluid. *Eur Respir J* 1993 Jul; 6(7):938-43.
 10. Kawakami K, Miyazato A, Iwakura Y, Atsushi S. Induction of lymphocytic inflammatory changes in lung interstitium by Human T Lymphotropic virus type I. *Am J Resp Crit Care Med* 1999; 160:995-1000. ■
-

O tratamento da tuberculose e a questão do abandono

The treatment of tuberculosis and the question of poor compliance

Silvana Margarida Benevides Ferreira ^{1,2}, Clovis Botelho ^{1,3}

Introdução

A tuberculose continua a figurar no cenário mundial como uma das principais enfermidades que afetam a humanidade, permanecendo como importante problema de saúde pública. É, certamente, uma das doenças que necessita, pela sua magnitude, de estudos sistematizados, com a finalidade de permitir melhor controle, tanto em nível regional ou nacional, quanto mundial.

O tratamento da tuberculose, após a introdução do esquema de Curta Duração, utilizado atualmente em todo o mundo, determinou uma queda anual da incidência da tuberculose nos países mais adiantados em torno de 10% - 15%. Com este rápido declínio pensou-se que a doença estava controlada e, com isso, o interesse em desenvolver pesquisas diminuiu em diversos países ^(1, 2).

A partir de 1980, observou-se o recrudescimento em países considerado livres da doença, com elevação nos índices da incidência, que coincide com o surgimento da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

(HIV / AIDS), aliados a outros fatores tais como: aumento da miséria nos países em desenvolvimento, crescimento no número de imigrantes para países ricos, oriundos de regiões de alta prevalência da tuberculose ⁽²⁾. Acrescidos a todos esses fatos, coloca-se a eminente deterioração dos serviços de saúde, a desestruturação das camadas sociais e aparecimento de cepas resistentes aos esquemas terapêuticos vigentes ⁽³⁾.

A situação epidemiológica da tuberculose está relacionada, principalmente, com a sua infectividade e com as questões decorrentes do tratamento. A infectividade da tuberculose ocorre de um modo de difícil controle, pois ela se dá principalmente pela via aérea, pela inalação de gotículas contendo o *M. tuberculosis*. Essa forma predominante de transmissão da tuberculose dificulta e torna-se quase impossível de controlar a sua propagação. O Programa de Controle da Tuberculose (PCT) preconiza como uma das suas estratégias de erradicação da doença interromper a cadeia de transmissão mediante a descoberta e o tratamento dos casos bacilíferos ⁽⁴⁾.

Parte da Dissertação de Mestrado da primeira autora, apresentada ao Instituto de Saúde Coletiva da UFMT

1. Universidade de Cuiabá (UNIC); 2. Secretaria Municipal de Saúde de Cuiabá/CABS/SMS/MT.; 3. Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT).

Endereço para correspondência: Clovis Botelho

Rua Dr. Jonas Correa da Costa, 210. 78.030-510 – Cuiabá /MT • Fone/Fax: 065. 637 1471 • E-mail: fbotelho@terra.com.br

Artigo recebido para publicação no dia 10/03/2003 e aceito no dia 10/09/2003, após revisão.

O impacto epidemiológico somente será alcançado quando a taxa de cura atingir no mínimo 85%, caso contrário a endemia se manterá estabilizada ou até mesmo agravará em decorrência da emergência da resistência às drogas antituberculosas ^(1, 4). Para que se alcance este objetivo, torna-se necessário, em primeiro lugar, o combate ao abandono e à irregularidade do tratamento, com estabelecimento de incentivo às investigações de suas causas e soluções, evitando que os pacientes se tornem doentes crônicos, tanto da doença, quanto do serviço ⁽⁵⁾. Assim, este artigo de revisão não sistemática tem o objetivo de descrever algumas características da quimioterapia da tuberculose e analisar os principais fatores relacionados ao seu abandono.

A Quimioterapia da Tuberculose

Em 1979, a Divisão Nacional de Pneumologia Sanitária (DNPS) do Ministério da Saúde, normaliza para todo o país o PCT, tendo como base o tratamento quimioterápico de curta duração, estritamente antimicrobiano. Devendo-se julgar seus resultados não pela cura anatômica das lesões, mas pela esterilização ou desaparecimento dos bacilos na expectoração ⁽⁴⁾.

O *M. tuberculosis* é um bacilo aeróbico estrito e com crescimento proporcional as tensões de oxigênio do meio em que vive. Quando o bacilo é inalado, após ultrapassar todos os mecanismos de defesa do aparelho respiratório, ele é fagocitado pelo macrófago. Neste meio, o pH é ácido e pobre em oxigênio, oferecendo condições desfavoráveis às atividades metabólicas e de multiplicação. Assim, muitos bacilos ficam sem atividade de mitose, não sofrendo a ação da medicação. Outros bacilos fagocitados têm pouca atividade de mitose, mas nessas condições podem sofrer a destruição pela ação farmacológica de determinados agentes ⁽⁶⁾.

Em virtude disto, são poucas as drogas que tem ação farmacológica no bacilo fagocitado, dentro do macrófago. As drogas que têm atividade sobre o bacilo fagocitado de eleição, dentre as utilizadas para o tratamento da tuberculose, são: a **Pirazinamida (P)** e **Etambutol (E)**. Sabe-se que com a evolução da doença forma-se o *caseum* semi-sólido. Nesse meio extracelular, onde o pH é neutro ou pouco ácido e a pressão de oxigênio é baixa, a população de bacilos encontra-se pouco numerosa e a multiplicação se faz de maneira lenta e intermitente. Nesta situação as drogas que mais agem são a **Rifampicina (R)** e a **Isoniazida (I)**. Na seqüência desse processo patológico, ocorre a liquefação e o esvaziamento do *caseum* através dos brônquios, originando a lesão cavitária. Nessa lesão, rica em

oxigênio, e onde o pH é neutro ou alcalino, a multiplicação se fará de forma mais intensa, sendo a ação da Rifampicina, da Hidrazida e da Estreptomicina (S) mais eficazes ⁽⁶⁾.

Devido a essas particularidades do bacilo da tuberculose, a sua terapêutica tem os seguintes objetivos principais: a) prevenção da resistência; b) atividade esterilizante; c) atividade bactericida precoce. O tratamento divide-se em duas fases: 1) Fase de ataque 2) Fase de manutenção ⁽⁴⁾. A fase de ataque, dois primeiros meses de tratamento, objetiva-se prevenir a resistência bacteriana e reduzir a população de bacilos em franca multiplicação, que poderá afetar o resultado final do tratamento. Na fase de manutenção, quatro meses de quimioterapia, busca-se destruir os bacilos que se encontram no material caseoso e dentro dos macrófagos com atividade metabólica intermitente. A interrupção do tratamento, em qualquer uma das fases, possibilita a multiplicação bacilar, podendo levar a multiresistência às drogas normalmente utilizadas, recaídas e cronicidade das lesões ^(4, 6).

O Tratamento Supervisionado (DOT)

A proposta do tratamento supervisionado ou DOT coloca-se como uma estratégia para melhorar a efetividade do Programa de Controle da Tuberculose, assegurando maior adesão ao tratamento, visto que exigiria a supervisão das doses ingeridas pelo paciente das medicações antituberculosas ⁽¹⁾.

A grande vantagem do tratamento supervisionado na questão do abandono é que essa modalidade de terapêutica identifica o problema no início, permitindo, assim, uma ação corretiva imediata. No caso do tratamento não-supervisionado, o abandono usualmente torna-se aparente somente quando: paciente falha em pegar as suas medicações; falta a consulta médica ou admitem não estar tomando as medicações prescritas; determinando demora do início da ação da equipe de saúde ⁽⁶⁾.

O tratamento supervisionado é dividido em modalidades: seletivo e estritamente supervisionado (universal). Seletivo aquele que obedece aos critérios de acordo com paciente (sem teto, usuários de drogas, alcoólatras) e os estritamente supervisionados no qual a ingestão das doses é diretamente observada para todos os paciente e aqueles decorrentes da própria conveniência do serviço ^(7, 8). As modalidades do tratamento supervisionado requerem intensa força de trabalho; maior investimento na infra-estrutura e uma intromissão nos direitos individuais ao tratamento; e aumento dos custos do programa ^(9, 10).

Apesar das dificuldades na operacionalização da estratégia do tratamento supervisionado, é consenso que alguns grupos de pacientes deverão ser atendidos com os cuidados do tratamento supervisionado, são eles: os doentes bacilíferos, os que abandonam o tratamento, os alcoólatras, drogaditos, moradores de rua e os co-infectados TB/HIV⁽⁷⁾. No entanto, a prioridade de conter a tuberculose como problema de saúde pública, através da estratégia DOT, inclui outros aspectos a ser considerados tais como: vontade política para a garantia das ações controle da tuberculose; financiamento para a sustentabilidade do PCT; formação de recursos humanos; fomentos a pesquisa de acordo com cada região; provisão com regularidade das drogas específicas e avaliação dos indicadores operacionais⁽¹⁾.

A questão do abandono

Apesar dos fármacos potentes e pouco tóxicos para o tratamento antituberculose, não se tem a efetividade pretendida, assegurando a cura para todos os pacientes, pois o abandono ao tratamento da tuberculose (não-adesão) é um problema que ainda não foi resolvido^(7, 8, 11, 12).

O abandono ao tratamento é considerado um dos problemas na área de saúde, pois ele implica em persistência da fonte de infecção na população e aumento da mortalidade por tuberculose. Isto pode resultar em extensão ou repetição da terapia e infectividade prolongada com a transmissão crescente para a coletividade, além de aumentar os custos do tratamento^(2, 13, 14, 15).

De 1953 a 1984, nos EUA, quando as taxas de tuberculose estavam declinando, o problema da não adesão ao tratamento era raramente discutido, mas com o recrudescimento da tuberculose e a emergência da resistência às drogas, desde então a questão do abandono tornou-se a ser considerado como um dos mais sérios problemas neste país^(7, 16). Estudo retrospectivo realizado em Nova York⁽¹⁷⁾, 88 dos 184 (48%) pacientes foram não aderentes ao tratamento, sendo os maiores preditores os usuários de drogas injetáveis e os sem teto. Não obstante, estudo realizado na América central (México)⁽¹⁸⁾ revela percentuais de abandono de 30%, resultado este de falta de seguimento dos casos, provocado pelo surgimento de tuberculose multirresistente.

O Brasil por ser um dos 22 países com maior casos de tuberculose em todo o mundo e o primeiro nas Américas, tem como prioridades entre outros, reduzir o abandono em 5% até 2005⁽¹⁾. Entretanto, o abandono esteve estabilizado nos últimos vinte anos, com uma média em torno de 14% que variam muito de um local para outro atingindo valores de 22% a 40%^(12, 19, 20).

Conceitos relacionados ao abandono

A não-adesão aos esquemas terapêuticos antituberculose tem sido considerado como um dos mais ameaçadores perigos para a não efetividade do tratamento. Isto porque gera conseqüências diretas ao indivíduo, aumentando o seu sofrimento, e o aumento em relação aos custos. "Não-adesão" ou "abandono" são termos utilizados como sinônimos em alguns estudos que trata sobre o assunto, embora encontrem diferenças conceituais. Adesão é usada muito mais pelo programa de tuberculose e pelos autores que tentam conceituá-los, levando-os para o âmbito de uma problematização. Na prática diária somente a palavra "abandono" vem sendo utilizada, para designar aquele paciente que deixou de tomar os medicamentos prescritos^(21, 22).

Adesão é vista como o grau em que os pacientes seguem a orientação médica (*compliance*). E não-adesão sugere uma espécie de negligência deliberada a um conselho médico⁽²²⁾. Segundo Chaulet (1990)⁽²¹⁾, a *compliance* é o resultado de um processo que envolve uma série longa de responsabilidade, desde a tomada de decisão do Ministério da Saúde até o tratamento médico ambulatorial. Já o termo aderência (*adherence*), refere-se ao grau de concordância entre o comportamento de uma pessoa, em relação a sua saúde e as prescrições médicas recebidas. E a não-aderência (*non-adherence*), que também é utilizada, significa: recusa total, não cumprimento da duração do tratamento, uso irregular ou incorreto das doses, erro da prescrição médica ou por decisão espontânea do paciente⁽²¹⁾.

Medindo a adesão

As medidas de adesão ao tratamento variam conforme o método utilizado. Existem basicamente dois métodos, o primeiro, o direto, é aquele que consiste em saber a dosagem de metabólitos das drogas prescritas na urina ou no sangue do paciente (marcadores biológicos). O segundo, o método indireto, é realizado através da entrevista (*Self-reports*), contagem manual ou eletrônica dos medicamentos (Chips eletrônicos que marcam a abertura do recipiente de pílulas), ou através da supervisão de tomadas das drogas⁽²²⁾.

Há que ressaltar que o método indireto tende a superestimar as medidas de adesão, porque pacientes podem omitir as informações quando questionadas sobre os medicamentos tomados. As contagens das pílulas não garantem a fidedignidade, comprimidos podem ser descartados e chips podem ser manipulados. Porém, o método direto, que seria mais seguro e fidedigno nem sempre estão disponíveis⁽²²⁾.

Fatores associados ao abandono

A previsibilidade do abandono ao tratamento esta relacionada com diversos fatores: os relacionados ao doente; os relacionados ao tratamento e aqueles ligados ao serviço (6, 7, 9, 12, 13, 16, 23). Para os fatores relacionados ao doente destacam-se: ausência de trabalho fixo, desempregado, baixo nível de escolaridade, alcoolismo, usuários de droga e sem teto (7, 12, 16, 22, 23). Os Principais fatores relacionados ao tratamento são: reações colaterais, tratamento anterior, abandono prévio, recidiva hospitalização, não relato de melhora clínica (12, 24). São fatores relacionados ao serviço: falta de atendimento/orientação, falha de agendamento, não seguimento do doente durante o tratamento, não poder retirar as drogas específicas por perda do cartão de matrícula ou por ter ido à unidade de saúde em dia errado e demora no atendimento (6, 17, 22, 24, 25, 26).

Outros fatores, como os ligados ao baixo nível sócio-econômico tendem para não-adesão (13, 22, 23, 26). O comportamento da maioria das pessoas é imprevisível e não confirma as expectativas de que o paciente irá seguir as recomendações da equipe de saúde (6, 22, 25).

São várias as razões apontadas para o não-cumprimento do tratamento: a dificuldade de compreensão quanto a necessidade de tomar os medicamentos, apesar do esforço da equipe de saúde; melhora dos sintomas, o doente pensa que já está curado, quando melhoram ou desaparecem os sinais e sintomas; aparecimento de efeitos secundários, quando o paciente sente que os sintomas demoram a desaparecer ou quando surgem estes efeitos, ele acha que está recebendo tratamento errado; tratamento anti-tuberculose prévio, uso de antimicrobianos em associações diferentes do Esquema I proposto, necessidade de internação, usuários de drogas injetáveis, alcoolismo, sem teto, pacientes com co-infecção pelo HIV, não gostar do comportamento dos membros da equipe da saúde; a espera para receber os medicamentos, distância da sua residência do local do recebimento dos medicamentos e o não atendimento pela equipe especializada em tuberculose (7, 16, 21, 22, 24, 25, 26).

Por outro lado, cita-se alguns fatores que estão ligados à adesão ao tratamento: características do esquema terapêutico, compreensão da racionalidade e dos detalhes do tratamento, relação serviço de saúde-paciente e supervisão próxima com relação ao uso de medicamento (3, 5, 7, 11, 13).

Conclusão

A taxa de cura é, possivelmente, o fator mais importante dentro de um programa de tuberculose, e é inversamente proporcional a taxa de resistência. Uma taxa de cura elevada reduz a ocorrência de resistência adquirida, e quando aplicada sobre os bacilíferos reduz o risco de infecção.

Desta maneira, para o sucesso do PCT deve-se curar pelo menos 85% dos doentes bacilíferos encontrados, o que resulta em redução imediata na prevalência da doença e no risco de infecção e, secundariamente, na redução gradual da incidência. Apenas incrementar as ações de descobertas de casos, sem assegurar a cura dos doentes identificados, leva ao aumento dos casos de falência de tratamento e da resistência aos tuberculostáticos (1, 3, 14).

Sabe-se que o desenvolvimento da resistência às drogas está associado aos seguintes fatores: abandono e irregularidade no tratamento; utilização incorreta do regime de tratamento; transferência direta de multiresistência e intolerância medicamentosa. Estes fatores levam a cronicidade da tuberculose que, aliados à existência de poucas drogas alternativas; no contexto das doenças imunossupressoras, como a SIDA, faz da modalidade supervisionada uma estratégia interessante para ser implementada. No entanto, para adotar a estratégia do tratamento supervisionado os estudos respaldam-se na relação custo-efetividade e estes indicam que a estratégia supervisionada seria economicamente mais viável, em virtude dos gastos elevados que poderiam ter com tratamentos de pacientes com resistência bacteriana em consequência do abandono de tratamento.

Estudos realizados nos EUA por Moore e cols. (Baltimore) (10) e Burman e cols. (Denver) (27) sobre o tema revela um custo médio por paciente tratado com o DOT, em relação ao tratamento convencional, de 13,925 *versus* 15,003 dólares e o custo inicial com o tratamento (DOT e Não DOT) foi similar (\$1,206 *versus* 1,221 por paciente), embora o tratamento (DOT) tenha sido mais caro quando incluídas as horas gastas com o paciente. No entanto os gastos ficam maiores no tratamento convencional quando são incluídos os custos com recidivas e falência (\$2,785 *versus* 10,529) respectivamente nestas pesquisas.

No Brasil, Ruffino-Netto (1998)⁽¹⁵⁾ ressalta que um caso de tuberculose com o abandono de tratamento custa R\$ 70 a R\$80,00 e com aparecimento dos casos multidroga resistentes, o tratamento passa a ser de R\$ 3.000,00 a R\$ 4.000,00, não contando o possível custo com a internação.

Inúmeros estudos foram feitos para confirmação da efetividade da estratégia DOT, tendo a supervisão diariamente ou duas vezes por semana, pacientes em retratamento, freqüente interrupção do tratamento, história de comportamento mental anormal, evidência de conflito com a lei, sentenças judiciais, falta às consultas médicas, alcoolismo crônico, falência de tratamento e com evidência de resistência bacteriana (7, 8, 28, 29).

Existem poucos trabalhos, até o momento, em nível nacional sobre o tratamento supervisionado, a maioria da avaliação é feita através do tratamento convencional, isto é, auto-administrado (30, 31, 32, 33). Nestes estudos, a estratégia do tratamento supervisionado é vista como uma intervenção permeada por duas formas de abordagem: uma ação de enfoque terapêutico, como meio de reduzir a transmissão pelo controle dos comunicantes, privilegiando ações educativas no âmbito familiar; e como possibilidade de ampliar a capacidade de interação entre os agentes de saúde (30); e também com o intuito de reduzir as taxas de abandono. Nestes estudos, o abandono foi mais freqüente no tratamento não supervisionado do que no tratamento supervisionado (5,0% versus 17,0%) (31); e com percentual de cura de 86,8%, sendo que apenas quatro abandonaram o tratamento, enquanto que com o tratamento convencional registrou uma taxa de cura de 83% com oito abandonos (34). Entretanto, há que considerar que o PCT estabelece como incentivo por cura notificada com o tratamento supervisionado bônus de 150 reais, diferentemente do não supervisionado com 100 reais (1, 4).

Contudo, há necessidade de maiores estudos operacionais que avaliem qualquer intervenção proposta, como o tratamento supervisionado na prática dos seus serviços, seguindo os indicadores operacionais específicos para cada região, para que a estratégia DOT não seja visto, somente como supervisão da administração de medicamentos, mas como um corpo de medidas confirmadas pela prática, que se complemente pelos pilares definidos pela OMS entre outros, prover a regularidade das drogas e a garantia de um sistema de registro de dados e informação que assegure, inclusive, a avaliação da efetividade do programa.

Diante do conhecimento existente, para que a tuberculose seja controlada, é preciso urgentemente o combate ao abandono e a irregularidade do tratamento. O incentivo às investigações nas diversas localidades torna-se imprescindível na discriminação das causas e para que as soluções sejam vislumbradas. Neste sentido, os resultados dos estudos sobre os fatores associados

ao abandono permitem conhecer epidemiologicamente, com maior segurança, os fatores relacionados aos doentes, aquelas ligadas ao serviço de saúde e ao tratamento, as quais possibilitará a adequação de melhores condutas para o tratamento e recomendações para a melhoria do atendimento ao paciente com tuberculose.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministério da Saúde. Plano Nacional de Mobilização das ações para a eliminação da Hanseníase e controle da tuberculose. Brasília, 2001.
2. Dye C, Scheele S, Dolin P, Pathania V, Ravigliione M. Global burden of tuberculosis. Estimated incidence, prevalence, and mortality by country. JAMA 1999; 282 (7):677-86.
3. Fujiwara PI. Multidrug resistant tuberculosis: many paths, same truth. Int J Tuberc Lung Dis 1997; 1(4):297-8.
4. Ministério da Saúde. www.saude.gov.br/programas/Tuberculose/tuberc_98.html
5. Kritski AL. Resposta do autor. Pulmão RJ 2002; 11 (2): 113.
6. Fox W. Compliance of patients and physicians: experiences and lessons from tuberculosis. II British Med J. 1983; 287: 101-5.
7. Schluger N, Ciotoli C, Cohen D, Johnson H, Rom WN. Comprehensive tuberculosis control for patients at high risk for noncompliance. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151: 1486-90.
8. Zwarenstein M, Schoeman JH, Vundule C, Lombard CJ, Tatley. Randomised controlled trial of self-supervised and directly observed treatment of tuberculosis. Lancet 1998; 352:1340-3.
9. Volmink J, Garner P. Systematic review of randomised controlled trials of strategies to promote adherence to tuberculosis treatment. BMJ 1997; 315:1403-5.
10. Moore RD, Chaulk CP. Cost-effectiveness of directly observed versus self-administered therapy for tuberculosis. Am J Res. Cri. Care Med. 1996; 154: 1013-19.
11. Kritski AL, Sales CLG, Ferreira D, Conde MB, Nuner ZB, Hofer CB et al. Taxa de abandono de tratamento antituberculose. Pulmão RJ 2002; 11 (1): 9-15.
12. Rabahi MF, Rodrigues AB, Queiroz de Mello F, de Almeida Netto JC, Kritski AL. Noncompliance with tuberculosis treatment by patients at a tuberculosis and AIDS reference hospital in midwestern Brazil. Braz J Infect Dis 2002; 6(2): 63-73.
13. Soares ECC, Oliveira MFM, Dias SMO, Pio JE, Oliveira

- JR, Lauria LM et al. Situação epidemiológica da tuberculose no município do Rio de Janeiro. Revisão dos casos notificados de 1995 a 2000. *Pulmão RJ* 2002; 51-6.
14. Farmer P, Robin S, Ramilus SL, Kim JY. Tuberculosis, poverty and compliance: lessons from rural Haiti. *Semin Respir Infect* 1991; 6: 254-60.
 15. Rufino-Netto A. Tuberculose MDR: Assistência. *Médicos Julho/agosto*, 1998.
 16. Rieder HL, Cauthen GM, Kelly GD, Bloch AB, Snider DE Jr. Tuberculosis in the United States. *JAMA* 1989; 262:385-9.
 17. Pablos-Mendéz A, Knirsch CA, Barr G, Lener BH, Frieden TR. Nonadherence in tuberculosis treatment: predictors and consequences in New York City. *Amer J Med* 1997; 102: 165-70.
 18. Alvarez-Gordillo GC, Dorantez-Jiménez JE, Helperin-Frisch CD. Problemas para el control de la tuberculosis pulmonar en el estado de Chiapas/México. *Revista Inst. Enfermidades Respir* 1998; 11(4): 280-7.
 19. Rufino-Netto A, Souza AMAF. Reforma do setor saúde e controle de tuberculose no Brasil. *Informe epidemiológico do SUS* 1999; 8(4): 35-51.
 20. SBPT/ Consenso sobre tuberculose. Abandono do tratamento. *J. Pneumol* 1997; 23 (6): 313-16.
 21. Chaulet P. Compliance with chemotherapy for tuberculosis: Responsibilities of the health ministry and physicians. *Bul Inter Union Against Tuberc and Lung Disease* 1990; 66: 33-5.
 22. Jordan MS, Lopes JF, Okazaki E, Komatsu CL, Nemes MIB. Aderência ao tratamento anti-retroviral em AIDS: Revisão de literatura. In: TEIXEIRA; SHIMMA. Tá difícil de engolir? Experiência de adesão ao tratamento anti-retroviral em São Paulo. *Nepaids- DST/AIDS*, 2000.
 23. De Riemer, K; Brito, Z; Lauria, L; Kristki; AL. Reingold, A. The association between illicit drug use and treatment defaulting among TB patients in Rio de Janeiro, Brazil. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2 (11): Supl 2: S 349. Abstract 534-Pdisc.
 24. Oliveira HC, Moreira Filho DC. Abandono de tratamento e recidiva da tuberculose: aspectos de episódios prévios, Campinas, SP, Brasil, 1993-1994. *Rev Saúde Públ* 2000; 34: 437-43.
 25. Gonçalves H, Dias da Costa JS, Menezes AM B, Knauth D, Leal OF. Adesão à terapêutica da tuberculose em Pelotas, Rio Grande do Sul: perspectiva do paciente. *Cad Saúde Públi* 1999; 15: 777-87.
 26. Lima MB, Mello DA, Morais AP, Silva WC. Estudo de casos sobre o abandono da tuberculose: avaliação do atendimento, percepção e conhecimentos sobre a doença na perspectiva dos clientes (Fortaleza, Ceará, Brasil). *Cad Saúde Pública* 2001; 17(4): 877-85.
 27. Burman WJ, Dalton CB, Cohn DL, Butler JRG, Reves RR. A cost-effectiveness analysis of directly observed therapy vs self-administered therapy for treatment of tuberculosis. *CHEST* 1997; 112(1): 63-70.
 28. Weis SE, Slocum PC, Blais FX, King B, Nunn BS, Matney GB, Gome E, Foresman BH. The effect of Directly Observed Therapy on the rates of drug resistance and relapse in tuberculosis. *New England J Méd* 1994; 330(17): 1179-84.
 29. Sbarbaro JÁ, Johnson S. Tuberculous chemotherapy for recalcitrant outpatients administered directly twice weekly. *Am Rev Respir Dis* 1968; 97: 895-903.
 30. Muniz JN, Villa TCS, Pedersolli CE. Tratamento supervisionado no controle da tuberculose em Ribeirão Preto: Novo modo de agir em Saúde. *Bol Pneum Sanit* 1999; 8: 33-7.
 31. Morrone N, Solha MSS, Cruvinel MC, Morrone Junior N, Freire JAS. Tuberculose: tratamento supervisionado "vs" tratamento auto-administrado – Experiência ambulatorial em instituição filantrópica e revisão da literatura. *J Pneumol* 1999; 25(4):198-205.
 32. Ribeiro SA, Amado VM, Camelier AA, Fernandes MMA, Schenhman S. Estudo caso-controle de indicadores de abandono em doentes com tuberculose. *J Pneumol* 2000; 26 (6): 291-6.
 33. Branco BC, Souza RL, Diniz RV, Melo FC. O problema da não adesão ao tratamento da tuberculose. *Pulmão RJ* 1999; 8 (4): 319-26.
 34. Pinho JL. Tratamento supervisionado em tuberculose no Município de Taboão da Serra, SP, 1998 – 1999. São Paulo, 2000. Tese (Mestrado) – Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo. ■

Testes diagnósticos 1: a qualidade da metodologia do estudo

Diagnostic tests 1: the study methodological quality

Denise Duprat Neves*, Ricardo Marques Dias**, Antônio José Ledo Alves da Cunha***

Descritores: diagnóstico, sensibilidade e especificidade, métodos, normas.

Keywords: diagnostic tests, epidemiology, methodological quality.

Introdução

Na prática clínica, para podermos traçar um plano terapêutico específico ou para comunicar ao paciente um prognóstico preciso, necessitamos de um diagnóstico adequado. Para tanto precisamos de testes diagnósticos acurados e conhecer a sua correta interpretação e aplicação.

No passado a Medicina baseou-se nas experiências e práticas de caráter pessoal, mas, atualmente, busca-se evidências através de estudos cientificamente planejados. Nesse sentido, os estudos de terapêutica têm tido destaque. Contudo, recentemente tem sido dada atenção maior aos estudos de testes diagnósticos⁽¹⁾.

Esta é uma série de artigos sobre como avaliar os estudos de testes diagnósticos e como implantá-los em nossa prática clínica. Para utilizar um novo teste em nosso arsenal devemos antes questionar: 1) se os

resultados são provenientes de um estudo válido; 2) quais são as propriedades do teste; e 3) quão úteis serão os resultados na prática clínica^(2,3). O primeiro artigo da série vai apresentar a importância da metodologia do estudo, ou seja, discutir se a avaliação de desempenho do novo teste diagnóstico foi realizada em condições adequadas.

Alguns estudos têm proposto critérios nesse sentido^(1,4,5,6,7,8). Numa reunião de consenso, o grupo STARD (*Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy*) propõe uma lista de 25 critérios e um fluxograma para a avaliação de estudos sobre a acurácia diagnóstica⁽⁹⁾. Os critérios de avaliação apresentados a seguir são um resumo do que têm sido recomendado⁽⁵⁾.

Critérios a serem avaliados

1. *Descrição do espectro de pacientes:* como as propriedades dos testes diagnósticos podem ser

*Profª. Adjunta da UNI-RIO; ** Prof. Titular da UNI-RIO; *** Prof. Adjunto da UFRJ.

Endereço para correspondência: Denise Duprat Neves. Rua Mariz e Barros 775, Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, DEMESP, Pneumologia. Tijuca, Rio de Janeiro. Brasil. CEP 20270-004. E-mail: dduprat@unirio.br Tel: 55 021 2569 7610 – ramal 304
Artigo recebido para publicação no dia 04/08/2003 e aceito no dia 30/08/2003, após revisão.

dependentes das características da população, o estudo deve descrever pelo menos 3 destes 4 critérios: idade, sexo, resumo dos sinais e sintomas ou estadiamento da doença, e os critérios de elegibilidade para o estudo.

Testes diagnósticos podem ter valores preditivos diferentes nas unidades primárias de saúde em relação aos hospitais de referência. Na primeira, sinais sutis da doença estão mesclados a indivíduos sadios com queixas corriqueiras, sendo a suspeita do diagnóstico mais difícil. Neste contexto, os testes têm um comportamento semelhante aos utilizados para busca de doentes entre indivíduos assintomáticos e podem ter um valor preditivo diferente daqueles de testes utilizados para a confirmação do diagnóstico em indivíduos com suspeita de determinada doença, como ocorre no atendimento em unidades especializadas.

2. *Análise de subgrupos pertinentes:* além do grupo de doentes conter pacientes com variado grau de gravidade, o grupo controle deve incluir doenças que habitualmente entrem no diagnóstico diferencial. Devemos ter cuidado, portanto, com grupo controle somente com, por exemplo, estudantes de medicina saudáveis. Este critério é preenchido quando os resultados são descritos com os índices de acurácia para subgrupos clínicos ou demográficos (por exemplo, nos com ou sem sintomas, presença ou não de suspeita prévia), ou o estudo é realizado em pacientes subseqüentes de determinada área, imitando o uso clínico.

3. *Evitar viés de verificação:* inicialmente devemos identificar se o teste em estudo foi comparado com algum outro, assumindo que este teste, ou combinação de critérios, seja o padrão ouro. Padrão ouro pode ser definido como o indicador mais fiel da verdade, nem sempre um teste perfeito, mas o melhor disponível. Em muitas situações em que não existe um teste estabelecido ou ele não está disponível (é pouco acessível, não acurado, invasivo, etc), o padrão ouro pode ser construído, sendo bem descrito e justificado. O controle evolutivo, ou resposta à terapêutica específica, pode não ser adequado em algumas situações.

Para atender a este critério deve-se verificar se o novo teste e o padrão ouro foram aplicados a todos os indivíduos incluídos na pesquisa. Existe uma grande possibilidade de erro quando o teste padrão ouro é aplicado apenas naqueles que obtiveram resultado positivo ou negativo, com o intuito de validá-lo. Além disto, devemos observar se o padrão ouro é independente do resultado do novo teste em estudo, ou seja, o teste que esta sendo validado não deve fazer parte do padrão ouro nem estar correlacionado a este.

4. *Evitar o viés de revisão ou de expectativa:* este viés pode surgir quando o indivíduo que avalia um teste tem conhecimento do diagnóstico ou resultado de outros testes. Para este padrão ser alcançado deve-se ter uma avaliação independente, utilizando o mascaramento ("blind"), entre o teste em estudo e do padrão ouro.

Isto é mais facilmente obtido quando se realizam testes em laboratório, principalmente os automatizados. Por outro lado, a avaliação de sinais e sintomas raramente podem ser avaliadas de modo independente. Entre estes extremos, existem situações em que é possível instituir o mascaramento, como por exemplo na interpretação de exames anatomo-patológicos, por imagem ou gráficos, para os quais o conhecimento de algumas informações clínicas podem ser úteis a interpretação mas em estudos científicos devem ser omitidas.

5. *Precisão dos resultados:* para atender a este critério, o intervalo de confiança, ou o erro padrão, devem estar descritos, a despeito da magnitude da variável estudada, permitindo avaliar a precisão do resultado.

A informação do intervalo de confiança, que pode ser calculado para diversas medidas, vem ganhando importância na apresentação de resultados de diferentes estudos. Ele expressa a faixa de resultados na qual o verdadeiro valor se encontra na população, sendo particularmente útil em estudos com amostras relativamente pequenas.

6. *Apresentação dos resultados indeterminados:* nem todos os testes tem como resultado positivo ou negativo. Alguns possuem resultados indeterminados ("zona cinza") que limitam a sua aplicabilidade clínica. O estudo deve relatar, para preenchimento deste critério, todos os resultados positivos, negativos e intermediários obtidos durante a investigação e se estes últimos foram incluídos ou não quando os índices de acurácia foram calculados.

Quando o resultado do teste é expresso em valores contínuos, devemos estabelecer o valor discriminatório ou a faixa de normalidade. Esta definição nem sempre é fácil, pois deve-se considerar os efeitos adversos dos falsos resultados. Atualmente, este processo tem sido facilitado pelo uso da curva ROC ("receiver operating characteristic") que permite avaliar o rendimento do teste em diferentes valores discriminatórios - de maior acurácia, maior sensibilidade ou especificidade - de acordo com a necessidade de uso do teste.

7. *Reprodutibilidade do teste:* testes podem não fornecer resultados semelhantes por várias razões, decorrentes do aparelho utilizado ou do observador.

Os motivos para variação inter e intra ensaios ou observadores devem ser investigadas e relatadas. O estudo de variabilidade de interpretação do observador pode ser mais difícil de controlar e, portanto, de ser reproduzível em outras condições. Para atender a este critério os testes que necessitam de interpretação do observador devem ser avaliados por medida resumida de variabilidade. Para aqueles dependentes de aparelhos deve-se dar crédito a descrição de variabilidade do instrumento de medição.

Ainda podemos considerar, mais recentemente: o viés de autorização, especialmente em minorias como crianças, idosos, doentes mentais ou psiquiátricos, entre outros ⁽¹⁰⁾; e o viés de publicação, existindo uma tendência para se publicar resultados "positivos" e em áreas com possível retorno financeiro ⁽¹¹⁾.

A qualidade dos trabalhos publicados

Tabela 1 - Qualidade dos trabalhos científicos sobre testes diagnósticos.

Critério	Parâmetro	% presente
1	Espectro	27
2	Subgrupos	8
3	Verificação	46
4	Revisão	38
5	Precisão	11
6	Indeterminados	22
7	Reprodutibilidade	23

Fonte - Reid MC et al. JAMA 1995;274:645-51

Mesmo após 2 décadas da divulgação das recomendações para uma pesquisa de qualidade, nem a metade dos trabalhos publicados, mesmo em revistas de impacto, preenchem todos os critérios ^(5,12). Trabalhos não válidos sobre testes diagnósticos dificultam a realização de revisões sistemáticas ou metaanálise e, conseqüentemente, a recomendação e a implementação de novos testes diagnósticos ^(1, 8, 13). A tabela 1 mostra o percentual do preenchimento dos critérios descritos em 112 artigos publicados, entre 1978 a 1993, em 4 grandes revistas médicas

de língua inglesa (*Lancet*, *British Medical Journal*, *New England Journal of Medicine* e *Journal of the American Medical Association*) sobre testes diagnósticos ⁽⁵⁾.

Para os estudos de terapêutica é sabido que ensaios não randomizados superestimam o efeito do tratamento (em 40%). Estudos que não são duplo cego (em 17%), os com pequeno número de casos (em 30%) e relatos de baixa qualidade (em 25%) também contribuem para aumentar, falsamente, a eficácia do tratamento ^(14,15). Nos estudos de testes diagnósticos o não uso do mascaramento, a aplicação de diferentes testes de referências e a não descrição do teste em estudo ou da população avaliada também levam a um viés positivo, como visto na tabela 2 ⁽¹²⁾.

Testar pacientes já sabidamente doentes versus indivíduos normais, aqui chamado de estudo caso-controle, é a principal causa de um viés positivo. Este tipo de seleção só deve ser aceito em estudos na fase 1 da investigação, por ser um método mais rápido e simples, mas não autoriza seu uso na prática clínica ⁽¹⁶⁾.

Níveis de evidência

Principalmente com o surgimento e disseminação dos "guidelines" / consensos e da Medicina baseada em evidências, os níveis de evidência que se pode obter de um determinado estudo tem merecido atenção, muitas vezes sendo destacado neste tipo de literatura. Os níveis de evidência propostos têm sido utilizados como grau de recomendação de determinado procedimento ⁽¹⁷⁾. Durante algum tempo foi utilizada apenas nos estudos de terapêutica e prevenção, mas pela sua utilidade vem sendo empregado em estudos de diagnóstico, prognóstico, análise econômica, entre outros. Para avaliação de testes diagnósticos foi proposta a seguinte classificação, tabela 3, com os níveis de evidência de uma recomendação baseada

Tabela 2 - Chance de ocorrer um viés dos resultados em função da metodologia do estudo.

Característica	Descrição	Razão de chance (IC95%)
Caso-controle	Compara doentes com normais ao invés de outras doenças	3,0 (2 a 4,5)
Padrão-ouro diverso	Teste de referência diferentes para identificar doentes e não doentes	2,2 (1,5 a 3,3)
Sem mascaramento	Interpretação do teste em estudo não realizada as cega	1,3 (1 a 1,9)
Teste não descrito	Não descrição apropriada do teste em estudo	1,7 (1,1 a 1,7)
População não descrita	Amostra não especificada quanto aos critérios de elegibilidade	1,4 (1,1 a 1,7)
Não descrição padrão ouro	Padrão-ouro não descrito ou escolhido de modo não apropriado	0,7 (0,6 a 0,9)

Fonte - Lijmer JG et al. JAMA 1999;282:1061-6

em múltiplas considerações sobre a qualidade do estudo, sua completa descrição e recomendação de utilização⁽¹⁷⁻²²⁾.

Tabela 3 - Níveis de evidência para testes diagnósticos.

Nível	Critério
1	Comparação mascarada e independente com referência a um padrão em população apropriada de pacientes consecutivos
2	Comparação mascarada e independente com referência a um padrão em população de pacientes não consecutivos ou limitada
3	Comparação mascarada e independente em população apropriada de pacientes, mas sem aplicação do padrão de referência a todos
4	Padrão de referência não independente ou não mascarado
5	Opinião de especialista baseada na fisiologia, sem avaliação crítica explícita

Fonte - Oxford-Centre for Evidence-Based Medicine

Alguns autores são mais exigentes e só aceitam como uma forte evidência quando pelo menos uma revisão sistemática ou múltiplos estudos bem delineados confirmam um mesmo resultado. Aceitam, como bastante evidente, o resultado de pelo menos um estudo bem delineado e com número suficiente de avaliações²².

Após uma avaliação dos critérios acima, qualificando os resultados obtidos, devemos avaliar as propriedades do teste diagnóstico propriamente ditas, a sensibilidade e especificidade. A importância destas na escolha dos testes diagnósticos será discutida no próximo artigo desta série.

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Knottnerus JA, van Weel C, Muris JWM. Evidence base of clinical diagnosis. Evaluation of diagnostic procedures. *Br Med J* 2002;324:477-80.
2. Jaeschke R, Guyatt G, Sackett DL. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. A. Are the results of the study valid? *JAMA* 1994;271(5):389-91.
3. Jaeschke R, Guyatt G, Sackett DL. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What were the results and will they help me in caring for my patients? *JAMA* 1994;271(9):703-7.
4. Mulrow CD, Linn WD, Gaul MK, Pugh JA. Assessing quality of a diagnostic test evaluation. *J Gen Intern Med* 1989;4:288-95.
5. Reid MC, Lachs MS, Feinstein AR. Use of methodological standards in diagnostic test research. Getting better but still not good. *JAMA* 1995;274:645-51.
6. Greenhalgh T. How to read a paper: Papers that report diagnostic or screening tests. *Br Med J* 1997;315:540-543.
7. Solomon DH, Hashimoto H, Daltroy L, Liang MH. Techniques to improve physicians' use of diagnostic tests. *JAMA* 1998;280(23):2020-7.
8. Cochrane Methods Group on Systematic Review of Screening and Diagnostic Tests. Recommended methods. In <www.cochrane.org/cochrane/sadtdoc1.htm>. Access 2001, March.
9. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, Lijmer JG, Moher D, Rennie D, Vet HCW, for the STARD Group. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD Initiative. *Clin Chem* 2003;49:1-6.
10. Garattini S, Liberati A. The risk of bias from omitted research: Evidence must be independently sought and free of economic interests [editorial]. *Br Med J* 2000;321:845-6.
11. Easterbrook PJ, Berlin JA, Gopalan R, Matthews DR. Publication bias in clinical research. *Lancet* 1991;337(8746):867-72.
12. Lijmer JG, Mol BW, Heisterkamp S, Bossuyt PM, van der Meulen JHP, Bossuyt PM. Empirical evidence of design-related bias in studies of diagnostic tests. *JAMA* 1999;282:1061-6.
13. Deeks JJ. Systematic reviews of evaluations of diagnostic and screening tests. *Br Med J* 2001;323:157-162.
14. A Vickers, C Smith. Incorporating data from dissertations in systematic reviews. *Int J Technol Assess Health Care* 2000;16(2):711-713.
15. Moore RA, Gavaghan D, Tramèr MR, Collins SL, McQuay HJ. Size is everything - large amounts of information are needed to overcome random effects in estimating direction and magnitude of treatment effects. *Pain* 1998;78:217-220.
16. Sackett DL, Haynes RB. Evidence base of clinical diagnosis: the architecture of diagnostic research. *Br Med J* 2002;324:539-41.
17. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. The periodic health examination. *CMAJ* 1979;121:1193-1254.
18. McGinn TG, Guyatt GH, Wyer PC, Naylor CD, Stiell IG, Richardson WS. The Evidence-Based Medicine Working Group. Users' Guides to the Medical Literature XXII: How to Use Articles About Clinical Decision Rules. *JAMA* 2000;284:79-84.
19. Hayward RSA, Wilson MC, Tunis SR, Bass EB, Guyatt G. The Evidence Based Medicine Working Group Based on the Users Guides to Evidence-based Medicine. *JAMA* 1995;274:570-4 and 1630-2.
20. Guyatt GH, Haynes RB, Jaeschke RZ, Cook DJ, Green L,

Naylor CD, Wilson MC, Richardson WS. The Evidence-Based Medicine Working Group. Users' Guides to the Medical Literature XXV. Evidence-Based Medicine: Principles for Applying the Users' Guides to Patient Care. JAMA 2000;284(10):1290-6.

21. Bandolier. Diagnostic testing emerging from the gloom?

In <<http://www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/band70/b70-5.html>>. Access 2002, May.

22. Oxford-Centre for Evidence-Based Medicine. Levels of evidence and grades of recommendation. In <http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp#levels>. Access 2003, Aug. ■

BULA RESUMIDA: SPIRIVA® (Brometo de tiotrópio). USO ADULTO. FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES: Cápsula contendo pó para inalação: embalagem com 30 cápsulas. Cápsula contendo pó para inalação: embalagem com 10 e 30 cápsulas acompanhada de HANDIHALER®. **COMPOSIÇÃO:** Cada cápsula para inalação contém: Tiotrópio 18 mcg (Correspondente a 22,5 mcg de brometo de tiotrópio monoidratado). **INDICAÇÕES:** Tratamento de manutenção de pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), incluindo bronquite crônica e enfisema, da dispnéia associada e para a prevenção de exacerbações. **CONTRA-INDICAÇÕES:** Pacientes com história de hipersensibilidade à atropina ou a seus derivados, p.ex. ipratrópio ou oxitrópio, ou a qualquer componente que faça parte da sua formulação. **PRECAUÇÕES:** SPIRIVA® é um broncodilatador de manutenção de dose única diária e não deve ser utilizado para o tratamento de resgate em episódios agudos de broncoespasmo. Após a administração de SPIRIVA® em pó para inalação podem ocorrer reações de hipersensibilidade imediatas. Assim como outros fármacos anticolinérgicos, SPIRIVA® deve ser utilizado com cautela em pacientes com glaucoma de ângulo fechado, hiperplasia prostática ou obstrução do colo vesical. Medicamentos inalatórios podem provocar o aparecimento de broncoespasmo paradoxal. Assim como outros fármacos excretados predominantemente por via renal, a administração de SPIRIVA® deve ser monitorada cuidadosamente em pacientes com comprometimento moderado a grave da função renal (depuração de creatinina ≤ 50 ml/min). Os pacientes devem ser instruídos quanto à correta administração das cápsulas de SPIRIVA®. Eles devem ser alertados no sentido de evitar o contato do fármaco com os olhos. Dor ou desconforto nos olhos, visão embaçada, visão de halos ou imagens coloridas em associação com olhos avermelhados decorrentes de congestão conjuntiva e edema de córnea podem ser sinais de glaucoma de ângulo fechado. Desenvolvendo-se quaisquer desses sintomas, os pacientes devem procurar um especialista imediatamente. Soluções mióticas não são consideradas um tratamento efetivo. SPIRIVA® não deve ser utilizado mais do que uma vez ao dia. As cápsulas de SPIRIVA® devem ser usadas somente com o HANDIHALER® que acompanha o produto. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** Não há estudos para se recomendar o uso concomitante de tiotrópio com outros medicamentos anticolinérgicos. Embora não se tenham realizado estudos para avaliar eventuais interações medicamentosas, o tiotrópio em pó para inalação tem sido utilizado concomitantemente com outros fármacos sem terem sido observadas manifestações de reações adversas associadas ao fármaco. Incluem-se broncodilatadores simpaticomiméticos, metilxantinas, esteróides orais e inalatórios, comumente utilizados no tratamento de DPOC. **REAÇÕES ADVERSAS:** Os efeitos indesejáveis relacionados abaixo foram atribuídos à administração de SPIRIVA® baseando-se em fatos razoáveis que sugerem uma relação causal. As frequências indicadas abaixo relatam incidências independentes da avaliação de causalidade em qualquer caso individual. A informação é baseada em 4 estudos clínicos envolvendo 906 pacientes tratados com SPIRIVA® durante um período de até 1 ano. *Trato gastrointestinal* – 14%: secura da boca, em geral leve e freqüentemente resolvida com a continuidade do tratamento. Entre 1% e 10%: constipação. *Sistema respiratório* – Entre 1% e 10%: tosse e irritação local, incluindo irritação da garganta (similar a outras terapias inalatórias). *Sistema cardiovascular* – Entre 0,1% e 1%: taquicardia. Além disso, relataram-se, normalmente em pacientes suscetíveis, casos isolados de taquicardia supraventricular e de fibrilação atrial associadas ao uso de tiotrópio. *Sistema urinário* – Entre 0,1% e 1%: dificuldade de urinar e retenção urinária (em homens com fatores de predisposição). *Reações alérgicas* – Entre 0,1% e 1%: reações de hipersensibilidade incluindo casos isolados de angioedema. A maioria das reações adversas mencionadas acima podem ser atribuídas às propriedades anticolinérgicas de SPIRIVA®. Podem ocorrer outros efeitos anticolinérgicos como visão embaçada e glaucoma agudo. Assim como ocorre com outras terapias inalatórias, pode ocorrer broncoespasmo paradoxal. **POSOLOGIA:** A dosagem recomendada é a inalação do conteúdo de uma cápsula de SPIRIVA® uma vez ao dia, com o auxílio do HANDIHALER®, sempre no mesmo horário. As cápsulas de SPIRIVA® não devem ser deglutidas. Pacientes idosos podem utilizar SPIRIVA® nas doses recomendadas. Pacientes com função renal comprometida podem utilizar SPIRIVA® nas doses recomendadas. Entretanto, assim como com outros fármacos excretados predominantemente por via renal, o uso de SPIRIVA® deve ser monitorado cuidadosamente em pacientes com comprometimento moderado a grave da função renal. Pacientes com função hepática comprometida podem utilizar SPIRIVA® nas doses recomendadas. A segurança e a eficácia de tiotrópio, pó para inalação, não foram estabelecidas em pacientes pediátricos e, portanto, SPIRIVA® não deve ser utilizado em crianças. Observação: as cápsulas de SPIRIVA® não devem ser expostas (no blister ou no HANDIHALER®) a temperaturas superiores a 25°C, isto é, elas não devem ser expostas à luz e ao calor. **SUPERDOSAGEM:** Altas doses de SPIRIVA® podem levar a sinais e sintomas anticolinérgicos. Entretanto, não ocorreram reações adversas anticolinérgicas sistêmicas após inalação de dose única de até 282 mcg de tiotrópio por voluntários sadios. Observou-se conjuntivite bilateral em associação com secura da boca, após repetidas inalações de doses únicas diárias de 141 mcg de tiotrópio, em voluntários sadios, que foram resolvidas durante o tratamento. A única reação adversa atribuída ao tiotrópio, em estudos com múltiplas doses em pacientes com DPOC recebendo uma dose diária máxima de 36 mcg de tiotrópio durante quatro semanas, foi secura da boca. A ocorrência de intoxicação aguda, devido à ingestão oral de cápsulas de tiotrópio é improvável, devido à baixa biodisponibilidade oral. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. ATENÇÃO:** Este produto é um novo medicamento e, embora as pesquisas realizadas tenham indicado eficácia e segurança quando corretamente indicado, podem ocorrer reações adversas imprevisíveis ainda não descritas ou conhecidas. Em caso de suspeita de reação adversa, o médico responsável deve ser notificado. Resp. Técn.: Farm. Laura M. S. Ramos, CRF-SP n° 6.870. **SPIRIVA® cápsulas:** MS-1.0367.0137. Fabricado por: Boehringer Ingelheim Pharma KG Ingelheim am Rhein, Alemanha. **HANDIHALER®:** MS-10036780001. Fabricado por: RPC Formatec Mellrichstadt – Alemanha. Importado e distribuído por: Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda. Rod. Regis Bittencourt (BR116), km 286 - Itapeverica da Serra – SP. CNPJ/MF n° 60.831.658/0021-10. (ref.: BPI 0251-01 20011128). **VERSAO:** SPIR-R-030425-1. Informe seu paciente: ao persistirem os sintomas o médico deverá ser consultado. **Material destinado exclusivamente aos profissionais de saúde habilitados a prescrever ou dispensar medicamentos.**

Instruções editoriais

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.

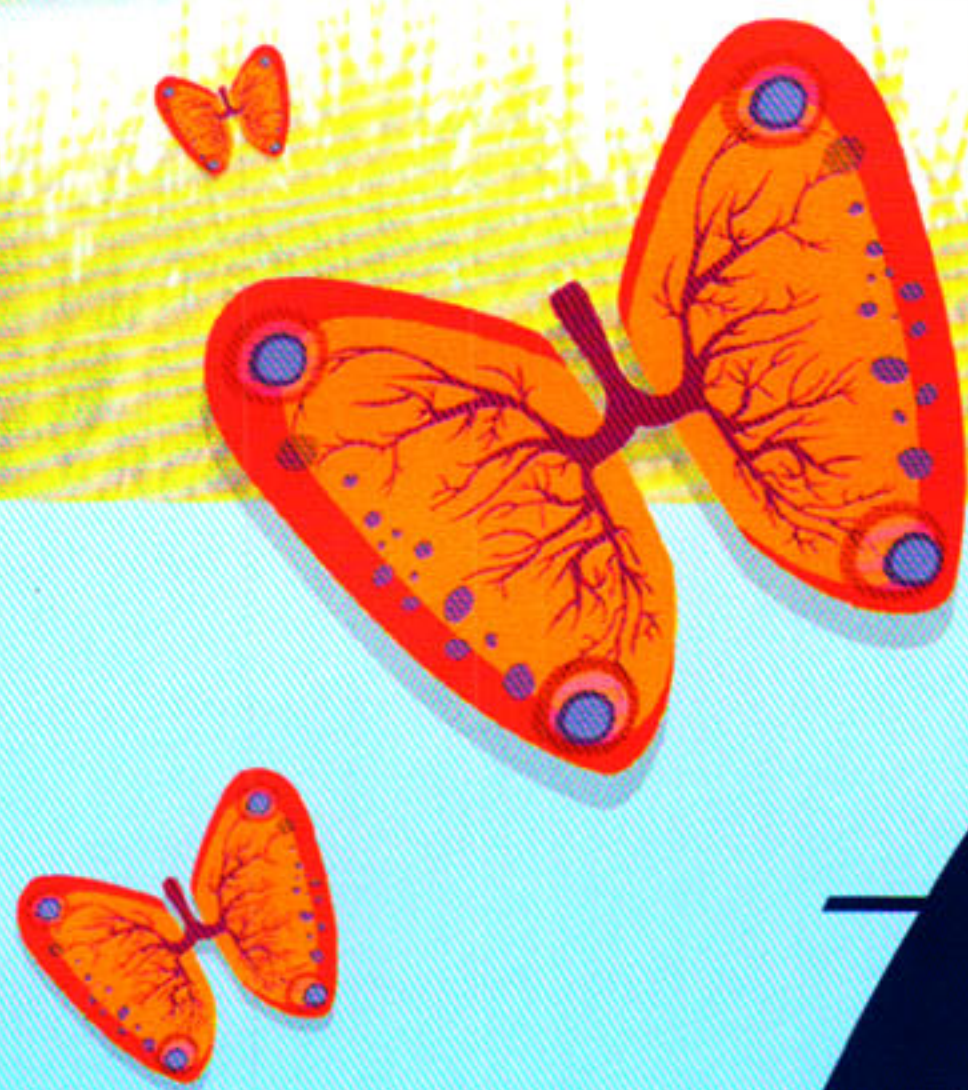
Os trabalhos devem ser acompanhados de uma carta assinada por todos os autores transferindo os direitos autorais do manuscrito para Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Estado do Rio de Janeiro (SOPTERJ) e assinalando de forma clara a categoria do manuscrito (exemplo: artigo original ou artigo de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

No tratamento da asma



Fluair[®] fumarato de formoterol

O broncodilatador de ação rápida com efeito prolongado¹

Com refil de 30 e 60 cps.

2x
ao dia

Adultos: 1 a 2 inalações
Crianças > 5 anos: 1 inalação



Fluair age do 1º minuto à 12ª hora¹

Referência Bibliográfica: 1) Consenso Brasileiro no Manejo da Asma. J. Pneumol. V.28, n. 26, 2002. (Supl. 1)

Mira-Bula: FLUAIR, Fumarato de formoterol. **INDICAÇÕES:** Indicado na profilaxia e no tratamento da broncoconstrição em pacientes com doença obstrutiva reversível das vias aéreas, como asma brônquica e bronquite crônica, com ou sem enfisema. Profilaxia de broncoespasmo induzido por alérgenos inalados, ar frio ou exercício. A terapia de manutenção de duas vezes por dia pode controlar na maioria dos casos a broncoconstrição associada a condições crônicas, tanto durante o dia como à noite. **CONTRA-INDICAÇÕES:** Hipersensibilidade a algum dos componentes da fórmula. **PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS:** Terapia anti-inflamatória. Quando FLUAIR for prescrito, o paciente deverá ser avisado para adequação da terapêutica anti-inflamatória a receber. Os pacientes deverão ser avisados a manter intacta a terapêutica anti-inflamatória após a introdução de FLUAIR, mesmo quando os sintomas melhorarem. A persistência dos sintomas ou o aumento do número de doses de FLUAIR necessárias para o controle dos sintomas indica normalmente a piora da condição, subaguda e justifica a reavaliação médica do tratamento. Condições concomitantes: Cuidado especial e supervisão, com ênfase particular nos limites da dose, serão necessários quando coexistirem as seguintes condições: doença cardíaca isquêmica, arritmias cardíacas, especialmente bloqueio atrioventricular de terceiro grau, descompensação cardíaca grave, estenose subvalvular aórtica, dislipidemia, cardiomiopatia obstructiva hipertrofica, tireotoxicose, prolongamento suspenso ou conhecido do intervalo QT (QTc > 0.44 seg). **Efeito hipotensivo:** dos beta-2-estimulantes, recomenda-se controle adicional de glicose sanguínea em pacientes diabéticos. Hipocalemia: Hipocalemia potencialmente grave pode resultar da terapêutica com beta-2-agonistas. Recomenda-se que os níveis de potássio sejam monitorados em tais situações. Broncoespasmo paradoxal: O potencial para broncoespasmo paradoxal deve ser considerado. Se isso ocorrer, o medicamento deverá ser imediatamente descontinuado e substituído por terapêutica alternativa. Gravidez e lactação: A segurança de FLUAIR durante a gravidez e a lactação ainda não foi estabelecida. Seu uso durante a gravidez deve ser evitado, salvo se não existir alternativa mais segura. Como outros estimulantes beta-2-agonistas, o formoterol pode inibir o trabalho de parto por seu efeito relaxante sobre a musculatura lisa uterina. As mães em tratamento com FLUAIR não devem amamentar. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** Famacos como quinidina, disopirrida, procainamida, fenotiazínicos, anti-histamínicos e antidepressivos tricíclicos podem ser associados com prolongamento do intervalo QT e com aumento do risco de arritmia ventricular. A administração concomitante de outros agentes simpatomiméticos pode potencializar os efeitos indesejáveis de FLUAIR. A administração de FLUAIR a pacientes em tratamento com inibidores da monoaminoxidase (MAOs) ou antidepressivos tricíclicos deve ser conduzida com cautela, já que a ação de estimulantes beta-2-agonistas no sistema cardiovascular pode ser potencializada. O tratamento concomitante com derivados xantínicos, estímulos ou diuréticos pode potencializar um possível efeito hipotensivo dos beta-2-agonistas. A hipotensão pode aumentar a susceptibilidade a arritmias cardíacas em pacientes tratados com digitálicos. FLUAIR não deve ser administrado juntamente com bloqueadores beta-adrenérgicos (incluindo-se colírios), a não ser que existam razões que obriguem ao seu uso. **REAÇÕES ADVERSAS:** Sistema musculoesquelético: ocorrência ocasional de tremores e raras de mialgias ou labras musculares. Sistema cardiovascular: ocorrência ocasional de palpitações e raras taquicardias. Sistema nervoso central: ocorrência ocasional de cefaleia e raras de agitação, vertigem, ansiedade, nervosismo e insônia. Trato respiratório: ocorrência rara de agravamento do broncoespasmo, irritação local, ocorrência rara de emagrecimento da orofaringe. Outros: casos isolados de prurido, erupção cutânea e edema de pápula, náuseas, exantema e alteração do paladar. **POSOLOGIA:** Para uso em adultos e em crianças acima de 5 anos de idade. Terapia de manutenção regular: Adultos: inalação de 1 a 2 cápsulas (12 a 24 mcg), duas vezes por dia. Crianças acima de 5 anos: inalação de uma cápsula (12 mcg), duas vezes por dia. Profilaxia contra o broncoespasmo induzido por exercício ou antes de exposição inevitável a um alérgeno conhecido: Adultos: 1 cápsula (12 mcg) deve ser inalada, com aproximadamente 15 minutos de antecedência. Em pacientes com asma grave, a inalação de 2 cápsulas (24 mcg) pode ser necessária. Crianças acima de 5 anos: 1 cápsula (12 mcg) deve ser inalada, com aproximadamente 15 minutos de antecedência. O medicamento não é recomendado a crianças com menos de 5 anos de idade. **Mais informações à disposição da classe médica no departamento científico da Schering-Plough. Reg. MS nº 1.093.0201 - VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

Para mais detalhes antes da sua prescrição, favor ler a bula completa do medicamento. Documentação à disposição da classe médica: diretoria médica - biblioteca - caixa postal 18388 - Cep 04626-970 - São Paulo - SP

Central de Atendimento
0800-117788
Schering-Plough

Schering-Plough

Home Page: www.schering-plough.com.br / e-mail: atendimento@schering-plough.com.br
Rua Antonio das Chagas, 1.623 - 2º andar - CEP 04714-002 - São Paulo - SP



Criança é Vida
Educação para a Saúde



UM NOVO MUNDO ESTÁ SE ABRINDO PARA O TRATAMENTO DA DPOC



Uma vez ao dia

SPIRIVA®

Brometo de tiotrópio

Abra e respire

- ▲ Desenvolvido especificamente para o tratamento de manutenção da DPOC
- ▲ Alívio dos sintomas por 24 horas, com uma dose inalada uma vez ao dia^{1,2}
- ▲ Melhora a função pulmonar^{1,3,4}
- ▲ Reduz a dispnéia, as exacerbações e o uso de β -agonistas de curta duração^{1,3}
- ▲ Melhora a qualidade de vida^{1,3}
- ▲ Apresenta bom perfil de segurança e é bem tolerado^{1,3}

Referências: 1. Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2002;19:217-224. 2. Calverley PMA, Towse LJ, Lee A. The timing of dose and pattern of bronchodilatation of tiotropium (TIO) in stable COPD. *Eur Respir J* 2000;16(Suppl 31):56S. 3. Vincken W, Noord JA van, Greefhorst APM, et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. *Eur Respir J* 2002;19:209-216. 4. Donohue JF, Noord JA van, Bateman ED, et al. A 6-month, placebo-controlled study comparing lung function and health status changes in COPD patients treated with tiotropium or salmeterol. *Chest* 2002;122(1):47-55.

Pfizer

Trabalhamos pela vida


DOCUMENTAÇÃO
& INFORMAÇÃO
MÉDICA
0800-167575

SAC
SERVIÇO DE ATENDIMENTO
AO CLIENTE
0800-7016633
CAIXA POSTAL 60542
CEP 05804-970 - São Paulo - SP

 **Boehringer
Ingelheim**