

Anúncio Foraseq Novartis

Anúncio Budecort
AstraZeneca

Este número da Pulmão-RJ – Vol 14 N 2

Denise Duprat Neves

Editora biênio 2003-2005

Profª. Adjunta da UNIRIO

Neste número o Dr. Miguel Abidon Aidé, Diretor de Ensino da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, traz informações sobre a “Revalidação do título de especialista em pneumologia”. Um dos critérios utilizados para esta revalidação será a publicação de artigos científicos, o que pode ser um estímulo a mais para que novos e antigos escritores venham a dividir seus conhecimentos. Os artigos sobre metodologia publicados anteriormente podem ajudar aos novos escritores e incentivamos o envio de contribuições para avaliação pelo nosso conselho editorial. No entanto, concordamos com outros editores de que os artigos devam ser publicados para divulgar conhecimento e auxiliar a prática clínica de colegas e não somente para representar mais uma linha no currículo ou mais um passo para promoção pessoal ou ainda visando recebimento de apoio a determinada pesquisa.

No artigo de opinião - “Influenza, uma nova tsunami” - o autor destaca que haverá uma nova pandemia de influenza, probabilidade que aumenta com o passar do tempo. Nos dias de hoje uma pandemia de moderada intensidade poderia causar milhões de mortes, e não temos como prever onde ou quando ela começará. Em recente artigo, publicado no N Engl J Med 2005; 352 (18) :1839-42 e disponível em <http://content.nejm.org/cgi/content/full/352/18/1839?query=TOC>, Osterholm destaca que por mais que estejamos preparados (vacinando a população de risco, por exemplo) sempre aparecem casos (inclusive fatais) da doença. A situação preocupa, pois a indústria não está preparada para produzir vacina suficiente para todos, especialmente nos primeiros dias de uma emergente pandemia.

Neste número temos diversos artigos originais abordando diferentes temas.

A tomografia computadorizada tem se tornado um importante instrumento na avaliação de diversas

doenças, especialmente daquelas que acometem o parênquima pulmonar e o mediastino, por ser mais sensível que a radiologia convencional. A sarcoidose é uma doença multisistêmica, que acomete os pulmões e hilos pulmonares na grande maioria dos casos. Em “A tomografia computadorizada de alta resolução na sarcoidose pulmonar” é descrito as principais alterações observadas neste grupo, comparando os achados da tomografia com os do raio X simples.

A broncoscopia tem um alto rendimento nas lesões centrais, visíveis, mas este é algo menor nas lesões não atingíveis pelo fibrobronoscópio. No artigo original “Rendimento do lavado e escovado em lesões pulmonares periféricas”, os autores descrevem o rendimento do lavado e escovado em lesões não visíveis realizado sem acompanhamento radiológico no momento do exame, mas baseado em avaliação prévia de sua localização, inclusive com a tomografia computadorizada. O conhecimento do rendimento deste método nestas condições habituais em nossa rotina é uma informação importante quando estamos diante de pacientes e temos que decidir que procedimento realizar para o diagnóstico.

A identificação das alterações pulmonares iniciais decorrentes do tabagismo é importante para o diagnóstico precoce da DPOC. O artigo sobre “Mecânica respiratória em indivíduos tabagistas com exames espirométricos normais e com obstrução leve” nos mostra que a técnica de oscilações forçadas, entre outras vantagens, tem elevado potencial de aplicação em tabagistas, pois pode exibir alterações mesmo naqueles com espirometria normal.

Em “Medicina Nuclear, interdisciplinaridade e importância em procedimentos para diagnóstico: a cintilografia e a avaliação das doenças pulmonares” os

autores apresentam um modo de acompanhar-se o interesse da comunidade científica sobre um tema por meio da avaliação do número de publicações em periódicos indexados em bancos de dados médicos.

Em *“O núcleo de estudos em tuberculose da Fundação Educacional Serra dos Órgãos (NET-FESO): educação e pesquisa”* os autores contam a sua experiência na criação deste espaço destinado ao debate, ensino e pesquisa da tuberculose e o fruto deste trabalho. Esta é uma maneira atual e interessante de estudo e disseminação do conhecimento de diversas doenças comuns em nosso meio, reunindo docentes e discentes com um mesmo objetivo que se ajudam mutuamente e por extensão à população de modo geral.

Uma outra maneira de unir professores e alunos em torno de um objetivo é no ensino da Iniciação Científica por meio da realização de protocolos de pesquisa. Em *“Dez anos de Iniciação Científica: o que aprendemos?”* os autores mostram uma crescente participação dos alunos e professores no Programa da Universidade Federal Fluminense, o que vem melhorando a formação médica e tem contribuído para aumentar a produção científica da instituição.

As recomendações publicadas neste número tratam de *“Unidades de pressão usadas em Pneumologia, Terapia Intensiva e Anestesia”*. É importante a padronização mundial destas unidades visando não só uniformidade em relatos médicos e outros, mas também facilitando a rotina daqueles que utilizam estas medidas em sua prática diária. É descrito a recomendação atual, modos fáceis de conversão, além de exemplos práticos e ilustrativos.

No como eu faço apresentamos o *“Teste de broncoprovocação com metacolina”*. Este exame foi

padronizado por várias entidades médicas, mas ainda tem sido pouco utilizado na rotina pneumológica. A técnica para sua realização e interpretação é descrita por autores acostumados a realizá-la.

São vários os mecanismos envolvidos na patologia da Asma. Estes ainda não estão totalmente esclarecidos, mas recentemente tem sido muito estudado o papel da polarização da resposta imune mediada por linfócitos T no sentido TH₂. Em *“Asma: um grande chat celular (cujo conteúdo ainda não conseguimos entender totalmente)”* são abordados o papel das citocinas, tão em evidência atualmente.

Nos relatos de casos são apresentados, coincidentemente, três casos que fazem diagnóstico diferencial com tuberculose. Em *“Linfoma pulmonar”* é discutido o diagnóstico diferencial do aspecto micronodular, observado na TCAR, e a apresentação clínica do linfoma pulmonar não Hodgkin.

Em *“Infecção por Rhodococcus equi associada à malacoplaquia em paciente HIV - positivo: relato de caso e revisão da literatura”* os autores apresentam mais caso desta rara doença é fazem uma descrição dos aspectos clínicos.

Em outro, *“Actinomicose torácica – relato de caso”*, é discutido os aspectos clínicos, radiológicos e de diagnóstico desta doença, geralmente de curso arrastado, nem sempre lembrada pelos médicos, como destacam os autores.

Trazemos ainda uma resenha sobre um recente livro lançado por colegas do Rio de Janeiro, o *“Antimicrobianos – guia prático”*.

Espero que gostem a até breve.

Revalidação do título de Especialista em Pneumologia

Prof. Dr. Miguel Abidon Aidé
Diretor de Ensino da SBPT

Está publicado no D. O. U. de 14 de dezembro de 2004, resolução da Associação Médica Brasileira (AMB) e Conselho Federal de Medicina, CFM nº 1755/04, que institui a revalidação dos Títulos de Especialistas (TE) e de Áreas de Atuação e cria a Comissão Nacional de Acreditação para elaborar as normas e regulamentos para esse fim, além de coordenar a emissão dos Certificados de Revalidação. O processo de revalidação teve início em 02 de abril de 2005, determinado por essa Resolução.

As Sociedades, e no nosso caso a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT), serão as responsáveis pela revalidação dos Títulos de Especialistas conferidos por ela. Essa revalidação ocorrerá num prazo total de 5 (cinco) anos, no qual o especialista terá esse tempo para acumular pontos, num total de 100 (cem), para ter seu título revalidado por mais cinco anos e assim por diante.

Dezenas de atividades somarão pontos para a revalidação, desde ida a Congressos Internacionais, Nacionais e Regionais, como também Jornadas, Programas de Educação Continuada (PECs), cursos (inclusive *online*), aulas ministradas, publicações em Periódicos e Congressos, capítulos de livros (inclusive edição), cargos médicos, etc., todos alcançados num período de cinco anos como foi citado acima. A tabela de pontos estará disponível no *Site* da AMB e das Sociedades, assim que as regras sejam finalizadas e aprovadas pela Comissão de Acreditação.

O médico com título de Especialista pela SBPT deverá enviar a esta a comprovação de suas atividades (fotocópias) para que fique guardado num banco de dados que será encaminhado *online* a AMB/CFM que irão armazenar os pontos obtidos ao longo dos cinco anos. A AMB/CFM, por meio da Comissão Nacional de Acreditação, emitirá os Certificados de Revalidação.

A revalidação tem provocado importantes discussões no seio da SBPT e no meio médico. Acreditamos que a revalidação do TE faz parte de um conjunto ou maneiras de estimular uma atualização médica efetiva e constante. Esse pensamento é mundial e está ficando cada vez mais evidente a necessidade de atualização. Porém, muitas vezes não podemos nos reciclar em Congressos e Cursos devido ao alto custo desses eventos, como também pela distância dos grandes centros, para aqueles que trabalham no interior.

No moldes que está sendo proposto, o médico vai acumular os pontos através de dezenas de atividades oferecidas pelas Sociedades e ao final, seu título será automaticamente revalidado.

Para aqueles que não possuem o Título de Especialista junto às Sociedades de especialidades, terão oportunidade de obtê-lo por meio da prova de obtenção do TE, que é realizada anualmente pela SBPT. Vale lembrar que todos deverão ter o TE, pois num futuro próximo, será de grande utilidade na nossa vida profissional.

Influenza, uma nova tsunami

Influenza, one new tsunami

Hisbello S. Campos

RESUMO

Pulmão RJ 2005; 14(2): 104-8

Haverá uma nova pandemia de influenza. Não há como prever onde ou quando ela começará, mas a probabilidade aumenta com o tempo. Durante o século passado, tivemos três pandemias: 1918-19, 1957-58 e 1968-69. Como uma tsunami, mataram milhões de pessoas abruptamente, mas deixaram lições. Atualmente, temos visto sinais de que ela pode surgir de um surto de influenza aviária causada por um vírus altamente patogênico, o H5N1, causador de altas taxas de letalidade em humanos. É mandatório que governos e organizações de saúde preparem um plano de ação que torne possível abortar a pandemia, controlar o surto em humanos e prevenir futuros casos, além de possibilitar o desenvolvimento de vacinas.

Descritores: influenza, epidemiologia.

ABSTRACT

There will be another human influenza pandemic. There is no way to predict where it will start or when the pandemic will occur but the likelihood increases proportionally with time. During the last century we had three pandemics: 1918-19, 1957-58 and 1968-69. They killed millions like a flash flood, like a tsunami, but they left lessons. At the moment, we have some signs showing it may arise from an outbreak of highly pathogenic H5N1 avian influenza. For the first time, we are being confronted by an avian influenza virus causing extremely high fatality rates in human. It is mandatory that governments and health organizations activate a pandemic preparedness plan making possible to avert a pandemic, to control the outbreak in humans and prevent further cases, and the immediate development of a pandemic vaccine.

Keywords: influenza, epidemiology.

Introdução

Epidemias explosivas e letais de influenza têm ocorrido ao longo da história. Verdadeiras pandemias, caracterizadas por aumentos vertiginosos na morbidade e na mortalidade, espalharam-se pelo mundo rapidamente e vêm sendo documentadas desde o século XVI. Desde então, com intervalos variáveis de 10 a 50 anos, três pandemias têm ocorrido a cada século, em média. A primeira de que se tem notícia teve início na África, em 1580, disseminando-se por todos os continentes em pouco mais de um ano. As três que ocorreram no século XX tiveram sua origem

bem documentada. A primeira delas, chamada de “Gripe Espanhola”, causada pela cepa H1N1 do vírus influenza A¹, iniciou em 1918, num mundo em guerra, tendo os primeiros casos sido notificados simultaneamente na Europa e nos Estados Unidos. Considerada como a doença mais letal da história humana, em menos de um ano matou mais de 40 milhões de pessoas. Viajando com as tropas entre Estados Unidos, Europa, Ásia e África, comprometeu todas as partes do mundo, estimando-se que de 25 a 30% da população mundial tenha adoecido. A segunda, causada pela cepa H2N2, um vírus menos

1. Médico do Centro de Referência Prof. Helio Fraga, MS.

Endereço para correspondência: Hisbello S. Campos. Rua do Catete, 311 / 708 Catete 22220-001 Rio de Janeiro - RJ. E-mail: hisbello@globo.com
Artigo recebido para publicação no dia 23/03/2005 e aceito no dia 30/05/2005, após revisão.

agressivo que o da primeira, foi chamada de “Gripe Asiática”. Iniciou-se em 1957 e encontrou o mundo melhor preparado para enfrentá-la. Surgida numa pequena província chinesa no final de fevereiro, em outubro já acometia pessoas em todo o mundo, causando mais de 2 milhões de mortes. A terceira pandemia, chamada de “Gripe de Hong Kong” e surgida em 1968, foi causada pela cepa H3N2, ainda mais branda que a segunda. Novamente iniciada na China, com os primeiros casos notificados no sudeste desse país, em duas semanas atingiu Hong Kong, matando meio milhão de pessoas. Sua disseminação pelo mundo foi responsável pela morte de um total próximo a um milhão de pessoas. A cepa H1N1 ressurgiu em 1977, conhecida como “Gripe Russa”, não tendo sido caracterizada como pandemia².

Atualmente, com base em relatos médicos, estudos sorológicos e epidemiologia molecular, não há dúvidas de que nova pandemia de influenza ocorrerá no futuro próximo. Não é possível dizer quando e onde ela começará, mas a possibilidade de surgir aumenta com o tempo. As estimativas são de que ela cause cerca de 130 milhões de consultas, 2 milhões de hospitalizações e 650.000 mortes apenas nos países industrializados³. Organismos internacionais uniram-se na vigilância dessa doença, sendo fundamental que governos e profissionais de saúde comecem a planejar ações de combate e a acumular munição (vacinas e medicamentos) para enfrentar a próxima pandemia de influenza⁴⁻⁶.

O vírus influenza

O vírus influenza (VI), assim como outros vírus RNA, é muito variável e passa por rápidas mutações genéticas. Essa variabilidade se deve à alta frequência de mutações de suas polimerases, o que resulta em populações virais geneticamente heterogêneas conhecidas como “*quasispécies*”⁷. Essa enorme variedade genética pode propiciar mudanças em todos os produtos genéticos do vírus, incluindo as glicoproteínas da superfície viral, além de alterações em sua patogenicidade⁸.

Os VI são agrupados em três tipos: A, B e C. Os do tipo C são freqüentes, mas raramente geram sintomas, podendo causar apenas doença respiratória muito branda, não sendo considerados ameaças à Saúde Pública. Os do tipo B são responsáveis por surtos esporádicos de doença respiratória mais grave, particularmente entre crianças mais jovens em ambiente escolar. Tanto o tipo B como o C são vírus essencialmente humanos. Os do tipo C são estáveis, mas os do tipo A e B são sujeitos a mutações. Os VI A

e B são dois dos três tipos de vírus influenza associados a surtos anuais e epidêmicos de influenza. Essas epidemias são o resultado de pequenas mudanças na estrutura desses vírus que fazem com que eles escapem das respostas imunes induzidas por infecções anteriores ou por imunização⁷. Apenas o vírus influenza A (VIA) pode causar pandemias⁹. Quando ocorre mudança espontânea em uma ou em ambas proteínas da sua superfície viral, ninguém tem imunidade a esse novo vírus. Se ele tiver a capacidade de ser transmitido de pessoa a pessoa, pode haver uma pandemia. O aumento nos meios de transportes e o processo crescente de urbanização são elementos que auxiliam na disseminação da influenza¹⁰.

O VIA recebe seu nome a partir de dois grupos de “pontas protéicas” que ressaltam da sua superfície externa. As pontas de hemoaglutinina (HA) gerenciam a ligação e a entrada do vírus nas células onde as cópias dos vírus serão produzidas. Há 15 subtipos de HA, rotulados de H1 a H15. A imunidade para um subtipo de HA, conferida por vacinação ou por infecção prévia, protege apenas contra infecção por esse subtipo. As pontas de neuraminidase (NA) regulam a liberação dos vírus neoformados a partir das células infectadas para o organismo do hospedeiro. Há 9 subtipos, designados de N1 a N9. A imunidade a um subtipo NA reduz a quantidade de vírus liberada pela célula, resultando em doença menos grave. Uma determinada cepa de VIA é identificada pelos subtipos de HA e de NA. Dessa forma, ele é denominado pelas letras H e N, cada uma delas seguida pelo número do subtipo. Como todos os subtipos de HA e de NA foram detectados em aves selvagens, há um grande e móvel reservatório de diversidade genética do VIA⁷.

O VIA sofre mutação em velocidade muito grande. Além de infectar humanos, infecta porcos, cavalos, mamíferos aquáticos e aves. Há grande variedade de subtipos, todos mantidos em aves aquáticas, assegurando uma fonte perpétua do vírus e um grande reservatório de diversidade genética. Descrito como caprichoso e promíscuo, o VIA tem características que possibilitam diversidade durante o processo de cópia. Essas alterações, mesmo que pequenas, são suficientes para inutilizar as defesas do sistema imune do organismo infectado, mantendo a população susceptível à infecção e assegurando a sobrevivência do vírus. O conteúdo genético do VIA, oito genes claramente segmentados, possibilita um fato temido durante a replicação viral: a troca de segmentos genéticos durante a co-infecção com VI humano e aviário. Isso leva à criação de um novo subtipo viral que pode ser totalmente desconhecido pelo sistema

imune do homem. Se esse novo vírus “híbrido” contiver a mistura certa de genes, que codifica doença grave e permite transmissão entre humanos fácil e sustentável, está aceso o estopim para uma pandemia. O subtipo HA é decisivo para estabelecer uma pandemia, já que ele determina a susceptibilidade da população. Até o momento, apenas os subtipos H1, H2 e H3 foram identificados em humanos no último século⁹.

Conseqüências da pandemia

Pandemias são eventos marcantes e globais. Causadas por agentes infecciosos altamente contagiosos contra os quais as pessoas têm pouca ou nenhuma imunidade, começam abruptamente e sem aviso, atingem as populações como se fossem tsunamis. As três pandemias ocorridas no século passado causaram milhões de mortes, caos social e enorme prejuízo financeiro em todo o mundo. As conseqüências sociais incluem quarentena voluntária ou forçada; fechamento de escolas e fronteiras; discriminação e cancelamento de viagens. Podemos usar como exemplo o surto recente da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARG). Durante o período 2002-2003, ela provocou despesas da ordem de US\$ 50 bilhões, além de todas as conseqüências listadas acima, que ocorreram mesmo em locais onde não houve notificação de qualquer caso da síndrome¹¹.

A pandemia de 1918-1919 é vista como o evento nosológico mais letal da raça humana; em menos de 1 ano comprometeu 25 a 30% da população mundial e matou cerca de quarenta milhões de pessoas. Causada pelo VIA H1N1, ocorreu durante a I Guerra Mundial, que matou cerca de 8,3 milhões de pessoas em quatro anos. Como a mesma cepa foi identificada em porcos na mesma época, não se sabe se esses animais tiveram participação na emergência da doença ou se foram vítimas acidentais de um vírus que já estava se espalhando rapidamente entre os homens. Os primeiros surtos ocorreram simultaneamente na Europa e em diferentes estados norte-americanos, em março de 1918. O movimento das tropas entre Estados Unidos, Europa, África e Ásia ajudou a disseminação da doença. A primeira onda da doença, ocorrida na primavera e no verão, foi muito contagiosa, mas pouco letal, e sua significância não foi valorizada. A segunda tsunami começou no final de agosto, quase simultaneamente na França, Serra Leoa e nos EUA; a mortalidade multiplicou por 10 e nenhum país estava preparado para enfrentá-la. A maior parte das mortes ocorreu entre aqueles com idade entre 15 a 35 anos, sendo causadas por pneumonia viral ou por infecções bacterianas secundárias. Em muitos locais, a expectativa de vida reduziu-se em 10 ou mais anos¹.

A segunda pandemia iniciou-se em 1957 e foi causada pelo subtipo H2N2, menos patogênico que o H1N1. Além desse fato, o mundo estava mais bem preparado que anteriormente, provido de vacinas e antibióticos efetivos. Os primeiros casos surgiram numa província chinesa. No início de maio, havia casos na China, em Singapura e no Japão. Em outubro, todos os países notificavam casos e até 1958, mais de 2 milhões de mortes foram notificadas; em sua maior parte, provocadas por pneumonia viral. As medidas de quarentena imposta em muitos países foram inefetivas, apenas adiando o início da epidemia por, no máximo, dois meses. Apesar de haver vacinas disponíveis já no segundo semestre, a quantidade era insuficiente para uso em larga escala. Um outro problema foi que, como aquela pandemia era menos letal que a de 1918, as autoridades sanitárias não decidiram pela expansão da produção de vacinas que possibilitassem cobertura mundial¹.

A terceira pandemia do século XX começou em 1968 e foi ainda mais branda que a anterior. A primeira pista surgiu numa publicação inglesa em meados de julho, que descreveu um surto de doença respiratória aguda no sudeste da China. No mesmo mês, ela chegou a Hong Kong, causando meio milhão de adoecimentos. Nos Estados Unidos, ela começou em setembro, na Califórnia, trazida pelas tropas que retornavam do Vietnam. Em dezembro, estava disseminada por todo o país. Estima-se que tenha causado um milhão de mortes. Como o vírus responsável era semelhante ao da pandemia anterior, provavelmente parte da população mundial tinha imunidade parcial contra a infecção ou contra as formas graves. Novamente, a quantidade de vacinas foi insuficiente e sua aplicação começou tarde¹.

As três pandemias deixaram algumas lições que devem ser lembradas, agora que estamos prestes a enfrentar mais uma¹². A primeira delas é que são tão imprevisíveis quanto os vírus que as causam. No século passado, houve grandes variações na sua mortalidade, gravidade da forma clínica e no padrão de disseminação. Outro ensinamento importante para o planejamento das ações necessárias diz respeito ao rápido surgimento e ao aumento exponencial do número de casos. É importante considerar que, além da letalidade inerente ao vírus, sua capacidade de causar doença grave em grupos etários não-tradicionais, principalmente em adultos jovens, é um determinante importante do impacto global da pandemia. As epidemias mais brandas são caracterizadas por doença grave e maior mortalidade nos extremos etários. A pandemia tende a se desdobrar em ondas; grupos

etários e áreas geográficas não afetadas inicialmente podem ser vulneráveis na segunda onda. A vigilância virológica é fundamental para identificar o início da pandemia e dar início às ações necessárias. Ao longo do tempo, a maior parte das pandemias surgiu na Ásia onde grandes densidades populacionais vivem próximas a patos e porcos. Nessa parte do mundo, a vigilância da influenza animal e humana é um importante instrumento de alerta. Algumas intervenções sanitárias foram capazes de retardar a disseminação das duas pandemias anteriores, mas não conseguiram abortá-la¹³; quarentena e restrição de viagens tiveram pouco efeito. No entanto, prevenir aglomeramentos de pessoas e fechar escolas são medidas potencialmente efetivas¹⁴. O impacto da vacina sobre a pandemia, embora potencialmente grande, ainda está por ser demonstrado. No passado, a produção limitada resultou em quantidade insuficiente e fornecimento atrasado, tornando a vacina um instrumento ineficiente. Certamente, os países com capacidade de produzir vacinas serão os primeiros a usá-las¹⁵. A tendência das pandemias de serem mais graves nas ondas posteriores pode dar mais tempo para que grandes suprimentos de vacinas sejam necessários para prevenir doença grave em populações de risco. No entanto, o intervalo entre as ondas sucessivas, pode ser até inferior a um mês.

Preparação para enfrentar uma pandemia de influenza

A vigilância da influenza é o programa de controle de doença mais antigo da Organização Mundial da Saúde (OMS). Foi iniciado em 1947 a partir da certeza de que sua recorrência era inevitável e de que o impacto financeiro e sobre a saúde das epidemias sazonais, quase anuais era grande. Para poder acompanhar as mudanças do VI em todo o mundo e a repercussão dessas mudanças para a saúde humana, um número crescente de laboratórios e “centros de influenza” (CI) foram implantados em muitos países. Atualmente, a rede mundial de vigilância da influenza, coordenada pela OMS dispõe de 113 CI nacionais localizados em 84 países, além de 4 centros colaboradores (CC) da OMS para referência e pesquisa (Londres, Atlanta, Melbourne e Tóquio). Há, ainda, um quinto centro colaborador, localizado em Memphis, EUA, especializado em VI em animais. Os CI nacionais coletam os VI circulando em diversas áreas do mundo e enviam amostras para os quatro centros colaboradores para pesquisas aprofundadas. A cada ano, cerca de 200.000 amostras são coletadas pelos CI e 6.500 são enviadas para os CC. Com base nesse trabalho, a OMS

informa duas vezes ao ano sobre a composição ideal da vacina contra a influenza.

A próxima pandemia de influenza

Sua origem ou data de início ainda são imprevisíveis, mas uma nova pandemia certamente ocorrerá¹⁶. Desde a pandemia do final do século XIX, 3 subtipos humanos têm aparecido e reaparecido ciclicamente: H2 em 1889, H3 em 1900, H1 em 1918, H2 em 1957, H3 em 1968 e H1 em 1977¹⁷. Se essa tendência continuar, o subtipo H2 poderia ser o agente causal da próxima pandemia. Se não for um H2, que subtipo poderia ser o responsável?

Atualmente, a suspeita sobre qual VI será responsável dessa vez cai sobre o VI H5N1¹⁸. Ele começou a ser detectado entre frangos em partes da Ásia em 1997. Inicialmente, ele causava doença leve com sintomas como penas arrepiadas e redução na produção de ovos. Depois de alguns meses circulando entre as galinhas, o vírus mudou para uma forma muito patogênica que podia matar as aves em até 48 horas, com uma mortalidade de 100%. Após 1997, esse vírus desapareceu. No entanto, ao final de 2003 ele ressurgiu de forma avassaladora na Coreia¹⁹. Dentre o grande número de VI aviário, o H5N1 é motivo de especial preocupação, já que está documentada sua habilidade passar das aves para humanos²⁰. Mais ainda, no homem ele causa doença grave com alta mortalidade²¹.

Os primeiros casos relatados de influenza causada pelo H5N1 em humanos ocorreram na China, em 1997, em paralelo com um surto entre frangos. Dos 18 casos, 6 foram fatais. Com a destruição, em 3 dias, de toda a população de aves (1,5 milhão) de Hong Kong, acreditou-se que a pandemia teria sido abortada. Em fevereiro de 2003, 3 casos foram notificados numa família de Hong Kong com história de viagem recente ao interior da China. O pai e a filha morreram e o filho de 9 anos sobreviveu. Em janeiro desse ano, foram notificados 11 casos de doença respiratória grave em crianças previamente saudáveis em Hanói, Vietnam. Delas, 7 morreram e 2 estavam em estado crítico. Em três das que morreram, o H5N1 foi identificado. Na mesma semana, o Vietnam notificou elevada mortalidade de frangos causada pelo H5N1. Ainda em janeiro, foram anunciados dois casos de infecção pelo H5N1 em dois garotos na Tailândia. No mesmo dia, foi notificado um surto numa granja, pelo mesmo vírus, afetando 70.000 galinhas. Ao mesmo tempo, o Japão notificou um grande surto de influenza aviária causada pelo H5N1. Na última semana de janeiro, a Tailândia havia notificado 156 surtos em granjas de 32 províncias, afetando 11 milhões de aves. No final de janeiro, 3

semanas após os casos iniciais, o Vietnã notifica mais de 400 surtos por todo o país, afetando pelo menos 3 milhões de aves.

Um vírus do subtipo H5, desconhecido para o sistema imune de todos, pode ser o responsável pela próxima pandemia. A confirmação de casos entre humanos, em paralelo com os surtos entre as aves, dá uma nova dimensão ao fato. Todos os requisitos para caracterizar o início de uma pandemia, exceto a demonstração de transmissão homem a homem estão preenchidos. Conscientes desse risco é fundamental que organizações e governos se unam e desenvolvam as estratégias necessárias para detectar e abortar essa possível e nova pandemia que se aproxima²²⁻²⁴.

Agradecimentos

Agradeço à Maria Beatriz Campos pela revisão gramatical desse texto.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Reid AH, Taubenberger JK, Fanning TG. Evidence of an absence: the genetic origins of the 1918 pandemic influenza virus. *Nat Rev Microbiol* 2004;2:909-14.
2. Cunha BA. Influenza: historical aspects of epidemics and pandemics. *Infect Dis Clin North Am* 2004;18:141-55.
3. World Health Organization. World is ill-prepared for "inevitable" flu pandemic. *Bull World Health Organ* 2004;82:317-8.
4. Oxford JS. Preparing for the first influenza pandemic of the 21st century. *Lancet Infect Dis* 2005;5:129-31.
5. Stafford N. Profile: Klaus Stohr: preparing for the next influenza pandemic. *Lancet* 2005;365:379
6. Benjamin GC. Pandemic influenza preparedness. *Physician Exec* 2004;30:76-8.
7. Eigen M, Biebricher CK. Sequence space and quasispecies distribution. In: Domingo E, Holland JJ, Ahlquist P, eds. *RNA genetics*. Boca Raton, FL.: CRC Press 1988;211-45.
8. Matrosovich MN, Matrosovich TY, Gray T, Roberts NA, Klenk HD. Human and avian influenza viruses target different cell types in cultures of human airway epithelium. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:4620-4.
9. Novel strategies for prevention and treatment of influenza. *Expert Opin Ther Targets* 2005;9:1-22.
10. Palese P. Influenza: old and new threats. *Nat Med* 2004;10:S82-7.
11. Krilov LR. Emerging infectious disease issues in international adoptions: severe acute respiratory syndrome (SARS), avian influenza and measles. *Curr Opin Infect Dis* 2004;17:391-5.
12. Benjamin GC. Pandemic influenza preparedness. *Physician Exec* 2004;30:76-8.
13. Hayden FG. Pandemic influenza: is an antiviral response realistic? *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:S262-9.
14. Novel strategies for prevention and treatment of influenza. *Expert Opin Ther Targets* 2005;9:1-22.
15. Finding optimal vaccination strategies for pandemic influenza using genetic algorithms. *J Theor Biol* 2005;234:201-12.
16. Kilbourne ED. Influenza pandemics: can we prepare for the unpredictable? *Viral Immunol* 2004;17:350-7.
17. Webster RG, Bean WJ, Gorman OT, Chambers TM, Kawaoka Y. Evolution and ecology of influenza A viruses. *Microbiol Rev* 1992;56:152-79.
18. Fouchier RA, Rimmelzwaan GF, Kuiken T, Osterhaus AD. Newer respiratory virus infections: human metapneumovirus, avian influenza virus, and human coronaviruses. *Curr Opin Infect Dis* 2005;18:141-6
19. Lee CW, Suarez DL, Tumpey TM, Sung HW, Kwon YK, Lee YJ, Choi JG, Joh SJ, Kim MC, Lee EK, Park JM, Lu X, Katz JM, Spackman E, Swayne DE, Kim JH. Characterization of highly pathogenic H5N1 avian influenza A viruses isolated from South Korea. *J Virol* 2005;79:3692-702.
20. Monto AS. The threat of an avian influenza pandemic. *N Engl J Med* 2005;352:323-5. Erratum in: *N Engl J Med* 2005;352:1056.
21. Guan Y, Poon LL, Cheung CY, Ellis TM, Lim W, Lipatov AS, Chan KH, Sturm-Ramirez KM, Cheung CL, Leung YH, Yuen KY, Webster RG, Peiris JS. H5N1 influenza: a protean pandemic threat. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:8156-61.
22. Enserink M. Influenza: girding for disaster. Looking the pandemic in the eye. *Science* 2004;306:392-4.
23. Hampton T. Government drafts flu preparedness plan: concerns about serious pandemic spur effort. *JAMA* 2004;292:1671-2.
24. Kaiser J. Influenza: girding for disaster. Facing down pandemic flu, the world's defenses are weak. *Science* 2004;306:394-7. ■

A tomografia computadorizada de alta resolução na sarcoidose pulmonar

The high resolution computed tomography in pulmonary sarcoidosis

Agnaldo José Lopes¹, Domenico Capone¹,
Isabela Fernandes de Magalhães², Iugiro R. Kuroki²,
Roberto Mogami³, Daniel Leme da Cunha³, Bernardo Tessarollo³,
Regina Ferrão Lanzillotti⁴, José Manoel Jansen¹

RESUMO

Pulmão RJ 2005; 14(2): 109-114

Introdução: a tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) representa atualmente a principal técnica diagnóstica na avaliação da sarcoidose pulmonar. Os objetivos deste estudo foram descrever os achados tomográficos e compará-los com os da radiografia de tórax. **Metodologia:** foram estudados 32 pacientes não tabagistas portadores de sarcoidose pulmonar por meio da radiografia de tórax e da TCAR. As radiografias foram classificadas em tipos 0, 1, 2, 3 ou 4. Os seguintes achados tomográficos foram avaliados: espessamento peribroncovascular, espessamento dos septos interlobulares, nódulos, micronódulos, opacidades em vidro-fosco, consolidação, favelamento, bronquiectasias de tração e distorção estrutural. **Resultados:** na TCAR, os locais predominantes de lesões pulmonares foram as zonas média (68,8%) e superior (62,5%). As anormalidades mais freqüentemente observadas foram espessamento dos septos interlobulares, micronódulos (65,6%), linfonodomegalias (65,6%) e espessamento peribroncovascular (56,2%). Alterações pulmonares foram notadas pela TCAR em nove casos em que o parênquima aparecia normal nas radiografias. Sinais de fibrose pulmonar foram detectados pela TCAR em dois casos em que esses achados não eram visíveis nas radiografias de tórax. **Conclusão:** a TCAR foi significativamente mais sensível que a radiografia convencional na avaliação dos pacientes com sarcoidose pulmonar.

Descritores: sarcoidose, tomografia computadorizada.

ABSTRACT

Introduction: high resolution computed tomography (HRCT) has emerged as a major diagnostic technique in the evaluation of the pulmonary sarcoidosis. This study objectives were to describe the tomographic findings and compare them with the thorax radiographic ones. **Methodology:** thirty-two non-smoking patients with pulmonary sarcoidosis were studied through thorax radiography and HRCT. The radiographs were classified as types 0, 1, 2, 3 or 4. The following tomographic findings were evaluated: peribronchovascular thickening, interlobular septal thickening, nodule, micronodules, ground-glass opacity, consolidation, honeycombing, traction bronchiectasis and structural distortion. **Results:** in HRCT, predominant sites of pulmonary lesions were the middle (68.8%) and upper (62.5%) zones. The most frequent abnormalities were interlobular septal thickening (68.7%), micronodules (65.6%), lymph nodes enlargement (65.6%), and peribronchovascular thickening (56.2%). Pulmonary abnormalities were noted at HRCT in nine cases in which the parenchyma appeared normal on radiographs. Signs of the pulmonary fibrosis were noted at HRCT in two cases without those findings visible on chest radiographs. **Conclusion:** the HRCT was significantly more sensitive than conventional radiography in the assessment of patients with pulmonary sarcoidosis.

Keywords: sarcoidosis, computed tomography.

1. Disciplina de Pneumologia e Tisiologia da UERJ.
2. Clínica de Diagnóstico por Imagem (CDPI-Barrashopping).
3. Disciplina de Radiologia da UERJ.
4. Instituto de Matemática e Estatística da UERJ.

Local de realização estudo: Hospital Universitário Pedro Ernesto da UERJ.

Endereço para correspondência: Agnaldo José Lopes. Rua José do Patrocínio, 290/405 Grajaú 20560-160 Rio de Janeiro - RJ.
Tels.: (21) 2587-6537 / 9853-6162. E-mail: phel.lop@uol.com.br

Artigo recebido para publicação no dia 10/04/2005 e aceito no dia 13/05/2005, após revisão.

Introdução

A radiografia de tórax ainda ocupa posição de destaque na avaliação inicial e seguimento dos pacientes com sarcoidose. Com frequência, o diagnóstico da doença é suscitado por uma radiografia de tórax anormal; entretanto, em torno de 5 a 10% dos casos apresentam o exame normal¹⁻⁴.

O advento da tomografia computadorizada (TC), em especial a técnica de alta resolução (TCAR), representa um marco no estudo das doenças intersticiais pulmonares. A TCAR caracteriza-se pela realização de cortes finos de 1 a 2mm de espessura com reconstrução espacial de alta frequência, permitindo a identificação de estruturas de até 0,2mm de espessura. Em relação à TC, a TCAR possibilita melhor visibilidade dos vasos, brônquios e, principalmente, a identificação do lóbulo pulmonar secundário, local das principais alterações nas doenças intersticiais pulmonares².

Na sarcoidose, a TCAR tem sido amplamente utilizada, sendo parte integrante do processo de avaliação em todos os estágios da doença. Um dos achados mais úteis no reconhecimento da enfermidade é a distribuição das lesões sarcóides ao longo dos feixes broncovasculares e, em menor extensão, nos septos interlobulares e região subpleural^{2,5,6}. As principais alterações parenquimatosas observadas ao exame são nódulos, opacificações em vidro fosco, consolidação, espessamento peribroncovascular, espessamento dos septos interlobulares, cistos, distorção estrutural e bronquiectasias de tração⁷⁻¹². A TC também é muito sensível na detecção de linfonomegalias mediastinais e hilares, podendo demonstrar sua presença em até 98% dos casos¹³.

Os objetivos deste estudo são descrever os achados tomográficos mais comumente observados no curso da sarcoidose e correlacioná-los com as alterações observadas nas radiografias de tórax em um grupo de indivíduos não tabagistas.

Metodologia

Foi realizado estudo transversal com um grupo de pacientes com sarcoidose no Ambulatório de Doenças Pulmonares Intersticiais e no Setor de Provas de Função Pulmonar do Serviço de Pneumologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE) da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).

Foram avaliados 42 pacientes portadores de sarcoidose, seis dos quais encaminhados pelo Serviço de Pneumologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG) da Universidade do Rio de Janeiro (UNIRIO) e os restantes do próprio HUPE - UERJ. O

doente só era elegível para a inclusão neste estudo caso todos os seguintes critérios fossem aplicáveis: evidência clínica e/ou radiológica de sarcoidose pulmonar; presença de granuloma não caseoso em material de biópsia pulmonar; pesquisa negativa para micobactérias e fungos em material de biópsia, escarro, ou líquidos corporais; ausência de exposição ambiental significativa a substâncias capazes de induzir doença pulmonar granulomatosa. Foram excluídos os pacientes tabagistas e ex-tabagistas, os portadores de asma brônquica e aqueles com história prévia de doença pulmonar ou insuficiência cardíaca congestiva. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 32 pacientes tornaram-se elegíveis para o estudo.

Todos os doentes foram informados previamente da pesquisa e assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

A radiografia e a tomografia computadorizada do tórax de alta resolução foram realizadas no mesmo dia.

O estudo radiológico foi feito nas incidências pósterio-anterior e perfil, em inspiração máxima e com o tórax na posição vertical. As radiografias do tórax foram classificadas de acordo com os seguintes tipos radiológicos (classificação de Siltzbach modificada)^{1,3,14-17}: Tipo 0 - radiografia de tórax normal; Tipo 1 - linfonomegalia hilar bilateral com ou sem linfonomegalia paratraqueal; Tipo 2 - acometimento parenquimatoso pulmonar acompanhado de linfonomegalia hilar bilateral; Tipo 3 - acometimento parenquimatoso pulmonar sem linfonomegalia hilar; Tipo 4 - acometimento parenquimatoso pulmonar com sinais radiológicos evidentes de fibrose.

Os exames de TCAR foram realizados em um aparelho *Hitachi W450*, do Serviço de Radiologia do HUPE - UERJ. A técnica empregada foi a seguinte: colimação de 1,0mm com duração de 1,5s e intervalo de 10mm; reconstrução de imagem com matriz de 512 x 512, utilizando-se algoritmo de alta frequência; largura de janela de 1200UH; nível médio de janela de -800UH. Os cortes foram obtidos em inspiração máxima. Linfonomegalias hilares e mediastinais foram avaliadas através de "janela para mediastino" (nível médio de janela de 30-50UH; largura de janela de 400UH; cortes de espessura de 1cm a intervalos de 1cm). Não foi administrado meio de contraste endovenoso em nenhuma das fases do exame.

A TCAR foi avaliada quanto ao padrão, a distribuição e a extensão das lesões no parênquima pulmonar. A interpretação dos achados tomográficos foi feita de forma consensual entre dois radiologistas.

Noves parâmetros tomográficos foram avaliados^{5-11,14}: micronódulos (Mic), nódulos (Nod), opacificação em

vidro-fosco (ViF), consolidação (Con), espessamento peribroncovascular (EsP), espessamento dos septos interlobulares (EsS), faveolamento (Fav), bronquiectasias de tração (BrT) e sinais de distorção estrutural (DiE). Neste estudo, considerou-se: 1) nódulos – densidades pulmonares arredondadas maiores que 3mm e com até 30mm de diâmetro; 2) micronódulos – densidades pulmonares arredondadas menores que 3mm; 3) sinais de distorção estrutural – deslocamento do hilo e cissuras ou distorção do lóbulo pulmonar secundário, brônquios ou vasos.

A distribuição das lesões à TCAR foi avaliada por meio de inspeção visual. O tórax foi dividido em três zonas: acima do nível da carina (superior); entre os níveis da carina e o das veias pulmonares inferiores (médio); abaixo do nível das veias pulmonares inferiores (inferior)^{8,10,14}. A distribuição axial e/ou periférica dos achados tomográficos, chamada situação da lesão, foi também avaliada. O compartimento axial compreende os feixes broncovasculares e os tecidos intersticiais adjacentes, enquanto o compartimento periférico corresponde à área entre os 2,5-3cm periféricos, subpleurais, do parênquima pulmonar¹⁸.

A TCAR foi também analisada quanto à presença de alargamento dos linfonodos hilares e mediastinais. Considerou-se o diâmetro maior ou igual a 10mm para o diagnóstico dessa anormalidade¹⁰.

Na análise estatística, o programa utilizado foi o SPSS, versão 8.0, enquanto a confecção dos gráficos foi realizada no software STATISTICA, versão 5.0. A comparação entre os achados da tomografia e os da radiografia de tórax quanto à classificação de Siltzbach foi feita através do teste de hipótese para a proporção da diferença. O critério para determinação de significância estatística foi o nível de confiabilidade superior a 95%.

Resultados

A média de idade foi de $46,6 \pm 12,8$ anos (variação de 25 a 77 anos), sendo 19 do sexo feminino e 13 do sexo masculino.

A distribuição dos casos, de acordo com a classificação radiológica, demonstrou maior predominância do tipo 3 (31,3%). A radiografia de tórax era normal em 9 (28,1%) pacientes e mostrava-se alterada por comprometimento do parênquima pulmonar (tipos 2+3+4) em 19 (59,5%) casos.

A Tabela 1 mostra as lesões pulmonares observadas na TCAR, de acordo com o tipo radiológico.

A análise da TCAR demonstrou linfonodomegalias e/ou alterações pulmonares em 30 (93,7%) pacientes, sete dos quais com radiografia de tórax do tipo 0.

Tabela 1 – Distribuição das lesões na TC de acordo com a classificação radiológica.

| Lesões na TCAR | Classificação radiológica | | | | | Total (n = 32) |
|----------------|---------------------------|----------------|----------------|-----------------|----------------|----------------|
| | Tipo 0 (n = 9) | Tipo 1 (n = 4) | Tipo 2 (n = 7) | Tipo 3 (n = 10) | Tipo 4 (n = 2) | |
| Lin | ▶ 4 | 4 | 7 | ▶ 4 | ▶ 2 | 21 (65,6%) |
| Nod | - | - | 1 | 1 | 1 | 3 (9,4%) |
| Mic | ▶ 3 | ▶ 2 | 6 | 9 | 1 | 21 (65,6%) |
| EsP | ▶ 3 | ▶ 1 | 6 | 6 | 2 | 18 (56,2%) |
| EsS | ▶ 3 | - | 7 | 10 | 2 | 22 (68,7%) |
| Con | - | - | 2 | 3 | 1 | 6 (18,7%) |
| ViF | - | - | 6 | 7 | 1 | 14 (43,7%) |
| Fib | - | - | ▶ 1 | ▶ 1 | 2 | 4 (12,5%) |

▶ = Alterações tomográficas que estão em desacordo com a classificação radiológica.

Lin = linfonodomegalias; Nod = nódulos; Mic = micronódulos; EsP = espessamento peribroncovascular; EsS = espessamento dos septos interlobulares; Con = consolidação; ViF = opacificações em vidro-fosco; Fib = sinais de fibrose (faveolamento, bronquiectasia de tração e/ou distorção estrutural).

Em relação aos pulmões, a radiografia de tórax não mostrou anormalidade em 13 casos, entretanto, nove destes tinham algum tipo de lesão pulmonar na TCAR, especialmente micronódulos. Sinais reconhecidamente compatíveis com fibrose à TCAR (faveolamento, bronquiectasias de tração e/ou distorção estrutural) foram observados em dois (11,76%) doentes com tipos 2 e 3 radiológico (Figura 1).

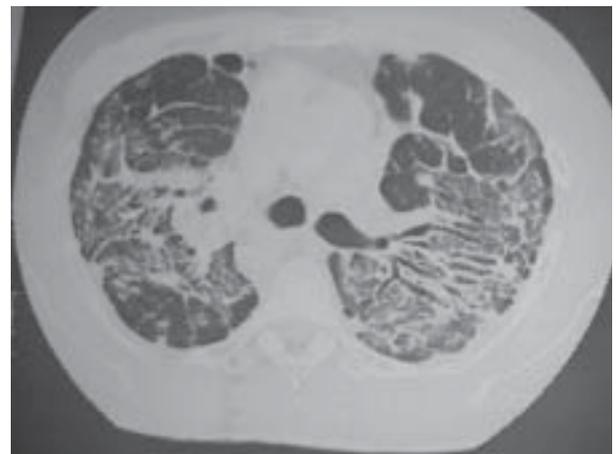


Figura 1 – TCAR do tórax evidenciando sinais de distorção estrutural e bronquiectasias de tração.

No parênquima pulmonar, as alterações mais freqüentemente observadas foram micronódulos, espessamento dos septos interlobulares (Figura 2) e espessamento peribroncovascular (Figura 3) (Tabela 1). As lesões micronodulares foram vistas com maior freqüência nas regiões subpleural (13 casos) e ao longo dos feixes broncovasculares (12 casos). As opacidades em vidro-fosco (Figura 4) foram notadas em 43,7% dos casos, enquanto as consolidações foram achadas menos



Figura 2 – TCAR do tórax: espessamento dos septos interlobulares à direita.



Figura 3 – TCAR do tórax mostrando espessamento dos feixes peribroncovasculares à direita, além de nódulos subpleurais.

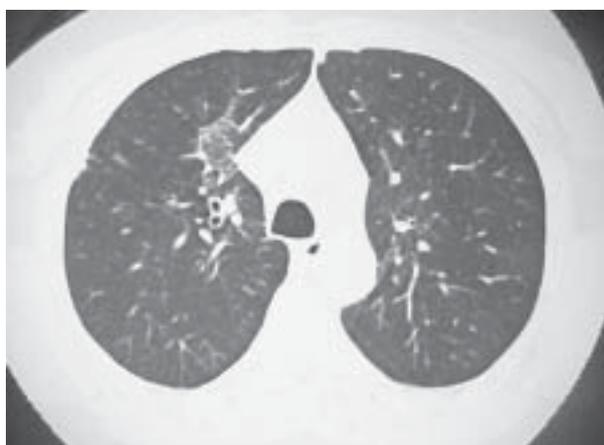


Figura 4 – TCAR do tórax: opacidade em vidro-fosco em região paracardiaca direita.

freqüentes (18,7%). Já o aumento dos linfonodos hilares e/ou mediastinais foi notado em 21 (65,6%) doentes, dez dos quais com ausência dessa anormalidade na radiografia. As regiões mais freqüentemente acometidas foram a paratraqueal em 15 pacientes, a subcarinal em 13 e a hilar em 7.

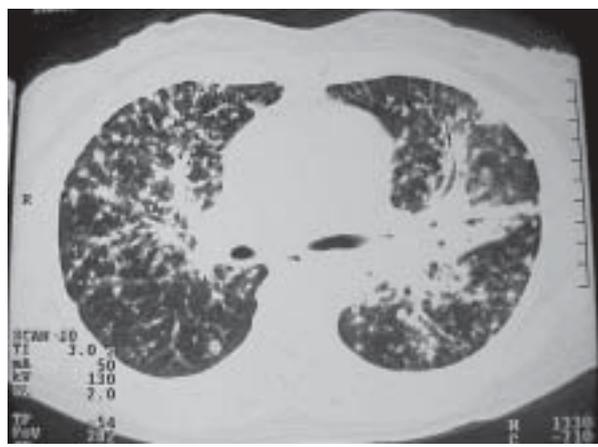


Figura 5 – TCAR do tórax evidenciando o comprometimento predominantemente axial dos pulmões. Notar ainda o espessamento peribroncovascular e a presença de micronódulos difusamente distribuídos pelos pulmões.

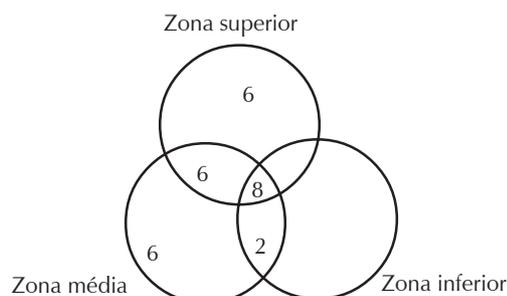


Diagrama 1 - Distribuição das lesões de acordo com as zonas pulmonares. A soma é igual a 28 (número de pacientes que apresentaram lesão pulmonar na TCAR).

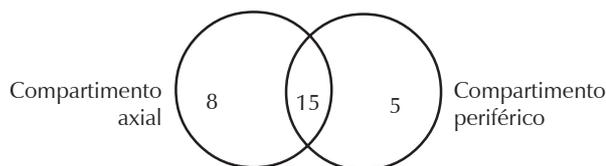


Diagrama 2 - Distribuição das lesões de acordo com os compartimentos pulmonares. A soma é igual a 28 (número de pacientes que apresentaram lesão pulmonar na TCAR).

O Diagrama 1 mostra a distribuição das lesões na TCAR, de acordo com as zonas pulmonares (localização da lesão). A zona média estava acometida em 22 (68,8%) casos, a superior em 20 (62,5%) e a inferior em 10 (31,3%). O comprometimento difuso dos pulmões foi notado em apenas 8 (25%) pacientes.

O Diagrama 2 mostra a distribuição das lesões na TCAR, de acordo com os compartimentos dos pulmões (situação da lesão). Considerando os compartimentos axial e periférico, as lesões estavam distribuídas predominantemente ao longo dos feixes bronco-vasculares centrais em 23 (71,9%) doentes (Figura 5) e nas regiões subpleurais em 20 (62,5%). Os dois compartimentos estavam igualmente comprometidos em 15 (46,9%) casos.

Tabela 2 – Comparação entre a radiografia de tórax e a TCAR de acordo com a classificação de Siltzbach modificada.

| TCAR | Radiografia | | | | | Total |
|--------|-------------|--------|--------|--------|--------|-------|
| | Tipo 0 | Tipo 1 | Tipo 2 | Tipo 3 | Tipo 4 | |
| Tipo 0 | ▶ 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| Tipo 1 | 0 | ▶ 2 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| Tipo 2 | 4 | 2 | ▶ 6 | 4 | 0 | 16 |
| Tipo 3 | 3 | 0 | 0 | ▶ 5 | 0 | 8 |
| Tipo 4 | 0 | 0 | 1 | 1 | ▶ 2 | 4 |
| Total | 9 | 4 | 7 | 10 | 2 | 32 |

▶ = Número de pacientes que apresentaram concordância entre a TCAR e a radiografia de tórax.

Confrontamos a radiografia e a TCAR na capacidade de diagnosticar o mesmo fenômeno, independente do grau de extensão das lesões, como mostra a Tabela 2. Foi avaliado, através da simulação com teste de proporção ao nível de significância de 5%, o grau de coincidência entre os dois métodos. Na tabela de contingência, considerou-se a soma dos valores da diagonal (17 pacientes) como medida dessa coincidência e procedeu-se à simulação, considerando:

$$Z = \frac{X - (n \times po)}{\sqrt{n \times po \times qo}}$$

O componente **Z** corresponde ao valor reduzido, **X** é o número de pacientes em que houve coincidência entre os dois métodos, **n** é o número total de pacientes da amostra, **po** é a proporção de coincidência e **qo** é a proporção de discordância.

A simulação atingiu o mais alto grau de aceitabilidade ($-1,96 < Z < 1,96$) quando se consideraram os valores **po = 0,69** e **qo = 0,31**, conforme mostra a equação:

$$-1,94 = \frac{17 - (32 \times 0,69)}{\sqrt{32 \times 0,69 \times 0,31}}$$

Desta forma, a aceitação da coincidência admitiu como proporção o valor relativo de até 69%, o que evidencia uma possibilidade de discordância entre os dois métodos (radiografia de tórax x TCAR) na ordem de 31%.

Discussão

Desde o seu surgimento, a TCAR foi reconhecida como ferramenta importante na avaliação da sarcoidose pulmonar. A determinação dos aspectos tomográficos dessa enfermidade proporcionou à TCAR uma grande capacidade diagnóstica, muito superior à radiografia convencional. Dessa forma, a tomografia tornou-se um trunfo importante, indispensável, não só

para a detecção e caracterização da doença, mas também para sua quantificação, estadiamento, monitorização de atividade, verificação de resposta terapêutica e avaliação de possíveis complicações.

Nossos resultados demonstraram que a TCAR foi capaz de diagnosticar lesões pulmonares em pacientes com tipos 0 e 1 radiológicos. Ademais, sinais de fibrose também foram detectados em doentes sem radiografia de tórax do tipo 4. Esse elevado poder diagnóstico da TCAR, bastante superior à radiografia simples, já tinha sido descrito por outros autores^{2,5,14}. As principais limitações que levam a relativa insensibilidade da radiografia de tórax são: sobreposição de imagens, já que toda a espessura do pulmão é representada em um único plano; obscurecimento de partes do pulmão pelo mediastino e diafragma; não-identificação de pequenas anormalidades pelo baixo contraste em relação ao parênquima normal; impossibilidade de observação do lóbulo pulmonar secundário; dificuldade na padronização da interpretação⁴.

Na TCAR, a localização preferencial das lesões foi nas zonas média e superior dos pulmões, estando de acordo com a distribuição habitual da sarcoidose observada em outros estudos com o exame e em autópsias^{10,14,19}. As alterações foram mais frequentemente observadas no interstício axial, um padrão de distribuição já classicamente descrito na sarcoidose^{14,20}.

Observamos a presença de micronódulos na grande maioria dos casos, distribuídos principalmente na região subpleural e interstício axial, o que tem sido constantemente descrito na literatura^{5,9,10,14,21}. Esses micronódulos podem, algumas vezes, apresentar-se como lesões circulares acompanhadas por áreas centrais de tecido aparentemente normal (“sinal dos anéis de fada”)²².

Em nosso estudo, as consolidações parenquimatosas e os grandes nódulos foram achados menos freqüentes. Esses últimos, raramente, podem coalescer e simular a aparência de uma galáxia (“sinal da galáxia sarcóide”)²³.

O espessamento peribroncovascular foi uma alteração freqüente em nossos doentes, assim como o espessamento do septo interlobular, que ocorreu em todos aqueles com estágios radiológicos mais avançados. De modo discordante, este último tem sido descrito como um achado menos freqüente na sarcoidose¹². No presente estudo, o grande número de doentes com tipo 3 radiológico (contrastando com a maior freqüência de apresentações iniciais do tipo 1 observada na literatura^{3,16}) talvez possa ter sido um viés de amostragem para a alta freqüência de septos interlobulares espessados. Entretanto, apesar de

poderem representar uma manifestação precoce de fibrose, a maioria dos trabalhos tem demonstrado a reversibilidade destas lesões na sarcoidose^{6,9,16}.

Sinais de fibrose pulmonar foram pouco diagnosticados em nossos casos. Apesar de apenas dois pacientes apresentarem tipo 4 na radiografia de tórax, a TCAR foi capaz de evidenciar fibrose pulmonar em estágios radiológicos mais precoces. Nossos dados se aproximaram àqueles descritos por Nishimura e cols.²⁴ e Lenique e cols.²⁵. Em pacientes com doença confinada nos lobos superiores, os achados da TCAR na sarcoidose podem não ser diferentes daqueles observados na tuberculose pulmonar¹⁰.

A TC com "janela para mediastino" é muito sensível na detecção de linfonodomegalias, sendo superior à radiografia de tórax na definição da extensão do envolvimento ganglionar e na demonstração de sua presença em localizações atípicas tais como mediastino anterior, axilas, região subcarinal e cadeia mamária interna. Niimi e cols.²⁶ e Patil & Levin¹³, utilizando meio de contraste injetável, observaram-nas em praticamente todos os seus casos. No presente estudo, entretanto, o alargamento de gânglios hilares e mediastinais só foi demonstrado em 65,6% dos doentes, frequência próxima àquelas observadas por Nishimura e cols.²⁴ e Lenique e cols.²⁵, que também não utilizaram contraste iodado.

O uso do material de contraste é recomendado no estudo tomográfico do mediastino, pois a opacificação dos vasos facilita o diagnóstico de linfonodomegalias. Da mesma forma, cortes mais estreitos, de 5mm, podem ser necessários para reexaminar uma área específica do hilo pulmonar, se houver dúvida envolvendo o tamanho do linfonodo²⁴. No presente estudo, como não foi utilizado contraste, é provável que o protocolo tenha subestimado a presença de linfonodomegalias, particularmente ao nível do hilo pulmonar.

Concluimos que a TCAR é superior à radiografia de tórax na detecção de linfonodomegalias e sinais de fibrose. A tomografia computadorizada na sarcoidose mostra que as lesões são heterogêneas, coexistindo vários estágios de evolução. As alterações mais frequentemente observadas são espessamento peribroncovascular, espessamento dos septos interlobulares, micronódulos e linfonodomegalias.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Berkmen YM. Radiologic aspects of intrathoracic sarcoidosis. *Semin Roentgenol* 1985;20(4):356-75.
- Batra P. Role of high-resolution CT in the diagnosis and evaluation of pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1993;10:95-7.
- Miller BH, Rosado-de-Christenson ML, McAdams HP, Fishback NE. Thoracic sarcoidosis: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 1995;15(2):421-37.
- Godwin JD, Holt RM. Imaging interstitial lung disease. *Semin Respir Crit Care Med* 1994;15:10-36.
- Müller NL, Kullnig P, Miller RR. The CT findings of pulmonary sarcoidosis: analysis of 25 patients. *AJR* 1989;152:1179-82.
- Traill ZC, Maskell GF, Gleeson FV. High-resolution CT findings of pulmonary sarcoidosis. *AJR* 1997;168:1557-60.
- Brauner MW, Lenoir S, Grenier P, Cluzel P, Battesti JP, Valeyre D. Pulmonary sarcoidosis: CT assessment of lesion reversibility. *Radiology* 1992;182:349-54.
- Remy-Jardin M, Giraud F, Remy J, Wattinne L, Wallaert B, Duhamel A. Pulmonary sarcoidosis: role of CT in the evaluation of disease activity and functional impairment and in prognosis assesment. *Radiology* 1994;91:675-80.
- Murdoch J, Müller NL. Pulmonary sarcoidosis: changes on follow-up CT examination. *AJR* 1992;159:473-7.
- Hashimoto M, Watanabe O, Sato K, Endo K, Heianna J, Itoh I, Watarai J. The CT findings of pulmonary sarcoidosis. *Tohoku J Exp Med* 1996;179:259-66.
- Nishimura K, Itoh H, Kitaichi M, Nagai S, Izumi T. CT and pathological correlation of pulmonary sarcoidosis. *Semin Ultrasound CT MR* 1995;16:361-70.
- Hansell DM. High resolution computed tomography in sarcoidosis and extrinsic allergic alveolitis: imaging insights. *Sarcoidosis* 1992;9:21-8.
- Patil SN, Levin DL. Distribution of thoracic lymphadenopathy in sarcoidosis using computed tomography. *J Thorac Imag* 1999;14:114-7.
- Brauner MW, Grenier P, Mompoin D, Lenoir S, Crémoux H. Pulmonary sarcoidosis: evaluation with high-resolution CT. *Radiology* 1989;172:467-71.
- Sharma OP. Sarcoidosis: a clinical approach. USA: CC Thomas Publisher; 1975.
- Lynch JP, Kazerooni EA, Gay SE. Pulmonary sarcoidosis. *Clin Chest Med* 1997;18(4):755-85.
- American Thoracic Society. European Respiratory Society. World Association for Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders Committee. Statement on sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1999;16:149-73.
- Capelozzi VL. Dificuldades na interpretação de biópsias em doenças pulmonares difusas. *J Pneumol* 1998;24(1):30-42.
- Müller NL, Mawson JB, Mathieson JR, Abboud R, Ostrow DN, Champion P. Sarcoidosis: correlation of extent of disease at CT with clinical, functional, and radiographic findings. *Radiology* 1989;173(3):613-18.
- Koyama T, Ueda H, Togashi K, Umeoka S, Kataoka M, Nagai S. Radiologic manifestations of sarcoidosis in various organs. *Radiographics* 2004;24:87-104.
- Akira M, Kozuka T, Inoue Y, Sakatani M. Long-term follow-up CT scan evaluation in patients with pulmonary sarcoidosis. *Chest* 2005;127:185-91.
- Lopes AJ, Capone D, Leite de Sá W, Jansen JM. Imagem anular em tomografia computadorizada do tórax de alta resolução. *J Pneumol* 2001;27(4):227-8.
- Nakatsu M, Hatabu H, Morikawa K, Uematsu H, Ohno Y, Nishimura K et al. Large coalescent parenchymal nodules in pulmonary sarcoidosis: "sarcoid galaxy" sign. *AJR* 2002;178:1389-93.
- Nishimura K, Itoh H, Kitaichi M, Nagai S, Izumi T. Pulmonary sarcoidosis: correlation of CT and histopathologic findings. *Radiology* 1993;189:105-9.
- Lenique F, Brauner MW, Grenier P, Battesti JP, Louseau A, Valeyre D. CT assessment of bronchi in sarcoidosis: endoscopic and pathologic correlations. *Radiology* 1995;194:419-23.
- Niimi H, Kang E, Kwong S. CT of chronic infiltrative lung disease: prevalence of mediastinal lymphadenopathy. *J Comput Assist Tomogr* 1996;20:305-8. ■

Rendimento do lavado e escovado brônquico em lesões pulmonares periféricas

Bronchoscopic washing and brushing yield in peripheral pulmonary lesions

Mauro Zamboni¹, Andreia Salarini Monteiro¹,
Deborah Cordeiro Lannes¹, Aureliano Cavalcanti²,
Edson Toscano², Fernando Vanucci³, Paulo de Biasi⁴

RESUMO

Pulmão RJ 2005; 14(2): 115-17

Introdução: a broncoscopia é um importante exame para o diagnóstico dos pacientes com câncer de pulmão. O rendimento das amostras colhidas das lesões malignas visualizadas por meio da broncoscopia excede os 90%. Porém, a positividade diagnóstica nas lesões periféricas, não visualizadas endoscopicamente, é muito menor. Nosso objetivo foi avaliar o rendimento do lavado broncoalveolar e escovado brônquico em lesões periféricas. **Metodologia:** realizamos levantamento retrospectivo, no período de dezembro de 1996 a dezembro de 2000, de todos os pacientes com nódulo ou massa pulmonar e broncoscopia sem lesão visível, nos quais o lavado broncoalveolar associado ou não a escovado brônquico foram colhidos e cujo diagnóstico histopatológico foi confirmado por cirurgia. **Resultados:** foram selecionados 21 pacientes. Destes, 12 (52,4%) eram homens e 10 (47,6%) mulheres, com idade entre 40 e 76 anos (média de 61 anos). Nove (42,9%) apresentavam nódulo (lesão < 3cm) e 12 (57,1%) massa, medido à tomografia computadorizada (TC) de tórax. Quatro (19%) lavados broncoalveolares de um total de 21 colhidos e cinco (29,4%) escovados brônquicos de um total de 17 colhidos foram positivos para malignidade. Em 17 pacientes, foram colhidos lavado broncoalveolar e escovado brônquico, sendo 6 (35,3%) positivos para malignidade. A positividade foi maior para lesões maiores que 3 cm. A concordância entre os achados da broncoscopia e da cirurgia foi de 83,3%. **Conclusão:** o rendimento da broncoscopia em lesões periféricas é significativo (35%), principalmente quando estas são maiores que 3 cm e quando se associa lavado broncoalveolar e escovado brônquico.

Descritores: broncoscopia, neoplasias pulmonares.

ABSTRACT

Introduction: bronchoscopy is an important test in the diagnosis of patients with lung cancer. The diagnostic yield of an endobronchial visible lesion is above 90%. However, the diagnostic yield for peripheral lesions that cannot be visualized directly through bronchoscopy has been substantially lower. Our objective was to evaluate the yield of bronchoalveolar lavage brushing in peripheral pulmonary lesions. **Methodology:** we enrolled patients, retrospectively, from December 1996 to December 2000, with solitary pulmonary nodule or mass and normal bronchoscopy, which underwent to a bronchoalveolar lavage and/or brushing, and had a histologic diagnosis confirmed after surgery. **Results:** twenty-one patients were enrolled. Twelve (52.4%) were men and 10 (48.6%) were women, between 40 and 76 years-old (mean 61 years). Nine patients (42.9%) had a pulmonary nodule (< 3 cm) and 12 (57.1%) a pulmonary mass. Four bronchial washings (4/21 - 19%), and 5 bronchial brushings (5/17 - 29.4%) were positives for malignancy. Both bronchoalveolar lavage and bronchial brushing were taken in 17 patients and 6 of them (35.3%) were positives for malignancy. Bronchoscopic yield was better in lung lesions bigger than 3 cm. The correlation between bronchoalveolar lavage and brushing yield and the pathologic findings was 83.3%. **Conclusion:** bronchoalveolar lavage and brushing yield in peripheral pulmonary lesions was good (35%), mainly in the lesions bigger than 3 cm and when washing and brushing were associated.

Keywords: bronchoscopy, lung neoplasms.

Introdução

A broncofibroscopia é um importante exame no diagnóstico e estagiamento dos pacientes com suspeita de câncer de pulmão. Os métodos mais comumente utilizados para a coleta de material durante o procedimento são: lavado brônquico, lavado broncoalveolar, escovado brônquico, biópsia transbrônquica e aspirado transbrônquico com agulha, sendo a positividade diagnóstica maior quando múltiplos métodos são utilizados¹.

O rendimento das amostras colhidas de lesões malignas centrais, ou seja, visualizadas na broncofibroscopia, pode exceder os 90%. Porém, a positividade diagnóstica nas lesões periféricas é substancialmente menor^{1,2}.

São poucos os estudos do rendimento do escovado e lavado em lesões periféricas, especialmente sem controle radioscópico. Por outro lado, esta é a prática muitas vezes encontrada em diversos serviços e, portanto, a avaliação de tal procedimento é pertinente.

O objetivo deste trabalho foi avaliar, a positividade diagnóstica do lavado broncoalveolar e do escovado brônquico colhidos em pacientes com nódulo ou massa pulmonar e broncoscopia sem lesão visível.

Metodologia

Realizamos levantamento retrospectivo, no período de dezembro de 1996 a dezembro de 2000, de todos os pacientes com nódulo ou massa pulmonar que foram submetidos a broncoscopia como procedimento pré-operatório. Foram selecionados aqueles nos quais: 1) ao exame endoscópico não foi observada qualquer anormalidade brônquica incluindo compressões extrínsecas, alargamento de carinas e alterações de submucosa e 2) o diagnóstico histopatológico foi confirmado pela peça cirúrgica.

As broncoscopias foram realizadas com o aparelho Pentax VB 1830, por diferentes médicos do serviço. Durante o procedimento foi colhido lavado broncoalveolar (com volume aproximado de 120ml), associado ou não ao escovado brônquico (1 escovado e 3 lâminas). Todos os pacientes foram submetidos à tomografia computadorizada (TC) prévia, o que

permitiu uma avaliação da relação da lesão com o brônquio e um adequado planejamento do local para a coleta de material, principalmente por não se dispor de radioscopia durante o exame.

Trata-se de um estudo descritivo e sem análise estatística.

Resultados

Atenderam aos critérios de elegibilidade 21 pacientes. Destes, 11 (52,4%) eram homens e 10 (47,8%) mulheres, com idade entre 40 e 76 anos (média de 61 anos). Dezesesseis (76,2%) tinham história de tabagismo maior do que 20 maços-ano. Nove (42,9%) apresentavam nódulo (lesão <3cm) e 12 (57,1%) massa vistos à TC de tórax.

Quatro (19%) lavados broncoalveolares de um total de 21 colhidos e cinco escovados brônquicos (29,4%) de um total de 17 colhidos foram positivos para malignidade. Em 17 pacientes, foram colhidos lavado broncoalveolar e escovado brônquico, sendo 3 (17,6%) positivos para malignidade em ambos e 6 (35,3%) positivos no total. A positividade foi maior para lesões maiores do que 3 cm (41,6% x 11,1%). Em apenas um caso o diagnóstico foi feito apenas pelo lavado broncoalveolar.

Dos 6 pacientes com material positivo para malignidade, um não teve o mesmo tipo histológico identificado na cirurgia. Treze pacientes (62%) tinham adenocarcinoma, 2 (9,5%) carcinoma bronquíolo-alveolar, 2 (9,5%) carcinoma epidermóide, 2 (9,5%) carcinoma não *oat-cell*, 1 (4,7%) carcinoma adenoescamoso e 1 (4,7%) tumor carcinóide (Figura 1).

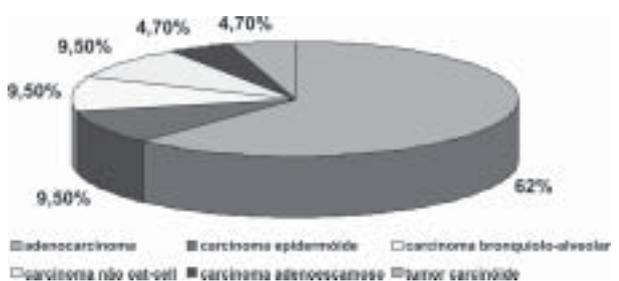


Figura 1 – Distribuição de freqüência dos tipos histológicos na amostra estudada.

1. Pneumologista do Serviço de Cirurgia Torácica do INCA/MS.

2. Cirurgião do Serviço de Cirurgia Torácica do INCA/MS.

3. Especializando do Serviço de Cirurgia Torácica do INCA/MS.

4. Chefe do Serviço de Cirurgia Torácica do INCA/MS.

Trabalho realizado no S. de Tórax – Hospital do Câncer – INCA/MS – Rio de Janeiro.

Endereço para correspondência: Mauro Zamboni. Rua Sorocaba, 464 / 302 Botafogo 22271-110 Rio de Janeiro – RJ.

Email: mauro.zamboni@gmail.com

Artigo recebido para publicação no dia 11/01/2005 e aceito no dia 17/05/2005, após revisão.

Discussão

O rendimento da broncofibroscopia para o diagnóstico de lesão pulmonar solitária, na ausência de alterações endobrônquicas, tem uma ampla variabilidade nos trabalhos publicados (18 a 78%)³. Alguns fatores certamente contribuem para esta variabilidade, tais como: exclusão de lesões benignas em alguns trabalhos, realização de análises retrospectivas, realização da TC de tórax antes da broncoscopia, a utilização de radioscopia biplana, o tamanho da lesão e sua relação com o brônquio, os métodos utilizados para a coleta de material e a experiência do broncoscopista³.

Encontramos alguns trabalhos que avaliavam a positividade dos materiais colhidos por broncoscopia em lesões periféricas. Todos estes trabalhos foram realizados com o uso da escopia, o que em nosso meio está longe de ser uma rotina. Esperávamos que o rendimento fosse ruim, mas nossa positividade (35,3%) foi semelhante aquela encontrada por outros autores.

O tamanho da lesão está diretamente relacionado ao sucesso diagnóstico, podendo variar de 5% em lesões menores do que 2 cm até 87% naquelas maiores do que 5cm²⁻⁵. Esta diferença ocorre, em parte, pela menor presença de brônquios patentes em lesões menores⁴. Observamos, em nossa amostra, um rendimento quatro vezes menor para as lesões menores do que 3 cm, sendo a positividade nestes casos de apenas 11,1%. Chechani³, em 1996, observou que o tamanho da lesão em centímetros está diretamente relacionado com a positividade do procedimento: as lesões com maior diâmetro tiveram, significativamente, resultado mais positivo que as lesões de menor diâmetro ($4,55 \pm 2,35 \times 3,14 \pm 1,31$; $p = 0,009$). Dos seus 15 casos negativos, seis o foram por dificuldade de localização da lesão na radioscopia devido ao seu tamanho. Os outros o foram por sangramento ou instabilidade do paciente dificultando a coleta de biópsia transbrônquica ou de aspirado por agulha³.

O valor aditivo que a utilização de mais de uma técnica de coleta tem na positividade diagnóstica já

foi descrita por vários autores^{1,3,5}. A maioria destes utilizou a associação de lavado brônquico ou broncoalveolar, escovado brônquico e biópsia transbrônquica^{1,3,5}. A não disponibilidade da radioscopia foi um limitante para a realização da biópsia transbrônquica nestes casos de doença localizada e que certamente contribuiu de forma negativa no nosso rendimento diagnóstico.

A concordância entre os achados da broncofibroscopia (citológicos) e da peça cirúrgica (histológicos) é de 80%¹, semelhante ao observada neste estudo. A não correlação, quando observada, ocorre na maioria das vezes entre os subtipos de carcinoma não pequenas células e não entre carcinoma de pequenas e não pequenas células, o que não tem implicação na conduta terapêutica a ser tomada¹. Apenas um de nossos pacientes teve o diagnóstico de carcinoma epidermóide no escovado brônquico e de adenocarcinoma na peça cirúrgica.

Concluimos que o rendimento da broncoscopia em lesões periféricas é significativo (35%), principalmente quando estas são maiores do que 3 cm e quando se associa o lavado broncoalveolar ao escovado brônquico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Yick D, Kamangar N, Wallace JM. Noninvasive bronchoscopy specimens in the diagnosis of lung cancer. *J Bronchol* 2001;8:301-8.
2. Cortese DA, McDougall J. Bronchoscopy in peripheral and central lesions. In: Prakash UBS. 2nd ed. *Bronchoscopy*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p.135-40.
3. Chechani V. Bronchoscopic diagnosis of solitary pulmonary nodules and lung masses in the absence of endobronchial abnormality. *Chest* 1996;109:620-5.
4. Ota LH, Gonçalves JJS. Broncoscopia no diagnóstico de neoplasias periféricas. In: Silva LCC, Oliveira H, Xavier R, Tonietto V. 1st ed. *Endoscopia respiratória*. Rio de Janeiro: Revinter; 2002. p.183-6.
5. Gaber KA, Goldman JM, Farrel DJ. Cytological examination of the whole endobronchial brush in bronchoscopic diagnosis of lung cancer. *Respir Med* 2002;96:259-61. ■

Mecânica respiratória em indivíduos tabagistas com exames espirométricos normais e com obstrução leve

Respiratory mechanics in smokers with normal spirometry and light obstruction

Alvaro Camilo Dias Faria¹, Pedro Lopes de Melo^{1,2},
Agnaldo José Lopes³, José Manuel Jansen³, Alessandra A. Costa⁴

RESUMO

Pulmão RJ 2005; 14(2): 118-122

Introdução: o fumo irrita e lesa diretamente as vias aéreas, sendo o principal fator de risco para a doença pulmonar obstrutiva crônica. A identificação das alterações iniciais decorrentes do tabagismo é de importância clínica. Neste contexto, a Técnica de Oscilações Forçadas (FOT) tem elevado potencial de aplicação. O objetivo deste trabalho foi investigar as alterações presentes nas propriedades resistivas e elásticas do sistema respiratório associadas às alterações espirométricas decorrentes do tabagismo. **Metodologia:** os tabagistas foram divididos, de acordo com o grau de obstrução da via aérea avaliados pela espirometria, em dois grupos: normal ao exame espirométrico (n=12) e portadores de obstrução leve (n=22). Foram estudados também, 20 voluntários sem história tabágica ou doença respiratória e com os parâmetros espirométricos na faixa de normalidade (grupo controle). Nos ensaios de FOT, foram analisados os parâmetros relacionados a resistência total (R0), resistência relacionada a vias aéreas (Rm) e complacência dinâmica (Crs,dyn) do sistema respiratório. **Resultados:** foram observadas alterações significativas em todos os parâmetros obtidos pela FOT, aumentos em R0 (p<0,005) e Rm (p<0,005), e diminuição na Crs,dyn (p<0,0003). A análise entre os grupos revelou alteração significativa entre o grupo controle e o grupo tabagista com espirometria normal em Rm (p<0,015). **Conclusões:** o tabagismo provoca alterações na mecânica respiratória que, em sua fase inicial, são caracterizadas por elevações na resistência do sistema respiratório, principalmente na resistência associada às vias aéreas, assim como reduções na complacência dinâmica. Esses resultados confirmam o elevado potencial da FOT na avaliação das alterações de mecânica respiratória decorrentes do tabagismo.

Descritores: mecânica respiratória, tabagismo, oscilações forçadas.

ABSTRACT

Introduction: the tobacco smoke irritates and harms the airways, being the largest risk factor for COPD. Therefore, the precocious identification of the alterations due to the tobacco smoking is of clinical importance. Forced Oscillation Technique (FOT) presents high potential for allowing a detailed analysis of the respiratory system. The objective of this work is to investigate the alterations in the respiratory system resistive and elastic properties associated with the spirometric alterations due to the tobacco smoke. **Methods:** twenty volunteers were studied for the elaboration of a control group. The tobacco smokers were divided in two groups, according to the degree of obstruction of the airways evaluated by spirometry: normal to the exam (n=12) and light obstruction (n=22). Total respiratory resistance of the respiratory system (R0), the average resistance of the respiratory system (Rm), related to airways, and the dynamic respiratory system compliance (Crs,dyn), were evaluated by FOT. **Results:** significant alterations were observed for all the parameters obtained by FOT, increases in R0 (p<0,005) and Rm (p<0,005), and decreases in Crs,dyn (p<0,0003). Statistical differences already exist comparing the control group and that with normal spirometry in Rm (p < 0,015). **Conclusions:** in the initial phase, the alterations in respiratory mechanics due to tobacco smoke are characterized by elevations in the resistance of the respiratory system, mainly in the resistance associated with the airways, as well as reductions in the dynamic compliance. These results confirm the height potential of FOT to evaluate the alterations in respiratory mechanics associated with the tobacco smoking.

Keywords: respiratory mechanics, tobacco smoking, forced oscillations.

Introdução

O uso do tabaco é a causa mais importante e evitável de risco para a saúde no mundo desenvolvido, sendo uma causa importante de morte prematura¹. O consumo de cigarros introduz enormes custos sócio-econômicos originários do fardo da morbidade e mortalidade, incluindo recursos de saúde, ausência no trabalho, perda de produtividade e pagamento de auxílio-doença¹. Estima-se que cerca da metade de todos os fumantes regulares irão eventualmente morrer por causa desse hábito e que um fumante de 25 anos com consumo elevado de cigarros pode esperar uma vida 25% mais curta comparada a um indivíduo não fumante².

O fumo irrita e lesa diretamente as vias aéreas, conferindo alto risco de desenvolvimento de doenças respiratórias importantes, incluindo a pneumonia e a influenza. O tabagismo é também o maior fator de risco para a DPOC. Em um recente simpósio, foram discutidas novas formas de controle para a DPOC, tendo sido ressaltado que esta doença estará se tornando uma epidemia em alguns anos³. Estima-se que no período compreendido entre 1990 até 2020 a DPOC irá passar de sexta para terceira causa principal de morte, e do décimo segundo para o quinto lugar como causa principal de incapacitação por anos de vida prejudicados³.

O exame mais apropriado para diagnóstico e acompanhamento da DPOC entre os fumantes é a espirometria. Este exame, no entanto, requer cooperação por parte do paciente na realização de manobras respiratórias. Outro inconveniente é a ocorrência de falsos negativos, indivíduos com espirometria dentro dos parâmetros de normalidade, porém com claras manifestações clínicas, similar ao encontrado no estágio "0" da DPOC segundo o Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)⁴.

A Técnica de Oscilações Forçadas (FOT), descrita por DuBois e cols.⁵, apresenta como principais vantagens, a cooperação passiva do paciente e a obtenção de novos parâmetros respiratórios. A técnica se baseia na aplicação de oscilações de pressão de baixa amplitude ao sistema respiratório de um indivíduo respirando espontaneamente, sendo que a medida da pressão e do fluxo correspondente permitem a estimativa

da impedância respiratória (Zrs). Trabalhos recentes⁶⁻⁹ mostram que os novos parâmetros obtidos por meio da FOT permitem uma análise detalhada do sistema respiratório contribuindo para um melhor entendimento da fisiopatologia, avaliando respostas à terapia e otimizando o tratamento. Em termos de diagnóstico clínico, recentemente Oostveen e cols.¹⁰, sugeriram que a FOT é uma técnica tão eficiente quanto a espirometria para detectar as anormalidades causadas pelo cigarro.

O objetivo deste trabalho foi investigar as alterações presentes nas propriedades resistivas e elásticas do sistema respiratório associadas às alterações espirométricas decorrentes do tabagismo. Para este fim são estudadas a resistência total (R0), a resistência relacionada às vias aéreas (Rm) e a complacência dinâmica do sistema respiratório (Crs,dyn) em grupos de indivíduos com laudos clínicos e espirométricos normais (grupo controle), indivíduos fumantes, porém com resultados espirométricos normais, assim como fumantes com laudos espirométricos associados a distúrbios obstrutivos (DVO), em fase inicial.

Metodologia

A fase experimental desta pesquisa foi desenvolvida no Serviço de Pneumologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE), tendo sido aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da referida instituição. Foram obtidos os consentimentos pós-informados de todos os voluntários. O protocolo obedeceu às orientações da Declaração de Helsinki¹¹.

Inicialmente, foram estudados 20 voluntários com resultados de espirometria dentro da normalidade para a elaboração do grupo controle. Estes indivíduos não apresentavam história de doença pulmonar ou tabagismo. Os indivíduos fumantes, foram divididos de acordo com o grau de obstrução da via aérea avaliados pela espirometria, em dois grupos: normal ao exame espirométrico (n=12) e portadores de obstrução leve (n=22). A avaliação das modificações de mecânica respiratória decorrentes das alterações no exame espirométrico foi conduzida subdividindo os indivíduos fumantes em dois grupos, de acordo com o grau de obstrução das vias aéreas diagnosticado pela prova citada: normal ao exame e leve, conforme descrito na

1. Laboratório de Instrumentação Biomédica – LIB.

2. Laboratório de Pesquisas em Microcirculação – LPM.

3. Laboratório de Provas de Função Pulmonar / Disciplina de Pneumologia.

4. Ambulatório de Controle do Tabagismo.

Local de realização: Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Brasil.

Apoio financeiro: CNPq e FAPERJ.

Endereço para correspondência: Pedro Lopes de Melo. Pavilhão Haroldo Lisboa da Cunha – Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rua São Francisco Xavier, 524 sala 104 Maracanã 20550-013 Rio de Janeiro – RJ. Tels.: (21) 2587-7773. Fax: 2587-7760. E-mail: plopes@uerj.br
Artigo recebido para publicação no dia 15/06/2005 e aceito no dia 30/07/2005, após revisão.

Tabela 1. Os procedimentos, assim como a instrumentação, utilizados na realização dos ensaios de espirometria e FOT são descritos em trabalhos complementares^{12,13}.

Tabela 1 - Medidas antropométricas dos grupos classificados pela espirometria.

| | Idade(anos) | Massa corporal(Kg) | Altura(cm) |
|-----------|-------------|--------------------|------------|
| C (n=20) | 48,9±19,1 | 65,8±11,1 | 164,8±9,6 |
| NE (n=12) | 43,2±08,6 | 76,9±18,9 | 163,2±10,4 |
| L (n=22) | 53,4±9,2 | 65,4±16,9 | 162,6±11,2 |

C = controle; NE= normal ao exame; L = leve.

Os parâmetros espirométricos utilizados neste estudo foram os valores percentuais de volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁%) e volume expiratório forçado no primeiro segundo dividido pela capacidade vital forçada (VEF₁/CVF% em relação aos valores previstos). Os resultados de FOT foram interpretados por meio da análise de R0, Rm e da Crs,dyn^{12,13}.

A análise estatística foi efetuada por meio do programa (ESTATÍSTICA 5.0) utilizando ANOVA para avaliar as alterações entre os grupos e correções de Bonferroni na realização de comparações entre os grupos. As diferenças foram consideradas significativas quando p<0,05 ao teste ANOVA e p<0,016 após as correções de Bonferroni.

Resultados

As Figuras 1A e 1B apresentam os resultados das avaliações espirométricas do grupo controle em

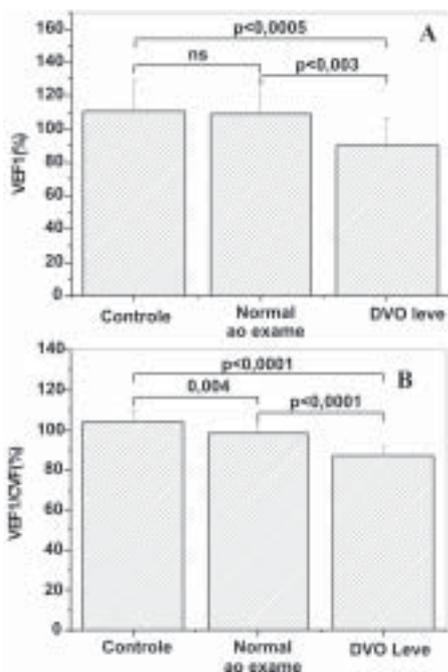


Figura 1 – Valores de VEF₁ (A) e VEF₁/CVF (B) nos indivíduos tabagistas classificados de acordo com a espirometria.

comparação aos tabagistas classificados em normal ao exame ou portadores de distúrbio ventilatório obstrutivo leve. Pode-se observar que os valores, tanto de VEF₁(%) quanto de VEF₁/CVF(%) apresentaram uma significativa tendência de redução (ANOVA, p<0,003 e p<0,0001, respectivamente). Na comparação entre os grupos adjacentes foram sempre observadas reduções significativas, excetuando a comparação do VEF₁(%) entre os grupos controle e normal ao exame.

Considerando os parâmetros derivados da FOT, observamos inicialmente que existe uma significativa (ANOVA, p<0,005) tendência de elevação das médias de R0 (Figura 2A) com o agravamento do laudo espirométrico. As comparações entre os grupos adjacentes não revelaram alterações significativas. Alterações significativas foram encontradas apenas entre o grupo controle e o grupo portador de DVO leve (p<0,001).

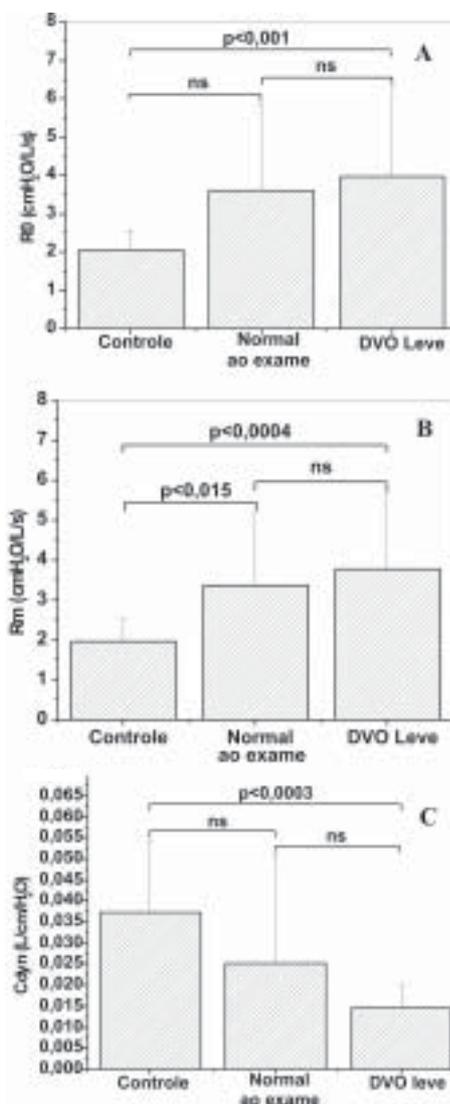


Figura 2 - Resistência ao intercepto (A), Resistência Média (B) e Complacência Dinâmica (C) nos indivíduos normais e nos tabagistas classificados de acordo com o exame espirométrico.

Uma significativa tendência de elevação também foi observada na análise de Rm (ANOVA, $p < 0,005$). A análise entre as classes adjacentes mostrou uma significativa elevação comparando os grupos controle e o normal ao exame ($p < 0,015$) e um aumento não significativo entre os grupos normal ao exame e o portador de DVO.

A análise de Cdyn resultou em uma tendência significativa de redução com o agravamento da obstrução (ANOVA, $p < 0,0003$). No entanto, não foram observadas reduções significativas nas comparações entre as classes adjacentes. Alterações significativas foram encontradas apenas entre o grupo controle e o grupo portador de DVO leve ($p < 0,0003$).

Discussão

Brochard e cols.¹⁴ estudando não fumantes, ex-fumantes e fumantes obtiveram resultados semelhantes, observando elevações não significativas de R0 na comparação entre os grupos citados. Por outro lado, Coe e cols.¹⁵, observaram elevações significativas de resistência total em 6Hz estudando não fumantes e fumantes. As diferenças entre os resultados do presente estudo e do realizado por Coe e cols.¹⁵, podem ser explicadas, ao menos em parte, pelo fato de que o trabalho citado apresentava um número de indivíduos consideravelmente maior (42 não fumantes e 41 fumantes).

Hayes e cols.¹⁶ estudaram as alterações de Rm, em uma faixa de frequência compreendida entre 5 e 30 Hz em grupos de indivíduos não tabagistas e tabagistas. Ao contrário do presente trabalho, estes autores reportaram elevações não-significativas em Rm. Esta diferença pode estar relacionada à idade do grupo de fumantes estudado por Hayes e cols.¹⁶, média de 29,9 anos, enquanto nos nossos resultados foram obtidos em um grupo com média de idade de 43,2 anos. Isto sugere que talvez o grupo de fumantes do presente estudo apresente uma carga tabágica consideravelmente maior do que o grupo em comparação.

Recentemente, Crapo e cols.¹⁷ sugeriram que a FOT poderia ser útil como uma alternativa à espirometria nas avaliações de obstrução nas vias aéreas na DPOC. As elevações de R0 e Rm observadas no presente trabalho são coerentes com a fisiopatologia em questão, fornecendo suporte adicional à proposição citada. A ação da fumaça do cigarro tem uma consequência lesiva e irritante produzindo inflamação, que resulta em edema e infiltração, fibrose, hipertrofia da musculatura lisa e secreção, fatores que resultam na diminuição da luz dos brônquios. Note que as alterações em Rm, associado às vias respiratórias centrais, foram mais significativas que as observadas

em R0, relacionada a resistência total do sistema respiratório. É importante ressaltar que os “fumantes sadios” com espirometria normal, já apresentam resistências mais elevadas do que o grupo controle, indicando que a FOT é uma ferramenta sensível para detecção precoce de obstrução das vias respiratórias. Fato semelhante foi observado por Coe e cols.¹⁵, Landser e cols.¹⁶ e Brochard e cols.¹⁴. Esse aumento da resistência do grupo normal à espirometria em relação ao grupo controle pode ser explicado pelo fato de que o fumo inicia sua degradação no pulmão pelas vias aéreas periféricas, o que muitas vezes não é detectado inicialmente na espirometria¹⁵.

Reduções não significativas de Crs,dyn foram também encontradas por Hayes e cols.¹⁶, comparando não fumantes e fumantes. Estes resultados são também coerentes com os obtidos nos estudos conduzidos por Sanders e cols.¹⁹ e por Santis e cols.²⁰ nos quais 60-80% dos fumantes estudados demonstraram evidências de enfisema em análises de tomografia computadorizada de alta resolução na presença de espirometria normal. Em concordância com o presente estudo, recentemente Shi e cols.²¹ observaram uma significativa redução da complacência dinâmica quando da exposição de porquinhos da Índia a fumaça do cigarro.

Usualmente, a elastina, uma importante proteína estrutural que suporta a parede dos alvéolos, é protegida pela alfa₁-antitripsina que neutraliza a elastase dos neutrófilos. Durante uma inflamação ou infecção, como a comumente causada pelas substâncias presentes na fumaça do cigarro, ocorre uma diminuição na quantidade de alfa₁-antitripsina, aumentando a elastase, o que induz a deterioração da elastina²². Estas modificações resultam nas alterações elásticas discutidas anteriormente.

Podemos concluir que o tabagismo introduz alterações de mecânica respiratória que em sua fase inicial são caracterizadas por elevações na resistência do sistema respiratório, principalmente na resistência associada às vias aéreas, assim como reduções na complacência dinâmica.

Estas alterações podem estar na origem do aumento do trabalho respiratório e nos desequilíbrios na relação ventilação-perfusão apresentados por indivíduos tabagistas.

Esses resultados confirmam o elevado potencial da FOT na avaliação das alterações de mecânica respiratória de indivíduos tabagistas.

Agradecimentos

As técnicas do Laboratório de Provas de Função Pulmonar, Edinete R. Limeira e Luzia S. Tamy e aos

residentes do Hospital Universitário Pedro Ernesto pelo auxílio na realização dos exames. Aos Srs. Jayme A. M. Júnior e Josiel G. Santos pelo auxílio na montagem da instrumentação e ao CNPq e à FAPERJ pelo apoio financeiro.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fargerström K. Epidemiologia do fumo - Conseqüências na saúde e benefícios da cessação. *Drugs* 2002;62(Suppl.2): 1-9.
2. American Thoracic Society. Cigarette smoking and health. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:861-5.
3. Sullivan SD, Buist AS, Weiss K. Health outcomes assessment and economic evaluation in COPD: challenges and opportunities. *Eur Respir J* 2003;21(Suppl.41):1s-3s.
4. Pauwells RA, Buist S, Calverley PMA, Jenkins CR, Hurd SS, and the GOLD Scientific Committee (NHLBI-WHO work-shop summary). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1256-76.
5. Dubois AB, Brody AW, Lewis DH, Burgess BF. Oscillation mechanics of lungs and chest in man. *J Appl Physiol* 1996;8:587-94.
6. Melo PL, Werneck MM, Gianella-Neto A. Avaliação da mecânica ventilatória por oscilações forçadas: fundamentos e aplicações clínicas. *J Pneumol* 2000;26(4):194-206.
7. Macleod D, Birch M. Respiratory input impedance measurements: forced oscillation methods. *Med Biol Eng and Comput* 2001;39:505-16.
8. Navajas D, Farré R. Forced oscillation technique: from theory to clinical applications. *Monaldi Arch Ches Dis* 2001;56(6):555-62.
9. Janssens JP, Nguyen MC, Herrmann FR, Michel JP. Diagnostic value of respiratory impedance measurements in elderly subjects. *Respir Med* 2001;95:415-22.
10. Oostveen E, MacLeod D, Lorino H, Farre R, Hantos Z, Desager K, Marchal F. ERS Task Force on Respiratory Impedance Measurements - The forced oscillation technique in clinical practice: methodology, recommendations and future developments. *Eur Resp J* 2003;22(6):1026-41.
11. Declaração de Helsinki da Associação Médica Mundial (2000), 52ª Assembléia Geral da Associação Médica Mundial, Edinburgo, Escócia. 2000.
12. Faria ACD, Costa AA, Lopes AJ, Jansen JM, Melo PL. Influência da carga tabágica sobre as propriedades resistivas e a reativas do sistema respiratório. III Congresso Latino-Americano de Engenharia Biomédica. [2004]
13. Cavalcanti JV, Lopes AJ, Jansen JM, Melo PL. Alterações nas propriedades resistivas e elásticas do sistema respiratório de indivíduos asmáticos adultos decorrentes da progressão da obstrução brônquica. III Congresso Latino-Americano de Engenharia Biomédica [2004]
14. Brochard L, Pelle G, De Palmas J, Brochard P, Carre A, Lorino H, Harf A. Density and frequency dependence of resistance in early airway obstruction. *Am Rev Resp Dis* 1987;135:579-94.
15. Coe CI, Watson A, Joyce H, Pride NB. Effects of smoking on changes in respiratory resistance with increasing age. *Clinical Science* 1989;76:487-94.
16. Hayes DA, Pimmel RL, Fullton JM, Bromberg PA. Detection of respiratory mechanical dysfunction by forced random noise impedance parameters. *Am Rev Resp Dis* 1979;120:1095-9.
17. Crapo RO, Jensen RL, Hargreave FE. Airway inflammation in COPD: physiological outcome measures and induced sputum. *Eur Respir J* 2003;21(Suppl.41):19s-28s.
18. Lãndsér FJ, Clément J, Van de Woestijne KP. Normal values of total respiratory resistance and reactance determined by forced oscillations - Influence of smoking. *Chest* 1982;81:5:586-90.
19. Sanders C, Nath PH, Bailey WC. Detection of emphysema with computed tomography – correlation with pulmonary function tests and chest radiography. *Invest Radiol* 1988;23:262-6.
20. Santis G, Hodson ME, Strickland B. High resolution computed tomography in adult cystic fibrosis patients with mild lung disease. *Clin Radiol* 1991;44:20-2.
21. Shi JR, Fang LB, Mao XH, Yang QH. A model for quantitative cigarette smoking and response of airways to cigarette smoke in guinea pigs. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2003;32(4):310-4.
22. Dweik R., Stoller J.K. Doenças pulmonares obstrutivas: DPOC, Asma e doenças relacionadas. Fundamentos da terapia respiratória de Egan. [S.l.]. Manole; 2000. ■

Medicina Nuclear, interdisciplinaridade e importância em procedimentos para diagnóstico: a cintilografia e a avaliação das doenças pulmonares

Nuclear Medicine, interdisciplinarity and importance in procedures for diagnosis: the scintigraphy and the evaluation of the pulmonary diseases

Sebastião David Santos-Filho¹, Adalgisa Ieda Maiworm²,
Aginaldo José Lopes³, Rosana Christina F. Soares⁴, Mario Bernardo-Filho⁵

Pulmão RJ 2005; 14(2): 123-26

RESUMO

Introdução: tem sido observado um progressivo interesse nos procedimentos de Medicina Nuclear, nos quais são empregados diversos radiofármacos para obtenção de imagens cintilográficas de vários órgãos. Uma das maneiras de acompanhar-se o interesse da comunidade científica sobre um tema é por meio da avaliação das publicações em periódicos indexados em bancos de dados confiáveis. O objetivo desse trabalho foi quantificar as publicações citadas no PubMed relativos a doenças pulmonares avaliadas por cintilografia. **Metodologia:** avaliou-se (em 14/02/2005), no indexador PubMed, o número de publicações utilizando-se, em inglês, o termo cintilografia isoladamente e em associação com pulmão, rim, tireóide, coração, fígado, cérebro e osso. Tomando como base a cintilografia e o pulmão, investigou-se as doenças pulmonares: enfisema, bronquite, embolia, asma, fibrose cística, sarcoidose, pneumonia, cor pulmonale e edema. O número de publicações de cada órgão e doença foi dividido pelo total obtido para cintilografia e pulmão respectivamente, calculando-se um percentual (%) de publicações. **Resultados:** observou-se para cintilografia um total de 84.414 publicações. Os órgãos mais citados foram cérebro (21,88%), coração (12,37%), osso (10,86%), fígado (7,39%) e pulmão (6,75%). Para as doenças pulmonares avaliadas pela cintilografia pulmonar, a embolia (13,49%) e as doenças obstrutivas (enfisema, bronquite e asma) (8,53%) foram as mais citadas. **Conclusões:** a análise desses resultados mostra o interesse da comunidade científica pela aplicabilidade da cintilografia para estudo clínico das afecções em diferentes órgãos. No caso dos pulmões, verifica-se a importância na acompanhamento clínico da embolia e das doenças obstrutivas. Assim, é sugerida uma maior discussão pelos profissionais de saúde dos procedimentos de Medicina Nuclear.

Descritores: cintilografia pulmonar, doenças pulmonares, radiofármacos.

ABSTRACT

Introduction: the interest in the Nuclear Medicine procedures, in which several radiopharmaceuticals are used to obtain scintigraphic images of various organs, has increased. The acceptance of the scientific community in a specific matter can be observed with the analysis of the publication in a data base system. The aim was to quantify the percentage of publications (%PU) cited in the PubMed in scintigraphy and in diseases of the lung. **Methodology:** the analysis was performed (02/14/2005), and the words "scintigraphy" and "scintigraphy and heart, bone, brain, liver, lung, kidney or thyroid" were used, as well as "lung and scintigraphy" and emphysema, bronchitis, emboli, asthma, cystic fibrosis, sarcoidosis, pneumonia, cor pulmonale or edema. The %PU in each organ was calculated dividing the number of publication in each organ by the total of publication in scintigraphy. The %PU in each disease was calculated dividing the number of publication in each disease by the total of publication in lung and scintigraphy. **Results:** it was observed for the scintigraphy a total of 84414 publications. The %PU was mainly in brain (21.88%), heart (12.37%), bone (10.86%), liver (7.39%) and lungs (6.75%). The evaluation of the different pulmonary diseases with lung and scintigraphy has shown for emboli (13.49%) and chronic obstructive pulmonary diseases—COPD (emphysema, bronchitis and asthma) (8.53%). **Conclusion:** the analysis of the results shows the interest of the scientific community for the use of the scintigraphy for clinical study of the affections in organs. Concerning to the pulmonary diseases the emboli and COPD have been most cited in the PubMed. This fact is important to the various professionals and further discussions about the Nuclear Medicine procedures are relevant to improve the clinical evaluations.

Keywords: scintigraphy, pulmonary diseases, radiopharmaceuticals.

Introdução

A análise de imagens é de grande importância para o diagnóstico clínico e cinesiofuncional confiável e seguro de uma doença. Isso é de particular importância para os profissionais que trabalham em reabilitação, como médicos e fisioterapeutas. De modo geral, são empregadas fontes diversas, como o ultra-som na ultrasonografia, as radiações de alta frequência na ressonância magnética nuclear, os raios-X nas radiografias simples, contrastadas e nas tomografias, bem como os isótopos radioativos (radionuclídeos), marcando os radiofármacos, nas imagens cintilográficas^{1,2}.

Em Medicina Nuclear, as imagens cintilográficas permitem verificar a distribuição do radiofármaco em um órgão, contribuindo para a avaliação de diversas doenças. Nos últimos anos, tem-se observado progressivo interesse dos profissionais da saúde na reabilitação pulmonar de pacientes com doenças que comprometem o pulmão. A Medicina Nuclear tem um caráter interdisciplinar e também tem relevância para profissionais diversos envolvidos com essa reabilitação.

A informação científica é de grande importância para o planejamento e a tomada de decisão. Na área de saúde, isso tem particular relevância e favorece a introdução e/ou implementação de condições que visem melhorias para a população em geral. É altamente sugestivo supor que o aproveitamento do conhecimento científico também tem contribuído para a modificação do padrão de morbimortalidade. Esse fato teria possibilitado um melhor controle das doenças infecciosas e ajudado no aprimoramento de métodos de diagnóstico e tratamento das doenças crônico-degenerativas³.

Em relação às afecções respiratórias, verifica-se, segundo o DATASUS (<http://tabnet.datasus.gov.br/tabnet/tabnet.htm#EstatVitais>), que elas ocupam lugar de destaque no panorama da epidemiologia das doenças em geral. Dados obtidos do SUS, referentes ao ano de 2002, revelam que o aparelho respiratório (15,54%) é o segundo maior responsável pelas internações hospitalares considerando todas as idades, perdendo apenas para gravidez, parto e puerpério

(23,32%). O percentual de internações por doenças do aparelho respiratório, no ano de 2002, foi maior na faixa etária de 1 a 4 anos de idade (46,52%). As doenças respiratórias como um todo, atingiram, no período de 1998-2001, um percentual de óbitos de 11,16%, ou seja, a quarta causa de mortalidade excluindo as causas externas (DATASUS)⁴.

O interesse da comunidade científica num assunto específico pode ser avaliado pela análise dos artigos publicados em periódicos indexados em bancos de dados confiáveis. Um desses bancos é o PubMed da National Library of Medicine, que inclui, em geral, os resumos dos artigos e links para muitos sites que oferecem textos completos de artigos⁵. O PubMed tem sido utilizado por vários autores para acompanhar o número de publicações em vários temas relacionados às Ciências da Saúde.

O objetivo do presente trabalho foi quantificar as publicações citadas no PubMed relativas a doenças pulmonares avaliadas por cintilografia pulmonar.

Metodologia

Avaliou-se, no dia 14 de fevereiro de 2005 no PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>), o número de publicações em cintilografia. Os termos, em inglês, foram procurados no endereço eletrônico e verificou-se o número de publicações em cintilografia (*scintigraphy*) isoladamente (independente do radiofármaco utilizado), e associado a cada um dos órgãos: pulmão (*lung*), rim (*kidney*), tireóide (*thyroid*), coração (*heart*), fígado (*liver*), cérebro (*brain*) e osso (*bone*). O número de publicações de cada órgão e cintilografia foi dividido pelo total obtido para cintilografia, calculando-se um percentual de publicações para pulmão (%LG), rim (%KD), tireóide (%TH), coração (%HT), fígado (%LV), cérebro (%BR) e osso (%BN).

Tomando-se como base as publicações para cintilografia e pulmão (*scintigraphy and lung*) foi realizada a verificação das publicações que eram relacionadas com doenças pulmonares, sendo utilizados os termos enfisema (*emphysema*), bronquite (*bron-*

1. Fisioterapeuta, Faculdade de Fisioterapia, Centro Universitário de Volta Redonda

2. Fisioterapeuta, Setor de Fisioterapia, Hospital Universitário Pedro Ernesto, Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

3. Médico, Serviço de Pneumologia, Hospital Universitário Pedro Ernesto, Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

4. Fisioterapeuta, Curso de Fisioterapia, Centro Universitário Augusto Motta.

5. Biomédico, Departamento de Biofísica e Biometria, Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes, Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Local de realização: Departamento de Biofísica e Biometria, Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes, Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Endereço para correspondência: Agnaldo José Lopes, Rua José do Patrocínio, 290/405 Grajaú 20560-160 Rio de Janeiro - RJ. Tels.: (21) 2587-6537 98536162. E-mail: phel.lop@uol.com.br

Artigo recebido para publicação no dia 25/02/2005 e aceito no dia 15/06/2005, após revisão.

chitis), asma (asthma), embolia (emboli), fibrose cística (cystic fibrosis), sarcoidose (sarcoidosis), pneumonia (pneumonia), cor pulmonale (cor pulmonale) e edema (edema) no indexador PubMed. O número de publicações de cada doença foi dividido pelo total obtido para cintilografia e pulmão, calculando-se um percentual de publicações para enfisema (%EP), bronquite (%BC), asma (%AS), embolia (%EI), fibrose cística (%CF), sarcoidose (%SC), pneumonia (%PM), cor pulmonale (%CP) e edema (%ED).

Resultados

A pesquisa realizada no indexador PubMed, segundo os critérios indicados, identificou um total de 84.414 publicações sobre cintilografia.

Na Tabela 1 é mostrado, para cada órgão, o número de artigos científicos encontrados quando da realização da análise no PubMed relacionando cada um dos órgãos (cérebro, coração, osso, fígado, pulmão, rim ou tireóide) com a cintilografia, assim como os respectivos percentuais. Pode-se verificar que foram identificados valores bem superiores para o cérebro em relação às demais estruturas anatômicas estudadas.

Tabela 1 – Interesse da comunidade científica na avaliação de órgãos por cintilografia*.

| Órgão | Nº de publicações | % de publicações |
|----------|-------------------|------------------|
| Cérebro | 18468 | 21,28 |
| Coração | 10441 | 12,37 |
| Ossos | 9168 | 10,86 |
| Fígado | 6239 | 7,39 |
| Pulmão | 5694 | 6,75 |
| Rim | 4464 | 5,29 |
| Tireóide | 3246 | 3,85 |

*O número (Nº) de publicações de cada órgão avaliado e cintilografia foi dividido pelo total obtido para cintilografia, calculando-se também um percentual (%) de publicações para cada um dos órgãos.

Tabela 2 – Interesse da comunidade científica nas principais doenças respiratórias avaliadas por cintilografia pulmonar*.

| Doença | Nº de publicações | % de publicações |
|-----------------|-------------------|------------------|
| Embolia | 768 | 13,49 |
| DPO** | 486 | 8,53 |
| Pneumonia | 209 | 3,67 |
| Sarcoidose | 128 | 2,25 |
| Edema | 77 | 1,35 |
| Fibrose cística | 57 | 1,00 |
| Cor pulmonale | 21 | 0,37 |

*O número (Nº) de publicações de cada doença avaliada e cintilografia foi dividido pelo total obtido para cintilografia pulmonar, calculando-se um percentual (%) de publicações para cada uma.

**Doenças pulmonares obstrutivas (representadas pelo somatório de publicações correspondente a enfisema, bronquite e asma).

Na Tabela 2 podem ser identificadas as percentagens de publicações quando se relacionou

cintilografia e pulmão e diversas doenças que potencialmente estariam acometendo pacientes com algum problema respiratório. O número de publicações também é mostrado. Verifica-se que o valor referente às publicações, de acordo com essa metodologia, é bem maior para embolia, seguida das doenças pulmonares obstrutivas (representadas pelo somatório correspondente a enfisema, bronquite e asma).

Discussão

A Medicina Nuclear é de fundamental importância no diagnóstico e estadiamento de diversas doenças. Além disso, os achados desses exames podem auxiliar os profissionais de saúde envolvidos com o tratamento a utilizar os procedimentos terapêuticos mais convenientes, visando à melhoria da qualidade de vida do paciente.

O diagnóstico e o tratamento das doenças pulmonares dependem da compreensão dos princípios fisiológicos da respiração e das trocas gasosas. Algumas doenças respiratórias resultam de ventilação inadequada, ao passo que outras ocorrem como consequência das anormalidades na difusão através da membrana alvéolo-capilar ou no transporte de gases dos pulmões para os tecidos. Para cada um dos casos, não raro o tratamento é inteiramente distinto⁶. Os resultados apresentados nesse trabalho são relacionados aos exames cintilográficos^{2,7,8} possíveis de serem realizados para os estudos de doenças pulmonares, sejam exames de perfusão ou de ventilação.

O PubMed tem sido utilizado como ferramenta de pesquisa de diversos temas em Ciências da Saúde, como no estudo da hiperglicemia⁹, na avaliação epidemiológica da síndrome da fadiga crônica¹⁰, na revisão de ervas utilizadas como medicina alternativa e complementar no tratamento de asma, alergia e condições imunológicas¹¹, na eficácia de intervenções na bronquiolite infantil¹², na prevalência de distúrbios de ansiedade em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica¹³, na avaliação de artigos sobre medicina tradicional chinesa e mais especificamente da técnica de moxabustão¹⁴. Seguindo essa metodologia de análise, os resultados apresentados nesse trabalho mostraram um interesse importante da comunidade científica pelo uso da cintilografia. Os trabalhos científicos com imagens cintilográficas de cérebro, coração e osso aparecem com maior número de publicações no indexador PubMed, sendo que o percentual relativo somente a esses órgãos é superior a 45% (Tabela 1). Isso sugere que as imagens cintilográficas, nesses casos, podem ser de grande valia para os profissionais de saúde comprometidos com o

diagnóstico de doenças e no acompanhamento da resposta à tratamentos diversos, sejam medicamentosos e/ou sejam fisioterapêuticos^{15,16}.

Quando se analisa na cintilografia pulmonar o interesse científico em determinada doença respiratória (Tabela 2), verifica-se grande interesse em utilizar essas imagens cintilográficas para os estudos de embolia pulmonar e doenças ventilatórias obstrutivas (incluindo enfisema, bronquite e asma), sendo que o percentual relativo somente a essas doenças é superior a 22%.

O uso da cintilografia, além de ajudar no diagnóstico da doença que acomete o paciente pode, no caso de uma equipe multidisciplinar, na qual compartilham vários profissionais com formações acadêmicas diferentes, ser instrumento de avaliação da possível melhora do paciente após utilização de um protocolo de tratamento por determinado período e ajudar na definição do momento de alta¹⁵. Os profissionais envolvidos com o tratamento de um paciente devem buscar os conhecimentos da Medicina Nuclear para utilizá-los como instrumento útil na avaliação e tratamento de seus pacientes dentro da equipe multidisciplinar de saúde^{7,8,17}.

Em conclusão, a análise desses resultados mostra o interesse da comunidade científica pela aplicabilidade da cintilografia para estudo clínico das afecções em diferentes órgãos, com ênfase para os estudos em cérebro, coração e osso. No caso do pulmão, verifica-se a importância no acompanhamento clínico de várias doenças pulmonares, que poderiam também ser de interesse direto do profissional em Saúde, com destaque para embolia e DPOC. Desse modo, é sugerida discussão maior pelos profissionais de Saúde dos procedimentos de Medicina Nuclear.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bushong SC. Radiologic science for technologists. St. Louis: Mosby; 2001.
2. Silva LCC. Condutas em pneumologia. Rio de Janeiro: Revinter; 2001.
3. Alves JGB, Figueiroa JN. Mortalidade infantil no Brasil e óbitos, na mesma geração, por infarto agudo do miocárdio. Cad Saúde Pública 2004;20:1525-30.
4. DATASUS. Ministério da Saúde. Brasil. [cited 2005 Feb]. Available from: URL: <http://tabnet.datasus.gov.br/tabnet/tabnet.htm#EstatVitais>
5. PubMed. National Center for Biotechnology Information [cited 2005 Feb]; Available from: URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/>
6. Guyton AC, Hall JE. Tratado de fisiologia médica. 10a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002.
7. Harbert JC, Eckelman WC, Neumann RD. Nuclear medicine diagnosis and therapy. New York: Thieme; 1996.
8. Hladik III WB, Saha GB, Study KT. Essentials of nuclear medicine science. Baltimore-London: Williams & Wilkins; 1987.
9. Conner TM, Flesner-Gurley KR, Barner JC. Hyperglycemia in the hospital setting: the case for improved control among non-diabetics. Ann Pharmacother 2005 (in press).
10. Ranjith G. Epidemiology of chronic fatigue syndrome. Occup Med (Lond) 2005;55:13-9.
11. Bielory L. Complementary and alternative interventions in asthma, allergy and immunology. Ann Allergy Asthma Immunol. 2004;93:S45-54.
12. Davison C, Ventre KM, Luchetti M, Randolph AG. Pediatr Crit Care Med. 2004;5:482-9.
13. Brenes GA. Anxiety and chronic obstructive pulmonary disease: prevalence, impact, and treatment. Psychosom Med 2003;65:963-70.
14. Santos-Filho SD, Bastos SRC, Pereira FAO, Senna-Fernandes V, França D, Guilhon S, Bernardo-Filho M. Tradicional medicine: an evaluation of the interest of the publication of scientific papers about moxibustion. J Med Sci 2004;4:59-62.
15. Haidl P, Rickert G, Cegla UH, Kohler D. Influence of an oscillating physiotherapy device (RC-Cornet trade mark) on the regional distribution of the pulmonary aerosol deposition in patients with COPD. Pneumologie 2002;56:498-502.
16. Win T, Laroche CM, Groves AM, White C, Wells FC, Ritchie AJ, Tasker AD. Use of quantitative lung scintigraphy to predict postoperative pulmonary function in lung cancer patients undergoing lobectomy. Ann Thorac Surg 2004;78:1215-8.
17. Carlsson S. A glance at history of nuclear medicine. Acta Oncol 1995;34:1095-102. ■

O Núcleo de Estudos em Tuberculose da Fundação Educacional Serra dos Órgãos (NET-FESO): educação e pesquisa

The Tuberculosis Study Nucleus of the Fundação Educacional Serra dos Órgãos (NET-FESO): education and research

Andréia Patrícia Gomes¹, Rodrigo Siqueira-Batista²,
Marcelo Souto Nacif³, Paulo César de Oliveira⁴, Sávio Silva Santos⁵

RESUMO

Pulmão RJ 2005; 14(2): 127-130

Introdução: o Estado do Rio de Janeiro apresenta as maiores taxas de incidência e mortalidade por tuberculose (TB) do país, caracterizando uma inaceitável situação de descontrole. Por todas estas características dramáticas, e imbuídos do desejo de colaborar com o conhecimento acerca da TB, alunos e professores da Fundação Educacional Serra dos Órgãos (FESO) propuseram a criação do NET — Núcleo de Estudos em Tuberculose —, espaço destinado a fomentar o debate, o ensino e a pesquisa sobre este relevante assunto. O objetivo é apresentar a experiência do NET-FESO na formação médica. **Metodologia:** análise dos eventos e investigações produzidos no âmbito do NET-FESO desde a sua criação. **Resultados:** a fundação do NET-FESO ocorreu em setembro de 2002. Atualmente, participam do núcleo quatro docentes e seis estagiários do curso médico. As atividades desenvolvidas incluem: realização de duas Conferências Serranas de Tuberculose, um Seminário de Pesquisa em Tuberculose e organização das seguintes linhas de pesquisa: (1) Diagnóstico clínico e de imagem da tuberculose; (2) Epidemiologia da tuberculose no Estado do Rio de Janeiro; (3) Co-infecção HIV / Tuberculose e (4) Tuberculose, história e literatura. A partir das investigações realizadas no âmbito das quatro linhas de pesquisa, foram apresentados quarenta e três trabalhos em congressos, havendo nove artigos publicados em periódicos nacionais. **Conclusões:** a criação do NET tem correspondido à necessidade de se ampliar os estudos em tuberculose, estando os profissionais e alunos que participam do núcleo extremamente empenhados em auxiliar no controle desta grave enfermidade.

Descritores: tuberculose, educação médica, pesquisa.

ABSTRACT

Introduction: tuberculosis in Rio de Janeiro state can rightly be considered one of the most important local healthy treatable problems, presenting the higher incidence and mortality rates of the country. Because of this unacceptable state, being tuberculosis one treatable disease we, students, researchers and medical teachers of the Serra dos Órgãos Educational Foundation (FESO) sated out to do one tuberculosis study nucleus (NET). The NET-FESO is one space for debates, learning, teaching and researching about this relevant medical topic. Objective: to present the NET-FESO experience in the medical education. **Methodology:** analysis of the events and the investigations made at NET-FESO since its creation. **Results:** the NET-FESO foundation occurred in September of 2002. Now a day we have four medical teachers and six trainees. The developed activities was: two Mountains tuberculosis conference, one Tuberculosis research seminary and the following research lines. (1) Clinic and imaging diagnosis of tuberculosis; (2) Epidemiology of tuberculosis in the Rio de Janeiro state; (3) Tuberculosis and Aids co-infection e (4) History, literature and tuberculosis. With this four researches lines we had forty three posters in national and international congresses, having seven articles in national periodic. **Conclusion:** the NET-FESO foundation corresponded to the needs of broaden tuberculosis study in the Rio de Janeiro state, being the students and medical teachers of the nucleus extreme determine in the control of this serious healthy disease.

Keywords: tuberculosis, medical education, research.

Introdução

A tuberculose (TB) é uma das mais antigas doenças conhecidas pelo homem¹, mantendo-se na atualidade como problema de grande magnitude no âmbito da saúde pública: estima-se que cerca de um terço da população mundial esteja infectada pelo *Mycobacterium tuberculosis* e que ocorram oito a 12 milhões de novos casos de tuberculose ativa a cada ano². A TB está entre as três principais causas de morte por doença infecciosa entre adultos, sendo responsável por três milhões de óbitos anualmente³. Além das alarmantes taxas de incidência e prevalência, há também o aspecto importante da co-infecção tuberculose/vírus da imunodeficiência humana (HIV), na medida em que *M. tuberculosis* permanece como um dos agentes de maior virulência e impacto entre os portadores de infecção pelo HIV. Neste contexto de tamanha gravidade, a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou ser a TB uma emergência sanitária global, devendo ser envidados todos os esforços para o seu controle.

No Brasil, a situação não é diferente: estimativas do Ministério da Saúde, relativas ao ano de 2001, apontam para cerca de 111.000 novos casos de TB por ano e 5.000 óbitos pela doença^{2,4}. Ademais, a TB segue como uma das principais enfermidades oportunistas nos pacientes com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (Aids), representando a terceira infecção mais prevalente — superada somente pela candidose e pneumocistose.

Neste panorama calamitoso se inscreve o Estado do Rio de Janeiro, o qual apresenta a mais elevada taxa de incidência da doença no país (98,8/100.000 habitantes, em alguns municípios chegando a 150 casos por 100.000 habitantes), bem como a maior taxa de mortalidade (6,25/100.000 habitantes em 2001)^{5,6}. Tal situação impõe uma série de medidas com vistas ao controle da moléstia, ganhando importância a formação

de profissionais aptos à assistência dos pacientes, preocupação que deve estar presente em todos os cursos de graduação na área da saúde⁷.

A partir de tal premissa, houve a criação do Núcleo de Estudos em Tuberculose (NET-FESO) — em agosto de 2002 —, o qual tem por objetivos: (1) ampliar os conhecimentos teórico-práticos sobre a doença entre os discentes dos cursos de graduação das áreas biomédicas e dos profissionais de saúde do município de Teresópolis e do Estado do Rio de Janeiro, e (2) criar linhas de pesquisa e trabalhos comunitários voluntários voltados para o controle desta endemia, aliados à ambição de tornar alunos e demais profissionais, multiplicadores de informações sobre a doença. Apresentar os caminhos percorridos pelo NET-FESO nestes pouco mais de dois anos desde a sua criação é o escopo do presente manuscrito.

Metodologia

Descrição das atividades realizadas pelo NET-FESO desde sua criação — a partir da documentação existente no núcleo — e breve apresentação dos trabalhos produzidos pelo núcleo, abrangendo as comunicações em congresso e os artigos em revistas.

Resultados

Até o presente momento (dois anos e seis meses decorridos desde a criação do NET), foram implementadas atividades de pesquisa, ensino e organização, conforme apresentado a seguir.

Ensino

As atividades de ensino são abertas à comunidade acadêmica da FESO — bem como à população extra-instituição —, contando com a participação de docentes do NET-FESO e de convidados. Foram

1. Professora Titular das Disciplinas de Clínica Médica e Doenças Infecciosas e Parasitárias, Curso de Graduação em Medicina. Coordenadora do Núcleo de Estudos em Tuberculose (NET) – FESO. Médica Infectologista do Centro de Vigilância Epidemiológica (CVE), Secretaria de Estado de Saúde – RJ. Mestre em Medicina Tropical, Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ).

2. Professor Titular da Disciplina de Clínica Médica, Curso de Graduação em Medicina, Fundação Educacional Serra dos Órgãos (FESO). Professor Titular da Disciplina de Filosofia, Curso de Graduação em Ciência da Computação – FESO. Médico Infectologista do Centro de Vigilância Epidemiológica (CVE), Secretaria de Estado de Saúde – RJ. Mestre em Medicina / Doenças Infecciosas e Parasitárias – UFRJ.

3. Professor Auxiliar da Disciplina de Radiologia, Curso de Graduação em Medicina. Membro da Comissão de Residência Médica da Sociedade Brasileira de Radiologia. Mestrando em Medicina / Radiologia – UFRJ.

4. Professor Titular da Disciplina de Propedeútica Médica, Curso de Graduação em Medicina, Fundação Educacional Serra dos Órgãos. Professor do Núcleo de Estudos em Tuberculose (NET), FESO. Mestre em Pneumologia, Universidade Federal Fluminense (UFF).

5. Professor Titular da Disciplina de Clínica Médica, Curso de Graduação em Medicina – Fundação Educacional Serra dos Órgãos (FESO). Tutor do Internato de Clínica Médica, Curso de Graduação em Medicina – FESO. Coordenador do Núcleo de Educação Médica (NEM) – FESO. Mestre em Educação, Universidade Católica de Petrópolis (UCP).

Trabalho realizado no Núcleo de Estudos em Tuberculose (NET), Fundação Educacional Serra dos Órgãos (FESO).

Endereço para correspondência: Prof^ª. Andréia Patrícia Gomes. Fundação Educacional Serra dos Órgãos (FESO). Centro de Ciências Biomédicas (CCBM). Núcleo de Estudos em Tuberculose (NET). Av. Alberto Torres, 111 Alto 25964-000 Teresópolis – RJ. E-mail: andreiapgomes@terra.com.br
Artigo recebido para publicação no dia 23/02/2005 e aceito no dia 03/05/2005, após revisão.

realizadas as seguintes atividades:

- I Seminário Serrano de Tuberculose (maio de 2003);
- II Seminário Serrano de Tuberculose (setembro de 2003);
- I Seminário de Pesquisa em Tuberculose (novembro de 2003).

Pesquisa

Vêm sendo desenvolvidos projetos que possibilitam o entendimento da tuberculose em seus diferentes matizes, especialmente em relação às questões envolvidas na epidemiologia e no controle da enfermidade. Atualmente, encontram-se em andamento investigações nas seguintes linhas:

- (1) Diagnóstico / detecção precoce dos casos de tuberculose;
- (2) Epidemiologia da tuberculose no Estado do Rio de Janeiro;
- (3) Co-infecção HIV / tuberculose;
- (4) Tuberculose, História e Literatura (em parceria com o Núcleo de Estudos em Filosofia e Saúde – NEFISA).

Dentro da perspectiva de estreita colaboração entre docentes e discentes, alguns “resultados” bastante favoráveis no âmbito das atividades de pesquisa já podem ser apontados: quarenta e três comunicações apresentadas em congressos — locais (3) e nacionais (40) — e nove artigos publicados em diferentes periódicos (ver referências números 8 a 16)⁸⁻¹⁶, boa parte dos quais frutos do intercâmbio do núcleo com docentes e pesquisadores de outras instituições de pesquisa. Uma síntese histórica dos trabalhos produzidos pelo NET-FESO é apresentada nos gráficos a seguir.

Gráfico 1 – Número de comunicações apresentadas em congressos de 2002 a 2004.

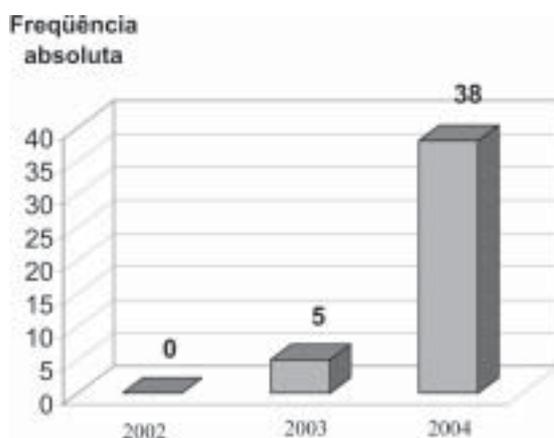
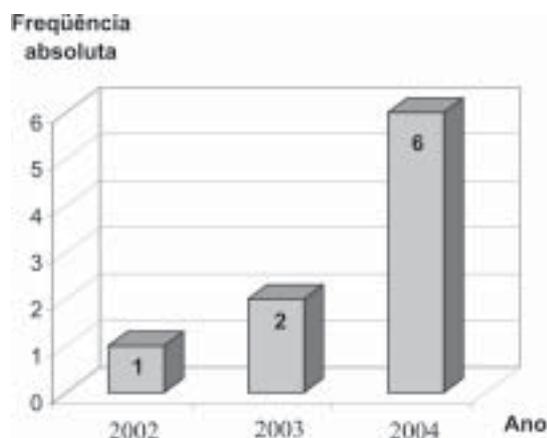


Gráfico 2 – Número de artigos publicados em revistas de 2002 a 2004.



Discussão

A tuberculose representa um importante modelo para se pensar, criticamente, as relações entre o discurso e a práxis — na medida em que as bases conceituais para diagnosticar, tratar e prevenir a moléstia são há muito conhecidas. A despeito da situação calamitosa na qual se encontram várias regiões do mundo, em especial o Estado do Rio de Janeiro —, o discurso deve se tornar genuinamente afeito à práxis, o que poderia trazer conseqüências altamente favoráveis, no que concerne ao controle da enfermidade.

É precisamente neste horizonte que se inscreve a criação do NET-FESO, o qual nasce com a missão de propiciar uma íntima interação entre ensino, pesquisa e extensão, construindo um ambiente propício à produção científica, capaz de gerar resultados positivos à coletividade. Fica claro que o NET-FESO tem possibilitado, aos docentes e discentes envolvidos, um íntimo e estreito contato com a realidade — trágica — representada pela tuberculose, ponto de partida necessário ao despertar da visão crítica necessária à melhor atuação profissional de Saúde e a direção da FESO, tornando os egressos profissionais mais competentes e sensíveis às reais necessidades de saúde da sociedade brasileira.

Agradecimentos

Os autores são gratos aos amigos Bernardo D. Braga, Carlos P. Nunes, Carolina Gonçalves P. P. de Faria, Cristiano M. Gamba, Elvira Crivano, Fabiana Gama, Guilherme C. Almeida, Heraldo X. D’ávila Junior, Joana B. Bisaglia, Juan Pedro V. Cedrola, Júlio M. Oliveira, Lílian S. Couto, Manuela Müller, Ocimar Amaral Júnior, Paulo Estevão W. Borlot, Tiago S. Bezerra e Willima M. Santussi, bem como a equipe de técnicos da Secretaria de Estado de Saúde e a direção da FESO, sem os quais não seria possível a construção do NET-FESO.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Siqueira-Batista R. Deuses e homens. Mito, filosofia e medicina na Grécia antiga. São Paulo: Landy; 2003.
2. Ministério da Saúde, Fundação Nacional de Saúde. Plano Nacional de Controle da Tuberculose. Brasília: FUNASA; 1999.
3. UNAIDS. AIDS epidemic update: december 1998. UNAIDS Report; 1998.
4. Santussi WM, Bisaglia JB, Gama F, Amaral Júnior O, Sucupira ED, Brito RC, Siqueira-Batista R, Trajman A, Selig L. Epidemiology of tuberculosis in Rio de Janeiro State, Brazil. In: 34th World Conference on Lung Health, 2003, Paris. International Journal of Tuberculosis and Lung Diseases 2003.
5. Governo do Estado do Rio de Janeiro, Secretaria de Estado de Saúde. Centro de Informações e Dados do Estado do Rio de Janeiro. [Cited in 2004 Jan]. Available from: URL: <http://www.saude.rj.gov.br/informações/obitos.shtml>
6. Ministério da Saúde. Assessoria Técnica de Pneumologia Sanitária. Dados e Indicadores. [cited in 2003 Jan]. Available from: URL: <http://www.saude.gov.br/sps/areastecnicas/atps>
7. Freitas LO, Nacif MS. Tuberculose e outras doenças granulomatosas. In: Freitas LO, Nacif MS. Radiologia prática para o estudante de medicina. Rio de Janeiro: Revinter; 2003. p. 55-72.
8. Gomes AP, Igreja RP, Santos SS, Siqueira Filho AT, Siqueira-Batista R. Profilaxia das infecções oportunistas na Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA/AIDS) – Atualização 2004. J Bras Med 2004;87(2):63-76.
9. Freitas LMR, Siqueira-Batista R, Cadaval LR, Alves C, Vasconcelos ACB, Brito RC, Martins M, Guedes AGM, Bevilaqua AAT, Bethlem EP, Bisaglia J, Gomes AP, Selig L. Assistência ambulatorial a pacientes com tuberculose multirresistente - a experiência de construção de uma unidade de referência no Instituto Estadual de Doenças do Tórax Ary Parreiras, Niterói-RJ. Pulmão RJ 2004;13(3):161-7.
10. Amorim DS, De-Maria-Moreira NL, Amorim CDR, Santos SS, Oliveira JM, Nunes CP, Oliveira PC, Gomes AP. Infecções por *Aspergillus* spp: aspectos gerais. Pulmão RJ 2004;13(2):111-8.
11. Faria EC, Pessoa-Júnior VP, De-Maria-Moreira NL, Amorim DS, Gomes AP, Capone D, Siqueira-Batista R. Micose pulmonares. Rev Bras Med 2004;61(8):511-28.
12. Martins M, Siqueira-Batista R, Sucupira ED, Freitas LMR, Brito RC, Guedes AGM, Zuim R, Bethlem EP, Gomes AP, Selig L. Recomendações da Assessoria de Pneumologia Sanitária do Estado do Rio de Janeiro para biossegurança em unidades básicas de saúde - UBS. Pulmão RJ 2004;13(3):190-4.
13. Martins M, Sucupira ED, Freitas LMR, Selig L, Bethlem EP, Siqueira-Batista R. Escarro induzido: recomendações do Programa de Controle de Tuberculose do Estado do Rio de Janeiro. J Bras Pneumol 2004;30(6):598-9.
14. Bisaglia JB, Santussi WM, Guedes AGM, Gomes AP, Oliveira PC, Siqueira-Batista R. Atualização terapêutica em tuberculose: principais efeitos adversos dos fármacos. Bol Pneumol Sanit 2003;11(2):53-9.
15. Brito RC, Zuim R, Carvalho RMG, Siqueira-Batista R, Bethlem EP, Bevilaqua AAT, Kritski AL, Selig L. Recomendações da Assessoria de Pneumologia Sanitária do Estado do Rio de Janeiro para o controle de tuberculose em hospitais gerais. Pulmão RJ 2003;12(3):169-73.
16. Siqueira-Batista R, Palheta-Neto FX, Gomes AP, Pezzin-Palheta AC. Tuberculosis-related middle ear otitis: a rare occurrence. Rev Soc Bras Med Trop 2002;35(2):267-8. ■

Dez anos de iniciação científica: o que aprendemos? Experiência da Disciplina de Iniciação Científica do Curso de Medicina da UFF

*Ten years of scientific program: what have we learnt?
Experience of Scientific Program for Undergraduate Medical
Students in Fluminense Federal University*

Gilberto Perez Cardoso¹, Cyro Teixeira da Silva Junior², André Luiz de Castro
Carvalho Netto³, Adriana da Silva Touça³, Ana Carolina Musser Tavares de Mattos⁴,
Ariane Binoti Pacheco⁵, Daniela Cioccarri Brígido⁴, Isabella Nacif⁶

RESUMO

Pulmão RJ 2005; 14(2): 131-36

Introdução: a literatura médica ressalta a necessidade de se aperfeiçoar a formação científica do aluno de medicina. O Programa de Iniciação Científica do Curso de Medicina da UFF foi implantado em 1995. Os objetivos foram verificar o funcionamento do Programa nos últimos 10 anos e avaliar se o mesmo alcançou a meta de estimular o aspecto científico do Curso de Medicina. **Metodologia:** o período de coleta de dados foi de 1996 a 2004. O estudo comparou dados do primeiro semestre dos anos de 1996, 1998, 2000 e 2002 e do segundo semestre de 2004. **Resultados:** a participação dos alunos foi crescente, desde 12 alunos até 254, no período 1996/2004. O mesmo ocorreu com os professores, partindo de 5 para 56 durante este período. Ao separar os docentes por áreas de conhecimento nas categorias “epidemiológica”, “cirúrgica”, “clínica” e “complementar”, todas evidenciaram aumento da participação de professores, o contrário ocorrendo com a categoria “básica”. Nos departamentos, a participação dos professores das diversas categorias aumentou de 18,42% para 28,94% na “epidemiológica”; na “cirúrgica”, de 0% para 4,67%; na “complementar”, de 3,4% para 13,43%; na “clínica”, de 10% para 12,88%; entretanto, na categoria “básica” decresceu de 16,81% para 8,6%. Finalmente, o número de projetos desenvolvidos ao longo do tempo subiu de 9 para 84 no período. **Conclusões:** verifica-se crescente participação dos alunos e professores no Programa. Tal constatação nos desafia a verificar se o Programa estará melhorando a formação médica em nossa universidade e se tem contribuído para aumentar sua produção científica, motivos para outras investigações.

Descritores: educação médica, iniciação científica, pesquisa médica.

ABSTRACT

Introduction: medical literature has discussed nowadays about the necessity of emphasize the scientific aspects implicated in medical graduation. The Scientific Program for undergraduated students of the medical course of Fluminense Federal University began in 1995. This study had the aim of collect information about the Program over the last ten years and make a critical analysis to detect important aspects of it. **Methodology:** issues belonging to the program were registered in questionnaire since 1996 until 2004, considered always the first semester for 1996, 1998, 2000 and 2002 and last semester for 2004, for comparison. **Results:** students had increased participation in Program, until 254 in 2004. The same for professors, with only 5 of them in 1996 and 56 in 2004. We classified the professors in 5 categories: “epidemiological”, “surgical”, “clinical”, “complementary” and “basic”. All the professors in the first four categories enhanced their participation in program but it is not what happened in “basic”, whose participation has fallen. Participation of professors in each department ranged as the following: in “epidemiological”, from 18.42% to 28.94%; in “surgical”, from 0% to 4.67%; in “complementary”, from 3.4% to 13.43%; in “clinical”, from 10% to 12.88%; in “basic”, from 16.81% to 8.6%. Number of projects has increased from 9 in 1996 to 84 in 2004. **Conclusions:** we see increasing participation of professors and students in the program, respectively 11 and 21 times in the period of 10 years.

Keywords: medical education, research in medicine, undergraduate medical research.

Introdução

A literatura médica tem discutido, nos últimos tempos, a necessidade de se aperfeiçoar a formação científica do aluno de Medicina. Diversos autores destacam a importância da instrução científica, indispensável não só para propiciar-lhe uma boa formação, como também para lhe auxiliar na permanente atualização após a graduação¹⁻¹².

Em trabalho anterior, os autores revisaram a literatura médica sobre o tema, destacando a experiência mundial publicada sobre o assunto, concluindo pela necessidade das escolas médicas implementarem ações no sentido de valorizar a formação científica de seus alunos¹³.

Em outro trabalho publicado, apresentamos resultados preliminares obtidos pela avaliação evolutiva, no período de oito anos, do Programa de Iniciação Científica do Curso de Medicina da Universidade Federal Fluminense (UFF)¹⁴.

O Programa de Iniciação Científica do Curso de Medicina da UFF foi implantado em 1995, com o objetivo de estimular a formação científica do estudante. Consiste o programa de uma série de disciplinas semestrais, de caráter optativo, oferecidas a estes alunos.

Os alunos que optaram por cursar as disciplinas receberam, num primeiro período, noções básicas de metodologia da pesquisa, bioestatística, ética em pesquisa com humanos, legislação na pesquisa com humanos e animais, comunicação do fato científico, pesquisa bibliográfica e leitura crítica de trabalhos científicos.

A seguir, elaboraram, sob orientação, um projeto de pesquisa, que executaram nos períodos subsequentes em que se mantiveram inscritos na disciplina.

O Programa de Iniciação Científica do Curso de Medicina da UFF, embora funcione sob a forma de disciplina não-obrigatória, vem conquistando gradualmente a adesão de alunos e docentes da instituição.

O presente trabalho objetivou coletar informações sobre o funcionamento do programa e submetê-las a uma análise crítica que possa orientar o desenvolvimento futuro da disciplina, assim como detectar aspectos

relevantes que tenham surgido com o desenvolver das atividades da disciplina no período de 10 anos.

Metodologia

Os dados relativos ao programa foram inicialmente registrados em questionários e posteriormente armazenados em banco de dados "Open Office".

O período em que os dados foram coletados incluiu desde o ano de 1995 (ano da implantação do programa) até 2004, no seu último semestre.

Os dados foram então analisados após a aplicação de cálculos estatísticos simples tais como: cálculo de médias aritméticas, percentuais e distribuições de freqüências; aplicação de testes estatísticos para comparação e associação de variáveis de interesse.

Os resultados foram expressos em gráficos e tabelas para posterior análise.

O projeto dessa pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina da UFF sob o nº 22/03. O trabalho foi apoiado pelo CNPq e pela FAPERJ, por meio de bolsas de iniciação científica.

Resultados

O gráfico 1 reflete a participação dos alunos no programa ao longo do tempo, comparando-se os semestres sucessivos nos anos pares de 1996 a 2004. Nos anos de 1996, 1998, 2000 e 2002 usamos números do primeiro semestre e no 2004, do segundo semestre. Usamos os dados do segundo semestre de

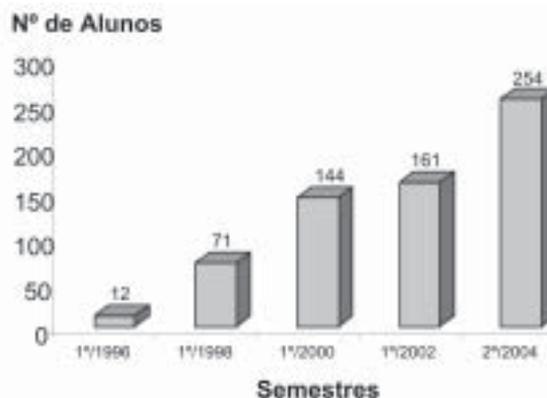


Gráfico 1 - Participação dos alunos ao longo do tempo no programa.

1. Professor Titular de Clínica Médica da UFF.

2. Professor Adjunto de Pneumologia da UFF.

3. Alunos do Curso Médico da UFF e bolsistas PIBIC/CNPQ.

4. Aluna do Curso Médico da UFF e bolsista FAPERJ.

5. Alunas da Disciplina de Iniciação Científica do Curso Médico da UFF.

Trabalho realizado no Departamento de Medicina Clínica da Faculdade de Medicina, Curso de Medicina da Universidade Federal Fluminense (UFF).

Endereço para correspondência: Gilberto Perez Cardoso. Hospital Universitário Antônio Pedro. Secretaria da Pós-Graduação em Ciências Médicas. Rua Marquês de Paraná, quarto andar do prédio anexo Centro 24030-215 Niterói RJ. Tel: (21) 2629-9381 / 2629-9369. E-mail: ccmgpc@vm.uff.br
Artigo recebido para publicação no dia 27/03/2005 e aceito no dia 19/05/2005, após revisão.

2004 porque são os mais atualizados de que dispomos. Como tais dados não diferem, substancialmente, dos registrados no primeiro semestre de 2004, não acreditamos que tal escolha vá se refletir em viés para o fim a que nos propusemos no presente estudo.

O gráfico 2 expressa a participação dos professores que aderiram ao Programa ao longo do tempo. Sendo uma disciplina optativa, os professores podem escolher participar do programa ou não, como docentes.

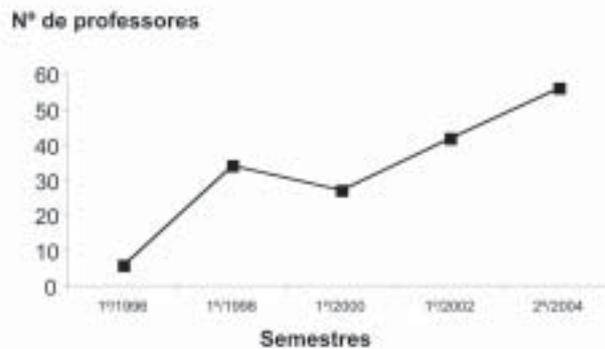


Gráfico 2 - Número total de professores participantes do programa.

O gráfico 3 mostra a participação dos professores como docentes do Programa, mas agora separados por área do conhecimento. Para tanto, consideramos cinco categorias, escolhidas arbitrariamente. Na categoria “cirúrgicos” incluímos todos os docentes cirurgiões (cirurgiões gerais, obstetras, ginecologistas, ortopedistas, oftalmologistas, etc); na “clínicos” encontram-se clínicos de adultos, docentes da área de Medicina Interna

(cardiologistas, pneumologistas, neurologistas, etc) e pediatras; na categoria “básicos” incluímos bioquímicos, biólogos, farmacologistas e todos os que pertencem aos departamentos de ciências básicas e que atuam no curso médico da universidade; no item “epidemiológicos” estão os docentes que atuam na área de Epidemiologia e Saúde Coletiva; por fim, classificamos no item “complementares” os professores pertencentes aos departamentos dedicados ao ensino de métodos complementares ao diagnóstico em Medicina como radiologistas, patologistas, ultrasonografistas e patologistas clínicos.

O gráfico 4 procura dar uma idéia da situação dos professores participantes do programa de iniciação científica nos anos de 2002 e de 2004, em relação ao total de professores dos referidos departamentos. Os departamentos foram agrupados, segundo a convenção adotada por nós, em “cirúrgicos”, “clínicos”, “básicos”, “epidemiológicos” e “complementares”. Esse conjunto de departamentos, em cada categoria convencionada, possui um número total de docentes e um número menor, daqueles que optaram por participar do programa. O gráfico exprime então esse percentual (número de docentes participantes / número total) e pretende dar idéia do percentual de participação dos docentes, em cada categoria, em 2002 e 2004.

Por último, nos gráficos 5 e 6, temos uma idéia do número de projetos desenvolvidos ao longo do tempo, em função do programa de iniciação científica, nas várias categorias que, por convenção, dividimos a participação dos docentes. Na divisão por “categoria”

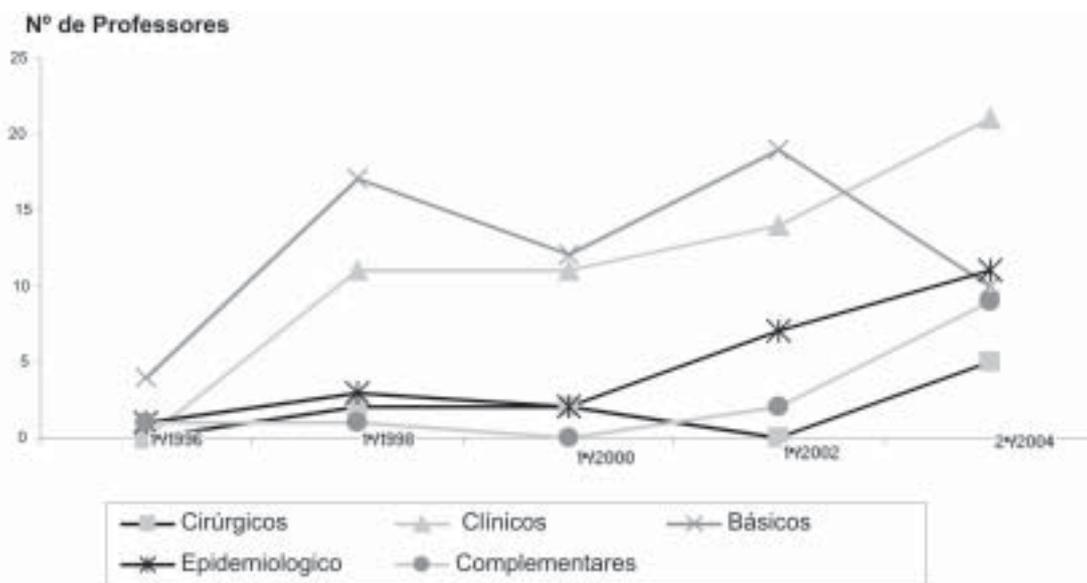


Gráfico 3 - Participação de professores por área de conhecimento ao longo do tempo.

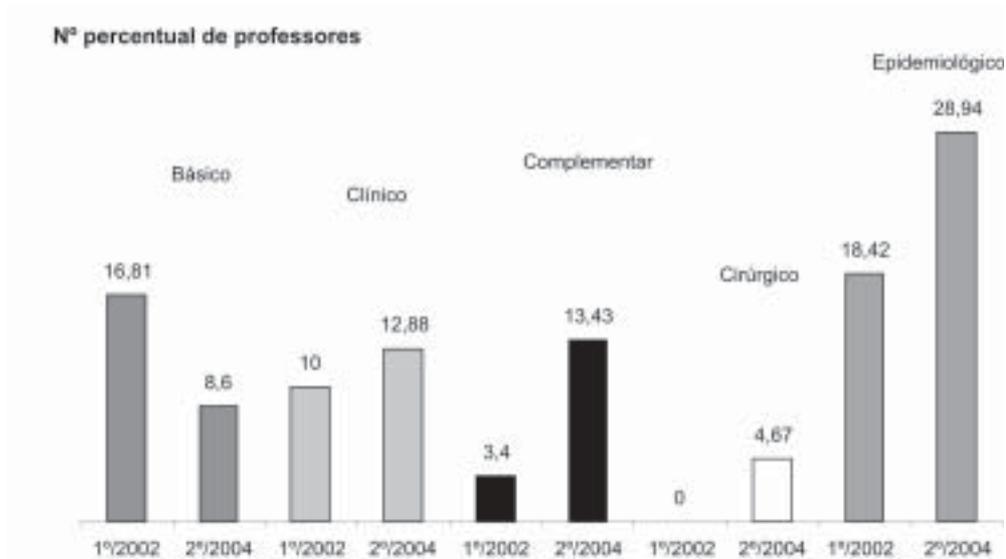


Gráfico 4 - Percentual de professores participantes nos departamentos da UFF.

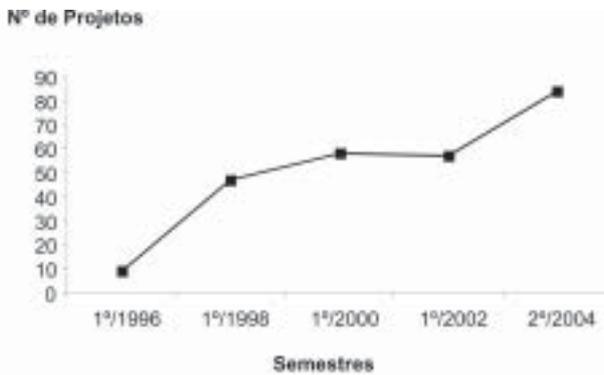


Gráfico 5 - Total de projetos ao longo do tempo.

dos projetos, não contamos com o número de projetos “complementares” pelo fato destes se enquadrarem em uma das outras quatro categorias.

Discussão

A análise do tipo que nos propusemos fazer no presente trabalho objetiva detectar aspectos relevantes evidenciados pela implantação e desenvolvimento do programa de iniciação científica e orientar, se for o caso, o desenvolvimento futuro do mesmo.

Quanto à participação dos alunos, a análise do gráfico 1 demonstra que ela vem sendo crescente, mesmo levando-se em conta tratar-se de uma disciplina optativa. Partindo de 12 alunos em 1996, tivemos a participação de 254 alunos em 2004. Um número 21 vezes maior e que corresponde aproximadamente a 45% do total de alunos matriculados na Faculdade de Medicina da UFF e elegíveis para cursar a disciplina. Esses dados nos fazem perceber que há interesse dos estudantes de Medicina por pesquisa científica e que

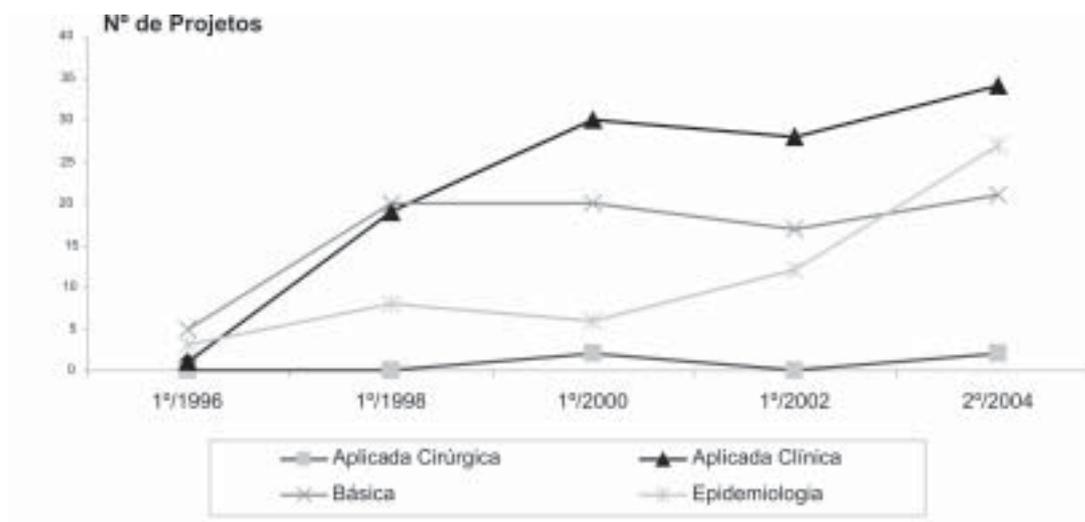


Gráfico 6 - Número de projetos por área de conhecimento ao longo do tempo.

provavelmente já detectaram a importância desta em sua atividade profissional no futuro. Entre o primeiro semestre de 2002 e o segundo de 2004 cresceu bastante a procura pelo Programa, talvez pela maior divulgação entre os próprios alunos.

Quanto aos docentes, o gráfico 2 mostra uma participação crescente dos mesmos. No início o programa contava com a participação de 5 docentes e hoje (2004) com 56, o que é um crescimento expressivo, de 11 vezes. Todavia, o universo de docentes com possibilidade teórica de participação no programa é maior; na atualidade, há cerca de 12% do total de professores que atuam no curso de Medicina envolvidos no programa de iniciação científica. Para uma área de nossa universidade onde se estima que mais de 50% dos professores possuem título de mestre ou doutor, a participação ainda é modesta. De qualquer maneira, o crescimento da participação dos docentes no programa entre 1996 e 2004 é alvissareiro, tendo em vista que muitos docentes envolvidos no Curso de Medicina desenvolvem atividades puramente assistenciais ou de ensino e poucos se envolvem em pesquisa científica. Nesses 10 anos, tal panorama parece estar se modificando, pelo menos na área médica de nossa universidade, como sugerem os dados que emergem de nossa pesquisa.

Quando analisamos, contudo, dados referentes a professores classificados nas categorias que convencionamos, alguns aspectos são curiosos. O gráfico 3 mostra uma crescente participação em pesquisa e iniciação científica dos professores da área “clínica”. Tem havido realmente em nossa universidade, nos últimos 10 anos, um maior interesse da área clínica por pesquisa. Os motivos ainda precisariam ser investigados, mas é possível que a melhor estruturação e expansão da pós-graduação nos últimos tempos alimente este aspecto, assim como a própria criação do programa de iniciação científica, possibilitando aos docentes a orientação de alunos em pesquisas contando como carga horária da disciplina. Antes da criação do programa, o tempo utilizado em pesquisa, tanto para aluno quanto para docente, não era caracterizado oficialmente como agora. Antes, os alunos que desenvolviam pesquisas, só o faziam através das bolsas concedidas pelo CNPq, através do programa PIBIC. Essas bolsas são em número limitado e os professores clínicos que concorriam a estas tinham desvantagem em relação a outras categorias. O gráfico mostra também uma ascensão e, curiosamente, uma queda, em 2004, da participação dos docentes da área “básica” no programa. Tal comportamento também precisaria ser explicado, mas muitos desses docentes

atuam não só no curso médico, mas também nos cursos de Biologia e Ciências Biológicas da universidade. Recentemente a UFF criou o curso de graduação em Biomedicina e muitos deles podem ter preferido ministrar disciplinas nesse outro curso. Também é marcante a ascensão da participação dos professores da área “epidemiológica”, um setor em que a pesquisa científica é atividade natural e a participação dos docentes em 1996 era inexpressiva. Em 2004, estimamos que cerca de um terço do departamento “epidemiológicos” participa do programa. Também foi expressivo o aumento de inserção dos docentes do departamento classificado como “complementar” no programa. O departamento de Patologia participa com a maior parte dos docentes dessa categoria, em que 13% dos docentes do total possível acham-se atuando no programa. Por fim, é interessante a ascensão, embora ainda bem modesta, da participação dos docentes da área “cirúrgica” no programa, registrada em 2004. Essa ascensão corresponde apenas ao total de 5 docentes de um possível teórico de 107, o que perfaz cerca de 4,6%. A área cirúrgica tradicionalmente não se envolve tanto em pesquisa e, na nossa universidade, tem uma expressiva participação em assistência e ensino. A modesta ascensão pode significar um interesse crescente no desenvolvimento de investigação científica, o que é altamente desejável.

Quanto ao percentual de professores participantes do programa, do total de cada departamento, consideradas as categorias em que classificamos os departamentos, comparando os dados de 2002 e 2004, notamos aspectos interessantes. Em todas as categorias, exceto na dos departamentos “básicos”, esse percentual aumentou, como mostra o gráfico 4. Na categoria “básicos”, o percentual diminuiu, por motivos que nos escapam, mas sobre os quais já especulamos anteriormente.

O gráfico 5 mostra expressivo aumento dos projetos de pesquisa entre 1996 e 2004 e o gráfico 6 exhibe a informação de que o número de projetos em curso vem aumentando em todas as categorias, mesmo na dos departamentos “básicos”, em que verificamos queda, ultimamente, na participação dos docentes. Uma possível explicação seria que esses docentes, em menor número, estejam desenvolvendo mais projetos com os alunos. No nosso Programa, o docente pode envolver três ou quatro alunos num mesmo projeto, mas também pode desenvolver projeto com somente um aluno. Será importante confirmar essa suposição numa pesquisa qualitativa posterior.

Concluindo, podemos afirmar que a implantação do Programa de Iniciação Científica do Curso de Medicina da Universidade Federal Fluminense (UFF)

contou com boa adesão de alunos e professores, vem possibilitando o engajamento de alunos e docentes em pesquisa científica e é provável que contribua para uma melhor formação médica. Muitas questões podem ser levantadas a partir desses dados, além das que já assinalamos: o aluno que se formou em Medicina e fez a disciplina está mais capacitado do que o que não a cursou? O Programa estimulou a produção científica dos docentes que nele se envolveram? Existiria algum perfil de alunos que se interessam mais por pesquisa científica? Para tentar responder a essas perguntas, estamos desenvolvendo investigações que já estão em fase de conclusão.

Agradecimentos

Os autores agradecem à professora Graça Helena do Canto Maia Teixeira, Coordenadora de Curso de Medicina da UFF, pela colaboração, a Maria das Neves Trigueiro de Andrade pelo auxílio técnico e a Renato Bergallo Bezerra Cardoso pela assistência técnica em informática na realização desse estudo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Springer JR, Baer LJ. Instruction in research-related topics in U.S. and Canadian Medical Schools. *J Med Educ* 1988;63:125-6.
2. Yamamoto LG. The role of research in medical education. *Hawaii Med J* 1999;58:25-6.
3. Galanti N. Investigación científica en clinica. *Rev Med Chile* 1993;121:321-4.
4. Reyes H. Reflexiones sobre la responsabilidad de las universidades en la formación científica de nuestros profesionales. *Rev Med Chile* 1995;123:773-6.
5. Lima-Gonçalves E. Pesquisa e ensino em educação médica. *Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo* 1995;50(6): 339-43.
6. Jacobs CD, Cross PC. The value of medical student research: the experience at Stanford University School of Medicine. *Med Educ* 1995;29:342-6.
7. Jennett P, Hunter K L: Teaching. *Proceeding of the Annual Conference on Research in Medical Education* 1988;27: 270-5.
8. Shine KI. Encouraging clinical research by physician scientists. *JAMA* 1998;280(16):1442-4.
9. Leighton F, Orrego H, Vargas L. Introducción práctica del estudiante de medicina a la investigación biomédica. *Educ Med Salud* 1981;15(3):219-1.
10. Montes GS. Da implantação de uma disciplina de iniciação científica ao currículo nuclear na graduação em medicina na USP. *Rev Bras Cardiol* 2000;2(2):70-7.
11. Fagundes-Pereyra WJ, Petroianu A. Interesse de estudantes de medicina por pesquisa científica. *Rev Bras Educ Med* 2000;24(2):9-13.
12. Dimitroff A, Davis WK. Content analysis of research in undergraduate medical education. *Acad Med* 1996;71(1):60-7.
13. Cardoso GP, Silva Junior CT, Martinho JMSG, Cyrillo RJT. Iniciação científica em Medicina: uma questão de interesse para todas as especialidades. *Pulmão RJ* 2004;13(1):8-12.
14. Cardoso GP, da Silva Junior CT, Netto ALCC, Touça AS, Brígido DC, Mattos ACMT, Pacheco AB. Visão geral de um programa de iniciação científica em medicina: experiência do curso de medicina da Universidade Federal Fluminense. *Pulmão RJ* 2004;13(3):174-81. ■

Unidades de pressão usadas em pneumologia, terapia intensiva e anestesia

Units of pressure used in pulmonary medicine, intensive care units and anesthesia

Helio Ribeiro de Siqueira¹, Alexandre Cury²,
Paulo Roberto Chauvet³, Artur Martins de Oliveira⁴,
Flavia Alvim Dutra de Freitas⁵, Luciano Marques Alves⁶,
Marcos Arbex⁷, Rogério Rufino⁸, Ricardo Marques Dias⁹

Pulmão RJ 2005; 14(2): 137-140

RESUMO

Existem mais de oito unidades de pressão, sendo seis de uso mais rotineiro em ambientes hospitalares: pascal (Pa), cmH₂O, mmHg, psi, kgf/cm² e bar. Esta diversidade dificulta o médico quando ele necessita converter unidades para interpretar um resultado. Nosso objetivo é focar a atenção do médico pneumologista, intensivista ou anestesista para as várias unidades de pressão, de uso comum em ambientes hospitalares, indicar modos de grafia destas unidades, propor métodos mnemônicos de conversão e demonstrar a importância do uso de apenas uma só unidade internacional de pressão, o pascal (Pa). O CONMETRO, órgão normalizador das unidades de medidas em uso no Brasil, determina e adota o uso do pascal (Pa) - unidade de pressão do Sistema Internacional de Unidades (SI) - e admite temporariamente o uso de outras unidades como atmosfera, bar e mmHg (Torr), embora não cite as unidades psi, kgf/cm² ou cmH₂O amplamente utilizadas em aparelhos hospitalares. Este Órgão legisla também sobre a grafia das unidades de pressão. As unidades de pressão podem ser convertidas com o uso de "regra de três" e o endereço da Internet: <http://www.webcalc.com.br> pode ser consultado para conversão rápida. Fato importante é que os aparelhos médicos pneumáticos são padronizados para serem conectados em sistema de pressão de 3,45kgf/cm², o que equivale a ~50psi ou 338kPa. Concluímos que o uso de múltiplas unidades de pressão traz para o médico diversas dificuldades de interpretação. A adoção do pascal (Pa) e seus múltiplos, como única unidade internacional de pressão vai unificar a linguagem médica. Esta adoção tem que ser gradativa considerando-se o grande número de aparelhos médicos em utilização. A única exceção será a permanência da unidade mmHg para medidas de pressão arterial.

Descritores: unidades de pressão, pascal (Pa), conversão de unidades de pressão.

ABSTRACT

In hospital, the medicine staff can have more than eight different units to measure pressure in daily practice. The six units more commonly used are pascal (Pa); cmH₂O, mmHg, psi, kgf/cm² and bar. This diversity brings shortcomings to the doctor in need of prompt conversion. The objective was support pulmologists, critical care physicians or anesthetists to analyze the different units of pressure, currently used in hospitals, to indicate type of units and to use mnemonic methods of conversion. The Brazilian National Agency (CONMETRO) determines that pascal (Pa) – the unit of pressure of the International System (IS) - must be used. Nevertheless, it is temporarily accepted the use of others units such as atmosphere, bar, Torr, and mmHg. This Agency also establishes how to write these units. It is important to note that the pneumatic medical devices are all standardized to be connected into a system with 3.45kgf/cm² of pressure, which is equivalent to 50psi or 340kPa (IS). These units can be easily converted and the site <http://www.webcalc.com.br> can be accessed for rapid conversion. In conclusion, the use of several units of pressure brings shortcomings for the doctor to interpret results. The adoption of pascal (Pa) and its multiples, as the only international unit of pressure, will unify the medical language. This adoption must be gradual considering the great number of medical devices still in use. The only exception will be the unit mmHg for measure arterial pressure.

Keywords: units of pressure; pascal (Pa); units of pressure conversion.

Introdução

Existem mais de oito unidades de pressão, sendo seis de uso rotineiro em ambientes hospitalares. Na maioria das vezes, o médico presta pouca atenção a estas unidades e se surpreende quando necessita interpretar valores em outras unidades, para entender melhor um texto em outra língua ou usar um novo aparelho importado. Em geral, livros e cursos de pneumologia, anestesia e terapia intensiva não abordam este tema, deixando lacuna importante na formação do especialista. A literatura médica especializada também deixa a desejar, quando se necessita consultar artigos sobre o assunto. Uma analogia com a unidade de comprimento - o metro - ajuda a compreender o problema. Quem, ao viajar de avião, já não ouviu o piloto falar que está voando a 20.000 pés? Se ele falasse em metros (unidade internacional) seria possível percebermos a altitude.

Objetivos

Enfocar a atenção do médico pneumologista, intensivista ou anestesista para as várias unidades de pressão, de uso comum em hospitais e as dificuldades que esta multiplicidade acarreta. Comentar sobre os modos corretos de grafia das unidades. Oferecer método matemático objetivo de conversão de unidades e métodos mnemônicos. Afirmar a necessidade da adoção gradual da unidade internacional de pressão, o pascal (Pa) - e seus múltiplos - do Sistema Internacional de Unidades (SI).

Pressão e unidades de pressão

Pressão é o quociente da força pela área da superfície na qual a força atua. Existem diversas unidades de pressão. Algumas muito usadas em ambientes hospitalares, outras estranhas como libra-força por pé quadrado (lbf/ft²), polegada de coluna de mercúrio (in Hg) ou pés de coluna d'água (ft H₂O). As seis unidades de pressão mais usadas em ambientes hospitalares são: pascal (Pa), cmH₂O, mmHg, psi, kgf/cm², bar.

O CONMETRO – Conselho Nacional de Metrologia Normalização e Quantidade Industrial – pela Resolução nº 12 de 12 de outubro de 1988 considera que: as unidades de medidas legais em nosso País são aquelas do Sistema Internacional de Unidades (SI), adotado pela Conferência Geral de Pesos e Medidas cuja adesão pelo Brasil foi formalizada através do Decreto Legislativo nº 57 de 27 de junho de 1953 e adota o Quadro Geral de Unidades de Medidas¹. O Quadro 1 mostra as definições das unidades newton e pascal (SI) copiadas deste Quadro. O Quadro 2 exhibe outras unidades de pressão, fora do SI, ainda em uso com o SI e admitidas temporariamente^{1,2}.

Quadro 1 - Unidades do Sistema Internacional (SI).

| Unidade | nome | símbolo | definição |
|--------------------|--------|------------------------|--|
| Unidade de força | newton | N | força que comunica à massa de 1 quilograma a aceleração de 1 metro por segundo, por segundo (s ²) |
| Unidade de pressão | pascal | Pa (N/m ²) | pressão exercida por uma força de 1 newton, uniformemente distribuída sobre uma superfície plana de 1 metro quadrado de área, perpendicular à direção da força |

Quadro 2 - Unidades fora do Sistema Internacional, admitidas temporariamente.

| Unidade | nome | símbolo | valor em unidades SI |
|---------|-----------------------|-------------------|---|
| Força | quilograma-força | kgf | 1 kgf = 9,806 N |
| Pressão | atmosfera | atm | 1 atm = 101 325 Pa |
| | bar | bar | 1 bar = 100 kPa = 1000 hPa = 10 ⁵ Pa |
| | torr | Torr ¹ | 1 Torr = 133,322 Pa |
| | milímetro de mercúrio | mmHg | 1 mmHg = 133,322 Pa |

¹Torr (de Torriceli) = mmHg. kPa = quilopascal. hPa = hectopascal
 1 atm = 101325 Pa = 1,01325 bar = 1,03329 kgf/cm² = 14,6969 psi = 1033,29 cmH₂O = 760 mmHg

Notas: As unidades cmH₂O, kgf/cm² e psi (unidade anglo-saxônica que significa pounds/square inch ou libra-força por polegada quadrada – lbf/pol²) não são mencionadas pelo CONMETRO, mas são muito empregadas em medicina.

O INMETRO - Instituto Nacional de Metrologia Normalização e Quantidade Industrial é o órgão executivo e gestor das normas do SI².

1. Médico e Professor Assistente da Disciplina de Pneumologia do HU Pedro Ernesto (HUPE) e FCM – UERJ.
 2. Chefe do Serviço de Anestesia do Hospital Municipal de Itaguaí. Prof. Assistente das Disciplinas de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Valença, RJ.
 3. Médico Associado da Disciplina de Pneumologia, HUPE, Médico Intensivista do H G Bonsucesso.
 4. Médico Intensivista do H. dos Servidores do Estado, RJ.
 5. Iniciação Científica em Biologia, IBRAG – UERJ.
 6. Mestre em Ciências IBRAG - UERJ, Engenheiro Químico.
 7. Médico da Disciplina de Clínica Médica da Escola Paulista de Medicina, UNIFESP, Doutor em Pneumologia pela UNIFESP.
 8. Médico e Professor da Disciplina de Pneumologia do HU Pedro Ernesto (HUPE) e FCM - UERJ, Doutor em Pneumologia pela UFRJ.
 9. Professor Titular da Disciplina de Pneumologia e Tisiologia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO, Doutor em Pneumologia pela Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP.
- Local de realização do trabalho: Hospital Universitário Pedro Ernesto.

Endereço para correspondência: Hospital Universitário Pedro Ernesto. Segundo andar – Pneumologia. Av. 28 de Setembro, 77 Vila Isabel 20551-030 Rio de Janeiro - RJ. E-mail: drhelio@infolink.com.br

Artigo recebido para publicação no dia 21/03/2005 e aceito no dia 17/06/2005, após revisão.

Considerações

(1) As medidas e unidades de pressão são de uso cotidiano, mas poucas pessoas percebem que, ao mandar encher os pneus de seu carro e ordenar “28 e 30”, estas unidades são em psi, sigla que a maioria das pessoas desconhece, embora haja a possibilidade de se usar kgf/cm^2 nos calibradores mais antigos. Nos calibradores automáticos digitais modernos podem-se escolher as unidades psi ou bar, com um único toque de botão. Mas que aconteceria se os pneus fossem cheios com 28 e 30 bar?

(2) A medida de pressão arterial em mmHg é de uso internacional e reconhecida pelo INMETRO². Popularmente a pressão arterial é citada em cmHg, como 12X8 ou 20X12 e se o médico comunica ao paciente uma pressão de 120X80 mmHg isto pode lhe causar um susto! Em ambiente médico-hospitalar, o valor da pressão arterial deve ser sempre referido em mmHg.

(3) Usa-se a unidade cmH_2O em fisiologia e fisiopatologia respiratória³, em terapia intensiva⁴ e anestesia⁵. A pressão positiva expiratória final (PEEP) e as pressões em vias respiratórias são referidas em cmH_2O ⁶. Na era pré-transdutor e computador, mensuravam-se facilmente, por meio de “coluna de água” à beira do leito, a pressão venosa central (PVC) - atualmente pressão de átrio direito (PAD) - e a pressão intracraniana (PIC), o que tornou comum o uso desta unidade. Com o uso mais freqüente de transdutores atualmente estas pressões são medidas em mmHg⁷.

(4) Os livros de fisiologia e fisiopatologia respiratória ainda se referem à pressão atmosférica, ao nível do mar, como 760 mmHg⁸ e as pressões parciais dos gases no ar, no pulmão e no sangue também em mmHg⁹⁻¹¹. Mas o livro Bioquímica Médica de Baynes J, editado em Glasgow, UK¹² já exhibe a pressão parcial dos gases no sangue em kPa. Em alguns países, os resultados de gasometria arterial são em kPa.

(5) Há pouco nos referimos à pressão atmosférica em mmHg. Nossos serviços de meteorologia, quando consultados, nos informam o valor em milibar ou hectopascal (hPa)^{13,14} – os valores são iguais. Barômetros antigos exibem escalas em mmHg e em milibar. Atualmente a escala dos barômetros náuticos à venda é em hPa, podendo ou não existir uma segunda escala em outra unidade. Parte da escala de conversão de unidades, mostrada logo abaixo do Quadro 2, nos indica que:

101325 Pa = 101,325 kPa = 1013,25 hPa = 1,01325 bar = 1013,25 mbar = 1033,29 cmH_2O , ou seja, 1,013 hPa = 1,013 mbar = 1,033 cmH_2O

A pressão em hectopascal (SI) é exatamente igual à pressão em milibar e, para valores de amplitude de fisiologia respiratória, é inexpressiva a diferença para cmH_2O . Uma pressão de pico de vias respiratórias de 40 cmH_2O corresponde a 39,2 hPa, o que não modifica o raciocínio clínico. Logo, torna-se fácil para anestesiologistas, intensivistas e pneumologistas adotar a unidade hectopascal (SI) ao invés de cmH_2O ¹⁵.

(6) Manômetros antigos de válvulas redutoras de cilindros de gases medicinais, de linhas de oxigênio ou de ar comprimido apresentam escala em kgf/cm^2 . Válvulas redutoras importadas antigas têm escalas em psi.

Os aparelhos médicos pneumáticos têm pressão padronizada de ligação à linha de pressão positiva¹⁶. Esta observação é importante e pouco conhecida.

A pressão padronizada de funcionamento dos aparelhos médicos pneumáticos é de 3,45 kgf/cm^2 (~ 3,5 kgf/cm^2)

3,5 kgf/cm^2 ~ 340 kPa ~ 50 psi

(8) O CONMETRO padroniza a grafia das unidades de vazão (fluxo) e de pressão: escreve-se l/min, mas como pode haver confusão com o algarismo um, permite-se escrever L/min. O valor numérico pode ser escrito junto ou separado da unidade, assim pode-se grafar 10mmHg, sem espaço entre o valor numérico e a unidade ou 10 mmHg, com espaço, mas deve-se manter a mesma uniformidade no texto. As unidades são escritas com letras minúsculas, como atm, bar, kgf/cm^2 , ou cmH_2O , mmHg (elemento químico). As unidades que derivam de nomes próprios escrevem-se com letras maiúsculas: Pa (Pascal - nome próprio), V (Volt - nome próprio), A (Ampère - nome próprio), W (Watt - nome próprio). Escreve-se a unidade, por extenso, com letra minúscula mesmo se for nome próprio: cinco pascais, 10 volts ou dois watts. A exceção é a temperatura em graus Celsius, como 10°C ou 10° Celsius – com letra maiúscula (unidade impropriamente designada como grau centígrado). Esta mesma regra também se aplica a graus Fahrenheit – 12°F ou 12° Fahrenheit. Desta forma não se pode escrever “kiloPascal”. O certo é quilopascal (kPa).

Conversão de Unidades de Pressão^{17,18}:

$10 \text{ cmH}_2\text{O} = 0,98 \text{ kPa} = 9,8 \text{ hPa} = 9,8 \text{ mbar} = 0,01 \text{ kgf/cm}^2 = 0,142 \text{ psi} = 7,35 \text{ mmHg}$.

Para transformar os valores das unidades use “regra de três”.

Regras mnemônicas

$10 \text{ cmH}_2\text{O} \sim 10 \text{ hPa} \sim 10 \text{ mbar} \sim 1 \text{ kPa} \sim 0,01 \text{ kgf/cm}^2$
 $1 \text{ mmHg} = 1,36 \text{ cmH}_2\text{O}$

Programa para conversão de pressões na Internet:
www.webcalc.com.br

Conclusões

O uso de múltiplas unidades de pressão traz, para o médico, dificuldades na interpretação dos fenômenos biológicos, no uso de aparelhos importados ou na leitura de artigos de nacionalidades diferentes. Este é um problema mundial e a maioria das nações é signatária do Sistema Internacional de Unidades (SI), adotado pela Conferência Geral de Pesos e Medidas que padroniza, em âmbito internacional, o pascal (Pa) como unidade de pressão. A adoção desta unidade pela comunidade científica tem que ser lenta e gradual, considerando-se o enorme número de aparelhos em uso, mentes, costumes e nacionalidades. O médico que começar a prestar a atenção nas unidades das escalas dos manômetros, passará a notar que os aparelhos mais novos já exibem uma escala em quilopascal (kPa) e outra em kgf/cm² ou psi (Figura 1 A e B) e que determinados respiradores já mostram a pressão de vias respiratórias em duas escalas, cmH₂O e kPa. Desta forma a adesão a uma única unidade internacional de pressão vai se fazendo lenta e gradualmente.

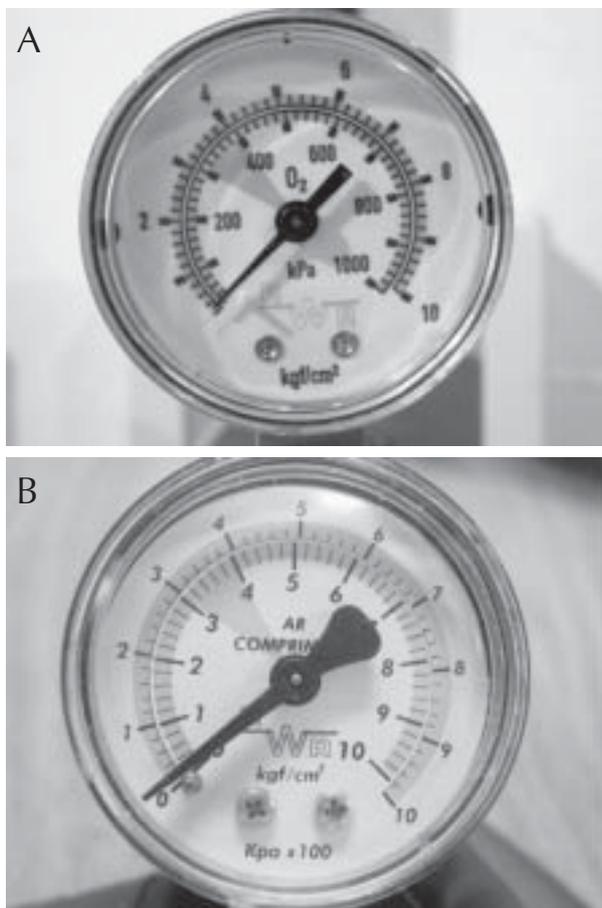


Figura 1 - Manômetros redutores de pressão respectivamente para as linhas de O₂ (A) e ar medicinal (B). Os limites de pressão de trabalho estão indicados. Pode-se notar a quase correspondência entre 3 e 4 kgf/cm² e 300 e 400 kPa (SI).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Conselho Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial – CONMETRO. Resolução CONMETRO 12/1988 - Adoção do quadro geral de unidades de medida e emprego de unidades fora do Sistema Internacional de Unidades - S.I.
2. INMETRO. Unidades legais de medida. Sistema internacional de unidades. [Acesso 2004 Out 21]. Disponível em: URL: <http://www.inmetro.gov.br/consumidor/unidlegaismed.asp>
3. Souza RB. Pressões expiratórias estáticas máximas. In: Diretrizes para testes de função pulmonar. J Pneumol 2002;28(Supl 3):S155-65.
4. Kalichsztein M, Vianna A. Princípios básicos da ventilação mecânica. In: Aidé M, Cardoso AP, Rufino R, David F, Carvalho SRS, Lucas VS, Zamboni MM. Pneumologia. Aspectos práticos e atuais. Rio de Janeiro: Revinter; 2001. p. 271-86.
5. Morgan, E.G. Júnior. Equipamento anestésico e monitores. In: Anestesiologia clínica. Rio de Janeiro: Revinter; 2003. p. 13-7.
6. Pilbeam S.P. Basic Terms and concepts of mechanical ventilation. In: Pilbeam S.P. Mechanical ventilation. 3th ed. Baltimore: Mosby; 1998. p. 28.
7. Caricato A, Conti G, Corte FD, Mansino A, et al. Effects of PEEP on the intracranial system of patients with head injury and subarachnoid hemorrhage: the role of respiratory system compliance. J Trauma 2005;58:571-6.
8. Sibberson R. Practical math for respiratory care. Baltimore: Mosby; 1996. p. 112-26.
9. Viegas CAA. Gasometria arterial. In: Diretrizes para testes de função pulmonar. J Pneumol 2002;28(Supl 3):S233-8.
10. Siqueira HR, Chauvet PR. Gasometria arterial e equilíbrio ácido-base. In: Silveira IC. O pulmão na prática médica. 4a ed. Rio de Janeiro: Publicações Médicas; 2000. p. 177-86.
11. Siqueira HR. Hipoxemia, Cianose e Hipercapnia. In: Silveira IC. O pulmão na prática médica. 4a ed. Rio de Janeiro: Publicações Médicas; 2000. p. 113-26.
12. Baynes J. Bioquímica médica, Glasgow, UK, 2000. Tradução. São Paulo: Manole; 2000. p. 282.
13. Cidade do Rio de Janeiro, RJ. Pressão Atmosférica hPa. [Acesso 2005 Jan 03]. Disponível em: URL: <http://www.portaisdascidades.com.br>
14. Climatempo. [Acesso 2005 Fev 17]. Disponível em: URL: <http://www4.climatempo.com.br/climatempo/aeroportos.php>
15. Siqueira HR, Freitas FAD, Oliveira AM, Alves LM, Rufino R, Chauvet PR, Cury A. Unidades de pressão usadas em pneumologia, terapia intensiva e anestesia. J Pneumol 2004;30(S3):S150-1.
16. Manica J. O aparelho de anestesia. In: Anestesiologia princípios e técnicas. São Paulo: Artes Médicas; 1996. p.105-16.
17. Unidades de medidas. Unidades de pressão atmosférica. Power Point. [Acesso 2004 Dez 12]. Disponível em: URL: http://www.cefetsc.edu.br/meteorologia/biblioteca_virtual/modulo1/obm/aula_obm_1.ppt
18. Web Calc - Conversões de unidades de pressão. Pressão e outras unidades. [Acesso 2004 Out 20]. Disponível em: URL: <http://www.webcalc.com.br/conversoes/pressao.html> ■

Teste de broncoprovocação com metacolina

Methacholine Bronchoprovocation Test

Sonia R. S. Carvalho¹, Ricardo M. Dias²

RESUMO

Pulmão RJ 2005; 14(2): 141-44

Os testes de broncoprovocação têm como finalidade a demonstração da presença de resposta brônquica (broncoconstrição) a vários estímulos. Descrevemos a técnica do volume corrente com metacolina e com débito de fluxo constante, com concentrações crescentes e sucessivas de metacolina, de 0,125 a 16mg/ml com determinação subsequente do VEF₁ decorridos 30 e 90 segundos após cada etapa. O exame é interrompido quando há queda maior ou igual a 20% do VEF₁ ou após atingirmos a última concentração. Os valores são expressos como a concentração de metacolina necessária para causar uma queda do VEF₁ (CP20).

Descritores: testes de broncoprovocação, hiperreatividade brônquica, metacolina.

ABSTRACT

The bronchoprovocation tests are useful to demonstrate bronchial reactivity (bronchoconstriction) to various stimuli. We use the tidal breathing method with standardizes output for nebulizers. We administered increasing and successively concentrations of methacholine beginning with 0,125 to 16 mg/ml. The responses are measured by changes in FEV₁ or the final concentration is reached. The results are expressed as the concentration of methacholine causing 20% fall in FEV₁.

Keywords: bronchoprovocation test, Airway hiperreactivity, methacholine.

Introdução

A hiperreatividade brônquica é definida como aumento do tônus brônquico, com conseqüente estreitamento de sua luz, decorrente de um estímulo que pode ser demonstrado, em laboratório, por meio dos testes de broncoprovocação.

Os estudos com testes de broncoprovocação foram iniciados no início do século XX e após padronizações em meados dos anos 60 do século passado tornou-se um método auxiliar no diagnóstico da asma¹.

Os testes de broncoprovocação têm como finalidade a demonstração da presença de resposta brônquica (broncoconstrição) a vários estímulos. A estimulação pode ser feita com agentes específicos, como alérgenos, ou inespecíficos como a metacolina, a histamina, o carbacol e o exercício, que podem desencadear broncoconstrição e sintomatologia em praticamente todos os indivíduos que têm hiperreatividade brônquica.

1. Prof. Assistente da Disciplina de Pneumologia, Departamento de Medicina Especializada da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO.

2. Prof. Titular da Disciplina de Pneumologia, Departamento de Medicina Especializada da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO. Trabalho realizado pela Disciplina de Pneumologia, Departamento de Medicina Especializada da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO.

Endereço para correspondência: Sonia R S Carvalho. Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, DEMESP, Pneumologia. Rua Mariz e Barros, 775 20270-004 Tijuca Rio de Janeiro - RJ. Tel: (21) 2568-9760 – ramal 304. E-mail: csvmarlin@ig.com.br

Artigo recebido para publicação no dia 27/05/2005 e aceito no dia 29/06/2005, após revisão.

Indicações e contra indicações

A asma brônquica é o modelo de doença em que os testes de broncoprovocação podem ser utilizados, pois a maioria dos asmáticos tem hiperreatividade brônquica e, portanto, responderão de forma exacerbada a determinados estímulos que não afetam indivíduos normais. Outras doenças como a rinite e a bronquite crônica também podem cursar com a presença de hiperreatividade brônquica. No entanto, sintomas asmatiformes podem surgir em outras doenças como, por exemplo, na silicose e na sarcoidose, embora o componente de hiperreatividade brônquica não esteja suficientemente esclarecido nestas condições.

Portanto, os testes de broncoprovocação estão indicados no diagnóstico, na avaliação da terapêutica da asma e na elucidação de sintomas como tosse crônica e dispnéia, dentre outros¹.

Com relação as contra-indicações, podemos citar as absolutas e as relativas, conforme seguem¹:

Contra-indicações absolutas

- Obstrução grave de vias aéreas ($VEF_1 < 1,0$ L ou $< 50\%$ do predito em adultos);
- Infarto agudo do miocárdio recente (< 3 meses);
- Acidente vascular cerebral recente;
- Presença de aneurisma cerebral ou de aorta;
- Incapacidade de entendimento dos procedimentos e das conseqüências do teste de broncoprovocação.

Contra-indicações relativas

- Obstrução de vias aéreas induzida pela espirometria;
- Obstrução moderada de vias aéreas ($VEF_1 < 1,5$ L ou $< 60\%$ do predito);
- Infecção recente de vias aéreas superiores ou inferiores;
- Durante períodos de exacerbação da asma;
- Hipertensão arterial;
- Gravidez;
- Epilepsia.

Teste de broncoprovocação

Como agente farmacológico, utilizamos a metacolina que é um agonista muscarínico sintético mais estável que a acetilcolina e que não é degradada pela colinesterase². Empregamos a metacolina, adquirida da Sigma Aldrich Corporation (com número de catálogo A2251), sob a forma de pó cristalino branco. Ela possui alto poder higroscópico e há necessidade de dessecar cuidadosamente a substância para que as preparações das soluções baseada no seu peso seja realizada de maneira adequada e não comprometam os resultados de sua utilização nos testes

de broncoprovocação³. A contaminação bacteriana degrada rapidamente as soluções de metacolina⁴, portanto, é indicada a utilização de alíquotas individuais para cada concentração de metacolina.

A alíquotagem das soluções é usualmente realizada nas seguintes concentrações: 0,25; 0,5; 1; 2; 4; 8; 16 e 32 mg/ml de metacolina, em ampolas de 1,5ml sendo adicionado, minutos antes do teste de broncoprovocação, 1,5 ml de solução salina, obtendo-se, assim, concentrações de 0,125 a 16 mg/ml.

Para garantir a estabilidade das soluções, estas deverão ser estocadas por até 4 meses a uma temperatura de $-4^{\circ}C$. Trinta minutos antes da realização do teste, as ampolas são retiradas do freezer e colocadas em temperatura ambiente.

Utilizamos o método do volume corrente no qual o paciente inala as soluções para broncoprovocação em nível de volume corrente e com débito constante. O material necessário consiste em um compressor de ar com pressão máxima de 30 a 45 p.s.i.g. (DeVilbiss 5650D), fluxo de ar de 6 a 8 L/min e nebulímetros com débito de fluxo de 0,13 mL/min (DeVilbiss 646). Neste protocolo é determinado o valor do VEF_1 após inalações de concentrações crescentes de metacolina ou histamina¹, conforme pode-se observar na figura 1.

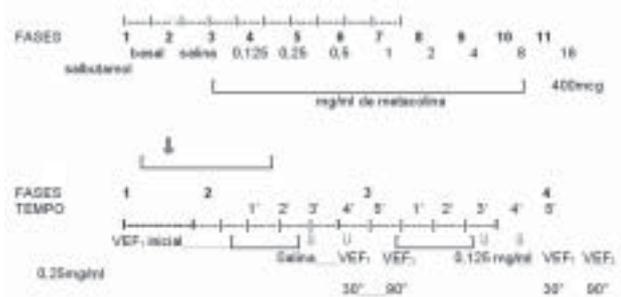


Figura 1 – Esquema das fases do teste de broncoprovocação.

Em todas as fases do protocolo, a determinação do VEF_1 é feita através da técnica de obtenção das curvas de CVF, onde o paciente é orientado a realizar uma manobra de inspiração máxima seguida de uma expiração rápida e sustentada. Durante as manobras descritas, o paciente fica na posição sentada utilizando clipe nasal e peça bucal, realizando incursões respiratórias em volume corrente até o comando para realizar o esforço máximo inspiratório e expiratório. São utilizados os critérios preconizados pela ATS para a rejeição das curvas de CVF⁵.

Na fase 01 do protocolo, é escolhido o maior valor de VEF_1 dentre as curvas aceitáveis, para determinarmos o valor inicial do paciente. Nas fases subseqüentes,

escolhe-se também o maior valor do $VEF_{1,}$ contudo, no caso de piora progressiva do $VEF_{1,}$ deve ser aceita a de menor valor, correspondente ao maior nível de broncoconstrição.

Na fase 02, o paciente nebuliza 3ml de solução salina e a partir da fase 03, o paciente é exposto a nebulizações sucessivas de metacolina, em concentrações crescentes e duplicadas, iniciando com a concentração de 0,125mg/ml de metacolina ou histamina até 16mg/ml, perfazendo um total de 8 concentrações diferentes.

O tempo das nebulizações é de 2 minutos. Após cada nebulização, o valor do $VEF_{1,}$ é determinado aos 30 e 90 segundos. O intervalo entre as fases é de 5 minutos.

Para reduzir o número de etapas, e assim o tempo total de exame e o número de manobras de CVF, pode-se utilizar protocolos encurtados. Nestes, a dose inicial varia em função da sintomatologia e do padrão de uso da medicação, corticóide e/ou broncodilatador. Assim pode-se iniciar com concentrações de 0,25 à 1,0 mg/ml⁶.

O teste é encerrado quando houver queda igual ou maior que 20% do $VEF_{1,}$ ou após atingirmos a concentração de 16mg/ml de metacolina (fase 10). Os valores são expressos como a concentração de metacolina necessária para causar uma queda de 20% no $VEF_{1,}$ denominada de CP20.

Após o encerramento do teste de broncoprovocação é realizada a prova broncodilatadora, com 4 jatos de 100mcg de salbutamol, com aerocâmara, e verifica-se a resposta após 20 minutos da inalação. Os critérios para a resposta broncodilatadora positiva são, para o e CVF, variação maior ou igual a 200ml e 12% do valor inicial⁷. A SBPT, através das Diretrizes para Testes de Função Pulmonar⁸, recomenda que a variação em valor absoluto da CVF seja de 350ml e de 200ml e 7% do previsto para o $VEF_{1,}$.

Cálculo do CP20

A CP20 é calculada no método do volume corrente utilizando a equação abaixo. Os valores são expressos em mg/ml. Um teste de broncoprovocação é considerado positivo quando ocorre uma

queda de 20% do $VEF_{1,}$ após a inalação de uma determinada concentração ou dose de metacolina ou histamina, esta designada concentração provocativa. O valor da CP20 é obtido através de interpolação de valores entre as duas últimas fases do teste, conforme a fórmula⁷:

$$CP20 \text{ ou } PD20 = \frac{\text{Antilog} \{ \log C_1 + (\log C_2 - \log C_1) (20 - R_1) \}}{(R_2 - R_1)}$$

Onde:

C_1 = penúltima concentração ou dose utilizada

C_2 = última concentração ou dose utilizada

R_1 = % de queda do $VEF_{1,}$ após C_1

R_2 = % de queda do $VEF_{1,}$ após C_2

Interpretação dos resultados

A figura 2 mostra um exemplo de teste de broncoprovocação em indivíduo com asma realizado pelo método do volume corrente. Neste exemplo, observamos queda de 20% no $VEF_{1,}$ (CP20) na concentração de 1,161mg/ml de metacolina.

A hiperreatividade deve ser interpretada pelos valores da CP20, de acordo com a classificação abaixo⁷:

- Hiperreatividade limítrofe - de 4 a 16 mg/ml
- Hiperreatividade leve - entre 2 e 4 mg/ml
- Hiperreatividade moderada/acentuada - menor que 2 mg/ml

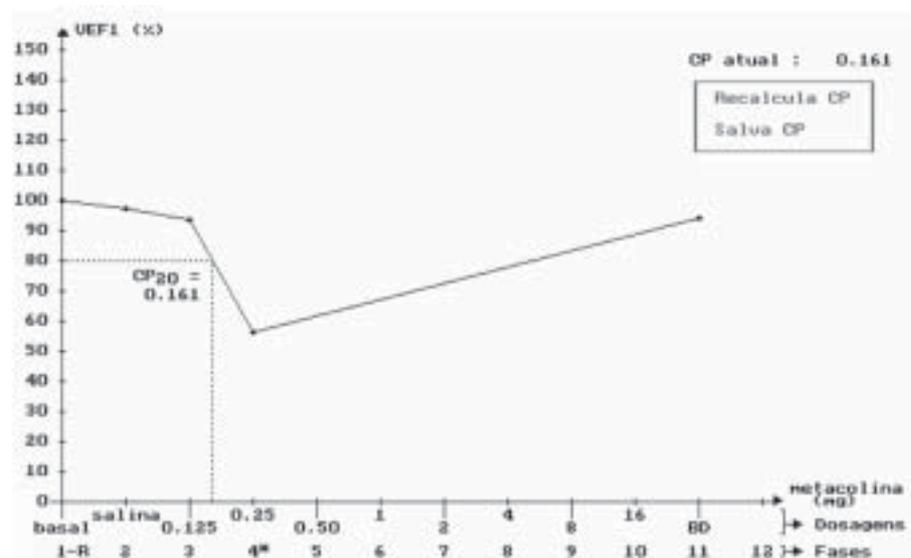


Figura 2 - Exemplo de um gráfico do teste de broncoprovocação com metacolina a volume corrente em um caso de asma.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. European Respiratory Society - ERS. Airway responsiveness: standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. *Eur Respir J* 1993;6(Suppl 6):53-83.
 2. Orehek J, Gaynard P. Les tests de provocation bronchique non-spécifiques dans l'asthme. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1976;12:565-98.
 3. Alberts WM, Ferguson PR, Ramsdell JW. Preparation and handling of methacholine chloride solutions: effect of hygroscopic properties of methacholine. *Am Rev Respir Dis* 1983;127:350-1.
 4. Pratter MR, Woodman TF, Irwin RS, Johnson B. Stability of stored methacholine chloride solutions – clinically useful information. *Am Rev Respir Dis* 1982;126:717-19.
 5. American Thoracic Society. Standardization of spirometry - update 1994. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1107-36.
 6. Azevedo K, Dias RM. Teste de provocação brônquica: comparação de um protocolo encurtado recomendado pela European Respiratory Society com um protocolo padronizado. *Pulmão RJ* 2002;11(2):57-63.
 7. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes para testes de função pulmonar. *J Pneumol* 2002;28(supl. 3):101-15.
 8. Dias RM, Chauvet PR, Siqueira HR, Rufino R. Testes de função respiratória. São Paulo: Atheneu; 2000. ■
-

Asma: um grande *chat* celular (cujo conteúdo ainda não conseguimos entender totalmente)

Asthma: a great cellular chat (but we don't get all of it)

Hisbello S. Campos¹

RESUMO

Pulmão RJ 2005; 14(2): 145-157

A asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas na qual fatores genéticos e ambientais interagem levando à alteração da estrutura e do funcionamento do trato respiratório. Ela não pode ser vista como uma doença puramente alérgica. Embora seja sabido que a atopia e a polarização da resposta imune mediada por linfócitos T no sentido T_H2 , juntamente com o processo de remodelamento, são importantes na sua patogenia, isso é apenas parte da história. Outros mecanismos, ainda não esclarecidos, estão envolvidos e são fundamentais. Os diferentes fenótipos da asma são o resultado da integração entre fatores genéticos e ambientais, que leva à interação entre mecanismos inflamatórios e estrutura alterada da via aérea através do epitélio e da camada mesenquimal subjacente, envolvendo citocinas, mediadores, fatores de crescimento e mecanismos de reparo. Quando esses imbricados mecanismos forem elucidados, possivelmente novos alvos terapêuticos na asma crônica serão identificados.

Descritores: patogenia da asma, imunologia da asma.

ABSTRACT

Asthma is a chronic inflammatory disorder of the airways in which genetic and environmental factors interact leading to altered structure and behavior of the respiratory tract. Asthma can't be seen as a purely atopic disorder. Although it is well known that atopy and polarization of the airway T-cell response toward a T_H2 -phenotype, together with remodeling events, are important in its pathogenesis, they are just part of the story. Many other mechanisms, not yet clarified, have important roles. The different phenotypes of asthma are just the result of an interplay of genetic and environmental factors, which causes interaction between inflammatory mechanisms and altered airway structure through the epithelium and underlying mesenchyme, and involves cytokines, mediators, growth factors and altered repairing mechanisms. By the time these mechanisms are elucidated, possibly novel therapeutic targets for chronic asthma will be identified.

Keywords: asthma pathogenesis, polarization of the airway T-cell response.

Glossário de siglas:

| | |
|---|--|
| EGF - fator de crescimento epidérmico | MCP-1 - proteína quimiotática de monócito-1 |
| FGF - fator de crescimento do fibroblasto | MIP-1 α - proteína inflamatória de macrófago - α |
| GC - glicocorticosteroide | PDGF - fator de crescimento derivado de plaquetas |
| G-CSF - fator estimulador de colônias de granulócitos | RANTES - regulado pela ativação, expresso e secretado por linfócitos T ("Regulated on Activation, Normal T Expressed and Secreted") |
| GM-CSF - fator estimulador de colônias de granulócito | SCF - fator de célula-tronco |
| HRB - hiper-responsividade brônquica | STAT6 - transdutor de sinal e ativador da transcrição 6 (Signal transducer and activator of transcription 6) |
| IFN- α - interferon-alfa | TGF- β - fator transformador de crescimento beta |
| IFN- β - interferon-beta | TNF α - fator de necrose tumoral- α |
| IFN- γ - interferon-gama | TNF β - fator de necrose tumoral- β |
| IGF - fator de crescimento insulina-likeIL - interleucina | |
| M-CSF - fator estimulador de colônias de macrófagos | |

1. Médico do Centro de Referência Prof. Helio Fraga, MS.
Local de realização: Centro de Referência Prof. Helio Fraga, MS.

Endereço para correspondência: Rua do Catete, 311/708 Catete 22220-001 Rio de Janeiro - RJ. E-mail: hisbello@globocom
Artigo recebido para publicação no dia 27/01/2005 e aceito no dia 11/05/2005, após revisão.

Introdução

Fatores genéticos e ambientais são importantes na definição da asma. Até pouco tempo atrás, acreditava-se que fumaça de tabaco, poluição aérea e aeroalérgenos, dentre outros, ao interagirem com “genes da asma”, não só provocavam sintomas da doença em asmáticos como também eram causa dela¹. Se isso fosse verdade, a identificação desses fatores seria crucial para o desenvolvimento de estratégias de prevenção que seriam aplicadas no início da vida visando à prevenção da doença. No entanto, esse conceito vem sendo contestado por experimentos recentes. Por exemplo, a hipótese de que o grau de exposição a aeroalérgenos (ácaros) no início da vida determinaria o risco de asma foi derrubada por estudo feito em domicílios de recém-natos que não mostrou associação entre concentrações de ácaros e subsequente aparecimento de sintomas asmáticos até os primeiros anos escolares². Mais ainda, enquanto um estudo revelou que a prevalência de asma em locais onde ácaros são infreqüentes não é menor do que em áreas com grandes infestações³, outros indicaram que a exposição a alérgenos de gato⁴ e de cachorro⁵ estariam associados com menor risco subsequente de asma. Vistos conjuntamente, esses estudos não apóiam a idéia de que a redução na exposição aos aeroalérgenos levaria a menor risco da doença. Ao mesmo tempo, há indícios de que a exposição a produtos microbianos, tanto pela via inalatória⁶ como oral-fecal⁷, no início da vida estaria associada a menor risco de asma. Acredita-se que a exposição microbiana precoce module o desenvolvimento de respostas imunes que não envolvem a predominância do linfócito T_H2, característica da asma persistente⁸.

A questão importante não é apenas o que provoca as alterações características da asma no trato respiratório, mas também quando elas ocorrem. Aparentemente, o pulmão de um asmático é diferente; tanto as células constitutivas como as funcionais são distintas daquelas dos não-asmáticos. Certamente, essa diferença é resultado da predisposição genética, podendo haver participação da estimulação ambiental. É possível que a interação entre os fatores genéticos e ambientais ocorra ainda na fase intra-uterina, fazendo com que o asmático já nasça com seu aparelho respiratório alterado. Caso isso seja verdade, a questão seguinte é se essa alteração por si só é suficiente para gerar as manifestações clínicas da doença, ou se fatores externos são novamente necessários para tornar o asmático sintomático.

A patogenia da asma envolve intensa interatividade entre as células do trato respiratório. Uma ampla gama de citocinas participa do processo de

recrutamento e ativação de linfócitos, mastócitos, eosinófilos, macrófagos, fibroblastos, células musculares lisas e células neurais, entre outras, gerando as apresentações clínicas, funcionais e histopatológicas da asma. No presente trabalho, serão abordados os imbricados mecanismos envolvendo genes, meio ambiente e células alteradas na configuração daquilo que rotulamos como asma. Serão abordadas também as inúmeras incertezas que envolvem os mecanismos patogênicos da doença.

A genética da asma

A genética da asma é complexa, já que ela não é determinada por um único gen nem segue padrão Mendeliano. Ao contrário, aparentemente ela é determinada por um modelo poligênico com um padrão de penetrância incompleta e influência oligogênica, isso é, há diferentes *locus* responsáveis pela indução genética da asma. Análises de segregação sugerem que muitos genes estão envolvidos na patogênese da asma e que não há aquele que possa ser considerado o mais relevante⁹. Embora exista um traço comum entre os asmáticos – obstrução brônquica recorrente – há grande variação fenotípica, expressando heterogeneidade genética e influência ambiental. É possível que haja um pequeno grupo de genes – “genes da asma” – responsável pela expressão comum da doença, enquanto outros, ligados à expressão de diferentes fatores de risco para a asma, associados a fatores ambientais influenciariam a penetrância dos “genes da asma”. No primeiro grupo, podemos ter os genes que regulam a produção de IgE específica e a reação inflamatória aguda e crônica que envolve mastócitos, basófilos, eosinófilos e células T específicas para alérgenos. Tornando o tema ainda mais complexo, as interações tanto podem ocorrer entre genes e meio-ambiente, como entre os genes. Por exemplo, os polimorfismos podem envolver os genes responsáveis por citocinas pró-inflamatórias (IL-13, p. ex.), bem como por seus receptores, e/ou os genes envolvidos na transdução de sinal (STAT6). Alguns estudos demonstraram a possibilidade e importância dessas interações¹⁰.

Os resultados da busca pelos genes da asma devem ser interpretados com cuidado, já que múltiplos genótipos são comumente testados para um grande número de fenótipos e em amostras reduzidas. Dessa forma, erros do tipo 1 (resultados falso-positivos) podem ocorrer. Um candidato para integrar o grupo dos “genes da asma” é o ADAM-33. Ele está localizado no braço curto do cromossomo 20 e foi relacionado à asma e à hiper-responsividade brônquica (HRB)¹¹. Como ele foi

descrito no fibroblasto pulmonar e na célula muscular lisa, especula-se que ele esteja associado ao remodelamento das pequenas vias aéreas em asmáticos. Seus polimorfismos podem acelerar a proliferação dessas células, levando a HRB e à fibrose subepitelial. É possível, também, que ele regule a ação de citocinas, com alguns de seus polimorfismos potencializando a inflamação ou direcionando a resposta imune para o braço T_H2 ¹². A maior parte dos genes para as citocinas e seus receptores que regulam a inflamação alérgica estão localizados no braço curto do cromossomo 5q¹³. Na região 5q23-31 há diversos genes aparentemente importantes na patogênese da asma e no controle da síntese de IgE. Entre eles, os responsáveis pela codificação das interleucinas (IL) IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-12 e IL-13, pelos receptores de corticosteróides e beta-2 adrenérgicos^{14,15}. A definição sobre se a resposta imune será predominantemente pelo braço T_H1 ou T_H2 também parece estar relacionada ao cromossomo 5q, mais precisamente na região 5q31.1¹⁶. No mesmo cromossomo, mas na região 5q.33.2, encontra-se outro gen também relacionado à asma, o Tim1¹⁷. Esse gen codifica o receptor celular para o vírus da hepatite A (VHA) e há indícios de que essa infecção viral esteja fortemente associada à proteção contra o desenvolvimento da asma¹⁸. O mecanismo envolvido nessa modulação genética induzida por um patógeno específico tem origem no fato de a interação entre o VHA e o Tim1 alterar diretamente o balanço celular para o braço T_H2 . Dessa forma, ao apresentar o VHA ligado ao seu receptor, a célula T_H2 pode sofrer deleção clonal e, subseqüentemente, proteger contra o desenvolvimento de asma e de atopia. Mesmo na ausência da infecção pelo VHA, o Tim1 pode contribuir para a susceptibilidade para a asma, potencializando ou prevenindo a inflamação T_H2 -dependente. Esse efeito contrasta com o de outro gen relacionado à asma, o ADAM33¹¹. Esse último codifica uma metaloprotease que participa da resposta do epitélio respiratório à lesão e ao estresse, não parecendo participar da regulação dos componentes imunológicos da asma. As interações entre as células epiteliais e mesenquimais coordenam as respostas do epitélio respiratório à injúria oriunda do meio ambiente. O ADAM33 está ligado à amplificação desses mecanismos de reparo, levando à maior inflamação, ao remodelamento das vias aéreas e à asma. Mostrando a complexidade do envolvimento genético na asma, outro gen candidato, o GPRA está situado em outro cromossomo (7p), aparentemente próximo a outro gen possivelmente envolvido¹⁹.

O próprio ambiente uterino pode interferir na resposta fetal imune, uma vez que ele é organizado para proteger o feto da rejeição pela resposta T_H1 das células maternas. As mesmas citocinas que protegem o feto das respostas imunes citotóxicas podem afetar o desenvolvimento da resposta imune do embrião. Ao mesmo tempo em que níveis elevados de citocinas T_H2 (IL-4 e -10, p. ex.) poderiam reduzir a secreção de IFN- γ e outras citocinas T_H1 pelo feto, protegendo-o, também podem direcionar o sistema imune em formação para a produção de citocinas T_H2 e promover alergia. Esse direcionamento pode ser potencializado pela atopia materna, o que explica porque o desenvolvimento de doenças alérgicas na infância está mais relacionado à atopia materna do que à paterna²⁰. Há evidências de que, ainda na fase uterina, possa ocorrer a sensibilização pelos aeroalérgenos²¹.

A compreensão da genética da asma também trará informações importantes para seu tratamento. A farmacogenética é o estudo do papel de determinantes genéticos na resposta variável à terapia. O gen mais estudado com vista à farmacogenética é o responsável pela codificação da enzima citocromo p450. Já foi descrito que alterações nesse gen afetam o metabolismo de múltiplos fármacos²². A definição do genótipo do asmático pode ajudar a decisão terapêutica, aumentando a efetividade do medicamento e reduzindo as complicações.

Citocinas

As citocinas são parte dos diversos mediadores produzidos pelas células envolvidas na patogenia da asma, responsáveis pelas características agudas e crônicas do processo inflamatório da doença. Geralmente, citocinas são proteínas sinalizadoras extracelulares com tamanho menor que 80kD e glicosiladas que agem tanto sobre as células próximas como sobre as distantes. Podem ser vistas como um mecanismo de comunicação célula a célula que incluem fatores de crescimento e citocinas com propriedade quimiotáxica (quimiocinas). Elas agem nas células-alvo modulando uma ampla gama de funções celulares, incluindo ativação, proliferação, quimiotaxia, imunomodulação, liberação de outras citocinas e mediadores, crescimento e diferenciação celular, e apoptose²³. Sua ação se dá através dos receptores de citocinas, que podem agir como agonistas, antagonistas ou proteínas transportadoras que levam as citocinas para outros locais²⁴. Cada citocina pode ter múltiplas funções dependendo da célula que a produz e da(s) célula(s) alvo(s) (*pleiotropismo*). Ao mesmo tempo, diferentes citocinas podem ter a mesma função

biológica (*redundância*). Seus efeitos podem ser exercidos ao longo da corrente sanguínea em células distantes (*endócrino*), sobre células-alvo adjacentes àquela que a produz (*parácrino*) ou sobre a mesma célula que a produz (*autócrino*). Em função de sua natureza pleiotrópica e da superposição de efeitos, é difícil classificar o grande número de citocinas potencialmente envolvidas na patogenia da asma. Inicialmente, as citocinas foram categorizadas segundo suas principais funções. Dessa forma, elas foram divididas em quatro categorias:

a) Interferons (interferem com a replicação viral): interferon-alfa (IFN- α), interferon-beta (IFN- β) e interferon-gama (IFN- γ);

b) Fatores estimuladores de colônias (participam do crescimento e diferenciação dos vários elementos da medula óssea): fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF), fator estimulador de colônias de macrófagos (M-CSF), fator estimulador de colônias de granulócito-macrófagos (GM-CSF), interleucina-3 (IL-3) e fator de célula-tronco (SCF);

c) Fatores de necrose tumoral (causam necrose hemorrágica de tumores ao serem injetados): fator de necrose tumoral- α (TNF α) e fator de necrose tumoral- β (TNF β);

d) Interleucinas (promovem a comunicação entre leucócitos): IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-11, IL-13, IL-15, IL-17 e outras.

Mais recentemente, com a evolução do conhecimento sobre elas e sobre a patogenia dessa doença, as citocinas passaram a ser agrupadas como:

1) Linfocinas: IL-2 (interleucina-2), IL-3, IL-4, IL-5, IL-13, IL-15, IL-16, IL-17;

2) Citocinas pró-inflamatórias: IL-1, TNF- α , IL-6, IL-11, GM-CSF, SCF;

3) Citocinas anti-inflamatórias: IL-10, IL-1ra, IFN- γ , IL-12, IL-18;

4) Citocinas quimiotáticas (quimiocinas): RANTES, MCP-1 (proteína quimiotática de monócito-1), MCP-2, MCP-3, MCP-4, MCP-5, MIP-1 α , eotaxina, IL-8;

5) Fatores de crescimento: PDGF (fator de crescimento derivado de plaquetas), TGF- β (fator transformador de crescimento beta), FGF (fator de crescimento do fibroblasto), EGF (fator de crescimento epidérmico), IGF (fator de crescimento insulina-like).

No Quadro 1 são apresentadas as principais citocinas envolvidas na patogenia da asma e seus efeitos, usando a classificação mais moderna.

Quadro 1 – Principais citocinas envolvidas na asma e seus efeitos*.

| Citocina | Efeito |
|------------------------|--|
| Linfocinas | |
| IL-2 | Eosinofilia <i>in vitro</i> ; crescimento e diferenciação de células T. |
| IL-3 | |
| IL-4 | Eosinofilia <i>in vivo</i> ; fator pluripotencial hematopoiético. |
| IL-5 | ↑ eosinófilo; ↑ T _{H2} ; ↓ T _{H1} ; ↑ IgE. |
| IL-9 | Maturação de eosinófilo; ↓ apoptose; ↑ T _{H2} ; HRB. |
| IL-13 | |
| IL-15 | Ativa eosinófilo; ↓ apoptose; ↑ IgE; ↑ HRB. |
| IL-16 | Igual IL-2; crescimento e diferenciação de células T. |
| IL-17 | Migração de eosinófilo; fator de crescimento e de quimiotaxia de células T CD4+. |
| Pró-inflamatórias | Proliferação de células T; ativa células epiteliais, endoteliais e fibroblastos. |
| IL-1 | ↑ adesão ao endotélio vascular; acumulação de eosinófilos <i>in vivo</i> ; fator de crescimento de T _{H2} e de célula B; quimiotaxia de neutrófilo; ativador de célula T e epitelial; HRB. |
| TNF- α | |
| IL-6 | Ativa células endoteliais, epiteliais, apresentadoras de antígeno, monócitos/macrófagos; HRB; |
| IL-11 | proliferação de fibroblastos. |
| GM-CSF | Fator de crescimento de célula T e B; ↑ IgE. |
| SCF | Fator de crescimento de célula B; ativa fibroblasto; HRB. |
| Inibitórias | Apoptose e ativação de eosinófilo; induz liberação de leucotrienos; proliferação e maturação de células hematopoiéticas; migração de células endoteliais; HRB. |
| IL-10 | |
| IL-1ra | VCAM-1 no ↑ eosinófilos; fator de crescimento para mastócitos. |
| IFN- γ | ↓ sobrevivência de eosinófilo; ↓ T _{H1} e T _{H2} ; ↓ ativação de monócito/macrófago; - células B e crescimento de mastócito; ↓ HRB. |
| IL-18 | |
| Fatores de crescimento | ↓ proliferação de T _{H2} ; ↓ HRB. |
| PDGF | ↓ influxo de eosinófilo após alérgeno; ↓ T _{H2} ; ativa células endoteliais, epiteliais, monócitos/macrófagos alveolares; ↓ IgE; ↓ HRB. |
| TGF- β | Libera IFN- γ dos T _{H1} ; ativa células NK e monócitos; ↓ IgE. Proliferação de fibroblastos e de músculo liso da via aérea; síntese de colágeno. ↓ proliferação de célula T; bloqueia os efeitos da IL-2; proliferação de fibroblastos; quimiotaxia para monócitos, fibroblastos e mastócitos; ↑ proliferação de músculo liso na via aérea. |

*- Chung e Barnes, 1999.

Conforme o Quadro 1 demonstra, as interleucinas desempenham papel fundamental na patogenia da asma. Dentre elas, aparentemente as IL-4, -5, -13 e -9¹. Enquanto a IL-4 é fundamental para a iniciação da resposta inflamatória T_H2, a IL-13 tem ação proeminente na fase efetora dessa resposta. A IL-13 é produto de um gen no cromossomo 5, na região q31-33, a mesma área que vem sendo relacionada à asma, e é um potente indutor da participação de eosinófilos, macrófagos e linfócitos na resposta inflamatória, da fibrose da via aérea, da metaplasia mucosa e da HRB². Os efeitos de outras citocinas T_H2 sobre o pulmão, como a IL-9, por exemplo, decorrem de sua capacidade de induzir a IL-13, sugerindo que essa última possa ser o caminho comum das respostas inflamatórias do tipo T_H2³. Dentre as citocinas T_H2, as IL-3, -4, -5, -9, -13 e o GM-CSF têm sua transcrição e produção aumentadas na asma mas, nas formas mais graves da doença, e em alguns casos de asma ocupacional, as células CD8⁺ também podem ser fontes dessas citocinas. É possível que os sinais primários que ativam as células T_H2 estejam relacionados à apresentação de um grupo de antígenos selecionados na presença das citocinas apropriadas. Nessa oportunidade, as moléculas co-estimuladoras na superfície da célula apresentadora de antígenos, em particular a interação B7.2/CD28, podem levar à proliferação de células T_H2⁴. Aparentemente, as citocinas também têm papel importante na apresentação do antígeno, podendo potencializar ou suprimir a capacidade dos macrófagos agirem como células apresentadoras de antígenos. Normalmente, o efeito dos macrófagos alveolares como apresentadores de antígeno é fraco, suprimindo as respostas proliferativas dos linfócitos T, diferente do que ocorre entre asmáticos⁵. Tanto o GM-CSF como o IFN- γ aumentam a capacidade de o macrófago apresentar o

alérgeno e, com a participação da IL-1 como co-estimuladora, leva à proliferação de linfócitos T_H2⁶. Os macrófagos alveolares podem ser uma fonte importante da “primeira onda” de citocinas, tais como a IL-1, o TNF- α e a IL-6, liberadas após a exposição a alérgenos inaláveis via receptores Fc ϵ R1L. A seguir, essas citocinas atuam sobre as células epiteliais levando à liberação de uma segunda leva de citocinas, que incluem o GM-CSF, a IL-8 e o RANTES, responsáveis pela amplificação da resposta inflamatória e pelo influxo de células secundárias, tais como os eosinófilos, as quais passam a liberar grande número de citocinas no local. Nesse mecanismo de atração de outras células, potencializando a reação inflamatória, as citocinas também têm importante efeito regulatório, modulando a expressão de moléculas de adesão tanto nas células endoteliais como nas epiteliais⁷.

Os fatores de crescimento, particularmente o PDGF e o TGF- β , liberados pelas células inflamatórias atraídas à via aérea (eosinófilos, macrófagos), como pelas células estruturais do trato respiratório (epiteliais, endoteliais e fibroblastos), estimulam a fibrogênese, recrutando/atraindo fibroblastos e transformando miofibroblastos⁸. A ação do PDGF e do EGF estimulando a proliferação de músculo liso, de vasos sanguíneos e de células calciformes, em conjunto com os efeitos do TNF- α e do FGF, levam à angiogênese, acarretando alterações anatomopatológicas características da asma. O próprio músculo liso peribronquico contribui para a patogenia da asma expressando e secretando citocinas e mediadores pró-inflamatórios. Através das citocinas, as fibras musculares lisas interagem com células estruturais e inflamatórias, contribuindo para a inflamação, injúria e reparo das vias aéreas⁹.

As quimiocinas compõem um grupo de citocinas que controlam e direcionam a migração e ativação de várias populações de leucócitos. Estão divididas em dois grupos principais com base em sua seqüência homóloga e na posição dos dois primeiros resíduos cisteínicos: CxC (α) e CC (β)¹⁰. Há seis receptores CxC conhecidos e dez receptores funcionais CC, tendo sido identificados 16 CxC ligantes e 28 CC ligantes. A nomenclatura das quimiocinas, de seus receptores e de seus ligantes foi recentemente padronizada¹¹ (Quadro 2). Como cada quimiocina pode se ligar a diferentes receptores e cada receptor pode ligar-se a múltiplas quimio-

Quadro 2 – Nomenclatura padronizada das citocinas e de seus receptores.

| Nome | Abreviação | Nome completo* | Receptores |
|--------|----------------|---|-------------------------------|
| CCL1 | TCA3 | T-cell activation-3 | CCR8 |
| CCL2 | MCP-1 | Monocyte chemotatic protein-1 | CCR2 |
| CCL3 | MIP-1 α | Macrophage inflammatory protein-1α | CCR1, CCR5 |
| CCL5 | RANTES | Regulated on activation, normal T cells expressed and secreted | CCR1, CCR3, CCR5 |
| CCL7 | MCP-3 | Monocyte chemotatic protein-3 | |
| CCL11 | - | <i>Eotaxina</i> | CCR1, CCR2, |
| CCL13 | MCP-4 | Monocyte chemotatic protein-4 | CCR3 |
| CCL17 | TARC | Thymus and activation-regulated chemokine | CCR3 |
| CCL22 | MDC | Macrophage-derived chemoattractant | CCR2, CCR8 |
| CCL24 | - | <i>Eotaxin-2</i> | CCR4, CCR8(?) |
| CCL26 | - | <i>Eotaxin-3</i> | CCR4 |
| CxCL8 | IL-8 | Interleucina-8 | CCR3 |
| CxCL12 | SDF-1 | Stromal-derived factor-1 | CCR3 CxCR1, CxCR2 CxXR4 |

*- Apresentados em inglês para facilitar o entendimento das siglas.

cinas, elas agem em conjunto e têm múltiplas funções durante a resposta inflamatória/imune¹². O infiltrado celular que caracteriza a asma consiste, primariamente, em células mononucleares (linfócitos e macrófagos) e eosinófilos¹³. Como a ação dessas células sobre as vias aéreas, particularmente a do eosinófilo, é considerada lesiva na asma, a possibilidade de controlar a infiltração dos leucócitos no trato respiratório é vista como ação importante no tratamento dessa doença. No entanto, se considerada a diversidade na produção das quimiocinas e a promiscuidade nas ligações com seus múltiplos receptores, além dos seus múltiplos níveis de ação na patogenia da asma, pode ser difícil identificar um alvo específico para o desenvolvimento de novos fármacos.

A resposta imune na asma

A asma é uma doença inflamatória crônica do trato respiratório. Nela, o processo inflamatório é complexo e sofre a influência de diferentes estímulos, que podem ser alergênicos, neurais ou infecciosos. As células T ocupam lugar de destaque nessa imbricada rede de células, citocinas e impulsos nervosos, tanto promovendo a ação de outras células como regulando suas respostas. Como resultado da ação conjunta de fatores genéticos e ambientais, células e citocinas, temos alterações estruturais e funcionais do aparelho respiratório. Entre as primeiras, observa-se espessamento da parede brônquica, fibrose na membrana basal, metaplasia mucosa, hipertrofia e hiperplasia da musculatura lisa e neovascularização (remodelamento brônquico).

Todas essas alterações são dependentes do tipo de resposta ao estímulo lesivo por parte do linfócito T. Aparentemente, as reações imunes predominantes na asma são do tipo T_H2 . Os linfócitos T_H1 e T_H2 são formados a partir de um precursor comum, o linfócito T_H0 . A diferenciação para outra população de células T é direcionada por sinais emitidos no microambiente. Na presença de células dendríticas $CD8\alpha^+$ e/ou das IL-12, IL-18 ou do IFN- γ , o linfócito T_H0 se diferencia em T_H1 . Essa evolução é mediada por um mecanismo dependente do transdutor de sinal e ativador de transcrição-1 (STAT-1) e do fator de transcrição T-bet¹. Por outro lado, na presença de $CD8\alpha^-$ e/ou da IL-4, são formadas células T_H2 . Esse processo de diferenciação envolve a transcrição de sinal mediada pelo STAT-6 e a ativação de um grande número de fatores de transcrição, incluindo o GATA-3, o fator nuclear de células T-c ativadas (NFAT-c) e o c-maf². Tornando ainda mais complexo esse processo, há um sistema de regulação mútua entre os linfócitos T_H1 e T_H2 , no qual

cada população celular é capaz de inibir e/ou regular o desenvolvimento e/ou o fenótipo induzido pela outra população. Aparentemente, enquanto o IFN- γ , produzido pelo T_H1 , inibe a população T_H2 , o inverso é modulado tanto pela IL4 como pela IL-10, produzida pelo T_H2 . A polarização para respostas T_H1 é importante para a ativação de macrófagos nas reações de hipersensibilidade retardada. Elas desempenham papel fundamental na patogênese de doenças como artrite reumatóide, sarcoidose e tuberculose. As respostas predominantemente T_H2 , por sua vez, estimulam as reações mediadas por anticorpos, ativam mastócitos e induzem eosinofilia nos tecidos, desempenhando papel importante nas respostas antiparasitárias e alérgicas, bem como na asma.

Há três componentes principais da resposta alérgica:

- 1) Formação de IgE específica;
- 2) Ativação dos mastócitos pela reexposição alérgica;
- 3) Inflamação alérgica, mediada principalmente pelo recrutamento e ativação dos eosinófilos.

Cada um dos eventos da resposta alérgica envolve: 1) recrutamento celular para o local da reação (quimiotaxia); 2) ativação dessas células, que passa a liberar seus produtos; 3) tráfego celular alterado, procurando manter as células próximas e promover a resposta alérgica. Um grupo de proteínas chamadas moléculas de adesão são estimuladas na superfície celular tanto das células inflamatórias como das células alvo (membrana endotelial dos vasos sanguíneos, tecido pulmonar, etc). Essas moléculas tentam limitar a reação inflamatória ao local da injúria tecidual ou da deposição do antígeno. No entanto, algumas delas participam da ativação celular, potencializando a reação inflamatória. Na verdade, essa é uma reação que visa a proteger o organismo contra o agente externo, porém com efeitos lesivos para o aparelho respiratório. A IgE é um dos cinco isótopos de anticorpos produzidos por linfócitos B humanos. Inicialmente, a célula B tem, em sua superfície, moléculas de IgM específicas para o antígeno (ou alérgeno, no caso da resposta alérgica). A célula T_H2 , através da IL-4, promove a mudança do isótipo da produção de IgE. Esse processo é antagonizado pelo IFN- γ , produzido pelas células T_H1 . O linfócito T_H2 , por sua vez, pode produzir IL-10, que inibe a produção do IFN- γ . Na modulação no sentido da produção de IgE, após o sinal da IL-4, é necessário um segundo sinal indutor que pode vir de várias fontes. Uma vez formada, a IgE liga-se tanto ao alérgeno causal como a receptores de IgE localizados em diferentes células, como os mastócitos. A ligação da IgE alérgeno-

específica ao mastócito leva à sua degranulação com a liberação de inúmeros mediadores responsáveis pelo aumento da permeabilidade vascular, dando início a uma imbricada seqüência de reações inflamatórias. Essa ligação leva também à produção e liberação de diversas citocinas inflamatórias (IL-4 e TNF- α , por exemplo) e à ativação de moléculas de adesão (molécula de adesão de leucócito endotelial – ELAM-1; molécula de adesão intercelular-1 - ICAM-1; molécula de adesão da células vascular – VCAM-1). A ação dessas citocinas atrai os eosinófilos, os quais, por sua vez, produzem e liberam outras citocinas (IL-1, IL-3, IL-5 GM-CSF, TNF- α , entre outras), quimiotáticas e inflamatórias, potencializando e ampliando a reação inflamatória.

Os mecanismos celulares envolvidos na diferenciação T_H1/T_H2 envolvem predisposição genética, infecções virais e estimulação ambiental ainda na fase fetal. Esse tema é envolto por incertezas e algumas delas serão apresentadas a seguir. Com relação à participação viral, provavelmente alguns vírus modulam a diferenciação para o braço T_H1 e outros para o T_H2 , envolvendo diversas citocinas³. Como resultado de fatores “pró- T_H2 ” da placenta, o recém-nato tem fenótipo T_H2 ⁴. Acredita-se que estímulos ambientais no recém-nato possam restabelecer o equilíbrio T_H1/T_H2 , reduzindo o risco de asma. Essa crença é a base da “Hipótese da higiene”, que sugere que a melhoria das condições de higiene nas sociedades industrializadas, aliada a medidas efetivas de Saúde Pública e ao uso de vacinas e de antibióticos, reduziu a incidência de infecções que normalmente estimulariam o sistema imune de modo antagônico à asma⁵. Essa hipótese está apoiada em dados imprecisos, que incluem diversos estudos epidemiológicos que sugerem: 1) relação inversa entre o tamanho da família e o risco de desenvolver asma⁶; 2) que a matrícula precoce em creches e presumível exposição a agentes infecciosos parece proteger contra o desenvolvimento da asma⁷; 3) que a exposição a alérgenos epidérmicos de cães e gatos, bem como a endotoxinas bacterianas, podem reduzir o risco de asma⁸. Outro estudo indicou que a exposição a animais campestres e a ingestão de leite *in natura* no início da vida reduziria o risco de asma, de rinite e de sensibilização atópica⁹. Ao contrário, o uso de antibióticos no início da infância, que podem alterar a flora gastrointestinal e expor o intestino a endotoxinas está associado à maior incidência de alergia¹⁰. Dentre os patógenos considerados “protetores”, destacam-se o *M. tuberculosis*, o vírus do sarampo¹¹, o da hepatite B¹² e determinados vírus respiratórios. Esses agentes estimulariam as respostas T_H1 , limitando as T_H2 ¹³. É possível que exposições a

determinados agentes infecciosos no momento adequado levem à redução na produção de IFN- γ e à restauração do equilíbrio T_H1/T_H2 . No entanto, é possível que a relação inversa entre infecção pelo *M. tuberculosis* e risco de asma se deva ao fato que indivíduos que desenvolvem asma ou atopia podem ter déficit nas respostas imunes mediadas por células¹⁴ e incremento nas respostas humorais a alérgenos ou helmintos¹⁵. Toda a “modulação imune” apresentada acima pode iniciar-se ainda no útero através da transferência transplacentária de alérgenos e citocinas¹⁶. No entanto, há fatos que indicam que os mecanismos patogênicos da asma sejam mais complexos que os previstos na “hipótese da higiene” e no desequilíbrio T_H1/T_H2 . Por exemplo, a prevalência de doenças auto-imunes mediadas pelo linfócito T_H1 - diabetes tipo 1 e doença inflamatória do intestino, por exemplo – também está aumentando nos países industrializados nos últimos 20 anos.

Embora a “hipótese da higiene” seja motivo de debate na literatura especializada¹⁷, o valor da sensibilização alérgica numa situação genética propícia é indiscutível^{18,19}. No entanto, há debate sobre o valor do desequilíbrio T_H1/T_H2 na patogenia da asma. A hipótese de que a asma seria o resultado desse desequilíbrio no sentido T_H2 surgiu ao final da década de 80 do século XX e é sustentada pela observação de que há um perfil de citocinas T_H2 nessa enfermidade²⁰. Dentre as diversas citocinas com potencial para modular a inflamação das vias aéreas, algumas se destacam: a IL-4, ligada à síntese de IgE, a IL-5, relacionada à inflamação eosinofílica e a IL-13, que induz HRB independentemente da IgE e da eosinofilia^{21,22,23}. Todas as três (IL-4, IL-5 e IL-13) encontram-se aumentadas tanto na asma alérgica como na intrínseca²⁴. Entretanto, essa hipótese talvez sugira uma visão simplista dos mecanismos celulares envolvidos na patogenia da asma e é influenciada por ter sido desenvolvida, em grande parte, em modelos animais. No homem, não há células T que produzam apenas citocinas T_H1 ou T_H2 . Dependendo do estímulo, linfócitos T podem produzir IL-4 e IFN- γ ²⁵. Por essa razão, habitualmente é usada a relação IFN- γ /IL-4 para definir o fenótipo da resposta imune. No entanto, essa definição não leva em consideração a quantidade de citocinas produzidas nem a potência do sinal desencadeador de sua produção. Por exemplo, se um grupo de células T produz 20 unidades de IFN- γ e 2 unidades de IL-4, a razão é 10:1 e a resposta seria rotulada como T_H1 . Se essas mesmas células, ao serem sensibilizadas por determinado antígeno, produzissem 40 unidades de IFN- γ e 20 unidades de IL-4 (razão

2:1), essa resposta ainda seria identificada como T_H1 , mesmo que o aumento tenha sido de duas vezes na citocina T_H1 e de dez vezes na citocina T_H2 . Do mesmo modo, dependendo da citocina empregada para definir o fenótipo T_H , o resultado pode ser diferente. Por exemplo, assim como a IL-5, é considerada uma citocina T_H2 . Entretanto, nem sempre os níveis de ambas estão correlacionados após estimulação alérgica^{26,27}. Assim, se usada a IL-5 como produto T_H2 para definir o fenótipo da resposta, a relação T_H1/T_H2 pode ser diferente, assim como a classificação fenotípica, por conseguinte.

Tornando ainda mais complexa a discussão do valor do desequilíbrio T_H1/T_H2 na patogenia da asma, há estudos com resultados contrários à crença de que, dado o antagonismo entre as funções celulares T_H1 e T_H2 , desviar o sistema imune para o braço T_H1 protegeria contra a asma. Não há qualquer evidência direta que suporte essa hipótese. Em modelo murínico de asma, Hansen e colaboradores²⁸ demonstraram que as células T_H1 não atenuavam a HRB- T_H2 induzida nem a inflamação, e sim potencializavam essa última nas vias aéreas. De modo semelhante, Randolph e colaboradores²⁹, estudando humanos, demonstraram que as células T_H1 predominam na resposta imediata e as T_H2 na resposta tardia. Mostraram também que células T_H1 -antígeno específicas potencializavam a resposta inflamatória asmática. Outros estudos em humanos^{30,31} também sugeriram que desviar a resposta imune de T_H2 para T_H1 não afeta as medidas de desfecho da asma.

O efeito dos principais e mais efetivos medicamentos usados no tratamento da asma – glicocorticosteróides, beta 2 adrenérgicos e inibidores de fosfodiesterases – também fornece argumentos contrários à teoria do simples desequilíbrio T_H1/T_H2 . Caso a predominância do braço T_H2 seja relevante na patogenia da asma, é intuitivo imaginar que esses medicamentos desviassem a resposta imune para o braço T_H2 ou, pelo menos, manteriam o equilíbrio T_H1/T_H2 . No entanto, os glicocorticosteróides (GC) são potentes inibidores da resposta imune celular (predominantemente modulada pelo linfócito T_H1) e inibidores fracos e, às vezes, amplificadores da resposta imune humoral (mediada principalmente por células T_H2). É sabido que os GC: 1) direcionam a diferenciação do linfócito *T helper* no sentido do fenótipo T_H2 ³²; 2) bloqueiam a expressão de citocinas T_H1 e promovem a secreção das T_H2 ³³; 3) inibem a secreção de IL-12, citocina T_H1 ³⁴. Em conjunto, esses efeitos demonstram que os GC desviam a resposta imune para o braço T_H2 . Os beta 2 adrenérgicos reduzem a concentração

de IFN- γ (citocina T_H1) e aumentam a das IL-4, -5 e -10 (citocinas T_H2)³⁵. Estudos em humanos revelam que o uso de inibidores de fosfodiesterases (iPDE) reduz a expressão/secreção de citocinas T_H1 e direcionam para o fenótipo T_H2 ³⁶. Recentemente, Bielekova e colaboradores demonstraram que iPDE seletivos de PDE3 e de PDE4 têm efeito inibitório sobre as respostas imunes do tipo T_H1 e efeitos nulos, ou mesmo potencializadores, das respostas T_H2 ³⁷. Dessa forma, se o paradigma T_H1/T_H2 fosse tão relevante para a patogenia da asma, os doentes deveriam piorar com o uso desses medicamentos, exatamente o oposto do observado.

Há outros mecanismos imunes que devem ser considerados quando se tenta entender como mudanças ambientais em países industrializados poderiam interferir no risco de desenvolvimento da asma. A imunotolerância, induzida pela exposição das mucosas respiratória e gastrointestinal, é um deles. Em humanos, o grau da exposição alérgica parece afetar a indução da tolerância, com grandes exposições induzindo grande tolerância⁴⁵. Os mecanismos pelos quais antígenos respiratórios induzem tolerância de célula T incluem deleção clonal de linfócitos T, anergia e supressão ativa mediada por células regulatórias que secretam IL-10 ou fator transformador do crescimento- β (TGF- β), do mesmo modo que parece ocorrer na tolerância oral^{38,39}. O desenvolvimento de tolerância respiratória é iniciado pela captura de antígenos no pulmão por células dendríticas imaturas que apresentam continuamente o conteúdo antigênico. Essas células migram para os linfonodos pulmonares onde induzem uma fase inicial de ativação antígeno-específica das células T, que se segue por proliferação, expansão e depleção dessas células T dos órgãos linfóides. Parte dessas células sobrevive, mas permanecem refratárias (funcionalmente inoperantes) à exposição antigênica. Dessa forma, uma população de linfócitos T tolerantes a determinado antígeno previne o desenvolvimento de inflamação e de HRB⁴⁰. A IL-10 tem papel controverso nesse mecanismo. Ela é considerada uma citocina T_H2 essencial⁴¹, particularmente porque inibe a produção de citocinas T_H1 através da inibição da síntese de IL-12⁴². Entretanto, a IL-10 pode ter vários papéis na asma, e não apenas iniciar o desenvolvimento de respostas T_H2 , como também ter uma função regulatória tardia modulando negativamente a inflamação T_H2 .

Com base na argumentação acima, é possível que considerar a asma como polarização entre os braços T_H1 e T_H2 da resposta imune seja uma perspectiva exageradamente simplista. Certamente, há outros

fatores/mecanismos subjacentes com valor ainda desconhecido. Poder-se-ia interrogar ainda se as alterações teciduais e funcionais do trato respiratório (remodelamento), conjugadas a alterações características do epitélio brônquico de asmáticos não são partícipes importantes da patogenia da asma.

A inflamação, o epitélio brônquico e o remodelamento do pulmão na asma

Aparentemente, a inflamação crônica das vias aéreas presente na asma é regida pelos linfócitos T CD4⁺ do subtipo T_H2. Há evidências de que essa inflamação é mantida pela persistência de células T de memória (CD45RO⁺) cronicamente ativadas. Parte delas está direcionada para antígenos virais, parte para alérgenos e parte para fatores ocupacionais⁷⁸. Possivelmente, além da atopia e da polarização da resposta imune para o braço T_H2, o processo de remodelamento do pulmão também é um fator importante na patogenia da asma. Remodelamento é a denominação dada ao conjunto de lesões anatomopatológicas habitualmente observadas nas vias aéreas asmáticas: 1) lesão do epitélio ciliado estratificado; 2) depósito de fibras colágenas (tipos I, III, IV e V), laminina, tenascina C, proteínas da matrix celular e proteoglicans (versican, fibromodulina, biglican e decorina, entre outros) sob a membrana basal e 3) hiperplasia dos elementos constitutivos do trato respiratório (microvasos, nervos, células, calciformes e musculatura lisa)^{43,44}. Os miofibroblastos responsáveis pela secreção dessas novas fibras colágenas são capazes de gerar proteínas da matrix celular e citocinas pró-inflamatórias, e sua quantidade está diretamente relacionada à espessura da membrana sub-basal³². Indicando o papel ativo do epitélio brônquico na patogenia da asma, fatores de crescimento de fibroblastos (TGF-β, EGFs, bFGF, IGF-1, PDGF e endotelina-1) por ele sintetizados em quantidades elevadas, e com a participação da IL-11, contribuem para a hiperplasia e hipertrofia da musculatura lisa observada na asma⁴⁵. A superposição da resposta inflamatória sobre a via aérea remodelada resulta na heterogeneidade característica da asma. Tanto o padrão inflamatório quanto o remodelamento são conseqüência da carga genética, havendo interação positiva entre eles durante a vida do asmático.

Nos últimos anos, Holgate e colaboradores vêm analisando a hipótese de que um processo alterado de comunicação entre as camadas epitelial e mesenquimal do trato respiratório é um componente fundamental da patogenia da asma⁴⁶. Segundo ela, essas duas camadas formariam uma unidade básica, chamada

unidade trófica epitelial-mesenquimal (EMTU), que interagiria com as citocinas e mediadores derivados das células inflamatórias aumentando e prolongando as respostas celulares ao estímulo inflamatório. Durante o desenvolvimento pulmonar, o crescimento epitelial e mesenquimal é parcialmente regulado pelo equilíbrio na sinalização para EGF e TGF-β, como parece ocorrer nas formas crônicas da asma. É possível que, nos indivíduos geneticamente susceptíveis, fatores ambientais interajam com a EMTU precocemente e iniciem as mudanças estruturais das vias aéreas responsáveis pela perda da função pulmonar observada em crianças menores⁴⁷ e da resposta aos corticosteróides^{48,49}. Dessa forma, a susceptibilidade do epitélio brônquico pode preceder ou ser simultânea aos fatores predisponentes da inflamação T_H2, e ser um requisito para a instalação do ambiente favorável à cronicidade da inflamação e do remodelamento. As alterações anatomopatológicas já descritas do remodelamento podem ser parcialmente conseqüentes à ação do TGF-β, que potencializa a produção do fator de crescimento do tecido conjuntivo, direciona para a produção da matrix extracelular e ativa os miofibroblastos e as células musculares lisas⁵⁰. O binômio inflamação-T_H2/remodelamento, característico da asma e independente da atopia, pode também ser conseqüência da ação das IL-4 e IL-13, promotoras da liberação de TGF-β.

O epitélio brônquico é uma importante barreira física entre o meio externo e o tecido pulmonar. Há muito é sabido que ele se encontra lesado na asma, mas acreditava-se que esse fato era uma conseqüência da injúria inflamatória mantida. Esse processo, inicialmente imaginado como dependente da gravidade e da duração da asma, pode preceder em um a dois anos o aparecimento dos sintomas da asma⁵¹. Recentemente, surgiram evidências de que, na realidade, o epitélio brônquico é estrutural e funcionalmente anormal na asma^{52,53} e que ele não é apenas uma “vítima” do processo inflamatório da asma, sendo fonte importante de mediadores inflamatórios, incluindo: citocinas (IL-1β, TNF-α, IL-11, IL-16 e quimiocinas, entre outras); fatores de crescimento (EGF, PDGF, GM-CSF, TGF-α, TGF-β1-β2 e IGF-1) e enzimas indutoras de mediadores (INOS, cPLA₂, COX2, LO-15 e endotelina-1)⁵⁴. Assim, o epitélio brônquico é, de fato, “personagem” ativo e importante na patogenia da doença⁵⁵.

Indubitavelmente, o epitélio brônquico dos asmáticos é estruturalmente e bioquimicamente diferente e tem maior susceptibilidade à injúria quando comparado ao epitélio normal⁹². Além de mais

susceptível ao dano, aparentemente o processo de reparação também está comprometido, com a participação de vários fatores de transcrição (STAT-1, STAT-2 e fator nuclear- κ B)⁵⁶ geradores de reação inflamatória e alterações estruturais. A falência do crescimento e diferenciação das células epiteliais das vias aéreas resulta em injúria persistente da mucosa brônquica. Se a membrana basal é lesada, as células epiteliais e os fibroblastos podem interagir diretamente. Dessa forma, a mudança da arquitetura do trato respiratório (remodelamento) é resultante da ação de diversos mediadores e do comportamento alterado de células geneticamente modificadas que o constituem. Nesse ponto, a questão é saber se as diferenças observadas no epitélio brônquico asmático são a causa da doença ou se são secundárias ao seu desenvolvimento.

O epitélio brônquico possui uma grande rede de células apresentadoras de antígenos, incluindo as células dendríticas. Elas são derivadas de precursores CD34+ originários da medula óssea. Ao serem recrutadas nas vias aéreas, as células dendríticas perdem seus marcadores de superfície e passam a expressar grandes quantidades de moléculas classe II do complexo principal de histocompatibilidade (MHC). Uma vez processado o antígeno, elas o apresentam ao linfócito T₀. Para a definição da polarização entre T_H1 e T_H2, são necessários dois sinais adicionais: 1) interação entre moléculas co-estimuladoras expressas nas células dendríticas e nos linfócitos T e 2) secreção de citocinas seletivas pelas células dendríticas. Na asma, para que ocorra o direcionamento à produção de citocinas T_H2, é fundamental que haja interação entre a molécula B7 (CD80 ou CD86) das células dendríticas com a CD28 das células T. Se a polarização acontece na presença de grandes quantidades de IL-12, o fenótipo será direcionado para T_H1. Caso a concentração dessa IL esteja reduzida, a IL-10 polariza a resposta imune para o braço T_H2.

Concluindo, o papel do T_H2 na ligação atopia-asma é indiscutível, mas não explica todos os fatores envolvidos na cronicidade e gravidade da doença. Dessa forma, conforme comentado acima, uma série de eventos ainda não esclarecidos deve tomar parte nos imbricados mecanismos que, unindo genes e meio externo num ambiente que envolve um epitélio estrutural e funcionalmente diferente, além de a ação desequilibrada de inúmeras citocinas, resulta naquilo que denominamos asma. As citocinas podem ser vistas como as “palavras” usadas no *chat* celular da asma. Sua ação, conjugada à das moléculas sinalizadoras, fatores de transcrição, proteínas de membranas e

outros, formam as frases. Conhecemos o resultado final dessa conversa (os diferentes fenótipos da asma), mas ainda não conseguimos entender com clareza o “bate-papo”. Sabemos que ele evolui com idas e vindas, o que torna inadequada a expressão “cascata inflamatória”, muito usada na descrição da patogenia da asma, já que essa imagem prevê apenas um sentido de fluxo. A partir dessa interação, fibras musculares, elásticas e colágenas, linfócitos, mastócitos, eosinófilos, macrófagos, neutrófilos, fibras neurais e células constitutivas do trato respiratório vão levar às alterações histológicas, funcionais e clínicas presentes na asma.

Agradecimentos

Meus agradecimentos à Maria Beatriz Campos pela revisão gramatical deste texto.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Patino CM, Martinez FD. Interactions between genes and environment in the development of asthma. *Allergy* 2001;56:279-86.
2. Lau S, Illi S, Sommerfeld C, Niggemann B, Bergmann R, von Mutius E, Wahn U. Early exposure to house-dust mite and cat allergens and development of childhood asthma: a cohort study. Multicentre Allergy Study Group. *Lancet* 2000;356:1392-7.
3. Sporik R, Ingram JM, Price W, Sussman JH, Honsinger RW, Platts-Mills TA. Association of asthma with serum IgE and skin test reactivity to allergens among children living at high altitude. Tickling the dragon's breath. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1388-92.
4. Litonjua AA, Milton DK, Celedon JC, Ryan L, Weiss ST, Gold DR. A longitudinal analysis of wheezing in young children: the independent effects of early life exposure to house dust endotoxin, allergens, and pets. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:736-42.
5. Remes ST, Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Martinez FD, Wright AL. Dog exposure in infancy decreases the subsequent risk of frequent wheeze but not of atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:509-15.
6. Braun-Fahrlander C, Riedler J, Herz U, Eder W, Waser M, Grize L, Maisch S, Carr D, Gerlach F, Bufe A, Lauener RP, Schierl R, Renz H, Nowak D, von Mutius E; Allergy and Endotoxin Study Team. Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school-age children. *N Engl J Med* 2002;347:869-77.
7. Matricardi PM, Rosmini F, Panetta V, Ferrigno L, Bonini S. Hay fever and asthma in relation to markers of infection in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:381-7.
8. Martinez FD, Holt PG. Role of microbial burden in aetiology of allergy and asthma. *Lancet* 1999;354 (Suppl 2):SII12-5.
9. Bleecker ER, Meyers DA. Recent advances in the genetics of asthma. *Clin Exp Allergy* 1995;25(Suppl 2):1-2.
10. Barnes KC, Mathias RA, Nickel R, Freidhoff LR, Stockton ML, Xue X, Naidu RP, Levett PN, Casolaro V, Beaty TH. Testing for gene-gene interaction controlling total IgE in families from Barbados: evidence of sensitivity regarding linkage heterogeneity among families. *Genomics* 2001;71:246-51

11. Van Eerdewegh P, Little RD, Dupuis J, Del Mastro RG, Falls K, Simon J, Torrey D, Pandit S, McKenny J, Braunschweiger K, Walsh A, Liu Z, Hayward B, Folz C, Manning SP, Bawa A, Saracino L, Thackston M, Benckekroun Y, Capparell N, Wang M, Adair R, Feng Y, Dubois J, FitzGerald MG, Huang H, Gibson R, Allen KM, Pedan A, Danzig MR, Umland SP, Egan RW, Cuss FM, Rorke S, Clough JB, Holloway JW, Holgate ST, Keith TP. Association of the ADAM33 gene with asthma and bronchial hyperresponsiveness. *Nature* 2002;418:426-30.
12. Shapiro SD, Owen CA. ADAM-33 surfaces as an asthma gene. *N Engl J Med* 2002;347:936-8.
13. Marsh DG, Neely JD, Breazeale DR, Ghosh B, Freidhoff LR, Ehrlich-Kautzky E, Schou C, Krishnaswamy G, Beaty TH. Linkage analysis of IL4 and other chromosome 5q31.1 markers and total serum immunoglobulin E concentrations. *Science* 1994;264:1152-6.
14. Moffatt MF, Cookson WO. Gene identification in asthma and allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 1998;116:247-52.
15. Meyers DA, Postma DS, Panhuysen CI, Xu J, Amelung PJ, Levitt RC, Bleecker ER. Evidence for a locus regulating total serum IgE levels mapping to chromosome 5. *Genomics* 1994;23:464-70.
16. Martinez FD. Maturation of immune responses at the beginning of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:355-61.
17. McIntire JJ, Umetsu SE, Akbari O, Potter M, Kuchroo VK, Barsh GS, Freeman GJ, Umetsu DT, DeKruyff RH. Identification of Tapr (an airway hyperreactivity regulatory locus) and the linked Tim gene family. *Nat Immunol* 2001;2:1109-16.
18. Matricardi PM, Rosmini F, Ferrigno L, Nisini R, Rapicetta M, Chionne P, Stroffolini T, Pasquini P, D'Amelio R. Cross sectional retrospective study of prevalence of atopy among Italian military students with antibodies against hepatitis A virus. *BMJ* 1997;314:999-1003.
19. Wilson N. Human genetics: Narrowing down the candidates for asthma. *Nature Reviews Genetics* 2004;5:410-411.
20. Gern JE, Lemanske RF Jr, Busse WW. Early life origins of asthma. *J Clin Invest* 1999;104:837-43.
21. Warner JA, Miles EA, Jones AC, Quint DJ, Colwell BM, Warner JO. Is deficiency of interferon gamma production by allergen triggered cord blood cells a predictor of atopic eczema? *Clin Exp Allergy* 1994;24(5):423-30.
22. Hall IP. Pharmacogenetics of asthma. *Eur Respir J* 2000;15:449-51.
23. Chung KF, Barnes PJ. Cytokines in asthma. *Thorax* 1999;54:825-57.
24. Kishimoto T, Taga T, Akira S. Cytokine signal transduction. *Cell* 1994;76:253-62.
25. Tournoy KG, Kips JC, Pauwels RA. Is Th1 the solution for Th2 in asthma? *Clin Exp Allergy* 2002;32:17-29.
26. Zhu Z, Homer RJ, Wang Z, Chen Q, Geba GP, Wang J, Zhang Y, Elias JA. Pulmonary expression of interleukin-13 causes inflammation, mucus hypersecretion, subepithelial fibrosis, physiologic abnormalities, and eotaxin production. *J Clin Invest* 1999;103:779-88.
27. Temann UA, Ray P, Flavell RA. Pulmonary overexpression of IL-9 induces Th2 cytokine expression, leading to immune pathology. *J Clin Invest* 2002;109:29-39.
28. Lenschow DJ, Walunas TL, Bluestone JA. CD28/B7 system of T cell costimulation. *Annu Rev Immunol* 1996;14:233-58.
29. Spiteri MA, Knight RA, Jeremy JY, Barnes PJ, Chung KF. Alveolar macrophage-induced suppression of peripheral blood mononuclear cell responsiveness is reversed by in vitro allergen exposure in bronchial asthma. *Eur Respir J* 1994;7:1431-8.
30. Chang TL, Shea CM, Urioste S, Thompson RC, Boom WH, Abbas AK. Heterogeneity of helper/inducer T lymphocytes. III. Responses of IL-2- and IL-4-producing (Th1 and Th2) clones to antigens presented by different accessory cells. *J Immunol* 1990;145:2803-8.
31. Tosi MF, Stark JM, Smith CW, Hamedani A, Gruenert DC, Infeld MD. Induction of ICAM-1 expression on human airway epithelial cells by inflammatory cytokines: effects on neutrophil-epithelial cell adhesion. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1992;7:214-21.
32. Brewster CE, Howarth PH, Djukanovic R, Wilson J, Holgate ST, Roche WR. Myofibroblasts and subepithelial fibrosis in bronchial asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* [ANO]; 3:507-11.
33. Chung KF. Airway smooth muscle cells: contribution to and regulating airway mucosal inflammation? *Eur Respir J* 2000;15:961-8.
34. Rossi D, Zlotnik A. The biology of chemokines and their receptors. *Annu Rev Immunol* 2000;18:217-42.
35. Zlotnik A, Yoshie O. Chemokines: a new classification system and their role in immunity. *Immunity* 2000;12:121-7.
36. Ponath PD, Qin S, Ringler DJ, Clark-Lewis I, Wang J, Kassam N, Smith H, Shi X, Gonzalo JA, Newman W, Gutierrez-Ramos JC, Mackay CR. Cloning of the human eosinophil chemoattractant, eotaxin. Expression, receptor binding, and functional properties suggest a mechanism for the selective recruitment of eosinophils. *J Clin Invest* 1996;97:604-12.
37. Busse WW, Banks-Schlegel S, Wenzel SE. Pathophysiology of severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:1033-42.
38. Umetsu DT, McIntire JJ, Akbari O, Macaubas C, DeKruyff RH. Asthma: an epidemic of dysregulated immunity. *Nat Immunol* 2002;3:715-20.
39. Ray A, Cohn L. Th2 cells and GATA-3 in asthma: new insights into the regulation of airway inflammation. *J Clin Invest* 1999;104:985-93.
40. Holt PG, Yabuhara A, Prescott S, Venaille T, Macaubas C, Holt BJ, Bjorksten B, Sly PD. Allergen recognition in the origin of asthma. *Ciba Found Symp* 1997;206:35-49.
41. Prescott SL, Macaubas C, Holt BJ, Smallacombe TB, Loh R, Sly PD, Holt PG. Transplacental priming of the human immune system to environmental allergens: universal skewing of initial T cell responses toward the Th2 cytokine profile. *J Immunol* 1998;160:4730-7.
42. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989;299:1259-60.
43. von Mutius E, Martinez FD, Fritsch C, Nicolai T, Reitmeir P, Thiemann HH. Skin test reactivity and number of siblings. *BMJ* 1994;308:692-5.
44. Ball TM, Castro-Rodriguez JA, Griffith KA, Holberg CJ, Martinez FD, Wright AL. Siblings, day-care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood. *N Engl J Med* 2000;343:538-43.
45. Platts-Mills T, Vaughan J, Squillace S, Woodfolk J, Sporik R. Sensitisation, asthma, and a modified Th2 response in children exposed to cat allergen: a population-based cross-sectional study. *Lancet* 2001;357:752-6.
46. Riedler J, Braun-Fahrlander C, Eder W, Schreuer M, Waser M, Maisch S, Carr D, Schierl R, Nowak D, von Mutius E; ALEX Study Team. Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey. *Lancet* 2001;358:1129-33.

47. McKeever TM, Lewis SA, Smith C, Collins J, Heatlie H, Frischer M, Hubbard R. Early exposure to infections and antibiotics and the incidence of allergic disease: a birth cohort study with the West Midlands General Practice Research Database. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:43-50.
48. Shaheen SO, Aaby P, Hall AJ, Barker DJ, Heyes CB, Shiell AW, Goudiaby A. Measles and atopy in Guinea-Bissau. *Lancet* 1996;347:1792-6.
49. Matricardi PM, Rosmini F, Ferrigno L, Nisini R, Rapicetta M, Chionne P, Stroffolini T, Pasquini P, D'Amelio R. Cross sectional retrospective study of prevalence of atopy among Italian military students with antibodies against hepatitis A virus. *BMJ* 1997;314:999-1003.
50. von Hertzen L, Klaukka T, Mattila H, Haahtela T. Mycobacterium tuberculosis infection and the subsequent development of asthma and allergic conditions. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:1211-4.
51. Strannegard IL, Larsson LO, Wennergren G, Strannegard O. Prevalence of allergy in children in relation to prior BCG vaccination and infection with atypical mycobacteria. *Allergy* 1998;53:249-54.
52. Lynch NR, Hagel IA, Palenque ME, Di Prisco MC, Escudero JE, Corao LA, Sandia JA, Ferreira LJ, Botto C, Perez M, Le Souef PN. Relationship between helminthic infection and IgE response in atopic and nonatopic children in a tropical environment. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:217-21.
53. Warner JA, Jones CA, Williams TJ, Warner JO. Maternal programming in asthma and allergy. *Clin Exp Allergy* 1998;28(Suppl 5):35-8.
54. Bodner C, Godden D, Seaton A. Family size, childhood infections and atopic diseases. The Aberdeen WHEASE Group. *Thorax* 1998;53:28-32.
55. Sporik R, Holgate ST, Platts-Mills TA, Cogswell JJ. Exposure to house-dust mite allergen (Der p I) and the development of asthma in childhood. A prospective study. *N Engl J Med* 1990;323:502-7.
56. Sporik R, Squillace SP, Ingram JM, Rakes G, Honsinger RW, Platts-Mills TA. Mite, cat, and cockroach exposure, allergen sensitisation, and asthma in children: a case-control study of three schools. *Thorax* 1999;54:675-80.
57. Robinson DS, Hamid Q, Ying S, Tsicopoulos A, Barkans J, Bentley AM, Corrigan C, Durham SR, Kay AB. Predominant TH2-like bronchoalveolar T-lymphocyte population in atopic asthma. *N Engl J Med* 1992;326:298-304.
58. Kay AB. Leucocytes in asthma. *Immunol Invest* 1988;17:679-705.
59. Wilson JW, Djukanovic R, Howarth PH, Holgate ST. Lymphocyte activation in bronchoalveolar lavage and peripheral blood in atopic asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:958-60.
60. Walker C, Bode E, Boer L, Hansel TT, Blaser K, Virchow JC Jr. Allergic and nonallergic asthmatics have distinct patterns of T-cell activation and cytokine production in peripheral blood and bronchoalveolar lavage. *Am Rev Respir Dis* 1992;146(1):109-15.
61. Ying S, Humbert M, Meng Q, Pfister R, Menz G, Gould HJ, Kay AB, Durham SR. Local expression of epsilon germline gene transcripts and RNA for the epsilon heavy chain of IgE in the bronchial mucosa in atopic and nonatopic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:686-92.
62. Cohen S. Cytokine profile data. *Immunol Today* 2000;21:199-200.
63. Schuerwegh AJ, De Clerck LS, De Schutter L, Bridts CH, Verbruggen A, Stevens WJ. Flow cytometric detection of type 1 (IL-2, IFN-gamma) and type 2 (IL-4, IL-5) cytokines in T-helper and T-suppressor/cytotoxic cells in rheumatoid arthritis, allergic asthma and atopic dermatitis. *Cytokine* 1999;11:783-8.
64. Krug N, Jung T, Napp U, Wagner K, Schultze-Werninghaus G, Heusser C, Rieger CH, Schauer U, Fabel H. Frequencies of T cells expressing interleukin-4 and interleukin-5 in atopic asthmatic children. Comparison with atopic asthmatic adults. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:754-9.
65. Hansen G, Berry G, DeKruyff RH, Umetsu DT. Allergen-specific Th1 cells fail to counterbalance Th2 cell-induced airway hyperreactivity but cause severe airway inflammation. *J Clin Invest* 1999;103:175-83.
66. Randolph DA, Carruthers CJ, Szabo SJ, Murphy KM, Chaplin DD. Modulation of airway inflammation by passive transfer of allergen-specific Th1 and Th2 cells in a mouse model of asthma. *J Immunol* 1999;162:2375-83.
67. Leckie MJ, ten Brinke A, Khan J, Diamant Z, O'Connor BJ, Walls CM, Mathur AK, Cowley HC, Chung KF, Djukanovic R, Hansel TT, Holgate ST, Sterk PJ, Barnes PJ. Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet* 2000;23-30;356(9248):2144-8.
68. Bryan SA, O'Connor BJ, Matti S, Leckie MJ, Kanabar V, Khan J, Warrington SJ, Renzetti L, Rames A, Bock JA, Boyce MJ, Hansel TT, Holgate ST, Barnes PJ. Effects of recombinant human interleukin-12 on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet* 2000;23-30;356(9248):2149-53.
69. Ashwell JD, Lu FW, Vacchio MS. Glucocorticoids in T cell development and function*. *Annu Rev Immunol* 2000;18:309-45.
70. Almawi WY, Melemedjian OK, Rieder MJ. An alternate mechanism of glucocorticoid anti-proliferative effect: promotion of a Th2 cytokine-secreting profile. *Clin Transplant* 1999;13:365-74.
71. Blotta MH, DeKruyff RH, Umetsu DT. Corticosteroids inhibit IL-12 production in human monocytes and enhance their capacity to induce IL-4 synthesis in CD4+ lymphocytes. *J Immunol* 1997;158:5589-95.
72. Agarwal SK, Marshall GD Jr. Beta-adrenergic modulation of human type-1/type-2 cytokine balance. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:91-8.
73. Essayan DM, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM, Huang SK. Differential regulation of human antigen-specific Th1 and Th2 lymphocyte responses by isozyme selective cyclic nucleotide phosphodiesterase inhibitors. *J Pharmacol Exp Ther* 1997;282:505-12.
74. Bielekova B, Lincoln A, McFarland H, Martin R. Therapeutic potential of phosphodiesterase-4 and -3 inhibitors in Th1-mediated autoimmune diseases. *J Immunol* 2000;164:1117-24.
75. Chen Y, Inobe J, Marks R, Connella P, Kuchroo VK, Weiner HL. Peripheral deletion of antigen-reactive T cells in oral tolerance. *Nature* 1995;376:177-80.
76. Hansen G, McIntire JJ, Yeung VP, Berry G, Thorbecke GJ, Chen L, DeKruyff RH, Umetsu DT. CD4(+) T helper cells engineered to produce latent TGF-beta1 reverse allergen-induced airway hyperreactivity and inflammation. *J Clin Invest* 2000;105(1):61-70.
77. Tsitoura DC, DeKruyff RH, Lamb JR, Umetsu DT. Intranasal exposure to protein antigen induces immunological tolerance mediated by functionally disabled CD4+ T cells. *J Immunol* 1999;163:2592-600.
78. Mosmann TR, Coffman RL. TH1 and TH2 cells: different

- patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu Rev Immunol* 1989;7:145-73.
79. Coffman RL, Varkila K, Scott P, Chatelain R. Role of cytokines in the differentiation of CD4+ T-cell subsets in vivo. *Immunol Rev* 1991;123:189-207.
 80. Holgate ST. Airway inflammation and remodeling in asthma: current concepts. *Mol Biotechnol* 2002;22:179-89.
 81. Roche WR, Beasley R, Williams JH, Holgate ST. Subepithelial fibrosis in the bronchi of asthmatics. *Lancet* 1989;1:520-4.
 82. Zhang S, Smartt H, Holgate ST, Roche WR. Growth factors secreted by bronchial epithelial cells control myofibroblast proliferation: an in vitro co-culture model of airway remodeling in asthma. *Lab Invest* 1999;79:395-405.
 83. Holgate ST, Davies Puddicombe, Richter A, Lackie P, Lordan J, Howarth P. Mechanisms of airway epithelial damage: epithelial-mesenchymal interaction in the pathogenesis of asthma. *Eur Respir J* 2003;22:24S-9S.
 84. Stick S. The contribution of airway development to paediatric and adult lung disease. *Thorax* 2000;55:587-94.
 85. The Childhood Asthma Management Program Research Group. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med* 2000;343:1054-63.
 86. Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, Tan WC, Chen YZ, Ohlsson SV, Ullman A, Lamm CJ, O'Byrne PM; START Investigators Group. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2003;361:1071-6.
 87. Johnson PR, Roth M, Tamm M, Hughes M, Ge Q, King G, Burgess JK, Black JL. Airway smooth muscle cell proliferation is increased in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:474-7.
 88. Warner JO, Marguet C, Rao R, Roche WR, Pohunek P. Inflammatory mechanisms in childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 1998;28(Suppl 5):71-5.
 89. Puddicombe SM, Polosa R, Richter A, Krishna MT, Howarth PH, Holgate ST, Davies DE. Involvement of the epidermal growth factor receptor in epithelial repair in asthma. *FASEB J* 2000;14:1362-74.
 90. Lackie PM, Baker JE, Gunthert U, Holgate ST. Expression of CD44 isoforms is increased in the airway epithelium of asthmatic subjects. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997;16:14-22.
 91. Chung KF, Barnes PJ. Cytokines in asthma. *Thorax* 1999;54:825-57.
 92. Holgate ST, Lackie PM, Davies DE, Roche WR, Walls AF. The bronchial epithelium as a key regulator of airway inflammation and remodelling in asthma. *Clin Exp Allergy* 1999;29(Suppl 2):90-5.
 93. Wilson SJ, Leone BA, Anderson D, Manning A, Holgate ST. Immunohistochemical analysis of the activation of NF-kappaB and expression of associated cytokines and adhesion molecules in human models of allergic inflammation. *J Pathol* 1999;189:265-72. ■
-

Linfoma pulmonar

Pulmonary lymphoma

Agnaldo José Lopes¹, Thaís Emanuele Ribeiro Escaleira¹,
Kristiane Rocha Moreira¹, Domenico Capone¹, Stella Beatriz Gonçalves de Lucena²,
Andrea Ribeiro Soares², Carlos Frederico Ferreira Campos³,
Mario Lucio Cordeiro Araujo Junior³, Daurita D. Paiva³, José Manoel Jansen¹

RESUMO

Pulmão RJ 2005; 14(2): 158-161

Linfomas não-Hodgkin constituem um grupo de doenças linfoproliferativas malignas com diferentes padrões de comportamento, tratamento e prognóstico. Podem acometer as estruturas intratorácicas, particularmente os linfonodos mediastinais e o parênquima pulmonar, em alguma fase do curso da doença. Os autores descrevem um caso de linfoma não-Hodgkin com manifestação atípica nos pulmões e discutem o diagnóstico diferencial.

Descritores: linfoma não-Hodgkin, neoplasia pulmonar, anatomopatologia.

ABSTRACT

Non-Hodgkin's lymphomas belong to a group of lymphoproliferative malignancies with different behavior, treatment and prognostic patterns. During the course of the disease, they may affect the thoracic structures – especially the mediastinal lymph nodes and the pulmonary parenchyma. The authors describe a case of non-Hodgkin's lymphoma with atypical manifestation in the lungs and discuss its the differential diagnosis.

Keywords: non-Hodgkin's lymphoma, lung neoplasm, pathology.

Introdução

O envolvimento linfomatoso do pulmão pode ser classificado, de acordo com a origem da neoplasia, em duas categorias: linfoma pulmonar primário e linfoma pulmonar secundário. Dentre estas categorias, a forma secundária é a mais comum e pode resultar da extensão direta de linfonodos mediastinais ou da disseminação linfática ou hematogênica de sítios distantes¹. Já o linfoma pulmonar primário é neoplasia extremamente rara, correspondendo a 3,6% dos casos de linfoma não-Hodgkin extranodal².

Uma das características mais proeminentes dos linfomas é o fato de poderem apresentar-se de formas

as mais variadas. Os autores relatam um caso de envolvimento linfomatoso do pulmão cujo diagnóstico só foi estabelecido após realização da biópsia pulmonar “a céu aberto” e discutem o diagnóstico diferencial.

Relato do caso

Mulher de 47 anos, branca, solteira, costureira, natural da Paraíba, residente no Rio de Janeiro, atendida no Hospital Universitário Pedro Ernesto com queixas de dispnéia aos pequenos esforços e tosse. Referia início do quadro atual há dois anos, com dispnéia progressiva, tosse seca, febre esporádica de

1. Serviço de Pneumologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE) da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).

2. Serviço de Hematologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE) da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).

3. Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE) da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).

Local de realização: Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Endereço para correspondência: Agnaldo José Lopes. Rua José do Patrocínio, 290/405 Grajaú 20560-160 Rio de Janeiro - RJ.

Tels.: (21) 2587-6537, 98536162. E-mail: phel.lop@uol.com.br

Artigo recebido para publicação no dia 05/05/2005 e aceito no dia 31/05/2005, após revisão.



Figura 1 – Radiografia de tórax evidenciando infiltrado intersticial do tipo reticulonodular, predominando nas bases pulmonares.

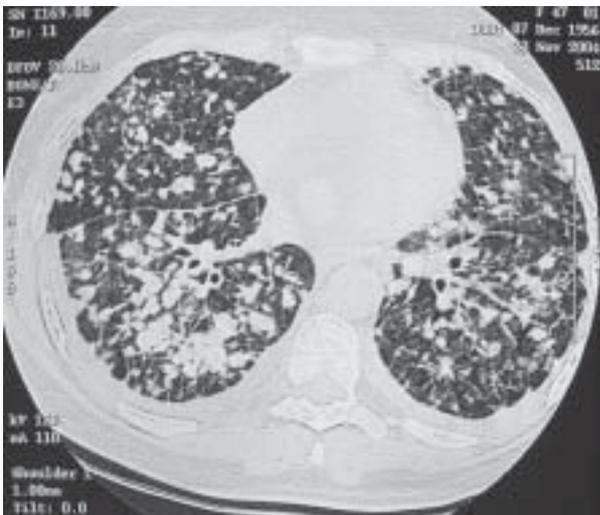


Figura 2 – TCAR de tórax demonstrando nódulos e micronódulos difusamente distribuídos, com áreas de confluência alveolar.

38°C e sudorese noturna. Relatava, há um ano e meio, início de tratamento empírico para tuberculose pulmonar com esquema 1 (rifampicina, isoniazida e pirazinamida), obtendo melhora temporária dos sintomas. Entretanto, há quatro meses, evoluiu com reaparecimento dos sintomas, época na qual foi introduzido o esquema 3 (estreptomicina, etionamida, etambutol e pirazinamida) – este foi utilizado por 15 dias e suspenso após aparecimento de *rash* cutâneo generalizado. Há dois meses, após progressão importante da dispnéia, procurou atendimento, quando foi iniciada prednisona (20mg/dia) devido a gravidade do quadro respiratório e solicitado internação neste hospital.

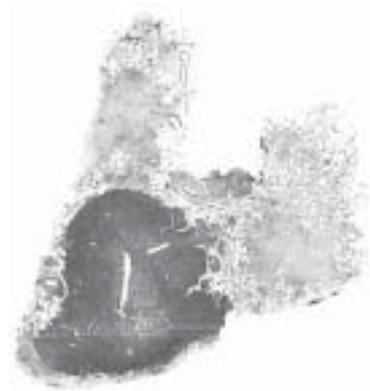


Figura 3 – Infiltrado nodular do parênquima pulmonar e áreas de fibrose (Hematoxilina e eosina – imagem macroscópica da lâmina).

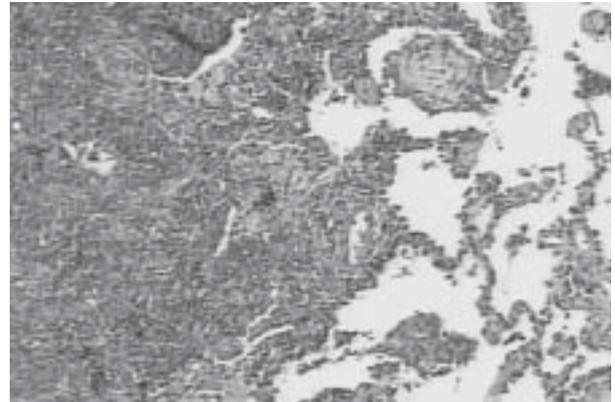


Figura 4 – Infiltrado linfóide nodular (Hematoxilina e eosina X5).

Na admissão, a paciente já apresentava melhora significativa da dispnéia, entretanto, referia persistência da tosse seca e surgimento de linfonodomegalias em regiões cervical e supra-clavicular. Após cinco dias de internação, houve regressão das adenomegalias periféricas, impossibilitando a abordagem cirúrgica.

Na anamnese dirigida, negava perda ponderal, história de alcoolismo e de contato prévio com portador de tuberculose. Era tabagista (15 maços-ano) e referia trabalho com costura de cortinas há 10 anos.

Ao exame físico, apresentava-se em bom estado geral, corada, hidratada, acianótica e anictérica. Ausculta cardiovascular: ritmo cardíaco regular em dois tempos, sem sopros. Ausculta respiratória: murmúrio vesicular universalmente audível, sem ruídos adventícios. Restante do exame físico sem alterações.

A radiografia de tórax mostrava infiltrado reticulonodular difuso, predominantemente nas bases pulmonares (Figura 1). A tomografia computadorizada de alta resolução evidenciava nódulos e micronódulos difusamente distribuídos, com áreas de confluência alveolar (Figura 2), além de comprometimento do mediastino por linfonodomegalias e pequeno derrame pleural bilateral

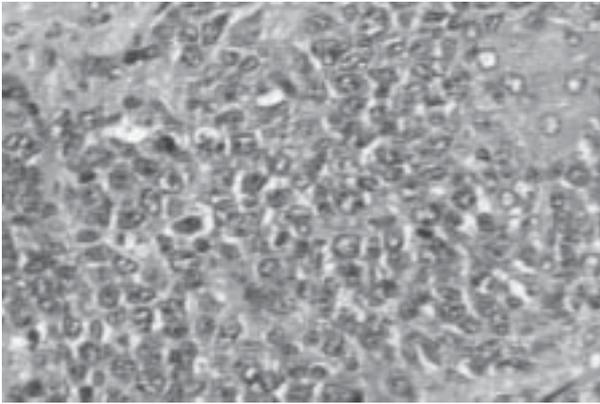


Figura 5 – Infiltrado linfóide constituído por células grandes com freqüentes figuras de mitose (Hematoxilina e eosina X40).

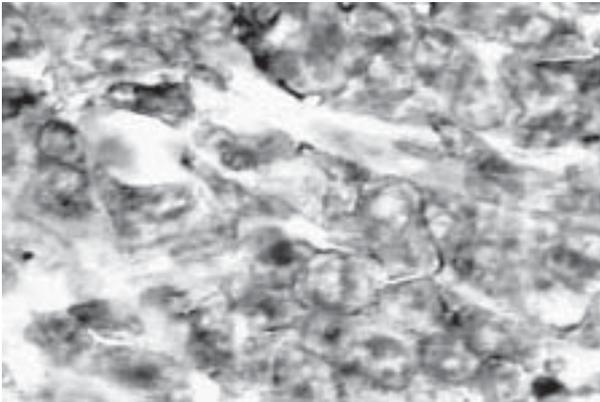


Figura 6 – A marcação com anticorpo L26 (CD20) mostra intensa positividade em membrana celular (X40).

Outros exames complementares – Hemograma: hemoglobina = 12g/dL; Leucometria = 5.790/mm³, sem desvio para esquerda. Contagem de plaquetas = 203.000/mm³. Cálcio sérico = 9mg/dL. Anti-HIV = negativo. PPD = não reator. Provas de função respiratória: distúrbio ventilatório restritivo moderado e redução acentuada da capacidade de difusão ao monóxido de carbono. Broncofibroscopia: normal (as pesquisas diretas e culturas para germes comuns, micobactérias e fungos foram negativas). Biópsia transbrônquica: parênquima pulmonar com leve fibrose, discreta hiperplasia de células alveolares, discreto infiltrado linfocitário e ausência de células neoplásicas ou granulomas. Ultrassonografia de tireóide: glândula móvel à deglutição e apresentando contornos regulares. Ultrassonografia de abdome e pelve: normal.

A paciente evoluiu com piora progressiva da dispnéia, sendo submetida a biópsia pulmonar “a céu aberto”. Diagnóstico histopatológico: linfoma difuso de grandes células (Figuras 3, 4 e 5). Em estudo de imunohistoquímica, a marcação com anticorpo monoclonal L26 (*cluster designation*; CD20) mostrou

intensa positividade em membrana celular, o que confere diagnóstico para linhagem B das células neoplásicas (Figura 6).

Discussão

No presente caso, além da dispnéia progressiva e da cronicidade da doença, chama a atenção o aspecto micronodular observado na tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR). Esse padrão radiológico aponta para algumas possibilidades diagnósticas, principalmente tuberculose, sarcoidose, pneumonite de hipersensibilidade, metástases hematogênicas, granulomatose linfomatóide e linfoma.

A tuberculose miliar, especialmente na sua forma obscura, é de diagnóstico difícil e de evolução crônica e, muitas vezes, diagnosticada apenas à autópsia. Costuma apresentar-se com poucas manifestações sistêmicas e tem como principal alteração a febre. Além do PPD reator, o rendimento do lavado broncoalveolar com biópsia transbrônquica costuma ultrapassar os 70%, tornando improvável essa hipótese diagnóstica no caso em questão. Ademais, não houve remissão da doença após instituição de tuberculostáticos.

Na sarcoidose, quando há envolvimento pulmonar, o padrão micronodular é a anormalidade mais freqüentemente detectada na TCAR³. O acometimento de linfonodos periféricos e mediastinais é achado comum da doença. Além disso, a sarcoidose costuma responder prontamente a corticoterapia, o que foi observado no caso em questão. Entretanto, é doença que predomina em adultos jovens, acomete preferencialmente os lobos superiores e raramente cursa com derrame pleural

Pneumonite de hipersensibilidade é outra hipótese diagnóstica que deve ser colocada em discussão, especialmente pelo seu caráter intermitente que resulta da exposição não continuada ao agente agressor. Contudo, além da impossibilidade de definir claramente um estímulo antigênico na história de exposição da paciente, a doença habitualmente apresenta áreas de vidro fosco e/ou sinais de fibrose na TCAR, o que não foi observado.

Em vista da freqüente participação das metástases hematogênicas como causa de nódulos pulmonares, torna-se imperioso colocá-las no diagnóstico diferencial. Dentre os sítios primários, podemos destacar: tumor de tireóide, *cavum*, esôfago, rim, melanoma e osteossarcoma^{4,5}. Entretanto, a paciente não apresentava nenhuma sintomatologia que indicasse uma destas possibilidades e, além disso, a doença tinha evolução de dois anos.

A granulomatose linfomatóide é caracterizada pela infiltração de tecidos por linfócitos maduros, linfócitos

atípicos, histiócitos e plasmócitos, havendo tendência atual em classificá-la como linfoma de células T. A doença atinge especialmente pessoas na faixa etária de 30 a 50 anos e pode envolver os pulmões, a pele, o sistema nervoso central e os rins. A TCAR pode revelar infiltrado intersticial reticulonodular, predominante-mente basal³.

Diante da impossibilidade de estabelecer o diagnóstico por método não invasivo, a paciente foi submetida a biópsia pulmonar por toracotomia, tendo sido feito o diagnóstico de linfoma não-Hodgkin. Os critérios para o diagnóstico de linfoma primário de pulmão são a ausência de diagnóstico prévio de linfoma extratorácico e de manifestações extratorácicas em período superior a três meses após o início da doença¹. No caso em questão, a demora em se estabelecer o diagnóstico nos impossibilita firmar a categoria do linfoma (se primário ou secundário), apesar da evolução da doença ser mais sugestiva de linfoma primário”.

Aproximadamente 30 a 40% dos linfomas não-Hodgkin são primariamente extranodais. Os linfomas primários de pulmões são neoplasias extremamente raras, correspondendo a 0,4% dos casos de linfomas não-Hodgkin e 0,5 a 1% de todas as neoplasias pulmonares².

Do ponto de vista histopatológico, os linfomas não-Hodgkin foram classificados, de acordo com a *Working Formulation for Clinical Usage* em linfomas de baixo grau de malignidade, grau intermediário e alto grau, havendo diversos subgrupos em cada uma dessas categorias⁶. Mais recentemente, entretanto, a Organização Mundial da Saúde (OMS) propôs nova classificação que abandona o agrupamento dos linfomas de acordo com o prognóstico, uma vez que o grau de agressividade de um subtipo de linfoma apresenta ampla variação entre os pacientes⁷. Na classificação da OMS, as neoplasias de células B são separadas em neoplasias de células B precursoras e neoplasias de células B maduras (periféricas), estando o linfoma difuso de grandes células incluído nesta última categoria.

Nos pulmões, o linfoma difuso de grandes células, em aproximadamente metade dos casos, é primário². Na maioria dos pacientes, nódulos múltiplos são detectados em um ou ambos os pulmões⁸. A história natural da doença é variável, podendo ser indolente ou rapidamente progressiva e avassaladora. Em geral, este subtipo de linfoma é assintomático, entretanto,

quando sintomas ocorrem, eles são freqüentemente inespecíficos, tornando o diagnóstico clínico bastante difícil⁹. Quando as linfonodomegalias aparecem, febre e sudorese noturna podem acompanhá-las, o que pode trazer confusão com o diagnóstico de tuberculose.

Não existe consenso para o tratamento dos linfomas pulmonares. As opções terapêuticas atuais incluem cirurgia, quimioterapia e radioterapia, estando a primeira indicada para os raros casos em que o tumor é localizado. Para os linfomas difusos de grandes células, observam-se taxas de sobrevida de 60% em cinco anos seguindo o tratamento quimioterápico^{2,10}.

Com este trabalho, os autores chamam a atenção para as possibilidades de cronicidade, curso intermitente e para a dificuldade de se estabelecer o diagnóstico do envolvimento linfomatoso dos pulmões”.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lee KS, Primack SL. Imaging of pulmonary lymphomas. *AJR* 1997;168:339-45.
2. Feller AC, Diebold J. Histopathology of nodal and extranodal Non-Hodgkin's lymphomas. Berlin: Springer; 2004.
3. Capone D, Mogami R, Miyagui T. Tomografia computadorizada de alta resolução nas doenças difusas pulmonares – correlação anatomopatológica. São Paulo: Atheneu; 2003. 360 p.
4. Jansen JM, Maeda TY, Noronha Filho AJ, Lopes AJ, Capone D, Siqueira HR et al. Prática pneumológica – 101 casos selecionados do dia-a-dia. São Paulo: Atheneu; 1998. 608 p.
5. Hardy K, Nicholson DP, Schaefer RF, Ming Hsu S. Bilateral endobronchial non-Hodgkin's lymphoma. *South Med J* 1995;88:367-70.
6. The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project. National Cancer Institute sponsored study of classification of non-Hodgkin's lymphomas: summary and description of working formulation for clinical usage. *Cancer* 1982;49(10):2112-35.
7. Harris NL, Jaffe ES, Kiebold J, Flandrin E, Muller-Hermelink HK, Vardiman J. Lymphoma classification – from controversy to consensus: the REAL and WHO Classification of lymphoid neoplasms. *Ann Oncol* 2000;11(suppl 1):S3-S10.
8. Marchiori E, Valiante PM, Gutierrez ALTM, Bodanese L, Souza Jr AS. Linfomas pulmonares: correlação da tomografia computadorizada de alta resolução com a anatomopatologia. *Radiol Bras* 2002;35(1):1-6.
9. Lewis ER, Caskey CI, Fishman EK. Lymphoma of the lung: CT findings in 31 patients. *AJR* 1991;156:711-4.
10. Lossos IS, Okada CY, Tibshirani R, Warnke R, Vose JM, Greiner TC, Levy R. Molecular analysis of immunoglobulin genes in diffuse large B cell lymphomas. *Blood* 2000;95:1795-803. ■

Relato de caso

Infecção por *Rhodococcus equi* associada à malacoplaquia em paciente HIV - positivo: relato de caso e revisão da literatura

Rhodococcus equi infection with pulmonary malacoplakia in HIV patient: a case report and a bibliographic review.

Carlos Alberto Basílio-de-Oliveira¹, Heliomar Azevedo Valle²,
Carlos Alberto Guimarães³, Verônica Goulart Moreira⁴

RESUMO

Pulmão RJ 2005; 14(2): 162-69

Rodococose constitui-se na infecção causada por *Rhodococcus equi*, cocobacilo que se multiplica no interior de macrófagos. Este agente patogênico foi primeiramente isolado em 1923 e é capaz de infectar diversos mamíferos. Este trabalho reúne breve revisão bibliográfica e relato de um caso. O primeiro relato envolvendo seres humanos aconteceu em 1967, e a maioria dos casos ocorrem em indivíduos com defeitos na imunidade celular que têm contato com o solo. Desde a primeira descrição em pacientes com Aids, já foram descritos 228 casos clínicos. São mais freqüentes as formas pneumônicas com formação de abscessos. Alguns casos estão associados ao desenvolvimento de malacoplaquia. Destacamos que: 1) a rodococose é uma infecção oportunista que ocorre em pacientes com estágios avançados de imunodepressão; 2) deve ser suspeitada em pacientes imunodeprimidos com focos de infecção pulmonar; 3) o sucesso terapêutico da rodococose está relacionado ao rápido diagnóstico etiológico.

Descritores: rodococose, Aids, infecção pulmonar, *R. equi*, imunodepressão.

ABSTRACT

The rhodococcosis, infection caused by the cocobacilli *Rhodococcus equi*, was described for the first time in animals in 1923 and since then a lot of cases was reported. This article is composed of a bibliographic review and a case report. The first case evolving humans was reported, for the first time, in 1967. Since that the disease was occurring mostly in patients who possess some kind of immunodeficiency and works in the soil. Since the first report in patients with Aids, 228 more cases were described. The most common finding is the pulmonary infection. Some are associated with malacoplakia. Some important point are: 1) Rhodococcosis is an opportunistic infection that occurs in the latest stages of immunodepression; 2) all the health professionals should pay attention at these patients, mainly in those who has a pulmonary focus of infection; 3) the early diagnosis is very important to the success of the treatment and healing process.

Keywords: rhodococcosis, Aids, pulmonary infection, *R equi*, immunodeficiency.

1 - Professor titular de Anatomia Patológica da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO.

2 - Professor adjunto de Anatomia Patológica da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO.

3 - Professor adjunto do Departamento de Cirurgia da Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ, Professor titular da FESO, Doutor em Medicina, UNIFESP.

4 - Médica Residente de Anatomia Patológica da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO.

Local de realização: Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG).

Endereço para correspondência: Serviço de Anatomia Patológica – HUGG. Rua Mariz e Barros, 775 Tijuca CEP: 20270-901 - Rio de Janeiro - RJ. Tel: 21 99227871. E-mail: veronicagmoreira@yahoo.com.br

Artigo recebido para publicação no dia 07/06/2005 e aceito no dia 28/06/2005, após revisão.

Introdução

A rodococose é a infecção causada pelo *Rhodococcus equi* (*R. equi*), bactéria anteriormente denominada *Corynebacterium equi*, que se encontra presente no solo e nas fezes de mamíferos. O *R. equi* é um cocobacilo, Gram-positivo, aeróbio, catalase-positivo, parcialmente álcool-ácido resistente, intracelular facultativo, que se multiplica no interior de macrófagos. A sorotipagem pode ser realizada em animais, entretanto, não em seres humanos. Foi isolado pela primeira vez em 1923, sendo capaz de infectar eqüinos, porcos e uma série de outros mamíferos herbívoros, sendo letal para muitas espécies.

O recente interesse nos mecanismos de virulência do *R. equi* se deve à descoberta de plasmídeos. Foi demonstrada a existência de grandes plasmídeos (85 e 90 KDa) e antígenos de 15 a 17 KDa. Colorações mostraram que tais antígenos são codificados pelos referidos plasmídeos. Outro achado foi a demonstração das propriedades bacteriostáticas da transferrina sanguínea contra este patógeno. As formas de apresentação mais freqüentes da doença em animais se traduzem em broncopneumonia supurativa, linfadenite e enterite, sendo mais amiúde encontradas em animais com menos de seis anos de idade.

Atualmente, o *R. equi* foi reconhecido como importante patógeno bacteriano em pacientes imunodeprimidos, principalmente naqueles com Aids, que chegam a totalizar dois terços dos pacientes infectados¹. Este microrganismo também pode ser encontrado em pacientes em vigência de corticoterapia e quimioterapia, nos indivíduos transplantados e naqueles com neoplasias hematológicas. Nestes pacientes, pneumonia e abscesso pulmonar são as manifestações mais usuais (80% dos casos segundo Weinstock & Brown)². Menos habitualmente, pode ainda causar abscessos cerebrais, cutâneos e em outros tecidos moles, rinite, laringite, enterite, osteomielite, adenite regional, mastoidite, otite, prostatite, peritonite, sepsis, dentre outros³⁻⁷. Pode ainda ser encontrado em associação com outras infecções oportunistas como a pneumonia por *Mycobacterium kansasii*⁸, disenteria por *Salmonella enteritidis*⁹ e leishmaniose visceral¹⁰. O contágio se dá a partir da inalação de aerossóis ou, menos freqüentemente, através do contato direto com lesão cutânea infectada.

A apresentação clínica da doença pulmonar é tipicamente subaguda, com febre, tosse seca ou produtiva, dor pleurítica e perda ponderal. Ao exame radiográfico, pode-se notar que a lesão torna-se mais freqüente nos lobos superiores, evoluindo para a cavitação em 40% dos casos, com ou sem envolvimento

pleural². São ainda descritos casos nos quais a radiografia de tórax se apresenta sem alterações¹.

Relato do caso

Identificação: P.B.L., masculino, 33 anos, branco, internado com história de dor torácica há dois meses e hemoptise há quatro dias, associada a febre intermitente e emagrecimento.

História patológica pregressa: pneumonia há dois meses. História social: tabagista com carga tabágica de 20 maços-ano.

Ao exame físico - Pressão arterial: 100 X 80 mmHg e frequência cardíaca: 100 bpm. Presença de candidíase oral. Aparelho cardiovascular sem alterações. Aparelho respiratório com estertores crepitantes em base de hemitórax esquerdo. Abdome e membros sem alterações.

Tabela 1 - Exames Laboratoriais.

| Exames Laboratoriais | |
|----------------------|---|
| Hemácias | 3.800.000/mm ³ |
| Leucócitos | 4500/mm ³ (0-4-0-0-30-45-16-5) |
| Hematócrito | 34 % |
| VHS | 50 mm |
| Hemoglobina | 11,7 g/dL |
| Glicose | 88 mg/dL |
| Uréia | 38 mg/dL |
| Creatinina | 1,3 mg/dL |
| Sódio | 140 mEq/L |
| Potássio | 5,4 mEq/L |
| Sorologia anti-HIV | Positiva |

Evolução – Quando internado, realizou exames laboratoriais (Tabela 1) e radiografia de tórax que apresentou imagem compatível com abscesso pulmonar. Posteriormente foi submetido à broncofibroscopia que evidenciou carina fina e móvel. Brônquios principais direito e esquerdo normais. Ausência de alterações em brônquios lobares e segmentares. A partir deste momento, foi submetido a tratamento segundo a hipótese clínico-radiológica de abscesso pulmonar. Para tanto, iniciou-se esquema antibiótico composto de Penicilina G cristalina 10.000.000 UI/dia e gentamicina 5 mg/kg/dia por 14 dias. No oitavo dia de internação submeteu-se à tomografia computadorizada de tórax com cortes axiais de 10 mm de espessura e administração venosa de contraste iodado que revelou pequenas bolhas subpleurais nos ápices pulmonares, massa escavada com nível hidro-aéreo e paredes espessas captantes de contraste no segmento basal posterior do lobo inferior esquerdo, com áreas de condensação acinar periféricas. Mediastino, traquéia, carina, brônquios-



Figura 1 – Tomografia computadorizada de tórax evidenciado lesão pulmonar (contraste venoso).

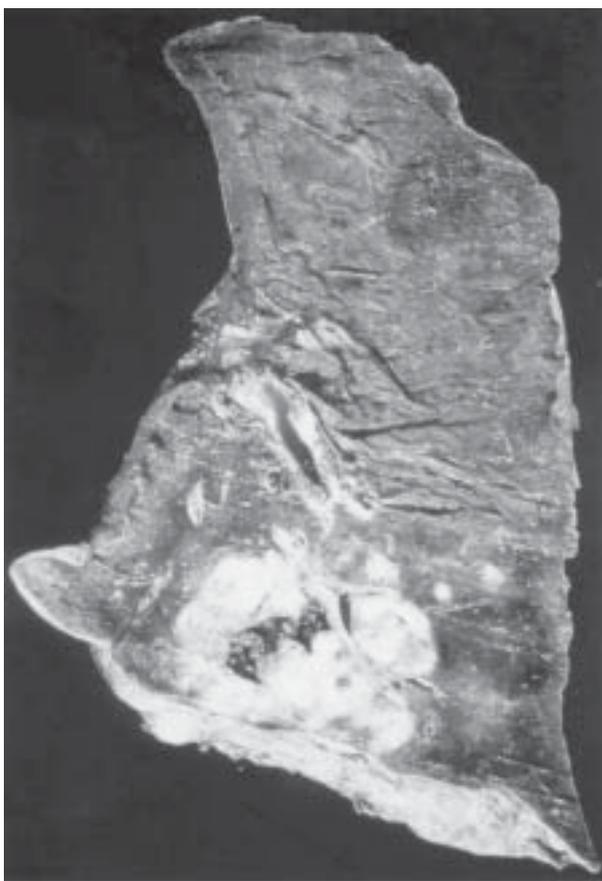


Figura 2 - Lesão de aspecto pseudo-tumoral com área central escavada e comprometimento do folheto pleural.

fonte e vascularização de aspecto normal. Em 21 de fevereiro do mesmo ano, realizou nova tomografia computadorizada de tórax que evidenciou massa sólida e heterogênea medindo 7,4X4,3X6,0 cm de diâmetro, com cavitações de contornos irregulares em seu interior, localizadas posteriormente no lobo inferior esquerdo, de situação para-ventricular. Não havia evidências de linfonodomegalias mediastinais (Figura 1). Foi submetido, ainda, a ultra-sonografia abdominal total



Figura 3 – Mesma lesão, mais próxima.

que revelou pequeno cálculo em rim direito e imagem cística de 30 mm, de paredes lisas em topografia de adrenal esquerda.

Durante o trigésimo dia de internação foi submetido à cirurgia em decorrência de “abscesso crônico”. Procedeu-se toracostomia exploradora, acrescida de lobectomia radical inferior esquerda e toracostomia, com drenagem fechada anterior e posterior. Na mesma, encontrou-se lesão de aspecto tumoral localizada nos segmentos posterior e lateral do lobo inferior esquerdo. A biópsia de fragmentos da massa durante o ato operatório não permitiu a elucidação diagnóstica. Optou-se, portanto pela realização de lobectomia inferior esquerda com esvaziamento do coletor linfático (lobectomia radical). O paciente evoluiu bem durante o pós-operatório, recebendo alta hospitalar após 47 dias.

Ao exame macroscópico, constatou-se lesão pseudotumoral, branco-acinzentada, com área central cavitada, de cerca de 5 cm de diâmetro estendendo-se até o folheto pleural (Figura 2 e 3). A histopatologia definiu o quadro de malacoplaquia (Figura 4), a presença de cocobacilos Gram-positivos, além de parasitos quando da impregnação argêntica, compatível com o diagnóstico de rodococose (Figura 5). O diagnóstico etiológico de certeza foi possível quando da realização de cultura do fragmento de tecido pulmonar (Figura 6).

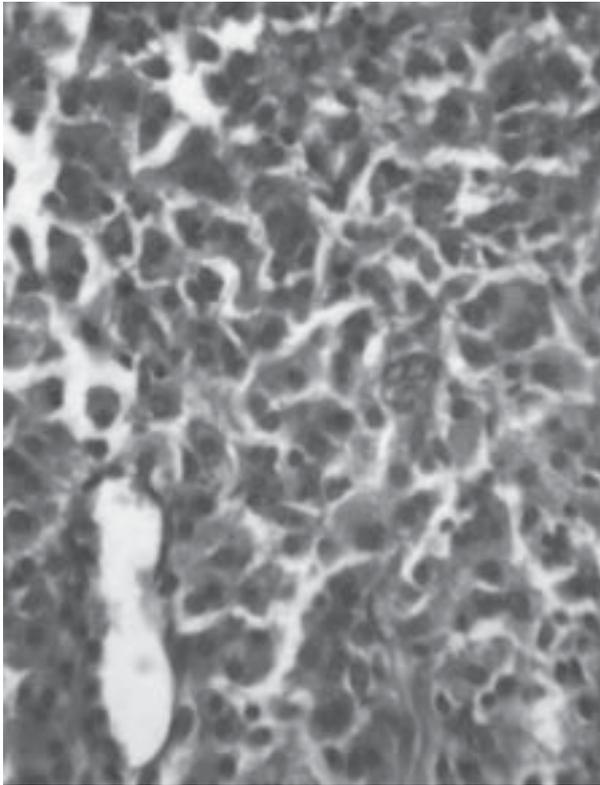


Figura 4 - Quadro histopatológico da malacoplaquia pulmonar associada à lesão infecciosa.

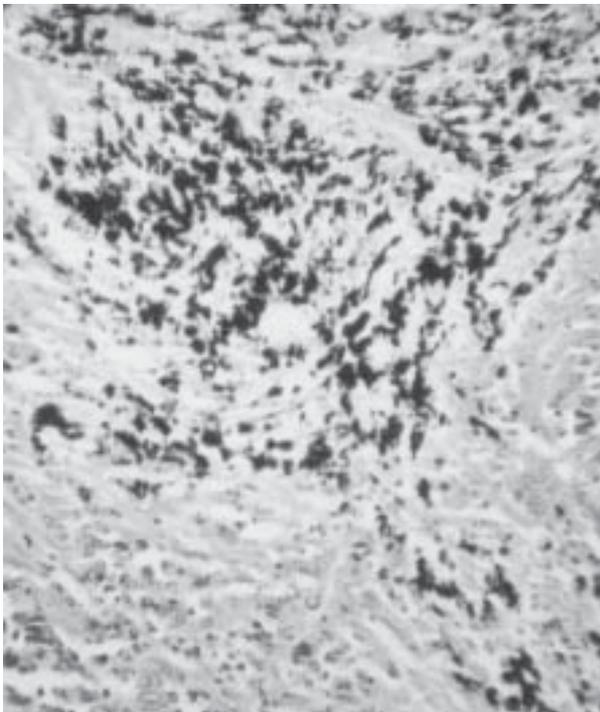


Figura 5 – Prata 40X - Impregnação argêntica identificando parasitos no tecido pulmonar.

Discussão

O primeiro caso de rodococose envolvendo seres humanos foi descrito em 1967 em indivíduo com

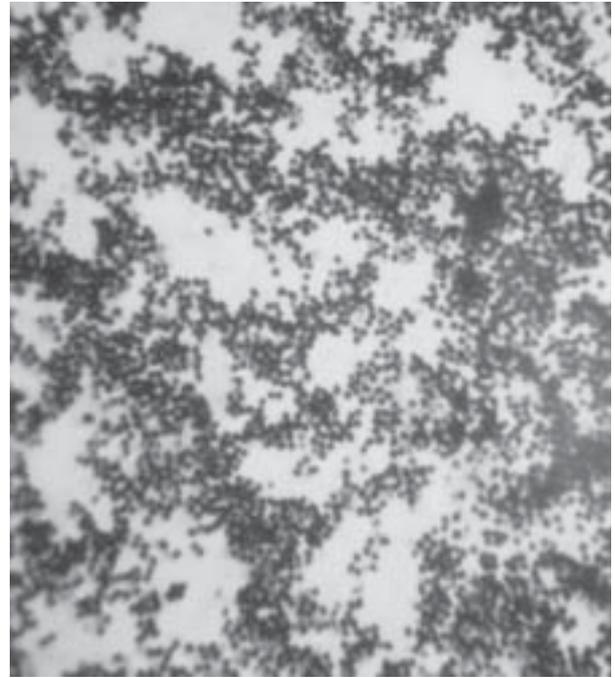


Figura 6 – 100X - Aspecto característico do *Rhodococcus equi* proliferado em meio de cultura.

hepatite crônica em terapia com corticóides¹¹. Desde então, a grande maioria dos casos ocorreu em indivíduos com defeitos na imunidade celular que têm contato direto com o solo, tais como fazendeiros, trabalhadores rurais e tratadores de animais. Desde o primeiro caso relatado em pacientes com Aids, em 1986, 228 casos da doença foram descritos nestes grupos, dentre os quais 210 sob a forma de pneumonia com cavitação^{4,7-10}. Entretanto, somente 35 casos em pacientes não-HIV-positivos foram relatados (Gráficos 1 e 2).

Nos seres humanos são encontradas mais freqüentemente as formas pneumônicas com formação de abscessos, que abrangem aproximadamente 42% dos casos em indivíduos sem comprometimento da imunidade contra 92,1% em pacientes com comprometimento imune. Cerca de 50% do total de doentes possuem infecção localizada. Algumas delas associadas com o desenvolvimento de malacoplaquia pulmonar¹²⁻²⁰.

A partir da revisão bibliográfica realizada, pôde-se constatar maior prevalência das formas pulmonares em relação à última descrição da literatura (84%). Na Quadro 1 e no Gráfico 3 são descritas as formas clínicas mais comuns e a freqüência com que foram encontradas.

A malacoplaquia é uma doença granulomatosa, pseudotumoral, rara, freqüentemente encontrada em pacientes com rodococose, porém não é exclusiva desta. Está usualmente associada à infecção bacteriana

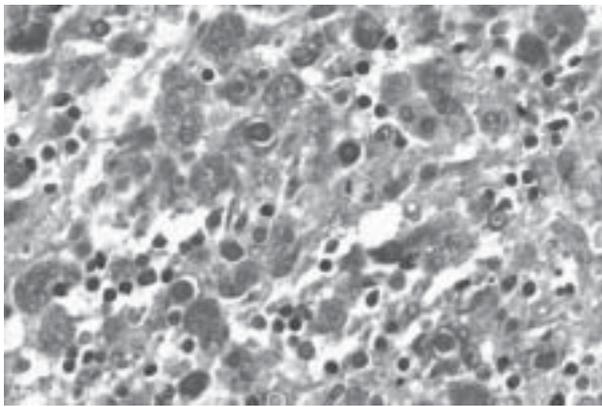
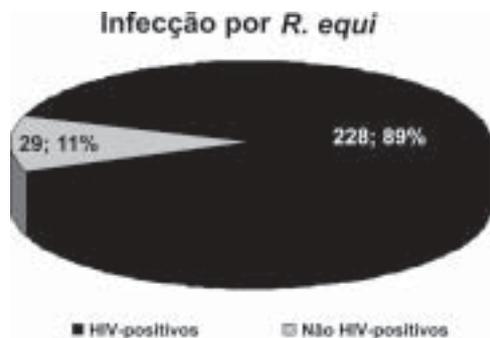


Figura 7 – PAS 40X - Corpúsculos de Michaelis-Gutman.

e em 75% dos casos relacionados à infecção por *Escherichia coli*. Entretanto, outras bactérias Gram-positivas e negativas, micobactérias e fungos podem ser encontrados. É capaz de simular nódulos que clinicamente apresentam-se com sinais de malignidade em uma série de órgãos, mais comumente na bexiga e no trato urinário inferior. A patogênese é desconhecida; entretanto, se reconhece sua íntima ligação com a imunodepressão, incluindo pacientes transplantados, portadores de doenças hematológicas, alcoolismo e pacientes HIV-positivos. Microscopicamente, a lesão é composta por camadas de histiócitos epitelióides de citoplasma amplo, eosinofílico, homogêneo ou granular, característico dos histiócitos de *Von Hanseman*. Tais células possuem citoplasma com fragmentos nucleares basofílicos provenientes da degeneração de neutrófilos, todavia o grande número de grânulos é devido à abundância de fagolisossomos e lisossomos. Possui ainda calcificações em forma de alvo ou em “olhos de coruja”, chamadas de corpos de *Michaelis-Gutmann* (MG), que representam fagolisossomos mineralizados pela deposição de espículas elétron-densas cercadas por um ou mais anéis compostos de agregados granulares, filamentosos e membranosos. Estes medem cerca de 3 a 18 mm de

Gráfico 1 – Proporção da infecção por *R. equi* entre pacientes HIV - positivos e negativos.



diâmetro podendo ser intra ou extracelulares e variar de abundantes a raros. A presença dos corpos de MG e histiócitos de *Von Hanseman* permitem a distinção entre a malacoplaquia e outros distúrbios inflamatórios (Figura 7). O modelo patogênico proposto é o da deficiência de 3', 5'- guanidina monofosfato desidrogenase dos macrófagos, o que geraria a diminuição da capacidade dos lisossomos em englobar microrganismos. No caso da infecção por *R. equi*, propõe-se que as enzimas lisossomiais dos macrófagos dos pacientes HIV-positivos fossem incapazes de degradar certos componentes dos *R. equi*. Esse processo levaria à deposição de mais corpos de MG que talvez tenham a capacidade de interferir em outras funções celulares agravando o processo¹⁷. O diagnóstico diferencial da malacoplaquia pulmonar deve incluir uma variedade de distúrbios que promovem a proliferação intra-alveolar de histiócitos (Quadro 2).

Gráfico 2 – Status Imunológico e a infecção por *R. equi*.

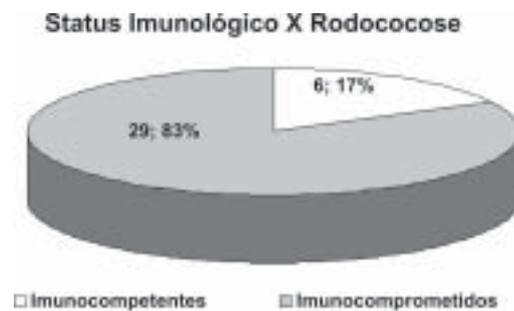


Gráfico 3 – Formas Clínicas de Rodococose.

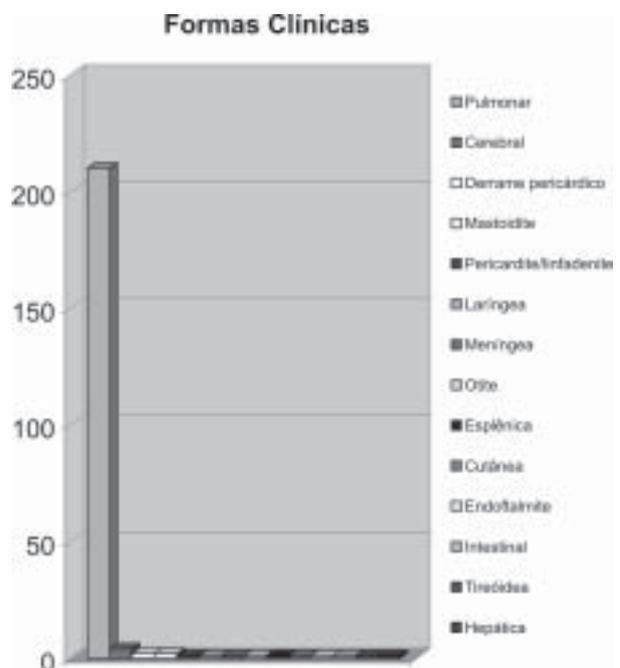
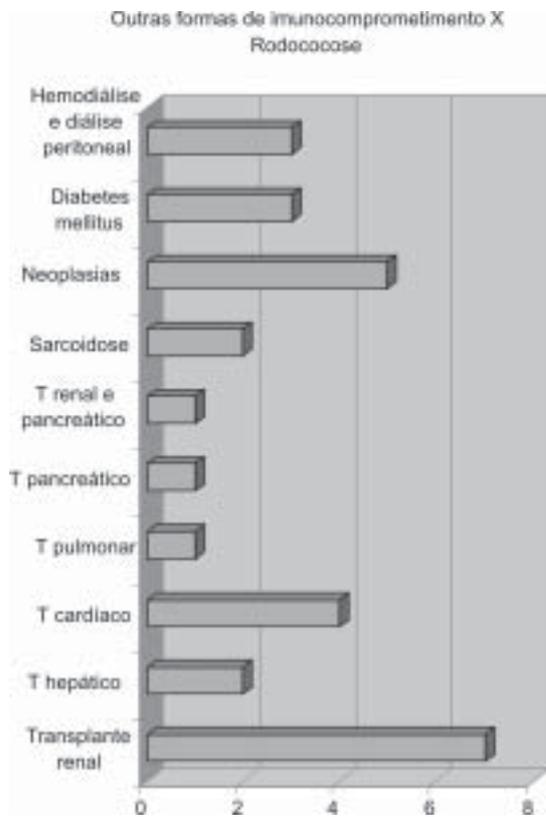


Gráfico 4 – Outras formas de imunocomprometimento e a Rodococose.



Quadro 1 – Formas Clínicas de rodococose.

| Formas Clínicas | | |
|-------------------------|-----|-------|
| Pulmonar | 210 | 92,1% |
| Cerebral | 4 | 1,75% |
| Derrame pericárdico | 2 | 0,87% |
| Mastoidite | 2 | 0,87% |
| Pericardite/linfadenite | 1 | 0,43% |
| Laríngea | 1 | 0,43% |
| Meníngea | 1 | 0,43% |
| Otite | 1 | 0,43% |
| Esplênica | 1 | 0,43% |
| Cutânea | 1 | 0,43% |
| Endoftalmite | 1 | 0,43% |
| Intestinal | 1 | 0,43% |
| Tireóidea | 1 | 0,43% |
| Hepática | 1 | 0,43% |
| Total | 228 | 100% |

Quadro 2 – Causas de histiocitose intra-alveolar.

| Infeciosas | Não-infeciosas |
|---|--------------------------|
| <i>Mycobacterium avium-intracellulare</i> | Proteinose alveolar |
| <i>Cryptococcus neoformans</i> | Pneumonia lipídica |
| <i>Histoplasma capsulatum</i> | Doenças de armazenamento |
| <i>Pneumocystis jirovecii</i> | |
| <i>Rhodococcus equi</i> | |
| Malacoplaquia | |

Em contrapartida, um caso de doença de Whipple-like foi descrito em um paciente HIV-positivo portador de *R. equi*²¹. Os *R. equi* possuem algumas propriedades características do gênero *Corynebacterium*, freqüente colonizador dos pacientes com doença de Whipple.

Pode-se, portanto, considerar a possibilidade de germes que necessitam da atividade histiocitária para sua degradação e eliminação sejam capazes de levar à disfunções inflamatórias tais como a malacoplaquia e a doença de Whipple.

Dentre os pacientes não-HIV-positivos, a infecção por *R. equi* pode ser encontrada em indivíduos transplantados, portadores de sarcoidose, de doenças renais crônicas em hemodiálise ou diálise peritoneal ou doenças hematológicas malignas. Foram descritos até a presente data 16 casos em pacientes que sofreram transplantes, sendo sete casos em transplantes renais, dois em transplantes hepáticos, quatro em cardíacos, um em pancreático e um em transplante combinado renal e pancreático^{11,22,23}. Em relação aos transplantes renais, seis casos se apresentaram sob a forma pulmonar, sendo um deles uma co-infecção por citomegalovírus e um único caso de osteomielite. Já em transplantes hepáticos foram relatados um caso de osteomielite vertebral e um caso pulmonar. Quanto aos pacientes que realizaram transplantes cardíacos, dois desenvolveram a forma pulmonar, um abscesso subcutâneo e um abscesso paravertebral associado à pericardite purulenta. A forma pulmonar pôde ser encontrada nos transplantes pulmonar, renal e pancreático^{22,23}. No que diz respeito às neoplasias hematológicas malignas, foram relatados cinco casos em associação com leucemias agudas e um em associação com a macroglobulinemia de Waldenström. A sarcoidose foi encontrada em dois casos, o diabetes mellitus em três e a diálise peritoneal em um (Gráfico 4). Quanto à descrição com outras comorbidades, foram descritos casos em que houve a associação de rodococose com doenças hepatobiliares, doenças reumatológicas, iatrogenia, doenças psiquiátricas e traumas²⁴.

Há ainda relatos da infecção por *R. equi* em indivíduos imunocompetentes, tendo sido descritos na literatura cinco casos: bacteremia, osteíte crônica, meningite, pneumonia e abscesso cerebral.

Os achados de biópsias pulmonares de pacientes infectados por *R. equi* sem malacoplaquia revelaram a presença de inúmeros microabscessos com agregados de leucócitos polimorfonucleares circundados por macrófagos com cocobacilos em seu interior. Já aqueles com malacoplaquia apresentaram lesões pseudotumorais ou cavitadas de caráter granulomatoso, com infiltrado denso rico em

macrófagos contendo corpos de MG cuja cultura para *R. equi* foi positiva. O estudo histopatológico deve ser sempre considerado quando a pneumonia por *R. equi* persiste a despeito do manejo correto do tratamento por diversos meses.

O diagnóstico das formas pulmonares pode ser feito por meio da análise do lavado bronco-alveolar, do estudo do escarro ou de punção aspirativa transtorácica. As hemoculturas são consideradas padrão-ouro para o diagnóstico da sepse com foco de origem pulmonar, sendo positiva em 70-80% dos pacientes HIV-positivos quando utilizados os métodos de *Christie, Atkins e Munch-Peterson*. O microorganismo é laboratorialmente identificado pela combinação de propriedades tais como morfologia da colônia e testes bioquímicos. As colônias mostram crescimento mucóide e irregular e sua cor varia de salmão a rosa². O material de biópsia evidencia lesões bem-circunscritas, cinza-esbranquiçadas, com o interior repleto de material necrótico e sangue coagulado, compostas por macrófagos epitelióides formando lesão pseudotumoral ou cavitação. No interior dos macrófagos notam-se cocobacilos que podem ser vistos a partir da coloração por hematoxilina-eosina.

A lesão pulmonar única, principalmente o infiltrado pulmonar, é o achado radiológico mais comum; todavia são encontradas também cavitações múltiplas, infiltrado alveolar e empiema. Ocasionalmente observa-se o acometimento mediastínico.

A contagem de linfócitos T CD4⁺ revela uma média em torno de 9,4 a 10/mm³ e uma relação CD4/CD8 de 0,04 a 0,057²⁵. O diagnóstico diferencial inclui tuberculose, micobacterioses atípicas com foco pulmonar, infecções pulmonares fúngicas e pneumonia estafilocócica.

O diagnóstico definitivo e correto é essencial para o estabelecimento da conduta terapêutica. O tratamento ideal ainda não está bem definido, sendo feito através da combinação de diversos agentes antimicrobianos. Geralmente há sensibilidade para a eritromicina, rifampicina, vancomicina, aminoglicosídeos, imipenem e meropenem. Quando houver resistência aos antimicrobianos, uma alternativa é a associação destes à ressecção dos tecidos infectados.

O prognóstico depende do *status* imunológico do doente. Em pacientes com Aids, a taxa de mortalidade encontra-se entre 50% e 55% bem maior do que aquelas observadas em imunodeprimidos não-HIV-positivos (20-25%) e em imunocompetentes (10%)²⁵.

Podemos concluir que trata-se de uma infecção oportunista de caráter emergente que ocorre durante estágios avançados de imunodepressão e acomete

majoritariamente indivíduos com Aids. Toda equipe médica deve sempre atentar quando do manejo de tais pacientes, principalmente aqueles com foco de infecção pulmonar e lesão cavitária. Tal conduta é fundamental, uma vez que o sucesso terapêutico está diretamente relacionado com a realização rápida e precisa do diagnóstico etiológico. Destacamos que:

1. Rodococose é infecção oportunista que ocorre em pacientes com estado avançado de imunodepressão;
2. Rodococose deve sempre ser investigada em pacientes imunodeprimidos com foco de infecção pulmonar;
3. O sucesso terapêutico está relacionado ao rápido diagnóstico etiológico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Weinstock DM, Brown AE. *Rhodococcus equi*: an emerging pathogen. Clin Infect Dis 2002;34(10): 1379-85.
2. Sola J, Uriz J, Castiello J, Repáraz J, Sola O. Infecciones bacterianas en pacientes infectados por el HIV. An Sist Navar 1998;21(3):319-29.
3. Gowda RM, Khan IA, Gowda MR, Sacchi TJ, Vasavada, BD. Cardiac tamponade in patients with human immunodeficiency virus disease. Angiology 2003; 54(4):469-74.
4. Kwak EJ, Strollo DC, Kulich SM, Kusne S. Cavitory pneumonia due to *Rhodococcus equi* in a heart transplant recipient Transpl Infect Dis 2003;5(1):43-6.
5. Pardo Mateu L, Faubel Serra M, Llaverro Segovia MT, Cano Cuenca B, Perez Climent F, Gimenez Vaillo F, Grau Alario E, Lazaro Santander R. Laryngeal infection by *Rhodococcus equi* in patients with Aids. Acta Otorrinolaringol Esp 2002;53(10):783-8.
6. Hillman D, Garretson B, Fiscella R. *Rhodococcus equi* endophthalmitis. Case report. Arch Ophthalmol 1989;107(1):20.
7. Ibarra R, Jinkins JR. Severe otitis and mastoiditis due to *Rhodococcus equi* in a patient with Aids. Case report. Neuroradiology 1999;41(9):699-701.
8. Patel S, Wolf T. Cavitory lung lesions due to coinfection of *Rhodococcus equi* and *Mycobacterium kansasii* in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. Am J Med 2002;112(8):678-80.
9. Kwa AL, Tam VH, Rybak MJ. *Rhodococcus equi* pneumonia in a patient with human immunodeficiency virus: case report and review. Pharmacotherapy 2001;21(8):998-1002.
10. Sanchez JF, Ojeda I, Martin C, Sanchez F, Vinuelas J. Bacteremic pneumonia due to *Rhodococcus equi* in a patient with human immunodeficiency virus infection and visceral leishmaniasis. Enferm Infecc Microbiol Clin 1999; 17(10):532-3.
11. Kedlaya I, Ing MB, Wong SS. *Rhodococcus equi* infection in immunocompetent hosts: case report and review. Clin Infect Dis 2001;32(3):39-46.
12. Lemmens B, Besnier JM, Diot P, Fetissov F, Anthonioz P, Cattier B, Choutet P. Malacoplaxie pulmonaire et pneumonie à *Rhodococcus equi* chez un patient infecté par le virus de l'immunodépression humaine. Rev Mal Resp 1994;11:301-3.

13. Gupta RK, Schuster RA, Christian D. Autopsy findings in a unique case of malacoplakia. Arch Pathol 1972;93:42-8.
 14. Schwartz DA, Ogden PO, Blumberg HM, Honig E. Pulmonary malacoplakia in a patient with the acquired immunodeficiency syndrome. Arch Pathol Lab Med 1990;114:1267-72.
 15. Shin SM, Cooper A, Ho K. Pulmonary malacoplakia with *Rhodococcus equi* infection in a patient with Aids. Chest 1999;115(3):889-92.
 16. Delbeque K, Radermecker M, Leonard P, Moutschen M, Hermans G, Boniver J, de Leval L. Pulmonary malacoplakia due to *Rhodococcus equi* in a patient with Aids. Rev Med Liege 2002;57(11):685-7.
 17. Scannell KA, Portoni EJ, Finkle HI, Rice M. Pulmonary malacoplakia and *Rhodococcus equi* infection in a patient with Aids. Chest 1990;97(4):1000-1
 18. Goupil F, Foulet A, Maillard H, Varache N, Varache C, Plat M, Kaswin R, Minaud B, Lebas FX. Pulmonary malacoplakia caused by *Rhodococcus equi* in Aids: a case report. Rev Pneumol Clin 1999;55(3):171-4.
 19. Guerrero MF, Ramos JM, Renedo G, Gadea I, Alix A. Pulmonary malacoplakia associated with *Rhodococcus equi* infection in patients with Aids: case report and review. Clin Infect Dis 1999;28 (6):1334-6.
 20. Basilio-de-Oliveira CA. Atláids. [S.l.]: Atheneu; 2004.
 21. Hamrock D, Azmi FH, O'Donnell E, Gunnig WT, Philips ER, Zaher A. Infection by *Rhodococcus equi* in a patient with Aids: histological appearance mimicking Whipple´s disease and *Mycobacterium avium-intracellulare* infection. J Clin Pathol 1999;52(1):68-71.
 22. Müller F, Schaal KP, Graevenitz A, Moos L, Woolcock JB, Wüst J, Yassin AF. Characterization of *Rhodococcus equi*-like bacterium isolated from a wound infection in noncompromised host. Journal of Clinical Microbiology 1988;26:618-20.
 23. Farina C, Ferruzzi S, Mamprin F, Vailati F. *Rhodococcus equi* infection in non-HIV-infected patients. Two case reports and review. Clin Microbiol Infect 1997;3(1):12-8.
 24. Mastroianni CM, Lichtner M, Mengoni F, Mascellino MT, Vullo V, Delia S. *Rhodococcus equi* virulence-associated antigens and specific antibody response in Aids patients infected with *R. equi*. Clin Microbiol Infect 1995;1(1):18-23.
 25. Rachid M, Schechter M. Manual de HIV/Aids. 6a ed. [S.l.]: Revinter; 2001. 147p. ■
-

Relato de caso

Actinomicose torácica: relato de caso

Thoracic actinomycosis: case report

Frederico Mota Ribeiro¹, Patrícia Araújo Corrêa Coelho¹,
Ana Cristina Oliveira de Almeida², Thaís Emanuele Ribeiro Escalera³,
Márcia Maria Freire³, Fernando Carlos V. Ribeiro³,
Hedi M. de M. Guedes de Oliveira³, Agnaldo José Lopes³

RESUMO

Pulmão RJ 2005; 14(2): 170-72

Neste trabalho é apresentado um caso clínico de actinomicose torácica em paciente masculino de 60 anos de idade, apresentando história clínica arrastada – 6 meses – de tosse produtiva, emagrecimento, febre e taquipnéia. O objetivo é discutir alguns aspectos clínicos, radiológicos e diagnósticos da actinomicose torácica.

Descritores: actinomicose, doença pulmonar.

ABSTRACT

In this paper is presented a case report of thoracic actinomycosis in a 60 years old male patient, showing an indolent progressive course – 6 months – of productive cough, weight-loss, fever and progressive shortness of breath. The purpose is discussing some clinical, radiologic and diagnostic aspects of thoracic actinomycosis.

Keywords: actinomycosis, pulmonary disease.

Introdução

Actinomicose é uma doença supurativa e de curso arrastado causada por uma bactéria anaeróbia ou microaerofílica, principalmente do gênero *Actinomyces*, que coloniza boca, cólon e vagina, não tendo outro reservatório no meio ambiente^{1,2}.

As principais formas de apresentação da doença são a cérvico-facial, torácica, abdominal e pélvica^{1,2}. Outros sítios de acometimento incluem sistema nervoso central e tecido músculo-esquelético. Há também relatos esporádicos de uma forma disseminada da doença¹.

Em sua apresentação torácica, a enfermidade é geralmente confundida com neoplasia ou outros tipos de infecção pulmonar. Sobre actinomicose é dito:

“Nenhuma doença é tão freqüentemente esquecida pelos médicos, mesmo aqueles experientes”¹.

Neste trabalho, apresentamos um relato de caso de actinomicose torácica com história clínica sugestiva, porém inespecífica, e exame citológico de escarro bastante característico.

Relato do caso

Paciente masculino, 60 anos, procurou atendimento médico com queixas de tosse produtiva, emagrecimento, taquipnéia e episódios febris iniciados há seis meses. Nas últimas semanas, associado aos sintomas anteriores, vinha apresentando hemoptóicos e dispnéia progressiva.

1. Médico(a) do Serviço de Clínica Médica do Hospital Estadual Santa Maria/SES-RJ.

2. Bióloga do Hospital Estadual Santa Maria/SES-RJ.

3. Médico(a) do Serviço de Pneumologia do Hospital Estadual Santa Maria/SES-RJ.

Local de realização: Hospital Estadual Santa Maria, secretaria Estadual de Saúde do Rio de Janeiro.

Endereço para correspondência: Frederico Mota Ribeiro. Praia do Flamengo 98/301 Flamengo 22210-030 Rio de Janeiro RJ.

Tel.: (21) 2558-4892. Email: fredri@superig.com.br

Artigo recebido para publicação no dia 21/04/2005 e aceito no dia 11/05/2005, após revisão.



Figura 1 – Radiografia de tórax evidenciando imagem de hipotransparência em terço superior do hemitórax direito associada a desvio ipsilateral do mediastino.

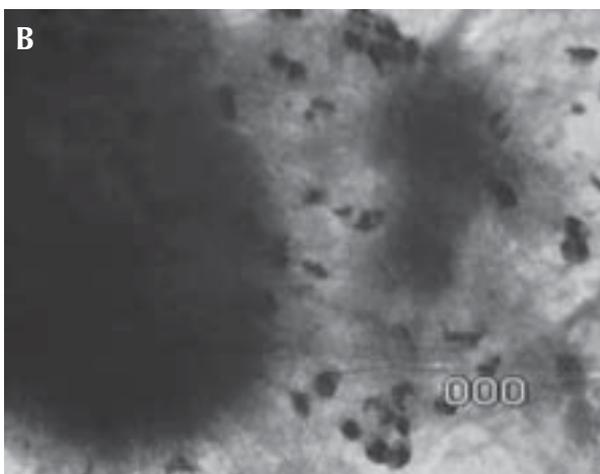
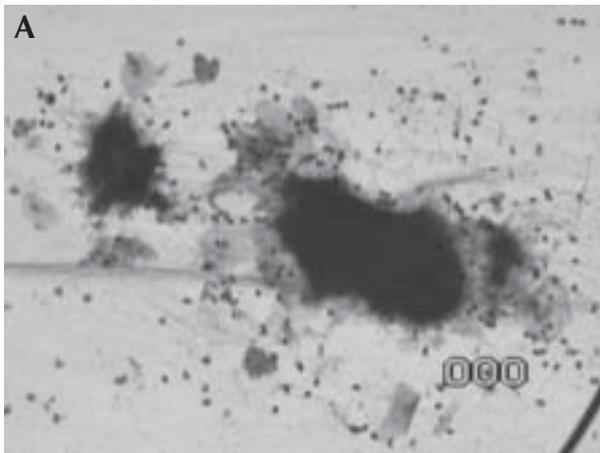


Figura 2 A e B – Exame de citologia de escarro demonstrando estruturas de forma arredondada, intensamente basofílicas, rodeadas por uma coroa de filamentos (“grânulos de enxofre”) ao lado de células epiteliais de origem escamosa com alterações inflamatórias acentuadas e numerosos leucócitos. (Em A com 10x de aumento e B com 40x).

Nesse intervalo, realizou baciloscopia de escarro, que foi negativa, e exame radiológico, não sabendo informar o resultado deste. Fez uso de amoxicilina oral 1,5g/dia por 10 dias, sem melhora do quadro clínico.

Ao exame clínico, apresentava-se lúcido, orientado, hipocorado, emagrecido e normotenso. Queixava-se de dispnéia leve. Exame físico cardiológico normal, não sugerindo disfunção ventricular esquerda. Ausculta pulmonar com diminuição de murmúrio vesicular em bases. Restante do exame clínico inalterado. Relatava etilismo de longa data e tabagismo de 80 maços/ano.

A teleradiografia de tórax, realizada na internação, mostrava imagem de hipotransparência em terço superior do hemitórax direito associada a desvio ipsilateral do mediastino (Figura 1).

Na admissão, foi realizado exame de citologia de escarro que apresentou estruturas de forma arredondada, intensamente basofílicas e rodeadas por uma coroa de filamentos (“grânulos de enxofre”), ao lado de células epiteliais de origem escamosa com alterações inflamatórias acentuadas e numerosos leucócitos³ (Figura 2 A e B).

Iniciado tratamento com penicilina. Porém, o paciente evoluiu com morte súbita após 48 horas de internação, mesmo antes da realização de qualquer outro procedimento.

Discussão

Descrita no homem pela primeira vez em 1891, a actinomicose só foi reconhecida como de origem bacteriana, e não fúngica, na década de 1950². Causada por um bastonete Gram-positivo, anaeróbio ou microaerofílico, principalmente do gênero *Actinomyces*, a actinomicose é doença de difícil diagnóstico. Nos últimos anos, sua incidência tem diminuído possivelmente devido às melhores condições de higiene oral e ao uso de antibióticos⁴.

A actinomicose é geralmente causada pelo *Actinomyces israelii* (mais comum), *A. naeslundii*, *A. meyeri* e *A. gerencseriae*¹. Estes microrganismos são parte da flora normal, colonizando cavidade oral, cólon e trato genital feminino. Dessa forma, a quebra da barreira mucosa por má higiene ou trauma é essencial para o desenvolvimento da doença.

Geralmente com curso arrastado, a actinomicose é de difícil reconhecimento precoce, tendo como sítios de infecção a mandíbula, pulmão e junção íleo-cecal, porém podendo acometer outros locais². Sua apresentação torácica – actinomicose torácica – geralmente resulta da aspiração de material orofaríngeo ou gastro-intestinal. Responsável por cerca de 15-50%

dos casos, essa forma clínica da doença apresenta-se com sinais e sintomas inespecíficos, muitas vezes confundidos com tuberculose, pneumonia inespecífica e neoplasia^{2,5}.

A presença de derrame pleural crônico associado a alterações pulmonares e invasão periosteal da costela é descrita como tríade diagnóstica da actinomicose⁵. Como ela não foi observada no caso em questão, isso pode ter dificultado o diagnóstico da doença. Porém, a literatura mostra esses achados como exceção, e não como regra⁵. Tipicamente, os sinais e sintomas incluem tosse seca ou produtiva, dispnéia, dor torácica, hemoptóicos, emagrecimento, febre e, ocasionalmente, síndrome de veia cava superior².

Embora na actinomicose as lesões pulmonares sejam geralmente circunscritas, há tendência a progredir sem respeitar limites anatômicos de lobos. Também, é bom lembrar, é uma das poucas doenças que podem se propagar pelos três planos – pulmão, pleura e parede⁴. Após iniciar com quadro de pneumonia, a infecção pode evoluir para formação de cavidade e provocar espessamento pleural e empiema. Pode ocorrer invasão da parede torácica, com erosão óssea e formação de fístula². Essa tendência à fistulização leva a uma das formas mais características, quando o diagnóstico fica bastante sugerido, especialmente se drenar pus com alguns grânulos. A doença crônica pode levar a fibrose pulmonar e a obstrução endobrônquica pode surgir devido a edema ou formação de massa intraluminal.

Radiologicamente, os achados não são específicos, podendo ser confundidos com tuberculose pulmonar, pneumonia bacteriana e neoplasia. Entretanto, é relativamente freqüente a apresentação da doença sob a forma de massa pulmonar. A tomografia computadorizada de tórax mostra-se superior à radiografia por evidenciar anormalidades pleurais e parenquimatosas⁵.

Uma das empecilhos no diagnóstico é a dificuldade de isolamento da bactéria devido ao seu crescimento lento e ao crescimento acelerado de outras bactérias presentes no material de análise. A obtenção de espécime para análise normalmente é feita por

métodos invasivos, como punção aspirativa, broncofibroscopia e biópsia por toracotomia. Porém, o achado de grânulos de enxofre – composto de colônias de *Actinomyces* – são característicos, sugerindo fortemente o diagnóstico².

Actinomicose deve ser tratada com curso prolongado de antibióticos, sendo a penicilina a droga de escolha. Outras opções incluem cloranfenicol, tetraciclina, carbapenênicos, eritromicina, clindamicina ou cefalosporina². Em casos mais avançados e graves da doença, é necessário tratamento cirúrgico com drenagem e retirada de abscesso, empiema e tecido necrosado². Habitualmente, não há necessidade de tratamento das outras bactérias isoladas no material. O prognóstico é bom, ao contrário daquele que se observava na era pré-antibiótica.

Embora na literatura a maioria dos casos relatados tenha o diagnóstico feito após realização de procedimentos invasivos – que devem ser sempre solicitados –, o caso apresentado mostra um diagnóstico realizado com material obtido de maneira não invasiva e barata, de acesso relativamente fácil no sistema de saúde público e privado.

Agradecimento

Nosso agradecimento à Simone Maia Evaristo pela fotografia das lâminas, permitindo a apresentação deste trabalho.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Russo TA. Actinomycosis. In: Harrison's principles of internal medicine. 15th ed. New York: Mc Graw Hill; 2001.
2. Suratt BT, Welsh CH. A 48-year-old smoker with cough and weight loss. Chest 2000;118:239-41.
3. Fariña Gonzáles J, Rodríguez Costa J. Citopatología respiratoria y pleural. [s.l.]: Médica Panamericana; 1996.
4. Jansen JM, Maeda TY, Noronha Filho AJ, Lopes AJ, Capone D, Siqueira HR et al. Prática pneumológica: 101 casos selecionados do dia-a-dia. São Paulo – Rio de Janeiro – Belo Horizonte: Atheneu; 1998. 608 p.
5. Sumoza D, Raad I, Douglas E. Differentiating thoracic actinomycosis from lung cancer. Infect Med 2000;17(10):695-8. ■

Antimicrobianos – Guia prático

Sávio Silva Santos

*Professor Titular da Disciplina de Clínica Médica e
Tutor do Internato em Clínica Médica,
Fundação Educacional Serra dos Órgãos*

É com grande prazer que venho apresentar, por meio desta breve resenha, o livro *Antimicrobianos – Guia Prático*, mais recente obra dos professores Rodrigo Siqueira Batista e Andréia Patrícia Gomes, hoje autores consagrados no campo das doenças infecciosas e parasitárias no Brasil. A produção dos jovens docentes pode ser considerada fantástica, não só pelo número impressionante de títulos publicados, mas também pela qualidade do seu trabalho, verdadeira síntese de alta qualidade acadêmica e de utilidade prática para o médico no seu dia-a-dia. Neste novo livro, estes aspectos encontram-se claramente ressaltados. A preparação esmerada, meticulosa, a escolha sensata do material estão lado a lado com a possibilidade da consulta rápida, no consultório ou à beira do leito, em situações especiais como gravidez, doença renal ou hepática, quando se trata de indicações terapêuticas, ou quando o problema é profilaxia, como nas situações de risco de endocardite, nas diversas cirurgias, em acidentes com material biológico e em numerosos outros momentos da prática médica: o espectro vai da profilaxia de infecção numa simples ferida contusa à complexidade do seu manejo nos portadores de AIDS. Embora sem a pretensão de um tratado, o livro contém informações detalhadas sobre os antibióticos e quimioterápicos, enfocando sua classificação, mecanismos de ação e propriedades farmacológicas individuais, reunidas paulatinamente ao



longo do tempo pelos autores. Podemos encontrar detalhes sobre os antibacterianos, antifúngicos, antivirais (abordando os anti-retrovirais) e antiparasitários. Os professores podem obter aí um bom material para exposição sobre o tema, ao mesmo tempo em que o médico pode orientar-se de maneira prática e ágil quanto à escolha do tratamento diante de um agente comum de infecção ou de uma doença infecciosa que só raramente acontece entre nós. Quadros dispostos em ordem alfabética proporcionam a objetividade da consulta. Para os estudantes, o livro é um esteio: o texto é didático, bem organizado e todos os tópicos estão cuidadosamente atualizados; além disto, há boas indicações de fontes de consulta.

Todos sabemos da enorme dificuldade de simplificar um assunto como este - o uso clínico dos antibióticos -, mas os autores tiveram a paciência de reunir um importante material que é fruto da sua própria experiência como profissionais de saúde e especialistas da área, e produziram uma obra enxuta, leve, fácil de ser consultada, mas incansavelmente revisada e atualizada e nos brindam com um produto final que tem a marca da perfeição do Professor Siqueira Batista e da Professora Gomes.

Siqueira Batista R, Gomes AP. *Antimicrobianos – Guia Prático*. 1ª edição. Rio de Janeiro: Rubio, 2005.