



SBPT
Sociedade Brasileira de
Pneumologia e Tisiologia

ANAIS DO PORTAL ELETRÔNICO DA SBPT

www.sbpt.org.br

Textos originais do portal eletrônico da
Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia
2007 e 2008

Editor

Luiz Fernando Ferreira Pereira

Organizador e Coordenador do Portal Eletrônico da SBPT- 2006 a 2008
Coordenador da Residência de Pneumologia do Hospital das Clínicas da UFMG





DIRETORIA DA SBPT **Biênio 2006–2008**

Presidente

Antônio Carlos Moreira Lemos

Presidente Eleita (Biênio 2008–2010)

Jussara Fiterman

Secretário-Geral

Paulo Henrique Ramos Feitosa

Diretor Financeiro

Benedito Francisco Cabral Júnior

Secretário-Adjunto

Eduardo Felipe Barbosa Silva

Diretor de Divulgação e Defesa Profissional

Luiz Fernando Ferreira Pereira

Diretor Científico

Luiz Carlos Sell

Diretor de Ensino e Exercício Profissional

Sérgio Saldanha Menna Barreto

Presidente do XXXIV Congresso Brasileiro de Pneumologia e Tisiologia

Carlos Alberto de Assis Viegas

Presidente do Conselho Deliberativo

Mauro Zamboni

CONSELHO FISCAL

Efetivos: Marcelo Fouad Rabahi, Nuno Fevereiro F. de Lima, Eraldo Emanuel S. Barbosa

Suplentes: Marcelo Palmeira Rodrigues, Paulo Cesar Nunes Restivo, Terezinha do Socorro Macedo Lima



COLABORADORES

Antônio Carlos Moreira Lemos

Professor Adjunto da Universidade Federal da Bahia - UFBA; Presidente da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia - SBPT.

Benedito Francisco Cabral Júnior

Médico Pneumologista - HUB-UNB; TESBPT 1995

Bruno Horta

Pneumologista do Hospital das Clínicas da UFMG e do Hospital Júlia Kubitschek

Carlos Alberto de Assis Viegas

Doutor em Fisiopatologia Respiratória pelo Universidad de Barcelona, Espanha; Pós-Doutorado pela University of Pennsylvania, Estados Unidos; Professor Associado da Universidade de Brasília - UNB

Carlos Alberto de Castro Pereira

Doutor em Pneumologia; Diretor do Serviço de Doenças Respiratórias-HSPE-SP; Orientador de Pós-Graduação UNIFESP; Coordenador da Comissão de Doenças Intersticiais da SBPT.

Cássio Gomes dos Reis Júnior

Preceptor de Radiologia do Hospital dos Servidores Públicos do Estado de SP, responsável pelo Setor de Radiologia Torácica.

César Uehara

Professor Adjunto da Disciplina de Pneumologia e Chefe do setor de Onco-Pneumologia - UNIFESP

Eduardo Felipe Barbosa Silva

Médico Pneumologista do Hospital de Base do Distrito Federal - HBDF

Eduardo Mendes Motta

Médico Residente do Serviço de Pneumologia HSPE-SP

Elaine Mara Cesarette de Paula

Especialista em Pneumologia, Olímpia, São Paulo

Eliana Lourenço Borges

Serviço de Oncopneumologia da Disciplina de Pneumologia da UNIFESP/EPM

Ester Nei Aparecida Coletta

Doutora em Patologia; Docente de Patologia - UNIFESP; Médica do Serviço de Anatomia Patológica do HSPE

Graziela Brasileiro

Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP

Illa Lopes Santoro

Doutora em Clínica Médica - UNIFESP

Jairo Sponholz Araujo

Médico Pneumologista; Responsável pelo Ambulatório Geral de Pneumologia - HC-UFPR - Curitiba - PR

Jaquelina Sonoe Ota Arakaki

Médica Assistente da Disciplina de Pneumologia da UNIFESP, coordenadora do grupo de circulação pulmonar. Pneumologista responsável do Serviço de Cirurgia Torácica e de Pneumologia Prof. Vicente Forte/UNITTO (Unidade Integrada de Tratamento de Doenças Torácicas). Coordenadora da Comissão de Circulação Pulmonar da SBPT (2006-2008).

Jônatas Reichert

Presidente da Comissão de Tabagismo da SBPT-2006 - 2008. Membro Titular da Comissão de Combate ao Tabagismo da AMB. Pneumologista Membro Titular da Comissão Estadual de Controle do Tabagismo - Paraná - SES/PR.

José Alberto Neder

Prof. Adjunto Livre Docente da Disciplina de Pneumologia do Departamento de Medicina da UNIFESP-EPM; Prof. Colaborador da Disciplina de Pneumologia da Faculdade de Medicina do ABC; Coordenador do Setor de Função Pulmonar e Fisiologia Clínica do Exercício (SEFICE) e do Ambulatório de DPOC da Disciplina de Pneumologia do Departamento de Medicina da UNIFESP-EPM; Coordenador do Departamento de Função Pulmonar da SBPT

José J. Camargo

Cirurgião Torácico - Diretor do Centro de Transplantes (Hospital Dom Vicente Scherer). Diretor do Programa de Transplante Pulmonar da Santa Casa de Porto Alegre - RS. Presidente da Sociedade Brasileira de Cirurgia Torácica (2005-2009)

Jussara Fiterman

Doutora em Medicina (Pneumologia) pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS; Professora da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul - PUCRS

Larissa Voss

Residente de Pneumologia do Hospital do Servidor Público Estadual- HSPE-SP

Luiz Carlos Sell

Médico Pneumologista - Campos dos Goytacazes - RJ; Diretor de Assuntos Científicos



Luiz Fernando Ferreira Pereira

Coordenador da residência de pneumologia do Hospital das Clínicas da UFMG; Co-editor do III Consenso Brasileiro de Asma

Luiz Clóvis Bittencourt Guimarães

Médico Reumatologista; Professor da Faculdade de Medicina de Campos dos Goytacazes - RJ

Luiz Eduardo Mendes Campos

Presidente da Sociedade Mineira de Pneumologia e Cirurgia Torácica 2008-09; Coordenador da Residência e Ambulatório de Pneumologia do Hospital Júlia Kubitschek- FHEMIG- Belo Horizonte- MG

Marco Antônio Soares Reis

Pneumologista - Hospital Madre Teresa - BH - MG TE SBPT 1994

Maria Christina Lombardi de Oliveira Machado

Doutora em Medicina pela Universidade Federal de São Paulo; Coordenadora dos Ambulatórios de Doença Pulmonar Avançada da Disciplina de Pneumologia - UNIFESP e do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo; Coordenadora da Comissão de Doença Pulmonar Avançada da SBPT

Maria do Carmo Cruvinel

Médico-Assistente de Serviço de Pneumologia HSPE-SP

Maria Raquel Soares

Pneumologista do Serviço de Doenças Respiratórias do HSPE-SP TE SBPT 2001

Mariana Silva Lima

Doutora em Pneumologia Médica-Assistente do Serviço de Pneumologia do Hospital do Servidor Público Estadual HSPE-SP

Mauri Monteiro Rodrigues

Médico-Assistente de Serviço de Pneumologia HSPE-SP

Miguel Abidon Aidé

Coordenador do Curso de Especialização em Pneumologia da UFF

Patrícia Kittler Vitória

Médico-Assistente de Serviço de Pneumologia HSPE-SP

Paulo de Tarso Roth Dalcin (TE SBPT 2003)

Professor Adjunto, Departamento de Medicina Interna; Pneumologista, Mestre e Doutor em Medicina - Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS

Paulo Henrique Ramos Feitosa

Médico Pneumologista - HRG - DF; Secretário-Geral

Pedro Cezar Fagundes

Especialista em Pneumologia, Barra Mansa, RJ.

Ricardo de Amorim Corrêa

Mestre e Doutor em Medicina pela Faculdade de Medicina da UFMG; Professor Adjunto - Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais/ Belo Horizonte-MG. Serviço de Pneumologia e Cirurgia Torácica do HC/UFMG; Coordenador da Comissão de Infecções Respiratórias e Micoses da SBPT

Ricardo Milinavicius

Médico Assistente do Serviço de Pneumologia do Servidor Público Estadual e do Hospital Alvorada, SP

Ricardo Ximenes de Melo Malinverni

Médico Residente do Serviço de DAR do HSPE-SP

Rimarcs G Ferreira

Prof. Dr. Patologia Clínica pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP

Rosana M Valladares

Médica-Residente de Pneumologia do serviço de Pneumologia do HSPE-SP.

Sérgio Jamnik

Médico responsável pelo ambulatório de Onco-Pneumologia; Doutor em Clínica Médica pela Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP

Sérgio Saldanha Menna Barreto

Doutor em Ciências da Saúde pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS; Pós-Doutorado pela University of Toronto, Canadá; Professor titular da Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS

Simone Pinheiro Fagundes

Pneumologista; Título de Especialista pela SBPT

Vilmer Vieira da Silva

Serviço de Oncopneumologia da Disciplina de Pneumologia da Universidade Federal de São Paulo UNIFESP/EPM



Apresentação

A atualização e reciclagem médica sofreram uma revolução desde a popularização da rede de computadores. A facilidade e a velocidade de acesso ao conhecimento científico são crescentes. Nos últimos anos, todas as grandes sociedades de pneumologia melhoraram seus portais eletrônicos e algumas, como a European Respiratory Society, criaram uma nova categoria de associado, o sócio virtual, com acesso integral à educação online, por um custo anual quase simbólico.

A SBPT não ficou fora desta nova realidade. No início da atual gestão fui convidado pelo Dr. Antônio Carlos Lemos, para reformatar nosso site eletrônico, tendo como principais objetivos:

1. criar uma página amigável e de fácil acesso;
2. voltada para a atualização e reciclagem do sócio fora dos grandes serviços;
3. incluindo revisões e discussões de casos clínicos, aliando prática, baseada em evidência e sem conflitos de interesses, e
4. acesso gratuito às aulas de nossos eventos científicos.

Em abril de 2007 lançamos o novo portal durante o VIII Curso Nacional de Atualização em Pneumologia. A resposta ao trabalho desgastante não poderia ser melhor. Em poucos meses aumentamos o acesso mensal de um mil (site antigo) para 12 mil (novo portal), com média de 30 mil nos últimos sete meses, variando de 900 a 1200 acessos/dia.

Neste curto espaço de tempo, menos de 18 meses, enfrentando muitas dificuldades e, sem atingir todas as metas, nos tornamos um dos maiores portais de pneumologia do mundo, tanto em número de acessos/dia, quanto em conteúdo científico. Até o momento, disponibilizamos na rede:

- 11 revisões – mais de 200 páginas de textos práticos e com boas evidências;
- 20 tabelas que ajudam no atendimento ambulatorial do pneumopata;
- 17 casos clínicos muito bem documentados e discutidos;
- quase 150 consensos e diretrizes (mais de 6500 páginas) em pdf;
- mais de 130 links relacionados com a pneumologia;
- mais de 300 aulas em áudio-vídeo, pdf e power-point de cursos e congressos;
- 18 aulas do curso de graduação para alunos de medicina (acesso livre);
- acesso a resumos de artigos, resoluções, normas técnicas, tabelas de cobranças, edital de concursos médicos, empregos e oportunidades;
- agenda atualizada de eventos científicos nacionais e internacionais;
- seção especial para as comissões, departamentos e sociedades estaduais que não dispõem de site próprio,
- SBPT-NEWS - boletim eletrônico semanal, com as principais novidades e notícias da sociedade.

Este livro inclui textos exclusivos de nosso portal. São revisões e casos clínicos muito bem discutidos, práticos, ilustrados e baseados em evidências médicas. Incluímos também tabelas úteis no dia a dia do atendimento ambulatorial do pneumopata e uma lista de endereços eletrônicos selecionados por temas, para que o associado não perca tempo em suas pesquisas na rede de computadores.

Em meu nome, e em nome de toda a diretoria da SBPT, agradeço a todos que ajudaram na construção do nosso portal eletrônico e para que este livro se tornasse mais uma ferramenta de atualização e reciclagem em pneumologia.

Luiz Fernando Ferreira Pereira (MG)
Diretor de Divulgação e Defesa Profissional
Gestão 2006- 2008



Prefácio

Este livro, Anais do Portal Eletrônico da SBPT, representa uma comemoração da SBPT virtual, um dos maiores portais em conteúdo científico em pneumologia, perdendo apenas para os das quatro maiores sociedades mundiais: ATS, BTS, ERS e ACCP. Posso afirmar que somos maior que o site da sociedade canadense, por exemplo.

Neste livro encontraremos, em leitura agradável, 11 temas de revisão, 17 relatos de casos clínicos e inúmeras tabelas de utilidade prática no cotidiano do pneumologista. Isto significa uma pequena parte do que pode ser encontrado no nosso portal (www.sbpt.org.br), que disponibiliza ainda uma série de cursos, aulas, congressos, diretrizes internacionais e da SBPT, tabelas e temas de revisão. São mais de 10 mil páginas disponíveis em PDF, PowerPoint, vídeo e animação, de fato um portal para se atualizar.

A atual gestão da SBPT foi marcada por inúmeras inovações: Fórum de Ensino, Criação do Fundo de Incentivo a Pesquisa (FIP), Cooperação Técnica e Científica com o Ministério da Saúde, edição mensal do Jornal Brasileiro de Pneumologia, Curso Online de Pneumologia para Alunos da Graduação, Parceria SBPT e Ligas de Estudantes em Pneumologia e Tisiologia e Convocatória de Pesquisa em Epidemiologia Clínica com recursos do FIP. No entanto, a construção do novo portal da SBPT, talvez tenha sido a maior das inovações, uma verdadeira revolução da atual gestão, e que foi bem capitaneada pelo Luiz Fernando F. Pereira, competente, abnegado e dedicado em tudo que assume fazer. Não poderia deixar de elogiar o trabalho do Paulo César, funcionário da SBPT há longos anos, que nunca falhou na alimentação do portal, e de forma rápida e eficaz coloca os inúmeros conteúdos que chegam quase que diariamente.

Finalizo, com a certeza de que estamos todos orgulhosos com a nossa Sociedade, com o novo portal, e não poderia ser de outra forma a celebração deste fato, ou seja, dar a todos os sócios, através deste livro, uma pequena amostra do nosso sítio eletrônico.

Antônio Carlos Moreira Lemos
Presidente
Gestão 2006-2008



SUMÁRIO

TEMAS EM REVISÃO

- 1 **Bases para a escolha adequada dos dispositivos inalatórios**
Luiz Fernando Ferreira Pereira
- 16 **Como avaliar a gravidade da pneumonia adquirida na comunidade?**
Ricardo de Amorim Corrêa
- 22 **Tratamento farmacológico do tabagismo**
Jonatas Reichert
- 29 **Tratamento da crise de asma no pronto socorro**
Paulo de Tarso Roth Dalcin
- 36 **Doenças respiratórias e viagens aéreas**
Jairo Sponholz Araújo
- 43 **Teste da caminhada e do degrau**
José Alberto Neder
- 53 **Oxigenoterapia Domiciliar Prolongada**
Maria Christina Lombardi de Oliveira Machado
- 60 **Asma não eosinofílica**
Luiz Eduardo Mendes Campos
- 68 **Pneumonite de hipersensibilidade**
Carlos Alberto de Castro Pereira, Mariana Silva Lima, Ester Nei Aparecida Coletta
- 79 **Transplante de pulmão – Indicações atuais**
José J. Camargo
- 94 **Manejo da anticoagulação na tromboembolia venosa**
Jaquelina Sonoe Ota Arakaki

CASOS CLÍNICOS

- 101 **Febre e opacidade pulmonar arrastada em paciente com mielodisplasia**
Graziela Brasileiro, Rimarcs G Ferreira, Carlos Alberto de Castro Pereira
- 104 **Doença avançada – Tratamento no estadio IV do carcinoma broncogênico**
Sérgio Jamnik, Ilka Lopes Santoro, César Uehara
- 107 **Queda da moto e IRA**
Ricardo Milinavicius
- 111 **Rash cutâneo e IRA**
Simone Pinheiro Fagundes, Luiz Clóvis Bittencourt Guimarães
- 114 **Baqueteamento digital e vidro-fosco em fumante**
Elaine Mara Cesarette de Paula, Ester Nei Aparecida Coletta, Carlos Alberto de Castro Pereira
- 118 **Nódulos pulmonares e dispnéia**
Larissa Voss, Mariana S Lima, Ester NA Coletta
- 123 **Conduta no Tromboembolismo Pulmonar Extenso**
Eduardo Mendes Motta, Ricardo Milinavicius, Maria do Carmo Cruvinel, Patrícia Kittler Vitória, Mauri Monteiro Rodrigues, Carlos Alberto de Castro Pereira
- 131 **Nódulos pulmonares em paciente com DPOC e bronquiectasias**
Miguel Abidon Aidé
- 134 **Adenocarcinoma de pulmão**
Ricardo Ximenes de Melo Malinverni, Ricardo Milinavicius, Maria do Carmo Cruvinel, Patrícia Kittler Vitória, Mauri Monteiro Rodrigues
- 138 **Esclerose sistêmica com doença pulmonar intersticial fibrosante e hipertensão pulmonar**
Larissa Voss, Mauri Monteiro Rodrigues, Carlos Alberto de Castro Pereira
- 145 **Dispnéia após revascularização do miocárdio**
Ricardo Milinavicius, Rosana M Valladares, Cássio Gomes dos Reis Júnior, Carlos Alberto de Castro Pereira
- 149 **Dispnéia e Grasnidos**
Carlos Alberto de Castro Pereira, Pedro Cezar Fagundes, Ester NA Coletta
- 154 **Consolidações múltiplas crônicas**
Maria do Carmo Cruvinel, Carlos Alberto de Castro Pereira, Ester NMA Coletta
- 162 **Dispnéia importante e obstrução leve ao fluxo aéreo em grande fumante**
Larissa Voss, Mauri Monteiro Rodrigues, Carlos Alberto de Castro Pereira
- 167 **Quando os opostos se atraem**
Rimarcs Gomes Ferreira, Carlos Alberto de Castro Pereira



- 173 **Nódulos pulmonares e eosinofilia**
Marco Antônio Soares Reis, Maria Raquel Soares, Carlos Alberto de Castro Pereira, Ester NA Coletta
- 180 **Infiltrado pulmonar difuso**
Sérgio Jamnik, César Uehara, Ilka Lopes Santoro, Vilmer Vieira da Silva, Eliana Lourenço Borges

TABELAS, EQUAÇÕES, QUESTIONÁRIOS E VALORES DE REFERÊNCIA

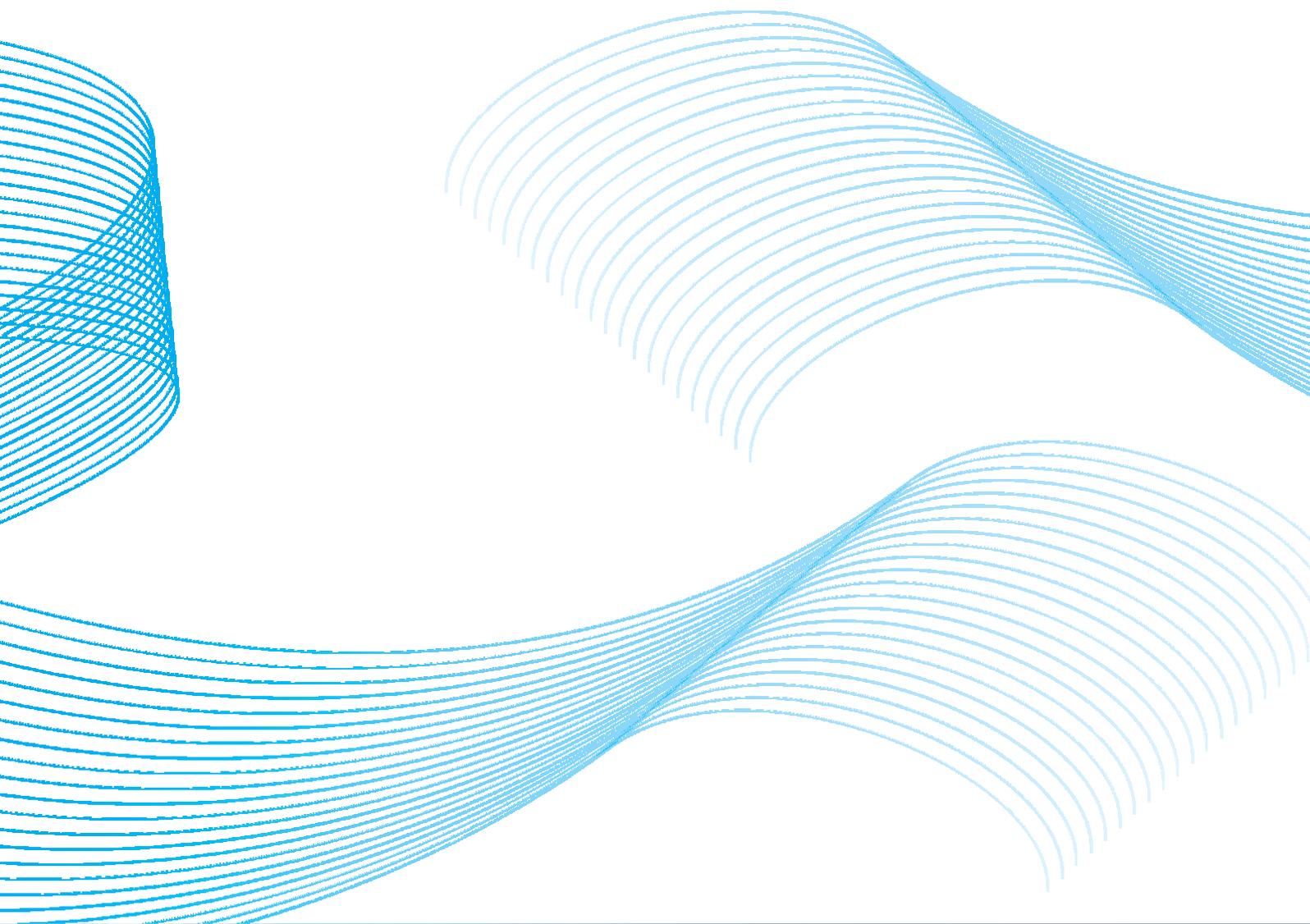
- 183 **Valores previstos Brasileiros 2008 - Sexo masculino**
José Alberto Neder, Carlos Alberto de Castro Pereira
- 184 **Valores previstos Brasileiros 2008 - Sexo Feminino**
José Alberto Neder, Carlos Alberto de Castro Pereira
- 185 **Suplementação de Oxigênio e Indicação de Teste de Hipóxia em Viagens Aéreas**
Jairo Sponholz Araujo
- 186 **Resumo das principais vantagens e desvantagens dos dispositivos inalatórios**
Luiz Fernando Ferreira Pereira
- 187 **Links úteis para atualização, reciclagem e busca em pneumologia**
Luiz Fernando Ferreira Pereira
- 188 **Manejo da DPOC - Diferença de valor clínico**
Luiz Fernando Ferreira Pereira
- 189 **CrITÉrios diagnÓsticos da asma de difícil controle em adultos**
Luiz Fernando Ferreira Pereira
- 190 **Resumo do CID 10 em pneumologia**
Luiz Fernando Ferreira Pereira
- 191 **Tratamento da DPOC de acordo com a gravidade**
Luiz Fernando Ferreira Pereira
- 192 **FÁrmacos que podem causar infiltrado pulmonar eosinofílico**
Luiz Fernando Ferreira Pereira
- 193 **Conduta quando o RNI esta elevado**
Luiz Fernando Ferreira Pereira
- 194 **Classificação da gravidade da asma**
Luiz Fernando Ferreira Pereira
- 196 **Escalas de performance**
Benedito Francisco Cabral Júnior
- 197 **Etiologias mais comuns da pneumonia adquirida na comunidade**
Luiz Fernando Ferreira Pereira, Bruno Horta
- 198 **Escala de sonolência de Epworth**
Luiz Fernando Ferreira Pereira
- 199 **Escala de dispnéia MRC modificado**
Luiz Fernando Ferreira Pereira
- 200 **Classificação da gravidade da DPOC**
Luiz Fernando Ferreira Pereira
- 201 **Índice Bode - Para avaliar a mortalidade da DPOC**
Luiz Fernando Ferreira Pereira
- 202 **Teste de Fagerström**
Luiz Fernando Ferreira Pereira
- 203 **Escalas de probabilidade clínica de embolia pulmonar e lista de fatores de risco**
Luiz Fernando Ferreira Pereira

LINKS

- 205 **Anatomia Patologia e Radiologia**
- 205 **Associações de pacientes**
- 205 **Doenças**
- 205 **Faculdades e Universidades**
- 206 **Governamentais**
- 207 **Interessantes**
- 207 **Medicina baseada em evidências**
- 207 **Laboratórios farmacêuticos**
- 207 **Revistas de outras aéreas**
- 208 **Revistas de pneumologia**
- 208 **Sociedades e Associações médicas de outras aéreas**
- 208 **Sociedades e Associações médicas de pneumologia**

TEMAS EM REVISÃO

Coordenação:
Dr. Luiz Fernando F. Pereira





Bases para a escolha adequada dos dispositivos inalatórios

LUIZ FERNANDO FERREIRA PEREIRA

Há mais de quatro mil anos já se inalava a fumaça da combustão de raízes e folhas de anticolinérgicos naturais com fins medicinais. Esta modalidade de tratamento foi introduzida na Europa no início do século XIX, após o retorno de navegadores de viagens da Índia, e rapidamente tornou-se popular entre leigos e médicos. A via inalatória consolidou-se como a principal via de administração de medicamentos em doenças obstrutivas há menos de 50 anos, coincidindo com o surgimento dos aerossóis dosimetrados (AD) em 1956. Nas últimas duas décadas houve grandes avanços na eficiência de administração de medicamentos por via inalatória, principalmente com o surgimento dos espaçadores, inaladores de pó (IPO) e mais recentemente dos AD com propelente que não lesa a camada de ozônio (Quadro 1).

Quadro 1 - Evolução histórica dos dispositivos inalatórios

Há 4000 anos	Inalação de anticolinérgico natural (<i>Datura sp</i>)
Há 200 anos	Introdução de <i>Datura</i> na Europa
Há 140 anos	Vaporizador portátil
Década de 30	Modernos estudos sobre aerossóis, adrenalina
Década de 50	Squeeze-bulb, nebulizadores de jato, aerossol dosimetrado com CFC (1956)
Década de 60	Spinhaler (1º inalador de pó)
Década de 70	Rotahaler autohaler (1º aerossol dosimetrado auto-disparado pela inspiração)
Década de 80	Espaçadores
Década de 90	Espaçadores de metal turbuhaler (1º inalador de pó com múltiplas doses) Aerolizer e acuhaler/diskus (1º inalador de pó com marcador de dose) Aerossol dosimetrado com HFA
A partir de 2000	Pulvinal, novolizer, handihaler, HFA modulate

CFC - clorofluorcarbonados, HFA - hidrofluoralecano

A via inalatória tem melhor relação de risco-benefício do que as demais, devido à ação direta dos medicamentos sobre a mucosa respiratória possibilitar efeito máximo com pequenas dosagens, 40 vezes menores do que por via oral, e com baixas concentrações séricas. Desta forma, é possível obter-se rápido início de ação dos broncodilatadores e menor incidência de efeitos adversos, especialmente quando são usados corticosteróides inalatórios.

O aerossol é uma suspensão de partículas sólidas e gotículas de líquido no ar. Os aerossóis terapêuticos são heterodispersos, por sua grande variação de tamanho, e são considerados respiráveis, com capacidade de

alcançar e se depositar nas vias aéreas inferiores, quando mais da metade tem diâmetro mediano aerodinâmico de massa variando entre 1 a 5 micra. Os aerossóis depositam-se nas vias aéreas através de três mecanismos básicos:

- difusão Browniana - aerossóis menores de 1 microm são inalados e exalados;
- sedimentação gravitacional - aerossóis com 1 a 5 micra depositam-se nas vias aéreas inferiores durante a sustentação da respiração; e
- impactação por inércia - aerossóis maiores do que 5 micra depositam-se na orofaringe e nas bifurcações das vias aéreas superiores.

A deposição pulmonar média de um aerossol é de aproximadamente 10% da dose inalada, variando de 6 a 30%, dependendo do dispositivo, droga, técnica de uso e grau de obstrução das vias aéreas.

Existem quatro tipos básicos de dispositivos para administração de medicamentos inalatórios: AD, com ou sem espaçadores, IPO, nebulizadores de jato (NJ) e nebulizadores ultra-sônicos (NU).

Os principais fatores que afetam o tamanho e a deposição dos aerossóis nas vias aéreas são relacionados com:

- dispositivo - seu desenho é um dos maiores determinantes do tamanho do aerossol;

- formulação dos medicamentos - densidade, carga eletrostática, higroscopicidade, mistura com propelentes, surfactantes e carreadores;

- técnica de inalação - pico e manutenção do fluxo inspiratório, volume inspiratório, grau de insuflação pulmonar no início da inspiração, duração da pausa pós-inspiratória e coordenação entre o disparo e a inspiração;

- paciente - grau de obstrução das vias aéreas, co-morbidades e técnica de uso do dispositivo.

Há muitas controvérsias sobre a eficácia dos dispositivos inalatórios devido aos resultados díspares entre os estudos laboratoriais e clínicos. Os principais métodos de comparação da eficiência dos dispositivos são:

- Deposição de aerossol marcado:

- indireto - cálculo do diâmetro dos aerossóis através de impactadores e moldes de vias aéreas, que simulam a redução progressiva do calibre dos brônquios. Os modelos existentes não são acurados e nenhum se aproxima do ideal desejável.

- direto - avaliação da porcentagem de deposição pulmonar, em vias aéreas centrais ou periféricas, e da deposição no estômago, avaliada através da cintilografia (gama câmara, bidimensional) ou tomografia com emissão de pósitrons (pet, tridimensional).

- Farmacocinéticos - comparação da biodisponibilidade pulmonar e sistêmica de cada medicamento-dispositivo, através da medida da concentração:

- urinária - inferior a 30 minutos após a inalação,

- sérica - inferior a 20 minutos após a inalação,

- sérica - após a ingestão de carvão ativado, que bloqueia a absorção gástrica do medicamento,

- clínico-funcionais - fundamentais para confirmação dos resultados dos estudos de deposição do aerossol ou de biodisponibilidade. Para reduzir controvérsias é recomendável o uso de doses equipotentes de medicamentos, técnica padronizada de uso dos dispositivos, considerar a carga eletrostática de espaçadores, tamanho adequado da amostra, grau de obstrução das vias aéreas, critérios bem definidos de resposta clínico-funcional e comparação criteriosa da magnitude da resposta estatística com a de valor clínico.

Um determinado dispositivo que deposita mais drogas nas vias aéreas não é necessariamente melhor do que outro que deposita menos. A porcentagem de deposição de aerossóis respiráveis é mais importante do que a deposição total dos mesmos. No caso dos corticosteróides, outros fatores, além da deposição pulmonar, interferem com o efeito clínico como a potência tópica, afinidade e depuração dos receptores.

O número de combinações de medicamentos e dispositivos é crescente e, por este motivo, médicos e outros profissionais de saúde, devem familiarizar-se com a técnica de uso dos mesmos e saber ensiná-la aos seus pacientes.

AEROSSÓIS DOSIMETRADOS

Os AD continuam sendo os dispositivos mais usados para terapia inalatória, apesar dos temores infundados, por parte de muitos pacientes, como medo de viciar e de causar problemas cardíacos. Em seu reservatório o medicamento encontra-se misturado a propelente, surfactante e lubrificantes, que eventualmente provocam tosse. A pressão no interior do dispositivo é quatro vezes maior do que a da atmosfera. Após o disparo do AD as partículas são liberadas com 40 micra de diâmetro e com velocidade de 100 km/hora. Por este motivo, é aconselhável distanciar-los 3 a 5 cm da boca, para haver tempo de evaporação do propelente e conseqüente redução do diâmetro e da velocidade do aerossol. Entretanto, há risco de redução da eficiência de uso devido ao direcionamento inadequado do jato do aerossol para a face ou olhos.

Entre os aspectos fundamentais da técnica de uso adequado dos AD destaca-se a necessidade de coordenação do disparo do aerossol com o início de inspiração lenta e profunda, e a pausa pós-inspiratória mínima de 10 segundos. Estes fundamentos são cruciais para redução da deposição na orofaringe

e aumento da deposição pulmonar periférica por sedimentação.

Uma das maiores vantagens dos AD é a disponibilidade para uso de quase todos broncodilatadores e corticosteróides, e a maior desvantagem é sua técnica refinada de uso (Quadro 2). Com técnica de uso otimizada, aproximadamente 80% do aerossol se deposita na orofaringe, 10% atinge as vias aéreas inferiores, 9% permanece próximo à válvula do AD e 1% é exalado.

Vários estudos demonstram que mais da metade dos adultos não utilizam os AD com técnica correta. A maior dificuldade é a sincronização entre o disparo do aerossol e o início de inspiração lenta e profunda (Quadro 3), especialmente em crianças, idosos e durante os

episódios de dispnéia. Muitos pacientes cometem erros graves que comprometem acentuadamente a deposição pulmonar como não agitar o dispositivo (perda de 36% da dose de aerossol), inspirar pelo nariz, inspirar após acionamento, não inspirar profundamente e não fazer pausa pós-inspiratória. A técnica de uso inadequada implica em piora do controle da asma e necessidade de aumento da dose dos medicamentos.

A maioria dos AD utilizados no Brasil ainda tem como propelente os gases clorofluorcarbonados (CFC) ou freons. Esses gases são liberados para a estratosfera e sob ação dos raios ultravioletas, liberam íons cloro. Cada átomo de cloro degrada um milhão de moléculas de ozônio e tem meia vida

Quadro 2 - Vantagens e desvantagens dos aerossóis dosimetrados

Vantagens

- Portáteis de bolso
- Custo inferior à maioria dos inaladores de pó - diferença cada dia menor
- Múltiplas doses - 120 a 300
- Disponíveis para a maioria das drogas
- Propelente hidrofluoralcano não lesa a camada ozônio
- Maior deposição periférica de aerossol de alguns corticosteróides
 - Beclometasona, flunisolida e ciclesonida hidrofluoralcano

Desvantagens

- Necessidade de coordenação entre o disparo e o início da inspiração
- Temores infundados - lesar coração e viciar
- Uso de propelente clorofluorcarbonado que lesa camada ozônio
- Efeitos colaterais por deposição orofaríngea - rouquidão e candidíase
- Variação da porcentagem de aerossol liberado
 - Após dias sem uso ou no final das doses do dispositivo

Quadro 3 - Técnica de uso dos aerossóis dosimetrados

- Retirar a tampa e agitar o dispositivo
 - não sacudir o dispositivo reduz a deposição pulmonar em 36%
- Posicionar o bocal verticalmente 3 a 5 cm da boca
 - pode aumentar a deposição pulmonar; entretanto, o valor clínico é duvidoso
 - mas aumenta o risco de direcionar o jato de aerossol para a face ou olhos
 - acionar o dispositivo dentro da boca não é considerado erro
- Manter a boca aberta - caso o disparo seja distante da boca
- Expirar normalmente
 - expiração forçada pode causar broncoespasmo e maior deposição em vias aéreas altas
- Acionar no início de inspiração lenta e profunda - inferior a 30 l/m
 - o fluxo de ar laminar aumenta a deposição periférica do aerossol
- Fazer pausa pós-inspiratória de no mínimo 10 segundos
- Expirar normalmente
- Repetir a dose quando indicado
 - não é necessário aguardar 30 segundos para novo acionamento

superior a 100 anos. A redução da camada de ozônio, detectada na antártica na década de 80, aumenta a incidência de câncer de pele, catarata e interfere no ecossistema aquático. O protocolo de Montreal, com participação de mais de 180 países, decidiu eliminar a produção de CFC, inclusive para fins medicinais, em 2005, como única alternativa de conter a progressão do buraco da camada de ozônio.

As melhores alternativas aos gases CFC são os propelentes que não lesam a camada de ozônio como hidrofluoralcano 134 a (HFA) ou o uso de IPO. O gás HFA é inerte, não tóxico, não acumula na estratosfera, tem rápida absorção e eliminação pulmonar, é eficaz e seguro para uso de aerossóis medicinais. O processo de fabricação do AD-HFA, bem como o material utilizado na câmara doseadora e na válvula, os aditivos e as propriedades aerodinâmicas dos aerossóis gerados são diferentes daqueles que usam CFC. Os AD-HFA tem liberação de dose mais consistente e com menor chance de variação no final do uso do dispositivo (tailing-off). Além disso, a força necessária para o disparo do aerossol é menor, a duração do spray é mais longa e sua temperatura é maior (5° C) do que o CFC (- 20° C).

Existem diferenças entre o peso do dispositivo, nuvem de aerossol gerado e o gosto das partículas de AD-CFC quando comparado com HFA. Entretanto, os mesmos se equivalem quanto à eficácia e segurança para administração de salbutamol, fenoterol, ipratrópio, fluticasona e cromoglicato de sódio. Os aerossóis de beclometasona, flunisolida e ciclesonida que utilizam HFA são menores (extrafinos) do que os de CFC, e por isso, depositam-se mais homogênea e periféricamente nos pulmões, possibilitando efeito semelhante com metade da dose, ainda que a técnica inalatória não seja ideal. São necessários mais estudos comparando a uniformidade de liberação da dose, eficácia e segurança entre outras formulações de aerossóis CFC e HFA, em especial nas crianças.

Recentemente foi disponibilizado no Brasil uma nova tecnologia de AD-HFA, denominada Modulite®, na qual foi adicionado glicerol, um solvente não volátil, que gera partículas maiores, ou seja, com tamanho mais próximo ao das partículas de CFC. Além disso, alterou-se o diâmetro do orifício de saída do jato, o que tornou a nuvem de medicação mais semelhante à do CFC. Isso permite que a transição CFC/HFA seja mais fácil de planejar, já que não há necessidade de alterar as doses de medicação

usada, pois a deposição pulmonar e absorção são semelhantes às dos AD- CFC, uma vez que, o tamanho das partículas é semelhante.

Há muita falta de informação de pacientes e profissionais de saúde sobre a cessação da fabricação de CFC. Esta fase de transição de CFC para HFA deve ser aproveitada para revisar conceitos, tratamentos e a técnica inalatória dos pacientes.

ESPAÇADORES

Os espaçadores foram criados para facilitar o uso dos AD. A deposição pulmonar do aerossol via espaçador é no mínimo igual a do AD utilizado com boa técnica e tanto maior do que este, quanto pior for esta técnica de uso.

Nos últimos 20 anos surgiram inúmeros tipos de espaçadores que variam quanto ao:

- formato - pêra, cilindro, cone, arredondado,
- material para fabricação - plástico, policarbonado, metal e papel,
- volume - desde 90 a 800 ml,
- adaptador do AD - universal ou específico para determinado AD,
- durabilidade - descartáveis de papel ou para uso prolongado,
- presença ou não de válvula,
- sinalizador de fluxo - apitam se o paciente gera fluxo inspiratório superior a 30 l/min,
- tipo de fabricação - caseira, de garrafa plástica por exemplo, ou industrializados.

Os espaçadores de grande volume (500 a 800 ml), valvulados, facilitam a técnica de uso dos AD por eliminar a necessidade de coordenação entre o disparo e a inspiração e, por retardar o início da inspiração após o disparo do AD, em até dois segundos. Espaçadores e tubo extensores de pequeno volume são úteis, entretanto, são menos eficientes do que os espaçadores de valvulados de maior volume, não tem técnica padronizada de uso e não dispensam a coordenação entre o disparo e inspiração. Poderiam ser mais eficientes para pacientes com baixo volume inspiratório como idosos e crianças muito pequenas, que eventualmente podem ter dificuldade de gerar fluxo para abrir a válvula de espaçadores de grande volume.

Não existe espaçador universal e a eficiência da combinação droga-espaçador deve ser avaliada em conjunto, especialmente em relação ao uso dos corticosteróides inalatórios. Antes de optar pelo uso

de espaçadores pesar suas vantagens e desvantagens frente aos demais dispositivos (Quadro 4).

As principais indicações do uso de espaçadores são:

- pacientes com dificuldade de uso dos AD ou IPO, especialmente crianças pequenas e idosos;
- redução dos efeitos adversos na orofaringe, especialmente infecção por *Candida* devido ao uso dos corticosteróides;
- reduzir a tosse de pacientes com vias aéreas hipersensíveis, após contato com jato do aerossol;
- uso de broncodilatadores durante o tratamento da crise de asma ou exacerbação da DPOC, inclusive nos pronto-socorros e enfermarias.

Vários estudos bem conduzidos não demonstram diferença entre a resposta ao tratamento inalatório da crise de asma realizada com AD acoplados a espaçadores de grande volume e o tratamento com NJ, desde que sejam utilizadas doses equipotentes de broncodilatadores (AD:NJ 1:5 ou 1:6), por exemplo:

- salbutamol ou fenoterol 2,5 mg (10 gotas) via AD NJ = 0,4 a 0,5 mg (4 a 5 jatos de 100 µg) via AD acoplado ao espaçador.

O uso de AD acoplado a espaçadores para tratamento da crise de asma deve ser incentivado por ser mais prático, com menor custo, com menor dose e de aplicação mais rápida do que NJ. A técnica de uso dos espaçadores de grande volume dispensa a coordenação entre o disparo do AD e a inspiração (Quadro 5) facilitando o seu uso durante as crises de asma.

Os espaçadores caseiros não valvulados, feitos de garrafa plástica de 500 a 600 ml, mas não de copo plástico, são tão eficientes quanto os industrializados para tratamento da crise de asma moderada em pronto-socorros. Em crianças pequenas e os idosos debilitados é de fundamental importância acoplá-los a máscara facial de plástico.

Os espaçadores têm carga eletrostática interna que atrai os aerossóis para suas paredes e reduz a deposição pulmonar das drogas; entretanto, o valor clínico desta redução é duvidoso. Em um estudo, foi demonstrado que a carga eletrostática dos espaçadores tratados com detergente caseiro era quatro vezes menor e, a deposição pulmonar quatro vezes maior do que a obtida com espaçadores sem tratamento anti-estático.

A carga eletrostática dos espaçadores diminui após uso de 20 jatos do AD, retorna após lavagem com água, especialmente quando os mesmos são enxugados com tecido ou papel, e reduz acentuadamente após o uso de detergente caseiro. Para criar a lâmina anti-estática no espaçador deixá-lo de molho em solução de água com detergente neutro, 2 gotas em um litro de água, por 30 minutos, e em seguida deixar secar ao ar livre. O efeito anti-estático dessa solução dura um mês. A carga eletrostática pode também ser eliminada utilizando espaçadores de metal, ainda pouco disponíveis no Brasil, e tem maior impacto quando são utilizados espaçadores de pequeno volume.

Quadro 4 - Vantagens e desvantagens dos espaçadores

Vantagens

- Facilitam o uso dos AD - grande volume dispensa coordenação disparo-inspiração
- Reduzem deposição na orofaringe em mais de 10 vezes
- Aumentam a deposição pulmonar - tanto maior, quanto pior a técnica de uso dos AD
- Uso de AD nas crises - tão eficaz, com menor dose e custo e mais rápido que NJ
- Uso do AD independente da idade, incluindo recém-nascidos e idosos debilitados

Desvantagens

- Dificuldade de transporte
- Necessidade de limpeza periódica - usualmente mensal
- Atração eletrostática do aerossol para paredes do espaçador
 - Eliminada com duas gotas de detergente neutro em 1 litro de água uma vez/mês
 - Retorna após lavar com água e principalmente se enxugar com papel ou tecido
- Deposição pulmonar varia com o conjunto dispositivo/droga/técnica
- Custo de aquisição

AD - aerossol dosimetrado, NJ - nebulizador de jato

Quadro 5 - Técnica de uso dos espaçadores

- Retirar a tampa do AD e agitá-lo
- Acoplar o AD ao espaçador, posicionar a saída do bocal na vertical
- Expirar normalmente
- Introduzir o bocal do espaçador na boca ou adaptar a máscara sobre a boca e o nariz, se criança muito pequena ou idoso com grande dificuldade de uso do AD
- Disparar o AD e logo em seguida iniciar inspiração lenta e profunda, pela boca (fluxo inspiratório < 30 l/m) seguida de pausa pós-inspiratória mínima de 10 segundos
 - ou fazer 4 a 5 respirações em volume corrente durante crises de dispnéia,
 - ou respirar por 20 a 30 por segundos no caso de idosos debilitados e crianças pequenas
- Repetir todas as etapas anteriores para cada acionamento do AD
 - acionamentos múltiplos na mesma inspiração reduz a dose depositada nos pulmões em até 50%, devido atração das cargas eletrostáticas dos aerossóis.

INALADORES DE PÓ

Os IPO são mais fáceis de usar que os AD por não precisarem de coordenação entre o acionamento e a inspiração. Seu uso é crescente devido à técnica de uso simplificada, extinção dos AD que utilizam propelente CFC e a sua boa relação de custo e benefício.

Em um IPO o aerossol é gerado e disparado pela inspiração do paciente. A performance do IPO depende fundamentalmente do seu desenho, resistência ao fluxo e da capacidade do paciente gerar e manter alto fluxo inspiratório. O medicamento puro ou misturado a carreadores, como lactose, não depende de propelentes para ser inalado. Para inalar a dose do aerossol é necessário que o paciente gere fluxo inspiratório mínimo de 20 a 30 l/min, dependendo do dispositivo.

A cada ano surgem novos IPO, alguns sofisticados, com refil ou sistema que aumenta a deposição pulmonar com baixo fluxo inspiratório, e outros mais simples e acessíveis à maioria da população. Atualmente existem mais 30 tipos de IPO e seis estão disponíveis no Brasil, na ordem decrescente de lançamento no mercado farmacêutico: turbuhaler, aerolizer, diskus, pulvinal, novolizer (retirado do mercado) e handihaler. Os IPO não são iguais e variam em relação à resistência ao fluxo inspiratório, ao número de doses e marcador de dose (Tabela 1).

Os estudos in-vitro demonstram grandes diferenças na deposição pulmonar dos diversos IPO, que varia em média de 10 a 30%. Entretanto, esta variação nem sempre se expressa por diferenças de valor clínico-

funcional. Isto se deve em parte a variações na dose de medicamento liberada por disparo, na porcentagem de aerossóis respiráveis e na falta de bons métodos de avaliação da deposição pulmonar. Por este motivo, o FDA-USA, deliberou que 90% dos dispositivos de cada marca de IPO, devem liberar de 80 a 120% da dose marcada por disparo, e que todos, devem liberar de 75 a 125% desta dose.

Existem muitas vantagens e desvantagens dos IPO em relação aos AD ou entre os diversos IPO, e estas devem ser avaliadas individualmente para cada paciente (Quadro 6). Não existe IPO ideal; entretanto, os principais fundamentos para o dispositivo próximo do ideal seriam:

- liberar dose efetiva - uniforme, acurada e reprodutível, completa com baixo fluxo,
- dispositivo - desenho otimizado, multidose, compacto, portátil, custo-efetivo, proteção contra umidade,
- facilidade de uso - operação simples, fácil para médico ensinar e paciente aprender, contador de dose, mecanismo de proteção contra liberação de múltiplas doses e possibilidade de sentir dose na garganta.

Os principais IPO disponíveis no Brasil são:

Turbuhaler - IPO mais antigo em nosso meio e o primeiro com múltiplas doses. Considerado por muitos como IPO padrão por sua eficácia, além de preparo de dose e técnica de uso simplificada. Pode depositar o dobro de medicamento nos pulmões em relação aos AD, desde que, o paciente consiga gerar fluxo inspiratório superior a 60 l/min. A maioria das crianças menores de cinco 5 anos, não consegue

Tabela 1 - Diferenças básicas entre os inaladores de pó

	Turbuhaler	Pulvinal	Aerolizer	Diskus	Handihaler	Novolizer**
Dose	múltipla	múltipla	única	múltipla*	única	múltipla
Resistência	alta	alta	baixa	baixa	alta	baixa
Certeza que liberou dose	não	não	sim	sim	sim	sim
Efeito máximo depende fluxo	sim	não	sim	não	não	sim
Deposição	15-35%	12-14%	13-28 %	10-18%	11-19%	19-32%
Disponível para β_2 curta ação	sim	sim	não	não	não	não
Marcador de dose	sim cada 10	não	não	sim unitário	não	sim cada 20
Disponível para	terbutalina formoterol budesonida formoterol + budesonida	salbutamol beclometasona	formoterol budesonida fluticasona beclometasona budesonida+ formoterol	salmeterol fluticasona salmeterol+fluticasona	tiotropio	budesonida

* único com multidoses acondicionadas isoladamente

** recentemente retirado do mercado, aerossol liberado somente quando paciente gera fluxo > 30 l/min

utilizar o turbuhaler adequadamente por dificuldade para gerar fluxo inspiratório mínimo, de 30 l/m, e aproximadamente 30% dos adultos com obstrução grave das vias aéreas não consegue gerar fluxos altos, de 60 l/m, para deposição pulmonar em dobro.

Um dos maiores inconvenientes do turbuhaler para uso de budesonida é a dúvida se a dose foi inalada. Isto se deve a ausência de efeito imediato, como acontece com qualquer corticosteróide, aliada a falta de gosto, odor e de um marcador unitário de dose. Esse problema, que pode reduzir a adesão do paciente ao tratamento, foi parcialmente reduzido com o novo turbuhaler, para uso de formoterol em combinação com budesonida, que além de ter efeito imediato, pelo efeito do formoterol, tem marcador de dose (cada 10 doses). O turbuhaler encontra-se disponível para o uso de terbutalina, formoterol, budesonida e a associação desta com formoterol.

Diskus ou acuhaler - primeiro e único IPO com marcador unitário de dose e que funciona tão bem com fluxo inspiratório baixo (30 l/m) e alto (90 l/m). Por esse motivo, pode ser usado em crianças com idade superior a três anos. Alguns estudos demonstram que a deposição pulmonar total de aerossol é maior com o turbuhaler e a deposição de aerossóis respiráveis é maior com diskus. As

implicações clínico-funcionais destas diferenças são controversas, e provavelmente não devem ser importantes quando o paciente utiliza corretamente cada dispositivo. Um dos maiores atrativos do diskus, segundo os pacientes, é a presença do marcador de dose que permite certificar que o medicamento foi liberado e saber quantas doses ainda restam. O marcador de dose facilita o controle da adesão pelo paciente, familiares e médicos. Disponível para o uso de salmeterol, fluticasona e a associação de ambos.

Aerolizer - primeiro IPO de dose única e eficiente lançado no Brasil. Embora de baixa resistência é mais eficiente com altos fluxos, acima de 120 l/min. O inconveniente de ter de transportar e preparar as cápsulas do dispositivo é equilibrado pela certeza de inalação da dose e a chance de nova inalação caso todo o pó não tenha sido inalado. O aerolizer é um IPO de menor custo e encontra-se disponível para o maior número de medicamentos como formoterol, budesonida, beclometasona, fluticasona e a associação de budesonida com formoterol.

Pulvinal ou easivent - é um IPO de alta resistência, multidose, parecido com o turbuhaler, no qual o medicamento encontra-se misturado com lactose e magnésio. Seu reservatório é transparente

Quadro 6 - Vantagens e desvantagens dos inaladores de pó

Vantagens

- sem propelente, droga pura ou misturada a lactose (carreador) - todos
- técnica uso mais simples que AD - todos
- múltiplas doses - pulvinal, turbuhaler, diskus, novolizer
- liberação da dose somente com fluxo mínimo de 30 l/min - novolizer
- certeza que a dose foi inalada - aerolizer, handihaler e novolizer
- maior deposição pulmonar de aerossol - novolizer e turbuhaler com alto fluxo
- certeza que liberou a dose - aerolizer, handihaler, diskus, novolizer
- marcador dose - unitário (diskus), cada 10 (turbuhaler) ou cada 20 (novolizer)
- refil - novolizer
- uso em DPOC grave - handihaler (fluxo mínimo > 20 l/min)
- preparo simplificado da dose - variável de acordo com a preferência do paciente

Desvantagens

- disponíveis para poucos β_2 curta ação - terbutalina (turbuhaler) e salbutamol (pulvinal)
- maior custo do conjunto droga-dispositivo que AD - todos IPO, maior com handihaler
- dificuldade de preparo da dose - variável de acordo com a preferência do paciente
- dúvidas se a dose foi liberada - turbuhaler e pulvinal
- problemas com alta umidade/temperatura - multidose em reservatório único?
- maior dependência do fluxo inspiratório - turbuhaler, novolizer, aerolizer
- cápsula não gira ou não é perfurada após uso prolongado - aerolizer
- sensação de pó na garganta ou gosto desagradável - variável, maior com pulvinal

permitindo ao paciente a visualização da redução progressiva do nível de pó. Um dos seus maiores inconvenientes é a sensação desagradável do pó na garganta durante a sua inalação. Os estudos sugerem que o pulvinal tem menor dependência do fluxo inspiratório do que o turbuhaler e deposita de 11 a 14% de aerossol nos pulmões com pico de fluxo inspiratório de 30 a 60 l/min. Disponível para o uso de salbutamol e beclometasona.

Novolizer - IPO inovador por liberar a dose de medicamento somente quando o paciente gera fluxo inspiratório mínimo adequado e por conter refil. Em altos fluxos (> 90 l/min) depositaria maior porcentagem de aerossol do que o turbuhaler. Infelizmente disponível apenas para o uso de budesonida e custo relativamente alto.

Handihaler - IPO criado para inalação de cápsulas de tiotrópico em DPOC grave. Diferente dos dispositivos anteriores funciona adequadamente com fluxo inspiratório de apenas 20 l/min. O conjunto dispositivo/droga é o mais caro entre os IPO.

A técnica de uso é mesma para cada IPO, mas o preparo da dose varia para cada dispositivo

(Quadro 7). O mais importante, é a orientação e incentivo do paciente para realizar a inspiração mais vigorosa possível.

NEBULIZADORES DE JATO

Os NJ estão caindo em desuso, e para muitos são obsoletos, devido à facilidade de uso dos AD, acoplados ou não aos espaçadores, e principalmente IPO, cada dia mais eficientes, mais fáceis de usar e com custo atraente. Entre as suas vantagens destaca-se a possibilidade de nebulizar mistura de medicamentos, o uso com respiração em volume corrente durante exacerbações das doenças obstrutivas e a facilidade de uso em qualquer idade.

Os NJ convencionais têm grande perda de medicamento devido ao seu débito constante durante a inspiração e expiração. O mecanismo de formação do aerossol não é simples - o fluxo de ar ou oxigênio ao passar através de um pequeno orifício (Venturi), se expande, havendo queda brusca de sua pressão e grande aumento de sua velocidade. Por um efeito Bernoulli, o líquido do reservatório de inalação é

Quadro 7 - Preparo da dose e técnica de uso dos inaladores de pó

Preparo da dose

Aerolizer : retirar a tampa do dispositivo, girar seu bocal no sentido da seta, ou elevá-lo, dependendo da marca, e introduzir uma cápsula no reservatório. Em seguida, retornar o bocal à posição inicial e comprimir várias vezes os botões laterais, ou central, dependendo da marca, para perfurar a cápsula.

Turbuhaler: retirar a tampa e manter o IPO com o bocal para cima, girar a base colorida no sentido anti-horário e depois no sentido horário até escutar um pequeno ruído (click). Na primeira dose no primeiro dia de uso repetir esta manobra por mais duas vezes.

Diskus: abrir o dispositivo girando o disco no sentido anti-horário, em seguida puxar sua alavanca para trás até escutar um ruído (click)

Pulvinal: retirar a tampa e manter o dispositivo com o bocal para cima. Apertar o botão marron com uma mão e com outra girar a base do dispositivo no sentido anti-horário (aparecerá uma marca vermelha), em seguida, soltar o botão e girar a base no sentido contrário até escutar ruído (click) e reaparecer a marca verde.

Novolizer: retirar a tampa do bocal e apertar a botão vermelho. Ao surgir marca verde no visor o dispositivo estará pronto para uso.

Handihaler: abrir o dispositivo e suspender o bocal. Em seguida, introduzir uma cápsula no reservatório, retornar o bocal para a posição inicial e apertar o botão verde várias vezes para perfurar a cápsula.

Técnica de uso

- * Expirar normalmente e introduzir o bocal do dispositivo na boca
- * Inspirar pela boca o mais rápido e profundo possível - fluxo mínimo de 30 l/min
- * Fazer pausa pós-inspiratória de 10 segundos e expirar normalmente
- * Lavar a boca com água em caso de uso de corticosteróides

sugado e são gerados aerossóis. Os maiores são retidos em anteparos, e se juntam ao restante do líquido do reservatório, para serem re-nebulizados, e os menores são inalados.

Os principais determinantes da eficácia dos NJ são:

- Tipo e marca do NJ - o débito varia acentuadamente entre as diversas marcas;
- Fluxo de oxigênio - se inferior a 4 l/min não são produzidos aerossóis respiráveis;
- Volume residual - líquido perdido para as paredes do copinho de nebulização, em geral 0,6 a 1 ml;
- Padrão da respiração
 - nasal reduz em 50% da deposição pulmonar,
 - muito rápida, com fluxo turbilionado, aumenta a deposição em vias aéreas superiores.
- Concentração, viscosidade, tensão superficial e temperatura da solução.
- Carga eletrostática do copinho de nebulização e condições ambientais.

Para se obter eficiência máxima dos NJ é aconselhável:

- 6 a 8 l/min de fluxo de ar ou oxigênio;
- 3 a 4 ml de soro fisiológico. Volumes maiores reduzem a perda para o espaço morto mas aumentam o tempo de nebulização;
- respirar pela boca em volume corrente;
- adaptar a máscara firmemente à face - retirá-la a cada momento, distanciá-la da face tão pouco, quanto 2 cm, reduz acentuadamente a quantidade de droga liberada para os pulmões.

Quando o NJ funciona adequadamente 80% da solução é nebulizada em cinco minutos. Por este motivo, não é aconselhável realizar nebulizações por mais 10 minutos, não somente pelo pequeno acréscimo na porcentagem de medicamento inalada mas também pela maior chance de irritar o paciente.

Um dos maiores problemas da NJ é falta de calibração dos fluxômetros, compressores

e copinhos de nebulização, inclusive dentro dos Hospitais, ocasionando a produção de aerossóis maiores do que o desejado e menor deposição pulmonar. Além disso, muitas marcas de compressores elétricos domiciliares e de copinhos de nebulização são ineficientes. Outras dificuldades são o custo de aquisição do aparelho, a necessidade de energia elétrica e alto consumo desta para pacientes que realizam mais do que três nebulizações por dia.

Os NJ necessitam de manutenção e limpeza periódicas para evitar contaminação e obstrução dos orifícios de produção do aerossol. Lavar com água morna após cada nebulização, e uma vez por semana, esterelizar o copinho de nebulização com solução de vinagre branco e água na proporção 1:1, por 30 minutos. Não lavar a mangueira de nebulização.

NEBULIZADORES ULTRA-SÔNICOS

Em um NU a energia gerada pela vibração de um cristal piezoelétrico, é transmitida à superfície da solução de líquido com medicamento, gerando gotículas, que são liberadas da crista da onda líquida na forma de aerossóis. Os NU, usualmente, produzem aerossóis maiores, fazem menos ruído, nebulizam mais rápido e são mais caros que os NJ. Não devem ser utilizados para nebulizar suspensões como budesonida. Sua maior indicação é nas sessões de fisioterapia respiratória visando o aumento da eliminação de secreções.

RECOMENDAÇÕES BASEADAS NAS EVIDÊNCIAS

O número de publicações sobre dispositivos inalatórios é elevado e crescente. Entretanto, há escassez de evidências fortes comparando a efetividade dos mesmos; em parte, devido:

- 1) estudos com pequeno número de pacientes - risco de erro tipo II;
- 2) amostra heterogênea de pacientes - diferenças de idade, grau de obstrução das vias aéreas e intensidade do treinamento da técnica de uso do dispositivo. Os resultados de estudos controlados nos quais os pacientes são treinados para uso correto dos dispositivos, podem ser diferentes daqueles que avaliam seu uso na prática

clínica, nos quais os erros da técnica são rotina;

- 3) duração dos estudos extremamente variável;
- 4) dose variável de medicamentos - muitas vezes no topo da curva de dose resposta subestimando a detecção de diferenças de eficácia entre os dispositivos;
- 5) estudos com desenhos muito diferentes - paralelos realizados em laboratório ou domicílio, ou cruzados, com pequeno período de washout, dificultam a combinação de resultados para metanálise. Falta de força para detectar diferença ao considerar o novo dispositivo bio-equivalente ao antigo "padrão" (hipótese de nulidade);

6) falta de padrão áureo de avaliação da deposição pulmonar e da resposta clínica.

Nas últimas décadas é crescente a conscientização sobre a importância do uso correto da via inalatória. Entretanto, é surpreendente como muitos estudos, inclusive de fase III, que avaliam novas drogas e/ou dispositivos, negligenciam a técnica de uso adequada. A seguir descrevermos as principais evidências descritas nos consensos de asma e DPOC ou nas revisões sistematizadas publicados desde a década de noventa.

Consenso de Asma do Canadá de 1999

- A via inalatória é recomendada para administração de broncodilatadores e corticosteróides em relação à via oral ou parenteral. (A)
- Os profissionais que prescrevem dispositivos devem saber orientar a técnica de uso aos seus pacientes, além de checar e reforçar seu uso periodicamente. (A)
- Os pacientes que aprendem a técnica de uso adequada podem usar qualquer dispositivo inalatório. (A)
- AD- espaçador valvulados são especialmente recomendados para crianças pequenas e idosos. (A)
- IPO podem ser usados corretamente por muitas crianças acima de 5 anos. (A)
- NJ domiciliares são raramente indicados para tratamento da asma em qualquer idade. (B)
- Quando se utiliza espaçador encorajar a conversão de máscara para bocal tão logo a cooperação da criança permita. (A)

Iniciativa Global para Manejo da Asma de (GINA) 2002 e Atualização 2006

- O uso de espaçador melhora a liberação dos medicamentos via AD. (A)

- Os espaçadores reduzem a deposição de medicamento na orofaringe. (A)
- Os espaçadores reduzem a biodisponibilidade sistêmica e os efeitos adversos dos corticosteróides inalatórios. (B)
- Em adultos, o efeito de broncodilatador via AD acoplado a espaçador é equivalente ao uso via NJ e nas crianças o espaçador é melhor. (B)
- Na atualização de 2006 não são citados estudos no breve texto sobre dispositivos inalatórios.

Consenso de Asma da Sociedade Britânica de 2003

- Os dispositivos inalatórios deveriam ser prescritos somente depois de treinamento e certificação que o paciente sabe utilizá-los satisfatoriamente. (B)
- A escolha do dispositivo deveria ser baseada na preferência e na avaliação da técnica. Muitos pacientes não gostam de transportar o espaçador. (C)
- Em adultos, os AD- espaçador são tão efetivos quanto outros inaladores portáteis, mas os pacientes poderiam preferir IPO. (A)
- Crianças com idade igual ou superior a dois anos e adultos com crise leve a moderada de asma deveriam ser tratados com AD acoplado a espaçador. (A)
- Em adultos e crianças com idade igual ou superior a 5 anos AD-espaçador são tão efetivos quanto IPO para administração de corticosteróides. (A)
- A relação de dose de beclometasona HFA:CFC é de 1:2, mas é necessário confirmar esta adequação com monitorização cuidadosa da resposta terapêutica. (C)
- A relação da dose salbutamol e fluticasona CFC:HFA é de 1:1. (A)
- Não há evidências que definam o dispositivo a ser utilizado em pacientes que não conseguem utilizar o AD. Os pontos mais importantes para a escolha do dispositivo seriam a preferência do paciente, o custo e a disponibilidade de acordo com o medicamento a ser administrado. (C)
- A eficiência do conjunto dispositivo-medicamento deve ser checada periodicamente por profissional treinado. (C)
- Os espaçadores devem ser compatíveis com o AD. Ao utilizá-los, disparar um jato de cada vez e respirar em volume corrente ou uma inspiração profunda. (C)
- Em muitas ocasiões, a escolha do medicamento é o principal determinante da escolha do dispositivo. (C)

- Lavar os espaçadores mensalmente com água e detergente caseiro, e não semanalmente como sugerem os fabricantes. (C)
- Substituir o espaçador velho por um novo cada seis a 12 meses. (C)
- Em crianças menores de cinco anos optar por AD- espaçador. Usar a máscara até que a criança possa utilizar o bocal. (C)

Consenso de DPOC 2004 (NICE)

- Quase todas evidências foram publicadas no Consenso Britânico de asma de 2003.
- NJ não deveriam ser prescritos sem avaliar e confirmar a melhora de pelo menos um destes: sintomas, capacidade de exercício, atividades diárias e função pulmonar. (C)
 - A escolha entre máscara facial e bocal para o uso de NJ é definida pelo paciente. (C)
 - Os idosos freqüentemente esquecem a técnica de uso adequada. A função cognitiva é mais importante do que a própria idade, como determinante da habilidade de uso dos dispositivos. (C)

Consenso do American College of Chest Physicians (ACCP) 2005

- Foram avaliados 59 estudos randomizados e controlados de um grupo inicial de 2100 publicações entre 1972 e 2000.
- Pacientes tratados nas emergência e internados - NJ e AD acoplados a espaçadores são apropriados para administrar β_2 agonistas de curta ação - qualidade da evidência: boa; benefício: substancial; recomendação A.
 - Pacientes sob ventilação mecânica - Ambos NJ e AD podem ser usados. Qualidade da evidência: regular; benefício: substancial; recomendação: A. Atenção para os detalhes técnicos de uso dos adaptadores.
 - Tratamento ambulatorial - AD com ou sem espaçadores e IPO são apropriados para liberar β_2 agonistas de curta ação e corticosteróides na asma e anti-colinérgicos na DPOC Qualidade da evidência: boa, benefício: substancial: recomendação: A
 - Muitos fatores interferem na escolha dos dispositivos. Estes fatores incluem a habilidade do paciente para usar corretamente o dispositivo, as preferências dos pacientes, a indisponibilidade de uma apropriada combinação de droga/dispositivo, a compatibilidade entre droga e dispositivo, a falta

de tempo e/ou conhecimento do médico para instruir o paciente sobre o uso e para monitorar o uso do dispositivo e o custo do tratamento. Qualidade da evidência: baixa; benefício: substancial; recomendação: B

Revisões da *Cochrane Library* 2007

- Para administração de beta 2 agonista de curta duração no tratamento de manutenção da asma, AD com propelente CFC são tão efetivos quanto outros AD com propelente HFA ou IPO. (A)

- Para administração de beta 2 agonista de curta duração na crise de asma, AD acoplado a espaçador é no mínimo tão eficaz quanto NJ em adultos, e têm algumas vantagens em crianças como reduzir o tempo de permanência no pronto-socorro e os efeitos colaterais. (A)

EM QUE SE BASEIA A ESCOLHA DO DISPOSITIVO INALATÓRIO

A via inalatória é preferida para tratamento das doenças pulmonares obstrutivas e todos os dispositivos são eficazes quando usados corretamente. Mesmo crianças pequenas, ou idosos, em crise de asma ou exacerbação da DPOC, são tratados adequadamente por via inalatória através de um AD acoplado a espaçador de grande volume. Independentemente do dispositivo que for escolhido, em comum acordo com o paciente, é fundamental orientar e checar a técnica de uso periodicamente.

Em um estudo recente, que avaliou a opinião de 169 asmáticos sobre o dispositivo ideal, os principais aspectos, em ordem decrescente de importância, foram:

- fácil de usar durante uma crise (83%),
- fácil para saber o número de doses restantes (62%),
- fácil de usar (61%),
- fácil de aprender a usar (60%) e
- higiênico (58%).

Orientações sobre o funcionamento do dispositivo, seus benefícios e redução dos temores infundados atribuídos ao uso de aerossóis ajudam a aumentar a adesão ao tratamento. É aconselhável evitar a combinação de mais de um tipo de dispositivo no intuito de melhorar a técnica de uso e a adesão ao tratamento.

A escolha do dispositivo inalatório é dinâmica e baseada nas suas vantagens e desvantagens, custos, facilidade de assimilação e manutenção da técnica de uso, e na avaliação criteriosa de fatores relacionados ao paciente, medicamento e ao próprio dispositivo. Os principais fatores relacionados aos pacientes são:

- Idade - os idosos com redução de capacidade cognitiva e as crianças menores de cinco anos têm maior dificuldade de usar AD sem espaçador e IPO de alta resistência.

- Grau de obstrução - pacientes com obstrução grave tem maior dificuldade de usar AD sem espaçador e podem não obter efeito máximo com alguns IPO de alta resistência.

- Doenças associadas - baixa acuidade visual ou déficits cognitivos-motores podem dificultar o uso de dispositivos que necessitam de disparo manual, como AD, ou que necessitam de preparo de dose como certos IPO ou NJ.

- Preferência pessoal - é de fundamental importância respeitar, dentro do possível, a preferência do paciente por determinado dispositivo, inclusive devido ao custo.

Os fatores relacionados ao medicamento-dispositivo são:

- **apresentação/dose** - formato do dispositivo, facilidade para saber que a dose foi liberada, contador de dose e a identificação do término das doses. Muitas vezes a escolha do medicamento define a escolha do dispositivo;

- **custo/benefício** - os dispositivos de mais caros, como IPO, podem ter melhor relação de custo, adesão e benefício do que os mais baratos, como AD;

- **transporte** - espaçadores, mesmo de pequeno volume, são mais difíceis de transportar do que AD ou IPO, por não serem de bolso, e isto prejudica a adesão e monitoração da técnica;

- **limpeza** - essencial nos NJ e espaçadores;

- **deposição pulmonar** - nem sempre o dispositivo que deposita maior porcentagem de medicamento nos pulmões poderá ser usado com eficiência máxima pelo paciente.

No Quadro 8 estão descritas as principais vantagens e desvantagens de cada tipo de dispositivo que devem ser consideradas por ocasião da escolha dinâmica e individualizada.

Para melhorar a eficiência de uso dos

Quadro 8 - Resumo das principais vantagens e desvantagens dispositivos inalatórios

VANTAGENS	DESVANTAGENS
<p>Aerossol dosimetrado - AD</p> <ul style="list-style-type: none"> - compactos e portáteis - múltiplas doses - menor custo do que IPS - disponíveis para a maioria das drogas - beclometasona e ciclesonida HFA maior deposição pulmonar 	<ul style="list-style-type: none"> - técnica de uso difícil - requer coordenação disparo/inspiração - requer propelentes - CFC lesa camada ozônio - efeito freon - cessação inspiração pelo gás frio (-20° C) - alta deposição em orofaringe - dificuldade para saber se está vazio - temores - viciar e lesar coração
<p>Aerossol dosimetrado + espaçador</p> <ul style="list-style-type: none"> - facilita o uso do AD - reduz a deposição na orofaringe (10x) - pode aumentar a deposição pulmonar - possibilita o uso de AD nas crises * crianças pequenas e idosos debilitados 	<ul style="list-style-type: none"> - grande volume dificulta transporte - suscetível aos efeitos de carga estática - manutenção e limpeza periódicos - custo de aquisição - deposição pulmonar variável * depende do conjunto dispositivo/droga/técnica
<p>Inalador de pó - IPO</p> <ul style="list-style-type: none"> - técnica de uso mais simples - aerossol gerado e disparado pela inspiração - compacto e portátil - sem propelentes - múltiplas doses com alguns IPO - marcador de dose em alguns IPO 	<ul style="list-style-type: none"> - dificuldade de preparo da dose - custo mais elevado - alguns podem ser afetados pela umidade - requer fluxo inspiratório mínimo - 30 l/m - má percepção de que a dose foi inalada em alguns IPO
<p>Nebulizador de jato - NJ</p> <ul style="list-style-type: none"> - uso em volume corrente - uso em obstrução grave - uso de mistura de medicamentos - pode ser usado em qualquer idade - baixa deposição na orofaringe - alta porcentagem aerossóis de 1 - 5? 	<ul style="list-style-type: none"> - custo compressor ou gasto com O2 6 l/m - requer fonte de energia, muito ruído - débito variável, marcas ineficientes - baixa adesão por dificuldade de transporte ou ou demora na inalação - risco de uso de doses excessivas - disponíveis apenas para 2 corticóides - requer manutenção e limpeza

CFC - clorofluorcarbono, HFA - hidrofluoralcano
Modificado do III Consenso Brasileiro de Asma

dispositivos inalatórios é fundamental instruir adequadamente a técnica de uso, sem limitar o tempo, demonstrando cada etapa da técnica e mantendo o paciente atento. A técnica deve ser checada e reorientada periodicamente e os principais problemas e mitos infundados

esclarecidos durante as consultas. A orientação de acompanhantes, o uso de folhetos e vídeos sobre a técnica, também são úteis. O objetivo final ao escolher um dispositivo inalatório é conseguir o maior benefício, com menor custo e melhor adesão.

REFERÊNCIAS

1. Ariyananda PL, Agnew JE, Clarke SW. Aerosol delivery systems for bronchial asthma. *Posgrad Med J* 1996; 72:151-56. (Revisão dos princípios básicos e das vantagens e desvantagens de cada dispositivo inalatório).
2. Brocklenbank D, Wright J, Cates C. Systematic review of clinical effectiveness of pressurized metered dose inhalers versus other hand held inhaler devices for delivering corticosteroids in asthma. *BMJ*. 2001;323:1-7. (Foram selecionados rigidamente, 23 estudos randomizados de 790 citações sobre inaladores portáteis, e concluiu-se que aerossóis dosimetrados são tão efetivos quanto inaladores de pó).
3. Boulet LP. Canadian asthma consensus report, 1999: inhalation devices and propellants. *CMAJ*. 1999;161(11 suppl): s8- s14. (Recomendações baseadas em evidências de como utilizar a via inalatória).
4. British Thoracic Society; Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma. *Thorax*. 2003;58(suppl 1):i1-94. (Recomendações baseadas em evidências, sobre e o uso dos dispositivos)
5. Cates CJ, Crilly JA, Rowe BH. Holding chambers versus nebulisers for beta-agonists treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2007. CD 000052, PUB 2. (Foram revisados 31 estudos, num total de 2921 pacientes, e conclui-se que AD- espaçador e NJ se equivalem para administração de beta agonistas na crise asma).
6. Colacone A, Afilalo M, Wolkove N et al. A comparison of albuterol administered by metered dose inhaler (and holding chamber) or wet nebulizer in acute asthma. *Chest*. 1993;104:835-41. (Um dos primeiros e mais importantes estudos controlados, duplo-cego, dose-resposta, que demonstrou a equivalência de efeito de beta 2 agonista via AD-espaçador com NJ no tratamento da crise de asma).
7. Cochrane M, Bala MV, Downs KE et al. *Chest*. 2000;117: 542-50. Inhaled corticosteroids for asthma therapy. (Revisão sistematizada sobre a deposição pulmonar de corticosteróides, adesão e técnica de uso dos dispositivos inalatórios).
8. Dolovich M, Ahrens R, Hess DR et al. Device selection and outcomes of aerosol therapy: evidence- based guidelines. *Chest*. 2005;127:335-71.
9. (Consenso do American College of Chest Physicians com a maior revisão sistematizada já realizada sobre os dispositivos inalatórios. Discussão detalhada sobre as principais dificuldades dos estudos e sobre os principais fatores que norteiam a escolha dos dispositivos).
10. Duarte M, Camargos P. Efficacy and safety of a home-made non-valved spacer for bronchodilator therapy in acute asthma. *Acta Paediatr* 2002;91:909-13. (Estudo aberto, randomizado, realizado no Brasil, que incluiu 196 crianças e demonstrou que espaçador de garrafa plástica é tão eficaz quanto NJ para tratamento da crise de asma no pronto-socorro)
11. Ibiapina CC, Cruz AA, Camargos PAM. Hidrofluoralcano como propelente dos aerossóis de dose medida: histórico, deposição pulmonar, farmacocinática, eficácia e segurança. *J Pediatr (Rio J)* 2004;80:441-6. (Boa revisão sobre a fase de transição entre aerossóis dosimetrados CFC para HFA).
12. Lewis RM, Fink JB. Aerosol therapy. Promoting adherence to inhaled therapy. *Respir Care Clinics North Am*. 2001;7: 277-301. (Excelente revisão sobre a técnica de uso dos dispositivos, causas da baixa aderência a terapêutica inalatória e o que fazer para melhorá-la).
13. Muers MF, Corris PA. The nebulizer project group of the British Thoracic Society Standards of care committee. Guidelines. *Thorax*. 1997;52(suppl 2):s1-19. (Uma extensa revisão dos princípios, indicações, técnica de uso e manutenção dos nebulizadores de jato).
14. National collaboration centre for chronic conditions. Chronic pulmonary obstructive disease. National clinical guideline on management of chronic pulmonary disease in adults in primary and secondary care. *Thorax*. 2004;59 (suppl 1):1-232. (Consenso baseado em evidências com recomendações sobre o uso dos dispositivos. A maioria delas descritas previamente no Consenso Britânico sobre asma publicado em 2003).
15. Newman SP, Busse WW. Evolution of dry powder inhaler design, formulation, and performance. *Respir Med* 2002; 96:293-304. (Excelente revisão dos principais aspectos dos inaladores de pó, incluindo: tipos de dispositivos, deposição pulmonar, variação da dose liberada de acordo com o fluxo inspiratório e dispositivo ideal).
16. NHLBI/WHO. Global Strategy for asthma management and prevention. GINA. Update 2002 e 2006. www.ginasthma.com (2002 - recomendações baseadas em evidências sobre os dispositivos inalatórios).
17. O'Callaghan C, Barry PW. The science of nebulized drug delivery. *Thorax* 1997;52(suppl 2):s31-s44. (Excelente revisão dos fundamentos da nebulização de jato e ultrassônica).
18. Pauwels R, Newman S, Borgstrom L. Airway deposition and airway effects of antiasthma drugs delivered from metered-dose inhalers. *Eur Respir J*. 1997;10:2127-2138. (Revisão crítica dos métodos de avaliação da eficácia dos dispositivos e das implicações de sua técnica de uso).
19. Pedersen S. Inhalers and nebulizers: which to choose and why. *Respir Med*. 1996;90:69-77. (Revisão dos princípios básicos para escolha de um dispositivo inalatório).
20. Pereira LFF. Como administrar drogas por via inalatória. *J Pneumol*. 1998;24:133-43. (Revisão extensa, não sistematizada, sobre os princípios da técnica inalatória e das principais vantagens e desvantagens dos diversos dispositivos).
21. Pereira LFF. Como usar drogas por via inalatória. Temas em pneumologia. Julho/2001, 1- 13. www.pneumoatual.com.br (Revisão não sistematizada, na forma de perguntas e respostas objetivas sobre o uso de drogas por via inalatória - princípios, técnica de uso, deposição pulmonar e como escolher o dispositivo).
22. Pierart F, Wildhaber JH, Vrancken I et al. Washing plastic spacers in household detergent reduces electrostatic charge and greatly improves delivery. *Eur Respir J*. 1999;13: 673-78. (Lavar espaçador com detergente quadruplica a deposição pulmonar de aerossol).
23. Ram FS. Clinical efficacy of inhaler devices containing beta (2) agonist bronchodilators in the treatment of asthma: cochrane systematic review and meta-analysis

- of more than 100 randomized, controlled trials. Am J Respir Med. 2003;2:349-65. (Foram avaliados 118 estudos randomizados sobre inaladores de portáteis, e concluiu-se que os aerossóis dosimetrados são tão efetivos quanto AD- HFA ou IPO).
24. Toogood JH. Helping your patients make better use of MDIs and spacers. J Respir Dis. 1994;15:151-166. (Revisão dos principais aspectos e comparação da eficácia dos espaçadores).
25. Turner MO, Patel A, Ginsburg A et al. Bronchodilator delivery in acute airflow obstruction. A meta-analysis. Arch Intern Med. 1997;157:1736-44. (Metanálise de 12, entre 159 estudos, comprovando a equivalência de AD- espaçador e NJ no tratamento da obstrução aguda do fluxo aéreo).

Autor: Dr. Luiz Fernando Ferreira Pereira (MG)
Coordenador da Residência de Pneumologia do Hospital das Clínicas da UFMG
Co-editor do III Consenso Brasileiro de Asma.
luizffpereira@uol.com.br
Tema incluído no site em Junho 2007.

Como avaliar a gravidade da pneumonia adquirida na comunidade?

RICARDO DE AMORIM CORRÊA

INTRODUÇÃO

Definições

Do ponto de vista patológico, pneumonia pode ser definida como um distúrbio inflamatório agudo do parênquima pulmonar, de natureza infecciosa, caracterizado pela invasão dos espaços aéreos por agentes microbiológicos e pela resposta inflamatória do hospedeiro.

Do ponto de vista clínico, a pneumonia adquirida na comunidade (PAC) caracteriza-se pela presença de sintomas de doença aguda do aparelho respiratório (tosse e pelo menos mais um entre expectoração, dor torácica e dispnéia), presença de sinais focais ao exame físico do tórax, como som bronquial, crepitações tele-inspiratórias e macicez à percussão torácica, e pelo menos um sinal de comprometimento sistêmico (sudorese, calafrios, febre igual ou superior a 38°C, tremores ou mialgias), acompanhados de uma opacidade pulmonar nova na radiografia do tórax, caracterizado pelo preenchimento dos espaços aéreos e adjacências, denominada consolidação.¹ Como os sinais e sintomas clínicos apresentam baixo valor preditivo para o diagnóstico torna-se necessária a avaliação radiológica do tórax, para confirmação e avaliação de possíveis diagnósticos diferenciais.² A manifestação clínica pode ocorrer em até 48 horas após eventual hospitalização.

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

A doença tem incidência estimada de 2 a 12 casos/1000 habitantes por ano, constitui a sexta causa de óbito nos EUA, e é a primeira por doença infecciosa, estimando-se em 5.6 milhões casos anuais e 1.1 milhão de internações. A incidência varia com a faixa etária, sendo superior entre crianças menores de 5 anos e pacientes idosos (Figura 1).

Doze a 20% dos pacientes podem requerer hospitalização, sendo que, destes, 5 a 10% apresentam doença muito grave com necessidade de tratamento em unidade de tratamento intensivo.^{4,5} Em pacientes ambulatoriais, o risco de morte é menor e a mortalidade varia entre 0,1 a 5%; nos hospitalizados a taxa pode alcançar 12%, e naqueles admitidos à unidade de terapia intensiva (UTI) pode exceder a 30 a 50%. Estimam-se mais de 1.900.000 casos por ano em pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS). Segundo esta mesma fonte, houve 24.874 óbitos por PAC em pacientes com idade superior a 15 anos no ano de 2006, ocupando a quarta causa de mortalidade entre os adultos. Neste mesmo ano e faixa etária, os custos com o tratamento da PAC, no SUS, alcançaram mais de R\$137 milhões de reais. A PAC constitui a causa mais freqüente de hospitalização entre as doenças respiratórias.⁶ O risco de morte aumenta também em função da idade.⁷

ASPECTOS ETIOLÓGICOS

Embora quase qualquer microrganismo possa causar pneumonia, o *S. pneumoniae* permanece como o mais freqüente, seguido pelo *H. influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Legionella sp.*

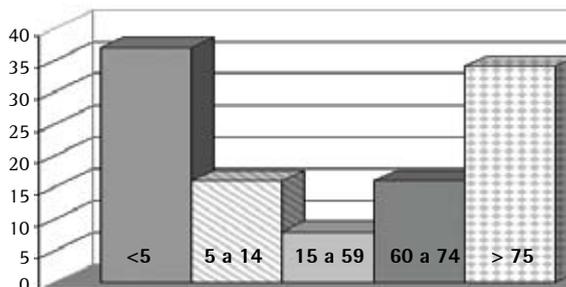


Figura 1 - Incidência % da PAC segundo a faixa etária.³

Outros agentes encontrados em grupos especiais são as enterobactérias, *Pseudomonas aeruginosa*, *S. aureus*, anaeróbios e vírus respiratórios (vírus *influenza*, adenovírus, vírus sincicial respiratório, *parainfluenza*, coronavírus). Têm sido também relatados casos de PAC por *Acinetobacter sp* com índices de morbi-mortalidade piores dos que os vistos nos casos adquiridos no ambiente hospitalar.⁸ A expressão “germes” atípicos, que se refere aos agentes *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella spp.*, *Chlamydomphila pneumoniae* e vírus respiratórios, não guarda relação com a forma de apresentação clínica da doença, cuja superposição tem sido demonstrada em diversos estudos que a compararam com os demais agentes.⁹ Embora haja limitações metodológicas para a comprovação da sua participação, acredita-se que estes germes sejam responsáveis por cerca de 30% dos casos ambulatoriais e 15% dos internados.¹⁰

Na maioria dos casos não se consegue determinar o agente etiológico. Mais recentemente, dados etiológicos de pacientes ambulatoriais demonstram em média a seguinte distribuição: *S. pneumoniae* em 22%, *M. pneumoniae* em 18%, *Chlamydomphila pneumoniae* em 16%, vírus em 10%, *H. influenzae* em 4% e *Legionella sp* 1% ou menos dos casos.⁶

Em pacientes internados, as etiologias mais comumente relatadas são: *S. pneumoniae* em 17%, *M. pneumoniae* em 6%, *Chlamydomphila pneumoniae* em 6%, *Legionella sp* 4%, vírus respiratórios em 7%, e menos comumente bastonetes Gram negativos em 2%, *S. aureus* em 1% e *P. aeruginosa* menos de 1% dos casos. Em cerca de 40 a 60% dos casos não se identificam os agentes etiológicos e 2 a 5% apresentam flora polimicrobiana.¹¹ Estudos recentes, que incluíram a utilização da PCR em espécimens respiratórios e a detecção do antígeno pneumocócico na urina, demonstram que boa parte destes casos se deve também ao *S. pneumoniae*.¹²

Nos pacientes que necessitam tratamento em UTI relatam-se *S. pneumoniae* em 20%, bastonetes Gram negativos em 10%, *Legionella pneumophila* 7%, *H. influenzae* 6%, *S. aureus* em 5%. *M. pneumoniae* é causa esporádica de pneumonia grave.

Quanto à resistência do *S. pneumoniae* às penicilinas e segundo padrões laboratoriais anteriormente sugeridos, predominava no Brasil a resistência intermediária, situando-se entre 18 e 28% sendo que alta resistência era estimada em apenas 2 a 8% das amostras analisadas. Controvérsias quanto ao significado clínico destes padrões de resistências, porquanto eles foram

propostos para cepas isoladas em casos de meningite, justificaram a freqüente dissociação clínica entre estes testes in vitro e a boa resposta clínica observada ao tratamento com betalactâmicos e outros agentes.¹³

Os pontos de corte para definição do grau de resistência à penicilina do *S. pneumoniae* proveniente de amostras do trato respiratório foi recentemente modificada (2008) pelo *Clinical Laboratory Standards Institute*, em decorrência das propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas desta droga e de seus derivados nas infecções deste aparelho. Apesar de a definição original de resistência à penicilina ser baseada em populações de pacientes com meningites, a aplicação indistinta de interpretação destes critérios, extrapolada para os agentes das pneumonias influenciou a adoção de diretrizes de uso de antibióticos que necessitam agora ser reavaliadas. A partir de 2008 devem ser consideradas as seguintes categorias de CIM (Concentração Inibitória Mínima) para a penicilina e seus derivados (amoxicilina, por exemplo) para cepas de *S. pneumoniae* isoladas do trato respiratório e sangue (não relacionadas à meningite):¹⁴

SENSÍVEL: 2 mg/L

INTERMEDIÁRIO: 4 mg/L

RESISTENTE: 8 mg/L

Permanecem os padrões de resistência à penicilina válidas para meningites (sensível: CIM < 0,06 mg/L e resistente: CIM ≥ 0,12 mg/L).

COMO AVALIAR A GRAVIDADE DA PAC?

Partindo-se do princípio de que se está diante de um caso cujos achados correspondem a uma suspeita clínica de PAC, uma das decisões mais importantes a serem tomadas, a seguir, senão a principal, é o local a ser feito o tratamento. Esta decisão levará a condutas diagnósticas e terapêuticas que trarão reflexos no resultado final do tratamento bem como nos custos do mesmo. Esta etapa constitui passo inicial dos diversos algoritmos atualmente disponíveis.

Neste momento, torna-se necessário avaliar objetivamente a gravidade inicial do caso. Dentre os sistemas de avaliação atualmente disponíveis, o escore denominado PSI (*Pneumonia Severity Index*) foi derivado e validado em mais de 50.000 pacientes e utilizado em outras dezenas de publicações como sistema de referência de gravidade. O PSI abrange 20 variáveis dentre demográficas (sexo, idade e local de residência), co-morbidades, alterações laboratoriais, radiológicas e do exame físico. (Quadro 1)¹⁵

Quadro 1 - Escore de pontos segundo a presença de fatores demográficos, clínicos e laboratoriais, segundo Fine et al¹⁵

Fatores demográficos		Achados laboratoriais e radiológicos	
Idade		pH < 7,35	+30
Homens	um ponto/ano idade	Uréia > 50mg/dL	+20
Mulheres	idade -10	Sódio < 130 mEq/L	+20
Proc. Asilos	+ 10	Glicose > 250 mg/dL	+10
		Hematócrito < 30%	+10
		PO ₂ < 60 mmHg	+10
		Derrame Pleural	+10
Co-morbidades		Exame físico	
Neoplasia	+30	Alteração estado mental	+20
Doença hepática	+20	Frequência respiratória >30min	+20
ICC	+10	PA. sistólica < 90mmHg	+20
Doença cerebrovascular	+10	Temperatura < 35° ou > 40° C	+15
Doença renal	+10	Pulso ≥ 125/min	+10

A pontuação das variáveis presentes em cada caso permite a estratificação da gravidade em cinco classes, baseadas no risco de morte. O objetivo maior deste escore foi identificar pacientes de baixo de risco de morte, os quais poderiam ser tratados ambulatorialmente. As classes I a III foram consideradas de baixo risco e as classes IV e V, de alto risco. Portanto, a sua utilização como guia para escolha do local de tratamento, baseada na variável risco de morte, constituiu-se numa extrapolação, já que o projeto não foi delineado com este objetivo (Tabela 1).¹⁶

As maiores limitações deste escore são: a sua pouca praticidade para avaliação de casos em consultórios e clínicas comunitárias, devido à necessidade de dados laboratoriais e radiológicos imediatos, e o impacto exagerado da variável idade,

responsável pela avaliação subestimada do risco da pneumonia grave em pacientes jovens portadores da doença e com poucas alterações clínicas iniciais, além de não medir a gravidade específica da PAC. Embora amplo ao refletir bem as co-morbidades e anormalidades laboratoriais, o PSI foi considerado pouco prático e, adicionalmente, subestima o risco em pacientes mais jovens.¹⁷

Outro modelo de estratificação de risco, sugerido pela Sociedade Britânica do Tórax, identificou quatro variáveis relacionadas às alterações agudas da PAC que formam a base do sistema CURB (C = confusão mental nova - minimental teste < 8; U = uréia > 7 mmol/L; R (de “respiratory rate”) ≥ 30/min); B (de “blood pressure”) = PA sistólica < 90 mmHg ou diastólica ≤ 60 mmHg).^{4,18} Este sistema apresenta valor preditivo negativo em torno de 97% para o diagnóstico de pneumonia grave, porém com valor preditivo positivo inferior (16-39%). Lim e colaboradores, acrescentando a idade superior a 65 anos e um ponto a cada uma das variáveis, aperfeiçoaram este sistema em estudo de derivação e de validação, o qual passou a ser denominado CURB-65 (e sua forma simplificada CRB-65, Figuras 2 e 3), permitindo, assim, avaliação do prognóstico de forma mais prática.¹⁹

Diretrizes elaboradas e recentemente publicadas pela Sociedade Americana do Tórax e pela Sociedade Americana de Doenças Infecciosas recomendam o uso de um dos dois sistemas como ferramentas

Tabela 1 - Estratificação dos pacientes com PAC por classes de risco, segundo o PSI*

Classe	Pontos	Mortalidade %	Local sugerido de tratamento
I	-	0.1%	Ambulatório
II	≤ 70	0.6%	Ambulatório
III	71 - 90	2.8%	Ambulatório ou internação breve
IV	91 - 130	8.2%	Internação
V	> 130	29.2%	Internação

* Pneumonia Severity Index

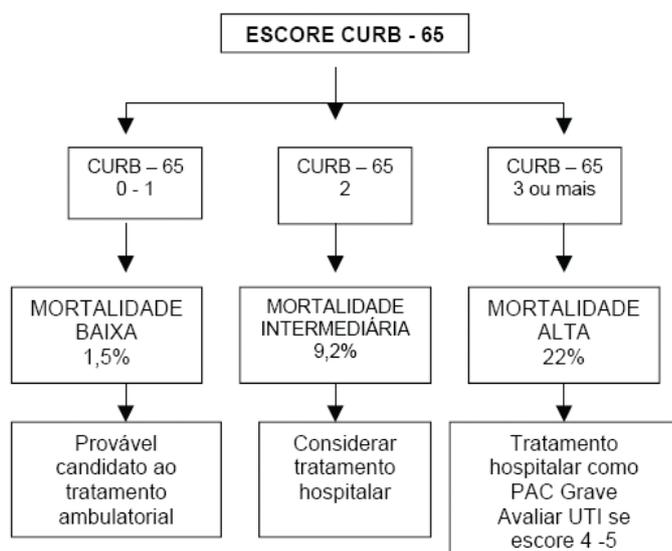


Figura 2 - Escore de avaliação CURB-65¹⁹

adequadas de avaliação da gravidade da PAC, que devem ser precedidas pela avaliação do contexto das condições sociais e econômico-culturais do paciente (evidência grau I).²⁰ Por sua praticidade e aplicabilidade, o sistema CURB-65 foi, também, recomendado pelas diretrizes da SBPT, com indicação para a avaliação conjunta das variáveis sócio-econômicas e da presença de co-morbidades e hipoxemia.²¹

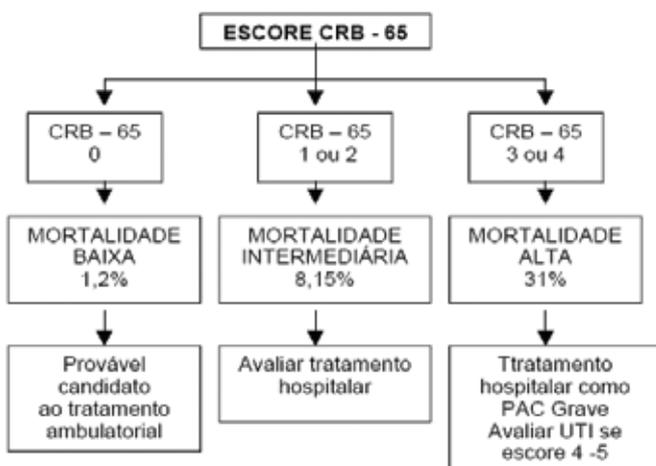


Figura 3 - Escore de avaliação CRB-65¹⁹

PNEUMONIA GRAVE

De maneira prática define-se PAC grave como aquela que necessita admissão em unidade de tratamento intensivo, o que corresponde a cerca de 10% dos casos dos pacientes internados. A apresentação clínica inclui a presença de falência respiratória, sepse grave ou choque séptico. A taxa de mortalidade é alta podendo alcançar até 50%. Os critérios atualmente validados, são os de Ewig et al, consistindo na presença de dois dentre três critérios menores ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$, envolvimento de mais de um lobo pulmonar, hipotensão arterial: PA sistólica < 90 mmHg ou PA diastólica < 60 mmHg) ou de pelo menos um dentre dois critérios maiores (necessidade de ventilação mecânica ou presença de choque séptico) com sensibilidade de 78%, especificidade 94%, valor preditivo positivo 75%, valor preditivo negativo 95%.^{22,23} A recém-publicada diretriz americana expandiu o número de critérios menores, que passaram a ser: frequência respiratória superior a 30/min; relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ menor do que 250; presença de infiltrados multilobares; confusão mental; uréia sanguínea maior do que 20 mg/dL; leucopenia secundária à infecção; trombocitopenia; hipotermia ou hipotensão arterial que requeira reposição volêmica agressiva. Embora ainda não validado prospectivamente, na presença de três dentre estes haveria a necessidade do tratamento em unidade de terapia intensiva.²⁰

Estes modelos de avaliação de gravidade (PSI, CURB e CURB-65/CRB-65) foram comparados posteriormente e verificou-se que a presença de um ou dois critérios no CRB-65 representava risco de morte em 30 dias de 8%, três ou quatro critérios, risco de 31%, e ausência de critérios risco de 1,20%, cifras semelhantes às do CURB-65, com a vantagem de prescindir de dosagem laboratorial da uréia.²² O sistema CURB, ao contrário do PSI, parece o ideal para identificar pacientes de maior risco, através de pequenas alterações dos sinais vitais sem necessitar de avaliação laboratorial mais ampla. A limitação do sistema é a ausência de uma avaliação adequada das co-morbidades, o que pode prejudicar a sua utilização em pacientes idosos.

Estudo recente comparou os três sistemas (CURB-65, CRB-65 e PSI) numa amostra de 676 pacientes ambulatoriais, tendo sido encontradas predições de morte em 30 dias por PAC equivalentes (área sob a curva): PSI: 0,89 (IC 95% 0,86-0,91); CURB-65: 0,87 (IC 95% 0,84-0,89) e CRB-65: 0,86 (IC 95% 0,84-0,89).²⁴ Neste estudo, o CURB-65 e

o CRB-65 foram semelhantes quanto à predição da admissão hospitalar, à taxa de mortalidade e à necessidade do uso de ventilação mecânica. Estas evidências indicam que os três modelos permitem predições equivalentes de risco, sendo que o CRB-65, pela sua simplicidade, fácil aplicabilidade e pelo fato de prescindir de teste laboratorial, no caso a uréia, torna-se muito atrativo para avaliação de pacientes em consultórios e ambulatórios.

Face às limitações de qualquer sistema de avaliação, as informações podem ser combinadas de acordo com uma boa e criteriosa avaliação clínica. Pacientes de baixo risco (CRB-65 = 0 ou 1 e PSI classes I-III) podem ser candidatos ao tratamento ambulatorial, caso alterações graves dos sinais vitais ou de co-morbidades não estejam presentes e haja boas condições sócio-econômicas. A hospitalização deveria ser considerada para pacientes com risco mais elevado (PSI classes IV e V e CRB-65 igual a 2 ou superior), identificando-se, em seguida, aqueles elegíveis para tratamento em unidade de enfermaria, permanência hospitalar curta ou tratamento em UTI.

Como nenhum dos sistemas avalia as condições sócio-econômicas, familiares e culturais dos pacientes, e estruturais dos serviços de saúde, é indispensável que o julgamento clínico seja adequado, pois constitui a única forma capaz de identificar variáveis não contidas nestes escores antes da tomada de decisões desta natureza. Segundo Halm et al, muitos são os motivos que levam os médicos das unidades de emergência a internarem seus pacientes, destacando-se a presença de uma co-morbidade em fase instável, a orientação do médico assistente, a gravidade do caso superior à prevista pelo PSI, a própria opinião do paciente e condições sociais insuficientes para garantir o tratamento domiciliar.²⁵

Muitos pacientes com PAC apresentam complicações no decorrer da evolução de sua doença. Estudo retrospectivo verificou que 50% dos pacientes participantes do estudo de validação do PSI apresentaram choque séptico precocemente no decorrer da doença, o que não foi adequadamente previsto pelos sistemas de avaliação do grau da inflamação sistêmica.²⁶ Desta forma, algumas dúvidas persistem quanto à utilidade dos escores de avaliação sistêmica da inflamação e disfunção orgânica na predição de desfechos da PAC. Recentemente, Schaaf et al compararam o valor preditivo do escore de sepse e o do CRB-65 em 105 pacientes adultos hospitalizados por pneumonia

pneumocócica num período de seis anos. Os pacientes foram classificados em três classes de risco: 1) baixo: não sepse; 2) intermediário: sepse; 3) alto risco de morte: sepse grave ou choque séptico, segundo critério de sepse. Segundo o CRB-65: 1) baixo risco: classe=0; 2) risco intermediário: classes 1 ou 2 e 3) alto risco: classe 3-4. Os resultados demonstraram que o escore de sepse à admissão teve alto valor preditivo da evolução dos pacientes com pneumonia pneumocócica, uma vez que 30,5% dos pacientes classificados como de alto risco faleceram, contra nenhum dos grupos intermediário ou de baixo risco. O sistema CRB-65 apresentou também excelente performance, porém com menor poder discriminante do que o escore de sepse, tendo em vista que a taxa de sobrevida foi de 91.4% dentre os pacientes no grupo de risco intermediário contra 100% no grupo intermediário segundo o escore de sepse. Assim, ambos os instrumentos de medida poderiam ser complementares na avaliação de gravidade de pacientes hospitalizados por PAC pneumocócica.²⁷

Tem sido demonstrado que a adoção sistemática de critérios de gravidade acopladas a protocolos bem definidos de tratamento quanto à antibioticoterapia,²⁸ via de administração, critérios de suspensão e de alta hospitalar redundam invariavelmente em redução do número de internações desnecessárias sem aumento concomitante do risco de morte, reduzindo significativamente os custos globais do tratamento e, talvez, a taxa de mortalidade.²⁹

Concluindo, a utilização sistemática de protocolos associados a sistemas de avaliação da gravidade de pacientes com PAC auxilia na identificação de pacientes de baixo risco, passíveis de tratamento ambulatorial e, adicionalmente, pode reduzir os custos e o uso de recursos adicionais da assistência. Sistemas mais simples como o CURB-65 e o CRB-65 apresentam acurácia semelhante ao PSI quanto à identificação de pacientes de baixo risco e à predição da necessidade de admissão à UTI e uso da ventilação mecânica. A decisão final quanto ao local de tratamento de pacientes de baixo risco (PSI I-III / CURB-65 = 1 ou CRB = 0) deve incluir fatores não previstos nos sistemas de avaliação, tais como: presença de dúvidas quanto ao suporte domiciliar fatores psicossociais, a presença de co-morbidade em fase instável, a hipoxemia, a impossibilidade do uso da via oral para administração de antibióticos e a gravidade real do caso, não adequadamente medida pelos escores, além da opinião do próprio paciente.

REFERÊNCIAS

- Fang G, Fine M, Orloff J, Arisumi D, Yu V, Kapoor W, et al. New and emerging etiologies for community-acquired pneumonia with implications for therapy. *Medicine* 1990;69:307-316.
- Woodhead M. Community-acquired pneumonia in Europe: causative pathogens and resistance patterns. *Eur Respir J* 2002;20:205-227.
- Jokinen C, Heiskanen L, Juvonen H, Kallinen S, Karkola K, Korppi M, et al. Incidence of Community-Acquired Pneumonia in the Population of Four Municipalities in Eastern Finland. *Am J Epidemiol* 1993;137:977-988.
- BTS Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Adults. *Thorax* 2001;56:1iv-64.
- Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, Bass JB, Broughton WA, Campbell GD, et al. Guidelines for the Management of Adults with Community-acquired Pneumonia. Diagnosis, Assessment of Severity, Antimicrobial Therapy, and Prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1730-1754.
- Sociedade Brasileira de Pneumologia. Diretriz para Pneumonias Adquiridas na Comunidade (PAC) em Adultos Imunocompetentes. *J Bras Pneumol* 2004;30:S1-S24.
- Porath A, Schlaeffer F, Lieberman D. The epidemiology of community-acquired pneumonia among hospitalized adults. *J Infect* 1997;34:48.
- Leung WS, Chu CM, Tsang KY, Lo FH, Lo KF, Ho PL. Fulminant Community-Acquired *Acinetobacter baumannii* Pneumonia as a Distinct Clinical Syndrome. *Chest* 2006;129:102-109.
- Marrie T, Peeling R, Fine M, Singer D, Coley C, Kapoor W. Ambulatory patients with community-acquired pneumonia: The frequency of atypical agents and clinical course. *Am J Med* 1996;101:508-515.
- File TJ, Tan J, Plouffe J. The role of atypical pathogens: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, and *Legionella pneumophila* in respiratory infection. *Infect Dis Clin North Am* 1998;12:569-592.
- Correa R, Lopes R, Oliveira L, Campos F, Reis M. Estudo de casos hospitalizados por pneumonia comunitária no período de um ano. *J Pneumol* 2001;27:243-248.
- Lim WS, Macfarlane JT, Boswell TCJ, Harrison TG, Rose D, Leinonen M, et al. Study of community acquired pneumonia aetiology (SCAPA) in adults admitted to hospital: implications for management guidelines. *Thorax* 2001;56:296-301.
- Feldman C. Clinical relevance of antimicrobial resistance in the management of pneumococcal community-acquired pneumonia. *J Lab Clin Med* 2004;143:269-283.
- Comissão de Infecções Respiratórias e Micose, Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes brasileiras de diagnóstico e tratamento da pneumonia adquirida na comunidade em adultos imunocompetentes. *J Brasil Pneumol* 2008.
- Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A Prediction Rule to Identify Low-Risk Patients with Community-Acquired Pneumonia. *N Engl J Med* 1997;336:243-250.
- Mandell L, Bratlett J, Dowell S, File Jr T, Musher D, Whitney C, et al. Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. *CID* 3 A.D.;37:1405-1433.
- Niederman MS, Feldman C, Richards GA. Combining information from prognostic scoring tools for CAP: an American view on how to get the best of all worlds. *Eur Respir J* 2006;27:9-11.
- Macfarlane JT, Boldy D. 2004 update of BTS pneumonia guidelines: what's new? *Thorax* 2004;59:364-366.
- Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 2003;58:377-382.
- Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Clinical Infectious Diseases* 2007;44:S27-S72.
- Pereira C, Rocha R, Silva R. Diretriz para Pneumonias Adquiridas na Comunidade (PAC) em Adultos Imunocompetentes. *J Bras Pneumol* 2004;30:S1-S24.
- Ewig S, de Roux A, Bauer T, Garcia E, Mensa J, Niederman M, et al. Validation of predictive rules and indices of severity for community acquired pneumonia. *Thorax* 2004;59:421-427.
- Ewig S, Ruiz M, Mensa J, Marcos M, Martinez J, Arancibia F, et al. Severe Community-acquired Pneumonia . Assessment of Severity Criteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1102-1108.
- Capelastegui A, Espana PP, Quintana JM, Areitio I, Gorordo I, Egurrola M, et al. Validation of a predictive rule for the management of community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2006;27:151-157.
- Halm EA, Atlas SJ, Borowsky LH, Benzer TI, Metlay JP, Chang Y, et al. Understanding Physician Adherence With a Pneumonia Practice Guideline: Effects of Patient, System, and Physician Factors. *Arch Intern Med* 2000;160:98-104.
- Dremsizov T, Clermont G, Kellum JA, Kalassian KG, Fine MJ, ANGUS DC. Severe Sepsis in Community-Acquired Pneumonia: When Does It Happen, and Do Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria Help Predict Course? *Chest* 2006;129:968-978.
- Schaaf B, Kruse J, Rupp J, Reinert RR, Droemann D, Zabel P, et al. Sepsis severity predicts outcome in community-acquired pneumococcal pneumonia. *Eur Respir J* 2007;30:517-524.
- Mortensen E, Restrepo M, Anzueto A, Pugh J. Effects of guideline-concordant antimicrobial therapy on mortality among patients with community-acquired pneumonia. *Am J Med* 2004;117:726-731.
- Dean N, Silver M, Bateman K, James B, Hadlock C, Hale D. Decreased mortality after implementation of a treatment guideline for community-acquired pneumonia. *Am J Med* 2001;10:451-457.

Autor – Dr. Ricardo de Amorim Corrêa (MG)

Mestre e Doutor em Medicina; Professor Adjunto do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG; Serviço de Pneumologia e Cirurgia Torácica do HC-UFMG; Coordenador da Comissão de Infecções Respiratórias e Micose da SBPT

Gestão 2006-2008

Tema incluído no site em Setembro de 2007.

Tratamento farmacológico do tabagismo

JONATAS REICHERT

A medicina através da neurofarmacologia vem incansavelmente procurando novos caminhos para auxiliar na cessação definitiva do tabagismo que tantos males tem causado para a humanidade. As propostas de caráter científico baseadas em ensaios clínicos tiveram início em 1930 com a indicação da lobelina.

O apoio medicamentoso representa um recurso valioso, durante um período determinado, ajudando a melhorar a qualidade de vida, ao amenizar os sintomas desagradáveis da síndrome de abstinência. O método cognitivo e comportamental, proposto por Prochaska e DiClemente está indicado em todos os casos, abrangendo o aspecto psicológico da questão. O uso de fármacos, quando indicado, tem o papel de facilitar esta abordagem. A escolha deverá seguir critérios clínicos rigorosamente estabelecidos, observando sobre tudo as contra-indicações.

Os seguintes fármacos pouco representam no arsenal atual pela sua baixa eficácia: benzodiazepínicos, buspirona, dextroanfetamina, naloxona e mecamilamina.

Os medicamentos comprovadamente eficazes são classificados em dois grandes grupos, conforme o mecanismo de ação: NICOTÍNICOS (terapia de reposição nicotínica – TRN) e os NÃO NICOTÍNICOS. Também são classificados em primeira e segunda linhas, conforme a eficácia e segurança.

FÁRMACOS DE PRIMEIRA LINHA

NICOTÍNICOS

A nicotina age sobre o sistema mesolímbico-dopaminérgico atuando nos receptores específicos liberando hormônios psicoativos, neurotransmissores e neuro-reguladores resultando em efeito ansiolítico e sua administração reduzirá a ocorrência da síndrome da abstinência dobrando a chance de sucesso quando comparado com a abordagem comportamental isolada.¹

O suprimento da nicotina, pode ser feito através da goma de mascar, adesivo, spray nasal, inalação e pastilhas. No Brasil dispomos apenas da goma e do adesivo.

Goma de mascar

Tablete com base de “polacrilex,” disponível no mercado na dosagem de dois e 4mg. A forte alcalinidade facilita a absorção da nicotina através da mucosa bucal. Mascar a goma vigorosamente até sentir formigamento. Repousar a mesma entre a bochecha e a gengiva e reiniciar a mascagem ao desaparecer o formigamento. Mascar a goma por 20 a 30 minutos. Não ingerir alimentos ou líquidos durante o uso e por um período de 15 a 30 minutos após. O consumo máximo por dia não deverá ultrapassar 15 a 20 tabletes. O nível plasmático neste método é descontínuo, sofrendo grandes oscilações na dependência da força da mastigação, da frequência do uso e da tolerância ao procedimento desconfortável que se prolonga por várias horas. O tempo de uso recomendado é de até 12 semanas.

Segundo recomendações divulgadas no Consenso de 2001 do INCA e nas Diretrizes para Cessação do Tabagismo de 2004 da SBPT, a dosagem dependerá dos critérios que definem o grau de dependência:^{2,3}

- consumo superior a 20 cigarros por dia (dependência acentuada):

1ª a 4ª semanas: dois tabletes de 2 mg ou um de 4mg cada uma a 2 horas.

5ª a 8ª semanas: um tablete de 2 mg cada duas a 4 horas.

9ª a 12ª semanas: um tablete de 2 mg cada quatro a 8 horas.

- consumo de até 20 cigarros por dia e fumar o primeiro cigarro até 30 minutos ao acordar (dependência moderada):

1ª a 4ª semanas: um tablete de 2 mg cada uma a 2 horas.

5ª a 8ª semanas: um tablete de 2 mg cada duas a 4 horas.

9ª a 12ª semanas: um tablete de 2 mg cada quatro a 8 horas.

Efeitos colaterais

Lesões de gengiva, sialorréia, paladar desagradável, amolecimento dos dentes, vômitos, soluços, dores na mandíbula (fadiga muscular).

Contra-indicações relativas

Portadores de próteses dentárias, distúrbios dentários, doenças graves de mucosa oral, doenças da articulação temporo-mandibular (limitação dos movimentos e dor).

Contra-indicações absolutas

Continuar fumando, gravidez, lactantes, crianças, úlcera péptica, infarto agudo do miocárdio recente, arritmia cardíaca grave, angina instável e acidente vascular cerebral (AVC).

Eficácia

As taxas de sucesso variaram amplamente de nove a 50%, com média de 30%, ao final de 18 meses.^{1,2} Todos os trabalhos até agora divulgados mostram resultados favoráveis. Também é grande o número de abandono pela dificuldade da mascar vigorosamente. A associação da goma de nicotina com o adesivo ou com bupropiona pode elevar o número de resultados favoráveis.⁴

Adesivo transdérmico

Com o mesmo princípio de ação, a via transdérmica de administração ajuda a minimizar os sintomas da abstinência ao liberar pequenas doses contínuas de nicotina, mantendo nível seu plasmático relativamente estável. Disponível nas dosagens de sete, 14 e 21 mg de nicotina. Recomenda-se que os grandes dependentes iniciem com dose maior (21 mg), seguida de redução mensal. O adesivo deve ser colocado pela manhã, na parte superior do tórax em área livres de pelos e ao abrigo da luz solar. Se necessário pode ser feito rodízio nos braços e ombros. A renovação deverá ser diária. Geralmente são bem aceitos pela facilidade de uso. Não há posologia exata, mas a seguinte recomendação é geralmente útil:

- dependência elevada (8 a 10 pontos no teste de Fagerström)- consumo de 20 ou mais cigarros por dia:

1ª a 4ª semana – adesivo de 21mg a cada 24 horas

5ª a 8ª semana - adesivo de 14mg a cada 24 horas

9ª a 12ª semana – adesivo de 7mg a cada 24 horas

- dependência moderada (5 a 7 pontos no teste de Fagerström)- consumo de 10 a 20 cigarros por dia e o primeiro do dia até 30 minutos ao acordar:

1ª a 4ª semana - adesivo com disco de 21mg a cada 24 horas.

5ª a 8ª semana - adesivo com disco de 14mg a cada 24 horas.

Efeitos colaterais

Eritema da pele no local da aplicação (30 a 50% dos casos), infiltrações da derme, hipersalivação, náuseas, vômitos, diarreia, insônia.

Efeitos adversos

Arritmias cardíacas, angina pectoris.

Contra-indicações

Doenças dermatológicas, período inferior a 15 dias de infarto agudo do miocárdio, arritmias cardíacas graves, angina pectoris, angina instável, gestantes, nutrizes, AVC.

Eficácia

Várias análises em diversos estudos mostram índices de cessação de fumar que variam de 13% a 90% ao final de um ano de seguimento. Associação com a goma nicotinada ou bupropiona pode aumentar os índices de sucesso.⁴

Recomenda-se o uso destes medicamentos nicotínicos apenas sob prescrição médica, subentendendo-se com isto, avaliação clínica prévia, rigorosa, acompanhada de recomendações sobre os efeitos colaterais, efetividade do método quando usados com regularidade, doses e prazos corretos e observando a necessária abordagem cognitiva- comportamental durante todo o processo.

NÃO NICOTÍNICOS

Bupropiona

Antidepressivo de ação lenta, com eficácia comprovada em estudos de meta-análises, reconhecido e certificado pelo FDA americano para tratamento do tabagismo desde 1997. Recomendada por Fiore no Guia Clínico para o Tratamento do Tabaco e Dependência – 2000.⁵

Indicações

- para facilitar a abordagem “cognitiva-comportamental”;
- amenizar os efeitos da fissura e da abstinência;
- indicada quando há significativo grau de dependência, avaliado segundo critérios clínicos.

Crítérios

Estes são baseados segundo grau de dependência, a qual pode ser avaliada da seguinte forma:

- consumo de 10 ou mais cigarros por dia;
- consumo menor porém com sintomas de abstinência expressivos;
- fumar o primeiro cigarro antes de 30 minutos após acordar e consumir 10 ou mais cigarros por dia;
- fumantes com escore no Teste de Fagerström igual ou superior a 5;
- insucesso com a terapia cognitiva-comportamental;
- ausência de contra-indicações clínicas.

Ao escolher o medicamento considerar o desejo do paciente, isto pode fazer aumentar a aderência ao tratamento.

Mecanismos de ação

Supõe-se que atua no bloqueio da recaptação neural da dopamina, norepinefrina e menos intensa de serotonina, de forma expressiva no Núcleo Acumbens. A absorção é pelo sistema digestório e de forma rápida, atingindo pico plasmático em 3 horas, permanecendo elevado na insuficiência renal. A vida média é de 21 horas e aumenta na insuficiência hepática. Liga-se à proteínas plasmáticas em 84% e a liberação é lenta. A eliminação principal é por via renal (87%). O metabolismo hepático se dá principalmente pela isoenzima CYP2B6. Drogas que afetam esta enzima podem interferir no seu metabolismo. Como exemplo: cimetidina, valproato de sódio e ciclofosfamida. A bupropiona inibe a atividade da CYP2D6, com isto reduzindo o metabolismo de betabloqueadores e antiarrítmicos. Uso concomitante de medicamentos com potencial para reduzir o limiar para convulsão como antidepressivos, antipsicóticos, antimaláricos, quinolonas, antihistamínicos, teofilina e tramadol devem ser evitados.

Apresentação

O mercado disponibiliza em comprimidos que contém o princípio ativo cloridrato de bupropiona

na dosagem de 150 mg em embalagens de 30 e 60 comprimidos.

Posologia

Um comprimido de 150 mg pela manhã durante os três primeiros dias. Dois comprimidos de 150 mg, ingeridos com intervalo mínimo de 8 horas entre eles, do 4º dia até completar 12 semanas. Cessar o tabagismo a partir do oitavo dia de uso do medicamento.

Eficácia

Mostra-se eficaz como adjuvante da terapia cognitivo-comportamental. Estudo randomizado controlado por placebo comparou doses de 100, 150 e 300 mg por dia durante 07 semanas associado a aconselhamento médico e obtiveram índices de sucesso de 29%, 38% e 44%, respectivamente.⁶ A dosagem mais eficaz com segurança foi de 300 mg/dia.

Segurança

Durante dois anos, a partir de 2001, 32 milhões de pacientes utilizaram a bupropiona, nove milhões para a cessação tabágica. Destes, oito mil foram estudados clinicamente no aspecto da dependência versus tratamento, visando eficácia e segurança. A bupropiona mostrou-se com baixo potencial para ser usado de forma abusiva. Pode ocorrer interação com as drogas que afetam o citocromo P450 (anti-depressivos tricíclicos, inibidores seletivos da recaptação da serotonina, beta-bloqueadores, alguns agentes anti-arrítmicos e certas medicações anti-psicóticas). A segurança durante a gestação, amamentação e abaixo de 18 anos de idade não foi estabelecida. A possibilidade de ocorrerem convulsões com as doses recomendadas é baixa (1:1000 pacientes) e aumenta em até 10 vezes com doses maiores (450 ou 600 mg/dia).⁷

Tolerabilidade

Em geral é bem tolerada. Evitar uso concomitante de bupropiona com álcool, anoréticos, psicotrópicos ou drogas ilícitas. Efeitos colaterais já foram descritos.

Efeitos colaterais (os mais comuns)

Insônia, cefaléia, boca seca, diminuição dos reflexos, tonturas, ansiedade, elevação da pressão arterial. A bupropiona a semelhança de outras drogas antidepressivas pode facilitar episódios de mania em portadores de transtorno bipolar.

Outros efeitos adversos

- hemotológicos: equimoses, anemia, trombocitopenia, leucopenia;
- cardio-vasculares: elevação da pressão arterial, arritmias ventriculares;
- endócrinos e metabólicos: hipoprolactinemia, anorexia e perda de peso;
- sistema nervoso central: delírios, convulsões, distúrbio do sono, enxaqueca; catatonía, hostilidade;
- gastro-intestinais: náuseas, vômitos, constipação, dor abdominal;
- reações alérgicas: angioedema, prurido, urticária, eritema multiforme, choque, anafilático, síndrome de Stevens-Johnson;
- genito-urinário: aumento da libido, distúrbio do orgasmo;
- órgãos dos sentidos: distúrbios visuais, alteração do paladar, zumbido nos ouvidos;
- outros: astenia, mialgias, artralgias.

Contra-indicações absolutas

- risco de convulsões (antecedentes convulsivos, epilepsia, convulsão febril na infância, tumor do SNC e anormalidades no EEG)
- alcoolistas em fase de retirada do álcool;
- uso de benzodiazepínicos ou outros sedativos;
- anorexia nervosa, bulimia;
- uso de inibidores da MAO nos últimos 15 dias;
- gravidez e amamentação (segurança não estabelecida);
- pacientes menores de 18 anos de idade.

Contra-indicações relativas

Evitar uso concomitante de carbamazepina, cimetidina, barbitúricos, fenitoína, antipsicóticos, teofilina, corticosteróides sistêmicos, pseudoefedrina, hipoglicemiante oral ou insulina, diabetes mellitus ou hipertensão arterial não controlada.

Recomendações

Monitorizar a pressão arterial e usar sempre sob supervisão médica.

INTERVENÇÕES FARMACOLÓGICAS COMBINADAS

A escolha estará na dependência dos seguintes fatores: insucesso da monoterapia, ausência de contra-indicações (coronariopatia, convulsões),

presença de nível expressivo de ansiedade e preferência do paciente pelos medicamentos disponíveis na ausência de contra-indicações. As possibilidades recomendadas são:

- adesivo de nicotina + goma de mascar;
- bupropiona + adesivo de nicotina;
- bupropiona + goma de mascar.

Resultados (eficácia)

A segurança e tolerabilidade destas combinações não estão bem documentadas. O índice geral de abandono do tratamento combinado de bupropiona e adesivo de nicotina foi de 34,8% e do placebo 48,8%. O índice de abstinência após 12 meses foi de 35,8% para a combinação de bupropiona com adesivo de nicotina, comparado a 30,3% com o uso isolado da bupropiona. Conclui-se que não houve diferença estatística significativa neste caso.

FÁRMACOS DE SEGUNDA LINHA

São medicamentos não-nicotínicos, não preferenciais, de eficácia intermediária ou baixa, baseados em estudos com resultados não convincentes na grande maioria das observações. Destacamos dois: nortriptilina e clonidina.

Nortriptilina

Medicamento anti-depressivo tricíclico, inibidor da recaptção de noradrenalina e serotonina. Droga não aprovada pelo FDA para esta finalidade. A dose recomendada inicial é de 25 mg por dia, aumentando progressivamente até 75 mg por dia, com duração do tratamento variável, em média 12 semanas. Iniciar duas a 4 semanas antes da data programada de cessação do tabagismo. Efeitos colaterais possíveis são: boca seca (até 74%), tonturas (49%), tremores nas mãos (23%), diminuição da visão (16%), retenção urinária, distúrbios sexuais e convulsões. Principais contra-indicações: arritmias cardíacas e infarto do miocárdio recente, doença hepática, antecedentes de epilepsia e psicoses.

Clonidina

Anti-hipertensivo com ação alfa-adrenérgica, redutora da atividade do sistema nervoso simpático, usada anteriormente para atenuar os sintomas de abstinência da supressão de narcóticos e álcool. Administrada alguns dias antes da cessação tabágica, por via oral e transdérmica, por período curto, de 4

semanas após a cessação. Por via oral a dose inicial é de 0,05 mg, depois ajustada até 0,15 mg. A dose transdérmica varia de 0,1 e 0,2 mg/dia. Os efeitos colaterais mais comuns são: Boca seca, tonturas, fadiga, hipotensão postural, irritação cutânea (adesivos).

NOVOS FÁRMACOS E PROPOSTAS

Methoxalen (Nicogen)

Diminui o metabolismo da nicotina, mantendo seu nível elevado no sangue reduzindo a compulsão de fumar. Esta droga inibe a enzima que codifica o gene CYP2A6, cujos portadores apresentam metabolismo mais rápido (60 a 80% da nicotina inalada).

Vacina anti-tabaco

Imunoterapia é o novo potencial terapêutico para a nicotino-adição e na fase atual dos estudos tem mostrado resultados promissores. Várias vacinas são testadas no momento por grupos de cientistas e empresas farmacêuticas. O mecanismo de ação baseia-se na produção de anticorpos que se ligam a nicotina e impedem a sua chegada ao cérebro, não havendo liberação de dopamina e outras substâncias psicoativas, deixando de proporcionar o prazer de fumar. Pesquisas em ratos revelam menor concentração de nicotina no cérebro destes animais, que não apresentam sinais de dependência quando esta é suspensa. O princípio é o mesmo para as vacinas em geral, diferindo na proteína de transporte

ligada à molécula de nicotina através de hapteno, selecionada para influenciar a imunogenicidade e segurança da vacina. A sub-unidade não tóxica da bactéria ou partícula viral agregada à nicotina estabelece um potencial imunogênico, ao passo que a molécula isolada da nicotina não possui esta propriedade por ser pequena (baixo peso molecular). Estudo de três vacinas analisa os resultados clínicos sobre segurança (Fase I) e segurança em relação a dose efetiva (Fase II), conforme sumário na Tabela 1.⁸ Os estudos preliminares evidenciam que este recurso terapêutico oferece uma ajuda valiosa na cessação tabágica, mas parece improvável que isto possa ser usado para a prevenção primária.

NicVax (SWS)

Estudo multicêntrico, randomizado controlado, que avaliou a segurança e imunogenicidade da vacina nicotino-conjugada em 68 fumantes. evidenciou que é segura, bem tolerada e alto índice de abstinência na dose de 200 mcg. O grupo recebeu doses de 50, 100 ou 200 mcg ou placebo, através de injeções no dia 0, 28, 56 e 182 e monitorizados por um período de 38 semanas. Os resultados evidenciaram que a vacina é segura, foi bem tolerada e com alto nível de abstinência na dose de 200 mcg.⁹

CYT002-NicOb (Zurich, SWS)

Vacina em estudo fase II com resultados promissores. Pesquisa recente que inclui 341 fumantes de ambos os sexos, com idade entre 18 a 70 anos, consumidores de 10 a 40 cigarros/dia

Tabela 1 – Resultado de Ensaios Clínicos fases I e II das Vacinas em Estudo

	Proteína de transporte	Efeitos colaterais mais comuns	Imunização (dias)	Pico de anticorpos	% índice de cessação (Atual/placebo)
NABI	Pseudomonas aeruginosa – Exotoxina A	Mal-estar Dor Induração Febre	0, 4, 8, 26	31 semanas	33/9
XENOVA	Cólera toxina B	Mal-estar Induração Fasciculação Muscular Eritema	0, 2, 4, 6, 12	16 semanas	20/9 52 sem
CYTOS	Cólera toxina B	Não relatados	0, 4, 8, 12, 26	16 semanas	40/31 26 sem

nos últimos 3 anos e motivados para a cessação tabágica, demonstrou abstinência de 12 meses em vacinados que responderam com altos níveis de anticorpos.¹⁰ Estes pacientes receberam 5 injeções da vacina com intervalo mensal, o mesmo com placebo e seguidos durante 3 meses. Em todos que se diziam abstêmios foram realizadas medidas do monóxido de carbono exalado. A eficácia foi determinada pela contínua abstinência a partir da 8ª semana a partir do início do tratamento. Análise de sub-grupo baseado em níveis de anticorpos em 6 e 12 meses de contínua abstinência demonstrou boa eficácia (Tabela 2).

Rimonabat (SR141716)

Recentemente foi comprovada a interação funcional específica entre nicotina e o sistema endocanabinóide através de receptor CB1. Rimonabant é um antagonista CB1 seletivo bicíclico, primeiro a ser desenvolvido, inicialmente para tratamento da obesidade e fatores de risco cardiometabólico, porém observou-se a sua ação reduzindo a nicotino-adição ao atenuar a hiperativação do sistema endocanabinóide e da via neuronal mesolímbica dopaminérgica. Ensaios clínicos encontram-se na fase III. Cessar o tabagismo e ao mesmo tempo controlar o peso, nível lipídico e glicêmico no diabetes tipo II seriam vantagens adicionais. Geralmente é bem tolerada segundo a literatura. Efeitos colaterais descritos são: náuseas, diarreia, ansiedade e depressão. Avaliações adicionais ainda são necessárias.

Vareneclina (Champix)

Agonista parcial com alta afinidade pelos receptores acetilcolina-nicotínicos ($\alpha 4\beta 2nAChRs$) que inibe a atividade dopaminérgica produzida pela nicotina e simultaneamente produz alívio na fissura e dos sintomas de abstinência.¹¹ A construção

desta molécula nas pesquisas de Hans Hollema e sua equipe teve como base a cytisine, substância natural encontrada no vegetal “Golden Rain” e utilizada na Bulgária para o abandono do tabaco. Estudos realizados em ratos, macacos e humanos constataram a excreção primária de metabólitos pela urina (81% inalterada). Estes surgem via N-carbamol Glucoronidação (catalizado pela UGT2B7 nos microsomas hepáticos) e oxidação.

Os resultados práticos das pesquisas são promissores. Estudo em fase II, aproximadamente 50% dos que usaram a vareneclina cessaram o tabagismo, comparado à bupropiona que atingiu 30%. Estudos mundiais em fase III, que incluíram mais de três mil fumantes, mostraram a sua superioridade sobre a bupropiona.^{12,13} Esta droga foi aprovada pelo FDA em maio de 2006 como recurso auxiliar na cessação tabágica e encontra-se disponível no Brasil há alguns meses.

Apresentação

Comprimidos de 0,5 mg e de 1 mg.

Posologia

1º ao 3º dia: um comprimido de 0,5 mg ao dia

4º ao 7º dia: um comprimido de 0,5 mg duas vezes ao dia

2ª a 12ª semana: um comprimido de 1 mg duas vezes ao dia.

Duração do tratamento

12 semanas, com a possibilidade de estender por mais 12 caso a cessação não ocorra até o final da primeira etapa. Cessar o tabagismo a partir do oitavo dia de uso da medicação.

Efeitos colaterais

Os mais freqüentemente são náuseas de pequena e média intensidade e sonhos vívidos.

Tabela 2 – Resultados de Eficácia da vacina CYT002

	Níveis de Anticorpos	Contínua abstinência tabágica*	
		Mês 6	Mês 12
CYT002 – NicQb	Alta resposta	57% (30/53)	42% (22/53)
	Média resposta	32% (17/53)	21% (11/53)
	Baixa resposta	32% (17/53)	26% (14/53)
Placebo	---	31% (25/80)	21% (17/80)

* entre parêntesis: número de voluntários em contínua abstinência / número total estudado.

REFERÊNCIAS

1. Fagerström K – New perspectives in the treatment of tobacco dependence. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2003;60:179-83.
2. Abordagem e Tratamento do Fumante – Consenso 2001. CONPREV-INCA/MS.
3. Viegas CAA, Reichert J – Tratamento Medicamentoso – Diretrizes para Cessação do Tabagismo. *Jornal Brasileiro de Pneumologia.* 2004;30(Supl 2):S36–S40.
4. Rosemberg J – Nicotina: Droga Universal – São Paulo: SES/CVE. 2003:101-102.
5. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence. The Tobacco Use and Dependence Practice Guideline Panel, Staff, and Consortium Representatives. *JAMA.* 2000;283:3244-54.
6. Corey LS, Sullivan MA, Johnston JÁ et al – Advances in Non-Nicotine Pharmacotherapy for Smoking Cessation. *Drugs.* 2000;59:17-31.
7. Ferry L, Johnston JA. Efficacy and safety of bupropion SR for smoking cessation: data from clinical trials and five years of postmarketing experience. *Int J Clin Pract.* 2003;57:224-30.
8. Fagerström K, Balfour DJ. Neuropharmacology and potential efficacy of new treatments for tobacco dependence. *Expert Opin investing Drugs.* 2006;15:107-16.
9. Hatsukami DK, Rennard S, Jorenby D et al. Safety and Immunogenicity of a nicotine conjugate vaccine in current smokers. *Clin Pharmacol Ther.* 2005;78:456–67.
10. Cytos Biotechnology AG (SWX:CYTN) – Schlieren (Zurich), Switzerland, November 17, 2005.
11. Rollema H, Chambers LK, Coe JW et al. Pharmacological profile of the $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonist varenicline an effective smoking cessation aid. *Neuropharmacology* 2007;52:985–994.
12. Gonzales D, Rennard SI, Nides M et al. Varenicline, an $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained release bupropion and placebo for smoking cessation. *JAMA.* 2006;296:47–55.
13. Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA et al. Efficacy of varenicline, an $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained- release bupropion for smoking cessation. *JAMA.* 2006;296:56–63.

Autor - Dr. Jonas Reichert (PR)

Presidente da Comissão de Tabagismo da SBPT–2006 – 2008.

Membro Titular da Comissão de Combate ao Tabagismo da AMB.

Pneumologista Membro Titular da Comissão Estadual de Controle do Tabagismo - Paraná – SES/PR.

Tema incluído no site em Setembro 2007.

Tratamento da crise de asma no pronto socorro

PAULO DE TARSO ROTH DALCIN

DEFINIÇÃO

Asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas que se manifesta clinicamente por episódios recorrentes de dispnéia, sibilância, constrição torácica e tosse. É caracterizada por hiper-responsividade brônquica e obstrução variável do fluxo aéreo, reversível espontaneamente ou com o tratamento.¹

Todos os pacientes com asma estão sob risco de apresentar uma exacerbação da doença. A crise asmática é caracterizada por aumento progressivo na dispnéia, na tosse, na sibilância ou na constrição torácica, acompanhada de diminuição do fluxo expiratório, quantificada por medidas funcionais pulmonares como o pico de fluxo expiratório (PFE) ou como o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁). A gravidade da crise pode variar de um quadro leve até um quadro ameaçador à vida. Geralmente, a deterioração progride ao longo de horas, dias ou até semanas. Menos frequentemente, a crise progride de forma rápida, em minutos, colocando em risco a vida do paciente.²

A gravidade da apresentação clínica inicial e a resposta ao tratamento com broncodilatadores beta2-agonistas inalatórios definirão qual o melhor cenário para manejo da crise asmática. Os casos com evolução precária necessitarão de manejo no departamento de emergência ou no pronto socorro (PS). O manejo rápido e eficiente da crise asmática pode alterar favoravelmente o desfecho desta situação clínica, de forma a se fazer necessário a sua abordagem sistematizada e diferenciada pelos serviços de emergência.³

EPIDEMIOLOGIA

A asma constitui-se em uma emergência médica muito comum, compreendendo cerca de 5% dos atendimentos médicos nos serviços de emergência.²

No Brasil, ocorrem anualmente cerca de 350.000 internações por asma, constituindo-se na quarta causa de hospitalização pelo Sistema Único de Saúde (SUS), o que corresponde a 2,3% do total de internações.⁴

Em muitos países, a mortalidade por asma aumentou a partir de 1960, com dois picos na incidência: década de 60 e de 80. Atingiu um platô e diminuiu a partir da década de 90. Essa tendência de declínio parece refletir um melhor manejo da doença.⁵ No Brasil, a mortalidade por asma em adultos jovens variou de 0,276 a 1,034/100.000 ao ano. Houve aumento no período de 1970 a 1992 em crianças e adultos jovens, seguida de estabilização e tendência de diminuição a partir da metade da década de 90.⁶

FISIOPATOGENIA E FISIOPATOLOGIA

A crise de asma é causada por diferentes gatilhos que induzem inflamação nas vias aéreas e provocam broncoespasmo. Esses desencadeantes variam de pessoa para pessoa e de momento para momento na história da doença. Os principais desencadeantes da crise asmática, identificados na prática clínica, são: alérgenos inalatórios, infecção viral das vias aéreas, poluentes atmosféricos, exercício físico, mudanças climáticas, alimentos, aditivos, drogas e estresse emocional. Menos frequentemente, outros fatores podem contribuir como desencadeante: rinite alérgica, sinusite bacteriana, polipose nasal, menstruação, refluxo gastroesofágico e gestação.²

O mecanismo pelo qual a limitação aguda do fluxo aéreo é desencadeada varia de acordo com o fator desencadeante. A broncoconstrição induzida pelos alérgenos resulta da produção de mediadores inflamatórios dependentes da liberação de imunoglobulina E pelos mastócitos. Entretanto, a broncoconstrição aguda pode também ocorrer devido à hiper-responsividade das vias aéreas

a uma variedade de estímulos não-alérgicos. Nessa situação, os mecanismos envolvidos na broncoconstrição aguda são, além dos mediadores inflamatórios, os reflexos neurais desencadeados por estimulação central e local. Qualquer que seja o fator desencadeante, a via final comum desse processo resulta em contração da musculatura lisa das vias aéreas, aumento na permeabilidade capilar, extravasamento capilar, edema e espessamento da mucosa brônquica.²

O estreitamento variável das vias aéreas, em decorrência da inflamação brônquica e do aumento do tônus brônquico, é característica da crise asmática e responsável pelo aumento da resistência ao fluxo aéreo, hiperinflação pulmonar e desuniformidade ventilação/perfusão. Com a progressão da obstrução ao fluxo aéreo na crise asmática grave, a insuficiência respiratória é consequência do aumento do trabalho respiratório, da troca gasosa ineficaz e da exaustão dos músculos respiratório.^{2,7}

O MANEJO NO PRONTO SOCORRO

O manejo da asma aguda concentra etapas fundamentais que podem alterar favoravelmente a evolução clínica da doença. Estas etapas incluem o diagnóstico, a avaliação da gravidade, o tratamento, o rastreamento de complicações, a definição do local onde se realizará a complementação terapêutica e a orientação por ocasião da liberação do PS.⁸

Diagnóstico

Em geral, o diagnóstico da crise de asma aguda na sala de emergência se constitui em um processo clínico rápido e fácil. O paciente apresenta-se com algum grau de dispnéia, desconforto torácico e sibilância, às vezes acompanhados de tosse e expectoração. Os sintomas apresentam duração variável de horas a dias, porém com exacerbação nas últimas horas, o que motivou sua vinda à emergência. Frequentemente, há o relato de episódios semelhantes previamente, podendo haver identificação de fatores desencadeantes e descrição de resposta sintomática favorável a medicações broncodilatadoras.⁸

Entretanto, deve-se lembrar que “nem tudo que sibila é asma” e que várias condições podem mimetizar asma aguda no adulto (Quadro 1). Por outro lado, deve-se ressaltar que a exacerbação asmática grave pode ocorrer sem a presença de

sibilos, situação que pode não ser diagnosticada ou ter sua gravidade subestimada.⁸

Avaliação da Gravidade

A avaliação da gravidade da crise asmática visa identificar o paciente de maior risco que requer monitorização e tratamento mais agressivo para evitar a insuficiência respiratória e morte.⁸

Os dados da história pregressa que identificam o paciente com uma doença com maior risco incluem:^{2,3,8}

- intubação e ventilação mecânica prévias;
- acidose respiratória sem necessidade de intubação;
- duas ou mais hospitalizações por asma no último ano;
- hospitalização no último mês;
- tratamento crônico com corticóide no último ano;
- suspensão recente da corticoterapia;
- tratamento médico inadequado;
- má aderência ao tratamento e problemas psicológicos ou psicossociais.

O fator isolado que se associa com maior risco para um desfecho fatal da crise é a necessidade prévia de intubação e ventilação mecânica.⁹ Embora a história positiva para fatores de risco de mau prognóstico possa contribuir significativamente na identificação do mau prognóstico da crise asmática e de sua evolução para um estado de mal asmático, ela está presente em apenas 36% dos casos de asma fatal e em 6% dos casos de estado de mal asmático. Assim, devemos salientar que a ausência desses fatores não contribui na avaliação de risco da crise.²

Os dados da história da crise atual que denotam gravidade incluem duração prolongada dos sintomas, demora em buscar auxílio médico, exacerbação em vigência de corticoterapia e tratamento broncodilatador adequados, recidiva dos sintomas após horas ou poucos dias de atendimento de emergência e presença de comorbidades.^{3,8}

No exame clínico, a aparência geral do paciente fornece o indicador mais rápido de gravidade: postura em pé, com incapacidade de assumir a posição supina. Os seguintes sinais denotam a gravidade da limitação do fluxo aéreo:

- frequência cardíaca maior que 120 batimentos/minuto,
- frequência respiratória maior que 30 movimentos/minuto,

Quadro 1 - Diagnóstico Diferencial de Asma Aguda no Adulto

Vias aéreas superiores	Vias aéreas inferiores	Outras
Edema de laringe	Aspiração	Insuficiência cardíaca esquerda
Corpo estranho	Corpo estranho	Carcinóide
Neoplasia	Neoplasia	Embolia pulmonar
Estenose traqueal	Estenose brônquica	Pneumonias eosinofílicas
Paralisia de cordas vocais	Exacerbação da DPOC	Reações alérgicas ou anafiláticas
Disfunção de cordas vocais	Pneumonia	Exposição a fumaça ou vapores tóxicos
		Envenenamento por organofosforado

- pulso paradoxal maior que 12 mm Hg;
- incapacidade de falar;
- fala monossilábica;
- uso da musculatura acessória da respiração;
- sudorese, tórax silencioso;
- cianose e alteração do sensório.

O clássico achado da sibilância associa-se pouco com o grau de limitação do fluxo aéreo.¹⁰

Entretanto, o médico não deve confiar apenas nos parâmetros clínicos para a avaliação da gravidade da exacerbação da asma, pois a estimativa clínica tende a subestimar o grau de limitação do fluxo aéreo. Além disto, os sintomas e sinais que expressam gravidade na asma aguda desaparecem frente a pequenos aumentos no VEF₁ e os pacientes podem ser julgados clinicamente bem na vigência de importante limitação do fluxo aéreo.³

Desta forma, se faz necessário uma determinação objetiva da gravidade da obstrução do fluxo aéreo na asma aguda. Ela pode ser realizada pela medida do PFE ou pela espirometria. Na prática, a medida do PFE é mais fácil de ser realizada e o aparelho é bem mais barato. A medida da limitação do fluxo aéreo através da determinação do VEF₁ pela espirometria ou do PFE pelo aparelho de PFE fornecem dados objetivos para avaliar a gravidade da crise, quantificar a resposta ao tratamento e decidir sobre a internação hospitalar. Esta avaliação funcional deve ser associada à medida da saturação do oxigênio pela oximetria de pulso (SpO₂). No momento de admissão, o paciente é identificado como tendo risco de evolução para insuficiência respiratória quando apresentar PFE menor que 33% do previsto associado a SpO₂ menor que 92%. Pelo contrário, quando o paciente tiver PFE maior que 33% do previsto e SpO₂ maior que 92%, o risco de evoluir para insuficiência respiratória é mínimo.¹¹

Além disso, a avaliação objetiva repetida ao

longo do tratamento é muito útil na identificação dos pacientes que falham em apresentar resposta funcional pulmonar ao tratamento broncodilatador com o beta2-agonista de curta ação inalatório. Cerca de 1/3 a 1/5 dos pacientes asmáticos atendidos na emergência apresentam uma resposta precária ao broncodilatador inalatório, falhando em atingir um VEF₁ ou PFE de 45% do previsto na primeira hora de manejo. Esses pacientes também constituem um grupo de risco para evolução para insuficiência respiratória, sendo fundamental que sejam prontamente identificados no PS.³

A gasometria arterial estará indicada quando a SpO₂ for menor que 92% na avaliação inicial em ar ambiente, quando houver deterioração clínica a despeito do tratamento broncodilatador pleno ou na iminência de intubação e ventilação mecânica.

Tratamento

As metas do tratamento da asma aguda grave são:²

- manter adequada saturação de oxigênio arterial através da suplementação de oxigênio;
- aliviar a obstrução do fluxo aéreo através de repetidas administrações de broncodilatadores;
- reduzir a inflamação das vias aéreas; e
- prevenir futuras recidivas com a administração de corticosteróides sistêmicos.

Oxigênio - a oxigenoterapia deve ser administrada imediatamente para todos os pacientes com asma aguda que apresentarem SpO₂ menor que 92%, através de cânula nasal com fluxo de 2 a 3 l/min. No paciente com asma aguda “pura”, o risco de induzir depressão respiratória é insignificante. Nos casos mais graves, podem ser utilizados fluxos mais elevados de 4 a 5 l/min ou máscara de Venturi. A oxigenoterapia deverá ser monitorizada pela oximetria de pulso. Em pacientes com comorbidades

como doença cardíaca ou pacientes gestantes, a SpO_2 deve ser mantida acima de 95%.⁴

Beta2-agonistas - os broncodilatadores beta2-agonistas de curta ação se constituem na terapêutica de primeira linha para o tratamento da crise asmática e a administração inalatória é a via de eleição.^{1,4} A administração das medicações beta2-agonistas pela via inalatória pode ser feita através de aerossol dosimetrado (spray) ou através de nebulizador a fluxo contínuo de ar comprimido. A administração por spray acoplado a espaçador produz broncodilatação tão eficiente quanto à obtida com a administração por nebulizador a fluxo contínuo. A incidência de tremor, palpitações e ansiedade é maior no grupo que utiliza os nebulizadores a fluxo contínuo, refletindo maior absorção sistêmica do broncodilatador.¹² Assim, o uso do spray acoplado ao espaçador tem sido recomendado como a forma inicial de administrar os broncodilatadores beta2-agonistas a pacientes com asma aguda, ficando os nebulizadores a fluxo contínuo como segunda opção em pacientes graves ou sem coordenação motora necessária para o uso do spray. As doses preconizadas são: salbutamol spray (100 mcg/jato) 4 – 8 jatos a cada 20 min por três doses e, após, de hora em hora até melhora clínica e funcional; ou salbutamol solução para nebulização (5 mg/ml) 2,5 – 5 mg a cada 20 min por três doses e, após, de hora/hora até melhora clínica e funcional.² As evidências para o uso intravenoso ou subcutâneo dos beta2-agonistas ou da adrenalina na asma aguda grave são precárias e controversas. Porém, em situações especiais, esta forma de administração pode ser considerada como medida terapêutica heróica em pacientes jovens (idade menor que 40 anos) em que o tratamento inalatório não foi possível ou não resultou em resposta broncodilatadora significativa, na tentativa de postergar a intubação endotraqueal ou de reduzir a hiperinsuflação progressiva em pacientes submetidos a ventilação mecânica.⁷

Anticolinérgicos - os anticolinérgicos são broncodilatadores menos potentes e com início de ação mais lento do que os beta2-agonistas de curta ação. O seu uso, combinado aos beta2-agonistas, tem sido tem sido preconizado na asma aguda grave no PS em crianças e adultos com VEF_1 menor que 50% do previsto. Sua utilização reduz as taxas de internação hospitalar em 30 a 60%. Não acarreta

nenhum aumento de efeitos colaterais. A droga anticolinérgica padrão empregada no tratamento da asma aguda na emergência é o brometo de ipratrópio (solução para inalação com 0,25 mg/ml ou spray com 0,020 mg/jato). As doses preconizadas são: nebulização de 0,25 a 0,5 mg a cada 20 min por três doses e, após, a cada 2 – 4 horas até melhora clínica e funcional; ou inalação de 4 – 8 jatos a cada 20 min por 3 doses e, após, a cada 2 – 4 h até melhora clínica e funcional.^{2,7}

Corticosteróides - os corticosteróides sistêmicos se constituem em componente essencial no tratamento da crise asmática atendida no PS. O atraso no uso de corticosteróides ou a não administração é citado como fator de risco para a morte durante a exacerbação da asma. É a única medicação que evita a recidiva dos sintomas e reduz a taxa de hospitalização.¹³ Não há evidências que demonstrem benefício da via intravenosa sobre a oral, de forma que a via oral seria a primeira escolha. Entretanto, como os estudos não incluíram pacientes de muita gravidade, parece razoável reservar a via intravenosa para aqueles pacientes no extremo da gravidade. As doses preconizadas são: prednisona 1 mg/kg via oral até 6/6 h, hidrocortisona 2-3 mg/kg intravenosa até 4/4 h e metilprednisolona 60-125 mg intravenosa até 6/6 h.^{2,3,7}

O uso de corticosteróides inalatórios para o tratamento da asma aguda na emergência tem tido evidências crescentes. Uma revisão sistemática sugeriu que o uso precoce de corticosteroide inalatório reduz as admissões e melhora a função pulmonar em 8% do PFE comparado com placebo. Entretanto, vários dos estudos dessa revisão não utilizaram corticosteróides sistêmicos, dificultando a determinação do benefício aditivo.¹⁴ Mais recentemente, um ensaio clínico comparou o tratamento com fluticasona 250 mcg (spray + espaçador) 2 jatos a cada 10 min (3.000 mcg/h) durante 3 horas de estudo versus hidrocortisona 500 mg IV, associados ao tratamento padrão. Os pacientes tratados com fluticasona tiveram, ao final das 3 horas, um melhor desfecho funcional pulmonar.¹⁵ Porém, ainda permanecem questões a serem esclarecidas quanto ao uso dos corticosteróides inalatórios na asma aguda: benefício da corticoterapia inalatória em conjunto com a corticoterapia sistêmica, droga ideal, dose e frequência de administração, avaliação de desfechos mais longos que 3 horas.^{1,4}

Sulfato de magnésio - a utilização do sulfato de magnésio como medida terapêutica adjuvante para o tratamento da asma aguda grave tem recebido atenção na literatura. O sulfato de magnésio diminui as taxas de internação e melhora a função pulmonar em pacientes com asma grave com $VEF_1 < 25\%$ do previsto. A dose preconizada para esta situação clínica é de 2 g (4 ml de sulfato de magnésio a 50%), diluída em 50 ml de soro fisiológico e administrada em 20 minutos, podendo ser repetido 2g em 20 minutos.^{16,17}

Aminofilina - na asma aguda, o uso intravenoso da aminofilina, somado ao uso dos beta2-agonistas inalatórios, não resulta em nenhuma broncodilatação adicional, não modifica as taxas de internação e acarreta aumento de efeitos adversos como palpitações, arritmias e vômitos. Portanto, a aminofilina não deve ser utilizada na rotina, ficando reservada para os casos de apresentação muito grave que não permitem o uso da via inalatória ou dos casos refratários que não responderam ao manejo inicial.¹⁸

Heliox - a utilização do heliox (mistura de hélio e oxigênio) diminui a resistência nas vias aéreas e o trabalho respiratório. Tem sido estudada como uma alternativa para postergar a exaustão respiratória, enquanto se administra o tratamento broncodilatador pleno, na asma aguda grave. Entretanto, uma revisão sistemática não mostrou benefício de sua utilização na asma aguda na emergência.¹⁹

Ainda, um conjunto novo de medidas terapêuticas tem sido apontado como de possível benefício na asma aguda na emergência. Dentre elas estão o montelucaste intravenoso, o zafirlucaste via oral, o levalbuterol nebulizado, o sulfato de magnésio isotônico nebulizado e a ventilação mecânica não-invasiva com pressão positiva em dois níveis nas vias aéreas. Entretanto, as evidências de possível benefício ainda são limitadas para que essas opções terapêuticas tenham seu papel definido dentro do tratamento padrão da asma aguda grave.^{1,3}

As indicações absolutas para intubação endotraqueal frente a uma crise asmática são: parada cardíaca, parada respiratória ou significativa alteração no estado mental. A intubação endotraqueal pode ser necessária em pacientes que apresentam exaustão progressiva. Na ausência das indicações absolutas, a

intubação endotraqueal só deverá ser realizada após uma tentativa de tratamento broncodilatador em doses plenas. A acidose respiratória, isoladamente, sem levar em conta o curso evolutivo da crise, não é indicador de intubação endotraqueal e ventilação mecânica.^{8,10}

Rastreamento de Complicações

Enquanto se trata a broncoconstrição aguda, a atenção médica deve também dirigir-se ao rastreamento das possíveis complicações que comumente acompanham esta situação clínica, como por exemplo: pneumotórax, pneumomediastino, pneumopericárdio, atelectasia, pneumonia, intoxicação por xantina, hipopotassemia, hiperglicemia, acidose lática e arritmia. O passo inicial nesta avaliação consiste na história e exame clínico detalhado, seguido de exames complementares específicos.^{8,10}

Definição do Local onde se Realizará a Complementação Terapêutica

Durante o tratamento inicial da crise asmática no PS o médico deverá decidir o local onde se realizará a complementação terapêutica.^{1,4}

Idealmente, os pacientes passíveis de liberação ao domicílio são aqueles que tiveram uma boa resposta ao tratamento broncodilatador, não apresentam sintomas ou sinais de gravidade e atingiram um PFE ou $VEF_1 \geq 70\%$ do previsto.^{1,4} Em situações individualizadas, o paciente que persiste com sintomatologia leve a moderada, sem sinais clínicos de gravidade ou complicação, e com PFE ou VEF_1 entre 50 a 70% do previsto também poderá receber alta do PS.⁷

Os pacientes com crise asmática que permanecerem com sintomatologia grave e que não atingirem valores de PFE e $VEF_1 \geq 50\%$ do previsto após tratamento broncodilatador pleno no PS ou que apresentarem alguma das complicações citadas, serão candidatos à internação hospitalar.^{2,4,8}

Os seguintes critérios indicam necessidade de internação em UTI:^{3,4}

- deterioração progressiva, a despeito de tratamento pleno;
- hipoxemia (pressão parcial de oxigênio no sangue arterial < 60 mm Hg ou $SpO_2 < 90\%$ com fração de oxigênio inalado $> 0,5$);
- hipercapnia (pressão parcial de gás carbônico no sangue arterial > 45 mm Hg);

- confusão mental ou sonolência;
- inconsciência;
- parada respiratória ou cardiorrespiratória; ventilação mecânica.

Orientação por Ocasão da Liberação do Pronto Socorro

É importante que, ao liberar o paciente do PS, se forneça um sumário de orientações envolvendo prescrição das medicações a serem utilizadas, propósito de cada medicação, técnica correta de uso de cada dispositivo inalatório, consulta ambulatorial nos próximos sete dias e plano de ação escrito.⁴

O uso de corticosteróides sistêmicos após a alta da emergência é fortemente recomendado, pois está associado a menor chance de recidiva da crise (razão de chances de 0,35, favorecendo o uso de corticosteróide sistêmico, comparado com o uso de placebo).¹³ Assim, o paciente deve receber, por ocasião da alta do PS, a prescrição de prednisona 40 – 60 mg ao dia, por sete a dez dias.⁴

As evidências atuais também fundamentam o uso de corticosteróide inalatório associado ao corticosteróide sistêmico, por ocasião da liberação da emergência. Uma revisão sistemática mostrou que essa combinação teve menos recidiva pós-alta que o uso de corticosteróides sistêmico isoladamente (razão de chances de 0,68, favorecendo o uso combinado do corticosteróide sistêmico com o corticosteróide inalatório).¹⁴

Não há evidências suficientes que mostrem que o corticosteróide sistêmico possa ser substituído pelo corticosteróide inalatório por ocasião da alta da emergência, de forma que a utilização da prednisona oral é imperativa nessa situação clínica.¹⁴

O encaminhamento ambulatorial a um especialista em asma pode reduzir o risco de recidiva e melhorar os desfechos após uma crise de asma atendida no PS.²⁰

PROGNÓSTICO

A grande maioria dos pacientes com crise asmática atendida no PS sobrevive ao evento. Em uma revisão de 18 estudos, foram observadas 67 mortes em 15.300 atendimentos na emergência.³ Em um estudo realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, foram observadas duas mortes em 500 atendimentos.²¹

O risco de morte aumenta com a intubação endotraqueal e ventilação mecânica.³ Nos pacientes

admitidos na UTI por crise asmática, a mortalidade média é 8,3%.²²

A disponibilidade de cuidados ambulatoriais e o tratamento adequado com corticosteróide inalatório e beta2-agonista de longa ação reduzem as exacerbações asmáticas e as visitas ao PS.^{7,23}

REFERÊNCIAS

1. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Rev. 2006 ed. Bethesda, Md.: National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute; 2006.
2. Rodrigo GJ, Rodrigo C, Hall JB. Acute asthma in adults: a review. *Chest*. 2004;125:1081-102.
3. McFadden ER, Jr. Acute severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168:740-759.
4. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma. *J Bras Pneumol*. 2006;32:5447-S 474.
5. Comino EJ. What explains falling asthma mortality? *Med J Aust*. 2004;180:595.
6. Chatkin G, Chatkin JM, Fritscher CC, Cavalet-Blanco D, Bittencourt HR, Sears MR. Asthma mortality in southern Brazil: is there a changing trend? *J Asthma*. 2007;44:133-36.
7. FitzGerald JM, Grunfeld A. Acute life-threatening asthma. In: FitzGerald JM, Ernst P, Boulet L, O'Byrne PM, eds. Evidence-based asthma management. London: B.C. Decker Inc.; 2001: 233-44.
8. Dalcin PDTR, Medeiros AC, Siqueira MK, Mallman F, Lacerda MI, Gazzana MB et al. Asma aguda em adultos na sala de emergência: o manejo clínico na primeira hora. *J Pneumol*. 2000;26:297-306.
9. Turner MO, Noertjojo K, Vedal S, Bai T, Crump S, FitzGerald JM. Risk factors for near-fatal asthma. A case-control study in hospitalized patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:1804-9.
10. Corbridge TC, Hall JB. The assessment and management of adults with status asthmaticus. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151:1296-316.
11. British Thoracic Society and Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British Guideline on the Management of Asthma. A National Clinical Guideline. 2004. Ref Type: Report
12. Cates CJ, Crilly JA, Rowe BH. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;CD000052.
13. Rowe BH, Edmonds ML, Spooner CH, Diner B, Camargo CA, Jr. Corticosteroid therapy for acute asthma. *Respir Med*. 2004;98:275-84.
14. Edmonds ML, Camargo CA, Jr., Pollack CV, Jr., Rowe BH. The effectiveness of inhaled corticosteroids in the emergency department treatment of acute asthma: a meta-analysis. *Ann Emerg Med*. 2002;40:145-54.
15. Rodrigo GJ. Comparison of inhaled fluticasone with intravenous hydrocortisone in the treatment of adult acute asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:1231-36.
16. Rowe BH, Bretzlaff JA, Bourdon C, Bota GW, Camargo CA, Jr. Intravenous magnesium sulfate treatment for acute asthma in the emergency department: a systematic review of the literature. *Ann Emerg Med*. 2000;36:181-90.

17. Silverman RA, Osborn H, Runge J, Gallagher EJ, Chiang W, Feldman J et al. IV magnesium sulfate in the treatment of acute severe asthma: a multicenter randomized controlled trial. *Chest*. 2002;122:489-97.
18. Parameswaran K, Belda J, Rowe BH. Addition of intravenous aminophylline to beta2-agonists in adults with acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;CD002742.
19. Rodrigo GJ, Rodrigo C, Pollack CV, Rowe B. Use of helium-oxygen mixtures in the treatment of acute asthma: a systematic review. *Chest*. 2003;123:891-96.
20. Zeiger RS, Heller S, Mellon MH, Wald J, Falkoff R, Schatz M. Facilitated referral to asthma specialist reduces relapses in asthma emergency room visits. *J Allergy Clin Immunol*. 1991;87:1160-1168.
21. Dalcin PT, da Rocha PM, Franciscatto E, Kang SH, Menegotto DM, Polanczyk CA et al. Effect of clinical pathways on the management of acute asthma in the emergency department: five years of evaluation. *J Asthma*. 2007;44:273-79.
22. Afessa B, Morales I, Cury JD. Clinical course and outcome of patients admitted to an ICU for status asthmaticus. *Chest*. 2001;120:1616-21.
23. Fernandes AK, Mallmann F, Steinhorst AM, Nogueira FL, Avila EM, Saucedo DZ et al. Characteristics of acute asthma patients attended frequently compared with those attended only occasionally in an emergency department. *J Asthma*. 2003;40:683-90.

Autor - Dr. Paulo de Tarso Roth Dalcin (RS)
Pneumologista, Mestre e Doutor em Medicina:
Pneumologia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)
Professor Adjunto, Departamento de Medicina Interna, UFRGS
Tema incluído no site em Outubro de 2007.



Doenças respiratórias e viagens aéreas

JAIRO SPONHOLZ ARAUJO

O AMBIENTE DE CABINE

Na aviação militar de alta performance, a utilização de oxigênio a 100% e sob pressão é a solução utilizada para contornar a questão da hipóxia. Nas aeronaves comerciais, a solução tecnológica foi o desenvolvimento das cabines pressurizadas. O processo de pressurização é relativamente simples. Uma pequena parcela do ar, capturada pelas turbinas, é, depois de comprimida, injetada para o interior da aeronave, após processo de resfriamento, nos chamados packs de ar-condicionado. Esse processo determina uma pressão atmosférica no interior da cabine superior ao meio externo, criando um diferencial de pressão através da fuselagem do avião. Outra característica importante a assinalar é a umidade do ar de cabine. O ar das grandes altitudes é muito seco. Além disso, em sua passagem pela turbina, o ar é aquecido a altas temperaturas e desidratado ainda mais. O grau de umidade relativa do ar varia de acordo com o tipo de aeronave, com a duração do voo, com o número de passageiros a bordo e com a posição ao longo da cabine de passageiros, sendo mais alto próximo aos lavatórios e cozinhas de bordo. Tipicamente ele se situa entre 15 a 30% nos grandes vôos intercontinentais. Embora passíveis de causar desconforto por ressecamento de mucosas, com sintomas, como sede, irritação ocular e nasal, não parece haver uma real desidratação e não há aumento significativo das perdas insensíveis. Estudos realizados na Inglaterra sugerem que a perda adicional não ultrapassa os 150 ml nas 24 horas. Entretanto, a utilização em voo de medicamentos ou substâncias capazes de aumentar a diurese e a perda hídrica, como os diuréticos e mesmo as bebidas alcoólicas, pode potencializar este efeito.

Os passageiros portadores de doenças brônquicas podem ter o seu quadro agravado pelo ressecamento de secreções respiratórias, com conseqüente dificuldade de expectoração. O correto aconselhamento no

sentido do uso generoso de líquidos é o maior fator de prevenção deste tipo de problemas.

A quase totalidade das grandes aeronaves comerciais modernas utiliza um sistema de recirculação de ar. Esse sistema traz vantagens importantes, contribuindo para maior economia de combustível. Além disso, no circuito de recirculação, encontram-se filtros de ar HEPA (High Efficiency Particulate Air Filter), os mesmos que são utilizados em centros cirúrgicos e em outros ambientes em que se necessita garantir a esterilidade do ar. Esses filtros são capazes de retirar do ar partículas bastante pequenas, inclusive microorganismos, como vírus e bactérias, contribuindo para os baixíssimos índices de transmissão de doenças a bordo.

Os aviões dotados de sistemas de recirculação garantem também uma melhor umidade relativa do ar. É importante notar que apenas 50% do ar é recirculado e que todo o conteúdo de ar da cabine é renovado a cada 2 a 4 minutos. É também graças a esses sistemas de recirculação que, praticamente, não existe fluxo de ar no sentido longitudinal das aeronaves, evitando, assim, a contaminação ambiental, em caso de um passageiro ser portador de uma doença de transmissão respiratória.

DOENÇAS RESPIRATÓRIAS

Em primeiro lugar deveríamos citar as contra-indicações absolutas para viagens aéreas, relacionadas às doenças respiratórias, que são: tuberculose pulmonar ativa sem tratamento, pneumotórax (há menos de 60 dias) e cirurgia torácica recente (15 dias).

Estas contra-indicações absolutas dizem, respeito a situações de possível disseminação de tuberculose, riscos de hemorragia em uma cavidade tuberculosa com intensa atividade inflamatória e agravamento ou reaparecimento de pneumotórax ainda não completamente estabilizado.

As contraindicações referentes à doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) são aquelas relacionadas ao controle da hipoxemia que é o principal problema do doente pulmonar em um voo comercial. As cabines dos aviões, por lei internacional, devem manter uma pressurização limite equivalente a 8.000 pés (2348 m). Deste modo, do ponto de vista de avaliação da tolerância do indivíduo devemos saber como está sua oxigenação quando exposto a níveis de menor oferta de oxigênio. Além disto existe a característica do ar na cabine da aeronave ser mais seco e mais frio (embora esta variável possa ser dependente do número de passageiros e do controle do sistema de ar-condicionado do avião) e das alterações de despressurização e pressurização quando das decolagens e aterrisagens.

Nós sabemos que a redução da pressão barométrica, reduz a oferta de oxigênio por volume de ar disponível, de tal modo que os 21% de oxigênio no ar, correspondem a 15,1 a 17,1% numa altitude de 8000 pés (ar rarefeito). Em temperatura constante, o volume de um gás é inversamente proporcional à pressão barométrica (Lei de Boyle), de modo que um mesmo volume de gás ocupa duas vezes mais volume a 18.000 pés que ao nível do mar e a 34.000 pés, 4 vezes mais. Ora, se existe maior separação entre as moléculas do gás, na realidade temos menos oxigênio por ml de ar inalado. Aí reside o problema dos indivíduos com hipoxemia crônica, pois ou hiperventilam ou tem que conviver com uma menor oferta de oxigênio e a conseqüente hipoxemia. A Lei de Dalton diz que “a diminuição da pressão barométrica (aumento de altitude) resulta na diminuição da pressão parcial de oxigênio”. Assim, apesar da concentração na mistura de gás permanecer constante em 21 %, há risco de hipoxemia. Outras considerações além da hipoxemia necessitam conhecimento, pois podem ser responsáveis por outras alterações, que somadas podem gerar conseqüências desastrosas ao paciente portador de doença respiratória que esteja a bordo de um avião. Como foi comentado previamente, os gases se expandem quando diminui a pressão atmosférica, gerando distensão dos gases dentro do intestino e estômago, aumentando o volume abdominal e dificultando a expansão torácica e a mobilidade diafragmática; problemas no ouvido médio e dor em seios da face também podem ocorrer pelo mesmo motivo. Outra situação potencialmente problemática é a presença de bolhas nos pulmões,

que ao se distenderem comprimem o tecido pulmonar e dificultam ainda mais a respiração. No Quadro 1 são listadas as principais leis da física a serem consideradas.

Após essas considerações observamos que apesar desses problemas potenciais dos pacientes com doenças pulmonares, o número de emergências por problemas respiratórios é proporcionalmente pequeno na vida real. Um trabalho publicado em 2004 por Coker mostra que a cada 10 a 40 mil voos ocorre um pouso não programado, devido a emergência médica, e apenas 10% dessas emergências são decorrentes de problemas respiratórios (em primeiro lugar temos emergências

Quadro 1 – Principais leis da física

Lei de Dalton $PT=P1+P2+...+PN$

- A pressão total de uma mistura de gases é igual à soma das pressões parciais de cada gás na mistura.

Hipóxia: Explica por que, quando se aumenta a altitude, reduz-se a pressão atmosférica total, bem como a pressão parcial de cada gás que participa dessa composição.

Lei de Boyle-Mariotte $P1/P2=V2/V1$

- O volume de um gás é inversamente proporcional à pressão a qual está submetido, se a temperatura permanece constante.

Gás enclausurado: Explica como as alterações de pressão permitem que o gás se expanda e contraia dentro das cavidades corporais (ouvidos, seios paranasais, tubo digestivo), com o aumento e diminuição da altitude.

Lei de Henry $P1/P2=A1/A2$

- A quantidade de gás dissolvido em uma solução varia diretamente com a pressão deste gás sobre esta solução.

Doença descompressiva: Explica por que o nitrogênio no sangue deixa de ficar dissolvido, formando bolhas que causam a doença descompressiva da altitude. À medida que aumenta a altitude, a pressão diminui, e o nitrogênio vai deixar o corpo humano equalizado com o meio externo. Se a alteração da pressão é muito rápida, o excesso de nitrogênio pode formar bolhas.

cardíacas e depois as neurológicas). Em 2003 Delaune relatou a ocorrência de um incidente para cada 44.212 passageiros transportados; destes apenas 11% relacionados a problemas respiratórios. Neste trabalho em apenas nove ocasiões um voo foi desviado por problemas respiratórios.

Em pacientes com DPOC, nem a espirometria, a saturação de oxigênio ao nível do mar ou os sintomas do paciente são capazes de prever com segurança os riscos de uma viagem aérea, devendo o médico separar duas populações diferentes, aqueles com saturação abaixo e acima de 92%. Pacientes portadores de DPOC com saturação acima de 92% ao nível do mar não tem limitações para realizar voos regulares de curta ou longa duração; já aqueles com saturação abaixo deste valor deverão ser testados antes de embarcar para que o façam com segurança. Em 2002, Morgan estudou a observância dos fabricantes de aviões à determinação da pressurização limite nas cabines (Tabela 1), verificando que em alguns modelos estes valores estão muito próximo dos limites e estimando que em modelos menores talvez estes números não sejam respeitados.

Outra observação diz respeito à recirculação do ar, pois apenas 50% do ar é renovado, sendo que a filtragem do ar é realizada pelo Sistema de filtros HEPA.

Em 1984, Schwartz estudou 13 pacientes com DPOC com PaO_2 média de 68,2 mmHg e os observou em voo não pressurizado a 1650m (correlação com exposição à concentração de 17,2 % de O_2). A PaO_2 caiu para valores médios de 51 mmHg, porém nenhum dos pacientes apresentou sintomas; entretanto, a PaCO_2 caiu de 44,7 para 36,5 mmHg, demonstrando hiperventilação. Akero em 2005 publicou um estudo com 18 portadores de DPOC, com saturação acima de 94% e capazes de andar 50 m, num voo comercial de 5 h e 40 min. Nenhum deles apresentou sintomas porém houve hiperventilação compensatória, o que pode se tratar

Tabela 1 – Variação da pressurização conforme altitude

Altitude (pés)	Boeing 747	Boeing 767	Airbus 320
31000	4500	4500	5700
35000	5500	5600	6800
39000	6500	6800	8000

* 8000 pés = 2400m

de um problema em voos longos pelo risco de fadiga. Trabalho publicado em 2005 por Humphreys mostra o resultado da monitorização da saturação de oxigênio de 84 passageiros (um a 78 anos) em voo com duração de 2 horas. Observou-se uma redução média de quatro pontos percentuais na saturação de oxigênio; o autor questiona se estes valores seriam semelhantes em voos de maior duração. Numerosos fatores influenciam a susceptibilidade individual à hipóxia, como:

- tabagismo, que produz monóxido de carbono e reduz a capacidade do sangue em se combinar com o oxigênio;
- ingestão de álcool, que cria a hipóxia histotóxica;
- condicionamento físico, pois um indivíduo, condicionado fisicamente, em geral, tem maior tolerância aos problemas relacionados à altitude;
- aumento da atividade física, por causar maior demanda do corpo para oxigênio e uma instalação mais rápida da hipóxia;
- taxa metabólica, que é aumentada pela exposição a temperaturas extremas, e, por isso, aumenta as necessidades de oxigênio e reduz o limiar de hipóxia;
- dieta e nutrição;
- emoções;
- fadiga e doença clínica predisponente.

A Sociedade Britânica do Tórax publicou na revista Thorax em 2002 trabalho que normatiza as indicações de suplementação de oxigênio em viagens aéreas (Tabelas 2 e 3):

- indivíduos com saturação de O_2 maior que 95% estão liberados sem limitações para voos comerciais (nível de evidência B);
- indivíduos com saturação de O_2 variando entre 92 e 95%, sem fatores de risco, como hipercapnia, FEV_1 menor que 50% ou exacerbação recente e/ou frequente estariam também liberados sem cuidados especiais (nível de evidência C). Já neste grupo, com algum dos fatores de risco citados deveriam ser submetidos a teste de hipóxia e realizar gasometria arterial. Indivíduos com saturação abaixo de 92% deveriam receber suplementação de oxigênio durante o voo (2 a 4 l de oxigênio por minuto);
- pacientes com uso de oxigênio domiciliar deveriam receber um fluxo maior de oxigênio que o habitual em domicílio (nível de evidência B);
- com base em testes em simuladores usando mistura de 85% de nitrogênio e 15% de oxigênio,

Tabela 2 – Suplementação de Oxigênio e Indicação de Teste de Hipóxia - BTS

Avaliação inicial	Recomendações (grau de evidência)
Sat O ₂ > 95%	Sem indicação de O ₂ (B)
Sat O ₂ 92 a 95% Sem fator de risco	Sem indicação de O ₂ (C)
Sat O ₂ 92 a 95% Com fator de risco	Indicar teste de hipóxia e gasometria arterial (B)
Sat O ₂ < 92%	O ₂ durante o voo, 2 a 4 l/min (B)
Paciente que faz uso de O ₂	Aumentar o fluxo de O ₂ durante o voo (B)

pacientes com PaO₂ maior de 55 mmHg não teriam indicação de suplementação de oxigênio (nível B de evidência);

- pacientes que apresentem PaO₂ menor que 50 mmHg deveriam obrigatoriamente receber suplementação de oxigênio durante o voo (nível de evidência B);

- com nível de evidência menor ficaria a decisão individual para aqueles com PaO₂ entre 50 e 55 mmHg, considerados limitrofes, onde um teste de caminhada poderia ser útil para definir a suplementação de oxigênio (nível de evidência C).

Outra possibilidade seria considerar as seguintes variáveis, de acordo com Coker 2002:

1. história (intolerância à viagem aérea com sintomas respiratórios) e exame físico (C);
2. espirometria (C);
3. medida da SatO₂ em repouso (C);
4. gasometria arterial (se SatO₂ 92-95% com fator de risco* ou se SatO₂ < 92%) (C);
5. teste da caminhada (se o paciente é capaz de andar, em torno de 500 metros em 23 minutos, ou um lance de escadas, sem dispnéia grave, normalmente

Tabela 3 – Recomendações Pós Teste de Hipóxia - BTS

Resultados do teste	Recomendações (grau de evidência)
PaO ₂ > 55 mmHg	Sem indicação de O ₂ (B)
PaO ₂ 50 a 55 mmHg	Limitrofe – teste da caminhada pode ser difícil (C)
PaO ₂ < 50 mmHg	O ₂ durante o voo, 2 a 4 l/min (B)

compensam a hipoxemia) (C).

Em 2006, a *European Respiratory Society* (ERS) publicou uma nova orientação para indivíduos portadores de DPOC utilizando um teste possível de ser realizado em qualquer laboratório de função pulmonar, proposto por Robson em 2000 e simplificado agora, como descrito adiante. Em resumo, assim ficaria a orientação mais atual, aquela que separa os indivíduos em dois grupos, de acordo com a saturação de oxigênio:

- pacientes com saturação maior que 92% - estariam, em princípio, autorizados a realizar vôos comerciais sem necessidade de equipamentos especiais ou exames que confirmem sua tolerância à queda da oferta de oxigênio durante seus deslocamentos aéreos.

- pacientes com saturação abaixo de 92% - fariam teste e controle com mensuração de saturação de O₂ e PaO₂ se indicado.

Teste proposto por Robson A.G. e Innes J.A. em 2006: usando um oxímetro no lobo auricular, devemos colocar no paciente uma cânula nasal para fornecimento de oxigênio e uma máscara Venturi 40% em sua face, conectada a uma fonte de 100% de nitrogênio, com fluxo de 10 l/m, o que fornecerá ao paciente um FiO₂ equivalente a 15,1%, simulando os limites de pressurização de uma cabine de avião em vôo comercial. O teste consiste em monitorar a saturação de oxigênio nestas condições por 20 minutos, aferindo a cada 30 segundos a resposta do paciente. Caso a saturação caia abaixo de 90% iniciar a suplementação de O₂ e o controle gasométrico/saturação de O₂ com titulação do fluxo necessário para manter o paciente com níveis seguros de oxigenação. O fornecimento de oxigênio pode ser feito através de cilindros com oxigênio medicinal especiais para uso em aviões ou por concentradores de oxigênio portáteis movidos à bateria (tanto os concentradores como as baterias foram regulamentados nos EUA em 2005 e liberados para uso em 2007).

As orientações das Sociedades Médicas e Órgãos Reguladores da Aviação detêm-se particularmente para os pacientes portadores de DPOC, sem uma legislação mais específica para outras doenças que cursem com hipoxemia, fazendo que por inferência extrapolemos estes dados para estas situações diversas (fibrose cística, hipertensão pulmonar, doenças fibrogênicas). Com relação aos pacientes asmáticos mudam as considerações, pois aí o

principal problema diz respeito à hiperresponsividade e à eventual crise de broncoespasmo. Um asmático que tenha hipoxemia ou tem uma doença muito grave, com óbvia restrição ao transporte aéreo sem cuidados especiais ou tem doença associada. Para os asmáticos as principais orientações são dirigidas a evitar que exposição ao ar mais frio e seco, o estresse da viagem aérea e as alterações de pressurização/despressurização venham desencadear crise de broncoespasmo. Deve-se ter uma avaliação espirométrica focando o grau de obstrução e de resposta ao broncodilatador, estimando a gravidade e estabilidade da doença.

A listagem de alergias medicamentosas e alimentares, particularmente ao amendoim, uma iguaria constante em viagens aéreas, é imperativa e deve ser feita em forma de atestado médico e encaminhada à companhia aérea com antecedência suficiente para as medidas preventivas.

Não existe razão para que indivíduos portadores de asma brônquica sejam desencorajados de viajar de avião. O que deve ser feito é uma prevenção no sentido de antecipar riscos e evitar um agravamento da doença, seja através de aumento no uso da medicação habitual ou medidas específicas como uso de doses médias de corticóide oral, como fazemos em pré-operatório ou situações de estresse previsíveis com antecedência. Além disto, crise grave recente (6 a 8 semanas) é indicativo de risco aumentado bem como história de exacerbações em vôos anteriores. Do mesmo modo o paciente deve ser orientado a transportar consigo medicação em quantidade suficiente para tratamento de uma possível crise (medicação inalatória, espaçadores valvulados e corticóide oral). Lembrar também que deverá transitar com medicação suficiente para tolerar uma possível perda de bagagens despachadas, algo infelizmente comum em aeroportos. Outro cuidado é verificar se o seguro de viagem cobre doenças pré-existentes, para não ser surpreendido com negativa de atendimento eventualmente necessário. A busca de revisões sistemáticas da conduta com asmáticos em viagens aéreas não mostrou existência de estudos, estudos em andamento ou orientações baseadas em evidências científicas definitivas.

Os pacientes portadores de fibrose cística apresentam problemas semelhantes aos portadores de DPOC e devem ser avaliados de modo semelhante quanto aos cuidados relacionados à hipoxemia. Porém estes pacientes apresentam bronquiectasias,

que habitualmente estão cronicamente infectadas e com processo inflamatório ativo. Indivíduos infectados com bactérias multirresistentes deveriam evitar expor outros passageiros ao risco de adquirir este tipo de infecção. Ainda devemos considerar o ar mais seco e o risco de ressecamento de secreções e piora do quadro, principalmente em vôos mais longos. Aos portadores de doença fibrogênica, as considerações principais são relacionadas à hipoxemia e eventuais riscos de pneumotórax.

Outra consideração diz respeito ao destino, pois muitos locais como Nepal, Bogotá, La Paz, Quito e Tibet pela altitude oferecem riscos aos hipoxêmicos.

Lembrar que pacientes com hipoxemia devem ser orientados a não realizarem esforços físicos, alimentações copiosas, ingerir bebidas alcoólicas ou gasosas em grande volume. Além disto devem ser alocados em lugares próximos aos banheiros para em caso de necessidade não necessitarem locomoção por grandes espaços.

Devemos considerar problemas potenciais em viagens aéreas, para pacientes com doenças respiratórias, de três ordens. Relacionadas à hipoxemia crônica e aguda e não relacionadas à hipoxemia. As principais preocupações não relacionadas à hipoxemia dizem respeito a problemas potenciais de uma rápida decompressão na decolagem, distendendo bolhas ou cistos pulmonares, ou até os rompendo com conseqüências mais graves (pneumotórax, pneumomediastino ou hemorragias). Este aumento do volume pode ocasionar compressão do tecido pulmonar e dificultar a ventilação e agravar distúrbios de ventilação/perfusão. Do mesmo modo a distensão dos fases abdominais pode dificultar a mobilidade diafragmática e agravar as dificuldades respiratórias destes indivíduos. Especula-se sobre possível aumento do ar alçaponado e aumento do volume residual.

Indivíduos com hipoxemia crônica podem ter alterações na sensibilidade dos receptores de hipoxemia/hipercapnia, o que pode ocasionar uma resposta de hiperventilação ineficiente, cansaço precoce pela hiperventilação e ainda possíveis alterações hemodinâmicas gerando aumento do shunt pulmonar dificultando uma pré avaliação de seu comportamento em viagens aéreas. Por outro lado a possível hipoxemia aguda ou agravamento agudo da hipoxemia pode provocar alterações mentais e de comportamento além das implicações sobre a trombogênese, associadas a síndrome de TVP/TEP do viajante.

Fizemos uma consulta às três grandes empresas aéreas do Brasil e à ANAC, órgão regulador, em junho de 2007, a respeito da possibilidade de fornecimento de oxigênio a pacientes com necessidade de uso quando de deslocamentos aéreos. Para nossa surpresa, recebemos resposta positiva apenas da TAM, que atendendo às normas internacionais fornece O₂ a um custo de R\$ 650,00, desde que o pedido seja feito com antecedência e embasado em documentação médica. A Gol não se dignou a emitir uma resposta e a Varig informa estar com este tipo de apoio descontinuado. Mais interessante foi a resposta da ANAC, considerando que a pergunta necessitaria de uma resposta técnica a encaminhou aos canais competentes, prometendo uma rápida resposta, que em quase quatro meses ainda não chegou.

RECURSOS MÉDICOS A BORDO

A ocorrência de uma emergência médica a bordo de um voo comercial é sempre um episódio indesejável, levando tensão aos tripulantes e demais passageiros. Por vezes, é necessário que o Comandante do voo, responsável legal pela segurança das operações, decida-se por um pouso de emergência para que um passageiro possa ser adequadamente atendido. O custo de um pouso não programado é alto, em função, sobretudo, de taxas aeroportuárias e abastecimento de combustível. Além disso, nem sempre é possível executá-lo, devido a uma série de condições, como adequação da pista para a aeronave envolvida, problemas meteorológicos e de tráfego aéreo, que podem impedir que um pouso possa ser realizado no curto espaço de tempo requerido para o atendimento de condições que ameaçam a vida. Por essas razões, os aviões comerciais são obrigados pelo Ministério da Saúde, através da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, ANAC e pelo Ministério da Aeronáutica a carregarem conjuntos médicos de emergência (CME). O conteúdo desses conjuntos é previsto em portarias e resoluções e foi recentemente modificado em nosso país, seguindo tendência mundial, no sentido de incorporar recursos mais avançados. De toda a forma, o avião não é um ambiente hospitalar. Os recursos devem atender aos protocolos de suporte básico de vida, ou, no máximo, permitirem cuidados intermediários em medicina. Vale lembrar que em muitos voos possa ser encontrado um médico entre os passageiros, esta não é a melhor abordagem. Nem sempre os médicos estão preparados tecnicamente

para atender emergências fora do ambiente hospitalar ou tiveram algum treinamento em emergência. Os comissários de bordo, único recurso humano que está sempre presente nos voos, são os elementos-chave nesse processo e tem treinamento apenas básico. O CME tem por finalidade oferecer recursos a médicos voluntários que possam estar, eventualmente, a bordo, auxiliando e sendo auxiliados pelos comissários nos casos de emergências. Eles não se destinam ao transporte de passageiros sabidamente enfermos, que necessitam de transporte aeromédico. Os aviões comerciais carregam cilindros de oxigênio medicinal para uso emergencial. Esses equipamentos são, especificamente, homologados para uso aeronáutico e têm limitações importantes em relação aos cilindros de uso rotineiro hospitalar. Habitualmente, não existe fluxômetro nem a possibilidade de se usar umidificador. O modelo mais utilizado dispõe de duas saídas, uma para fluxo de 2 l/min e outra para 4 l/min. Recentemente, com o surgimento de desfibriladores externos automáticos (DEAs), esses equipamentos foram incorporados aos conjuntos médicos, na assunção de que, na ausência deles, não haveria chance de ressuscitação de um passageiro vítima de fibrilação ventricular. Os DEAs passaram a ser requerimento obrigatório nos Estados Unidos da América para voos comerciais em aeronaves com capacidade maior ou igual a 30 passageiros. As grandes empresas aéreas internacionais têm adotado cada vez mais soluções de orientação médica remota. Centros especializados, usualmente ligados a hospitais de emergência, podem ser acessados através dos equipamentos de comunicação das aeronaves: telefonia por satélite ou rádios HF ou VHF. Algumas companhias incorporaram também equipamentos de monitorização clínica múltipla digital, permitindo o envio de sinais biológicos, como pressão arterial, temperatura, oximetria e mesmo eletrocardiogramas, diretamente do avião em voo para esses centros de orientação médica. Dessa forma, é possível a confirmação ou exclusão de alguns diagnósticos de condições ameaçadoras da vida, como infartos e arritmias. Com o desenvolvimento de aeronaves de alta capacidade de passageiros, que dispõem de menos alternativas de aeroportos para efetuarem um pouso não-programado, vem aumentando o interesse em soluções de telemedicina, que incorporam vários dos elementos descritos: sistemas de monitorização médica, centros de orientação remota e comissários de bordo com treinamento focado para cuidados intermediários.

REFERÊNCIAS

- Code of Federal Regulations. Title 14 CFR. Washington, DC: US Government Printing Office, 1986.
- Currie PG, Douglas JG. ABC of chronic obstructive pulmonary disease: oxygen and inhalers. *BMJ*. 2006;333:34-36
- British Thoracic Society. Managing passengers with respiratory disease planning air travel: BTS recommendations. *Thorax*. 2002;57:289-304.
- Cable GG. In flight hypoxia incidents in military aircraft: causes and implications in training. *Aviat Space Environ*. 2003;74:169-172.
- Delaune EF et al. In-flight medical events and aircraft diversions: one airline's experience. *Aviat Space Environ Med*. 2003; 74:62-68
- Federal Register / Vol. 70, No. 132 / Tuesday, July 12, 2005/ Rules and Regulations.
- Akero A, et al. Hypoxaemia in chronic obstructive pulmonary disease patients during a commercial flight. *Eur Respir J*. 2005;25:725-730.
- Medical Aerospace. Medical Association. Medical Guidelines for Airline Travel. *Aviat Space Environ Med*. 2003;74:A1-A19.
- Robson AG et al. Problems of air travel for patients with lung disease: clinical criteria and regulations. *Breathe*. 2006;3: 141-7.
- Dillard TA, Moores LK, Bilello KL, Phillips YY, Mehn WJ. The pre-flight evaluation: a comparison of the hypoxia inhalation test with hypobaric exposure. *Chest*. 1995;107: 352-357.
- Robson AG, Hartung TK, Innes JA. Laboratory assesment of fitness to fly in patients with lung disease: a pratical approach. *Eur Respir J*. 2000;16:214-219.
- American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Resp Crit Care Med*. 1995;152:s77-s120.
- Gong H, Tashkin DP, Lee EY, Simmons MS. Hypoxia-altitude simulation test: evaluation of patients with chronic airway obstruction. *Am Rev Respir Dis*. 1984;130:980-986.
- Vohra KP, Klocke RA. Detection and correction of hypoxaemia associated with air travel. *Am Rev Resp Dis*. 1993;148:1215-1219.
- Fischer R, Lang SM, Bruckner K, et al. Lung function in adults with cystic fibrosis at altitude: impact on air travel. *Eur Resp J*. 2005;25:718-724.
- Christensen CC, Ryg M, Refvem OK, Skjonsberg OH. Effect of hypobaric hypoxia on blood gases in patients with restrictive lung disease. *Eur Resp J*. 2002;20:300-305.
- Schwartz JS et al. Hypoxaemia in chronic obstructive pulmonary disease patients during a commercial flight. *Ann Intern Med*. 1984;100:473-7.
- Humphreys S, Deyermond R, Bali I, Stevenson M, Fee JPH. The effect of high altitude commercial air travel on oxygen saturation Anaesthesia. 2005;12:458-60.
- Coker RK, Partridge MR. What happens to patients with respiratory disease when they fly? *Thorax*. 2004;59:919 - 920.
- Carter D, Pokroy R, Azaria B, Barenboim E, Swartz Y, Goldstein L. Asthma in military aviators: safe flying is possible. *Aviation, Space and Enviromental*. 2006;77:838-841.
- Morgan DL. Air travel and respiratory disease. *BMJ*. 2002;325:1186-1187.
- Johnson AOC. Fitness to fly e with COPD. *Thorax*. 2003;58: 729-32.

Autor: Dr. Jairo Sponholz Araújo (PR)
Médico Pneumologista da UFPR - Curitiba/PR.
Responsável pelo Ambulatório Geral de Pneumologia – Hospital de Clínicas UFPR.
Tema incluído no site em Novembro de 2007.



Teste da caminhada e do degrau

JOSÉ ALBERTO NEDER

IMPORTÂNCIA CLÍNICA DA AVALIAÇÃO DA CAPACIDADE FUNCIONAL DE PNEUMOPATAS CRÔNICOS

A habilidade de realizar as atividades cotidianas com um grau satisfatório de independência e conforto tem pronunciada relevância para pacientes portadores de doenças crônico-degenerativas. Embora comumente o clínico inquiria o paciente acerca do quê o mesmo é capaz de realizar na vida diária, o relato subjetivo frequentemente é impreciso e de difícil quantificação. Os testes de avaliação da capacidade funcional propõem-se a oferecer uma estimativa indireta, mas pelo menos objetiva e comparável, da tolerância do paciente às demandas físicas que caracterizam a vida humana (Quadro 1).

Quadro 1 - Por quê avaliar, NA PRÁTICA, a capacidade de exercício de pneumopatas?

Capacidade funcional
Prognóstico
Mecanismos de limitação ao esforço
Risco CV pré-reabilitação
Prescrição de treinamento
Resposta a intervenções
Uso de oxigênio

As grandes limitações dos testes de exercício “de campo” são: (i) a ampla variabilidade no esforço dispendido, o que pode dificultar a sua interpretação, (ii) as controvérsias na padronização e a escassez de valores de referência e (iii) a relativa pobreza informativa, notadamente em relação aos mecanismos de limitação ao esforço. Entretanto, eles possuem valor clínico inegável para a obtenção de um indicador da capacidade funcional – que pode se

relacionar bem com as atividades da vida diária – e na avaliação do impacto de medidas terapêuticas e reabilitadoras (ver a seguir). A disponibilidade atual de sistemas metabólicos portáteis permite que medidas metabólicas e ventilatórias também possam ser realizadas durante tais testes.

TESTE DA CAMINHADA DE 6 MINUTOS

O teste da caminhada de 6 minutos (TC6) é o teste mais frequentemente utilizado para a determinação da capacidade funcional de pneumopatas crônicos. O TC6 é de execução relativamente fácil e de baixo custo; entretanto, como o teste depende crucialmente da colaboração do examinado e o ritmo da marcha é definido pelo paciente, é fundamental que o examinador e o paciente compreendam adequadamente os objetivos e a sistemática do procedimento. O TC6 encontra-se, atualmente, bem padronizado,¹ ainda que alguns aspectos técnicos e interpretativos sejam ainda discutíveis (ver 2.3 Aspectos Controversos e Interpretativos do TC6). Embora os testes de marcha controlada (shuttle walking tests)^{2,3} tenham a vantagem da relativa homogeneização da “carga de trabalho” a ser realizada, o seu emprego, no nosso meio, ainda se restringe a centros terciários especializados e/ou protocolos de pesquisa.

O que o teste se propõe a medir

O TC6 tem como objetivo primário determinar a maior distância que o paciente é capaz de percorrer andando um trajeto plano, na velocidade que ele escolher, num período de 6 minutos. Portanto, o teste não almeja a obtenção de nenhuma informação acerca do desempenho “atletico” do examinado, não sendo, absolutamente, um teste de performance. Similarmente, o TC6 não permite

o estabelecimento da(s) causa(s) subjacente(s) à possível limitação ao exercício físico, uma tarefa que é mais adequadamente realizada pelo teste de exercício cardiopulmonar (Figura 1). O Quadro 2 traz as situações clínicas nas quais o teste já se mostrou útil.

Como realizar o TC6

Paradoxalmente, o maior problema teórico do TC6 é a sua simplicidade, o que abre espaço para diversos complicadores externos, tais como: o esforço dispendido, a motivação e a estratégia da marcha. Antes da realização do teste, deve-se observar a presença ou não de contra-indicações absolutas (angina instável e infarto agudo do miocárdio no mês precedente) e relativas (frequência cardíaca basal acima de 120 bpm, pressão arterial acima de 180/100 mmHg), além dos critérios de interrupção do mesmo (dor torácica, dispnéia intolerável, câibras, incoordenação motora, diaforese, palidez). Embora o TC6 seja considerado um teste extremamente seguro, deve-se atentar para os cuidados habituais que envolvem um teste de exercício. O TC6 não precisa ser realizado na presença de um médico, embora material e pessoal devidamente treinado em assistência básica à vida devam estar facilmente alcançáveis. Em casos selecionados, a presença do médico pode ser aconselhável.

O TC6 deve ser realizado num corredor plano, pouco movimentado, com superfície lisa e com comprimento de, no mínimo, 30 metros. O percurso a ser caminhado deve ser marcado a cada 3 metros e o início e o final do trajeto devem ser delimitados

Quadro 2 – Situações clínicas e doenças nas quais o TC6 vem sendo utilizado

<p>Comparações antes e após intervenções</p> <p>Reabilitação pulmonar Terapia medicamentosa notadamente na DPOC Hipertensão pulmonar Ressecção pulmonar Cirurgia redutora do volume pulmonar Transplante pulmonar Insuficiência cardíaca</p>
<p>Mensuração da capacidade funcional</p> <p>DPOC Doença intersticial pulmonar Fibrose cística Doença vascular periférica Insuficiência cardíaca Hipertensão pulmonar Em indivíduos idosos</p>
<p>Previsão de hospitalização e morte</p> <p>DPOC Insuficiência cardíaca Hipertensão pulmonar Doença intersticial pulmonar</p>
<p>Presença de dessaturação da oxiemoglobina induzida pelo exercício</p> <p>DPOC Doença intersticial pulmonar</p>

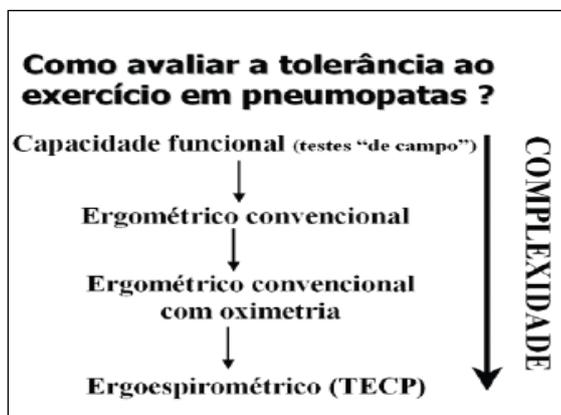


Figura 1

com uma cadeira ou um cone de sinalização. Uma cadeira deve estar disponível para que o paciente apóie-se na mesma caso interrompa a marcha antes dos 6 minutos. Deve-se evitar, especificamente, a utilização de circuitos ovais ou esteira ergométrica, os quais tendem a aumentar ou diminuir a distância caminhada, respectivamente.^{4,5}

Fase pré-teste - O paciente deve ser testado na fase estável da doença, utilizando o esquema terapêutico habitual. O mesmo deve vestir roupas e calçados confortáveis para a caminhada. Idade, sexo, peso e estatura devem ser conhecidos para o cálculo eventual dos valores previstos de distância caminhada (ver Valores de Referência). Caso o paciente utilize

habitualmente próteses para a locomoção, estas devem ser mantidas durante o teste.

Alimentos leves são permitidos desde que consumidos 2 horas antes do teste, assim como deve-se evitar atividades físicas mais intensas neste período. Não é necessário a realização de aquecimento antes do TC6.

Antes do teste, com o paciente sentado numa cadeira por cerca de 10 minutos, deve-se anotar:

- se o paciente está ou não utilizando oxigênio suplementar, a fonte de oxigênio e o fluxo a ser empregado no teste (ver dessaturação da oxiemoglobina e oxigenoterapia);
- pressão arterial, frequência cardíaca e a saturação da oxiemoglobina por oximetria de pulso (SpO_2 , %) e
- escores de dispnéia e fadiga geral pela escala categórica modificada de Borg (escores de 0-10). Antes de aplicar a escala, explicar cuidadosamente o que os pontos extremos significam, por exemplo, “0”= absolutamente nenhuma falta de ar e “10”= a maior falta de ar que o paciente é capaz de recordar.

O paciente deve ser cuidadosamente informado dos seguintes aspectos:

- o objetivo do teste, ressaltando que envolve a medida da maior distância a ser percorrida caminhando (mas não correndo ou trotando) em 6 minutos;
- que, caso ele se sinta cansado ou com falta de ar, poderá diminuir a marcha ou mesmo parar e descansar (na cadeira que lhe será oferecida), reassumindo a marcha assim que possível;
- que ele deve dar rapidamente a volta em torno do cone ou cadeira situados no início e final do trajeto (preferencialmente demonstrando isto ao paciente) e
- quando o teste terminar (6 minutos), ele deverá permanecer no mesmo local e o examinador irá rapidamente até ele.

Fase de teste - Os seguintes aspectos técnicos devem ser padronizados (Quadro 3):

- deve-se evitar que o examinador ande com o paciente (nunca ao lado ou na frente). Particularmente no primeiro caso, embora valores maiores de distância percorrida possam ser obtido⁷, há a introdução indesejável de uma nova variável, ou seja, a velocidade da marcha do examinador – confundindo sobremaneira a análise dos resultados. Alguns autores admitem que o examinador ande

atrás do paciente, mas tal conduta também modifica a distância caminhada, aumentando a variabilidade intra e inter-individual do TC6.

- dê estímulos padronizados a cada minuto, informando o tempo ainda restante: utilize frases simples e diretas pronunciadas com tom de voz constante (por exemplo, “o sr. está indo muito bem, faltam X minutos”);
- não super-estime o paciente, utilizando outros comandos, sentenças longas ou linguagem corporal;
- quando estiver faltando 15 segundos para a finalização do teste, avise o paciente, dando uma mensagem clara (“pare !”) no sexto minuto;
- caso o paciente interrompa a marcha, anote o tempo mas não pare o cronômetro: lembre que ele pode descansar apoiado na parede do corredor ou, caso queira, uma cadeira lhe será oferecida, ressaltando-lhe, ainda, que ele poderá recomeçar a caminhada assim que se sentir melhor;
- se o paciente não conseguir reassumir o teste, considere o tempo e a distância caminhados, além das razões que o fizeram interromper o TC6.

Fase pós-teste - Assim que o paciente interromper

Quadro 3 - Teste da caminhada de seis minutos

Faça

- O objetivo é andar o mais longe possível, não o mais rápido.
- Dê estímulos padronizados a cada minuto. Não ande com o paciente; caso o faça, posicione-se sempre atrás do paciente.
- Se SpO_2 medida durante o teste não carregar o oxímetro.
- Caso utilize O_2 suplementar (fluxo habitual), paciente deve deslocar a fonte.
- Realize no mínimo dois testes.
- Utilize corredores >30m.
- Disponha de equipamentos de segurança.

Não Faça

- Não superestime o paciente.
- Não acompanhe à frente do paciente.
- Não realize somente um único teste.
- Evite esteiras e corredores curtos.
- Não ignore os riscos

AJRCCM 2002;166:111-117

o teste, obtenha os mesmos sinais vitais e a SpO_2 registrados na fase pré-teste, além dos escores de sintomas. Inquiria especificamente acerca de qualquer outro sintoma concomitante, que tenha ou não contribuído para uma eventual interrupção precoce do teste. Calcule a distância percorrida (número de voltas anotadas, acrescido de qualquer trecho adicional).

ASPECTOS CONTROVERSOS E INTERPRETATIVOS DO TC6

Significado do teste

O TC6 é, por definição, um teste de endurance, ou seja, um teste submáximo. Como demonstrado na Figura 2, para a maioria dos pacientes com doença leve a moderada, a demanda metabólica é inferior à máxima obtida num teste incremental; portanto, os limites máximos não são habitualmente atingidos.⁶⁻¹⁰ Entretanto, para um grupo de pacientes mais graves, o TC6 pode ser considerado um teste “quase-máximo”, já que o dispêndio metabólico-energético durante o teste aproxima-se do máximo limitado por sintomas destes pacientes.⁸⁻¹⁰

Efeito aprendido

Inúmeros trabalhos demonstraram que há um importante efeito aprendido no TC6. A maioria dos autores considera que tal efeito torna-se clinicamente irrelevante após o segundo teste, desde que se observe um tempo mínimo de 30 minutos entre os testes. Desta forma, deve-se sempre realizar o TC6 em duplicata, registrando-se o maior valor obtido de distância caminhada,

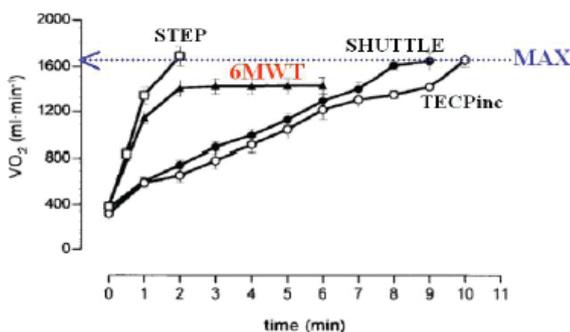


Figura 2 - Dispendio metabólico (VO_2 = consumo de oxigênio) em quatro modalidades distintas de testes de exercício em pacientes com DPOC moderada a grave. Modificado de: Turner et al. Chest. 2004;126:668-70.

geralmente o segundo teste.

Encorajamento

Como discutido acima, o encorajamento aumenta significativamente a distância caminhada.⁷ Entretanto, como tal procedimento introduz um viés subjetivo de difícil padronização, além de, potencialmente, perverter a natureza sub-máxima do teste, recomenda-se que as instruções devam ser padronizadas e o encorajamento seja discreto (ver Fase de Teste).

Dessaturação da oxiemoglobina e oxigenoterapia

Há significativa correlação entre a presença e intensidade da dessaturação da oxiemoglobina no TC6 e diversos marcadores de deterioração clínica na DPOC e em várias doenças intersticiais pulmonares.¹¹⁻¹³ Como comentado acima, caso o paciente utilize O_2 suplementar, este deve ser utilizado na dosagem habitual durante o teste. O TC6 poderia, ao menos teoricamente, ser utilizado para a titulação da dosagem necessária para evitar queda significativa da SpO_2 (abaixo de 90%). Na prática, entretanto, na ausência de um teste de esforço, recomenda-se elevar o fluxo em 2 L/min acima dos valores utilizados no repouso quando o paciente se exercitar. Caso se opte por um teste formal (recomendável), o mais útil é a realização de um teste em esteira, sem inclinação, com velocidade confortável para o paciente e elevação do fluxo em 1 L/min a cada 3 min para a obtenção do mínimo fluxo para uma $SpO_2 \geq 90\%$.

Avaliação longitudinal da distância caminhada no TC6

O TC6 é frequentemente repetido no mesmo indivíduo ao longo do tempo. Existem poucos dados disponíveis acerca da taxa de queda longitudinal da distância caminhada no TC6. Dados recentes demonstram que a taxa anual de queda da distância caminhada é três vezes maior nos pacientes com DPOC nos estadios III e IV (15 metros/ano) do que no estadio II (5 metros/ano) (Figura 3).¹⁴ Tais dados sugerem que a sensibilidade do teste em identificar uma perda funcional mais acelerada é maior nos pacientes com VEF_1 pós-broncodilatador < 50% do previsto.

Interpretação das variações pós-intervenções

A diferença mínima clinicamente importante (DMCI) após intervenções para o TC6 foi estimada entre 54 e 80 metros.(como revisto na referência¹⁵)

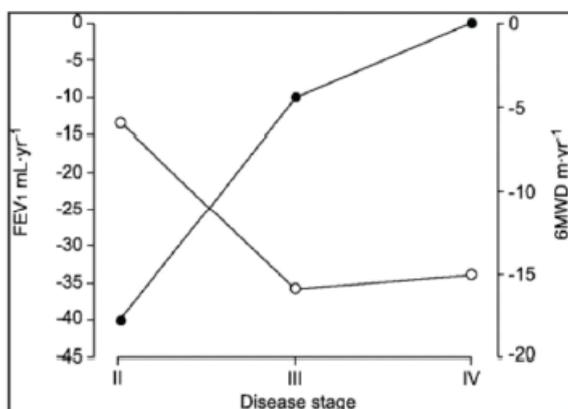


Figura 3 - Avaliação longitudinal da modificação no VEF₁ (círculos fechados) e no DC6 (círculos abertos) em pacientes com DPOC em diferentes estágios de acordo com o GOLD. Extraído de: Casanova et al. Eur Respir J. 2007; 29:535-40



Figura 4 - Paciente A com pouca limitação e paciente B mais limitados.

De fato, para um determinado indivíduo ser considerado como realmente respondedor à uma determinada intervenção, o TC6 deveria variar pelo menos 86 metros para estarmos estatisticamente confiantes de que houve uma melhora real. Entretanto, deve-se considerar que tais valores foram derivados de poucos estudos que avaliaram pacientes moderadamente incapacitados. Como demonstrado na Figura 4, a relação entre o TC6 e a capacidade funcional parece ser curvilínea; portanto, para um indivíduo pouco limitado na avaliação basal (paciente A), 86 metros pode ser um valor inalcançável, já que a distância percorrida é finita (não é permitido correr durante o teste). Por outro lado, aumentos menores também poderiam ser representativos nos pacientes mais limitados, por exemplo, aqueles capazes de percorrer inicialmente menos de 100-150 m (paciente B).

Dados recentes sugeriram que o TC6 seria menos responsivo do que o teste de endurance de marcha controlada (shuttle endurance exercise test) em demonstrar os efeitos da broncodilatação farmacológica em pacientes com DPOC.¹⁶

Valores de referência

A distância caminhada em 6 minutos (DC6) é extremamente variável em indivíduos normais: dois estudos normativos encontraram extremos de 380 e 800 m.¹⁷⁻²⁰ Equações de regressão preditivas da DC6, baseadas na idade, no peso e no sexo, estão representadas na Tabela 1.¹⁸ No nosso meio, tais valores parecem subestimar substancialmente a capacidade de exercício e valores de referência nacionais devem ser estabelecidos no futuro.

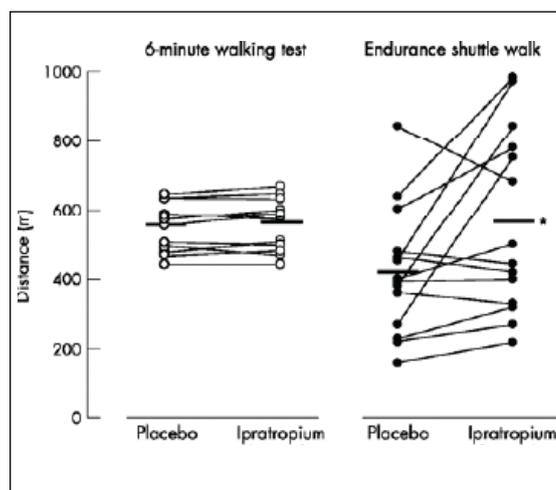


Figura 5 - Resposta individual ao TC6 e ao teste de endurance de marcha controlada após a administração de broncodilatador em pacientes com DPOC. Extraído de: Pepin et al. Thorax. 2007;62:291-298.

Modificações sugeridas no TC6

Diversos autores propuseram modificações no tempo do teste, geralmente com o intuito de torná-lo mais breve, prático e menos estressante para os pacientes mais gravemente limitados.^{21,22} Há alguma evidência de que testes curtos de 2 minutos podem ser tão informativos e reprodutíveis como os testes de 6 minutos em pacientes com DPOC (Figura 6).²¹ Entretanto, faltam dados acerca da responsividade à intervenções, habilidade em detectar confiavelmente graus similares de dessaturação e representatividade funcional frente às demandas da vida diária.

Tabela 1 - Equações de regressão linear para a previsão da distância percorrida no teste da caminhada de 6 minutos (DC6, em metros) em homens e mulheres normais¹⁸

	Idade (anos)	Altura (cm)	Peso (kg)	Constante
Homens	-5,02	7,57	-1,76	-309
Mulheres	-5,78	2,11	-2,29	667

* Caso se opte pelo uso do índice de massa corpórea (IMC): DC6 em homens= 1140 - 6,94 (idade, anos) - 5,61 (IMC, peso.altura-2); DC6 em mulheres=1017 - 5,83 (idade, anos) - 6,24 (IMC, peso.altura-2). Para o cálculo do limite inferior da normalidade, subtrair, do valor calculado por qualquer das equações, 153 m para os homens e 169 m para as mulheres.

Adicionalmente, como a massa corpórea deve ser deslocada durante a caminhada, há um arrazoado para que a distância percorrida seja corrigida pelo peso do paciente (trabalho caminhado em 6 minutos=distância caminhada x peso).^{23,24} Tal índice mostrou melhor correlação com variáveis funcionais, dispnéia nas atividades cotidianas e qualidade de vida em pacientes com DPOC do que a distância caminhada isoladamente (Figura 7).²³ Estudos adicionais são necessários para caracterizar seu desempenho em populações acima e abaixo do peso ideal, além da definição de valores de referência para homens e mulheres.

Recentemente, medidas da capacidade inspiratória após o TC6 também se mostraram úteis para estimar o grau de hiperinsuflação dinâmica

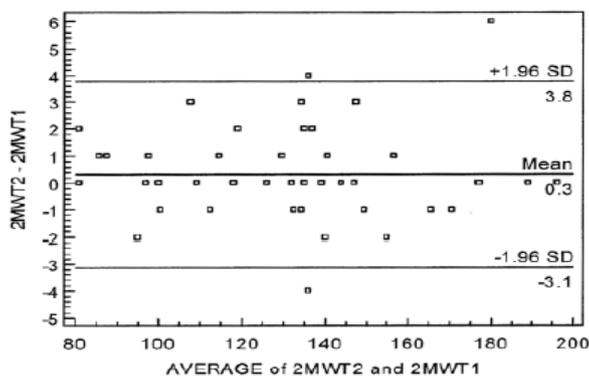


Figura 6 - Elevada reprodutibilidade do teste da caminhada de 2 minutos em pacientes com DPOC. Extraído de Leung et al. Chest. 2006;130:119-125.

durante o exercício.²⁵ Entretanto, como ainda é incerta a taxa de recuperação da CI pós exercício, recomenda-se que tais medidas sejam realizadas o mais rapidamente possível após a finalização do teste. (Figura 8)

TESTES DO DEGRAU

O teste do degrau (TD) é um procedimento simplificado de avaliação da capacidade funcional de pacientes que vem sendo frequentemente mais empregado no meio clínico. O TD é derivado do teste de escada - do qual deve ser diferenciado -, tendo sido primariamente utilizado na avaliação do grau de aptidão e de alterações cardiovasculares em grandes populações de adultos (Teste de Master de dois degraus). Diversos formatos de testes do degrau foram propostos, embora poucos deles tenham sido validados em populações clínicas.²⁶⁻³¹ Mesmo para estes últimos, não são disponíveis valores de referência com intervalos de confiança adequadamente estreitos para que um limite inferior da normalidade possa ser estabelecido com segurança (ver Aspectos Controversos e Interpretativos do TD). As contra-indicações, os cuidados com a segurança e os critérios para interrupção são os mesmos recomendados para o TC6.

O que o teste se propõe medir

As variáveis principais obtidas no TD dependem da natureza básica do teste. Desta forma, se o ritmo for determinado pelo paciente (self-paced), o número total de degraus subidos pode ser um indicador do "trabalho" total desenvolvido no teste. Por outro lado, se o ritmo for determinado por um metrônomo ou contador externo (paced), o número de degraus será constante (caso o paciente consiga terminar o teste) e o mesmo não fornecerá uma estimativa da capacidade de trabalho. Entretanto, em qualquer um destes modelos, algumas respostas fisiológicas básicas podem ser obtidas:

- frequência cardíaca (sem, ou preferencialmente, com registro eletrocardiográfico),
- pressão arterial sistêmica,
- escores de dispnéia,
- saturação da oxiemoglobina por oximetria de pulso (SpO₂ %) e/ou
- gasometria arterial.

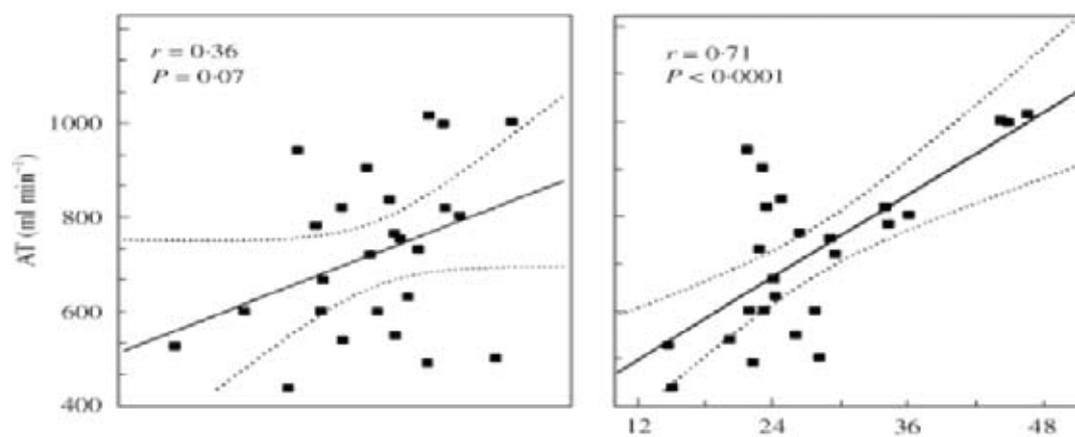


Figura 7 – Correlação do TC6 (esquerda) e do índice distância-peso (direita) com o limiar anaeróbico em pacientes com DPOC. Extraído de Chuang et al. Respir Med. 2001;95:618-626.

A maioria dos TD utiliza um tempo pré-determinado de teste; portanto, raramente o mesmo é utilizado como medida da capacidade de endurance (ver Significado Fisiológico do Teste).

Como realizar o TD

As propostas de TD delineadas abaixo (TD6 ou TD4) combinam os relatos publicados de diversos grupos com este procedimento (REF), além da experiência clínica com o TD advinda da avaliação de pacientes com DPOC e doença intersticial pulmonar em nosso meio. O “ergômetro” a ser utilizado pode se constituir de apenas 1 degrau de 20 cm de altura, com plataforma emborrachada e

apoios laterais. Caso o número de degraus subidos não for uma variável relevante, o teste requer apenas um examinador. Caso o teste envolva a contagem de degraus, dois examinadores devem estar presentes.

Fase pré-teste

O paciente deve ser testado na fase estável da doença, utilizando o esquema terapêutico habitual. O mesmo deve vestir roupas e calçados confortáveis. Não é necessário a realização de aquecimento antes do TD. Alimentos leves são permitidos desde que consumidos 2 horas antes do teste, assim como deve-se evitar atividades físicas mais intensas neste período.

Antes do teste, com o paciente sentado numa cadeira por cerca de 10 minutos, deve-se anotar:

- se o paciente está ou não utilizando oxigênio suplementar, a fonte de oxigênio e o fluxo a ser empregado no teste;
- pressão arterial, frequência cardíaca e saturação da oxiemoglobina por oximetria de pulso (SpO_2 , %) e
- escores de dispnéia e fadiga geral pela escala categórica modificada de Borga (escores de 0-10).
- O paciente deve ser cuidadosamente informado dos seguintes aspectos:

- objetivo do teste, ressaltando que o mesmo envolve o registro do número de degraus subidos em 4 (TD4) ou 6 minutos (TD6);

- explicar e demonstrar para o paciente como subir e descer o degrau: realizar a subida inicial

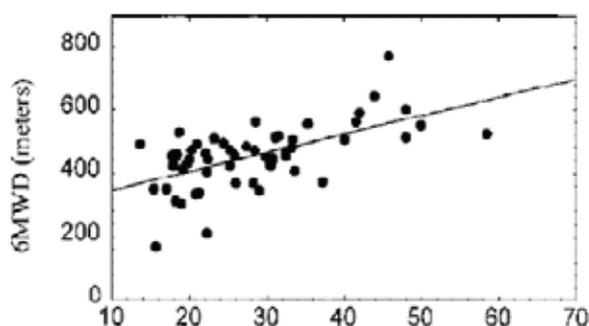


Figura 8 – Correlação entre o grau de hiperinsuflação induzido pelo TC6 (medido pela capacidade inspiratória pós-exercício) e a distância caminhada em pacientes com DPOC. Extraído de Marin et al. Am J Respir Crit Care Med. 2001;163:1395-1399.

com a perna direita, seguida da perna esquerda. Após a subida com as duas pernas, a descida deve ser realizada na ordem da subida: primeiro a perna direita e depois a esquerda, iniciando-se então uma nova subida.

- que, caso ele se sinta cansado ou com falta de ar, poderá diminuir o ritmo ou parar e descansar (na cadeira que lhe será oferecida), reassumindo o teste assim que possível.

Fase de teste - Os seguintes aspectos técnicos devem ser padronizados:

- dê estímulos padronizados a cada minuto, informando o tempo ainda restante: utilize frases simples e diretas pronunciadas com tom de voz constante (por exemplo, “o sr. está indo muito bem, faltam X minutos”);
- não super-estime o paciente, utilizando outros comandos, sentenças longas ou linguagem corporal;
- mantenha-se atento ao paciente e ao cronômetro, evitando conversas paralelas;
- quando estiver faltando 15 segundos para a finalização do teste, avise o paciente, dando uma mensagem clara (“pare !”) no sexto (TD6) ou quarto (TD4) minuto;
- caso o paciente interrompa o teste, anote o tempo mas não pare o cronômetro: lembre que ele pode descansar apoiado no suporte lateral ou, caso queira, na cadeira lhe será oferecida, lembrando-lhe, ainda, que ele poderá recomeçar o teste assim que

se sentir melhor;

- se o paciente não conseguir reassumir o teste, considere o tempo e o número de degraus subidos, além das razões que o fizeram interromper o teste.

Fase pós-teste

Assim que o paciente interromper o teste, obtenha os mesmos sinais vitais e a SpO_2 registrados na fase pré-teste, além dos escores de sintomas. Inquirir especificamente acerca de qualquer outro sintoma concomitante, que tenha ou não contribuído para uma eventual interrupção precoce do teste. Registre o número de degraus subidos com as duas pernas: caso apenas uma das pernas tenha subido no momento da interrupção, conte como $\frac{1}{2}$ degrau subido.

ASPECTOS CONTROVERSOS E INTERPRETATIVOS DO TD

Significado do teste

Os TDs apresentam um perfil de respostas fisiológicas distinto dos testes de caminhada. O trabalho contra a gravidade e o uso de grupamentos musculares não utilizados com frequência na vida diária tornam as demandas metabólicas e ventilatórias mais intensas, com os limites máximos sendo frequentemente atingidos (Figura 2)^{31,32} Portanto, o TD pode não fornecer uma estimativa confiável da capacidade funcional em alguns indivíduos, mas pode se correlacionar com a tolerância máxima ao exercício.

Utilidade do teste

A experiência clínica documentada com o TD é muito menor do que com os testes de caminhada. O teste vem sendo utilizado para:

- fornecer uma estimativa transversal da tolerância ao exercício na DPOC e na doença intersticial pulmonar;
- estimar o risco cirúrgico em populações específicas;
- determinar o grau de dessaturação da oxiemoglobina em pacientes com doença intersticial pulmonar³¹ e fibrose cística.^{29,33}

Os seguintes aspectos ainda são controversos na realização e interpretação do teste:

- o uso de degraus de diferentes alturas pode ser necessário em indivíduos nos extremos de altura

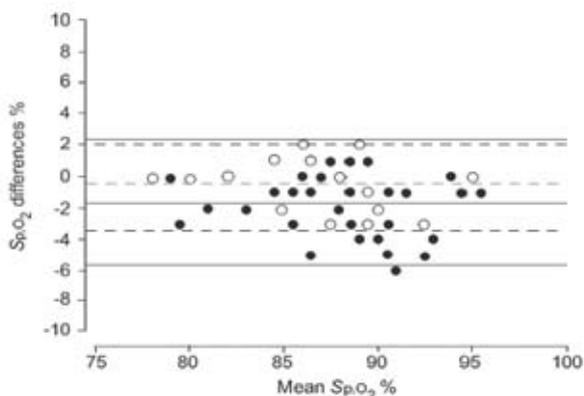


Figura 9 - Análise de Bland-Altman (média x diferença entre os valores) da SpO_2 atingida no TD6 e a atingida num teste máximo (círculos fechados) e num submáximo (círculos abertos) em cicloergômetro em pacientes com doença intersticial pulmonar. Extraído de Dal Corso et al. Eur Respir J. 2007;29:330-336.

e com limitações ortopédicas;

- não está claro se o maior grau de dessaturação da oxiemoglobina no TD correlaciona-se com o observado na vida diária;

- a limitação ao exercício pode ocorrer precocemente por fatores musculares periféricos e o estresse cardiopulmonar pode não ser máximo em pacientes com acentuada perda da massa muscular.

Não são ainda disponíveis valores de referência confiáveis para os TDs, assim como as diferenças mínimas clinicamente importantes (DMCI) para os diferentes formatos de testes. Estudos em andamento devem validar tais testes em grandes populações clínicas, além de avaliar a responsividade dos mesmos à intervenções.

REFERÊNCIAS

1. ATS Statement. Guidelines for the six minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:111-117.
2. Singh SJ, Morgan MD, Scott S, Walters D, Hardman AE. Development of a shuttle walking test of disability in patients with chronic airways obstruction. *Thorax.* 1992;47:1019-24.
3. Revill SM, Morgan MD, Singh SJ, Williams J, Hardman AE. The endurance shuttle walk: a new field test for the assessment of endurance capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 1999;54:213-22.
4. Sciruba F, Criner GJ, Lee SM, Mohsenifar Z, Shade D, Slivka W, Wise RA. National Emphysema Treatment Trial Research Group. Six-minute walk distance in chronic obstructive pulmonary disease: reproducibility and effect of walking course layout and length. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:1522-7.
5. Stevens D, Elpern E, Sharma K, Szidon P, Ankin M, Kesten S. Comparison of hallway and treadmill six-minute walk tests. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160(5 Pt 1):1540-3.
6. Onorati P, Antonucci R, Valli G, Berton E, De Marco F, Serra P, Palange P. Non-invasive evaluation of gas exchange during a shuttle walking test vs. a 6-min walking test to assess exercise tolerance in COPD patients. *Eur J Appl Physiol.* 2003;89:331-6.
7. Casas A, Vilaro J, Rabinovich R, Mayer A, Barberà JA, Rodríguez-Roisin R, Roca J. Encouraged 6-min walking test indicates maximum sustainable exercise in COPD patients. *Chest.* 2005;128:55-61.
8. Nishiyama O, Taniguchi H, Kondoh Y, Kimura T, Kato K, Ogawa T, Watanabe F, Arizono S. Dyspnoea at 6-min walk test in idiopathic pulmonary fibrosis: comparison with COPD. *Respir Med.* 2007;101:833-8.
9. Troosters T, Vilaro J, Rabinovich R, Casas A, Barberà JA, Rodríguez-Roisin R, Roca J. Physiological responses to the 6-min walk test in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2002;20:564-9.
10. Turner SE, Eastwood PR, Cecins NM, Hillman DR, Jenkins SC. Physiologic responses to incremental and self-paced exercise in COPD: a comparison of three tests. *Chest.* 2004;126:766-73.
11. Mak VH, Bugler JR, Roberts CM, Spiro SG. Effect of arterial oxygen desaturation on six minute walk distance, perceived effort, and perceived breathlessness in patients with airflow limitation. *Thorax.* 1993;48:33-8.
12. van Stel HF, Bogaard JM, Rijssenbeek-Nouwens LH, Colland VT. Multivariable assessment of the 6-min walking test in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:1567-71.
13. Poulain M, Durand F, Palomba B, Ceugniet F, Desplan J, Varray A, Préfaut C. 6-minute walk testing is more sensitive than maximal incremental cycle testing for detecting oxygen desaturation in patients with COPD. *Chest.* 2003;123:1401-7.
14. Casanova C, Cote CG, Marin JM, de Torres JP, Aguirre-Jaime A, Mendez R, Dordelly L, Celli BR. The 6-min walking distance: long-term follow up in patients with COPD. *Eur Respir J.* 2007;29:535-40.
15. Wise RA, Brown CD. Minimal clinically important differences in the six-minute walk test and the incremental shuttle walking test. *COPD.* 2005;2:125-9.
16. Pepin V, Brodeur J, Lacasse Y, Milot J, Leblanc P, Whittom F, Maltais F. Six-minute walking versus shuttle walking: responsiveness to bronchodilation in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2007;62:291-8.
17. Troosters T, Gosselink R, Decramer M. Six minute walking distance in healthy elderly subjects. *Eur Respir J.* 1999;14:270-4.
18. Enright, P. L., D. L. Sherrill. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;58:1384-1387.
19. Chetta A, Zanini A, Pisi G, Aiello M, Tzani P, Neri M, Olivieri D. Reference values for the 6-min walk test in healthy subjects 20-50 years old. *Respir Med.* 2006;100(9):1573-8.
20. Camarri B, Eastwood PR, Cecins NM, Thompson PJ, Jenkins S. Six minute walk distance in healthy subjects aged 55-75 years. *Respir Med.* 2006;100:658-65.
21. Leung AS, Chan KK, Sykes K, Chan KS. Reliability, validity, and responsiveness of a 2-min walk test to assess exercise capacity of COPD patients. *Chest.* 2006;130:119-25.
22. Iriberrri M, Gáldiz JB, Gorostiza A, Ansola P, Jaca C. Comparison of the distances covered during 3 and 6 min walking test. *Respir Med.* 2002;96:812-6.
23. Chuang ML, Lin IF, Wasserman K. The body weight-walking distance product as related to lung function, anaerobic threshold and peak VO₂ in COPD patients. *Respir Med.* 2001;95:618-26.
24. Carter R, Holiday B, Nwasuruba C, Stocks J, Grothues C, Tiep B. 6-minute walk work for assessment of functional capacity in patients with COPD. *Chest.* 2003;123:1408-1415.
25. Marin JM, Carrizo SJ, Gascon M, Sanchez A, Gallego B, Celli BR. Inspiratory capacity, dynamic hyperinflation, breathlessness, and exercise performance during the 6-minute-walk test in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:1395-9.
26. Swinburn CR, Wakefield JM, Jones PW. Performance, ventilation, and oxygen consumption in three different types of exercise test in patients with chronic obstructive lung disease. *Thorax.* 1985;40:581-6.
27. Jones PW, Wakefield JM, Kontaki E. A simple and portable paced step test for reproducible measurements of ventilation and oxygen consumption during exercise. *Thorax.* 1987;42:136-43.

28. Francis K, Culpepper M. Height-adjusted, rate-specific, single-stage step test for predicting maximal oxygen consumption. *South Med J*. 1989;82:602-606.
29. Balfour-Lynn IM, Prasad SA, Lavery A, Whitehead BF, Dinwiddie R. A step in the right direction: assessing exercise tolerance in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 1998;25:278-84.
30. Kramer MR, Krivoruk V, Lebzelter J, Liani M, Fink G. Quantitative 15 steps exercise oximetry as a marker of disease severity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Isr Med Assoc J*. 1999;1:165-8.
31. Dal Corso S, Duarte SR, Neder JA, Malaguti C, de Fuccio MB, de Castro Pereira CA, Nery LE. A step test to assess exercise-related oxygen desaturation in interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2007;29:330-6.
32. Swinburn CR, Cooper BG, Mould H, Corris PA, Gibson GJ. Adverse effect of additional weight on exercise against gravity in patients with chronic obstructive airways disease. *Thorax*. 1989;44:716-20.
33. Narang I, Pike S, Rosenthal M, Balfour-Lynn IM, Bush A. Three-minute step test to assess exercise capacity in children with cystic fibrosis with mild lung disease. *Pediatr Pulmonol*. 2003;35:108-13.

Autor: Dr. José Alberto Neder (SP)

Prof. Adjunto Livre Docente da Disciplina de Pneumologia do Departamento de Medicina da UNIFESP-EPM; Prof. Colaborador da Disciplina de Pneumologia da Faculdade de Medicina do ABC; Coordenador do Setor de Função Pulmonar e Fisiologia Clínica do Exercício (SEFICE) e do Ambulatório de DPOC da Disciplina de Pneumologia do Departamento de Medicina da UNIFESP-EPM
Coordenador do Departamento de Função Pulmonar da SBPT (2004-2008)
Tema incluído no site em Dezembro de 2007.



Oxigenoterapia domiciliar prolongada

MARIA CHRISTINA LOMBARDI DE OLIVEIRA MACHADO

INTRODUÇÃO

A prescrição de oxigenoterapia domiciliar prolongada (ODP) é indubitavelmente o tratamento padrão para corrigir a hipoxemia crônica em pacientes com doença pulmonar estável.

Estudos clássicos sobre ODP foram realizados em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), mas portadores de outras pneumopatias com hipoxemia crônica também se beneficiam com seu uso. Já se comprovou que há aumento da sobrevivência e melhora na qualidade de vida com a correta utilização de ODP. Acredita-se que o aumento do fluxo sanguíneo para os órgãos centrais decorrente da melhora na capacidade do exercício com o uso de oxigênio contínuo durante esforços é a melhor explicação para a obtenção destes benefícios.

A suplementação de oxigênio para pacientes com pneumopatia crônica hipoxêmica se baseia no conceito de que a manutenção de um nível mínimo e estável de oxigênio no sangue ($\text{PaO}_2 \geq 60$ mmHg) é imprescindível para uma adequada homeostase orgânica.

Os principais efeitos benéficos da ODP no organismo são: diminuição do trabalho ventilatório e melhora do metabolismo orgânico, com conseqüente melhora das funções cardiovascular e muscular. O uso contínuo de ODP também estabiliza as complicações sistêmicas da hipoxemia crônica, diminui as internações, reverte a policitemia secundária a hipóxia, aumenta o peso corporal, previne a descompensação da insuficiência cardíaca direita, melhora o sono, o desempenho em testes neuropsicológicos e a capacidade de realizar as atividades de vida diária.

Desta forma a ODP está indicada na insuficiência respiratória aguda e na crônica decorrentes de várias pneumopatias crônicas hipoxêmicas, atualmente denominadas de doenças pulmonares avançadas.

O termo doença pulmonar avançada (DPA) designa toda doença pulmonar crônica não neoplásica, que determina uma constante limitação nas tarefas rotineiras de vida diária em seus portadores. Os pacientes com DPA usualmente possuem função pulmonar e trocas gasosas bastante reduzidas (o que determinam impacto negativo no seu estado mental e social) e geralmente são idosos, todos reconhecidos fatores de risco para maior morbi-mortalidade.

Dentre as pneumopatias mais freqüentes que se enquadram nesta definição as mais prevalentes são as obstrutivas como: DPOC, asma brônquica perene, bronquiectasias e fibrose cística, mas também temos as fibroses pulmonares, as doenças da circulação pulmonar e outras.

O oxigênio suplementar deve ser prescrito para uso contínuo e com baixos fluxos nas doenças que cursam com hipoxemia crônica. Naquelas que possuem um caráter progressivo e se caracterizam por múltiplas exacerbações como a DPOC, a titulação da dose ideal de oxigênio deve ser constantemente refeita e individualizada na sua evolução, conforme as necessidades em repouso, aos esforços e durante o sono.

Esta revisão tem como objetivo fazer um breve histórico sobre ODP e o estado atual do nosso conhecimento sobre as bases científicas para sua prescrição.

As novas tecnologias emergentes prometem tornar a ODP mais vantajosa e efetiva para um crescente número de pacientes que necessita da mesma. Sabe-se atualmente que o aumento da mobilidade com seu uso é o ponto chave para se conseguir uma melhor qualidade de vida nestes pacientes.

HISTÓRICO SOBRE ODP

O oxigênio foi descoberto por Joseph Priestley em 1º de agosto de 1774, quando ao aquecer o óxido

de mercúrio vermelho ele obteve um gás incolor. Ao inalar este gás, Priestley descreveu uma sensação de “um respirar mais fácil e mais suave”. Carl Wilhelm Scheele que era um químico suíço, também descobriu o oxigênio provavelmente no início de 1773. Por sua vez, Antoine Lavoisier que era amigo de Priestley, repetiu com sucesso a experiência original deste e foi ele quem deu o nome de oxigênio ao gás descoberto por Priestley.

O oxigênio foi utilizado pela primeira vez na prática clínica em anestésias odontológicas no início de 1868. A primeira descrição do uso de oxigênio para tratamento de um paciente com pneumonia bacteriana foi em York, na Pensilvânia, em 1885. Um tubo de borracha levava o oxigênio à face de um jovem paciente que estava morrendo de hipoxemia aguda secundária à grave pneumonia, mas que se salvou com este tratamento. Foi somente no início do século XX que o uso de cateteres nasais foi introduzido como uma forma mais viável de se administrar oxigenoterapia.

Em 1919, John S. Haldane publicou um artigo científico no *British Medical Journal* no qual ele escreveu: “a anóxia parcial não somente abrevia a vida, mas talvez determine um dano irreparável à estrutura humana”. Naquela época Haldane prognosticou que provavelmente no futuro o oxigênio seria rotineiramente usado em hospitais.

Alvan Barach foi o primeiro a prescrever oxigênio para o tratamento de pneumonia bacteriana de forma sistemática. Foi ele quem modificou a tenda de oxigênio originalmente inventada por Leonard Hill e que em 1958 desenvolveu um sistema de oxigênio portátil, que consistia de um pequeno cilindro de oxigênio recarregável, para ser usado durante exercícios e dar mobilidade aos usuários de oxigênio (Figura 1).

Na mesma época, Cotes e Gilson no Reino Unido também prescreveram oxigênio portátil para pacientes portadores de hipoxemia crônica utilizando pequenos cilindros de gás sob alta pressão. Eles observaram que o uso de oxigênio suplementar durante exercícios aumentava o tempo de caminhada e melhorava a saturação arterial de oxigênio nestes indivíduos.

Em 1955, aproximadamente 30% dos médicos em Wallis e em Monmouthshire (população de 2,6 milhões) prescreveram oxigênio domiciliar para cerca de 860 pacientes. O cilindro de oxigênio era a única fonte de oxigênio disponível naquela época.

Barach faleceu em 1976, mas ele tem sido

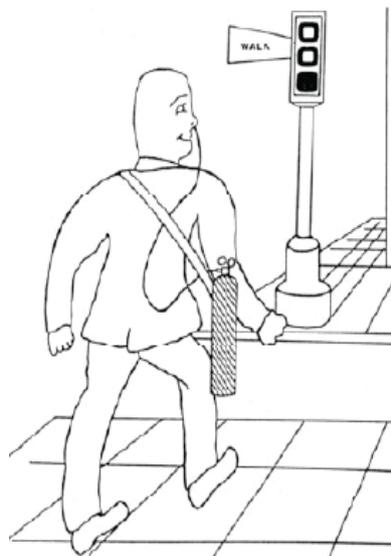


Figura 1 - Desenho feito por Dr. Barach que enfatiza a importância do oxigênio portátil.

a principal fonte de inspiração para muitos que reconheceram e que reconhecem o valor e os benefícios da ODP e que ainda hoje tentam inovar e desenvolver novos sistemas para fornecimento de oxigênio domiciliar contínuo.

RESPOSTAS FISIOLÓGICAS A ODP

O primeiro sistema de oxigênio líquido portátil comercializado foi o da Linde Corporation em 1965. Na época, médicos do Grupo de Denver estudaram seis pacientes para avaliar a utilidade da suplementação contínua de oxigênio com base em evidências clínicas quanto à hipertensão pulmonar grave, eritrocitose, hematócrito > 55% e tolerância ao exercício extremamente reduzida. Estes pacientes foram internados em uma unidade de pesquisa clínica para estabilização da doença pulmonar durante o primeiro mês do estudo, quando não se usou oxigênio suplementar. Durante este período os pacientes receberam broncodilatadores, diuréticos e cardiopônicos quando necessário e foram tratados se existissem evidências de infecção. Dieta hipercalórica e exercícios regulares também foram prescritos diariamente. Ao final do primeiro mês os pacientes foram submetidos a cateterização cardíaca para medir a pressão da artéria pulmonar, débito cardíaco e resistência vascular pulmonar, assim como

a quantidade de células sanguíneas vermelhas.

Durante o segundo mês do tratamento, os pacientes receberam a mesma dieta e medicamentos além de oxigênio suplementar administrado por cânula nasal com fluxo suficiente para manter uma saturação de oxigênio acima de 90% durante o repouso e esforços. Em todos os pacientes, a necessidade de oxigênio foi de 1-3 L/ min, com média de 2 L/ min.

Ao final do segundo mês, os exames de cateterização cardíaca e de sangue foram repetidos. Os autores detectaram uma grande redução na pressão da artéria pulmonar, na resistência vascular pulmonar e na contagem de células vermelhas sanguíneas em quatro dos seis pacientes, mas o melhor resultado foi a grande melhora na tolerância ao exercício em todos os pacientes (Figura 2).

Quase ao mesmo tempo um estudo idêntico foi realizado em Birmingham na Inglaterra, no qual se obteve exatamente os mesmos resultados quanto à melhora da hemodinâmica e do hematócrito em resposta a suplementação de oxigenoterapia contínua.

Em 1968 foi publicado um estudo realizado em 20 pacientes com DPOC avançada que receberam oxigenoterapia contínua ambulatória por um sistema de oxigênio líquido portátil durante mais de 18 meses. Os autores mostraram que houve reversão

dos sinais clínicos de cor pulmonale, evidências de melhora do traçado eletrocardiográfico e da silhueta cardíaca com diminuição do tamanho do ventrículo direito nos pacientes estudados após 6 meses de ODP. Houve também uma progressiva redução do hematócrito e um aumento no peso corpóreo após 1 ano, o que sugeria um possível benefício nutricional ou metabólico da ODP. Outro benefício da ODP descrito neste estudo foi a diminuição das internações com seu uso (Figura 3).

Seguindo-se a estes estudos originais, outros investigadores no Reino Unido focaram a necessidade de ODP para reverter a hipertensão pulmonar em pacientes com DPOC hipoxêmica. Estes estudos foram importantes porque forneceram evidências que a administração de oxigênio por uma fonte estacionária pelo menos durante 15 horas/dia resultava em diminuição da hipertensão pulmonar em alguns pacientes, mas não em todos.

Logo em seguida, o Grupo de Denver mostrou que havia um aumento de sobrevida em pacientes portadores de DPOC hipoxêmica avaliados antes e após a administração de ODP. Os autores encontraram evidências clínicas de melhora de cor pulmonale após administração de oxigênio suplementar, comparando este grupo a um grupo controle histórico de um estudo chamado Veterans Administration-Armed Forces, o qual avaliou o curso e o prognóstico da DPOC.

ESTUDOS IMPORTANTES ODP

Estudo British Medical Research Council Clinical Trial (MRC)

Investigadores clínicos do Reino Unido publicaram um estudo que elucidou importantes dúvidas que

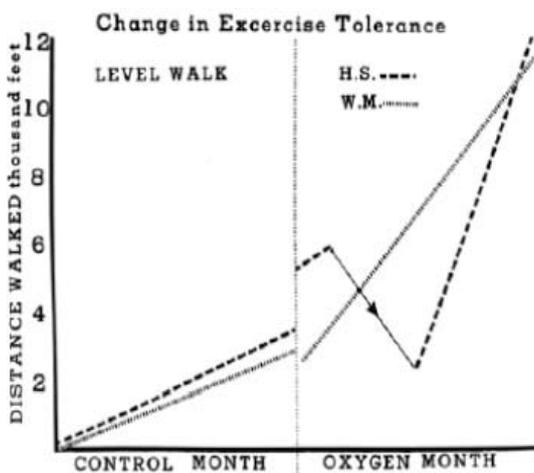


Figura 2 - Melhora da tolerância ao exercício em dois pacientes treinados apenas com caminhadas. Note a pouca melhora durante o período inicial ou controle e a grande melhora da tolerância ao exercício durante o mês que os pacientes usaram oxigênio.



Figura 3 - Volume dos prontuários antes e após o uso de oxigênio, durante intervalos semelhantes de 18 meses.

existiam com relação ao tratamento de portadores de DPOC com hipoxemia crônica e doença estável $\text{PaO}_2 \leq 55$ mmHg e quanto ao efeito da ODP na sobrevida destes pacientes.

Eles realizaram um estudo multicêntrico, no qual os pacientes foram randomizados para receber oxigenoterapia suplementar durante 15 h/dia (incluindo as horas do sono) por uma fonte de oxigênio estacionária ou para não receber oxigênio. A Figura 4 mostra a curva de sobrevida deste estudo, a qual evidencia que a melhora de sobrevida ocorreu somente após 500 dias nos pacientes que usaram ODP.

Estudo Nocturnal Oxygen Therapy Trial (NOTT)

O estudo NOTT avaliou 203 pacientes em 6 centros médicos. O critério de inclusão foi: $\text{PaO}_2 \leq 55$ mmHg após um período de estabilização da doença, no qual o tratamento farmacológico era otimizado e os pacientes realizavam exercícios físicos diariamente. Após este período 45 pacientes apresentaram melhora das trocas gasosas e foram retirados do estudo. Alguns poucos pacientes que possuíam PaO_2 entre 55-59 mmHg entraram no estudo por terem apresentado anteriormente sinais clínicos de cor pulmonale ou hematócrito $\geq 55\%$. Também foram retirados quatro pacientes considerados muito graves e que não poderiam ficar sem oxigênio no período inicial de estabilização. Outros critérios de exclusão foram: presença de co-morbidades graves, recusa do paciente em seguir o protocolo do estudo e residir longe do centro médico.

Os pacientes foram randomizados para receber oxigênio suplementar somente noturno (NOT) usando uma fonte de oxigênio estacionária ou para receber oxigênio contínuo (COT) usando uma fonte de oxigênio ambulatória ou portátil.

O processo de escolha ao acaso resultou em uma excelente amostra de pacientes semelhantes nos dois grupos quanto à idade, sexo, etnia, testes fisiológicos durante repouso e exercício, pressão de artéria pulmonar e resistência vascular pulmonar. As curvas de sobrevida destes pacientes estão ilustradas na Figura 5. Diferenças significantes foram observadas na sobrevida entre os grupos aos 12, 24 e 36 meses ($p < 0,01$), com evidente melhora da sobrevida no grupo que usou ODP contínua.

Desde que as diferenças demográficas e a gravidade da doença dos pacientes com DPOC do

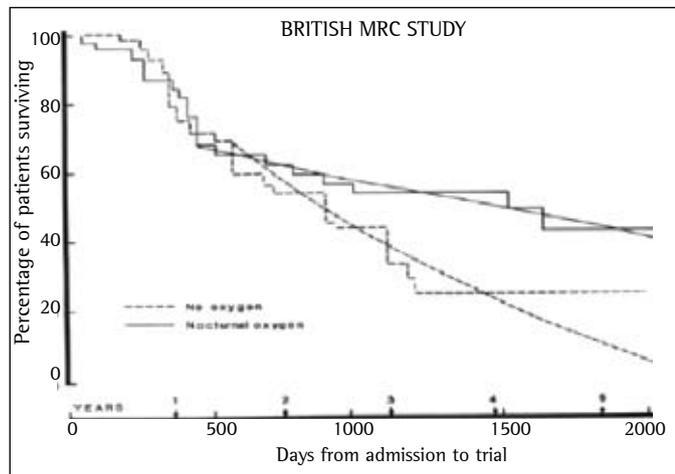


Figura 4 - Comparação da sobrevida dos pacientes no estudo MRC com oxigênio 15 h/dia (por uma fonte estacionária) versus sem oxigênio.

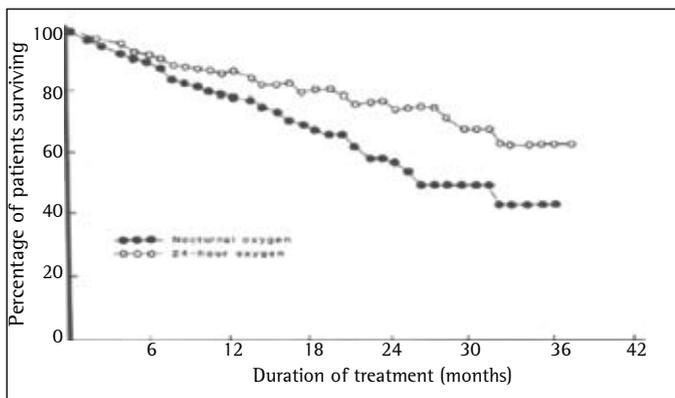


Figura 5 - Sobrevida dos pacientes no estudo NOTT, no qual as “24 horas de oxigênio” na verdade foram equivalentes a uma média de 17,7 horas, com mediana de 19,4 horas. A média do uso de oxigênio apenas noturno foi de 11,8 horas por uma fonte estacionária.

estudo NOTT e do MRC eram similares, a comparação das curvas de sobrevida dos pacientes dos dois estudos se torna possível e é mostrada na Figura 6.

Resumindo, a pior curva de sobrevida foi a dos pacientes que não usaram ODP e a melhor curva de sobrevida foi a dos pacientes que receberam ODP contínua por um sistema ambulatório de oxigenoterapia.

OUTROS BENEFÍCIOS DA ODP

Estudos progressivos de Krop e colaboradores mostraram que há melhora na função neurológica

de pacientes com DPOC avançada em uso de ODP versus ar ambiente. Estes resultados foram confirmados no estudo NOTT, no qual Grant e colegas documentaram significativa melhora continuada na função neurológica ao final de um ano nos pacientes que receberam oxigenoterapia contínua (COT), quando comparados antes e após ODP.

A qualidade de vida dos pacientes também foi avaliada durante o estudo NOTT, mas apesar de que não existiam dúvidas de que haviam benefícios reais quanto à otimização do tratamento global, a quantificação da qualidade de vida medida por instrumentos específicos foi difícil de se determinar nestes pacientes. As dificuldades para se quantificar a qualidade de vida antes e após ODP por questionários específicos ainda hoje existem e são principalmente pela dificuldade de se diferenciar os efeitos benéficos da reabilitação pulmonar (isto é, exercícios físicos e reposição nutricional) dos efeitos da ODP isoladamente. As melhores estimativas quanto à melhora da qualidade de vida com ODP derivam de numerosos estudos neuropsicológicos, os quais mostram que há significativa melhora na função cerebral com o uso de ODP e em estudos que mostram diminuição do número de internações com a ODP.

PRESCRIÇÃO E INDICAÇÕES DA ODP

A gasometria arterial em ar ambiente é imprescindível para indicação e prescrição de ODP e deve ser realizada sempre durante doença estável. As indicações clássicas de ODP são:

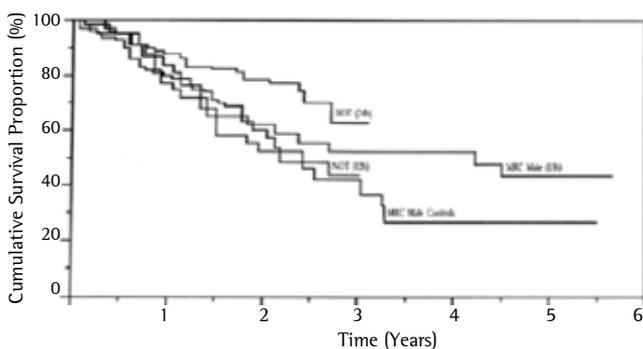


Figura 6 - Os resultados dos estudos NOTT e MRC superpostos mostram a melhora na sobrevivência proporcional à duração da oxigenoterapia diária. O grupo controle do MRC não usou oxigênio. O grupo do NOTT (24h) também usou oxigênio portátil ou ambulatório.

1. $PaO_2 \leq 55$ mmHg ou saturação $\leq 88\%$ em repouso,

2. PaO_2 entre 56 e 59 mmHg com evidências clínicas de cor pulmonale ou policitemia (hematócrito $\geq 55\%$).

A prescrição do fluxo ideal de oxigênio deve ser realizada por titulação individual, usando-se o oxímetro de pulso no dedo ou lóbulo da orelha, adequando-se o fluxo de oxigênio até obtenção de uma saturação de pulso da oxihemoglobina (SpO_2) maior ou igual a 90% (ideal de 90 a 92%). Recomenda-se que à prescrição de oxigênio durante o dia em repouso, adicione-se 1L a mais para uso noturno e quando possível que a dose ideal para os esforços seja titulada individualmente por simulação das atividades de vida diária ou pelo teste de esforço (exemplos: teste de caminhada de 6 minutos ou teste do degrau de 5 minutos).

Após alta hospitalar por exacerbação de pneumopatia, antes de se matricular o paciente no programa de ODP devemos sempre realizar nova gasometria arterial após 90 dias da alta para confirmar se a hipoxemia ainda está presente (ou seja, durante doença estável), pois a hipoxemia pode ser transitória nestas situações. Já foi documentado que a hipoxemia transitória pode reverter em aproximadamente 25-50% dos casos após estabilização da doença pulmonar.

CRITÉRIOS PARA PRESCRIÇÃO DE ODP

Crítérios para seleção de pacientes

- Doença estável e com terapêutica farmacológica otimizada (isto é, broncodilatadores, antibióticos, corticosteróides)
- Pelo menos duas gasometrias coletadas durante pelo menos 20 minutos respirando ar ambiente
- $PaO_2 \leq 55$ mmHg em ar ambiente ou $PaO_2 = 55-59$ mmHg com sinais clínicos de cor pulmonale, ou hematócrito $\leq 55\%$.

Doses ou Fluxos de oxigênio

- Fluxo contínuo por cânula nasal
- Se for prescrever válvula poupadora, documentar adequada saturação de oxigênio
- Titular individualmente o menor fluxo de O_2 que mantenha a PaO_2 de 60-65 mmHg ou a SpO_2 de 88 a 92%
- Acrescentar 1 L ao fluxo diurno de O_2 para durante exercícios e ao dormir

SISTEMAS OU FONTES PARA FORNECIMENTO DE OXIGENOTERAPIA

Cilindros de oxigênio

Este é o método mais caro de ODP e que costuma causar grande preocupação aos pacientes e familiares, pois os cilindros são pesados, se esvaziam rapidamente e necessitam constantemente ser substituídos por cilindros cheios. Ao preço do gás soma-se aqui toda a estratégia dos pedidos, transporte e entrega do oxigênio até a residência do paciente e as dificuldades e custo elevado destes procedimentos. Portanto, estas ações necessitam ser sistematicamente muito bem orquestradas pelo sistema de saúde que dispensa a ODP, pela empresa fornecedora e pelos usuários de oxigênio para que o fornecimento da ODP seja harmonioso e ininterrupto.

Concentradores de oxigênio

São máquinas que separam o oxigênio do nitrogênio do ar ambiente, concentrando-o e fornecendo fluxos de O_2 de 1 a 5 L/min. São leves e possuem rodas nas bases, mas precisam ser conectados à energia elétrica. Apesar do gasto extra com energia, ainda assim os concentradores são muito mais baratos que os cilindros de oxigênio. Para o consumidor individual, o custo mensal do concentrador equivale a 25% do custo do cilindro, considerando-se um uso contínuo com fluxo equivalente nos dois sistemas por 24 h/dia.

Oxigênio líquido - o oxigênio líquido é leve, sendo possível estocá-lo no domicílio em recipientes ou matrizes de 44 a 46 L mantidos a $-297^\circ F$. A fonte de oxigênio líquido estacionária também possui uma mochila extra ou bolsa portátil que é segura e fácil de ser manuseada. O oxigênio líquido ao sair da matriz, imediatamente se transforma em gasoso sendo facilmente armazenado na mochila portátil. Esta bolsa tem autonomia aproximada de sete horas (quando se utiliza um fluxo de oxigênio de 2L/m) e permite maior mobilidade ao paciente. Se o fluxo de oxigênio prescrito for em média 2L/m, o recipiente da matriz pode ser trocado a cada 10 dias, pois cada litro de oxigênio líquido se transforma em 863 litros de oxigênio gasoso. O seu custo é mais barato do que o custo dos cilindros, aproximadamente menos da metade para o consumidor individual, considerando-se um uso contínuo com fluxo equivalente nos dois sistemas por 24 h/dia.

Oxigênio gasoso portátil

A fonte portátil pode ser um pequeno cilindro de alumínio com oxigênio gasoso sob pressão, para permitir que o paciente se desloque fora do domicílio. O custo vai depender da dose necessária e individualizada para cada paciente, e do tempo que ele vai precisar ficar longe de uma fonte estacionária de oxigênio.

MÉTODOS PARA ADMINISTRAÇÃO DE OXIGÊNIO

A cânula nasal que termina em duas pequenas hastes introduzidas no vestibulo das narinas é muito mais confortável para o paciente do que os cateteres longos (nasofaríngeos). Atualmente existem válvulas poupadoras de oxigênio, nas quais o oxigênio é liberado somente durante a fase inspiratória. As válvulas poupadoras ou conservadoras de oxigênio são ideais para serem usadas acopladas as fontes portáteis de oxigênio, pois ao conservar oxigênio elas dão maior autonomia ao sistema. Todas as fontes de oxigênio devem ser testadas individualmente nos pacientes, principalmente quando prescrevemos uma válvula poupadora de O_2 . Por exemplo, pacientes com doença extremamente grave que apresentam dispnéia importante e não mantem um sincronismo respiratório adequado durante os esforços geralmente não se adaptam a válvula poupadora.

Um outro método de conservação de oxigênio é o cateter transtraqueal, que é instalado na traquéia através de punção percutânea para uso crônico de oxigênio. Este método otimiza o uso de oxigênio por 24 h/dia usando um fluxo menor do que o utilizado com cateter nasal e possui um efeito cosmético, pois pode ser encoberto pela roupa. Pode-se optar por usar este cateter em pacientes hipoxêmicos que possuam pouco componente secretor, pois a principal complicação descrita é sua obstrução por rolha de secreção.

UMIDIFICAÇÃO

Não existem evidências científicas que indiquem a necessidade de umidificação em sistemas que empregam cateteres nasais e fluxos inferiores a 5L/min, exceto nos casos de seu uso transtraqueal ou em traqueotomias.

REFERÊNCIAS

1. Barach AL: Historical background. Symposium on inhalation therapy. *Anesthesiology*. 1962; 23:407-421.
2. Petty TL, Burtis BB, Bigelow DB: Oxygen, an important pharmacologic agent (review). *Rocky Mtn Med J*. 1967;64: 66-71.
3. *Encyclopedia Britannica*. Joseph Priestley. 1967; 9:696-697.
4. Foreword: a new kind of special issue. *Respir Care*. 1986;31: 761-763.
5. Sackner MA. A history of oxygen usage in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1974;110:25-34.
6. Haldane JS; Symptoms, causes, and prevention of anoxemia. *British Med J*. 1919;65-72.
7. Hill L: A simple oxygen bed tent and its use in a case of edema and chronic ulcer of the lung. *Proceedings of Physiological Society*. *J Physiol*. 1921;55:20-21.
8. Barach AL: The therapeutic use of oxygen. *JAMA*. 1922; 79:693-699.
9. Cotes JE, Gilson JC: Effect of oxygen in exercise ability in chronic respiratory insufficiency: use of a portable apparatus. *Lancet*. 1956;1:822-826.
10. Levine BE, Bigelow DB, Hamstra RD et al.: The role of long-term continuous oxygen administration in patients with chronic airway obstruction with hypoxemia. *Ann Intern Med*. 1967;66:639-650.
11. Petty TL: Historical highlights of long term oxygen. *Resp Care*. 2000;45:29-36.
12. Abraham AS, Cole RB, Bishop JM: Reversal of pulmonary hypertension by prolonged oxygen administration to patients with chronic bronchitis. *Circ Res*. 1968;23:147-157.
13. Petty TL, Finigan MM: Clinical evaluation of prolonged ambulatory oxygen therapy in chronic airway obstruction. *Am J Med* 1968;45:242-252.
14. Stark RD, Finnegan P, Bishop JM: Daily requirement of oxygen to reverse pulmonary hypertension in patients with chronic bronchitis. *Br Med J*. 1972;3:724-728.
15. Stark RD, Finnegan P, Bishop JM: Long-term domiciliary oxygen in chronic bronchitis with pulmonary hypertension. *Br Med J* 1973;3:467-470.
16. Neff TA, Petty TL: Long-term continuous oxygen therapy in chronic airway obstruction: mortality in relationship to cor pulmonale, hypoxia, and hypercapnia. *Ann Intern Med* 1970; 72:621-626.
17. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet*. 1981;1(8222):681-686.
18. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. *Ann Intern Med*. 1980;93:391-398.
19. Timms RM, Kvale PA, Anthonisen NR, et al: Selection of patients with chronic obstructive pulmonary disease for long-term oxygen therapy. *JAMA*. 1981;245:2514-2515.
20. Krop HD, Block AJ, Cohen e: Neuropsychologic effects of continuous oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*. 1973;64:371-322.
21. Grant I, Heaton RK, McSweeney AJ, et al: Psychologic effects of continuous and nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med*. 1983; 143:1941-1947.
22. Pauwels RA, Buist AS, Calverly PM, Jenkins, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Resp Crit Care Med*. 2001;163:1256-1276.
23. Jardim JR, Oliveira JA, Nascimento O. II Consenso Brasileiro de DPOC / SBPT. *J Bras Pneumol*. 2004;30:S1-S42.
24. Viegas CAA, Adde FV, Paschoal IA, Godoy I, Machado MCL. I Consenso Brasileiro de Oxigenoterapia Domiciliar Prolongada/ SBPT- *J Pneumologia*. 2000;26:341-350.
25. Machado MCL. Oxigenoterapia Domiciliar. In: *Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar*. Unifesp - Escola Paulista de Medicina. *Pneumologia*. 1ª. Edição, São Paulo: Manole, Capítulo 59: 715-721 2006.
26. International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine: noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163: 283-291.
27. Recommendations of the Sixth Oxygen Consensus Conference. *Resp Care*. 2006;5:51-55.
28. Anderson A, Strom k, Brodin H, Alton M, Boman G, Jakobsson P, Lindeberg A, Uddenfeldt M, Walter H, Levin LA. Domiciliary liquid oxygen versus concentrator treatment in chronic hypoxaemia: a cost -utility analysis. *Eur Respir J*. 1998;12: 1284-1289.

Autora: Dra. Maria Christina Lombardi de Oliveira Machado (SP)
 Doutora em Medicina pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP);
 Coordenadora dos Ambulatórios de Doença Pulmonar Avançada da Disciplina de
 Pneumologia da Unifesp e do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo;
 Coordenadora da Comissão de Doença Pulmonar Avançada da Sociedade
 Brasileira de Pneumologia e Tisiologia.
 Tema incluído no site em Janeiro de 2008.



Asma não eosinofílica

LUIZ EDUARDO MENDES CAMPOS

ASMA: DIFERENTES FENÓTIPOS

Asma é uma síndrome com vários fenótipos. Do ponto de vista clínico, asma pode ser leve, moderada ou grave, acometer indivíduos de todas as idades (asma da infância e adolescente, adulto e idoso), e até mesmo o biótipo pode ser importante, como a asma do obeso. Cada um desses fenótipos tem a sua particularidade. A asma do fumante se caracteriza por uma resistência parcial ao corticóide inalatório e maior queda anual da função pulmonar. Quanto à etiologia, asma pode ser alérgica, não alérgica, ocupacional e associada a outras patologias como rinosinusite, refluxo gastro-esofágico, disfunção laringea, síndromes de hiperventilação. A obstrução variável e reversível ao fluxo aéreo, que caracteriza asma, nem sempre está presente. Existe um grupo de asmático que, do ponto de vista funcional, se assemelha ao paciente com DPOC, com obstrução crônica e irreversível ao fluxo aéreo, ou seja, nem parece asma.

Inflamação crônica das vias aéreas por eosinófilos, mastócitos e linfócitos é o principal componente que define a síndrome que denominamos asma, mas até mesmo do ponto de vista patológico existem fenótipos diferentes e a asma pode ser eosinofílica, não eosinofílica paucigranulocítica ou neutrofílica.¹⁻³

ASMA NÃO EOSINOFÍLICA: QUAL A PREVALÊNCIA?

Asma não eosinofílica pode ser encontrada tanto na asma leve sem tratamento antiinflamatório quanto no paciente com asma grave em uso de altas doses de corticóide inalatório. Pode ocorrer no paciente estável ou em crise de exacerbação, na asma do adulto e da criança. O ponto de corte para se definir asma eosinofílica e não eosinofílica pode variar entre os diversos estudos. Uma revisão feita por Douwes e cols¹, acrescida de estudos mais recentes, mostrou

que a maioria considera 1,9% como ponto de corte em separar asma eosinofílica e não eosinofílica. Nessa revisão, ~50% dos pacientes sintomáticos em uso de corticóide inalatório e ~25% dos pacientes sintomáticos sem tratamento apresentam asma não eosinofílica. (Tabelas 1, 2, 3)

ASMA NÃO EOSINOFÍLICA E OS PRINCIPAIS GRUPOS

Paciente estável

O asmático fumante, mesmo com asma leve, apresenta maior número de neutrófilos, e maiores concentrações de IL-8 no escarro induzido quando comparado ao grupo de asma leve não fumante.⁴ As concentrações de IL-8 no fumante sadio também são mais elevadas e se equivalem aos asmáticos fumantes. Isto mostra que as maiores concentrações de IL-8, uma citocina capaz de recrutar neutrófilos para as vias aéreas, decorre, nesses casos, da ação direta do cigarro. Também, na asma grave, existe uma tendência a uma maior concentração de neutrófilos, IL-8 e mieloperoxidase (MPO) em relação aos grupos de asma leve e moderada.⁵

Do ponto de vista clínico, entretanto, os dois fenótipos, asma eosinofílica e não eosinofílica, são bastante homogêneos, com poucas diferenças e muita sobreposição de dados. Não se consegue estabelecer diferenças quanto à idade, duração da asma, sexo, sintomatologia, função pulmonar e grau de hiperreatividade brônquica. Atopia pode ser mais prevalente na asma eosinofílica (~80%) mas até 60% dos pacientes com asma não eosinofílica são atópicos.

O grupo de asma grave foi bem estudado por Wenzel e cols⁶. Os autores acompanharam uma coorte de 34 pacientes com asma grave de difícil controle, definidos pela presença de um ou dois critérios maiores: uso de corticóide oral em >6 meses em um ano e/ou corticóide inalatório em doses >1000mcg/d. Apesar do tratamento, esses pacientes

Tabela 1 - Nem toda asma é eosinofílica - Estudos no adulto

Referência	N	Grupo de asma estudado	Ponto de corte (% de eosinófilos)	% asma não eosinofílica
Turner et al, 1995	34	Asma leve	4	53
Pizzichini et al	19	Asma estável	2	42
Pavord et al, 1999	23	Asma leve	3	49
	26	Gravidade variável	3	12
Jatakanon et al, 1999	55	Gravidade variável	2	40
Lemiére et al, 1999	6	Gravidade variável	2	67
Berlyne et al, 1999	84	Gravidade variável	2	48
De La Fuente et al, 1999	38	Gravidade variável	2	66
Wenzel et al, 1999	34	Asma grave córtico dependente	Biópsia brônquica	41
Grootendorst et al, 1999	20	Moderada grave	2	53
Wark et al, 2000	32	Gravidade variável	2,75	66
Kips et al, 2000	60	Asma Moderada	2,5	54
Ottonelli et al, 2001	26	Asma estável em uso de CI	2	38
Fahy et al, 2001	56	Moderada grave	2	41
Gibson et al, 2001	56	Gravidade variável	2	59
Green et al, 2002	259	Leve moderada	2	48
Green et al, 2002	74	Asma grave	2	32
Simpson et al, 2007	49	Gravidade variável	1	47

Tabela 2 - Nem toda asma é eosinofílica- Estudos na criança

Referência	N	Grupo estudado	Ponto de corte (% de eosinófilos)	% asma não eosinofílica
Gibson et al, 1998	162	População geral	2,5	73
	53	Sintomas < 2 sem.	2,5	59
	23	HRB	2,5	38
Wilson et al, 2000	36	Gravidade variável	2	81
Gibson et al, 2001	19	Chieira nos últimos 12 meses	2,5	55

Tabela 3 - Nem toda exacerbação é eosinofílica

Referência	N	Grupo estudado	Ponto de corte (% de eosinófilos)	% asma não eosinofílica
Fahy et al, 1995	18	Crise grave de asma	2	50
Gibson et al, 1999	37	Crise grave em crianças	2,5	12
Ordoñez et al, 2000	10	Crise quase fatal-aspirado traqueal	2	30
Jayaram et al, 2006	117	Gravidade variável	3	70

persistiam com alta morbidade, caracterizada por pelo menos dois critérios menores como, ≥ 1 visitas a serviços de urgência ou ≥ 3 cursos de corticóide oral em um ano, sintomas diários, $VEF_1 < 80\%$. Esses pacientes foram submetidos à fibrobroncoscopia. Na asma grave eosinofílica ($n=20$), a inflamação era constituída de eosinófilos, linfócitos e mastócitos, ou seja, a inflamação característica e tradicional da asma, e ainda acompanhava o remodelamento estrutural típico, o espessamento da membrana basal. Na asma grave não eosinofílica ($n=14$), além da ausência do infiltrado inflamatório típico, também faltava o espessamento da membrana basal. Doze dos vinte pacientes com asma grave eosinofílica tinham história de entubação prévia e apenas um dos quatorze pacientes com asma não eosinofílica. Esse dado corrobora o conceito atual da maior importância do eosinófilo no surgimento e gravidade das crises de exacerbações.

O mesmo grupo, em outro estudo⁷ com 80 pacientes e os mesmos critérios de inclusão, separou quatro fenótipos diferentes de acordo com a idade de início da asma (asma precoce ou tardia) e o tipo de inflamação (eosinofílica e não eosinofílica). Na asma grave eosinofílica de início precoce (≤ 12 anos de idade) a inflamação era constituída de eosinófilos, mastócitos e linfócitos, e eram os pacientes com maior morbidade, incluindo história de entubação prévia. Esses pacientes representam, provavelmente, casos de asma em que existe uma resistência parcial ao corticóide, em que a curva dose-resposta encontra-se desviada para a direita. Pacientes com asma eosinofílica de início tardio (> 12 anos) tinham maior grau de eosinofilia mas apenas os eosinófilos encontravam-se aumentados, sem aumento concomitante de mastócitos e linfócitos. Os eosinófilos, nesses casos, seriam, talvez, dirigidos por outras citocinas em que o corticóide não seria capaz de atuar. A asma grave não eosinofílica de início precoce poderia corresponder ao paciente em que a inflamação seria decorrente de um processo inflamatório outro, neutrofilico por exemplo, ou a inflamação teria sido controlada pelo tratamento mas a morbidade persistia devido ao remodelamento estrutural.

O grupo mais atípico era o de asma não eosinofílica e de início tardio que não apresentava a inflamação e o remodelamento clássicos da asma, como o espessamento da membrana basal. Não se pode descartar que alguns desses casos seriam,

na verdade, outra patologia com características funcionais semelhantes e que nós denominamos asma. Os pacientes com asma eosinofílica, tanto de início precoce e tardio eram mais sintomáticos do que os dois grupos de asma não eosinofílica.

Os dois estudos indicam que o grupo de asma grave é bastante heterogêneo com características clínicas, inflamatórias e remodelamento diferentes.⁶⁻⁸ De um modo geral, os estudos indicam que na asma grave, não eosinofílica, os pacientes têm menos sintomas e menos exacerbações graves.

Na asma ocupacional, por agentes de baixo peso molecular, também foi demonstrado um aumento nas taxas de neutrófilos no escarro induzido.⁹ E, finalmente, Pavord e cols¹⁰ aventam a hipótese de ataques múltiplos em que haveria uma resposta neutrofilica levando a uma asma não eosinofílica refratária aos corticóides inalatórios. Como ataques múltiplos são considerados as inflamações crônicas ocorrendo em órgãos embrionariamente relacionados aos pulmões. Isto ocorreria no paciente asmático em associação com a retocolite ulcerativa, hepatite C, gastrite infectada pelo *H. pylori*. Essa situação poderia se estender às doenças inflamatórias crônicas, mesmo que não embriologicamente relacionadas, como a artrite reumatóide.

Crise de Exacerbação

Durante o resfriado comum, um dos principais fatores de exacerbação da asma, existe na fase aguda e de convalescença, um aumento dos neutrófilos e da proteína catiônica do eosinófilo (ECP) sem aumento dos eosinófilos.¹¹ Acredita-se que a ECP poderia também estar relacionada aos neutrófilos nesses casos. A IL-8 encontra-se aumentada apenas na fase aguda.

Estudo¹² que avaliou a suspensão abrupta do corticóide inalatório em 24 pacientes, acompanhados por dez semanas, encontrou uma concentração elevada de IL-8 e maior afluxo de neutrófilos duas semanas antes de ocorrer a exacerbação. A inflamação neutrofilica precoce, nesses casos, contrasta com a inflamação predominantemente eosinofílica quando existe deterioração lenta e progressiva da asma no paciente pouco aderente ao tratamento.

Nas crises quase fatais, o epitélio e, principalmente, o sub-epitélio, são infiltrados por eosinófilos e neutrófilos, em igual número, e em concentrações muito maiores quando comparados aos indivíduos na fase estável.¹³ No paciente com asma estável,

a proporção de eosinófilos e neutrófilos é de 6:1, enquanto que, no paciente em crise grave, a relação torna-se 1:1, o que demonstra que a invasão de neutrófilos predomina. As secreções de vias aéreas de pacientes entubados em crise grave de asma¹⁴ mostram níveis elevados de neutrófilos, ECP e IL-8. Embora os eosinófilos estejam aumentados em relação ao grupo controle, o aumento dos neutrófilos é mais significativo. Ainda não se sabe, ao certo, se a atração maciça dos neutrófilos, nessas crises graves, seria decorrente da ação de citocinas quimiotáticas, como CXCL-5 que recrutam, principalmente eosinófilos mas também regulam os receptores específicos CXCR2 a que se ligam os neutrófilos.¹⁵ Não se pode descartar que a neutrofilia poderia ser conseqüente ao uso de corticóide.

Portanto, no asmático fumante, na asma persistente grave, durante crises de exacerbação desencadeadas por infecções viróticas do trato respiratório superior, como o resfriado comum, e crises quase fatais, deve-se pensar na possibilidade de uma inflamação não eosinofílica.

ASMA - COMO DEFINIR OS FENÓTIPOS INFLAMATÓRIOS?

A Figura 1 mostra os critérios para se definir os fenótipos inflamatórios da asma. Asma não eosinofílica é definida quando pelo menos dois exames de escarro induzido mostrarem $\leq 1,9\%$ de eosinófilos, em paciente com critérios clínicos e funcionais definidos de asma. A ausência de eosinofilia não deverá ser decorrente do tratamento, especialmente, corticóide inalatório ou, no caso

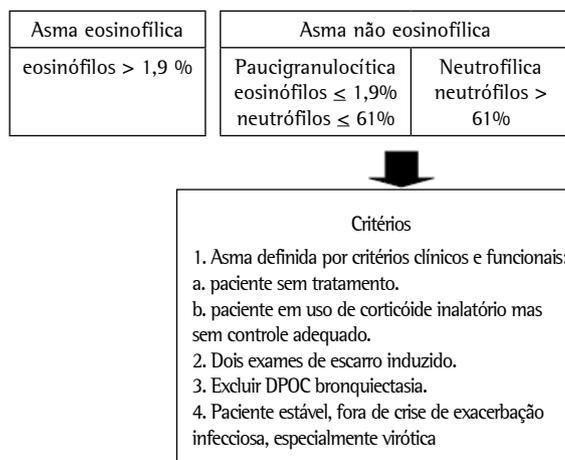


Figura 1 - Critérios para definir asma não eosinofílica.

do paciente já em uso de corticóide inalatório, asma não eosinofílica é definida quando a taxa de eosinófilos for $\leq 1,9\%$ e o paciente permanece sem controle adequado apesar do tratamento. O paciente deverá estar em período estável, fora de crise de exacerbação, especialmente virótica. Bronquiectasia e DPOC devem ser excluídas.

Asma não eosinofílica pode ser paucigranulocítica quando as taxas de eosinófilos e neutrófilos forem, respectivamente, $\leq 1,9\%$ e $\leq 61\%$. Asma neutrofilica é definida quando a taxa de neutrófilos for maior que 61%. Nos casos mistos, em que há aumento concomitante de eosinófilos, a asma será neutrofilica se a taxa de neutrófilos for $>61\%$.

ASMA NÃO EOSINOFÍLICA - QUAL A FISIOPATOLOGIA?

A inflamação eosinofílica, clássica da asma, acontece pela liberação de citocinas, como a IL-5, guiadas por fatores de transcrição, como o GATA-3, liberados pelo linfócito Th2 e mastócitos. A inflamação irá exercer papel central na fisiopatologia da asma e vai estar envolvida com o surgimento dos sintomas clássicos, hiperreatividade brônquica, exacerbações e o remodelamento. Esses fatores estão interligados, mas acredita-se que a inflamação eosinofílica esteja mais relacionada com o surgimento e gravidade das exacerbações enquanto que a hiperreatividade brônquica se relaciona mais com a sintomatologia e decorre da infiltração de mastócitos no músculo liso, presente tanto na asma eosinofílica e não eosinofílica.^{1,2,16,17} A não correlação entre a inflamação eosinofílica e a hiperreatividade brônquica fica evidente nos casos de tosse por bronquite crônica eosinofílica. Por outro lado, o espessamento da membrana basal se correlaciona com a inflamação eosinofílica persistente e pode ocorrer inclusive em outras doenças que cursam com eosinofilia, como na rinite alérgica e bronquite crônica eosinofílica. A ausência de espessamento da membrana basal em vários casos de asma não eosinofílica reforça que esse padrão é um processo estável e persistente. Essas reações estão sob o controle da imunidade adquirida, envolvendo os linfócitos Th2. Figura 2.

A imunidade inata é herdada e natural, desenvolvida durante a evolução das espécies.^{18,19} Ela não depende do linfócito e é uma resposta pré-programada, mais imediata do organismo, a componentes ou fragmentos não específicos, comuns

a vários agentes infecciosos, como lipopolissacárides (LPS), presentes nas bactérias gram negativas e endotoxinas. Envolve diretamente os macrófagos e receptores como Toll-like e CD-14, com produção de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α e IL-1 β e ativação do fator nuclear κ -B (FN- κ B). Esse, por sua vez, leva a maior produção de IL-8 que resultará no recrutamento de neutrófilos. Portanto, a imunidade inata seria ativada na asma neutrofílica.^{1,2,20}

Simpson e cols²¹ avaliaram a imunidade inata em três grupos de pacientes, um grupo controle (n=13) para servir de referência negativa, um grupo de asma (n=49) e o grupo referência positiva de bronquiectasias (n=9). O grupo de asmáticos foi subdividido em três: asma eosinofílica (eos. >1%; n=26), asma paucigranulocítica (eos.<1% e neut.<61%; n=16) e asma neutrofílica (neut>61%; n=7).

As características clínicas dos três grupos de asma não foram diferentes, incluindo idade, duração da asma, sexo, função pulmonar, atopia e tabagismo. A imunidade inata foi avaliada no escarro induzido através dos receptores toll-like TLR2, TLR4, receptores CD-14, citocinas pró-inflamatórias e quimiotáticas, TNF- α , IL-1 β , IL-8 e a concentração de endotoxina. As concentrações dos receptores TLR-2, TLR-4, CD-14, das citocinas TNF- α , IL-1 β , IL-8 foram significativamente maiores e semelhantes nos grupos de asma neutrofílica e bronquiectasias em relação aos dois outros grupos de asma e o grupo controle. As concentrações de endotoxina foram significativamente superiores no grupo de asma neutrofílica em relação aos demais, inclusive em relação ao grupo de bronquiectasia. Esse estudo mostra que a imunidade inata encontra-se ativada na asma neutrofílica de modo semelhante ao que ocorre nas bronquiectasias. Essa resposta poderia estar relacionada à presença de bactérias colonizadoras das vias aéreas nesse subgrupo de asmáticos. Bactérias potencialmente patogênicas foram identificadas em 43% dos casos de asma neutrofílica e 8% e 0%, respectivamente, nas asma eosinofílica e paucigranulocítica. A importância de colonização por agentes, como *Mycoplasma pneumoniae*, *C. pneumoniae* e certos vírus, como adenovírus, tem sido aventada em alguns pacientes asmáticos. (Figura 3)

A atividade proteolítica foi estudada pelo mesmo grupo²² na asma eosinofílica, neutrofílica

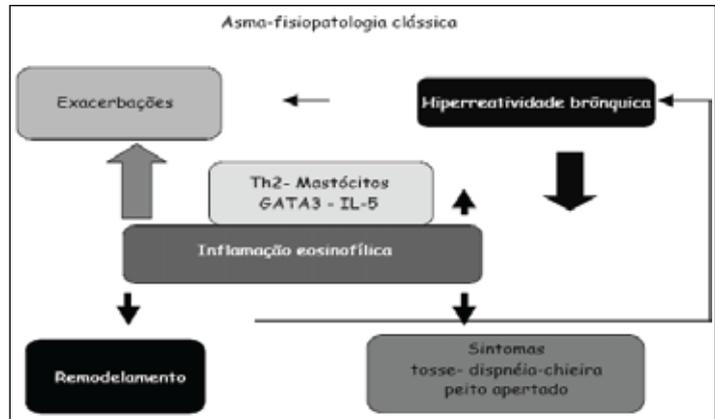


Figura 2 - Fisiopatologia clássica da asma.

e paucigranulocítica. Os níveis de elastase dos neutrófilos eram aumentados apenas na asma neutrofílica, enquanto que os níveis da matriz metaloproteinase-9 (MMP-9) estavam igualmente aumentados na asma neutrofílica e eosinofílica. Entretanto, na asma neutrofílica, >99% da MMP-9 estava ligada ao inibidor tissular da metaloproteinase (TIMP-1), ou seja, a atividade proteolítica era decorrente da elastase enquanto que a MMP-9 era inativa. Na asma eosinofílica, ao contrário, ocorre um excesso de MMP-9 pois, apenas 9% encontra-se inativada. No grupo de asma paucigranulocítica não foi demonstrado atividade proteolítica quando comparado ao grupo controle.

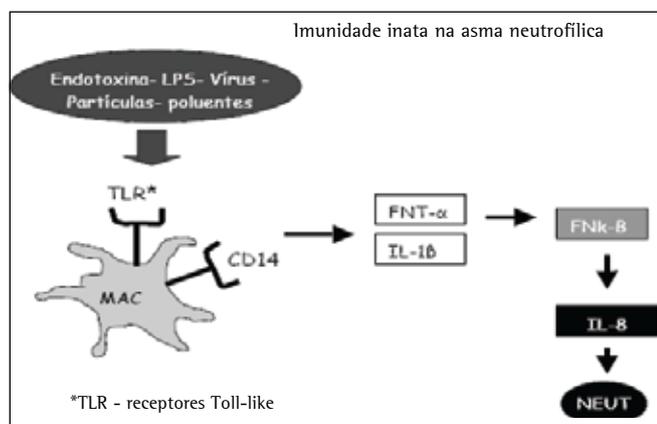


Figura 3 - Imunidade inata na asma neutrofílica

ASMA NÃO EOSINOFÍLICA E A RESPOSTA AO CORTICÓIDE INALATÓRIO

Godon e cols²³ avaliaram a resposta de fluticasona na dose de 250mcg bid por um mês em pacientes com asma leve, em uso apenas de β_2 agonistas, e verificaram que o grupo de asma eosinofílica (eos.>1%; n=36) e o de asma não eosinofílica (eos.≤1%; n=15) tiveram a mesma resposta clínica ao tratamento através do escore de sintomas, qualidade de vida, uso de β_2 , PC20 de metacolina e VEF₁. Por outro lado, Green e cols²⁴ encontraram em um total de 254 pacientes com asma leve a moderada, um grupo de asma eosinofílica (eos.>1,9% e neut.<65%; n=194) e outro grupo de 60 pacientes com asma neutrofílica (eos. ≤1,9% e neut.>65%). Foram selecionados pacientes dos dois grupos para tratamento com budesonida na dose de 400mcg bid durante dois meses. O grupo de asma neutrofílica foi resistente ao tratamento com corticóide inalatório com menor resposta na hiperreatividade brônquica (PC20 metacolina) e VEF₁.

Em outro estudo,²⁵ em 74 pacientes com asma grave, os mesmos autores compararam duas estratégias de manejo da asma através do eosinófilo no escarro induzido e através de critérios tradicionais estabelecidos pelos consensos, como o da BTS, utilizando clínica e função pulmonar. Na estratégia do eosinófilo, a dose de corticóide inalatório era ajustada de acordo com o exame de escarro: a dose era reduzida se eosinófilos <1%, entre 1-3% era mantida e acima de 3% a dose era aumentada. Os doentes guiados pela taxa de eosinófilos tiveram menos exacerbações graves (p=0,01), menor hiperreatividade brônquica (p=0,015) e a dose final de corticóide inalatório foi semelhante nos dois grupos (~1700mcg/d). No entanto, um subgrupo de 24 pacientes com asma não eosinofílica (eos.≤1,9%) iniciou o estudo com doses semelhantes, 1930mcg e 1680mcg, respectivamente, nos grupos guiados pelo eosinófilo no escarro e pela BTS. A dose final, entretanto, foi reduzida e chegou a ser três vezes menor no grupo guiado pelo eosinófilo (699mcg) quando comparado ao grupo da BTS (2144mcg), sem comprometer o controle da asma em relação a exacerbações (p=0,47) e hiperreatividade brônquica (p=0,20).

Jayaram e cols²⁶ acompanharam 117 pacientes durante dois anos, e compararam as duas estratégias de monitorar o tratamento e controle da asma, através de sintomas e função pulmonar e através do escarro

cujo objetivo era o de manter os eosinófilos ≤2%. A monitorização através do escarro reduziu o número total de exacerbações (47 vs 79) e aumentou o tempo para a primeira exacerbação (213 dias), sem que isto significasse uma maior dose de corticóide inalatório (840 vs 780 mcg de fluticasona). Os grupos que mais se beneficiaram foram aqueles com asma moderada a grave e os pacientes que necessitavam de terapia combinada de corticóide inalatório e β_2 de longa ação. No entanto, quando se analisou o tipo de exacerbação, tal benefício ocorreu apenas em relação às exacerbações eosinofílicas, definidas, no estudo, por eosinófilos ≥3%. As exacerbações não eosinofílicas foram as mais frequentes (70%), se caracterizavam por maiores taxas de neutrófilos, e sua frequência não foi afetada por nenhuma das duas estratégias.

Os estudos acima indicam uma menor resposta ao corticóide inalatório na asma neutrofílica e que a dose pode ser reduzida na asma grave não eosinofílica sem haver prejuízo do controle da asma. É provável que na asma leve a moderada, eosinofílica e não eosinofílica, não haja diferenças na resposta ao corticóide inalatório. A prática clínica nos sugere que isto deva ser verdade.

Pacientes fumantes, mesmo com asma leve, têm uma resposta atenuada ao corticóide inalatório.²⁷

ASMA NÃO EOSINOFÍLICA – CONCLUSÕES

Nós podemos concluir que a asma não eosinofílica tem uma prevalência importante, tanto no grupo de asma sem usar corticóide inalatório quanto nos pacientes sintomáticos apesar do tratamento.

Existem alguns grupos de asmáticos em que a asma não eosinofílica é mais prevalente, como no asmático fumante, asma grave, asma ocupacional, e durante crises de exacerbação infecciosa ou crises graves.

Clinicamente, esses pacientes não se diferem da asma tradicional eosinofílica, mas esses pacientes não costumam ter crises quase fatais, com história de entubação prévia.

Ativação da imunidade inata na fisiopatologia da asma neutrofílica é semelhante ao da bronquiectasia.

A resposta ao corticóide inalatório é atenuada na asma grave neutrofílica e os doentes com asma grave não eosinofílica não necessitam permanecer com doses elevadas de corticóide inalatório. Outros tratamentos, como uso de macrolídeos ou anti-TNF- α , poderão ser alternativas a serem estudadas nesses casos. (Figura 4)

Asma não eosinofílica: conclusões

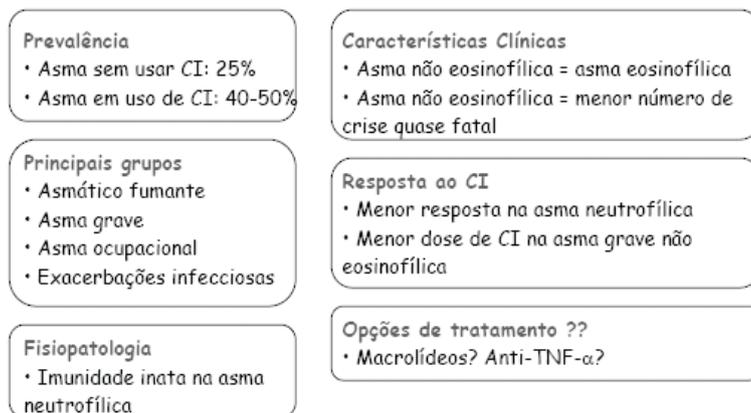


Figura 4 - Asma não eosinofílica - conclusões.

REFERÊNCIAS

- Douwes J, Gibson P, Pekkanen J, Pearce N. Non-eosinophilic asthma: importance and possible mechanisms. *Thorax*. 2002;57:643-648.
- Haldar P, Pavord ID. Non-eosinophilic asthma: a distinct clinical and pathologic phenotype. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:1043-1052.
- Gibson PG, Simpson JL, Saltos N. Heterogeneity of airway inflammation in persistent asthma. Evidence of neutrophilic inflammation and increased sputum interleukin-8. *Chest*. 2001;119:1329-1336.
- Chalmers GW, MacLeod KJ, Thomson L, Little SA, McSharry C, Thomson NC. Smoking and airway inflammation in patients with mild asthma. *Chest*. 2001;120:1917-1922.
- Jatakanon A, Uasuf C, Maziak W, Lim S, Chung KF, Barnes PJ. Neutrophilic inflammation in severe persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:1532-1539.
- Wenzel SE, Schwartz SB, Esther L, Langmack EL, Janet L, Halliday JL, Trudeau JB, Robyn L, Gibbs RL, Chu HW. Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:1001-1008.
- Miranda C, Busacker A, Balzar S, Trudeau J, Wenzel SE. Distinguishing severe asthma phenotypes: role of age at onset and eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:101-108.
- Wenzel SE. Severe asthma in adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:149-160.
- Anees W, Huggins V, Pavord ID, Robertson AS, Burge PS. Occupational asthma due to low molecular weight agents: eosinophilic and non-eosinophilic variants. *Thorax*. 2002;57:231-236.
- Pavord ID, Birring SS, Berry M, Green RH, Brightling CE, Wardlaw AJ. Multiple inflammatory hits and the pathogenesis of severe airway disease. *Eur Respir J*. 2006;27:884-888.
- Pizzichini MMM, Pizzichini E, Efthimiadis A, Chauhan AJ, Johnston SL, Hussak P, Mahony J, Dolovich J, Hargreave FE. Asthma and natural colds. Inflammatory indices in induced sputum: a feasibility study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158:1178-1184.
- Maneechotesuwan K, Essilfie-Quaye S, Kharitonov SA, Adcock IM, Barnes PJ. Loss of control of asthma following inhaled corticosteroid withdrawal is associated with increased sputum interleukin-8 and neutrophils. *Chest*. 2007;132:98-105.
- Qiu Y, Zhu J, Bandi V, Guntupalli KK, Jeffery PK. Bronchial mucosal inflammation and upregulation of CXC chemoattractants and receptors in severe exacerbations of asthma. *Thorax*. 2007;62:475-482.
- Ordoñez CL, Shaughnessy TE, Matthay MA, Fahy JV. Increased neutrophil numbers and IL-8 levels in airway secretions in acute severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:1185-1190.
- Turato G, Baraldo S, Zuin R, Saetta M. The laws of attraction; chemokines, neutrophils and eosinophils in severe exacerbations of asthma. *Thorax*. 2007;62:465-466.
- Berry M, Morgan A, Shaw DE, Parker D, Green R, Brightling C, Bradding P, Wardlaw AJ, Pavord ID. Pathological features and inhaled corticosteroid response of eosinophilic and non-eosinophilic asthma. *Thorax*. 2007;62:1043-1049.
- Gibson PG. What do non-eosinophilic asthma and airway remodelling tell us about persistent asthma? *Thorax*. 2007;62:1034-1036.
- Medzhitov R, Janeway CJr. Innate immunity. *N England J Med*. 2007; 343: 338-344.
- Sabroe I, Lloyd CM, Whyte MKB, Dower SK, Williams TJ, Pease JE. Chemokines, innate and adaptive immunity, and respiratory disease. *Eur Respir J*. 2002;19:350-355.
- Pavord ID. Non-eosinophilic asthma and the innate immune response. *Thorax*. 2007;62:193-194.

21. Simpson JL, Grissell TV, Douwes J, Scott RJ, Boyle MJ, Gibson PG. Innate immune activation in neutrophilic asthma and bronchiectasis. *Thorax*. 2007;62:211-218.
22. Simpson JL, Scott RJ, Boyle MJ, Gibson PG. Differential proteolytic enzyme activity in eosinophilic and neutrophilic asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:559-565.
23. Godon P, Boulet L-P, Malo J-L, Cartier A, Lemiére C. Assessment and evaluation of symptomatic steroid-naïve asthmatics without sputum eosinophilia and their response to inhaled corticosteroids. *Eur Respir J*. 2002;20:1364-1369.
24. Green RH, Brightling CE, Woltmann G, Parker D, Wardlaw AJ, Pavord ID. Analysis of induced sputum in adults with asthma: identification of subgroup with isolated sputum neutrophilia and poor response to inhaled corticosteroids. *Thorax*. 2002;57:875-879.
25. Green RH, Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Parker D, Wardlaw AJ, Pavord ID. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;360:1715-21.
26. Jayaram L, Pizzichini MM, Cook RJ, Boulet L-P, Lemiére C, Cartier A, Hussack P, Goldsmith CH, Laviolette M, Parameswaran K, Hargreave FE. Determining asthma treatment by monitoring sputum cell counts: effect on exacerbations. *Eur Respir J*. 2006;27:483-494.
27. Lazarus SC, Chinchilli VM, Rollings NJ, Boushey HA, Chermiack R, Craig TJ et al for the National Heart, Lung, and Blood Institute's Asthma Clinical research Network. Smoking affects response to inhaled corticosteroids or leukotriene receptor antagonists in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:783-790.

Autor - Dr. Luiz Eduardo Mendes Campos (MG)
Presidente da Sociedade Mineira de Pneumologia e Cirurgia Torácica 2008-09;
Coordenador da Residência e Ambulatório de Pneumologia do
Hospital Júlia Kubitschek- FHEMIG- Belo Horizonte- MG.
Tema incluído no site em Fevereiro de 2008.

Pneumonite de hipersensibilidade

CARLOS ALBERTO DE CASTRO PEREIRA, MARIANA SILVA LIMA, ESTER NEI APARECIDA COLETTA

ACHADOS DIAGNÓSTICOS

Pacientes não-fumantes ou ex-fumantes. História de exposição, doméstica ou no trabalho, a antígeno conhecido como causador de pneumonite de hipersensibilidade. O afastamento da exposição resulta em melhora clínica ou a reexposição resulta em piora ou surgimento de sintomas. Na tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR), a presença de dois ou três dos seguintes achados: opacidades em vidro despolido, nódulos centrolobulares, perfusão em mosaico/aprisionamento de ar expiratório. Lavado broncoalveolar (LBA): linfocitose, mesmo nas formas crônicas. Histopatologia isoladamente conclusiva se estiverem presentes os três primeiros itens a seguir: granulomas mal-formados, não caseosos; pneumonia intersticial com predomínio peribronquiolar; bronquiolite obliterante; fibrose com ou sem achados acima nas formas crônicas.

ETIOLOGIA

A pneumonite de hipersensibilidade (PH) ou alveolite alérgica extrínseca engloba um grupo de doenças pulmonares causadas pela inalação repetida de vários materiais antigênicos, usualmente orgânicos, por um paciente previamente sensibilizado e suscetível. O acometimento se dá em regiões pulmonares distais, envolvendo bronquíolos e alvéolos, com uma resposta inflamatória inicial caracterizada por acúmulo de linfócitos e formação de granulomas.

Na literatura médica o termo “pneumonia ou pneumonite de hipersensibilidade” é também usado para expressar respostas idiossincrásicas ao uso de fármacos diversos, associadas à eosinofilia e também quando a resposta pulmonar é granulomatosa (ex.: 1/3 dos casos com lesão pulmonar por metotrexato). O diagnóstico de PH deve ser reservado para respostas a agentes inalados.

No Brasil, a PH situa-se entre as doenças pulmonares difusas mais frequentes, ao lado das colagenoses, sarcoidose e fibrose pulmonar idiopática.⁽¹⁾ É sempre importante considerar o diagnóstico de PH, porque o não afastamento do agente causal implica muitas vezes em progressão para fibrose, incapacidade e morte.

A sarcoidose também pode se associar à inalação de antígenos orgânicos, como exposição a mofo,⁽²⁾ criando dificuldades diagnósticas, mas os achados na tomografia de tórax e na biópsia podem separar estas duas condições.

Durante muitos anos, a PH foi considerada uma doença exclusivamente ocupacional, mas hoje, na maioria dos casos, as causas estão presentes nas residências.^(3,4)

Mais de 300 etiologias foram descritas para a PH e a cada ano novas causas são descritas. As três maiores categorias de antígenos que causam PH são os agentes microbianos, proteínas animais e substâncias químicas de baixo peso molecular.⁽⁵⁻¹⁰⁾ Dentre os agentes microbianos situam-se as bactérias, fungos e amebas. Estima-se que 1-10% dos indivíduos expostos irão desenvolver PH.

Muitos casos de PH publicados recebem o nome da circunstância da exposição, mas são na maioria das vezes causados por agentes microbianos. Exemplos são a suberose em Portugal, que envolve trabalhadores da indústria de cortiça, contaminada por fungos diversos, para fabricação de rolhas⁽¹¹⁾ e a PH do verão japonês, causada por espécies diversas de *Trichosporons*.⁽¹²⁾

Actinomicetos termofílicos são bactérias com morfologia de fungo menores que 1 mm de tamanho que podem contaminar uma larga variedade de vegetais, madeiras, serragem, cascas de árvore, bem como reservatórios de águas e sistemas de condicionamento de ar. Actinomicetos termofílicos causam o pulmão do fazendeiro, entidade incomum no Brasil, mas observada em casos eventuais não

publicados (relato de colegas). Contaminação de sistemas de ar condicionado, umidificadores domésticos, piscinas, banheiras de hidromassagem, saunas e chuveiros por vários tipos de bactérias podem resultar em PH.

Exposição a pombos, periquitos, canários e outros pássaros pode levar a PH por inalação de diversos antígenos presentes nas penas e fezes.^(6,9,13) No Brasil, a PH é mais comum em mulheres expostas a pássaros e mofo no ambiente doméstico. Temos observado alguns casos decorrentes do uso de travesseiros de pena de ganso.⁽¹⁴⁾

Muitos componentes de fungos podem atuar como antígenos. Os fungos crescem em áreas com restos alimentares, paredes infiltradas, móveis estofados e áreas úmidas, como porões e chuveiros. As espécies de fungos envolvidos incluem *Alternaria*, *Aspergillus*, *Cryptostroma*, *Penicillium*, *Pullularia*, *Rhodotorula* e *Trichosporon*. No Brasil, a presença de extensas áreas mofadas em residências é comum. Nestes casos, o afastamento do antígeno é muitas vezes de difícil obtenção, o que impede a reversão ou estabilidade do quadro. Alguns autores tem tentado chamar a atenção para a importância da exposição a mofo no ambiente doméstico, uma causa de PH certamente subestimada universalmente.^(3,4) Um “teste do cheiro”, para detectar um “odor mofado” deve ser o procedimento inicial para verificação de possível contaminação ambiental. Uma cuidadosa inspeção visual do ambiente é a etapa mais importante para determinação da localização específica da contaminação e para desenvolvimento de estratégias de controle.

Embora a PH seja classicamente associada com exposição a antígenos, a inalação de alguns compostos químicos de baixo peso molecular também pode provocar a doença, possivelmente após conjugação com proteínas humanas. Os trabalhadores expostos a isocianatos, utilizados na fabricação de plásticos, pintura e indústria eletrônica, podem desenvolver PH.

Nos últimos anos, diversos surtos de PH secundários a micobactérias no local de trabalho (fluidos metálicos) e em outros ambientes, como banheiras aquecidas e mesmo chuveiros (“hot tub lung”), foram descritos.^(5,16-19)

Na história clínica é importante avaliar se o paciente é fumante. O fumo protege contra o desenvolvimento de PH, por mecanismos diversos.⁽²⁰⁾ Menos de 5% dos portadores de PH são fumantes

atuais. Por outro lado, quando a PH ocorre em fumantes, é mais grave e progressiva e com pior prognóstico.⁽²¹⁾

PATOGENIA

Embora muitos indivíduos sejam expostos a antígenos orgânicos ambientais, e desenvolvam anticorpos precipitantes, um pequeno número irá tornar-se sintomático, o que se atribui à predisposição genética. É possível que uma tendência genética para maior resposta TH1 em relação à resposta TH2 predisponha à doença. Existem evidências também de que fatores genéticos tais como polimorfismos no HLA, TNF- α , e inibidor tecidual da metaloproteinase-3 estejam associados com a predisposição ou resistência à doença.⁽⁸⁾

Os mecanismos imunopatológicos envolvidos na PH são complexos, mas não envolvem reações Ig-E mediadas.

Após exposição ao antígeno, o LBA mostra número aumentado de neutrófilos, que atinge um pico após 48 horas. Isto é seguido após 48-72 horas, por acúmulo de macrófagos e linfócitos.⁽²²⁾

A liberação de IL-8, produzida pelos macrófagos, resulta no acúmulo inicial de neutrófilos. Com exposição continuada, uma resposta imunológica do tipo IV ocorre.⁽²²⁻²⁶⁾ Macrófagos ativados liberam IL-12 que promove a diferenciação de linfócitos TH0 para TH1. O influxo de células CD4+ precede o das células CD8+. Os macrófagos também liberam IL-1 e TNF- α , os quais, além de causar febre e outras reações de fase aguda, estimulam as células TH1 a produzir gama-interferon, essencial para o desenvolvimento da doença.⁽²⁷⁾ O gama-interferon é necessário para que os macrófagos sejam ativados e formem os granulomas. Os efeitos do gama-interferon são contrabalançados pela IL-10.⁽²²⁾

Diversas quimiocinas contribuem para o desenvolvimento do infiltrado celular e a formação dos granulomas na PH.^(23,24) A produção de proteína inflamatória macrófágica-1 α , produzida pelos linfócitos CD8+ e macrófagos ativados, facilita a diferenciação dos macrófagos alveolares em células epitelióides e células gigantes multinucleadas.

Na fase crônica da doença, ocorre formação de colágeno pelos miofibroblastos. Os macrófagos ativados expressam quantidades aumentadas de TGF- β , um potente estimulador da fibrose e angiogênese. Mastócitos, presentes na PH,

provavelmente contribuem para o recrutamento e a maturação de monócitos e linfócitos; eles também produzem fibrose.

No LBA de indivíduos normais, 90% das células recuperadas são macrófagos. Na PH, os linfócitos estão aumentados mais de 25 vezes. Além do aumento das células CD4+ e CD8+, existe também aumento das células T $\gamma\delta$. Algumas células expressam os marcadores de células T citotóxicas CD56 e CD57.⁽²⁸⁾

Na PH crônica, a resposta imunológica das células T tende para uma resposta TH2, o que pode ser implicado na resposta fibrótica que caracteriza esta forma clínica.⁽²⁹⁾

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS⁽⁵⁻¹⁰⁾

A apresentação clínica pode ser aguda, subaguda ou crônica, de acordo com as características biológicas do agente inalado, a intensidade e a frequência da exposição, a intensidade da resposta imunológica do paciente e as seqüelas da reação inflamatória. Em pacientes individuais pode haver combinação de formas, com a forma aguda superposta sobre uma apresentação subaguda ou crônica, dependendo da intensidade da exposição antigênica.

A forma aguda é semelhante a um quadro gripal, e freqüentemente diagnosticada como quadro infeccioso. Os sintomas se iniciam 4-8 horas após a exposição em indivíduos sensibilizados e incluem febre, mialgias, cefaléia, mal estar, tosse e dispnéia. Pode haver recuperação espontânea, mas os episódios podem ser recorrentes sempre que o antígeno é inalado. Esta forma pode resultar em diagnóstico equivocado de pneumonias de repetição, se a história ambiental/ocupacional não for detalhada, ou pode mesmo resultar em insuficiência respiratória aguda, com necessidade de ventilação mecânica. Em indivíduos com a forma aguda expostos a pássaros, a exposição usualmente é intensa, significando em geral exposição a maior número de animais ou contato intenso como ocorre em limpeza de gaiolas e viveiros.

Pacientes com formas agudas de PH melhoram espontaneamente com a cessação da exposição, como quando são internados, podendo a melhora ser atribuída equivocadamente ao uso de antibióticos. Na forma subaguda, os sintomas estão presentes por semanas ou meses, porém a tomografia de tórax não mostra achados indicativos de fibrose pulmonar.

A sintomatologia é freqüentemente pontuada por ataques discretos de sintomas respiratórios que provavelmente correspondem a episódios de maior exposição antigênica. A sibilância pode ser referida, pela presença de hiperresponsividade brônquica associada.

A forma crônica é mais bem caracterizada pela presença de achados de fibrose pulmonar na TCAR (infiltrado reticular, bronquiectasias, bronquioloectasias de tração ou faveolamento). A presença de achados indicativos de fibrose na TCAR se associa ao pior prognóstico.⁽¹⁾

Na forma crônica, com a retirada do fator desencadeante, a doença pode ser estabilizada, mas não raramente progride apesar de cessada a exposição. Alguns pacientes são descobertos com uma forma inativa de PH crônica, por exposição no passado, não mais existente.

Os pacientes com PH crônica comumente se apresentam com dispnéia progressiva, tosse crônica, estertores à ausculta pulmonar e infiltrado intersticial difuso na radiografia de tórax, achados inespecíficos e freqüentemente observados em outras doenças intersticiais crônicas. O baqueteamento digital ocorre em mais de 1/3 dos casos.⁽¹⁾ Alguns autores referem pior sobrevida na presença de baqueteamento digital.⁽³⁰⁾

A ausência de episódios agudos de sintomas torna a associação com a exposição antigênica particularmente difícil. Outros pacientes, após anos de doença não reconhecida, se apresentam com doença pulmonar fibrosante em fase terminal, situação comum em nosso meio, e que traz dificuldades para confirmação diagnóstica pela impossibilidade de realização de biópsia cirúrgica, ou pelo achado, em biópsias eventuais, de doença pulmonar terminal, com ausência de granulomas.

Ao exame físico, estertores bilaterais podem ser detectados em quaisquer das formas. Os grasnidos, sons semelhantes a um sibilo de curta duração, audíveis ao final da inspiração, são indicativos de bronquiolite. Embora incomuns (~10% dos casos), na presença de doença intersticial, este achado é sugestivo de PH.⁽³¹⁾

HISTOPATOLOGIA

Os achados histopatológicos clássicos, indicativos de PH, foram descritos por diversos autores:⁽³²⁻³⁴⁾ a tríade de bronquiolite obliterante, pneumonia

intersticial crônica celular com acentuação bronquiocêntrica e granulomas não necrosantes esparsos (Figura 1). Em muitos casos granulomas ou bronquiolite obliterante estão ausentes.

Poucos casos de PH aguda são submetidos à biópsia, de modo que os achados anatomopatológicos não são bem conhecidos. Em um estudo clássico de casos submetidos à biópsia pulmonar cirúrgica,⁽³⁵⁾ descritos como casos de pulmão do fazendeiro agudo, diversos achados foram descritos, porém muitos casos subagudos foram incluídos. De qualquer modo, além do infiltrado inflamatório intersticial, presente em todos os casos, “pneumonia não resolvida” foi observada em 2/3 dos casos. Este achado foi descrito como “exsudato fibrinoso em organização intra-alveolar, com infiltração por neutrófilos”, o que pode ser interpretado como dado alveolar difuso em fase de organização. Áreas de bronquiolite obliterante e granulomas foram descritos na metade dos casos.

Na forma subaguda da doença, ocorre tipicamente uma pneumonia intersticial com acentuação peribronquiolar, predominantemente linfoplasmocitária, bronquiolite obliterante, granulomas não necrosantes mal-formados e células gigantes isoladas com eventuais inclusões citoplasmáticas.⁽³²⁻³⁴⁾ Os granulomas são usualmente pequenos e mal circunscritos e tendem a misturar-se com o infiltrado inflamatório em geral moderado a acentuado, o que auxilia na diferenciação com outras doenças granulomatosas, especialmente a sarcoidose, onde os granulomas são bem formados e o infiltrado inflamatório intersticial é escasso ou ausente. As colorações para agentes são negativas, exceto em casos eventuais do “hot tub lung”, onde colorações positivas para BAARs podem ser observadas.⁽³⁴⁾

Bronquiolites são freqüentemente observadas. A bronquiolite, inicialmente do tipo celular, pode se apresentar também, em alguns casos, com extensas áreas de BOOP.⁽³⁶⁾ Na presença de exposição relevante, o diagnóstico de BOOP idiopática não deve ser aceito por biópsia transbrônquica. Nestes casos, a biópsia cirúrgica irá demonstrar com freqüência a presença de granulomas ou células gigantes, fechando o diagnóstico de PH.

A tríade de pneumonia intersticial crônica com predomínio peribronquiolar, granulomas não necróticos e/ou acúmulo de histiócitos epitelióides e focos de bronquiolite obliterante é considerada diagnóstica de PH. Achados altamente sugestivos são representados por pneumonia intersticial crônica

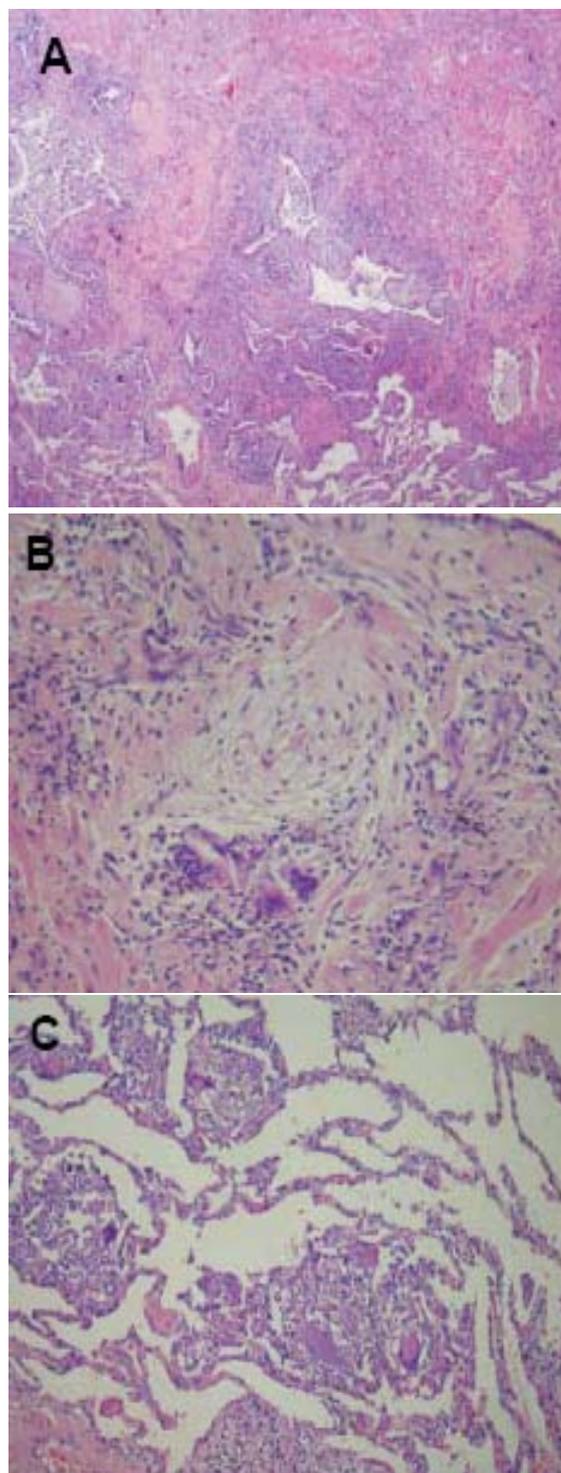


Figura 1 - Achados histopatológicos de PH clássica: a) Pneumonia intersticial celular crônica com fibrose e acentuação peribronquiolar (H e E, 26x); b) Células gigantes isoladas em parede de via aérea (H e E, 100x); c) Granulomas não necrosantes mal formados intersticiais (H e E, 100x).

associada a granulomas e/ou histiócitos epitelióides, mas sem bronquiolite obliterante. O encontro de pneumonia intersticial crônica celular, especialmente com bronquiolite obliterante e/ou predominância peribronquiolar, deve ser aceita como diagnóstico na presença de exposição.⁽³⁷⁾

Na PH há presença freqüente de macrófagos xantomatosos na luz alveolar (“pneumonia lipóidica endógena”), o que reflete a presença de obstrução bronquiolar ajuante.

Nas formas crônicas da PH, as apresentações histológicas são variáveis, podendo consistir de lesões predominantemente bronquiolares ou com achados de pneumonias intersticiais diversas.^(1,38-41) A bronquiolite crônica em geral é do tipo obliterante, com fibrose bronquiolar ou peribronquiolar e com presença de hiperplasia proeminente do tecido linfóide, com folículos linfóides peribronquiolares.^(38,40)

Nas formas crônicas da PH, quatro padrões histológicos podem ser observados: pneumonia intersticial usual (PIU), pneumonia intersticial não específica (PINE) com fibrose, pneumonia/fibrose bronquiocêntrica e fibrose associada com achados típicos da PH subaguda.^(1,34,37,39,41)

Embora a PIU seja citada como um possível padrão de PH, este achado é incomum. Uma análise cuidadosa da biópsia, com cortes seriados dos blocos de parafina, pode demonstrar a presença de granulomas ou células gigantes isoladas, o que é chamado incorretamente por alguns autores, na presença de outros achados de PIU, de “padrão PIU-símile”.⁽⁴²⁾ Achados de PIU isolada podem raramente ser observados, mas a análise de áreas menos comprometidas pela fibrose irá freqüentemente demonstrar distribuição preferencialmente peribronquiolar ou áreas de bronquiolite isolada.

A PINE se caracteriza pela presença de extensas áreas de inflamação ou fibrose de caráter homogêneo (formas celular e fibrótica respectivamente), sem células gigantes ou granulomas. Quando estes estão presentes, os achados são considerados clássicos de PH, embora novamente alguns autores denominem estes achados de “PINE-símile”.⁽⁴²⁾ Colagenoses, às vezes sem outros achados aparentes, e PH são as causas mais comuns de PINE. A forma idiopática é rara. A PH se apresentando como PINE tem melhor prognóstico do que casos com outras formas de fibrose pulmonar.⁽¹⁾

Na PH, pela deposição do antígeno em vias aéreas periféricas e alvéolos circundantes, uma

análise cuidadosa da biópsia freqüentemente revela distribuição preferencial da doença em torno das vias aéreas, tanto em forma de processo inflamatório, como em forma de fibrose, denominada de fibrose bronquiocêntrica.^(1,41) Nesta última, os granulomas estão ausentes, provavelmente em decorrência da fase tardia do processo. O prognóstico é ruim.⁽¹⁾

Finalmente, na metade dos casos de PH crônica, granulomas ou células gigantes são encontrados ao lado de áreas de BOOP e fibrose intersticial.⁽¹⁾ O infiltrado inflamatório é em geral mais exuberante do que aquele observado na PIU, mas a presença de fibrose é um marcador de pior evolução em comparação à PH subaguda.

EXAMES COMPLEMENTARES

Os achados laboratoriais de rotina são de pouco auxílio para o diagnóstico de PH. Nas formas aguda e subaguda, uma leucocitose neutrofílica discreta a moderada com linfopenia pode ocorrer. Níveis de proteína C reativa e VHS estão habitualmente elevados. Pela lesão pulmonar, na doença aguda, os níveis de DHL estão elevados, o que pode ser útil para monitorar a evolução.⁽⁴⁾

A maioria dos pacientes com PH tem anticorpos demonstráveis (tipicamente IgG, mas também IgM e IgA) ao agente desencadeante. A sensibilidade diagnóstica varia com o número de antígenos incluídos no painel e sua relação com a exposição tida como relevante. Um painel básico geral poderia incluir fungos domésticos, bactérias termofílicas e antígenos de pombos,⁽⁵⁾ porém a dosagem de precipitinas dirigidas contra antígenos isolados do ambiente do paciente é o teste ideal.⁽⁴⁾ No Brasil, é urgente a necessidade do desenvolvimento de um painel contendo os antígenos relevantes, o que necessariamente deverá incluir fungos do ambiente doméstico, não disponíveis em muitas baterias comerciais fora do Brasil.

Anticorpos séricos estão também presentes em muitos expostos sem doença, em níveis semelhantes aos encontrados em pacientes com PH. Assim a presença de anticorpos indica exposição e sensibilização, mas não necessariamente doença. Mesmo assim, a presença de precipitinas séricas aumenta em 5 vezes a chance de o indivíduo ter PH aguda.⁽⁴⁰⁾ Seu valor na PH crônica parece ser menor. Fator reumatóide encontra-se presente na metade dos casos.

A prova de função pulmonar usualmente revela distúrbio restritivo com DCO reduzida e a gasometria hipoxemia arterial. A diminuição da saturação do O₂ em teste de exercício, para valores abaixo de 89%, na forma crônica, indica, à semelhança do que ocorre na fibrose pulmonar idiopática, pior prognóstico.⁽¹⁾

A PH pode resultar em um quadro predominante de bronquiolite.^(1,40) Neste caso, a radiografia de tórax e a TCAR podem ser normais, mas na prova funcional, realizada por pletismografia, o volume residual encontra-se elevado. A TCAR obtida em expiração mostra extensas áreas de aprisionamento de ar. A espirometria pode mostrar valores situados na faixa prevista ou aparente distúrbio restritivo, pelo esvaziamento apenas das áreas não obstruídas. A difusão do CO em geral é normal.

A PH é a causa mais comum de doença intersticial com TCAR normal, em nossa experiência. Na presença de dispnéia e exposição relevante, deve-se solicitar uma tomografia em expiração e medida dos volumes pulmonares por pletismografia para detecção destas anormalidades. A biópsia pulmonar cirúrgica irá confirmar o diagnóstico.

Os achados radiológicos têm correlação pobre com a intensidade dos sintomas e com as alterações funcionais e de troca gasosa.

Os achados variam com a fase da doença, e refletem os achados anatomopatológicos.⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾ Na PH aguda em geral se observam áreas extensas de vidro despolido que podem estar associadas a áreas focais de consolidação. Na radiografia de tórax as áreas de consolidação são mais evidentes, trazendo confusão com infiltrados decorrentes de pneumonias banais.

Na forma subaguda a TCAR mostra nódulos centrolobulares esparsos, opacidades em vidro despolido e aprisionamento de ar lobular (melhor evidenciado em expiração). Esta tríade tomográfica, em não fumantes, é altamente sugestiva de PH.

PH é causa mais comum de opacidades difusas em vidro despolido. Nódulos centrolobulares mal definidos difusos e simetricamente distribuídos, refletindo bronquiolite, são característicos das formas agudas ou subagudas e devem sugerir o diagnóstico. Opacidades em vidro fosco e nódulos usualmente indicam lesões reversíveis.

Na forma crônica, a fibrose pode predominar em lobos superiores, como ocorre com a sarcoidose. Este achado associado à exposição em geral de baixo grau e por longos anos, deve imediatamente

sugerir o diagnóstico. Embora referida como clássica de lobos superiores, na PH a fibrose é mais comum em outras áreas pulmonares. Distribuição broncocêntrica dos achados sugere doença difusa adquirida por via brônquica, como aspiração e inalação de antígenos, mas também pode ser observada em algumas colagenoses, especialmente na polimiosite. Faveolamento é freqüente na PH crônica, porém quadro imitando a fibrose pulmonar idiopática não é freqüente.

Os achados que melhor distinguem a PH crônica da FPI na TCAR são a presença de significativo aprisionamento de ar, nódulos centrolobulares e o não acometimento de áreas basilares subpleurais na PH.^(47,48) Na presença de doença fibrosante com faveolamento e exposição relevante o encontro de linfocitose no lavado broncoalveolar é suficiente para caracterizar a presença de PH e diferenciar a condição da FPI.⁽⁶⁾

Os achados em casos de “hot tub lung” são semelhantes aos observados em outros casos de PH aguda/subaguda.⁽⁴⁹⁾

Exemplos de TCAR sugestivas de PH são mostrados na Figura 2.

O achados do lavado broncoalveolar variam com o estágio da doença, agente desencadeante, tempo de cessação da exposição e presença ou não de tabagismo. Como esperado, o valor preditivo do LBA para diagnóstico das doenças intersticiais difusas é mais útil em condições comuns, pela maior probabilidade prévia de doença.⁽⁵⁰⁾ Depois de 48 horas de exposição o quadro característico de linfocitose é observado. Contagem diferencial de linfócitos $\geq 25\%$ é fortemente sugestiva de doença granulomatosa (sarcoidose, beriliose, PH), reação à droga, PINE celular ou infecção viral. Contagens acima de 50% são fortemente sugestivas de PH, reação à droga e PINE celular.⁽⁵¹⁾ Na PH, o achado de plasmócitos, mastócitos, e macrófagos xantomatosos reforça o diagnóstico. Eosinófilos em baixas porcentagens também podem ser observados.

Análise dos subtipos de linfócitos tem sido extensamente investigada nas doenças intersticiais, especialmente na sarcoidose. Uma relação CD4/CD8 reduzida tem sido relatada na pneumonia de hipersensibilidade, doença pulmonar induzida por drogas e BOOP idiopática,⁽⁵²⁾ porém a avaliação da relação CD4/CD8 não tem grande valor diagnóstico, exceto na sarcoidose, onde valores acima de 3,5 são bastante sugestivos. Além disso, a análise da relação



Figura 2 - Achados na TCAR em casos de PH aguda, subaguda e crônica. a) PH aguda - nódulos centro-nodulares difusos, mal definidos e áreas de aprisionamento aéreo; b) PH subaguda - associação de áreas de vidro despolido e áreas de aprisionamento aéreo ("padrão em terrine"); c) PH crônica - Fibrose peribrônquica e periférica, com bronquiectasias e bronquioloectasias de tração.

CD4/CD8 aumenta o custo do procedimento. Em casos de PH crônica, a relação CD4/CD8 pode tornar-se elevada. O mesmo pode ser observado com determinados tipos de exposição, como no pulmão do fazendeiro, e em fumantes.

Considera-se que achados normais na celularidade do LBA exclui o diagnóstico de PH. O LBA, entretanto, não diferencia entre indivíduos expostos e sensibilizados e aqueles portadores da doença.

ABORDAGEM DIAGNÓSTICA

Diversos critérios diagnósticos foram propostos para o diagnóstico de PH, mas todos tem limitações em sua aplicação.^(7,43,53) Em geral, critérios diagnósticos foram propostos para a forma aguda da doença, situação em que a relação com a exposição é mais evidente.⁽⁴³⁾ É essencial que o clínico sempre considere o diagnóstico de PH em qualquer tipo de doença intersticial, desde aguda até doenças fibrosantes em estágio final. História de possíveis exposições na residência, trabalho ou em hobbies deve ser cuidadosamente obtida.

Na PH aguda o diagnóstico pode ser feito por:

- comprovação de exposição por história ou presença de precipitinas;
- uma síndrome semelhante à gripe;
- linfocitose no LBA;
- melhora com o afastamento do antígeno ou piora após reexposição.

Na PH subaguda o diagnóstico pode ser feito por:

- comprovação de exposição por história ou presença de precipitinas;
- sintomas respiratórios (tosse, dispnéia, sibilância) freqüentemente associados a emagrecimento;
- linfocitose no LBA, usualmente acima de 40%;
- combinação de dois ou mais na TCAR: áreas de vidro fosco, nódulos centrolobulares e áreas de perfusão em mosaico;
- melhora com o afastamento do antígeno, o que pode demorar algumas semanas.

A biópsia transbrônquica deve ser solicitada rotineiramente, especialmente na falta de recursos para realização de lavado broncoalveolar padronizado.

Na PH crônica, o diagnóstico diferencial com outras doenças pulmonares fibrosantes, como FPI e PINE idiopática pode ser difícil. A biópsia transbrônquica tem baixa positividade na presença

de fibrose, mas o LBA ainda mostra aumento de linfócitos, embora a porcentagem possa ser menor (raramente na faixa normal) em comparação com a forma subaguda da doença. Biópsia pulmonar em pelo menos duas áreas, incluindo áreas sem fibrose aparente na TCAR, pode ser indicada, mas irá demonstrar a presença de granulomas apenas na metade dos casos. Na obtenção de padrão de PINE, avaliação cuidadosa para presença de colagenose oculta, especialmente em mulheres de meia-idade, deve ser feita.⁽⁵⁴⁾

Na PH crônica o diagnóstico pode ser feito por:

- comprovação de exposição por história ou presença de precipitinas;
- sintomas respiratórios (tosse, dispnéia, sibilância);
- combinação na TCAR de achados de fibrose com áreas de vidro fosco dissociadas das áreas de fibrose, áreas de vidro fosco ou fibrose de distribuição peribrônquica ou predominante em lobos superiores, presença de nódulos centrolobulares e especialmente áreas de aprisionamento aéreo, indicando bronquiolite associada;
- linfocitose no LBA, usualmente acima de 20-30%.

Na ausência destes achados, uma biópsia pulmonar cirúrgica pode ser indicada, porém a implicação prognóstica na presença de doença fibrosante, além da retirada da exposição, é incerta.⁽⁴⁾

TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

O reconhecimento do antígeno desencadeante é crítico, posto que o seu não afastamento implica não resposta a outros tratamentos. Às vezes, isto significa afastamento do ambiente doméstico ou do trabalho especialmente se a doença é progressiva e fibrosante.

Os carpetes devem ser evitados em áreas onde umidade persistente pode estar presente. Manutenção preventiva deve ser realizada de rotina nos sistemas de aquecimento, ventilação e condicionamento de ar.

Os corticosteróides são os fármacos fundamentais no tratamento da PH, mas sua eficácia na ausência do afastamento dos antígenos desencadeantes é duvidosa. A indicação baseia-se na gravidade dos sintomas e no grau de disfunção pulmonar. Em casos com insuficiência respiratória aguda, o uso

de corticosteróides por duas ou três semanas pode acelerar a recuperação.⁽⁵⁵⁾ Nas formas subaguda e crônica, doses iniciais de 0,5-1mg/kg/d são prescritas por pelo menos por 30 dias e depois reduzidas gradualmente até que se obtenha cura ou estabilidade clínica e funcional.⁽⁸⁾ Se ocorrer piora com a redução da dose de corticosteróide, esquema de manutenção poderá ser necessário por longos períodos, mas reavaliação ambiental irá frequentemente demonstrar persistência da exposição. Níveis elevados de antígenos podem persistir por períodos prolongados na residência do paciente, a despeito de remoção dos pássaros e mofo e limpeza rigorosa.⁽⁵⁶⁾ Dosagens de marcadores inflamatórios, como VHS e PCR, e de lesão pulmonar, como a DHL, além dos testes de função pulmonar e radiografia de tórax, podem indicar afastamento adequado ou não da exposição antigênica nas formas aguda e subaguda.

Na PH crônica, imunossuppressores, tais como azatioprina e ciclofosfamida, podem ser tentados, mas excetuando-se os casos com histopatologia de PINE, a resposta em nossa experiência é pobre. Entretanto, estudos controlados inexistem. Pacientes com PH crônica devem ter a progressão da doença monitorizada através de testes de função pulmonar, incluindo oximetria de esforço e difusão do CO, e TCAR.

Pacientes portadores de “hot tub lung”, causada por *M. avium*, tem sido tratados em algumas séries com a combinação de corticosteróides e tuberculostáticos, porém considera-se atualmente que a doença é uma forma apenas de hipersensibilidade, devendo utilizar-se corticosteróides isoladamente na persistência da doença após o afastamento.⁽¹⁶⁾

Corticosteróides inalados associados a bronco-dilatadores podem ser indicados, à semelhança da sarcoidose, quando sintomas evidentes de hiperresponsividade brônquica estão presentes.

O prognóstico varia consideravelmente com cada tipo de PH. Em geral, exposição relativamente baixa e de longo prazo se associa com prognóstico pior, enquanto que exposição intermitente se associa com prognóstico melhor. Infelizmente, vários pacientes em nosso meio são diagnosticados na fase crônica, com fibrose pulmonar e anormalidades funcionais irreversíveis depois de cessada a exposição, não previamente reconhecida. A mortalidade da PH crônica em 5 anos situa-se em torno de 30%.^(1,57)

MEDIDAS ANTI-MOFO

No Brasil, a umidade e as constantes chuvas, principalmente no sudeste, são alguns dos fatores que contribuem para a multiplicação do mofo. Dentro de casa, os impactos são visíveis com muita frequência. Pinturas manchadas, armários esbranquiçados, roupas com mau cheiro indicam presença de fungos domiciliares em grande quantidade.

Medidas gerais

A ventilação e a entrada de sol na residência reduzem o bolor. Outras medidas incluem o uso de ventiladores, para circular o ar, e lâmpadas incandescentes, para reduzir a umidade, mesmo que sejam as de 40 watts, que gastam menos energia, mas garantem a evaporação no local. A retirada de dentro de casa de objetos que favoreçam a proliferação do mofo, como cortinas e carpetes, deve ser recomendada.

Infiltrações

As infiltrações são muito comuns e podem ser evitadas com revisões constantes nos telhados e coberturas de áreas externas. Se a casa tem alguma rachadura, é provável que a água se infiltre por brechas e, ainda, a própria condensação produzida em banhos muito quentes ou fervuras na cozinha ajudam no acúmulo de umidade nas áreas mais frias. É importante estar atento a esses orifícios em épocas de chuvas, como no verão.

Limpeza

No caso do mofo, o vinagre é indicado para limpar as áreas, por conter ácido acético, com capacidade de combater o fungo. Outra medida importante é evitar que a mobília fique muito encostada na parede. No caso de armários embutidos, é recomendado colocar placas de isopor nas paredes, antes de instalá-los, ou então, dar uma distância razoável entre a parede e o fundo do armário. Caso todas as medidas tenham sido tomadas, mas o mofo continue a aparecer, uma mistura de água e água sanitária, na proporção de um para um, pode resolver o problema. Deve-se lavar a parede e enxaguar com pano úmido e esperar secar. Em geral, quando as paredes são atingidas, o mofo também aparece nos armários. O ideal é que cada parte do guarda-roupa tenha uma área para circulação de ar. Lojas especializadas possuem

“respiradeiras” que podem ser instaladas no fundo desses locais. Um pedaço de giz também pode ajudar a eliminar a umidade de armários e gavetas. Pode-se colocar um litro de vinagre fervido dentro de um recipiente e deixar no guarda-roupa por três horas. Periodicamente, é indicado que os armários sejam limpos e até produtos anti-mofo sejam usados durante a faxina. As roupas devem ser guardadas fora de plásticos ou recipientes fechados, que atrapalhem a circulação de ar. Em dias ensolarados, deve-se deixar as portas do armário abertas por cerca de 15 minutos. Mesmo que algumas roupas não estejam sujas, é recomendado que sejam lavadas de tempos em tempos.

REFERÊNCIAS

1. Lima MS. Pneumonite de hipersensibilidade subaguda e crônica: características clínicas, funcionais, tomográficas e histológicas e correlações com a sobrevida. Tese (Doutorado). Universidade Federal de São Paulo 2007;118 p.
2. Newman LS , Rose CS , Bresnitz EA , Rossman MD, Barnard J, Frederick M, Terrin ML et al. A case control etiologic study of sarcoidosis: environmental and occupational risk factors. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170:1324-30.
3. Greenberger PA. Mold-induced hypersensitivity pneumonitis. *Allergy Asthma Proc.* 2004;25:219-23.
4. Jacobs RL, Andrews CP, Coalson JJ. Hypersensitivity pneumonitis: beyond classic occupational disease-changing concepts of diagnosis and management. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005;95:115-28.
5. Hanak V, Golbin JM, Ryu JH. Causes and presenting features in 85 consecutive patients with hypersensitivity pneumonitis. *Mayo Clin Proc.* 2007;82:812-6.
6. Morell F, Roger A, Reyes L, Cruz MJ, Murio C, Muñoz X . Bird Fancier's Lung: A Series of 86 Patients. *Medicine (Baltimore).* 2008;87:110-130.
7. Lacasse Y, Cormier Y. Hypersensitivity pneumonitis. *Orphanet J Rare Dis.* 2006;1:25:1-9.
8. Navarro C, Mejia M, Gaxiola M, Mendoza F, Carrillo G, Selman M. Hypersensitivity pneumonitis: a broader perspective. *Treat Respir Med.* 2006;5:167-79.
9. Selman M. Hypersensitivity pneumonitis: a multifaceted deceiving disorder. *Clin Chest Med.* 2004;25:531-47.
10. Yi ES. Hypersensitivity pneumonitis. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2002;39:581-629.
11. Winck JC, Delgado L, Murta R, Lopez M, Marques JA. Antigen characterization of major cork moulds in Suberosis (cork worker's pneumonitis) by immunoblotting. *Allergy.* 2004; 59:739-45.
12. Sugita T, Ikeda R, Nishikawa A. Analysis of Trichosporon isolates obtained from the houses of patients with summer-type hypersensitivity pneumonitis. *J Clin Microbiol.* 2004;42:5467-71.
13. Selman M, Salas J, Pardo A, Pérez-Padilla R. Pigeon breeder's disease: a paradigm for understanding hypersensitivity pneumonitis. *Clin Pulm Med.* 1995;2:98-105.

14. Inase N, Ohtani Y, Sumi Y, Umino T, Usui Y, Miyake S, Yoshizawa Y. A clinical study of hypersensitivity pneumonitis presumably caused by feather duvets. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;96:98-104.
15. Sood A, Sreedhar R, Kulkarni P, Nawoor AR. Hypersensitivity pneumonitis-like granulomatous lung disease with nontuberculous mycobacteria from exposure to hot water aerosols. *Environ Health Perspect*. 2007;115:262-6.
16. Hanak V, Kalra S, Aksamit TR, Hartman TE, Tazelaar HD, Ryu JH. Hot tub lung: presenting features and clinical course of 21 patients. *Respir Med*. 100:610-15.
17. Gupta A, Rosenman KD. Hypersensitivity pneumonitis due to metal working fluids: Sporadic or under reported? *Am J Ind Med*. 2006;49:423-33.
18. Falkinham JO 3rd. Mycobacterial aerosols and respiratory disease. *Emerg Infect Dis*. 2003;9:763-7.
19. Marras TK, Wallace RJ Jr, Koth LL, Stulberg MS, Cowl CT, Daley CL. Hypersensitivity pneumonitis reaction to *Mycobacterium avium* in household water. *Chest*. 2005;127:664-71.
20. Blanchet M, Israël-Assayag E, Cormier Y. Inhibitory effect of nicotine on experimental hypersensitivity pneumonitis in vivo and in vitro. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:903-909.
21. Ohtsuka Y, Munakata M, Tanimura K, et al. Smoking promotes insidious and chronic farmer's lung disease, and deteriorates the clinical outcome. *Intern Med*. 1995;34:966-71.
22. Woda BA. Hypersensitivity pneumonitis: an immunopathology review. *Arch Pathol Lab Med*. 2008;132:204-5.
23. Patel AM, Ryu JH, Reed CE. Hypersensitivity pneumonitis: current concepts and future questions. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108:661-670.
24. Mohr LC. Hypersensitivity pneumonitis. *Curr Opin Pulm Med*. 2004;10:401-11.
25. Agostini C, Trentin L, Facco M, Semenzato G. New aspects of hypersensitivity pneumonitis. *Curr Opin Pulm Med*. 2004;10:378-82.
26. Girard M, Israel-Assayag E, Cormier Y. Pathogenesis of hypersensitivity pneumonitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2004;4:93-98.
27. Gudmundsson G, Hunninghake GW. Interferon-gamma is necessary for the expression of hypersensitivity pneumonitis. *J Clin Invest*. 1997;99:2386-2390.
28. Korosec P, Osolnik K, Kern I, Silar M, Mohorcic K, Kosnik M. Expansion of pulmonary CD8+CD56+ natural killer T-cells in hypersensitivity pneumonitis. *Chest*. 2007;132:1291-7.
29. Barrera L, Mendoza F, Zuñiga J, Estrada A, Zamora AC, Melendro EI, Ramirez R, Pardo A, Selman M. Functional diversity of T-cell subpopulations in subacute and chronic hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:44-55.
30. Sansores R, Salas J, Chapela R, et al. Clubbing in hypersensitivity pneumonitis. Its prevalence and possible prognostic role. *Arch Intern Med*. 1990;84:839-44.
31. Earis JE, Marsh K, Pearson MG, et al. The inspiratory "squawk" in extrinsic allergic alveolitis and other pulmonary fibroses. *Thorax*. 1982;37:923-926.
32. Katzenstein ALA. Immunologic lung disease. In: _____. Katzenstein and Askin's surgical pathology of non-neoplastic lung disease, Third edition. United States of America: WB Saunders Company, 1997:138-167. 2007
33. Coleman A, Colby TV. Histologic diagnosis of extrinsic allergic alveolitis. *Am J Surg Pathol*. 1988;12:514-518.
34. Barrios RJ. Hypersensitivity pneumonitis: histopathology. *Arch Pathol Lab Med*. 2008;132:199-203.
35. Reyes CN, Wenzel FJ, Lawton BR, et al. The pulmonary pathology of farmer's lung disease. *Chest*. 1982;81:142-146.
36. Herraiz I, Gutierrez M, Alonso N, Allende J. Hypersensitivity pneumonitis producing a BOOP-like reaction: HRCT/pathologic correlation. *J Thorac Imaging*. 2002;17:81-3.
37. Vourlekis JS, Schwarz MI, Cool CD et al. Nonspecific interstitial pneumonitis as the sole histologic expression of hypersensitivity pneumonitis. *Am J Med*. 2002;112:490-3.
38. Perez-Padilla R, Gaxiola M, Salas J et al. Bronchiolitis in chronic pigeon breeder's disease. Morphologic evidence of a spectrum of small airway lesions in hypersensitivity pneumonitis induced by avian antigens. *Chest*. 1996;110:371-7.
39. Ohtani Y, Saiki S, Kitaichi M, et al. Chronic bird fancier's lung: histopathological and clinical correlation. An application of the 2002 ATS/ERS consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Thorax*. 2005;60:665-671.
40. Markopoulo KD, Cool CD, Elliot TL, et al. Obliterative bronchiolitis: varying presentations and clinicopathological correlation. *Eur Respir J*. 2002;19:20-30.
41. Fenton ME, Cockcroft DW, Wright JL, Churg A. Hypersensitivity pneumonitis as a cause of airway-centered interstitial fibrosis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007; 99:465-6.
42. Churg A, Muller NL, Flint J, Wright JL. Chronic hypersensitivity pneumonitis. *Am J Surg Pathol* 2006; 30:201-208.
43. Lacasse Y, Selman M, Costabel U et al. Clinical diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168:952-8.
44. Hansell DM; Wells AU; Padley SPG; Müller NL. Hypersensitivity pneumonitis: correlation of individual CT patterns with functional abnormalities. *Radiology*. 1996;199:123-8.
45. Zompatori M, Calabro E, Poletti V, et al. Hypersensitivity pneumonitis. High resolution CT findings with pathological correlations. A pictorial essay. *Radiol Med (Torino)*. 2003;106:44-50.
46. Silva CI, Churg A, Muller NL. Hypersensitivity pneumonitis: spectrum of high-resolution CT and pathologic findings. *AJR Am J Roentgenol*. 2007;188:334-44.
47. Lynch DA, Newell JD, Logan PM, King TE Jr, Müller NL. Can CT distinguish hypersensitivity pneumonitis from idiopathic pulmonary fibrosis? *AJR*. 1995;165:807-11.
48. Silva CI, Müller NL, Lynch DA, Curran-Everett D, Brown KK, Lee KS, Chung MP, Churg A. Chronic hypersensitivity pneumonitis: differentiation from idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia by using thin-section CT. *Radiology*. 2008;246:288-97.
49. Hartman TE, Jensen E, Tazelaar HD, Hanak V, Ryu JH. CT findings of granulomatous pneumonitis secondary to *Mycobacterium avium*-intracellulare inhalation: "hot tub lung". *AJR Am J Roentgenol*. 2007;188:1050-3.
50. Welker L, Jorres RA, Costabel U, Magnussen H. Predictive value of BAL cell differentials in the diagnosis of interstitial lung diseases. *Eur Respir J*. 2004;24:1000-1006.
51. Meyer KC. Bronchoalveolar lavage as a diagnostic tool. *Sem Respir Crit Care Med*. 2007;28: 546-560.

52. Cordeiro CR, Jones JC, Alfaro T, Ferreira AJ. Bronchoalveolar lavage in occupational lung diseases. *Semin Respir Crit Care Med.* 2007;28:504-13.
53. Cormier Y, Lacasse Y. Keys to the diagnosis of hypersensitivity pneumonitis: The role of serum precipitins, lung biopsy, and high-resolution computed tomography. *Clin Pulm Med.* 1996; 3:72-77.
54. Kinder BW, Collard HR, Koth L, Daikh DI, Wolters PJ, Elicker B, Jones KD, King TE Jr. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: lung manifestation of undifferentiated connective tissue disease? *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176:691-7.
55. Kokkarinen J, Tukianen HO, Terho EO. Effect of corticosteroid treatment on the recovery of pulmonary function in farmer's lung. *Am Rev Respir Dis.* 1992;145:3-5.
56. Craig TJ, Hershey J, Engler RJ, et al. Bird antigen persistence in the home environment after removal of the bird. *Ann Allergy.* 1992;69:510-12.
57. Perez-Padilha R, Salas J, Chapela R, et al. Mortality in Mexican patients with chronic pigeon breeder's lung compared with those with usual interstitial pneumonia. *Am Rev Respir Dis.* 1993;148:49-53.

Autores:

Dr. Carlos Alberto de Castro Pereira (SP)
Doutor em Pneumologia. Diretor do Serviço de Doenças Respiratórias-HSPE-SP;
Orientador de Pós-Graduação UNIFESP.

Dra. Mariana Silva Lima (SP)
Doutora em Pneumologia; Médica-assistente do Serviço de Doenças Respiratórias do HSPE-SP.

Dra. Ester Nei Aparecida Coletta (SP)
Doutora em Patologia; Docente de Patologia-UNIFESP;
Médica do Serviço de Anatomia Patológica do HSPE-SP.

Tema incluído no site em Março de 2008.



Transplante de pulmão – Indicações autais

JOSÉ J. CAMARGO

A doença pulmonar obstrutiva crônica representa cerca de 40% de todos os transplantes de pulmão. A fibrose pulmonar, idiopática ou secundária, caracteriza a indicação básica de transplante unilateral. A fibrose cística é a principal indicação de transplante em doenças supurativas. O transplante bilobar com doadores vivos representa a melhor opção para receptores pediátricos e adolescentes. A terapia vasodilatadora modificou substancialmente a indicação de transplante em hipertensão pulmonar, primária e secundária. É intransferível a necessidade de divulgação dos critérios de inclusão em lista de espera, demovendo o equivocado conceito de que transplante é a terapia do desespero e, com isso, prevenindo mortes evitáveis.

INTRODUÇÃO

O transplante de pulmão, desde a sua introdução no Brasil, em 1989, vem progressivamente conquistando espaço no manejo terapêutico de pneumopatias terminais, com índices crescentes de sobrevida a longo prazo.

Os resultados atualmente obtidos, comparáveis aos dos centros internacionais bem reconhecidos, se devem fundamentalmente a três importantes conquistas:

1. Estabelecimento de critérios de seleção dos candidatos e da identificação de qual procedimento é mais adequado para cada circunstância.
2. Qualificação do manejo peri-operatório, envolvendo doador e receptor, com sensível melhora no desempenho funcional precoce do órgão transplantado.
3. Implantação de rotinas de seguimento pós-operatório tardio, com reconhecimento mais precoce e tratamento mais efetivo das complicações, especialmente as relacionadas com infecção por citomegalovírus e rejeição crônica, que se manifesta sob a forma de bronquiolite obliterante.

Nesta revisão, nos restringiremos à discussão dos critérios de seleção dos melhores candidatos ao transplante, baseados em parâmetros clínicos e funcionais que estabelecem uma relação risco/benefício adequada a cada enfermidade específica.

INDICAÇÕES

Em princípio, qualquer paciente com doença pulmonar terminal, não-neoplásica, pode ser considerado para transplante. Os registros internacionais demonstram que enfisema, acompanhado ou não de deficiência de alfa-1 anti-tripsina, fibrose pulmonar idiopática, fibrose cística, hipertensão pulmonar primária ou secundária, representam as indicações mais frequentes, mas todas as grandes séries têm experiência com casos isolados de bronquiectasias, sarcoidose, silicose, linfangioliomiomatose, etc.

As indicações para o transplante de pulmão estão bem definidas em protocolos estabelecidos pela *American Thoracic Society* (ATS, 1998) e universalmente aceitos.

O CANDIDATO AO TRANSPLANTE DE PULMÃO

Todo o paciente de 65 anos ou menos de idade, portador de uma pneumopatia terminal não neoplásica, com condição ambulatorial preservada, sem outras co-morbidades, com perfil psicossocial adequado, e sem outras alternativas terapêuticas, seria considerado candidato potencial ao transplante.

O MOMENTO DA INCLUSÃO EM LISTA DE ESPERA

Esta é uma das questões mais importantes, porque envolve a perspectiva de que o pneumopata grave seja colocado em lista em um momento de

estabilidade clínica, que lhe permita esperar pelo melhor doador possível, aumentando com isso as chances de sucesso. Nas doenças obstrutivas, o VEF₁ abaixo de 20-25% tem sido utilizado como principal critério, mas em fibrose pulmonar, uma CVF < 60% coincide com o início da dispnéia e deve sinalizar para a inclusão em lista de espera.

Como as enfermidades transplantáveis têm um curso absolutamente previsível, não se justifica que o pneumologista moderno deixe de preparar o seu paciente para esta alternativa, muito menos que ela seja apresentada como a terapia do desespero.

Em geral, um somatório de critérios clínicos e funcionais determinam o momento mais adequado para o início do processo de avaliação que culminará com a eventual indicação do transplante (Quadro 1).

De todas as doenças transplantáveis, a hipertensão pulmonar é a que tem critérios menos seguros de expectativa de vida sem o transplante, porque muitos pacientes apresentam morte súbita por arritmias.

No Brasil não existem números confiáveis quanto aos percentuais de morte em lista de espera, mas nos EUA esse número chega a 30% (Smith, 1997).

CRITÉRIOS DE SELEÇÃO DO POTENCIAL RECEPTOR

Enquadra-se como potencial candidato o pneumopata com:

- Doença grave, extremamente limitante do ponto de vista funcional;

- Tratamento medicamentoso inefetivo ou indisponível;

- Expectativa de vida, sem o transplante, menor do que dois anos;

- Condição ambulatorial preservada ou recuperável pela reabilitação;

- Estado nutricional satisfatório (em geral, peso entre 80 e 120% do previsto para sua idade);

- Condição psicossocial adequada;

- Idade limite do receptor variável conforme o procedimento proposto:

- Menos de 55 anos para transplante coração-pulmão;

- Menos de 60 anos para transplante pulmonar bilateral;

- Menos de 65 anos para transplante pulmonar unilateral;

CONTRA-INDICAÇÕES AO TRANSPLANTE PULMONAR

Absolutas

- Instabilidade clínica grave;

- Infecção extra-pulmonar ativa;

- Disfunção de órgãos alvos, especialmente rim e fígado, que serão agredidos pelas drogas imunossupressoras;

- Neoplasia tratada a menos de dois anos;

- Infecção por HIV;

- Positividade para antígeno da hepatite B;

- Hepatite C com dano hepático comprovado anatomopatologicamente;

Quadro 1 - Critérios de seleção de receptor para Tx de pulmão

Pneumopatia Terminal	Critérios para o Tx de pulmão
Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica	VEF ₁ <25% do previsto (irreversível) PaCO ₂ ≥55 mmHg Paciente com hipertensão pulmonar ou rápida deterioração clínica
Fibrose Cística	VEF ₁ ≤30% Se VEF ₁ > 30%, piora clínica progressiva (hemoptise, hospitalizações freqüentes, deterioração funcional rápida) PaCO ₂ > 50 mmHg e PaO ₂ <55 mmHg em gasometria arterial de repouso Paciente feminina com rápida piora clínica (pacientes femininas têm pior prognóstico)
Fibrose Pulmonar Idiopática	Paciente sintomático com doença em progressão apesar de tratamento adequado Perda funcional progressiva, hipertensão pulmonar Capacidade vital <60% do previsto DLCO (corrigida) <50% do previsto

- Coronariopatia, intratável com angioplastia ou disfunção ventricular esquerda severa;
- Tabagismo ativo;
- Ausência de adequada estrutura social e familiar de apoio.

Relativas

A experiência tem demonstrado que certas condições clínicas aumentam o risco do transplante (ventilação mecânica e cirurgia torácica prévia), ou tendem a se agravar pelo tratamento medicamentoso indispensável pós-transplante (hipertensão, osteoporose, diabete mélico), e nesses casos a relação risco/benefício, precisa ser individualmente analisada.

- Analfabetismo, ainda que represente uma condição desfavorável para a autopreservação do paciente, pode ser compensada pela disponibilidade de um familiar que possa administrar os cuidados indispensáveis.

Altas doses de corticóide: O uso prévio de corticóide é muito freqüente entre os candidatos ao transplante de pulmão, e no início da experiência o seu uso foi proscrito no peri-operatório pela suspeita de interferência com a cicatrização brônquica.

Atualmente se sabe que uma dose de 0,2 a 0,3 mg/Kg de prednisona é tolerável no pré-operatório, sem interferir com risco cirúrgico (Park, 2001). Por outro lado, a necessidade de doses maiores do que 20 mg/dia não é freqüente, pelo menos a partir do momento em que se admite a falência do tratamento clínico e se cogita de transplante.

- Coronariopatia: muitos pacientes candidatos ao transplante apresentam doença coronariana relacionada com a idade, tabagismo ou outros fatores de risco.

No nosso protocolo todos os candidatos ao transplante com mais de 45 anos são submetidos a coronariografia, ainda que o rendimento seja baixo nos pacientes assintomáticos. Um estudo demonstrou através de coronariografia a presença de lesões graves em apenas dois de 46 pacientes assintomáticos (Thaik, 1995). Em função desses dados, alguns centros preferem selecionar os pacientes para a coronariografia usando a cintilografia miocárdica com estimulação. Nos pacientes com cintilografia normal, a coronariografia é dispensada.

Em todas as grandes séries há casos de colocação de stents coronarianos pré-transplante, e alguns relatos de revascularização miocárdica realizada

contemporaneamente com o transplante (Lee, 2002).

- Osteoporose sintomática ou assintomática pode se agravar com a manutenção da corticoterapia. Muitas vezes o retorno a uma atividade física normal pós-transplante escancara a péssima condição osteoarticular desses pacientes que eram assintomáticos enquanto sedentários. A densitometria óssea deve fazer parte da avaliação dos pacientes em uso crônico de corticóide, e o tratamento, ou a prevenção iniciados precocemente.

- Ventilação mecânica (VM): Existem muitos relatos na literatura de paciente exitosamente transplantados sob VM (Low 1992; Massard 1993; Flume 1994), mas a inevitável colonização bacteriana da via aérea, muitas vezes por flora resistente, tem sido responsabilizada pela maior mortalidade no grupo de pacientes transplantados sob ventilação mecânica.

Mais recentemente foi considerado importante que se faça a distinção entre os pacientes estáveis cronicamente dependentes do ventilador e os pacientes em ventilação mecânica por uma insuficiência ventilatória aguda. Na análise de 21 pacientes transplantados sob VM, ocorrem três mortes entre os cinco pacientes transplantados em condição instável, enquanto que nenhuma morte ocorreu entre os 16 pacientes estáveis transplantados sob VM crônica (Meyers, 2000).

Por outro lado o seguimento desses pacientes mostra que a expectativa de vida a longo prazo dos pacientes transplantados sob VM não é diferente da população geral.

- Infecção crônica: os pacientes com bronquiectasias, associada ou não à fibrose cística, em geral apresentam germes resistentes, em decorrência do uso continuado de antibióticos durante anos ou décadas. Em alguns centros a colonização por *B. cepacia* tem sido freqüente, enquanto que a colonização por fungos e micobactérias é mais rara (Aitken, 1993).

Um aspecto interessante é que apesar da identificação pré-operatória desses agentes na fibrose cística, os índices de infecção pós-operatória não são diferentes dos observados na população sem fibrose cística. (Flume, 1994)

Da mesma maneira o achado prévio de aspergillus, não aumenta o risco de aspergilose invasiva no pós-operatório. (Aris, 1997)

Em contraste com os outros microorganismos,

a presença pré-operatória de *B. cepacia* aumenta o risco de infecções pós-operatórias por esse bacilo, e alguns centros têm relatado em aceitar esses potenciais candidatos pela demonstração de que a expectativa de sobrevivência em um ano pós-transplante é significativamente menor nesse grupo quando comparado com pacientes que sendo igualmente portadores de fibrose cística, não são colonizados por *B. cepacia* (67% x 92%). (Chaparro, 2001)

- Cirurgia torácica prévia: procedimentos simples como drenagem de pneumotórax, biópsia a céu aberto, ou uma lobectomia não complicada, não aumentam o risco cirúrgico pós-transplante pulmonar, (Dusmet, 1996), mas operações mais complicadas como cirurgia cardíaca prévia, pleurodese ou pleurectomia, aumentam as dificuldades de retirada do órgão a ser transplantado e acrescem risco de sangramento, especialmente quando há necessidade de circulação extracorpórea, pela heparinização indispensável durante o procedimento. (Detterbeck, 1995)

Uma situação específica envolve a população com enfisema que foi submetida em um primeiro momento à cirurgia redutora do volume pulmonar (CRVP) e posteriormente foi encaminhada ao transplante. A experiência, ainda que limitada, sugere que a CRVP prévia não reduz a perspectiva de sucesso de ulterior transplante de pulmão. (Meyers, 2001)

- Estado nutricional: Os pacientes nos extremos de nutrição, os obesos e os mal nutridos, representam risco aumentado no pós-operatório. Usando-se como referência o índice de massa corporal (IMC) se demonstrou que ele tinha valor preditivo de mortalidade, e que os grupos de IMC < 17 kg/m² e IMC > 27 kg/m², tinham uma mortalidade maior nos primeiros 90 dias de pós-operatório. (Madil, 2001) A correção da desnutrição, especialmente em pacientes muito dispnéicos, com fibrose cística grave e IMC < 18 kg/m², pode ser particularmente difícil, (Snell, 1998), e em geral exigem uma terapia agressiva que começa com jejunostomia ou gastrostomia.

- Neoplasia prévia: o risco de recidiva de uma neoplasia previamente tratada sempre existe, e a sua progressão pode ser acelerada pela imunossupressão. Em um relato que descreve receptores renais que tiveram uma neoplasia tratada antes do transplante, 22% desenvolveram recidiva pós-transplante e 53% dessas recorrências ocorreram naqueles pacientes que tinham sido transplantados de rim nos dois

primeiros anos após o tratamento da neoplasia de base. (Penn, 1993)

Baseados nesses dados tem sido recomendado dois anos como tempo mínimo de intervalo entre o tratamento do câncer e a realização de um transplante, com exceção do carcinoma basocelular e carcinoma epidermóide de pele, que, uma vez tratados, não determinam necessidade de tempo de espera. Por outro lado, dados recentes sobre a recorrência de tumores pós-transplante, recomendam um período de observação de pelo menos cinco anos em tumores de rim com invasão extracapsular, carcinoma de mama em estágio 2 ou maior, câncer de cólon mais avançado do que Dukes A, e melanoma de nível III ou mais.

Por outro lado existem relatos de carcinomas brônquicos precoces (T1NoMo) insuspeitados, que foram incluídos na peça ressecada durante a extração do pulmão nativo para o transplante. (Svendsen, 1998) A evolução nesses casos tem sido favorável sem recidiva ou metástases.

E finalmente pacientes, em geral pediátricos, submetidos ao tratamento de leucemia aguda com quimioterapia e radioterapia, podem desenvolver complicações pulmonares que justifiquem a indicação de um transplante. A experiência neste grupo é pequena, mas os resultados são comparáveis aos da população geral. (Pechet, 2003)

Alossensibilização: um potencial receptor altamente sensibilizado é um problema grave. A geração de anticorpos aos antígenos dos leucócitos humanos (HLA) pode ser induzida por transfusões sanguíneas, gestação ou transplante prévio.

Os alo-anticorpos específicos são identificados in vitro por um teste que confronta os linfócitos do receptor com os linfócitos de pessoas da população geral (30 a 40 indivíduos) constituindo o que se chama "painel de células". Quando os anticorpos estão presentes há o risco de rejeição superaguda, se o fenótipo do doador inclui HLA reativo, e os pacientes com painéis altamente positivos podem ser desqualificados para o transplante.

Com um painel positivo para mais do que 5-10%, torna-se imperiosa a realização de prova cruzada (cross matching) cada vez que surge um potencial doador. Como esse exame demanda de 4-6 horas, essa situação representa um handicap negativo para o candidato a transplante de pulmão, e algumas vezes se opta por um outro receptor, com painel negativo, para não atrasar o processo de retirada

dos órgãos. Essa conduta se impõe quando o doador está hemodinamicamente instável e a protelação à espera da prova cruzada pode significar parada cardíaca com a perda do doador.

Duas estratégias têm sido utilizadas para reduzir a alorreatividade HLA em transplante de outros órgãos sólidos, (Glantz, 1993; Tyan, 1994) e pode ser utilizado para viabilizar o transplante de pulmão em receptores sensibilizados:

- Uso de imunoglobulina endovenosa
- Plasmaferese associada a ciclofosfamida.

TRANSPLANTE UNILATERAL X TRANSPLANTE BILATERAL

Existem duas situações pacíficas na seleção do procedimento: a fibrose pulmonar idiopática ou secundária, onde a eficácia do transplante unilateral está suficientemente testada, e a doença supurativa bilateral, onde a necessidade de transplante duplo é inquestionável.

Nas outras situações a escolha do procedimento carece de discussões e da análise de circunstâncias peculiares ao receptor.

A escassez de doadores tem estimulado o uso dos chamados doadores sub-ótimos ou marginais, e nesses casos a realização de transplante bilateral é providencial, propiciando mais parênquima pulmonar para suportar as exigências do pós-operatório.

O enfisema difuso tem sido tratado em muitos casos com transplante unilateral, mas a maior durabilidade do enxerto e o previsível melhor desempenho funcional do transplante duplo, tem estimulado sua indicação em pacientes mais jovens.

Por outro lado a presença de enfisema com bolhas grandes também torna recomendável o transplante duplo, evitando-se os riscos de hiperinsuflação do pulmão nativo no pós-operatório.

Na hipertensão pulmonar, a experiência inicial foi com transplante unilateral, que já demonstrou sua efetividade na reversão do cor-pulmonale e na boa qualidade de vida do transplantado, mas as complicações pós-operatórias decorrentes da extraordinária resistência ao fluxo no pulmão nativo que transfere praticamente toda a perfusão para o pulmão transplantado e acarreta dessaturação severa se ocorre qualquer disfunção no órgão recém transplantado, tem apontado para o transplante

duplo em hipertensão pulmonar.

Nas doenças supurativas, nenhuma discussão, o transplante bilateral é obrigatório, pois não seria possível deixar um foco de supuração grosseiro que fatalmente acarretaria na morte por sepse, em paciente que a partir do transplante será um imunodeprimido.

TRANSPLANTE CARDIO-PULMONAR

A substituição simultânea dos pulmões e do coração em bloco foi considerada, no início dos anos 80, a técnica mais adequada para tratar pneumopatias terminais, muitas vezes associadas a algum grau de disfunção cardíaca. Por outro lado, a técnica de biópsia miocárdica recém desenvolvida se apresentava como uma modalidade segura de reconhecimento precoce de rejeição do enxerto. A experiência, no entanto, demonstrou que se estava partindo de premissas falsas: as rejeições raramente eram sincrônicas, sendo muito mais freqüentes no pulmão do que no coração, e a morbimortalidade no transplante cardiopulmonar era maior do que a observada no transplante pulmonar isolado.

Estas observações, somadas à constatação de que as eventuais alterações cardíacas presentes no pré-transplante eram reversíveis a curto prazo, se somaram a escassez de doadores de órgãos, para mudar a orientação inicial. Não parecia coerente desperdiçar os escassos corações disponíveis em receptores nos quais a substituição do coração fosse desnecessária.

Atualmente o transplante cardiopulmonar tem sido reservado a uma diminuta população representada pelos portadores de síndrome de Eisenmenger incorrigível cirurgicamente, aos coronariopatas graves, e aos pacientes com miocardiopatia dilatada associados à hipertensão pulmonar severa. (Bando, 1994, Pasque, 1995)

TRANSPLANTE LOBAR

A experiência pioneira de Starnes (1994) buscou solucionar uma dificuldade importante, a de obter órgãos de tamanho adequado para receptores muito pequenos. Como o doador pediátrico é ainda mais raro, e havia uma demanda crescente de receptores em estado crítico, especialmente entre os portadores de fibrose cística, o transplante bilobar, a partir de doadores familiares, se apresentou como uma

proposta ousada e inteligente.

Com o decorrer do tempo, a experiência consagrou duas observações:

a) o transplante deve ser bilobar, pois um lobo só não oferece parênquima suficiente para suportar as exigências do pós-operatório e eventuais perdas funcionais relacionadas com complicações freqüentes, como injúria de reperfusão, rejeição aguda, infecção, etc.

b) os episódios de rejeição aguda são freqüentes porque os jovens têm um mecanismo imunológico muito ativo e podem ser assimétricos por se tratar de dois doadores diferentes. A rejeição crônica, entretanto, é rara e esta fundamental diferença se deve a similitude imunológica decorrente do parentesco entre receptor e doadores (pais, irmãos e tios têm sido os doadores preferenciais para este grupo).

A técnica proposta por Starnes (1997) utiliza os lobos inferiores, direito e esquerdo, removidos de doadores diferentes (pai e mãe, na maioria das vezes), para substituir, respectivamente, um e outro pulmão.

As semelhanças anatômicas do lobo inferior com o pulmão correspondente facilitam enormemente a técnica do transplante lobar.

A tolerância imunológica favorecida pelo parentesco, certamente tem participação expressiva nos resultados tardios: enquanto nos transplantes com doadores cadavéricos, a expectativa de sobrevida em 5 anos é de apenas 50%, com doadores vivos e aparentados, essa expectativa sobe para 75%. Estes dados favoráveis levaram o grupo de Starnes (2004) a considerar o transplante bi-lobar com doadores vivos, o transplante ideal para crianças e adolescentes.

A grande ameaça que paira sobre o programa de transplantes com doadores vivos é a morbimortalidade dos doadores. Ainda que não tenha sido relatado nenhum caso de morte em mais de 500 lobectomias realizadas para este fim, algumas complicações importantes tem sido descritas. (Battafarano, 2000)

AS INDICAÇÕES DO TRANSPLANTE POR ENFERMIDADES:

Enfisema pulmonar

O momento mais adequado da indicação do transplante em doenças obstrutivas é uma questão difícil e ainda submetida a algumas controvérsias.

A sobrevida no primeiro ano após o transplante pulmonar, segundo o Registro da International *Society of Heart and Lung Transplantation*, é de 74% para receptores com DPOC.

Por outro lado se sabe que a sobrevida em 3 anos de pacientes com enfisema difuso ou com deficiência de alfa-1 antitripsina varia de 60-70% com o VEF₁ entre 25 e 30%. (Anthonisen, 1989). Por esta razão, para que se indique o transplante pulmonar, a probabilidade do paciente estar vivo no ano seguinte sem o transplante, deverá ser menor que a probabilidade de estar vivo no primeiro ano após o transplante.

Um paciente com menos de 20% de VEF₁ significa uma expectativa de vida menor do que 18 meses. Outro parâmetro útil na avaliação de risco é o achado de hipercapnia: quando um paciente apresenta PaCO₂ > 51 mmHg, sua expectativa de vida em dois anos é de apenas 50%.

São os seguintes os critérios atualizados para inclusão de pacientes com DPOC em lista de espera:

- VEF₁ < 20% previsto, pós-broncodilatador;
- DLCO < 20% do previsto;
- Hipoxemia de repouso (PaO₂ < 55-60 mmHg);
- Hipercapnia (PaCO₂ > 50 mmHg);
- Hipertensão pulmonar secundária importante (PMAP > 35 mmHg ou PSist.AP > 45 mmHg);
- Declínio importante do VEF₁;
- Internações freqüentes, sugerindo perda de controle da doença;
- Preferência por pacientes dependentes de O₂;
- Mais recentemente, dispnéia > grau IV, a impossibilidade de cirurgia de redução de volume pulmonar, a presença de doença homogênea, a deficiência de alfa-1 antitripsina, e um índice de massa corporal (IMC) < 20, têm sido referido como elementos que devem apressar a inclusão em lista de espera por DPOC.

O transplante pode ser unilateral ou bilateral, e essa escolha precisa ser individualizada: o transplante unilateral é um procedimento mais simples, com menor morbidade e com um resultado funcional adequado (Patterson, 1991 e Low, 1992). Além disso, permite a utilização do segundo pulmão em outro receptor.

O transplante duplo é um procedimento mais demorado e complexo, mas assegura um ganho funcional maior e, sem dúvida, é a melhor alternativa em pacientes com componente bronquítico grave,

ou com enfisema bolhoso que acarretaria risco adicional de hiper-insuflação do pulmão nativo no pós-operatório.

No transplante unilateral a tendência óbvia é transplantar o pulmão mais comprometido. Esta seleção é feita pela cintilografia perfusional.

Quando a enfermidade é simétrica prefere-se transplantar o pulmão direito, por duas razões principais :

- o maior dos dois pulmões;
- se ocorrer hiper-insuflação do pulmão nativo é preferível que este pulmão esteja à esquerda, onde haverá maior facilidade de acomodação espacial pela descida mais fácil do hemi-diafragma esquerdo. A distensão do pulmão direito pode determinar redução do retorno venoso por compressão de cavidades cardíacas de baixa pressão (Figura 1).

A tendência moderna é que, sempre que possível, se faça transplante bilateral, especialmente em pacientes com menos de 50 anos, considerando-se o resultado funcional previsivelmente melhor no transplante duplo e uma sobrevida levemente superior em 3 (72% x 60%) e em 5 anos (68% x 43%) (Meyer, 2001). Quando foi analisada separadamente a sobrevida em 3 anos da população com mais de 60 anos essa tendência se inverteu: o transplante unilateral apresentou melhores índices do que o bilateral (54% x 45%), o que se explica pela maior morbi-mortalidade do transplante bilateral na população mais idosa. Nesse estudo, que revisou retrospectivamente 2000 casos transplantados por enfisema, não havia um número significativo de pacientes com mais de 60

anos, para determinar se essa vantagem persistia aos cinco anos. (Meyer, 2001)

Na nossa experiência, apenas 1/3 dos doadores tem ambos os pulmões aproveitáveis e em função disso temos buscado uma solução alternativa: no transplante unilateral por enfisema, utilizamos preferentemente doadores maiores do que o receptor de tal maneira que o pulmão transplantado, na medida do possível, preencha a caixa torácica distendida pelo enfisema. Os resultados funcionais têm sido superiores aos que observávamos quando o pulmão transplantado provinha de um doador de tamanho semelhante ao do receptor, e com isso tínhamos um pulmão muito menor do que a caixa torácica, o que determinava desvio homolateral do mediastino, e facilitava a hiper-expansão do pulmão nativo.

Fibrose cística

Igualmente na fibrose cística, os parâmetros funcionais tem sido usados para prever a sobrevida sem o transplante. Segundo uma publicação do grupo de Toronto, menos de 40% dos pacientes com $VEF_1 < 20\%$ do previsto, sobrevivem por dois anos, e esse índice sobe para 55% quando o VEF_1 se situa entre 20-30%. (Kerem, 1992)

Hipoxemia ($PaO_2 < 55$ mmHg) e hipercapnia ($PaCO_2 < 50$ mmHg) também se acompanham de alta mortalidade em dois anos.

Com a intenção de determinar quais pacientes têm benefício com o transplante, em termos de mortalidade, um gigantesco estudo retrospectivo da *Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry* (CFFPR)

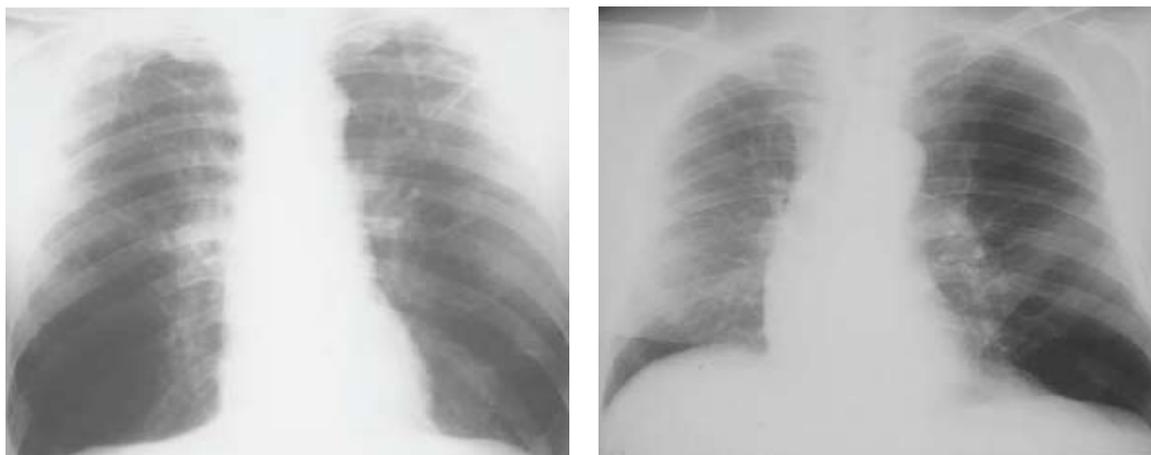


Figura 1 - Masculino, 58 anos, portador de enfisema grave (VEF_1 14%) submetido a transplante unilateral direito (a); Controle radiológico dois anos depois (b)

(Liou, 2001) foi realizado, utilizando dois coortes com mais de 5800 pacientes cada, para criar e validar um modelo preditivo de sobrevida.

Vários elementos foram considerados preditivos de risco e devem ser utilizados como fatores determinantes de inclusão em lista de espera:

- Idade mais avançada;
- VEF₁ mais baixo (como porcentagem do previsto);
- Sexo feminino;
- Baixo peso corporal;
- Insuficiência pancreática;
- Diabetes mélico;
- Infecção por *Staphylococcus aureus*;
- Infecção por *Burkholderia cepacia*;
- Exacerbações pulmonares freqüentes.

Por causa do risco de sepse os dois pulmões devem ser removidos, a ainda que o transplante cardiopulmonar tenha sido proposto por alguns centros, o transplante bilateral é considerado o procedimento padrão em fibrose cística. (Shennib, 1992 e Mendeloff, 1998). Relatos esporádicos tem descrito resultados satisfatórios em transplante conjugado pulmões-fígado, em pacientes císticos com cirrose associada. (Couetil, 1995)

Em pacientes pediátricos e adolescentes, onde a obtenção de doadores de tamanho compatível é menos provável, tem sido empregado o transplante bilobar com doadores vivos, com resultados promissores. (Starnes, 1999). Alguns serviços rejeitam pacientes com *B. cepacia*, enquanto que outros consideram que os riscos, inequivocadamente maiores, não justificam a exclusão. A presença de *Aspergillus* no receptor também é uma questão controversa, mas a maioria dos centros não considera este tipo de colonização como fator de risco significativo.

Há consenso de que a preparação pré-operatória é fundamental, e neste sentido é crítica a reabilitação muscular e, muito especialmente, a nutricional, mesmo que para isso se empreguem técnicas invasivas como gastrostomia e jejunostomia.

Também é importante o controle prévio da infecção da via aérea superior, e muitas vezes a realização de sinusostomias amplas é indispensável no tratamento efetivo da sinusite. Cabe considerar o risco inerente à anestesia geral indispensável neste tipo de procedimento.

Fibrose pulmonar idiopática

Ainda que o tratamento adequado da fibrose pulmonar idiopática com agentes citotóxicos e

antifibróticos, possa estabilizar ou retardar o curso da doença, a sobrevida média a partir do diagnóstico oscila em torno de 6,5 anos, com indicação de transplante na maioria dos casos, a menos que existam co-morbidades impeditivas.

São considerados indicadores de mau prognóstico a pneumonite intersticial usual (comparada com a pneumonite descamativa ou a pneumonite intersticial não inespecífica), achados histológicos de mais fibrose e menos celularidade, sexo masculino, perda funcional progressiva e falta de resposta ao tratamento clínico.

Como regra, os encaminhamentos para o transplante têm sido tardios, e os índices de morte em lista de espera têm sido mais altos neste do que em qualquer outro grupo de pacientes. (Thabut, 2003)

Como é impossível prever a ritmo da doença em um determinado paciente, a tendência moderna é que ele comece a ser acompanhado pelo grupo de transplante a partir do diagnóstico (Steinman, 2001), e que a falta de resposta ao tratamento medicamentoso, a dessaturação induzida por exercício, a hipoxemia em repouso, a queda continuada na capacidade vital, e a perda de peso, sejam considerados indicativos de pronta inclusão em lista de espera.

A maioria dos pacientes tem sido encaminhada com necessidades crescentes de oxigênio e com indícios de hipertensão pulmonar, que são achados tardios no curso da doença e sinalizam para uma sobrevida incompatível com o tempo médio de espera por um doador. É injustificável que portadores de uma doença com história natural medida em anos, sejam encaminhados para o transplante com expectativa de vida de poucas semanas.

O transplante unilateral tem sido o procedimento de eleição na fibrose pulmonar, porque com a baixa complacência e a elevada resistência ao fluxo no pulmão nativo, tanto a ventilação quanto a perfusão se fará preferentemente no pulmão transplantando não ocorrendo nenhum tipo de shunt, e os resultados funcionais são satisfatórios. (Meyers, 2000). (Figura 2).

Quando, no entanto, surgem bolhas, cistos ou bronquiectasias na fase final de fibrose pulmonar, predispondo à infecções, o transplante duplo pode ser necessário.

Hipertensão pulmonar primária e síndrome de Eisenmenger

Num primeiro momento, o transplante cardio-

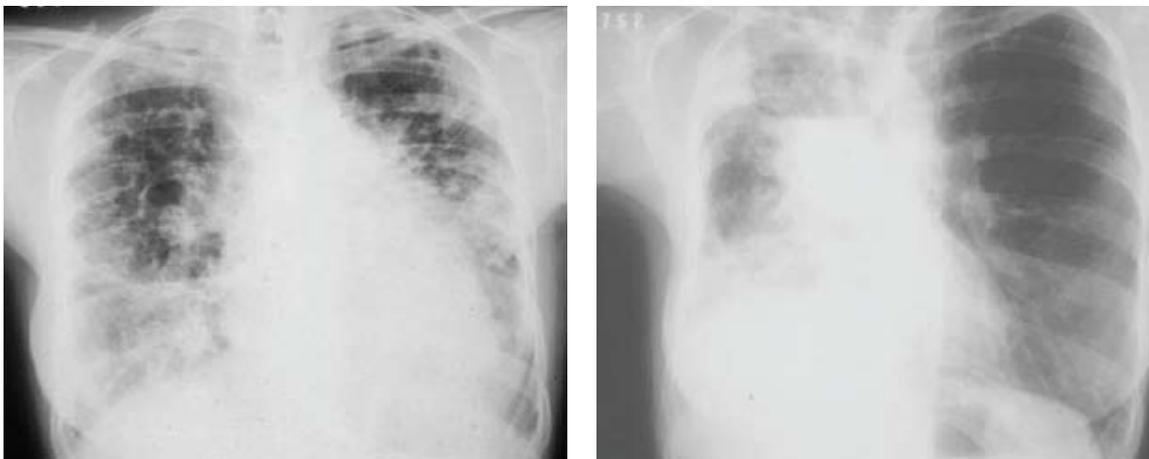


Figura 2 - Feminino, 42 anos, fibrose severa (CVF 35%), com hipertensão pulmonar (PSAP 99 mmHG), submetida a transplante unilateral esquerdo (a) – Controle 4 anos depois com preservação funcional do órgão e marcada progressão da doença no pulmão nativo (b).

pulmonar e, posteriormente, o transplante pulmonar, simples ou duplo, foram colocados como as únicas alternativas para os casos de hipertensão pulmonar severa. Estas estratégias foram subseqüentemente desbancadas pela terapia vasodilatadora, principalmente depois do surgimento de drogas novas e efetivas.

Desde há algum tempo se documentou que o uso de anticoagulantes aumentava a expectativa de vida dos pacientes (Fuster, 1992) e que cerca de 1/3 deles respondiam ao uso de bloqueadores de cálcio, com muito melhor expectativa de vida entre os respondedores a esta terapia. (Rich, 1992). Apesar das dificuldades de administração se demonstrou que o uso de infusão contínua de prostaciclina ou PG12 produz melhora sintomática e hemodinâmica e prolonga a sobrevida (Barst, 1996). Quando foi comparada a terapia vasodilatadora com o transplante, se verificou que os resultados eram superponíveis nos dois grupos em três anos.

O avanço seguinte foi o surgimento de drogas igualmente eficazes e de administração mais fácil, entre elas epoprostenol, sildenafil, bosentan, sitaxsentan, ambrisentan e iloprost inalável. Uma publicação recente (Badesch, 2004) propõe o uso, baseado em evidências, de cada uma dessas drogas, em um fluxograma em que cada passo seguinte depende da resposta terapêutica apresentada.

De qualquer maneira, em relação ao final dos

anos 80, é indiscutível a mudança de estratégia, com a passagem do transplante à condição de terapia adjuvante, reservada aqueles casos em que não houve resposta clínica e/ou hemodinâmica ao uso de vasodilatadores.

Como a resposta clínica não é previsível nem constante, se buscou uma correlação entre o risco de morte e os índices hemodinâmicos e a classe funcional da New York Heart Association, para não perder a perspectiva de transplante.

Com esses elementos, foi criada uma equação baseada no perfil hemodinâmico para determinar a probabilidade de sobrevida nos não respondedores. Assim é que para um paciente com pressão média na artéria pulmonar = 61 mmHg; pressão de átrio direito = 10 mmHg; índice cardíaco = 2.35 L/min/m² a probabilidade de sobrevida actuarial estimada em um, dois e três anos é de 70%, 57% e 47%, respectivamente. (Nootens, 1994)

A presença de hiperbilirrubinemia é considerada de mau prognóstico porque significa hipertensão porta e cirrose cardíaca, e quando persiste apesar da melhora dos parâmetros hemodinâmicos, representa uma perspectiva sombria para o transplante. (Kramer 1991).

A septostomia atrial com balão é considerada uma ponte para o transplante em casos selecionados que não responderam à terapia medicamentosa. (Kerstein, 1998)

Diferentemente da HPP, os portadores de síndrome

de Eisenmenger têm uma história natural mais benigna, mesmo quando os parâmetros hemodinâmicos são semelhantes aos dos pacientes com HPP (Hopkins, 1995), o que certamente explica os benefícios, ainda que transitórios, da septostomia atrial.

A persistência em Classe III ou IV da NYHA, pressão média na artéria pulmonar acima de 65 mmHg, pressão de átrio D > 10 mmHg, Sat. venosa > 61%, débito cardíaco abaixo de 2,5 L/min/m² e síncope freqüentes ilustram a gravidade do quadro e apontam para a necessidade de transplante.

O transplante pode ser unilateral ou bilateral e um relato que descreve a experiência com 58 pacientes tratados em uma única instituição, não mostrou diferenças quanto o tempo de intubação, internação em terapia intensiva ou sobrevida em um e quatro anos, nos dois tipos de transplante (Gammie, 1998).

Admitindo-se que o transplante pulmonar unilateral conduz a resultados funcionais satisfatórios, não se pode negar que o pós-operatório é mais tormentoso face a enorme resistência ao fluxo no pulmão nativo que determina uma transferência quase completa da perfusão para o pulmão transplantado, e provoca sérios distúrbios da relação ventilação-perfusão se ocorrer qualquer complicação precoce no enxerto. Em razão disso a maioria dos centros tem preferido o transplante bilateral em hipertensão pulmonar. (Figura 3)

Em todos os casos o uso de circulação extracorpórea é mandatório.

Indicações menos frequentes

Linfangioliomiomatose (LAM): é uma proliferação de células musculares lisas no pulmão acompanhada de degeneração cística, que acomete mulheres em idade fértil, e pessoas de qualquer sexo que apresentem esclerose tuberosa.

Dificuldades diagnósticas:

- Muitas vezes tratada como asma ou DPOC;
- História de pneumotórax recorrente deve alertar para o diagnóstico de LAM;
- Imagem da TC de alta resolução é altamente sugestiva.

Pistas para o Diagnóstico:

- Mulher jovem com doença pulmonar intersticial, associada a algum grau de hiper-insuflação pulmonar, pneumotórax ou quilotórax (eventualmente quilopericárdio).

- Manifestações extra-pulmonares da doença (angiomiolipoma renal, ascite quilosa, etc).

Progressão da doença:

O ritmo de progressão é variável, com uma perda média anual de 150 ml de VEF₁;

- Em uma série americana de 32 pacientes, 78% estavam vivos depois de 8,5 anos do diagnóstico. (Taylor, 1990)

- Estudo com 46 pacientes do Japão e Coreia mostra que apenas 38% estavam vivos depois de 8,5 anos (Kitaichi, 1995).

Alternativas Terapêuticas:

- Tratamento clínico com hormônios: o uso de progesterona não parecer retardar a progressão da



Figura 3 – Masculino, 56 anos, HPP severa com PSAP de 124 mmHg, com dilatação cardíaca (A) submetido a transplante bilateral com normalização da PAP e remodelação cardíaca depois de 3 meses.

doença (Taveira da Silva, 2004)

- Ooforectomia, cogitável em pacientes jovens, com resultados inconstantes.

- Transplante de pulmão em formas avançadas ($VEF_1 < 25-30\%$), quando começam as limitações funcionais significativas. Unilateral ou Bilateral?

Transplante Unilateral: função pulmonar adequada, tecnicamente mais simples. Mais fácil obtenção de doador. Menor reserva funcional se ocorrer BO.

Transplante Bilateral: tecnicamente mais complexo. Apenas 1/3 dos doadores de pulmão são doadores dos dois pulmões. Sobrevida mais longa e melhor qualidade de vida. Em uma série grande, de 37 pacientes transplantados, em 27 o transplante foi unilateral. (Boehler, 2004). O transplante deve ser bilateral quando há história de broncorrêia.

Existe o risco, baixo mas não desprezível, de recidiva da doença no pulmão transplantado (Bittmann, 1997), e uma publicação recente, demonstrou que a mesma mutação genética identificada na paciente com LAM, foi encontrada depois no órgão transplantado quando ocorreu a recidiva. Estes dados revelam que as células benignas da LAM podem migrar para o órgão transplantado determinando recorrência da doença. (Karbowniczek, 2003)

Sarcoidose: É uma doença sistêmica, com o desenvolvimento de granulomas sem necrose nos órgãos afetados. O envolvimento pulmonar é freqüente, casos fatais são raros, mas em 75% destes, a morte decorre de insuficiência respiratória.

Em muitos casos a doença involui sem tratamento, mas quando necessário, o uso de corticóide representa a terapia mais importante, responsável pela estabilização ou regressão na maioria dos casos. Um pequeno percentual apresenta progressão apesar do tratamento e pode caracterizar uma indicação de transplante na fase avançada da doença.

Numa série de 43 pacientes listados para transplante de pulmão na Universidade da Pensilvania, 23 (55%) morreram enquanto aguardavam o transplante, e a $PMAP > 35$ mmHg, foi considerado o elemento de maior valor preditivo de risco. (Arcasoy, 2001)

Um grande estudo que acompanhou 405 pacientes listados para transplante de pulmão por sarcoidose, nos EUA, entre 1995 e 2000, documentou a ocorrência de 111 mortes em lista de espera (27,4%). Neste grupo de mau prognóstico, a raça negra, a dependência de altas doses de oxigênio e

a presença de hipertensão pulmonar ($PMAP = 31.7 \pm 11.5$ mmHg, nos sobreviventes, comparado com 41.4 ± 14.4 mmHg nos não-sobreviventes, $p < 0.01$) representaram os elementos de maior valor preditivo de risco de morte em lista de espera. (Shorr, 2003)

O transplante, à semelhança de outros casos de fibrose pulmonar avançada, pode ser unilateral, a menos que a presença de bolhas ou cistos infectados, ou eventualmente bronquiectasias, tornem obrigatório o transplante duplo. A sarcoidose é aparentemente a doença com maior potencial de recidiva no pulmão transplantado.

Silicose: É uma pneumopatia grave, com tendência a ser progressiva, resultante da inalação de cristais de sílica.

Apesar de ser uma doença evitável, continua sendo uma tragédia para muitos trabalhadores pobres de países subdesenvolvidos.

Existem muitas evidências de que a reação inflamatória pulmonar, que finalmente resulta em severa restrição, continua depois que a exposição à sílica foi interrompida, o que se explica pela persistência da substância nos alvéolos (Soutar, 1986).

O diagnóstico, em geral, tem sido feito, na fase avançada da doença, quando já estão presentes os indícios de insuficiência respiratória, que a espirometria revela tratar-se de uma forma mista, obstrutiva e restritiva. (Cohen, 2002)

Quando o transplante é cogitado, usualmente os pacientes apresentam sinais de destruição pulmonar com os grosseiros conglomerados fibro-atelectásicos nos lobos superiores, destruição dos lobos inferiores por enfisema, e calcificações parenquimatosas e ganglionares, típicas da silicose. Também está descrita a ocorrência de esclerodermia como complicação da exposição à sílica.

Não há na literatura relato específico de transplante em silicose, ainda que alguns centros europeus tenham alguma experiência. A nossa experiência pessoal é pequena (apenas 4% ou 8/207 transplantes realizados em 15 anos). Todos os nossos casos foram submetidos a transplante unilateral, com seis sobrevidas a longo prazo.

Por ocasião do transplante todos os nossos pacientes tinham menos de 35 anos, estavam em uso contínuo de O_2 , e apresentavam algum grau de hipertensão pulmonar, o que tornou a circulação extra-corpórea trans-operatória, necessária em 7/8 transplantes. A circulação extra-corpórea, como se sabe,

exige anticoagulação, o que implica em sangramento aumentado, especialmente considerando-se o quanto é cruenta a pneumonectomia do receptor, realizada invariavelmente pelo plano extra-pleural, em decorrência do extraordinário espessamento pleural que caracteriza o pulmão silicótico em fase avançada.

O pós-operatório precoce desses pacientes se assemelha ao dos portadores de hipertensão pulmonar, com desvio sub-total da perfusão para o pulmão transplantado, e tendência à dessaturação severa se ocorrer alguma disfunção precoce do enxerto.

O pós-operatório tardio também apresenta uma peculiaridade: a reconhecida associação entre silicose e tuberculose aumenta o risco dessa infecção, especialmente pela necessidade de imunossupressão. Três dos nossos seis transplantados com sobrevida longa apresentaram tuberculose, o que representa uma complicação importante, pela interação desfavorável entre os tuberculostáticos e os imunossupressores, mormente a ciclosporina.

Câncer de pulmão: Neoplasia tem sido referida como contra-indicação ao transplante em geral, mas o carcinoma bronquíolo-alveolar, uma apresentação pouco freqüente do câncer de pulmão, com tendência a manter-se restrito ao órgão de origem, tem muitas vezes merecido a cogitação de um transplante bilateral.

Em um relato de nove pacientes, se descreve quatro sobrevidas de mais de cinco anos, e em dois casos a recidiva pulmonar do tumor era localizada e pode ser tratada com lobectomia e pneumonectomia. (Zorn, 2003)

Já existem alguns relatos na literatura de transplante em pacientes com tumores precoces (Estágio I-A) e má reserva funcional, com resultados animadores (dePerrot, 2004)

Também foi relatada recentemente a experiência com transplante bilateral em portadores de metástases pulmonares múltiplas de tumores de baixo grau, como por exemplo, formas menos agressivas de liomiossarcomas. (Shargall, 2004)

Além do rigoroso estadiamento inicial é indispensável que esses pacientes sejam re-estadiados enquanto esperam pelo transplante. (Waddell, 2005)

É fundamental na seleção dos pacientes, que se exclua os portadores de envolvimento mediastinal, e para isso tem sido recomendada a mediastinoscopia com patologia de congelação por ocasião do transplante.

Re-Transplante: Complicações pós-operatórias relacionadas com disfunção precoce do enxerto ou com deiscência da anastomose brônquica, intratáveis conservadoramente, caracterizam indicações dramáticas de re-transplante, e como era de se esperar, encontram como principal obstáculo a indisponibilidade de um novo doador, com a brevidade exigida. Em todas as séries, neste grupo de pacientes, o re-transplante se acompanha de elevada mortalidade.

Com maior freqüência se pondera a indicação do re-transplante nos pacientes com perda tardia do enxerto, em geral associada à bronquiolite obliterante, uma complicação de etiologia multifatorial, mas em geral associada à rejeição crônica, e que representa a causa de morte mais freqüente na evolução tardia dos transplantados de pulmão.

Uma série de 72 pacientes, portadores de bronquiolite obliterante e re-transplantados em vários centros, foram revisados por Novick (1995). Trinta e nove por cento deles continuavam vivos depois de dois anos, com boa condição funcional.

A preservação da condição ambulatorial e a estabilidade clínica são consideradas fundamentais para a indicação de re-transplante. O re-transplante pode ser unilateral ou bilateral, independente de que transplante tenha sido feito originalmente, sempre considerando imperiosa a necessidade de remoção de um órgão colonizado por germes multi-resistentes ou portador de bronquiectasias que predisponham à infecção no pós-operatório.

Uma consideração sempre levantada é a questão ética do quanto é razoável utilizar um órgão tão escasso em um transplante com menor perspectiva de sucesso, e em receptor que já teve a sua chance de ser transplantado, preterindo-se com isso a um outro receptor, igualmente necessitado e com mais probabilidade de êxito.

A esta questão, que assim colocada, parece de simples resposta, se contrapõe uma relação afetiva de inigualável densidade que caracteriza o vínculo de um paciente transplantado com o grupo médico que compartilhou com ele todas etapas, desde a expectativa pelo primeiro transplante, passando pela euforia de respirar outra vez, até a trágica constatação de que o desespero da insuficiência respiratória está de volta e alguma coisa precisa ser feita. Desistir de um paciente nessa circunstância, envolve um extraordinário sofrimento, médico e pessoal.

ENCAMINHAMENTO DE UM POTENCIAL CANDIDATO AO TRANSPLANTE DE PULMÃO

Parece muito razoável que os pacientes candidatos potenciais ao transplante sejam submetidos a uma avaliação preliminar no seu sítio de origem, antes do encaminhamento ao centro de transplante, evitando-se com isso deslocamentos sofridos e onerosos que podem resultar em frustração de esperança, se houver alguma contra-indicação ao anunciado transplante.

Os seguintes exames são fundamentais na triagem dos potenciais candidatos:

- Rx atualizado de tórax;
- Tomografia computadorizada (TC) de alta resolução do tórax;
- TC de seios da face (especialmente importante em doenças supurativas);
- Provas de função pulmonar;
- Avaliação funcional com teste de esforço, como por ex., o teste dos seis minutos;
- ECG e Ecocardiograma, com estimativa de pressão na arteria pulmonar;
- Cintilografia miocárdica, com estimulação, em pacientes com fatores de risco para coronariopatia;
- Cintilografia pulmonar perfusional;
- Coronariografia em pacientes com mais de 45 anos;
- Ecografia abdominal total;
- Densitometria óssea em pacientes com mais de 40 anos;
- Sorologias para hepatites;
- Sorologia para HIV;
- Tipagem sanguínea;
- Depuração de creatinina endógena (24hs);
- Provas de função hepática.

Estes exames devem ser enviados ao centro de transplantes para análise e agendamento da primeira consulta desse provável candidato ao transplante de pulmão.

REFERÊNCIAS

1. Aitken ML, Burke W, McDonald G et al. Nontuberculous mycobacterial disease in adult cystic fibrosis patients. *Chest*. 1993;103:1096.
2. Aris RM, Gilligan PH, Neuringer IP et al. The effects of panresistant bacteria in cystic fibrosis patients on lung transplant outcome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997; 155:1699.
3. ATS guidelines: International guidelines for the selection of lung transplant candidates. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158:33.
4. Badesch DB, Abman SH, Ahearn GS, Barst RJ, McCrory DC, Simonneau G, McLaughlin VV: Medical therapy for pulmonary hypertension – ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2004;126:35S-62S.
5. Bando K, Armitage JM, Paradis IL et al. Indications for and results of single, bilateral, and heart-lung transplantation for pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1994;108:1056.
6. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1996;334:296.
7. Battafarano RJ, Anderson RC, Meyers BF, Guthrie TJ, Schuller D, Cooper JD: Perioperative complications after living donor lobectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2000;120:909-915.
8. Bittmann I. Lymphangioleiomyomatosis: recurrence after single lung transplantation. *Hum Pathol*. 1997;28: 1420-3.
9. Chaparro C, Maurer J, Gutierrez C et al. Infection with *Burkholderia cepacia* in cystic fibrosis: outcome following lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163:43.
10. Cohen, R. Update on respiratory disease from coal mine and silica dust. *Clin Chest Med*. 2002;23:811-26
11. Couetil JPA, Houssin DP, Soubrane O et al. Combined lung and liver transplantation in patients with cystic fibrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995;110:1415.
12. de Perrot M, Chermenko S, Waddell T, Shargall Y, Pierre AE, Hutcheon M, Keshayee S: Role of lung transplantation in the treatment of bronchogenic carcinoma for patients with end-stage pulmonary disease. *J Clin Oncol* 2004; 22:351-6.
13. Dettterbeck FC, Egan TM, Mill MR. Lung transplantation after previous thoracic surgical procedures. *Ann Thorac Surg*. 1995;60:139.
14. Dusmet M, Winton TL, Kesten S, Maurer J. Previous intrapleural procedures do not adversely affect lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 1996;15:249.
15. Flume PA, Egan TM, Westerman JH et al. Lung transplantation for mechanically ventilated patients. *J Heart Lung Transplant*. 1994;13:15.
16. Flume PA, Egan TM, Paradowski LJ, et al. Infectious complications of lung transplantation. Impact of cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149:1601.
17. Fuster V, Steele PM, Edwards WD et al.: Primary pulmonary hypertension: Natural history and the importance of thrombosis. *Circulation*. 1984;70:580.
18. Gammie JS, Keenan RJ, Pham SM, et al. Single- versus double-lung transplantation for pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1998;115:397.
19. Glotz D, Haymann JP, Sansonetti N, et al. Suppression of HLA-specific alloantibodies by high-dose intravenous immunoglobulins (IVIg). *Transplantation*. 1993;56:335.
20. Hopkins WE, Ochoa LL, Richardson GW, Trulock EP. Comparison of hemodynamics and survival of adults with severe primary pulmonary hypertension or Eisenmenger syndrome. *J Heart Lung Transplant*. 1996;15:100.

21. Karbowniczek M, Astrinidis AR, Balsara B. Recurrent Lymphangiomyomatosis after Transplantation Genetic Analyses Reveal a Metastatic Mechanism. *Ame J Respir Crit Care Med.* 2003;167:976-982.
22. Kitaichi, M, Nishimura K, Itoh H, et al. Pulmonary lymphangioliomyomatosis: a report of 46 patients including a clinicopathologic study of prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151:527-533.
23. Kerem, E, Reisman, J, Corey, M, et al. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 1992;326:1187.
24. Kerstein D, Levy PS, Hsu DT, et al. Blade balloon atrial septostomy in patients with severe primary pulmonary hypertension. *Circulation.* 1995;91:2028.
25. Kramer MR, Marshall SE, Tiroke A, et al. Clinical significance of hyperbilirubinemia in patients with pulmonary hypertension undergoing heart-lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 1991;10:317.
26. Lee R, Meyers BF, Sundt TM, et al. Concomitant coronary artery revascularization to allow successful lung transplantation in selected patients with coronary artery disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;124:1250.
27. Low DE, Trulock EP, Kaiser LR, et al. Lung transplantation of ventilator-dependent patients. *Chest.* 1992;101:8.
28. Low DE, Trulock EP, Kaiser LR, et al. Morbidity, mortality, and early results of single versus bilateral lung transplantation for emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1992;103:1119.
29. Liou, TG, Adler, FR, Fitzsimmons, SC, Cahill, BC. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. *Am J Epidemiol* 2001;153:345.
30. Massard, G, Shennib, H, Metras, D, et al. Double-lung transplantation in mechanically ventilated patients with cystic fibrosis. *Ann Thorac Surg.* 1993;55:1087.
31. Madill J, Gutierrez C, Grossman J, et al. Nutritional assessment of the lung transplant patient: body mass index as a predictor of 90-day mortality following transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2001;20:288.
32. Mendeloff EN, Huddleston CB, Mallory GB, et al. Pediatric and adult lung transplantation for cystic fibrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;115:404.
33. Meyers BF, Lynch JP, Battafarano RJ, et al. Lung transplantation is warranted for stable, ventilator-dependent recipients *Ann Thorac Surg.* 2000;70:1675.
34. Meyers BF, Lynch JP, Trulock EP, et al. Single versus bilateral lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis: A ten-year institutional experience. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000;120:99.
35. Meyers Yusen RD, Guthrie TJ, et al. Outcome of bilateral lung volume reduction in patients with emphysema potentially eligible for lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;122:10BF.
36. Meyer DM, Bennett LE, Novick RJ, Hosenpud JD. Single vs bilateral, sequential lung transplantation for end-stage emphysema: influence of recipient age on survival and secondary end-points. *J Heart Lung Transplant.* 2001; 20:935.
37. Nootens M, Freels S, Kaufman E, et al. Timing of single lung transplantation for primary pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant.* 1994;13:276.
38. Park SJ, Nguyen DQ, Savik K, et al. Pre-transplant corticosteroid use and outcome in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2001;20:304.
39. Pasque MK, Trulock EP, Cooper JD, et al. Single lung transplantation for pulmonary hypertension: Single institution experience in 34 patients. *Circulation.* 1995; 92:2252.
40. Patterson GA, Maurer JR, Williams TJ, et al. Comparison of outcomes of double and single lung transplantation for obstructive lung disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1991; 101:623.
41. Pechet TV, de le Morena M, Mendeloff EN, et al. Lung transplantation in children following treatment for malignancy. *J Heart Lung Transplant.* 2003;22:154.
42. Penn I. The effect of immunosuppression on pre-existing cancers. *Transplantation.* 1993;55:742.
43. Rich S, Kaufman E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 1992; 327:76.
44. Shargall Y, Plakade S, Chamberlain D, Pierre A, Waddell T, Hutcheon M, Keshayee S. Bilateral lung transplantation for metastatic leiomyosarcoma. *J Heart Lung Transplant.* 2004;23:912-5.
45. Shennib H, Adoumie R, Noirclerc M. Current status of lung transplantation for cystic fibrosis. *Arch Intern Med* 1992; 152:1585.
46. Shorr AF, Davies DB, Nathan SD: Predicting Mortality in Patients With Sarcoidosis Awaiting Lung Transplantation-, *Chest.* 2003;124:922-8.
47. Smith CM. Patient selection, evaluation, and preoperative management for lung transplant candidates. *Clin Chest Med.* 1997;18:183-97.
48. Snell GI, Bennetts K, Bartolo J, et al. Body mass index as a predictor of survival in adults with cystic fibrosis referred for lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 1998; 17:1097
49. Snell GI, Richardson M, Griffiths AP, et al. Coronary artery disease in potential lung transplant recipients >50 years old: The role of coronary intervention. *Chest.* 1999;116:874.
50. Starnes VA, Barr ML, Cohen RG. Lobar transplantation. Indications, technique, and outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994;108:403-410.
51. Starnes VA, Barr ML, Cohen RG, Hagen JA, Wells WJ, Horn MV. Living-donor lobar lung transplantation experience: intermediate results. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;112: 1284-1290.
52. Starnes VA, Barr ML, Schenkel FA, Horn MV, Cohen RG, Hagen JA. Experience with living-donor lobar transplantation for indications other than cystic fibrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1997;114:917-921.
53. Starnes VA, Woo MS, MacLaughlin EF, Horn MV, Wong PC, Rowland JM. Comparison of outcomes between living donor and cadaveric lung transplantation in children. *Ann Thorac Surg.* 1999;68:2279-2283.
54. Starnes VA, Bowdish ME, Woo MS, Barbers RG, Schenkel FA, Horn MV. A decade of living lobar lung transplantation: recipient outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;127: pp 114-122.
55. Steinman TI, Becker BN, Frost AE, et al. Guidelines for the referral and management of patients eligible for solid organ transplantation. *Transplantation.* 2001;71:1189.
56. Soutar CA, Hurley JF. Relation between dust exposure and lung function in miners and ex-miners. *Br J Ind Med* 1986;43:307-20.
57. Soutar CA, Hurley JF. Relation between dust exposure

- and lung function in miners and ex-miners. *Br J Ind Med.* 1986;43:307-20.
58. Svendsen CA, Bengtson, RB, Park, SJ, Shumway, SJ. Stage I adenocarcinoma presenting in the pneumonectomy specimen at the time of single lung transplantation. *Transplantation.* 1998;66:1108.
59. Taveira-DaSilva AM: Decline in lung function in patients with lymphangioleiomyomatosis treated with or without progesterone. *Chest.* 2004;126:1867-74.
60. Taylor JR, Ryu J, Colby TV, et al. Lymphangioleiomyomatosis: clinical course in 32 patients. *N Engl J Med.* 1990; 323:1254-1260.
61. Thabut G, Mal H, Castier Y, et al. Survival benefit of lung transplantation for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;126:469.
62. Thaik CM, Semigran MJ, Ginns L, et al. Evaluation of ischemic heart disease in potential lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 1995;14:257.
63. Tyan DB, Li VA, Czer L, et al. Intravenous immunoglobulin suppression of HLA alloantibody in highly sensitized transplant candidates and transplantation with a histoincompatible organ. *Transplantation.* 1994;57:553.
64. Waddell T. Unusual indications for lung transplantation- General Thoracic Symposium – AATS 85th Annual Meeting- San Francisco, April, 2005.
65. Zorn GL Jr, McGiffin DC, Young KR Jr, Alexander CB, Weill D, Kirklin JK. Pulmonary transplantation for advanced bronchioloalveolar carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;125:45-8.

Autor: Dr. José J. Camargo (RS)
Cirurgião Torácico – Diretor do Centro de Transplantes (Hospital Dom Vicente Scherer). Diretor do Programa de Transplante Pulmonar da Santa Casa de Porto Alegre - RS. Presidente da Sociedade Brasileira de Cirurgia Torácica (2005-2009).
Endereço para correspondência: jjcamargo@terra.com.br
Tema incluído no site em Julho de 2008.

Manejo da anticoagulação na tromboembolia venosa

JAQUELINA SONOE OTA ARAKAKI

A principal complicação da anticoagulação é o sangramento, mas este risco não deve ser avaliado isoladamente na decisão do tratamento, sendo importante considerar o potencial benefício da terapia anticoagulante na tromboembolia venosa.

A presença de sangramento não deve ser atribuída somente à anticoagulação, sendo necessário investigar a presença de possível alteração orgânica.

São considerados como sangramento maior: o sangramento intracraniano, retroperitoneal, que necessita de hospitalização ou transfusão de hemoderivados ou o sangramento fatal.

Outro desafio é o manejo da anticoagulação no período perioperatório. Definir a necessidade de suspensão do anticoagulante oral ou a necessidade de manter a anticoagulação no período perioperatório com heparina dependerá do risco de novo episódio de tromboembolia venosa e do risco de sangramento.

COMPLICAÇÕES HEMORRÁGICAS

Antagonistas da vitamina K (AVK)

Os principais determinantes de sangramento quando em tratamento com AVK são a intensidade e a duração da anticoagulação, o uso de medicações concomitantes e as características do paciente.

Outra complicação relacionada à warfarina é a necrose de pele. Esta complicação é rara, mas pode levar a extensas áreas de necrose decorrente da trombose de vênulas e capilares. Quando ocorre, geralmente manifesta-se entre o terceiro e sexto dia da anticoagulação. Está relacionada a doses altas de warfarina no início do tratamento que leva a uma rápida redução dos níveis de proteína C, ocasionando um estado de hipercoagulabilidade transitória.

Intensidade da anticoagulação

Existe uma relação importante entre a intensidade da anticoagulação e o risco de sangramento, independente da indicação do tratamento, principalmente quanto ao risco de sangramento em sistema nervoso central.⁽¹⁻⁷⁾

- RNI entre 2 a 3: baixo risco de sangramento.
- RNI > 3: aumenta o risco de sangramento.
- RNI > 4 a 5: aumenta o risco de sangramento intracraniano.
- Irregularidade / flutuação no nível RNI: aumenta o risco de sangramento.

Características do paciente⁽⁸⁾

- Idade > 75 anos tem maior risco de sangramento primário.
- Idade > 75 anos: maior risco de sangramento cerebral quando RNI acima do nível terapêutico.
- Sangramento de qualquer sítio prévio ou antecedente de úlcera péptica sem sangramento: não há evidências de aumento do risco de sangramento.
- Neoplasia, hipertensão arterial sistêmica, doença vascular cerebral, doença cardíaca grave, insuficiência renal, doença hepática e alcoolismo, havendo a necessidade de maior monitoração do RNI.
- Lesão orgânica oculta pode manifestar-se com sangramento mesmo com RNI \leq 1,5.

Duração da anticoagulação⁽⁹⁻¹⁵⁾

- Risco de sangramento é maior no primeiro mês, diminuindo nos meses consecutivos no decorrer do primeiro ano, porém a ocorrência de casos fatais na fase inicial e no longo prazo de tratamento é semelhante.

Medicações concomitantes⁽¹⁶⁻¹⁸⁾

- Anti-inflamatório não hormonal (AINH) – alguns estudos mostraram aumento do risco de sangramento, mesmo quando o INR \leq 1,5, porém outros não confirmaram este resultado. Não existem estudos randomizados que avaliaram de forma adequada o risco de sangramento da associação de AINH e anticoagulante oral.
- Várias medicações podem interferir na farmacocinética da warfarina, aumentando ou diminuindo o seu efeito. (Tabela 1) Portanto é necessário maior controle da anticoagulação quando qualquer medicação for adicionada ou retirada, inclusive fitoterápicos.

Tabela 1 - Interações medicamentosas com a warfarina

Grau de evidência	Potencializa o efeito	Inibe o efeito	Não interfere
I	Amiodarona Anabolizantes hormonais Cimetidina Clofibrato Eritromicina Fenilbutazona Fluconazol Isoniazida Metronidazol Miconazol Omeprazol Piroxicam Propafenona Propranolol Sulfametoxazol/trimetropin	Barbituratos Carbamazepina Clordiazepox Colestiramina Grisofulvina Rifampicina Sulcalfrato	Antiácidos Atenolol Fluoxetina Metoprolol Naproxeno Ranitidina
II	Acetaminofeno Ciprofloxacina Fenitoína (bifásico c/inibição lenta) Itraconazol Quinidina Tamoxifeno Tetraciclina	Dicloxacilina	Cetoconazol Ibuprofeno
III	Acido acetil salicílico Lovastatina Norfloxacina	Azatioprina Ciclosporina	
IV	Cefamandole Cefazolina Gemfibrozil Heparina Indometacina		Diltiazem Vancomicina

Controle da anticoagulação

O efeito anticoagulante da warfarina é mediado pela inibição dos fatores de coagulação dependentes da vitamina K, fatores II, VII, IX e X.

O pico da anticoagulação da warfarina só é atingido 36 a 72 horas depois da sua administração. Durante os primeiros dias de uso da warfarina o prolongamento do tempo de protrombina reflete principalmente a depressão do fator VII, que tem meia vida de 5 a 7 horas, então a via intrínseca da coagulação que não depende do fator VII permanece intacta.

O tempo de protrombina (TP) é utilizado para avaliar a via extrínseca da coagulação (fator tecidual e fator VII) e a via comum da coagulação (fatores II, V, X e fibrinogênio). Com o objetivo de promover a padronização da monitoração da anticoagulação oral, a Organização Mundial de Saúde recomenda que o tempo de protrombina seja expresso através da relação entre o TP do paciente e o TP controle (RNI – Razão Normalizada Internacional).

O controle inicial da anticoagulação deve ser realizado entre o segundo e terceiro dia após início do AVK, depois ajustar a dose conforme o

RNI. Iniciar com doses menores (menor que 5mg/dia) de warfarina nos pacientes de maior risco de sangramento. Após o segundo ou terceiro dia, a frequência da monitoração deve ser diária até atingir o nível desejável do RNI, que deve ser mantido por dois dias consecutivos, permitindo a suspensão da heparina.

Nas duas primeiras semanas, realizar dois a três controles semanais e depois de atingida estabilidade é possível um controle mensal.

Os resultados dos estudos que avaliaram o controle da anticoagulação feito pelo médico assistente, por clínicas especializadas em anticoagulação ou pelo próprio paciente são variados, não havendo uma recomendação clara em relação a melhor forma do seu controle.⁽¹⁹⁻²³⁾

O manejo da anticoagulação excessiva dependerá da presença e/ou risco aumentado de sangramento e do nível de anticoagulação.⁽²⁴⁾ (Tabela 2)

A vitamina K pode ser administrada por via intravenosa, mas em infusão lenta. Há risco de reação anafilática. A via subcutânea não é recomendada, visto a sua absorção irregular e baixa eficácia em reverter a anticoagulação. A via intramuscular é contra-indicada devido ao risco de sangramento local.

A via oral é a preferencial, pois a sua eficácia é semelhante à intravenosa com menor risco de reação anafilática. A dose via oral eficaz é de geralmente 1 a 2,5 mg. Caso não haja disponibilidade de vitamina K oral, pode-se administrar o preparado intravenoso pela via oral. A via intravenosa deve ser utilizada quando houver necessidade de reversão rápida da anticoagulação. A dose de vitamina K pode ser repetida a cada 12 horas. A reversão do efeito do AVK após administração da vitamina K é esperada em 24 a 48 hs.

Após doses elevadas de vitamina K, pode ocorrer dificuldade para atingir a anticoagulação adequada com AVK, recomendando-se a associação de heparina não fracionada ou de baixo peso molecular nos primeiros dias.

Heparinas

Os principais efeitos colaterais da heparina são o sangramento, a trombocitopenia e a osteoporose, sendo que as duas últimas são menos frequentes com as heparinas de baixo peso molecular (HBPM).

O efeito anticoagulante da heparina é monitorado através do tempo de trombroplastina parcial ativado (TTPA) ou pelo nível de heparina sanguínea (pouco realizado no nosso meio).

Tabela 2 - Manejo de elevação do RNI ou presença de sangramento na vigência de AVK

RNI	Sangramento	Conduta
<5	Não	Suspender a próxima dose de warfarina e/ou reduzir a dose de manutenção.
≥ 5 e < 9	Não	Suspender a warfarina temporariamente ou além de suspender a warfarina adicionar pequena dose de vitamina K (< 5mg) por via oral. Em pacientes com risco de sangramento ou que necessitem de reversão mais rápida, repetir vitamina K oral (1-2mg). Reintroduzir a warfarina em dose menor quando atingir nível terapêutico.
≥ 9	Não	Suspender a warfarina e administrar vitamina K oral (5mg). Monitorar a anticoagulação e repetir dose de vitamina K, se necessário. Reintroduzir a warfarina em dose menor quando atingir nível terapêutico.
Qualquer Nível	Sangramento grave	Suspender a warfarina. Vitamina K intravenosa, 10 mg, infusão lenta associado a plasma fresco ou concentrado de complexo protrombinico ou fator VIIa recombinante.
Qualquer Nível	Sangramento com risco de morte	Suspender a warfarina. Concentrado de complexo protrombínico ou fator VIIa recombinante. Vitamina K intravenosa, 10 mg, infusão lenta.
>20	Sem sangramento	Suspender a warfarina. Concentrado de complexo protrombínico ou fator VIIa recombinante. Vitamina K intravenosa, 10 mg, infusão lenta.

A contagem de plaquetas deve ser monitorada em dias alternados em pacientes recebendo heparina não fracionada (HNF) em dose terapêutica durante o seu uso ou até o 14º dia. Em pacientes recebendo dose profilática de HNF ou HBPM a contagem de plaquetas deve ser feita a cada 2-3 dias até o término do tratamento ou até o 14º dia. Os pacientes que receberam HNF nos últimos 100 dias e vão reiniciar o uso de HNF ou HBPM têm maior risco de desenvolver plaquetopenia, devendo ser monitorados diariamente.⁽²⁵⁾

Sangramento

Sangramento relacionado à dose: embora não existam estudos desenhados para avaliar o risco de sangramento em diferentes doses de heparina ou diferentes níveis de resposta à heparina, os estudos sugerem que quando os testes de coagulação estão muito prolongados há maior risco de sangramento. Por outro lado, sangramentos graves podem ocorrer mesmo quando a anticoagulação encontrar-se em nível terapêutico.

- Sangramento relacionado à forma de administração da heparina não fracionada(HNF).

- heparina intravenosa em infusão contínua ou intermitente: maior risco de sangramento em frequência e gravidade quando a heparina é administrada de forma intermitente;⁽²⁶⁾

- heparina intravenosa em infusão contínua ou subcutânea: não há diferença no risco de sangramento entre as duas formas de administração;^(27,28)

- heparina intravenosa em infusão contínua durante 10 dias ou curto prazo (cinco dias): não há diferença no risco de sangramento entre as duas formas de administração.

- Sangramento relacionado à presença de fatores de risco:^(29,30)

- insuficiência renal;
- cirurgia ou trauma recente;
- idade > 70 anos;
- uso concomitante de ácido acetil salicílico ou trombolítico.

Reversão do efeito da HFN

O efeito da heparina é neutralizado com sulfato de protamina, na dose de 1mg para cada 100UI de HNF. Para reverter o efeito da HNF em infusão intravenosa contínua, o cálculo da dose de protamina a ser utilizada deve ser baseado na dose de HNF administrada na última hora.

Reversão do efeito da HBPM

Não existe método definido para neutralização do efeito da HBPM. A protamina reverte parcialmente a atividade do anti fator Xa da HBPM. Se a HBPM foi administrada nas últimas 8 horas, a protamina deve ser dada na dose de 1mg por 100 UI anti fator Xa (1mg de enoxaparina equivale a aproximadamente 100 UI anti fator Xa) . Caso o sangramento persista pode se repetir a dose de 0,5 mg de protamina para cada 100UI de anti fator Xa. Quando a HBPM foi administrada a um intervalo maior que 8 horas a dose de protamina necessária é menor.

A protamina é uma proteína derivada do esperma de peixe que se liga à heparina formando um sal estável. Deve ser administrada lentamente e apresenta risco de reação anafilática. Os pacientes de risco de terem anticorpos anti-protamina (vasectomizados, alergia a peixe e com uso prévio de insulina contendo protamina) devem receber corticóide e anti-histamínico antes da administração de protamina.

MANEJO DA ANTICOAGULAÇÃO NO PERÍODO PERIOPERATÓRIO

A primeira questão a ser respondida ao avaliar um paciente sob anticoagulação oral e indicação de uma cirurgia ou um procedimento invasivo é se há necessidade de suspender a anticoagulação. A suspensão da anticoagulação no período perioperatório diminuiu o risco de sangramento, mas por outro lado pode aumentar o risco de um novo episódio de tromboembolia venosa.

A segunda questão é, na presença de risco aumentado de sangramento na cirurgia e/ou procedimento invasivo, portanto com indicação de suspensão do anticoagulante oral, como deve ser o manejo da anticoagulação neste período?

Apesar de tratar-se de um tema de relevância clínica, não há um consenso quanto à melhor estratégia de manejo dos pacientes com anticoagulação oral em programação de uma cirurgia eletiva.

Os procedimentos cirúrgicos eletivos devem ser evitados nos primeiros três meses após o episódio agudo de TEV, período no qual a recorrência é maior, principalmente no primeiro mês.

Procedimentos cirúrgicos pequenos com risco de sangramento baixo

Procedimentos dentários – A extração dentária única ou múltipla e o tratamento de canal são

considerados procedimentos de pequeno porte, com baixo risco de sangramento.

Recomenda-se a manutenção do anticoagulante oral associado ao uso de enxaguantes bucais com pró-hemostáticos.

Três estudos randomizados avaliaram, em um total de 270 pacientes anticoagulados submetidos a procedimentos dentários, o risco de sangramento e de TEV. Não houve ocorrência de TEV ou de sangramento maior (necessidade de transfusão de duas ou mais unidades de concentrado de hemáceas) no grupo que continuou com a anticoagulação ou que a suspendeu antes do procedimento.⁽³¹⁻³³⁾ Porém houve maior ocorrência de sangramento clinicamente relevante, com necessidade de algum procedimento para controle do mesmo, no grupo que continuou com a anticoagulação. Em um estudo observou-se menor ocorrência de sangramento clinicamente relevante no grupo de pacientes que continuou com anticoagulante oral associado a uso de ácido tranexâmico (pró-hemostático) bucal, comparado ao grupo que suspendeu o anticoagulante oral.⁽³¹⁾

Procedimentos dermatológicos - Estudos não mostraram aumento de sangramento maior no grupo que continuou com anticoagulação oral no período perioperatório, porém houve maior ocorrência de sangramento clinicamente relevante.⁽³⁴⁻³⁵⁾

Procedimentos oftalmológicos - A maioria dos estudos que avaliaram o risco de sangramento em pacientes sob anticoagulação oral em cirurgia oftalmológica, são estudos prospectivos observacionais em pacientes submetidos à cirurgia de catarata. Não houve maior ocorrência de sangramento maior ou clinicamente relevante no grupo de pacientes que continuou com a anticoagulação oral em relação ao grupo controle. Porém a indicação da anticoagulação oral e o tempo de acompanhamento pós-operatório foram variados, não sendo possível avaliar a ocorrência de TEV nos dois grupos.⁽³⁶⁻³⁷⁾

Cirurgias maiores ou procedimentos invasivos

Quando o risco de sangramento é maior, o anticoagulante oral deve ser suspenso. Nesta situação deve-se avaliar a necessidade do uso de anticoagulantes de rápida ação, como a HBPM SC ou HNF IV, durante este período. A indicação de dose terapêutica ou profilática de heparina dependerá do risco de novo TEV no período de interrupção do anticoagulante oral.

Podemos considerar pacientes como de alto

risco para novo episódio de TEV, aqueles com TEV há menos de 3 meses, ou portadores de trombofilia grave como a deficiência de proteína C, de proteína S, de antitrombina III, presença de antifosfolípidos ou trombofilias associadas; de moderado risco aqueles com TEV nos últimos três a 12 meses, neoplasia ativa, recorrência de TEV, mutação do fator V de Leiden, mutação do fator II; e baixo risco aqueles com episódio de TEV há mais de 12 meses e sem outros fatores de risco associados.⁽³⁸⁾

O risco de sangramento e as condições de hemostasia na cirurgia devem ser avaliados para re-introdução da anticoagulação.

Período pré-operatório - A warfarina (meia-vida de 36 a 72 hs) deve ser suspensa cinco dias antes da cirurgia. Novo controle deve ser realizado um a dois dias antes do procedimento. Se RNI $\geq 1,5$, administrar baixa dose de vitamina K (1 a 2 mg por via oral).

Pacientes idosos tendem a apresentar normalização mais lenta do RNI após suspensão ds AVK, sendo recomendado suspende-lo mais precocemente.⁽³⁹⁾

Em pacientes com alto risco de recorrência de TEV com a interrupção do AVK, a anticoagulação em dose terapêutica com HBPM SC ou HNF IV é recomendada. A utilização da HBPM tem a vantagem de não necessitar de internação no período pré-operatório. Recomendações para uso da heparina:

- não fracionada em dose terapêutica - A HNF em dose terapêutica tem sido empregada como ponte durante o período de interrupção do ACO. Sua dose é ajustada com o objetivo de atingir uma e meia a duas vezes o TTPA controle, sendo suspensa 4 horas antes da cirurgia⁽⁴⁰⁾. O uso da HNF SC, em doses fixas de 250UI/kg duas vezes ao dia, tem se mostrado seguro e eficaz.⁽⁴¹⁾

- de baixo peso molecular em dose terapêutica - A HBPM deve ser suspensa 24 horas antes do procedimento invasivo. É recomendado que a última dose antes do procedimento seja dada pela metade.

- de baixo peso molecular em dose baixa - Não existem estudos controlados e randomizados com poder para avaliar a eficácia e segurança do uso de HBPM em baixa dose, como ponte durante a interrupção da AVK, porém a HBPM em baixa dose tem sido utilizada em situações cujo risco de recorrência de TEV é baixo a moderado.

Período pós-operatório - Deve-se aguardar pelo menos 12 horas para reinício da HNF ou HBPM, após avaliação do controle adequado da hemostasia.

Em procedimentos de maior risco de sangramento recomenda-se a reintrodução da HBPM 48 a 72 horas após o procedimento. A HNF ou HBPM devem ser mantidas enquanto o RNI encontrar-se abaixo de dois.

Como após a re-introdução da AVK, leva-se dois a três dias para atingir INR entre dois a três, recomenda-se o início da AVK 24 horas após o término do procedimento.

Cirurgias de urgência

As recomendações nestas circunstâncias são baseadas em estudos observacionais. Quando existe a necessidade de rápida reversão do efeito da AVK, a orientação é de uso de plasma fresco congelado, concentrado de protrombina ou fator recombinante VIIa associados a baixa dose de vitamina K, 2,5 a 5 mg por via oral, ou infusão intravenosa lenta.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O manejo da anticoagulação na TEV é um desafio, obrigando a uma constante ponderação entre risco de sangramento e risco de recorrência da TEV. As situações são diversas, muitas das quais com condutas controversas devido à falta de estudos adequados.

REFERÊNCIAS

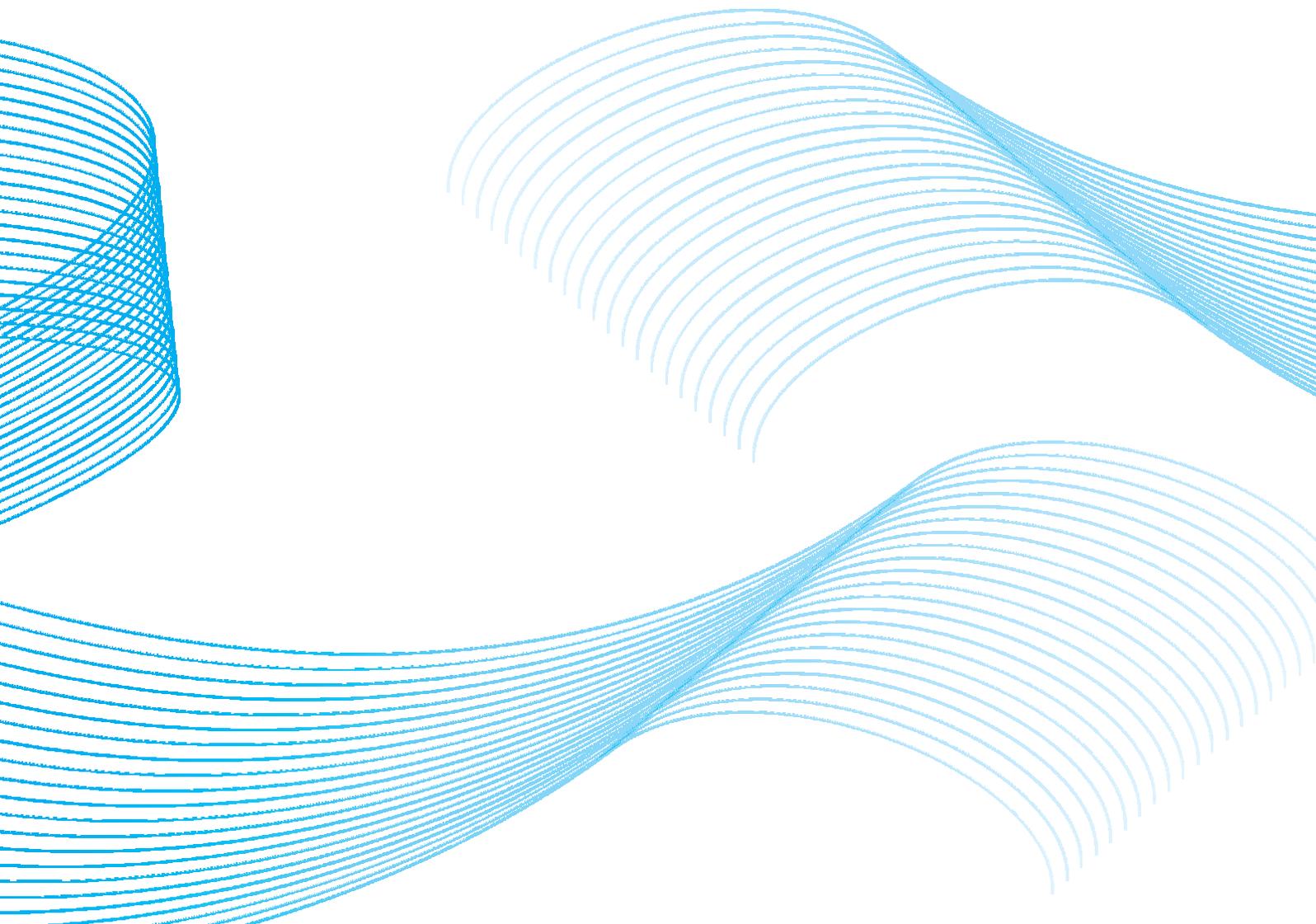
- Hull R, Hirsh J, Jay R, et al. Different intensities of oral anticoagulant therapy in the treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med.* 1982;307:1671–1681.
- Turpie AGG, Gunstensen J, Hirsh J, et al. Randomized comparison of two intensities of oral anticoagulant therapy after tissue heart valve replacement. *Lancet.* 1988;1:1242–1245.
- Saour JN, Sieck JO, Mamo LAR, et al. Trial of different intensities of anticoagulation in patients with prosthetic heart valves. *N Engl J Med.* 1990;322:428–432.
- Altman R, Rouvier J, Gurfinkel E, et al. Comparison of two levels of anticoagulant therapy in patients with substitute heart valves. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1991;101:427–431.
- Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomized clinical trial. *Lancet.* 1996;348:633–638.
- Fihn SD, McDonnell M, Martin D, et al. Risk factors for complications of chronic anticoagulation: a multi-centre study. *Ann Intern Med.* 1993;118:511–520.
- Casais P, Luceros AS, Meschengieser S, et al. Bleeding risk factors in chronic oral anticoagulation with acenocoumarol. *Am J Hematol.* 2000;63:192–196.
- Pengo V, Legnani C, Noventa F, et al, on behalf of the ISCOAT Study Group. Oral anticoagulant therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and risk of bleeding: a multicenter inception cohort study. *Thromb Haemost.* 2001; 85:418–422.
- Fihn SD, McDonnell M, Martin D, et al. Risk factors for complications of chronic anticoagulation: a multi-centre study. *Ann Intern Med.* 1993;118:511–520.
- Landefeld S, Goldman L. Major bleeding in outpatients treated with warfarin: incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy. *Am J Med.* 1989;87:144–152.
- Petitti D, Strom B, Melmon K. Duration of warfarin anticoagulation therapy and the probabilities of recurrent thromboembolism and hemorrhage. *Am J Med.* 1986;81:255–259.
- Hutten BA, Lensing AW, Kraaijenhagen RA, et al. Safety of treatment with oral anticoagulants in the elderly: a systematic review. *Drugs Aging.* 1999;14:303–312.
- Lundstrom T, Ryden L. Hemorrhagic and thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation on anticoagulant prophylaxis. *J Intern Med.* 1989;225:137–142.
- Forfar JC. A 7-year analysis of hemorrhage in patients in long-term anticoagulant treatment. *Br Heart J.* 1979; 42:128–132.
- Linkins L, Choi PT, Douketis JD. Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for with venous thromboembolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2003; 139:893–900.
- Randomised double-blind trial of fixed low-dose warfarin with aspirin after myocardial infarction. Coumadin-Aspirin Reinfarction Study (CARS) Investigators. *Lancet.* 1997; 350:389–396.
- Thrombosis prevention trial: randomised trial of low intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk: the Medical Research Council's General Practice Research Framework. *Lancet.* 1998;351: 233–241.
- Michot F, Ajdack K, Glaus L. A double-blind clinical trial to determine if an interaction exists between diclofenac sodium and the oral anticoagulant acenocoumarol. *J Int Med Res.* 1975;3:153–157.
- Matcher D, Samsa G, Cohen S, et al. Improving the quality of anticoagulation of patients with atrial fibrillation in managed care organizations: results of managing anticoagulation services trial. *Am J Med.* 2002;113:42–51.
- Chiquette E, Amato MG, Bussey HI. Comparison of an anticoagulation clinic with usual medical care: anticoagulation control, patient outcomes, health care costs. *Arch Intern Med.* 1998;158:1641–1647.
- Cortelazzo S, Finazzi P, Viero P, et al. Thrombotic and hemorrhagic complications in patients with mechanical heart valve prosthesis attending an anticoagulation clinic. *Thromb Haemost.* 1993;69:316–320.
- Garabedian-Rufalo SM, Gray DR, Sax MJ, et al. Retrospective evaluation of a pharmacist-managed warfarin anticoagulation clinic. *Am J Hosp Pharm.* 1985;42:304–308.
- Wilt VM, Gums JG, Ahmed OI, et al. Pharmacy operated anticoagulation service: improved outcomes in patients on warfarin. *Pharmacotherapy* 2003; 15:732–779.
- Dezee, KJ, Shimeall, WT, Douglas, KM, et al. Treatment of excessive anticoagulation with phytonadione (vitamin K): a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2006;166:391.
- Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: recognition, treatment, and prevention: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004;126:311S.
- Glazier RL, Corwell EB. Randomized prospective trial of continuous vs intermittent heparin therapy. *JAMA.* 1976;236:1365–1367.

27. Andersson G, Fagrell B, Holmgren K, et al. Subcutaneous administration of heparin: a randomized comparison with intravenous administration of heparin to patients with deep vein thrombosis. *Thromb Res.* 1982;27:631-639.
28. Doyle DJ, Turpie AGG, Hirsh J, et al. Adjusted subcutaneous heparin or continuous intravenous heparin in patients with acute deep vein thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 1987;107:441-445.
29. Jick H, Slone D, Borda IT, et al. Efficacy and toxicity of heparin in relation to age and sex. *N Engl J Med* 1968;279:284-286.
30. Campbell NR, Hull R, Brant R, et al. Aging and heparin related bleeding. *Arch Intern Med.* 1996;156:857-860.
31. Borea G, Montebugnoli L, Capuzzi P, et al. Tranexamic acid as a mouthwash in anticoagulant-treated patients undergoing oral surgery: an alternative method to discontinuing anticoagulant therapy. *Oral Surg Oral Med Pathol.* 1993; 75:29-31.
32. Evans IL, Sayers MS, Gibbons AJ, et al. Can warfarin be continued during dental extraction? Results of a randomized controlled trial. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2002;40:248-252.
33. Sacco R, Sacco M, Carpenedo M, et al. Oral surgery in patients on oral anticoagulant therapy: a randomized comparison of different INR targets. *J Thromb Haemost.* 2006;4:668-689.
34. Kargi E, Babuccu O, Hosnuter M, et al. Complications of minor cutaneous surgery in patients under anticoagulant treatment. *Aesthetic Plast Surg.* 2002;26:483-485.
35. Syed S, Adams BB, Liao W, et al. A prospective assessment of bleeding and international normalized ratio in warfarin-anticoagulated patients having cutaneous surgery. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51:955-957.
36. Hirschman DR, Morby LJ. A study of the safety of continued anticoagulation for cataract surgery patients. *Nurs Forum.* 2006;41:30-37.
37. Wirbelauer C, Weller A, Haberle, et al. Cataract surgery under topical anesthesia with oral anticoagulants. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 2004;221:749-752.
38. Douketis JD, Foster GA, Crowther MA, et al. Clinical risk factors and timing of recurrent venous thromboembolism during initial 3 months of anticoagulant therapy. *Arch Intern Med.* 2000;160:3431-3436.
39. Hylek EM, Regan S, Go AS, et al. Clinical predictors of prolonged delay in return of the international normalized ratio within the therapeutic range after excessive anticoagulation with warfarin. *Ann Intern Med.* 2001;135:393-400.
40. Katholi RE, Nolan SP, McGuire LB. Living with prosthetic heart valves: subsequent noncardiac operations and the risk of thromboembolism or hemorrhage. *Am Heart J.* 1976;92:162-167.
41. Kearon C, Ginsberg JS, Julian JA, et al. Comparison of fixed-dose weight-adjusted unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin for acute treatment of VTE. *JAMA.* 2006;296:935-942.

Autora - Dra. Jaquelina Sonoe Ota Arakaki (SP)
Médica Assistente da Disciplina de Pneumologia da UNIFESP, coordenadora do grupo de circulação pulmonar. Pneumologista - responsável do Serviço de Cirurgia Torácica e de Pneumologia Prof. Vicente Forte / UNITTO (Unidade Integrada de Tratamento de Doenças Torácicas).
Coordenadora da comissão de circulação pulmonar da SBPT (2006-2008)
Tema incluído no site em Setembro de 2008.

CASOS CLÍNICOS

Coordenação:
Dr Carlos Alberto de Castro Pereira

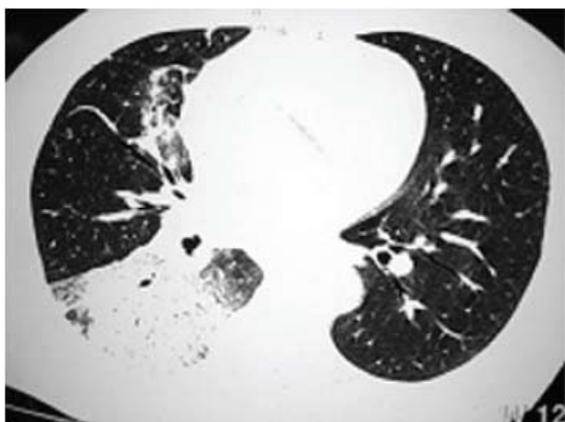
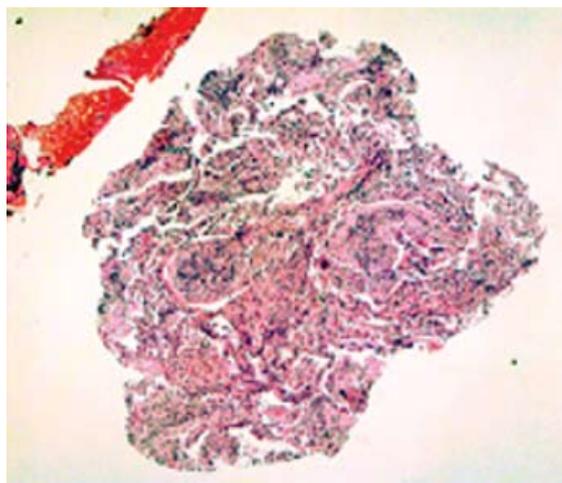


Febre e opacidade pulmonar arrastada em paciente com mielodisplasia

GRAZIELA BRASILEIRO, RIMARCS G FERREIRA, CARLOS ALERTO DE CASTRO PEREIRA

RELATO DO CASO

Masculino, 56 anos, engenheiro elétrico, internado com quadro de tosse produtiva com expectoração amarelada, inapetência, astenia, febre (38–38,5°C), dispnéia aos moderados esforços e emagrecimento (15 kg) há 7 meses. Referia três internações prévias, no período, com diagnóstico de pneumonia tratado com diversos esquemas de antibióticos sem melhora. Portador de insuficiência coronariana (submetido à revascularização do miocárdio há 2 anos) e síndrome mielodisplásica (diagnosticada há 1 ano, sem necessidade de tratamento específico). Tabagista 40 m/a, sem história de exposição ocupacional ou ambiental de interesse, uso regular de captopril, AAS, amiodarona (início há 6 meses). Ao exame físico apresentava-se emagrecido, dispnéico +/4, acianótico, febril (38°C), estertores em 1/3 inferior HTD. Alterações laboratoriais – plaquetopenia (70000) e discreta anemia, demais exames normais. Rx e TCAR em anexo, broncoscopia sem alterações endobrônquicas, realizadas biópsias transbrônquicas (histologia em anexo).



Questão 1

Qual a complicação pulmonar mais comum em portadores de doenças hematológicas?

- a) Hemorragia
- b) Neoplasia
- c) Reação a drogas
- d) Inflamatórias (BOOP, DAD)
- e) Infecção

Questão 2

Qual abordagem diagnóstica é fundamental em pacientes com doença hematológica, febre e opacidades na radiografia de tórax?

- a) TCAR
- b) Broncoscopia com LBA e BTB
- c) Biópsia pulmonar aberta
- d) Sorologia para *Aspergillus*
- e) Pesquisa de BAAR no escarro

Questão 3

Dentre as alterações inflamatórias, qual a mais provável nesse caso?

- a) Dano Alveolar Difuso
- b) Proteinose alveolar
- c) Pneumonia intersticial não específica
- d) Bronquiolite obliterante (BO)
- e) Bronquiolite obliterante com pneumonia em organização (BOOP)

DISCUSSÃO

Evolução - Diagnóstico de BOOP, após alguns dias do início do tratamento com corticóide evoluiu afebril, ganhou peso, apresentou melhora clínica e radiológica.

Questão 1 - Resposta correta: E

Infecção é a mais comum, mas todas as demais podem ocorrer. Complicações pulmonares ocorrem em 40 a 60% dos portadores de doenças hematológicas e influenciam na morbidade e mortalidade. A infecção é a mais comum, mas lesões pulmonares secundárias a neoplasia (primária ou secundária), GVHD, reação à radiação ou drogas, hemorragias e distúrbios inflamatórios também ocorrem. O pulmão é um dos órgãos mais acometidos por complicações nesta população. As bases fisiopatológicas que fazem dos pulmões órgãos alvos de complicações são: 1) inúmeras células inflamatórias têm seus precursores na medula óssea, e nessa população podem estar alteradas em número ou função, sendo responsáveis pela liberação de substâncias citotóxicas nos pulmões; 2) agentes patogênicos atingem os pulmões muito facilmente, por via inalatória ou hematogênica; 3) reações inflamatórias e imunológicas podem ser particularmente ineficazes ou excessivas nesses pacientes; 4) a estrutura anatômica e funcional do parênquima pulmonar (interação entre espaços aéreos e leito capilar) propicia que uma pequena lesão tenha relevância clínica; 5) reação alérgica pode ser

super-expressada nos pulmões ou a cinética de desenvolvimento da doença antígeno - hospedeiro pode ser marcadamente diferente de outros órgãos; 6) alterações hematológicas podem se abrigar nas estruturas do parênquima pulmonar. Os principais fatores de risco são: a) quimioterapia e radioterapia; b) duração e intensidade da disfunção do sistema imunológico; c) tipo de transplante; d) presença de GVHD.

Questão 2 - Resposta correta: B

Embora a TCAR possa sugerir padrões e áreas de acometimento, que podem predizer maior ou menor rendimento diagnóstico da broncoscopia, geralmente os achados são inespecíficos. Pacientes com doenças hematológicas têm risco aumentado para infecções fúngicas, principalmente por *Aspergillus*, devido à deficiência de PTX3 (componente de macrófagos e células dendríticas responsável pelo reconhecimento de conídios) que se desenvolve no decorrer da doença. A sorologia não é diagnóstica. Broncoscopia com LBA e BTB pode diagnosticar infecção oportunista, lesão por drogas ou radiação, doenças mieloproliferativas ou linfoproliferativas primárias e processos inflamatórios como BOOP, BO, proteinose alveolar, hemorragia e DAD, tornando muitas vezes desnecessária a biópsia pulmonar aberta.

Questão 3 - Resposta correta: E

Quadro clínico arrastado de febre, tosse produtiva, emagrecimento, associado ao padrão radiológico de consolidação e achados histológicos de plugs de tecido de granulação estendendo-se para bronquíolos e obstruindo a luz (bronquiolite obliterante proliferativa) é diagnóstico de BOOP. Embora o paciente fizesse uso de amiodarona, o quadro clínico se instalou antes de iniciá-lo, sendo o diagnóstico de BOOP secundária a síndrome mielodisplásica. A BOOP já foi descrita em inúmeras alterações hematológicas, pode ocorrer como processo de reparo não específico (infecção, infarto, carcinoma, etc), associada à terapêutica (quimioterapia, radioterapia, transplante de medula óssea) ou pela própria doença hematológica. O quadro clínico e radiológico não difere daquele apresentado em BOOP por outras etiologias. A incidência nessa população é desconhecida. O prognóstico é favorável com excelente resposta ao tratamento com corticóide.

Evolução radiológica após 30 dias



REFERÊNCIAS

1. Poletti V, Semin Respir Crit Care Med. 2005;26:502-13.
2. Cordier JF. Eur Resp J. 2006;28:422-446.
3. Mokhtari M. Resp Med. 2002;96:280-286.
4. Daniels. Resp Med. 2007;101:162-168.

Autores

Graziela Brasileiro, Rimarcs G Ferreira, Carlos Alberto de Castro Pereira
Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP.
Caso Clínico incluído no site em Abril de 2007.

Doença avançada – Tratamento no estágio IV do carcinoma broncogênico

SÉRGIO JAMNIK, ILKA LOPES SANTORO, CÉSAR UEHARA

RELATO DO CASO

Paciente com 66 anos, sexo masculino com quadro de suspeita de acidente vascular cerebral. Na ocasião foi realizada tomografia cerebral que mostrou presença de massas cerebrais fronto e occipital esquerda. Por ser ex-tabagista há 6 meses (120 anos/maços), com tosse crônica, expectoração clara e apresentando dispnéia aos grandes esforços foi realizado radiografia do tórax que mostrou massa pulmonar no hemitórax direito à esclarecer. Ainda referiu perda de peso de 4kg no período de 6 meses. Foi realizado broncoscopia cujo resultado foi normal. Realizou-se biópsia transbrônquica cujo resultado anátomo patológico foi de carcinoma espinocelular. O índice de Karnofsky inicial foi de 80. Chamava a atenção no seu exame físico a presença de sibilos localizados no hemitórax direito. A análise do caso mostrou ser um paciente portador de carcinoma espinocelular com doença avançada, sendo classificado como estágio IV.

Questão 1

Qual os dois estágios mais freqüentes do carcinoma de pulmão?

- a) Ia e Ib
- b) IIa e IIb
- c) IIIb e IIIa
- d) IIIb e IV
- e) Ia e IV

Questão 2

Os locais de metástases mais comum do carcinoma de pulmão são:

- a) osso, supra-renal, cérebro e fígado
- b) rim, baço, cérebro e ovário
- c) osso, rim, baço e fígado
- d) bexiga, intestino, rim e olho

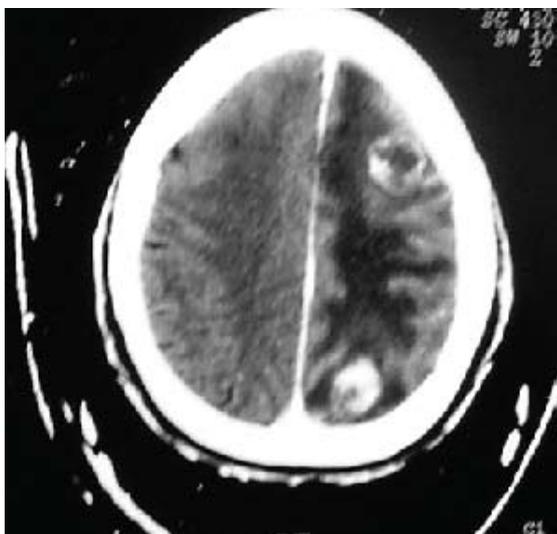
Questão 3

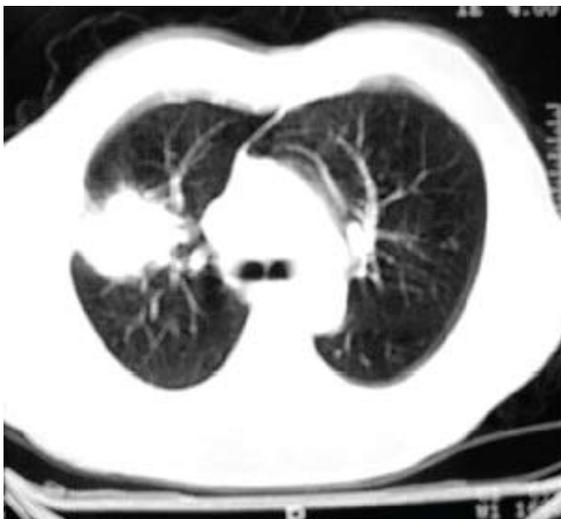
Entre os carcinomas citados qual aquele com o maior número de mortes após o primeiro ano do diagnóstico da doença?

- a) próstata
- b) cérebro
- c) pulmão
- d) ovário
- e) intestino

Respostas:

Questão 1- D; Questão 2- A; Questão 3- C





DISCUSSÃO

O paciente do caso foi submetido a Radioterapia Cerebral com 4.000Cgys e iniciado quimioterapia com Carboplatina e Vinorelbina. Encontra-se em acompanhamento no nosso ambulatório. O quadro está estável após 4 meses.

O câncer de pulmão é um dos sítios primários mais comum de causa de morte entre os cânceres, com 163.000 e 20.000 casos de mortes nos Estados Unidos e no Brasil, respectivamente. O fumo é responsável por aproximadamente 85% da incidência da doença. Entre os tipos de carcinoma de pulmão, o carcinoma de células não pequenas representa 80%. Estes últimos são representados pelo carcinoma espinocelular, adenocarcinoma e carcinoma de grandes células. Os portadores de estágio IIIb e IV (doença avançada) representam 65% dos doentes com esta doença, e que se tratados paliativamente (só sintomas) terão uma sobrevida de 2,4 a 4,9 meses com menos de 1% de sobrevida em 5 anos no estágio IV. Quando se trata estes doentes com combinação de drogas quimioterapêuticas a sobrevida é superior ao uso de drogas únicas chegando a sobrevida média de 6,5 meses, e aumento de sobrevida em 1 ano. Na associação de drogas, uma delas são derivados platínicos (cisplatino ou carboplatino) e a outra, uma das drogas de terceira geração (paclitaxel, gemcitabina, vinorelbina ou docetaxel). Trabalhos

recentes publicados no *New England Journal of Medicine* e *Journal of Clinical Oncology* não mostraram diferença de resultados na escolha da segunda droga com igual taxa de resposta e sobrevida independente da droga utilizada.

Na recidiva da doença, os resultados do tratamento são menos expressivos (segunda linha), sendo a droga de escolha e única o docetaxel ou o perimetrexato, ambos apresentando um taxa de resposta de 7% e sobrevida média de 8 meses dos pacientes. O perimetrexato apresentou menores efeitos colaterais.

A melhora da qualidade de vida foi superior chegando em alguns trabalhos a representar 60 a 70% dos pacientes apesar de alguns deles não apresentarem melhora na taxa de resposta e sobrevida.

As melhores respostas foram em pacientes que apresentaram as melhores performance status e menores números de locais de metástases a distância.

Atualmente se chegou a conclusão que se atingiu um “platô” nos ganhos com as drogas quimioterapêuticas.

Recentes avanços na nossa compreensão das bases moleculares desta doença tornou possível o desenvolvimento de novos agentes antitumorais alvo (agentes biológicos). Estes agentes interagem com receptores, ligantes, moléculas sinalizadoras dos tumores, inibindo a proliferação, induzindo a morte celular programada, inibindo a angiogênese e resposta antitumoral imune. Entre as drogas mais conhecidas relata-se o gefitinibe, o erlotinibe e o bevacizumabe.

Atualmente o erlotinibe está aprovado para os pacientes com doença localmente avançada e metastática de células não pequenas, depois da falha de pelo menos um regime quimioterapêutico prévio. O gefitinibe foi aprovado para uso após falha de ambos regimes associado com derivados platínicos e/ou docetaxel. Muitos protocolos estão em andamento no momento, o que trará mudanças nos próximos anos.

Tanto o gefitinibe e o erlotinibe são inibidores de fatores de crescimento epidermal, que estão supra expressados nos tumores não células pequenas, inibindo a fosforilação dos resíduos da tirosina e com isso interrompendo esta cadeia patológica. Os principais efeitos colaterais são o rash cutâneo e a diarreia. Seu uso é via oral.

Observou-se melhor resposta clínica em pacientes não fumantes, mulheres, asiáticos e portadores de adenocarcinoma.

O bevacizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado que se liga ao fator de crescimento endotelial vascular, impedindo deste se ligar ao seu receptor, evitando a formação de novos vasos sanguíneos (angiogênese) ou alternativamente destruindo a vasculatura tumoral, impedindo o crescimento tumoral. Esta droga até o momento é a única que obteve melhora da sobrevida quando associada a quimioterapia na 1ª linha. O principal efeito colateral é o sangramento, o que contra indica seu uso em carcinomas espinocelulares e metástases cerebrais. Ainda pode apresentar proteinúria e hipertensão.

Não podemos esquecer nestes pacientes que a radioterapia pode ser efetiva no alívio de sintomas locais e metástases como: compressão traquéia,

esôfago e brônquio, metástases ósseas e cerebrais, dor, hemoptise, paralisia da corda vocal e síndrome de compressão da veia cava.

REFERÊNCIAS

1. Jaminik S, Tadokoro H, Segreto RA, Costa QJ, Segreto HRC, Yamuiti SM et al. Carcinoma broncogênico: Tratamento oncológico clínico e radioterapia. In: Nery LE, Fernandes ALG, Perfeito JA, Editores. Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar. Unifesp/EPM - Pneumologia - São Paulo. Manole, 2006 p. 511-28.
2. Gomes M, NederJA, Stelmach R, Leiro LCF. Editores. Atualização e Reciclagem vol. 1. São Paulo: Recenter, 2006 p.193-7.
3. Site National Cancer Institute - USA: www.cancer.gov/concertapics/pdq/treatment/ conteúdo avaliado em março 2007.
4. Socinski MA, Morris DE, Masters GA, Lilenbaum R. Chemotherapeutic Management of Stage IV. Non Small Cell Lung Cancer. Chest. 2003;123:226-243.

Autores

Sérgio Jamnik¹, Ilka Lopes Santoro², César Uehara³

1. Médico responsável pelo ambulatório de Onco-Pneumologia; Doutor em Clínica Médica - UNIFESP.

2. Doutora em Clínica Médica - UNIFESP.

3. Professor Adjunto da Disciplina de Pneumologia e Chefe do setor de Onco-Pneumologia - UNIFESP.

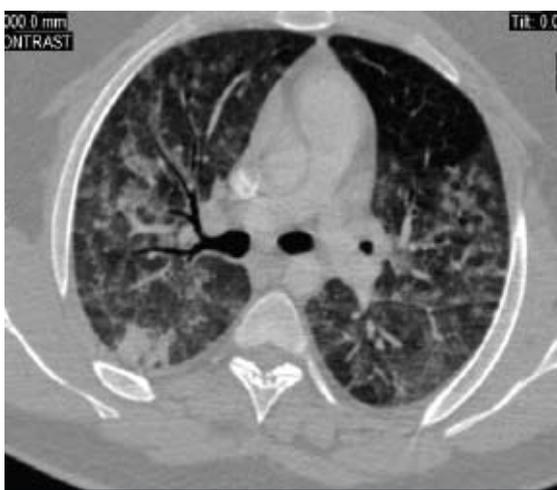
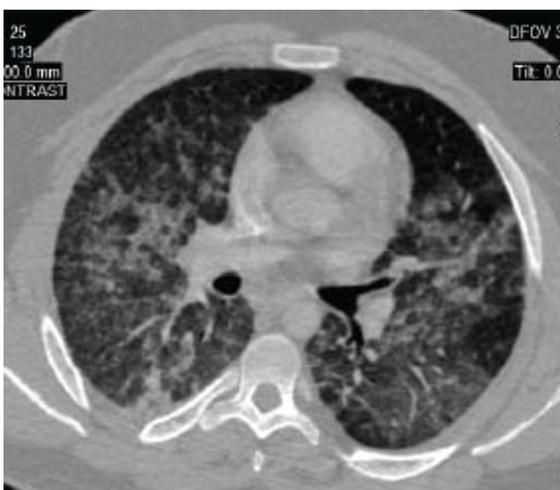
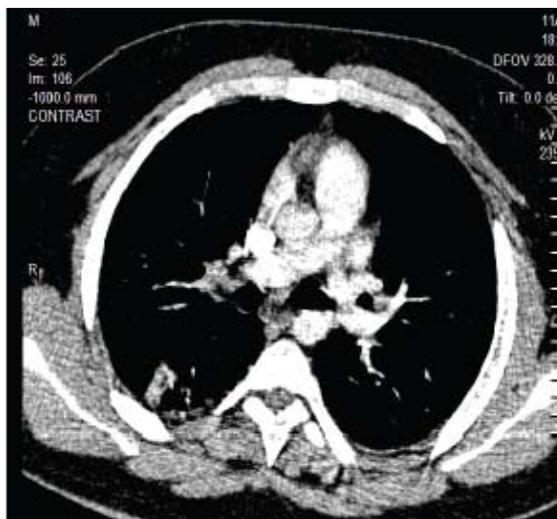
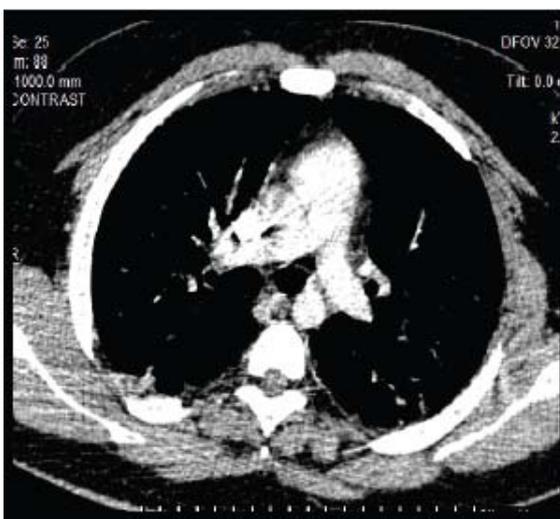
Caso Clínico incluído no site em Abril de 2007.

Queda da moto e IRA

RICARDO MILINAVICIUS

RELATO DO CASO

Paciente masculino, 27 anos, moto boy, internado devido a fratura de fêmur D, após queda da moto. Após 48h de internação, evoluiu com dor torácica em pontada, acompanhada de dispnéia súbita. Antecedente de asma (sem tratamento). Obeso, FC 110 bpm, FR 32 ipm, SatO_2 80% (ar ambiente), ausculta pulmonar com som vesicular diminuído difusamente, sem ruídos adventícios. Hemograma normal com plaquetas 126.000; gasometria arterial: pH 7,44 PaCO_2 27 mmHg, PaO_2 44 mmHg, SaO_2 83%, D-dímero 225 (normal até 195), ECG com taquicardia sinusal. Paciente encaminhado para UTI, em uso de ventilação não invasiva (BIPAP). Apresentou após 4 horas de internação na UTI petéquias em tronco, pescoço e conjuntivas.





Questão 1

Qual a hipótese diagnóstica mais provável?

- a) Tromboembolia pulmonar
- b) Pneumonia aspirativa
- c) Pneumonia eosinofílica aguda
- d) Síndrome da embolia gordurosa
- e) Insuficiência cardíaca congestiva

Questão 2

Qual o tratamento mais adequado?

- a) Trombólise
- b) Heparina em bolo e manutenção com heparina IV
- c) Hidratação vigorosa + Antibioticoterapia.
- d) Suporte clínico: Hidratação + Oxigenioterapia
- e) Corticóide IV + Heparina

Questão 1 - Resposta correta: D

A “Síndrome da Embolia Gordurosa” (SEG) é definida como a ocorrência de lesão e disfunção de um ou mais órgãos causadas por êmbolos gordurosos. Como os pulmões e o cérebro são as vísceras mais atingidas, as manifestações clínicas dominantes são a insuficiência respiratória aguda e as decorrentes de acometimento cerebral.

As principais causas da SEG são as fraturas metafisárias do fêmur, da tíbia e dos ossos da pélvis. Na prática cirúrgica atual, entretanto, são também freqüentes os casos de SEG durante ou após as artroplastias do joelho e do quadril, bem como decorrentes das instrumentações da

coluna vertebral, sobretudo quando se utilizam os parafusos pediculares. Mais recentemente, tem-se dado importância também à SEG derivada dos traumatismos graves do tecido subcutâneo, como pode acontecer nos ferimentos descolantes extensos, bem como nos traumas fechados de partes moles (quedas e espancamentos), os quais podem evoluir com SEG até mesmo fatal. Num estudo de autópsias realizadas em 53 casos de morte por espancamento (apenas quatro tinham fraturas) Hiss et al. concluíram que a causa do óbito foi SEG maciça em 32 casos (60%) e que em apenas 28% deles (15 casos) a morte se deveu a hemorragias internas.

O quadro clínico da SEG pode acometer tanto os adultos jovens, mais propensos às fraturas advindas de acidentes no trânsito, no trabalho e nos esportes, como os idosos, estes mais sujeitos às fraturas patológicas e às artroplastias. A síndrome é rara em crianças.

Dependendo do tempo do início dos sintomas em relação ao trauma, e da gravidade destes, a SEG foi classificada em: aguda fulminante, subaguda e subclínica.

A forma aguda fulminante ocorre quando pacientes poli-traumatizados, ou submetidos à artroplastias, são acometidos por uma volumosa carga de embolia gordurosa, grande o suficiente para determinar a instalação de um cor pulmonale agudo, o qual geralmente culmina com o óbito. Quando existe forame oval patente, entretanto, a morte súbita pode advir de embolia gordurosa cerebral maciça, que causa infartos múltiplos na substância branca da base do encéfalo, bem como do tronco cerebral e do cerebelo.

O tipo sub-agudo, o mais freqüentemente relatado, em geral se apresenta com quadro clínico bastante sugestivo. A característica tríade de sintomas é representada pela dificuldade respiratória progressiva, pelas alterações da consciência e/ou do comportamento, e pelas petéquias cutâneas. Classicamente, os sintomas se iniciam entre 12 e 24h após o trauma. Gurd et al, num estudo minucioso de 100 casos de SEG, observaram que o tempo de latência entre trauma e sintomas variou entre 4h e 15 dias (média = 46h). Como seria de se esperar, os pulmões comumente são os órgãos mais atingidos. A radiografia do tórax nesses casos mostra um infiltrado bilateral difuso, que predomina nas regiões basais e peri-hilares, e que costuma aparecer apenas cerca de 24h a 48h após o trauma. Esse aspecto radiológico, embora típico da SEG, é encontrado

em apenas 30 a 50% dos casos e não pode ser considerado patognomônico dessa síndrome, pois pode ocorrer também na congestão pulmonar (por ICC ou hiperhidratação), na contusão pulmonar, nas aspirações traqueobrônquicas do conteúdo gástrico e na SARA. A tomografia computadorizada do tórax não acrescenta muito à radiografia comum em termos de diagnóstico, embora mostre infiltrados inaparentes no radiograma de tórax, e de forma mais precoce.

O cérebro é o segundo órgão mais atingido pela SEG, sendo afetado em 70 a 89% dos casos. As alterações neurológicas, contudo, podem aparecer entre 10 a 120h após o trauma, e são extremamente variáveis: irritabilidade, ansiedade, agitação, confusão, delírio, convulsões, coma, hipertonia e descerebração são descritos, quer de maneira progressiva num mesmo paciente, quer isoladamente entre os diferentes casos. Embora as manifestações neurológicas geralmente denotem acometimento difuso, em cerca de 12 a 25% dos casos a SEG cerebral se manifesta por sinais de localização como anisocoria, afasia, apraxia, hemiplegia, paraplegia, tetraplegia, escotomas e desvio conjugado dos olhos. Ao contrário do que ocorre no TCE, todavia, na SEG a tomografia cerebral não tem qualquer valor diagnóstico, pois mesmo nos casos de SEG cerebral comprovada, costuma mostrar-se normal ou acusar apenas edema cerebral inespecífico. Já a ressonância magnética cerebral (RMC) tem se mostrado bastante útil devido a sua alta sensibilidade e alta especificidade em detectar as lesões encefálicas da SEG. Caracteristicamente, a RMC mostra alterações de baixo sinal em T1 e alto sinal em T2 nas áreas acometidas, podendo detectar lesões a partir de 2 mm de diâmetro e em curto tempo (até 4h) após o trauma. Na RMC, as áreas de alto sinal em T2 são tidas como características da SEG e indicam a presença de edema perivascular secundário à isquemia e à hipóxia. Outro importante aspecto da RMC diz respeito ao seu alto valor preditivo negativo, ou seja, se o exame for normal a hipótese diagnóstica de SEG pode ser afastada.

As petéquias cutâneas representam o terceiro sinal mais importante para o diagnóstico clínico da SEG. Ao contrário do que se pensava inicialmente, a ocorrência das petéquias não guarda relação com a plaquetopenia, que ocorre em cerca de 30% dos casos de SEG. A incidência situa-se entre 40 e 60% dos casos. Também o tempo de aparecimento das petéquias em relação ao trauma varia bastante. São descritos intervalos de 12h até 96h após fraturas

de ossos longos ou de bacia, embora seja mais característico que elas sejam detectadas entre 36 e 72h após o trauma. A localização das petéquias na SEG também demonstra um padrão característico, pois quase sempre são encontradas nas axilas, na região pré-esternal alta, nas faces laterais do pescoço e nas conjuntivas oculares. As petéquias desaparecem em geral após uma semana.

Apesar de típicas, as três principais alterações clínicas da SEG (insuficiência respiratória, alterações neurológicas e petéquias) não são patognomônicas dessa síndrome, já que ocorrem também amiúde em pacientes politraumatizados não sujeitos à EG.

A forma subclínica, segundo a revisão de Estebe et al, ocorre em mais de 60% dos casos de fratura de ossos longos. Na opinião de Hoffman, entretanto, a SEG subclínica ocorreria, na verdade, em 100% dos casos, mas em virtude de sua extrema benignidade, geralmente passaria despercebida ou nem mesmo é relatada.

Questão 2 - Resposta correta: D

Considerando-se que não existe tratamento específico para a SEG, resta-nos tratar diretamente cada uma das conseqüências orgânicas dessa síndrome. Como a SEG geralmente ocorre após um grave trauma ou cirurgia extensa, é praticamente certo que se necessite restaurar a volemia (sangue e derivados, soro fisiológico, Ringer-lactato, Dextran etc) para manter o débito cardíaco, sobretudo quando há sinais de falência do ventrículo direito. Da mesma forma, caso a reposição volêmica não seja suficiente, devem ser usadas drogas vasoativas (dopamina, dobutamina, noradrenalina) com os mesmos objetivos. Assim como o estado de choque piora o prognóstico da SEG, o mesmo ocorre se houver hipoxemia. Por isso se recomenda a monitorização contínua da saturação de O₂, procurando mantê-la sempre acima de 95%. Em alguns casos de SEG subclínica ou subaguda leves é possível manter essa saturação apenas com um cateter nasal de O₂ (3 a 6 lpm).

Para os pacientes em franca insuficiência respiratória, entretanto, a ventilação mecânica se impõe. Apesar de o comprometimento pulmonar ser grave, nos pacientes que respondem bem à assistência ventilatória o processo inflamatório da SEG costuma resolver em 3 a 7 dias. Por outro lado, a hipertensão pulmonar que geralmente ocorre nos casos de SEG não costuma responder às drogas vasodilatadoras

específicas para a pequena circulação. Estas, além de não terem demonstrado qualquer efeito benéfico, muitas vezes foram responsáveis pela instalação ou piora de hipertensão arterial sistêmica.

O uso da heparina, tanto experimental quanto clinicamente, mostrou-se ineficaz, quando não desastrosa. Teoricamente, as funções da heparina na SEG seriam as de reverter o quadro de CIVD e estimular a lipase para diminuir a lipemia. Tais efeitos, entretanto, são altamente indesejáveis, pois, de um lado, causa um aumento nos ácidos graxos circulantes e, por outro cria um alto risco de hemorragia em pacientes politraumatizados ou em pós-operatório de artroplastias. Em virtude dessas possíveis e graves complicações e considerando que o uso da heparina aumentou consideravelmente a mortalidade em animais de experimentação, seu uso passou a ser formalmente contra-indicado no tratamento da SEG.

Os corticosteróides, por suas reconhecidas e comprovadas ações antiinflamatórias, tanto locais quanto sistêmicas, obviamente já foram testados no tratamento da SEG. Sua eficácia, contudo, jamais foi comprovada por estudos controlados e seu uso deixou de ser considerado. Embora não tenham se mostrado úteis no tratamento da SEG já estabelecida, existem vários estudos sugerindo que os corticosteróides possam exercer importante ação protetora quando administrados antes que a SEG esteja completamente instalada. Dentre as mais importantes ações antiinflamatórias dos corticóides destacam-se: o

bloqueio da ativação do complemento (C5a), a inibição da agregação plaquetária e, principalmente, a estabilização da membrana dos lisossomos, evitando assim o derrame de enzimas proteolíticas sobre as células endoteliais e alveolares. Apesar de apresentarem casuísticas relativamente baixas, existem pelo menos quatro estudos prospectivos e randomizados que demonstraram a eficácia dos corticóides em diminuir a incidência da SEG em pacientes com fratura de fêmur e/ou de tibia, quando administrados profilaticamente, isto é, logo após a admissão do paciente ao hospital.

REFERÊNCIAS

1. Filomeno LTB, Carelli CR, Nuno CL, Silva F, Barros Filho ET, Amatuuzzi. MT. Embolia gordurosa: uma revisão para a prática ortopédica atual. *Acta Ortop Bras.* 2005;13:196-208.
2. Fabian TC, Hoots AV. Fat embolism syndrome: prospective evaluation in 92 fracture patients. *Crit Care.* 1990;18:42-6.
3. Parmet JI. Fat embolism Syndrome(Correspondence). *N Engl J Med.* 1994;330:642-3.
4. Koessler MJ, Fabiani R, Hamer H, Pitto RP. The clinical relevance of embolic events detected by transesophageal echocardiography during cemented total hip arthroplasty: a randomized clinical trial. *Anesth Analg.* 2001;92:49-55.
5. Castella X, Vallés J, Cabezuelo MA, Fernandez R, Artigas Fat embolism syndrome and pulmonary microvascular cytology. *Chest.* 1992;101:1710-11.
6. Murray DG, Racz GB. Fat-embolism syndrome (respiratory insufficiency syndrome). *J Bone Joint Surg Am.* 1974; 56:1338-49.
7. Richards RR. Fat embolism syndrome. *Can J Surg.* 1997; 40:334-9.

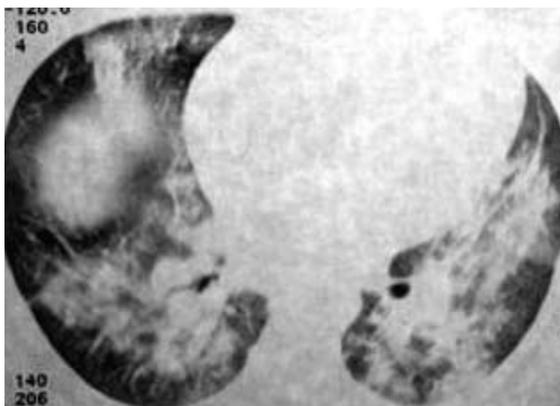
Autor: Dr. Ricardo Milinavicius
Título de Especialista pela SBPT;
Médico Assistente do Serviço de Pneumologia do Servidor Público Estadual e do
Hospital Alvorada - São Paulo.
Caso Clínico incluído no site em Maio de 2007.

Rash cutâneo e IRA

SIMONE PINHEIRO FAGUNDES, LUIZ CLÓVIS BITTENCOURT GUIMARÃES

RELATO DO CASO

Feminino, 34 anos, negra, não tabagista. Internada por dispnéia em repouso de início há cinco dias. Referia quadro de cefaléia, mialgia, febre alta e intensa artralgia há 1 semana, com hipótese de dengue. Realizou hemograma que foi normal. Ao exame físico: obesa, taquipnéia, Tax: 38,8°, ausculta pulmonar normal, lesão cutânea eritematosa pruriginosa em membros superiores e inferiores. Na evolução, contagens leucocitárias elevadas (entre 21700 a 50000) com desvio para esquerda, com bastões entre 7% a 34%; Hb=6,8 g/dL; Htc= 24%. Gasometria arterial (em macronebulização): pH:7,43 PaO₂=75 mmHg; PaCO₂=41 mmHg; BE = +3,3 e Sat = 86%. Sorologias para dengue e HIV-negativas. Ecocardiograma-normal. Tratada com ceftriaxona, clindamicina, hidrocortisona e enoxaparina, posteriormente com vancomicina, cefepima e fluconazol. Paciente não apresentou melhora clínica, e evoluiu com infiltrado radiológico alveolar difuso, hipoxemia, DHL =1183 U/dL. Foi prescrito metilprednisolona 1g endovenoso ao dia por 3 dias, com pronta recuperação dos sintomas e melhora radiológica.



Questão 1

Qual a o diagnóstico mais provável?

- a) Leucemia aguda com acometimento pulmonar
- b) Polimiosite com dano alveolar difuso
- c) Pneumonia eosinofílica aguda
- d) Doença de Still do adulto
- e) Granulomatose de Wegener

- c) Cefaléia, odinofagia e anemia
- d) Leucocitose, mialgia e febre
- e) Obesidade, anemia e leucocitose

Questão 2

Quais os dados clínicos que corroboram para o diagnóstico?

- a) Artralgia, rash cutâneo e febre alta
- b) Febre alta, dispnéia e DHL elevado

Questão 3

Qual o achado laboratorial mais sugestivo do diagnóstico?

- a) ANCA sérico positivo
- b) Presença de células blásticas na medula óssea
- c) Ferritina sérica aumentada
- d) Desidrogenase láctica elevada
- e) CPK sérica elevada

Questão 4

São manifestações pulmonares da doença, todas as abaixo, exceto:

- a) Hipertensão pulmonar
- b) Capilarite pulmonar
- c) BOOP
- d) Dano Alveolar Difuso
- e) Síndrome do pulmão encolhido

Questão 1 - Resposta correta: D

Doença de Still do Adulto (DSA) é uma doença inflamatória, de causa desconhecida, tendo como fatores de risco estresse e infecções virais. É considerada uma variante da forma sistêmica da artrite reumatóide juvenil. Em 1897, George Still publicou 22 casos pediátricos da doença.

Em 1971, Eric Bywaters descreveu 14 adultos com clínica semelhante. Trata-se de uma doença rara, documentada na literatura médica através de relatos de casos. Incide predominantemente em mulheres, na faixa etária de 16-35 anos, mas pode incidir em qualquer idade.

Questão 2 - Resposta correta: A

Clinicamente se manifesta como picos diários de febre alta, rash e artralgia e artrite envolvendo joelhos, punhos e tornozelos. Mialgias e odinofagia são comuns. O rash cutâneo é típico, sendo evanescente, rosa-salmão, máculo-papular, predominantemente observado na parte proximal dos membros e tronco. Entre as manifestações multissistêmicas se destacam: hepatoesplenomegalia com alteração enzimática (60-80%), insuficiência hepática, pericardite (26%), pleurite (31%), pneumonite (27%).

Questão 3 - Resposta correta: C

As alterações laboratoriais são acentuadas leucocitoses com predomínio neutrofilico, por vezes simulando reação leucemóide e aumento da ferritina sérica, em alguns casos superior a 20 000 ng/ml. Ambas as alterações se correlacionam com a atividade da doença e desaparecem com a remissão. Na maioria dos estudos, níveis acima de 1000 ng/ml são considerados sugestivos. No caso descrito a ferritina sérica foi de 943 ng/ml, dosada 3 semanas depois do início do tratamento. A ferritina se eleva por lesão dos hepatócitos ou por ativação dos histiócitos e macrófagos.

Fator anti-nuclear e fator reumatóide são negativos. Devido à variedade de manifestações

clínicas e a dificuldade em diferenciar a doença de outras de etiologia infecciosa, hematológica e das vasculites, pode haver atraso no diagnóstico. Diferentes autores propuseram critérios diagnósticos, maiores e menores. Em geral são considerados critérios maiores: Febre >39°C; Artralgias; Rash típico; Leucocitose acima de 15000 (>80% granulócitos); Ferritina elevada. Como critérios menores: Faringite; Envolvimento do sistema retículo-endotélias ou testes de função hepática anormais; FAN e FR negativos.

Questão 4 - Resposta correta: B

Pleurite, pneumonite aguda, e testes anormais de função pulmonar, incluindo redução da DCO, são comuns na doença de Still do adulto. A pleurite e os achados parenquimatosos transitórios são os mais frequentes e respondem a agentes antiinflamatórios, incluindo corticosteróides; contudo, em alguns pacientes a doença respiratória pode evoluir para IRA; nestes casos a biópsia pode revelar dano alveolar difuso ou BOOP. Capilarite e vasculite pulmonar não foram descritos.

Doença pulmonar intersticial crônica é rara. Raros casos de pulmão encolhido, semelhante aos descritos no lupus, com fraqueza muscular, volumes pulmonares pequenos e difusão preservada, foram descritos. Mais recentemente casos de hipertensão pulmonar foram publicados.

Não se deve esquecer da possível lesão pulmonar induzida pelo metotrexate, usado em muitos casos de doença de Still. Os corticosteróides permanecem os medicamentos de escolha, mas ciclofosfamida, azatioprina, metotrexate, e imunoglobulina intravenosa podem ser eficazes em casos de falha dos corticosteróides. Nos casos graves, a pulsoterapia com metilprednisolona está indicada.

No caso em questão a paciente permanece em uso de prednisona 60 mg/dia e metotrexate 25 mg intramuscular semanalmente. Evoluiu com dispnéia grau leve, ausência de rash, SpO₂=99%, embora tenha queda da SpO₂ de 10% após caminhada de 6 minutos (distância percorrida=408m) e mantém distúrbio restritivo leve com CVF=61%.

REFERÊNCIAS

1. Stoica GS, Cohen GI, Rossoff LJ. Adult Still's disease and respiratory failure in a 74 year old woman. Postgrad Med J. 2002;78:97-98.

2. Iglesias J, Sathiraju S, Marik PE. Severe systemic inflammatory response syndrome with shock and ARDS resulting from Still's disease. *Chest*. 1999;115:1738-1740.
3. Efthimiou PK, Bielory L. Diagnosis and management of adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:564-572.
4. Hirohata S, Kamoshita H, Taketani T, Maeda S. Adult Still's disease complicated with adult respiratory distress. *Arch Intern Med*. 1986;146:2409-2410.
5. Mubashir E, Ahmed MM, Hayat S, et al. Pulmonary hypertension in a patient with adult-onset Still's disease. *Clin Rheumatol*. 2006 Jul 27. [Epub ahead of print].
6. Suleiman M, Wolfowitz E, Boulman N, Levy Y. Adult onset Still's disease as a cause of ARDS and acute respiratory failure. *Scand J Rheumatol*. 2002;31:181-3.
7. Cheema GS, Quismorio FP. Pulmonary involvement in adult-onset Still's disease. *Curr Opin Pulm Med*. 1999;5:305-9.
8. Cantor JP, Pitcher WD, Hurd E. Severe restrictive pulmonary defect in a patient with adult-onset Still's disease. *Chest*. 1987; 92:939-40.
9. Pouchot J, Sampalis JS, Beaudet F, et al. Adult Still's disease: manifestations, disease course, and outcome in 62 patients. *Medicine*. 1991;70:118-36.

Autores

Simone Pinheiro Fagundes¹, Luiz Clóvis Bittencourt Guimarães²

1. Título de Especialista pela SBPT; Pneumologista

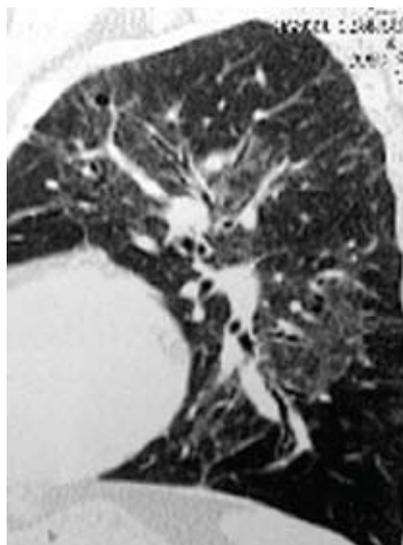
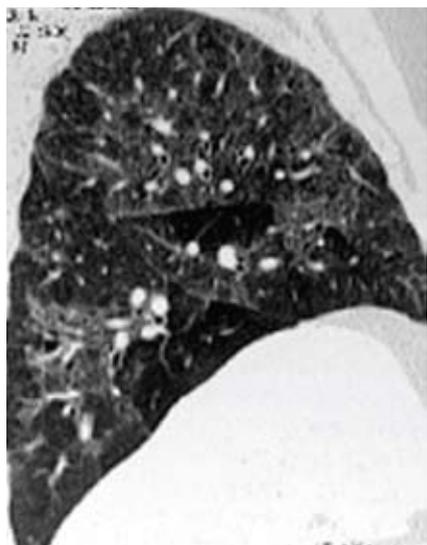
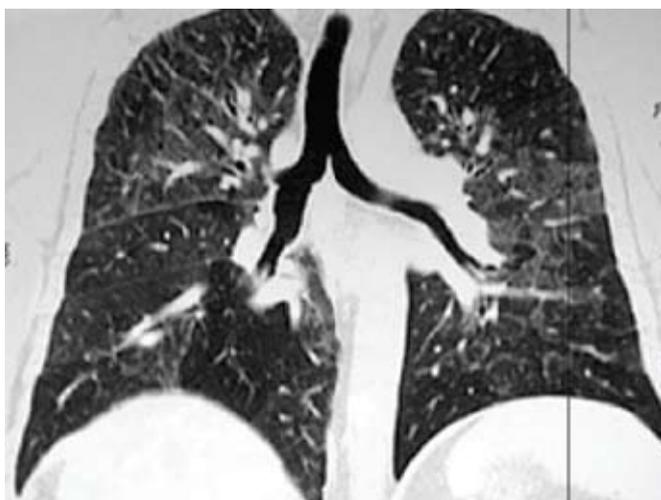
2. Médico Reumatologista; Professor da Faculdade de Medicina de Campos dos Goytacazes - RJ
Caso Clínico incluído no site em Junho de 2007.

Baqueteamento digital e vidro-fosco em fumante

ELAINE MARA CESARETTE DE PAULA, ESTER NEI APARECIDA COLETTA, CARLOS ALBERTO DE CASTRO PEREIRA

RELATO DO CASO

Masculino 40 anos, tabagista 30 maços-ano. Dispnéia progressiva aos esforços há 6 meses (atualmente para caminhar depressa no plano ou carregar pesos leves no plano), tosse seca esporádica. AP- hérnia de hiato (cirurgia há 3 anos). Nega uso de medicamentos. Exposição ocupacional há 20 anos em lavoura de cana-de-açúcar. Nega história ambiental de interesse. Exame físico: baqueteamento digital; estertores finos bilaterais. SatO₂ repouso: 95 %; depois de caminhada: 82%. PFR: DVR moderado com CVF=52%.



Questão 1

O baqueteamento digital é causado por:

- a) Hipóxia tecidual
- b) Mecanismos neurais
- c) Fatores genéticos
- d) Shunts intra ou extra-pulmonares
- e) Elevação de fatores de crescimento vascular

Questão 2

Das doenças intersticiais abaixo relacionadas, qual a que menos freqüentemente resulta em hipocratismo digital:

- a) Asbestose
- b) Fibrose pulmonar idiopática
- c) Pneumonia de hipersensibilidade crônica
- d) Bronquiolite respiratória com doença pulmonar intersticial
- e) Pneumonia intersticial não específica

Questão 3

São possíveis causas para o caso mostrado, todos os abaixo, exceto:

- a) Pneumonia descamativa
- b) Bronquiolite respiratória com doença pulmonar intersticial
- c) Pneumonia intersticial usual
- d) Pneumonia de hipersensibilidade
- e) Pneumonia intersticial inespecífica

Questão 4

Os achados histológicos obtidos de fragmentos de pulmão por biópsia pulmonar cirúrgica são mostrados abaixo. Qual é o diagnóstico?

- a) Sarcoidose
- b) Pneumonia descamativa

- c) Pneumonia intersticial linfóide
- d) Bronquiolite respiratória/DIP
- e) Pneumonia intersticial não específica

Questão 5

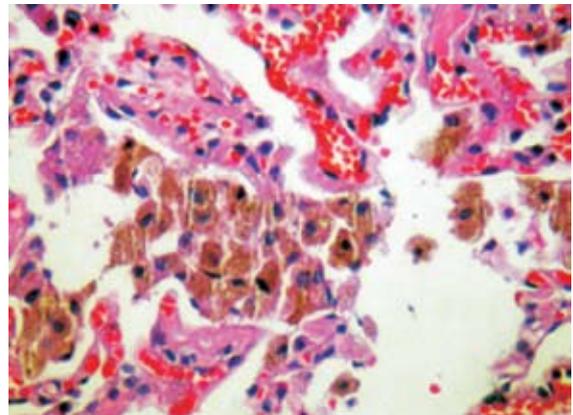
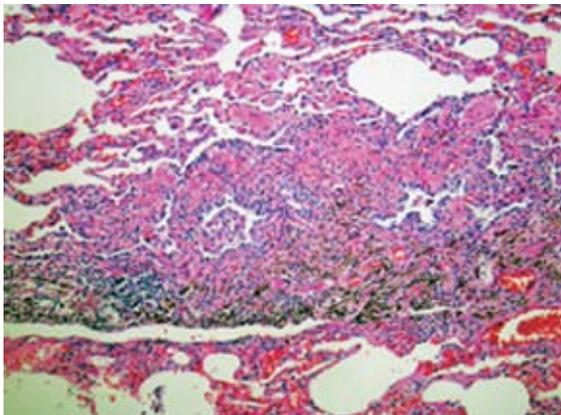
O tratamento para o presente caso deve incluir:

- a) Apenas cessação do tabagismo
- b) Cessação do tabagismo e prednisona em doses iniciais de 1 mg/kg/dia
- c) Cessação do tabagismo e prednisona em doses iniciais de 0,5 mg/kg/dia
- d) Cessação do tabagismo, prednisona 0,5 mg/kg/dia e azatioprina, 1,5 mg/kg/dia
- e) Cessação do tabagismo e pulsoterapia semanal com metilprednisolona, 1g

Questão 1 - Resposta correta: E

Rigorosamente, o mecanismo do hipocratismo digital permanece desconhecido, porém diversas teorias foram propostas para explicar sua patogenia. A presença de shunts intra ou extra-pulmonares permitiria a liberação para a periferia de substâncias vasodilatadoras. A hipóxia tissular poderia explicar o hipocratismo digital em pacientes com doenças cardíacas cianóticas, porém, muitas doenças pulmonares cursam com acentuada hipoxemia, sem baqueteamento digital e, inversamente, este pode estar presente na presença de PaO₂ arterial preservada. Ações neurogênicas poderiam contribuir, sendo o melhor exemplo o alívio imediato do baqueteamento após vagotomia, em portadores de carcinoma brônquico, mesmo sem ressecção da lesão primária. Hipocratismo hereditário não é raro, o que levou à postulação de que fatores genéticos poderiam atuar em casos de aparecimento mais tardio.

A teoria atualmente mais aceita para a patogenia



do hipocratismo digital envolve a liberação de fatores de crescimento vascular (VEGF, PDGF), o que resulta em neo-formação de capilares nas extremidades. A presença de hipoxemia e a estase de plaquetas potencializam sua liberação, bem como o aumento da perfusão periférica, o que poderia explicar a associação com diversos dos fatores acima descritos.

A referência abaixo se refere a esta nova teoria.

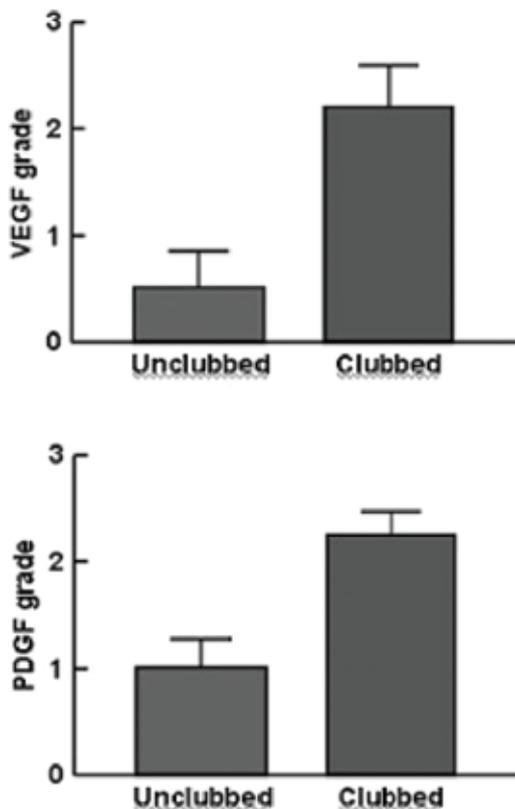
1. Atkinson S. Vascular endothelial growth factor (VEGF)-A and platelet-derived growth factor (PDGF) play a central role in the pathogenesis of digital clubbing. *J Pathol.* 2004;203:721-8.

Referência geral:

2. Moreira JS., Moreira ALS, Porto NS. Hipocratismo digital e osteoartropatia hipertrófica. Em: Zamboni M, Pereira CAC (Eds). SBPT: Pneumologia-Diagnóstico e Tratamento, Atheneu, São Paulo, 2006; p99-102.

Questão 2 - Resposta correta: D

Em um levantamento de diversos estudos (dados não publicados), as doenças intersticiais que cursam com hipocratismo digital, por ordem decrescente de



freqüência são: fibrose pulmonar idiopática, 42%; pneumonia descamativa, 42%; asbestose, 32%; pneumonia de hipersensibilidade, 23%; pneumonia intersticial inespecífica, 15%. Sarcoidose, BOOP e bronquiolite respiratória raramente causam hipocratismo digital, este achado sendo observado em menos de 5% dos casos. Na proteinose alveolar, uma análise das maiores séries mostra que o hipocratismo digital é incomum (6% dos casos), embora este achado seja muito citado em livros-texto.

A presença de hipocratismo digital na fibrose pulmonar idiopática, asbestose e pneumonia de hipersensibilidade indica pior prognóstico.

Referências sobre valor prognóstico do hipocratismo.

1. King T, Tooze JA, Schwarz MI, et al. Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: scoring system and survival model. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2001;164: 1171-1181.
2. Sansores R, Salas J, Chapela R, et al. Clubbing in hypersensitivity pneumonitis. Its prevalence and possible prognostic role. *Arch Intern Med* 1990;150:1849-51.
3. Coutts II, Gilson JC, Kerr IH, et al. Significance of finger clubbing in asbestosis. *Thorax* 1987;42:117-9.

Questão 3 - Resposta correta: C

Todas as condições citadas podem resultar em extensas áreas de vidro-fosco, exceto pela pneumonia intersticial usual (PIU). Raros casos de PIU, comprovados através de biópsia mostram extensas áreas de vidro-fosco à TCAR, porém, a distribuição da doença predomina em regiões subpleurais, o que não ocorre no presente caso.

A pneumonia de hipersensibilidade é incomum em fumantes atuais, porém quando ocorre em fumantes tende a ser mais fibrosante e grave. A pneumonia intersticial não específica predomina em lobos inferiores, de modo que os diagnósticos mais prováveis no presente caso são as pneumonias intersticiais relacionadas ao tabagismo, descamativa e bronquiolite respiratória associada à doença pulmonar intersticial. Como estas condições são tabaco-relacionadas, estão sendo retiradas da classificação das pneumonias intersticiais idiopáticas. Outras possíveis doenças crônicas que podem resultar em opacidades em vidro-fosco são a sarcoidose e a pneumonia linfóide.

1. Miller WT, Shah RM. Isolated diffuse ground-glass opacity in thoracic CT: causes and clinical presentations. *AJR Am J Roentgenol.* 2005;184:613-22.
2. Gomez AD; King Jr TEK. Classification of diffuse parenchymal lung disease. *Prog Resp Res. Basel,* Karger 2007; 36:2-10.

Questão 4 - Resposta correta: D

A biópsia pulmonar mostrou: lesão predominantemente fibrótica em torno de bronquíolos respiratórios, com macrófagos contendo pigmento castanho-dourado, localizados no interior de pequenas vias aéreas e nos espaços aéreos adjacentes. Associado, há leve infiltrado de mononucleares e fibrose de septos alveolares.

A bronquiolite respiratória, usualmente encontrada como um achado incidental histológico em fumantes assintomáticos é caracterizado pelo acúmulo de macrófagos com pigmentos citoplasmáticos castanho-dourados dentro dos bronquíolos respiratórios. Uma pequena proporção de fumantes tem uma resposta mais exagerada a qual, em adição as lesões centralizadas em bronquíolos, provocam inflamação intersticial e fibrose que se estende aos alvéolos vizinhos. Este conjunto de alterações histológicas é denominado bronquiolite respiratória - doença intersticial pulmonar (BR-DPI), e resulta em sintomas clínicos. A pneumonia intersticial descamativa (PID) é caracterizada por envolvimento panlobular, fibrose intersticial difusa leve a moderada, e preenchimento alveolar extenso com macrófagos. É bem reconhecido que os padrões histológicos da BR-DPI e PID podem se superpor, e que os achados fundamentais para diferenciar estas condições são a distribuição e a extensão das lesões: bronquiolocêntrica na BR-DPI e difusa na PID. Tem sido proposto que estas condições possam ser componentes diferentes do mesmo espectro histopatológico de doença, representando graus variáveis de gravidade do mesmo processo, embora isto ainda seja controverso. Em certos casos, a histiocitose pulmonar de células de Langerhans, outra condição tabaco relacionada, pode se associar às condições descritas, trazendo confusão diagnóstica em casos em que as biópsias não são representativas.

Temos observado alguns casos de BR-DPI associados a hipocratismo digital, o que é considerado

raro na literatura. Muitos dos casos de pneumonia descamativa, descritos no passado são hoje reclassificados como BR-DPI, uma condição muito mais freqüente, de modo que o hipocratismo digital, descrito frequentemente na pneumonia descamativa, pode ser mais freqüente na BR-DPI, do que se presume.

1. Caminati A, Harari S. Smoking-related interstitial pneumonias and pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Proc Am Thorac Soc.* 2006;3:299-306.
2. Sadikot RT, Johnson J, Loyd JE, Christman JW. Respiratory bronchiolitis associated with severe dyspnea, exertional hypoxemia, and clubbing. *Chest.* 2000;117:282-5.

Questão 5 - Resposta correta: A

A cessação do tabagismo pode resultar em alguma melhora clínica e funcional, em pacientes em fases mais iniciais da BR-DIP, quando a CVF está preservada (Nakanishi, 2007). O papel prognóstico do hipocratismo digital não está definido, embora se associe com casos aparentemente mais avançados. O uso de corticosteróides é ineficaz, como demonstrado em séries antigas (Myers, 1987; Yousem, 1989) e em uma série recente maior, que incluiu casos com CVF reduzida e alguns com hipocratismo digital (Portnoy, 2007). Imunossupressores também parecem ineficazes.

A cessação do tabagismo pode permitir prolongada sobrevida.

1. Myers JL, Veal CF Jr, Shin MS, Katzenstein A-LA. Respiratory bronchiolitis causing interstitial lung disease: a clinicopathologic study of six cases. *Am Rev Respir Dis.* 1987;135:880-884.
2. Yousem SA, Colby TV, Gaensler EA. Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease and its relationship to desquamative interstitial pneumonia. *Mayo Clin Proc* 1989;64:1373-1380.
3. Nakanishi M, Demura Y, Mizuno S, et al. HRCT findings in patients with respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease after smoking cessation. *Eur Respir J.* 2007;29:453-61.
4. Portnoy J, Veraldi KL, Schwarz MI, et al. Respiratory bronchiolitis-interstitial lung disease: long-term outcome. *Chest.* 2007;131:664-71.

Autores:

Elaine Mara Cesarette de Paula¹, Ester Nei Aparecida Coletta², Carlos Alberto de Castro Pereira³

1. Especialista em Pneumologia, Olímpia, São Paulo.

2. Docente de Patologia - UNIFESP; Patologista do HSPE-SP.

3. Diretor do Serviço de Pneumologia do HSPE-SP.

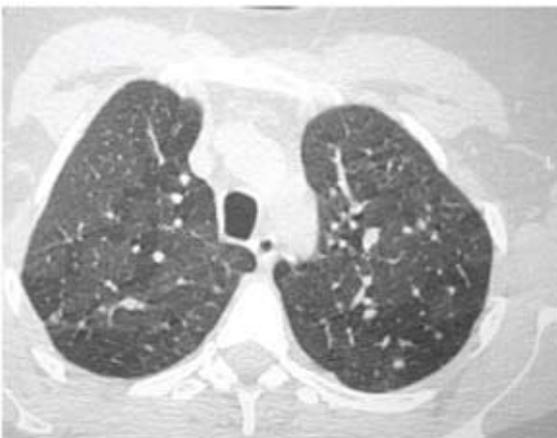
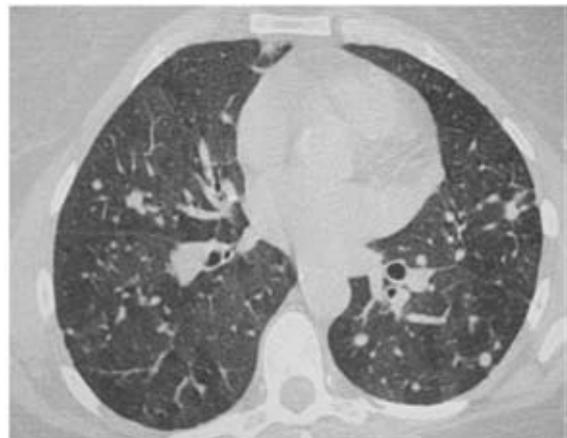
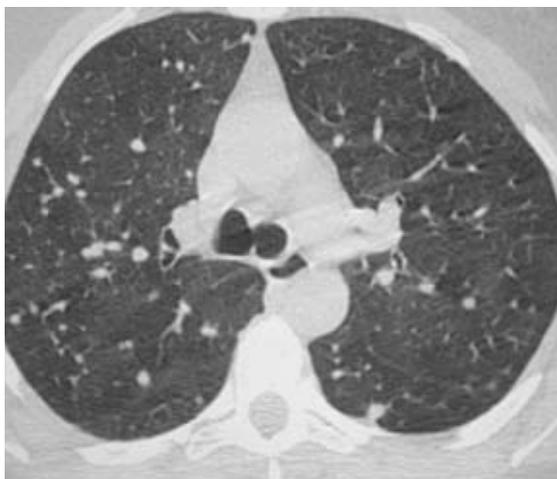
Caso Clínico incluído no site em Julho de 2007.

Nódulos pulmonares e dispnéia

LARISSA VOSS, MARIANA S LIMA, ESTER NA COLETTA

RELATO DO CASO

Paciente feminina, 49 anos, professora, não fumante, natural e procedente de SP. Tosse seca e dispnéia leve há 6 meses. Ao realizar teste ergométrico como exame de rotina para acompanhamento de HAS, o médico identificou que a mesma “cansava demais” (SIC), sendo submetida a radiografia de tórax e encaminhada. Portadora de HAS, em uso de Telmisartan+HCTZ; hipotireoidismo, em uso de levotiroxina 75mg; hérnia de hiato, em uso de omeprazol 20mg/d; exposição a pássaros durante 3 anos em casa. Exame físico: BEG, eupnéica; FC: 68 FR: 16 irpm; MV+ bilateralmente, sem RA; ACV: RCR em 2t, sem sopros; abdome e extremidades normais.



Questão 1

Assinale a alternativa correta em relação ao padrão radiológico e tomográfico.

- Padrão micronodular
- Nódulos pequenos de tamanhos variados
- Nódulos centrolobulares associados à árvore em brotamento
- Nódulos com distribuição linfática

Questão 2

Este padrão pode ser encontrado nas doenças abaixo, relacionadas, exceto:

- Pneumonia por hipersensibilidade
- Sarcoidose
- Bronquiolite folicular
- Hiperplasia difusa de células neuroendócrinas

Questão 3

Realizada prova de função pulmonar na admissão da paciente no ambulatório, mostrada abaixo: Qual o laudo da prova de função pulmonar?

- Distúrbio ventilatório restritivo
- Distúrbio ventilatório misto
- Distúrbio ventilatório obstrutivo
- Espirometria normal

Questão 4

Realizada broncoscopia com biópsia transbrônquica e lavado broncoalveolar. Lavado broncoalveolar negativo para BAAR e fungos. A biópsia transbrônquica é mostrada na próxima página: Estes achados indicam qual diagnóstico?

- Pneumonia por hipersensibilidade
- Sarcoidose
- Bronquiolite folicular
- Hiperplasia de células neuroendócrinas

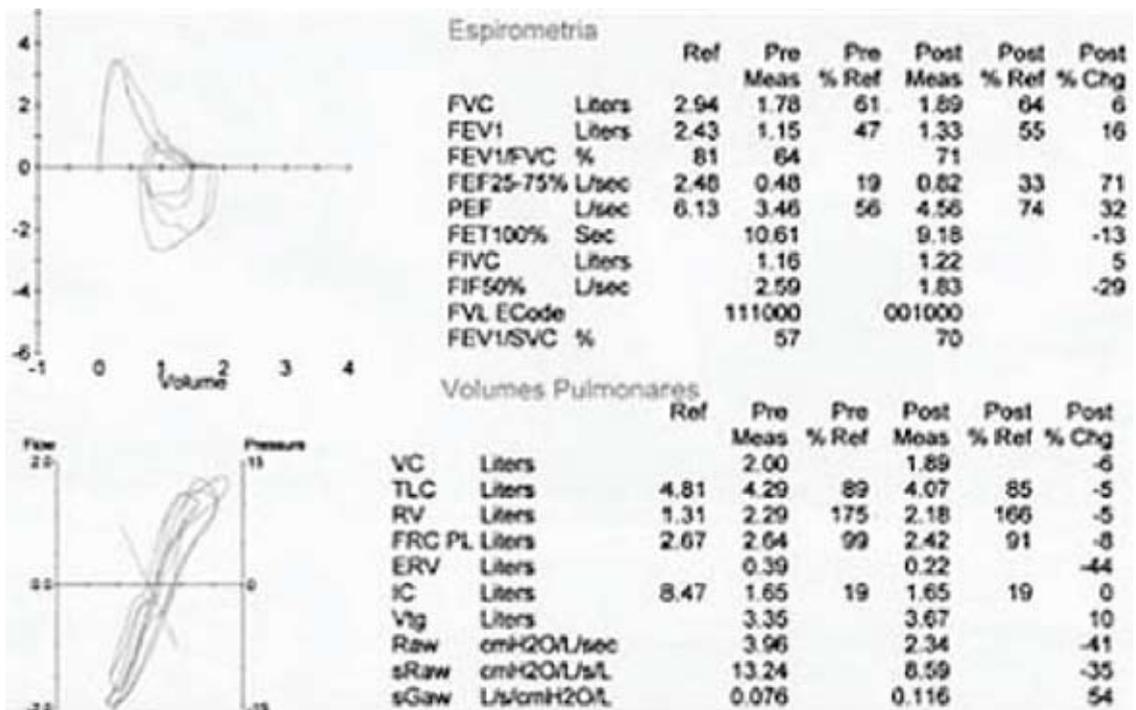
Questão 5

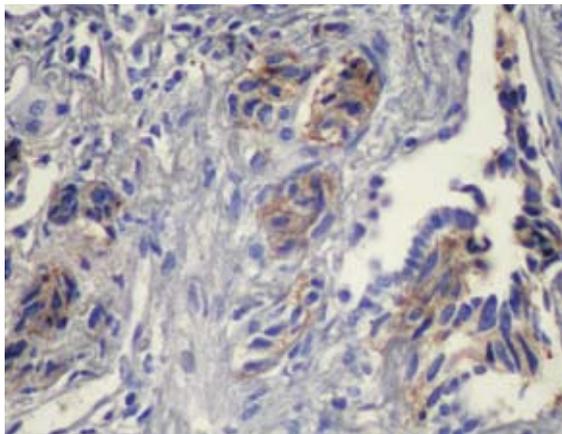
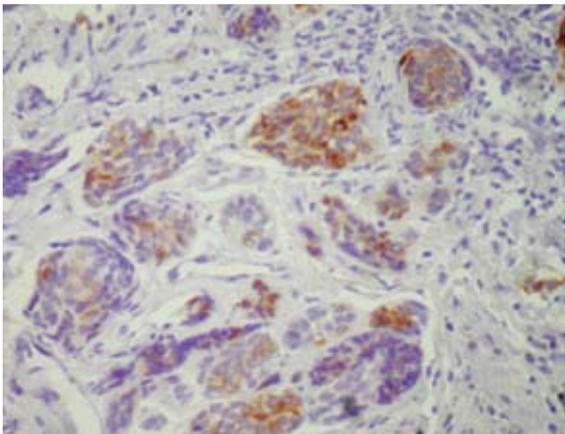
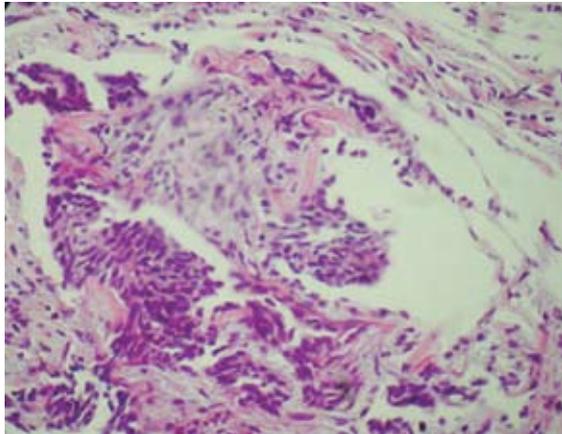
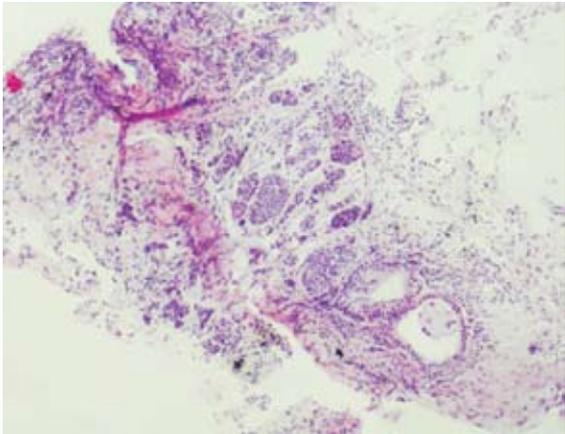
Qual(is) o(s) tratamento(s) desta doença?

- Corticóide sistêmico
- Corticóide inalatório + beta-2 de longa duração
- Quimioterapia
- Imunossupressor
- Observação da doença

Questão 1 - Resposta correta: B

Observam-se, tanto na radiografia de tórax quanto na TCAR tórax, diversos nódulos pequenos, bem definidos e de tamanhos variados, com distribuição aleatória, associados com áreas de aprisionamento aéreo.





Questão 2 - Resposta correta: A

A pneumonia por hipersensibilidade se caracteriza pela presença de nódulos mal definidos e com distribuição centrolobular. As demais poderiam apresentar o padrão mostrado. Abaixo, estão algumas doenças que se caracterizam pela apresentação como nódulos múltiplos pulmonares:

Bronquiolites

- Celulares agudas e crônicas
- Disseminação broncogênica
- Associadas a bronquiectasias
- Panbronquillite
- Aspiração crônica
- Folicular
- Respiratória

Vasculares

- Embolia séptica

Nódulos calcificados

- Infecção granulomatosa prévia
- Pn varicela
- Microlitíase alveolar

Neoplasias

- Metástases
- CBA
- Linfoma

Doenças granulomatosas

- Infeciosas:
 - Tuberculose
 - Micoses
- Não infecciosas:
 - Sarcoidose/Beriliose
 - Silicose/PTC
 - Pn hipersensibilidade
 - Histiocitose de Langerhans
 - Granulomatose de Wegener

Questão 3 - Resposta correta: C

Na espirometria, observa-se um valor de VEF_1/CVF abaixo do limite inferior do previsto, caracterizando um distúrbio ventilatório obstrutivo, sendo o mesmo moderado ($VEF_1=47\%$), com redução da CVF e com resposta significativa de VEF_1 após

prova broncodilatadora. Há aumento do volume residual, confirmando os achados tomográficos de aprisionamento aéreo.

Questão 4 - Resposta correta: D

A biópsia transbrônquica mostrou os seguintes achados: Proliferação de células de pequeno porte sem atípicas, em arranjos nodulares com positividade para marcadores epiteliais (CEA e CK7) e neuroendócrinos (cromogranina e sinaptofisina); Fibrose da parede de vias aéreas, com obliteração focal da luz e infiltrado inflamatório crônico discreto; Bronquioloectasias focais.

Concluimos que os achados histológicos, associados ao padrão imunohistoquímico, são compatíveis com hiperplasia de células neuroendócrinas pulmonares no epitélio bronquiolar com extensão extra-luminal (tumorlet)

Fazendo-se uma correlação entre os achados clínicos, tomográficos e histopatológicos pode-se dizer que esta paciente tem o diagnóstico de tumorlet associado a hiperplasia difusa de células neuroendócrinas - pois sem a hiperplasia difusa não haveria obstrução ao fluxo aéreo e conseqüentemente aprisionamento aéreo - e tumores carcinóides, uma vez que na TCAR tórax observam-se nódulos diversos maiores que 5mm, caracterizando esta entidade.

Questão 5 - Resposta correta: A e E

As informações em relação a esta doença são escassas. Dentre os artigos publicados sobre a mesma, pode-se chegar a uma conclusão que o primeiro passo é observar e realizar testes seriados de função pulmonar. Caso haja uma piora da função pulmonar ou presença de bronquiolite crônica, é indicado uso de corticóide sistêmico por um tempo não definido pela literatura. Não há benefício em relação ao uso de quimioterápicos. Em uma série de 6 casos publicada por Aguayo, et al em 1992, dois pacientes foram submetidos à quimioterapia, não havendo interferência na evolução da doença. Além disso, naqueles que não se submeteram à quimioterapia a doença não progrediu.

A paciente tinha uma prova de função pulmonar de novembro/2006 que, em comparação com o exame realizado na admissão, mostrou uma queda de 400ml na CVF e de 350ml no VEF₁, sendo optado pela introdução de corticóide sistêmico na dose de 40mg/dia, a qual a paciente manteve uso por 3 meses. Após este período, melhorou muito dos sintomas - tosse

seca e dispnéia - submeteu-se a uma nova prova de função pulmonar, onde se observou queda do volume residual em mais de 20%, correspondendo à resposta à corticoterapia.

CONSIDERAÇÕES GERAIS

A hiperplasia difusa de células neuroendócrinas (DIPNECH) foi descrita pela primeira vez em 1950, porém, apenas em 1992, Aguayo et al, em uma série de 6 casos, nomearam a referida patologia. Até agora foram descritos 39 casos, dentre os quais duas séries de casos. As informações sobre a doença são escassas, principalmente, em relação ao prognóstico e tratamento. Sabe-se que está havendo aumento da doença nos últimos dois anos, não pela sua crescente incidência, mas pela maior suspeita e diagnóstico da mesma. A Organização Mundial de Saúde, na última classificação em relação à histologia de tumores pleurais e pulmonares, define esta patologia como uma condição pré-neoplásica.

Há uma maior prevalência em mulheres (15:4) e a idade média de apresentação é de 49 anos.

Não há relação com tabagismo. Segundo Davies, dos 19 pacientes estudados, 12 pacientes nunca fumaram, enquanto que 04 eram ex-tabagistas e apenas 01 tabagista atual.

A hiperplasia de células neuroendócrinas pode ser observada em associação com outras doenças, tais como DPOC, abscesso pulmonar, fibrose cística e bronquiectasias, porém, a hiperplasia difusa de células neuroendócrinas do pulmão é uma entidade distinta e se deve à proliferação primária das células neuroendócrinas. Muitas vezes há associação com bronquiolite obliterante constrictiva o que se deve à produção de citocinas - tais como a bombesina - associado à inflamação crônica.

A histologia da hiperplasia difusa de células neuroendócrinas do pulmão pode ser classificada da seguinte forma:

- Proliferação generalizada de células neuroendócrinas
- Proliferação linear
- Pequenos nódulos

Quando esta proliferação está confinada à membrana basal, ao epitélio brônquico e bronquiolar, chama-se de hiperplasia difusa de células neuroendócrinas; quando a mesma se estende para além da membrana basal, chama-se de tumorlets - os quais por sua vez podem ser localizados ou difusos;

por fim, quando esta proliferação forma nódulos maiores que 5mm, denomina-se tumor carcinóide.

A avaliação patológica do tecido pulmonar é o padrão-ouro para o diagnóstico de DIPNECH, sendo que dos 39 casos descritos até então, todos os casos foram submetidos a biópsia pulmonar aberta ou lobectomia.

É uma doença, na maioria das vezes, indolente e não progressiva. Segundo Davies, dos 19 pacientes estudados, 83% estavam vivos após 5 anos do diagnóstico.

Pode se apresentar como doença sintomática ou assintomática.

Nos pacientes sintomáticos, os sintomas mais freqüentemente encontrados são tosse seca e dispnéia, podendo ainda ocorrer hemoptise e dor torácica. Os mesmos podem estar presentes por até 8.6 anos antes do diagnóstico. Pode haver distúrbio obstrutivo ou obstrutivo/restritivo, o que leva alguns pacientes a serem tratados como asma antes do diagnóstico.

Em relação aos pacientes assintomáticos a doença é descoberta após retirada de nódulos ou acompanhamento após neoplasias. A prova de função pulmonar pode ser normal ou mostrar um distúrbio obstrutivo nesses pacientes.

Quando o tumor carcinóide está associado à DIPNECH, o mesmo está localizado na periferia, sendo de baixo grau de malignidade. É provável que a DIPNECH seja um precursor exclusivo de tumores carcinóides típicos e a sua presença não está relacionada a pior mortalidade em relação aqueles pacientes que tiveram tumores carcinóides típicos ressecados sem associação com DIPNECH. Até

então não há descrição de tumores de localização central e de alto grau de malignidade associados a DIPNECH.

As informações sobre o tratamento são escassas. Na série publicada por Aguayo em 1992, dos 06 pacientes, dois foram submetidos à quimioterapia, sendo que não houve regressão da doença em relação aos que não fizeram uso de quimioterápicos e a doença permaneceu estável durante todo o período. O que se recomenda primeiramente é o acompanhamento sem necessidade de tratamento. Caso haja piora da função pulmonar ou associação com bronquiolite crônica, deve-se tentar o uso de corticoterapia.

REFERÊNCIAS

1. Aguayo SM, Miller YE, Waldron JA Jr, Bogin RM, Sunday ME, Staton GW Jr et al. Brief report: idiopathic diffuse hyperplasia of pulmonary neuroendocrine cells and airways disease. *N Engl J Med.* 1992;327:1285-8.
2. Davies SJ, Gosney JR, Hansell DM, Wells AU, du Bois RM, Burke MM, Sheppard MN, Nicholson AG. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia: an under-recognised spectrum of disease. *Thorax.* 2007;62:248-52.
3. Gosney BS. Diffuse idiopathic neuroendocrine cell hyperplasia as a precursor to pulmonary neuroendocrine tumor. *Chest.* 2004;125(5 Suppl):108S.
4. Ge Y, Eltorky MA, Ernst RD, Castro CY. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia. *Ann Diagn Pathol.* 2007;11:122-6.
5. Adams H, Brack T, Kestenholz P, Vogt P, Steinert HC, Russi EW. Diffuse idiopathic neuroendocrine cell hyperplasia causing severe airway obstruction in a patient with a carcinoid tumor. *Respiration.* 2006;73:690-3.
6. Ruffini E, Bongiovanni M, Cavallo A, Filosso PL, Giobbe R, Mancuso M, et al. The significance of associated pre-invasive lesions in patients resected for primary lung neoplasms. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004;26:165-72.

Autores:

Larissa Voss¹, Mariana S Lima², Ester NA Coletta³

1. Residente de Pneumologia do Hospital do Servidor Público Estadual - HSPE-SP.

2. Doutora em Pneumologia; Médica-Assistente do Serviço de Pneumologia do Hospital do Servidor Público Estadual HSPE-SP.

3. Médica-assistente do Serviço de Anatomia Patológica do HSPE-SP; Professora Adjunta do Departamento de Patologia - UNIFESP.

Caso Clínico incluído no site em Setembro de 2007.

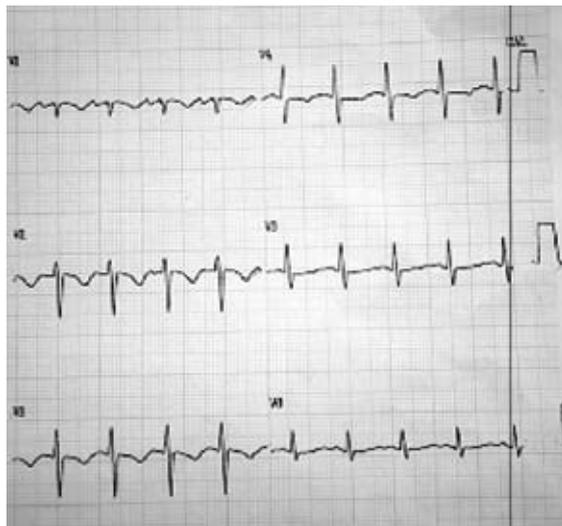
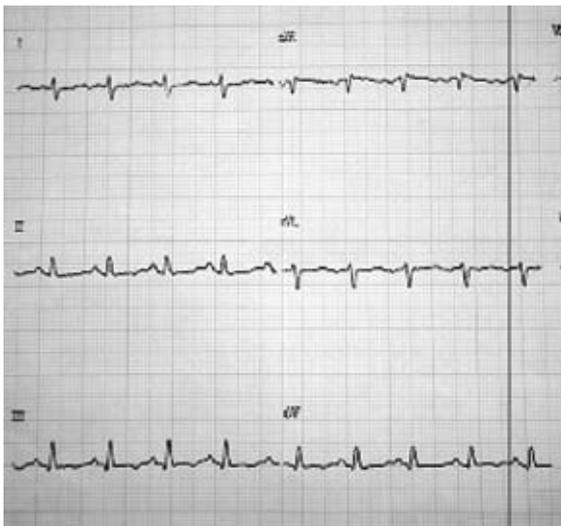
Conduta no Tromboembolismo Pulmonar Extenso

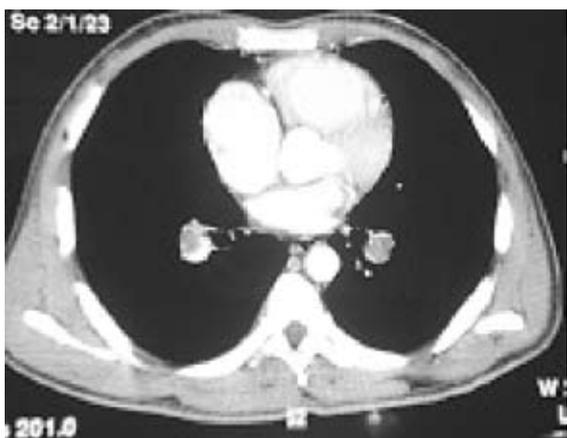
EDUARDO MENDES MOTTA, RICARDO MILINAVICIUS, MARIA DO CARMO CRUVINEL,
PATRÍCIA KITTLER VITÓRIO, MAURI MONTEIRO RODRIGUES, CARLOS AC PEREIRA

RELATO DO CASO

Masculino, 32 anos, não fumante, professor de Educação Física. Dispnéia há 5 meses com piora há 3 semanas (atualmente aos mínimos esforços). Internação prévia - Litíase urinária para colocação de cateter duplo J (26/07/2007). Após o procedimento, notou inchaço persistente nas pernas. Em 8 de Agosto de 2007 foi internado na sala de emergência com dispnéia, sibilos, precordialgia, palpitação e saturação $O_2 = 85\%$ em ar ambiente. Exame físico: REG, fácies de ansiedade, PA= ??? FR =30ipm; Aparelho Respiratório=ndn ausculta cardíaca=RCR a 2T, taquicárdico. Troponina =0,07 ng/L (nl $\geq 0,01$ ng/L) D-Dímero =0,989. Tratamento inicial enoxaparina em dose plena.

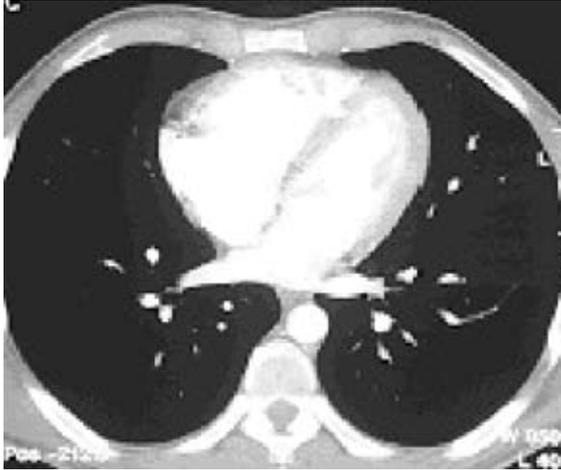
Evolução: Piora da dispnéia, Saturação $O_2=80\%$ (cateter nasal 3 L/min). PA=80x60 mmHg FR=32ipm FC=112bpm, ritmo de galope. Suspenso enoxaparina e iniciada heparina não fracionada intravenosa. Após 4 horas, piora das condições clínicas com estase jugular bilateral a 90° e PVC +29 cm H_2O . Em 9 de Agosto de 2007, gasometria arterial, ar ambiente: pH:7,4; PaO_2 : 63,9 mmHg; $PaCO_2$:19,8 mmHg; BIC: 13,2 mEq/L; BE:-1,1; $SatO_2$: 95%; Lactato: 3,46, $P(A-a)O_2=47$ mmHg. Conduta: cristalóides, dobutamina; Iniciada trombólise com alteplase. Duas horas após o término da infusão do trombolítico: PA=120x80 mmHg, FC=106 bpm FR=24 ipm. $SatO_2$: 100% com máscara de Venturi a 50%. Após 45 minutos piora do padrão respiratório, e queda da $SatO_2$ com O_2 a 50% para 72%. Ap. respiratório=estertores grossos base E, FR: 38ipm. Conduta: entubação orotraqueal. Saída de grande quantidade de sangue. Suspenso heparina não fracionada. Ecocardiograma transtorácico (10/08/2007): FE: 0,74; AD: aumento importante; VD: aumento importante; refluxo tricúspide moderado; movimentação paradoxal do septo interventricular (SIV); dilatação da veia cava inferior e de artérias pulmonares; PSAP estimada de 77mmHg. Evoluiu com estabilização hemodinâmica, após transfusão de concentrado de hemácias, e melhora progressiva do padrão respiratório, com desmame e boa evolução. Medicado com sildenafil 20 mg VO de 8/8 h a partir do terceiro dia do evento agudo. Segundo Ecocardiograma transtorácico, 20 dias após o primeiro (em uso de sildenafil): PSAP estimada de 55mmHg, hipocinesia do VD, aumento do AD, movimento paradoxal do SIV. Suspenso sildenafil durante a internação devido a cefaléia persistente. Houve melhora progressiva da dispnéia e da oximetria, recebendo alta hospitalar com $Sat O_2$: 95% ar ambiente.





Exame realizado em 01/09/2007, antes da alta hospitalar (31 dias após evento agudo):





Questão 1

Assinale abaixo qual o exame menos importante no presente caso:

- Dosagem de dímero-D
- ECG
- Dosagem de troponina
- Ecocardiograma
- Gasometria arterial

Questão 2

Assinale a conduta incorreta na presença de instabilidade hemodinâmica por tromboembolismo pulmonar extenso:

- Administração de Soro Fisiológico, 0,5-1,0 L, infusão EV rápida (< 1 hora)
- Suporte hemodinâmico com dobutamina ou noradrenalina
- Uso de fibrinolíticos
- Uso de heparina de baixo peso molecular (enoxaparina, 1mg/kg)
- Uso de O₂ em altas frações

Questão 3

Qual dos fibrinolíticos abaixo deve ser preferido no tratamento do tromboembolismo pulmonar extenso?

- Estreptoquinase
- Uroquinase
- Alteplase 100 mg EV bolo
- Alteplase 100 mg EV infusão contínua em 2 horas
- As alternativas (c) e (d) estão corretas

Questão 4

O sildenafil pode ser iniciado na embolia pulmonar extensa na presença de hipertensão pulmonar e disfunção ventricular direita, após estabilização hemodinâmica.

- Certo
- Errado

Questão 1 - Resposta correta: A

Pacientes com embolia pulmonar extensa usualmente apresentam intensa dispnéia em repouso, freqüentemente acompanhada por ansiedade, síncope ou tonturas. A história pode mostrar ou não fatores de risco para TVP. O exame físico é útil e geralmente mostra hipotensão arterial, taquicardia, taquipnéia ou cianose. Sinais de disfunção ventricular direita aguda incluem estase jugular, impulsão para-esternal, acentuação de P2, e um sopro de regurgitação tricúspide. O ECG é ocasionalmente normal, mas frequentemente mostra alguma anormalidade tal como taquicardia sinusal, um padrão S1Q3T3, inversão de ondas T de V1 a V4, ou um padrão de pseudo-enfarte (Qr) em V1.

Escores baseados no ECG têm sido propostos, e se correlacionam com a extensão da embolia pulmonar. Em um estudo (Iles, 2004), quando dois ou mais dos seguintes estavam presentes: FC > 100 bpm, distúrbio de condução do ramo D (bloqueio completo ou incompleto), inversão de T em precordiais direitas (pode ser isolada em V1, V2, V3), padrão S1Q3T3, a embolia em geral envolveu mais de 50% do leito vascular pulmonar.

Em alguns estudos, o padrão de inversão da onda T nas precordiais direitas foi o achado eletrocardiográfico que melhor se correlacionou com a gravidade da embolia pulmonar. Este achado foi observado em 85% dos pacientes com EP extensa, comparado a 19% daqueles com embolia não extensa e, quando presente, 90% dos pacientes tinham um escore de obstrução acima de 50% e 81% tinham pressão média de artéria pulmonar > 30 mmHg. O aparecimento precoce deste padrão foi um preditor ainda mais forte de gravidade. Quando o padrão estava presente no primeiro dia, o escore de obstrução era de 69% comparado a 52% quando ele surgiu depois do primeiro dia.

Em um grande estudo, em 508 pacientes (Geibel, 2005), arritmias atriais, bloqueio completo do ramo

direito (mas não bloqueio incompleto), baixa voltagem periférica, padrão de pseudo-ênfarte (ondas Q) em III e aVF, e alterações do segmento ST (elevação ou depressão) nas derivações precordiais, foram todos significativamente mais frequentes em pacientes com desfecho fatal nos 30 dias após a internação. A mortalidade foi de 29% no grupo de pacientes com uma ou mais destas anormalidades na admissão, em comparação a 11% daqueles sem estas alterações eletrocardiográficas. Uma análise multivariada mostrou que as alterações no ECG permaneceram significativas, além da presença de instabilidade hemodinâmica.

Os biomarcadores são redundantes em pacientes com embolia pulmonar extensa. O exame mais útil nesta situação é o ecocardiograma transtorácico, que deve ser obtido imediatamente após a suspeita clínica. Um ecocardiograma normal sem sinais de disfunção do VD elimina a possibilidade de embolia pulmonar como causa de choque.

O ecocardiograma não é útil apenas para sustentar o diagnóstico pela confirmação da disfunção e dilatação ventricular direita, mas também pode excluir condições que podem imitar a embolia pulmonar tais como dissecação aórtica, tamponamento pericárdico e IAM. O ecocardiograma também pode diagnosticar complicações da embolia pulmonar, tais como trombos em trânsito no lado direito do coração, uma indicação para uso de trombolíticos. Em pacientes estáveis após vasopressores, reposição líquida ou ventilação mecânica, uma angiotomografia pode demonstrar defeitos de enchimento nas artérias principais ou lobares, bem como aumento do VD.

Diversos achados ecocardiográficos, incluindo aumento ventricular direito e hipocinesia da parede livre, desvio do septo interventricular para a esquerda, e evidência de hipertensão pulmonar, tem sido propostos para o diagnóstico imediato, não invasivo de disfunção ventricular direita à beira do leito. A prevalência de disfunção ventricular direita varia nas diferentes séries de 40-70%.

A presença de disfunção ventricular direita tem valor diagnóstico e prognóstico, mesmo nos pacientes com estabilidade hemodinâmica. Kucher e cols avaliaram 1035 pacientes com TEP, e observaram disfunção do VD em 39% dos pacientes com PAS \geq 90 mmHg, em ecocardiograma realizado nas primeiras 24 horas da admissão. Em uma análise multivariada, a hipocinesia ventricular

direita permaneceu um preditor independente de mortalidade aos 30 dias, com um risco de 1,94 (IC95%, 1,23-3,06), após ajuste para diversos parâmetros clínicos e uso de trombolíticos.

A disfunção do VD isoladamente não parece ser suficiente para indicação de trombolíticos, em pacientes sem hipotensão arterial ou acentuada hipoxemia, porém um subgrupo destes pacientes irá evoluir mal, sendo necessários mais estudos para definir esta sub-população.

Troponinas séricas são amplamente utilizadas atualmente para o diagnóstico de síndromes coronarianas agudas e são rapidamente disponíveis nos serviços de emergência, ao contrário do ecocardiograma. A proporção de pacientes com embolia e elevação das troponinas varia com o ponto-de-corte utilizado para definição da faixa normal. Com o uso de técnicas mais sensíveis, até 50% dos pacientes com TEP podem exibir níveis elevados de troponina. Vários estudos demonstraram que os níveis elevados de troponina são altamente correlacionados com a presença de disfunção ventricular direita na embolia pulmonar. Uma recente metanálise que incluiu 20 estudos demonstrou que níveis elevados de troponina indicam maior risco de morte por TEP, mesmo em pacientes com condições hemodinâmicas estáveis.

Uma combinação de biomarcadores cardíacos e ecocardiograma pode estratificar o risco e reforçar a indicação de trombolíticos. Uma combinação de troponina elevada com disfunção ventricular direita indicou risco de morte de 6 e 10 vezes maior em dois estudos.

A $P(A-a)O_2$ é tipicamente usada como um índice de troca gasosa, e os fatores que a influenciam são o gradiente de difusão, o distúrbio de ventilação-perfusão e a presença de verdadeiro shunt. Um gradiente alvéolo-arterial acima de 40 mmHg, em paciente com dispnéia aguda e radiografia de tórax sem opacidades é altamente sugestivo de embolia pulmonar.

O gradiente alvéolo-arterial se correlaciona diretamente com a extensão da obstrução vascular pulmonar, embora um valor normal não exclua embolia, como antigamente sugerido. Um estudo recente (Hsu, 2006) encontrou que um gradiente acima de 53 mmHg indica maior risco de morte, com alto valor preditivo negativo e moderado valor preditivo positivo.

Pacientes com níveis muito elevados de dímero-D tem maior risco de má evolução, (Kline JA, 2006), porém o papel central da dosagem do dímero D repousa em seu valor preditivo negativo, isto é, na presença de baixa ou média probabilidade clínica de TEP, o diagnóstico é altamente improvável quando a dosagem é normal, em estudo feito por ensaio laboratorial com boa sensibilidade. Entretanto, na presença de alta probabilidade clínica, como no presente caso, mesmo um teste negativo não excluiria o diagnóstico.

1. Kline JA, Hernandez-Nino J, Rose GA, Norton HJ, Camargo CA Jr. Surrogate markers for adverse outcomes in normotensive patients with pulmonary embolism. *Crit Care Med.* 2006;34:2773-80.
2. Hsu JT, Chu CM, Chang ST, et al. Prognostic Role of Alveolar-Arterial Oxygen Pressure Difference in Acute Pulmonary Embolism. *Circ J.* 2006; 70:1611-1616.
3. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation.* 2007;116:427-33
4. Geibel A, Zehender M, Kasper W, Olschewski M, Klima C, Konstantinides SV. Prognostic value of the ECG on admission in patients with acute major pulmonary embolism. *Eur Respir J.* 2005;25:843-848.
5. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Prognostic role of echocardiography among patients with acute pulmonary embolism and a systolic arterial pressure of 90 mm Hg or higher. *Arch Intern Med.* 2005;165:1777-81.
6. Binder L, Pieske B, Olschewski M, Geibel A, Klostermann B, Reiner C, Konstantinides S. N-terminal pro-brain natriuretic peptide or troponin testing followed by echocardiography for risk stratification of acute pulmonary embolism. *Circulation.* 2005;112:1573-9.
7. Scridon T, Scridon C, Skali H, Alvarez A, Goldhaber SZ, Solomon SD. Prognostic significance of troponin elevation and right ventricular enlargement in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol.* 2005;96:303-5.
8. Söhne M, ten Wolde M, Büller HR. Biomarkers in pulmonary embolism. *Curr Opin Cardiol.* 2004;19:558-562.
9. Carlbom DJ; Davidson DL. Pulmonary embolism in the critically ill. *Chest.* 2007;132:313-324.
10. Iles S, Le Heron CJ, Davies G, Turner JG, Beckert LE. ECG score predicts those with the greatest percentage of perfusion defects due to acute pulmonary thromboembolic disease. *Chest.* 2004;125:1651-6.

Questão 2 - Resposta correta: D

Embolia pulmonar extensa é definida pela presença de instabilidade hemodinâmica (hipotensão arterial persistente e/ou choque cardiogênico na apresentação).

Logo que haja suspeita de embolia extensa, heparina não fracionada deve ser administrada em doses maiores que o habitual. A maioria dos pacientes deve receber pelo menos 10000 U em bolo, como dose de ataque, seguido por uma

infusão intravenosa contínua de pelo menos 1250 U/hora, com o objetivo de atingir um TPPa de pelo menos 80 segundos. A razão para uso desta dose elevada provém da observação empírica de que as doses habituais frequentemente não alcançam anticoagulação terapêutica em pacientes com TEP extensa e que o uso de doses subterapêuticas pode ser fatal.

Embora fibrinólise não seja recomendada em todos os casos de TEP, é recomendada como o tratamento de primeira linha em pacientes com embolia extensa. Em uma revisão de cinco ensaios randomizados e controlados que incluiu pacientes com embolia extensa, a fibrinólise reduziu o risco de morte ou embolia recorrente em 55% (Wan, 2004). Nesta mesma revisão observou-se que o risco de hemorragia após o uso de trombolíticos foi duas vezes maior nos pacientes com embolia extensa (22 vs 12%).

O paciente atual deveria ser tratado com heparina não fracionada em doses elevadas na emergência e trombolíticos na seqüência. No caso atual, após a infusão da alteplase, houve melhora evidente, logo seguida de piora e sangramento pulmonar, evidenciado pela eliminação de sangue pela cânula no momento da intubação. Hemoptise tem sido objeto de diversos relatos de caso em pacientes tratados com trombolíticos para IAM e outras condições. É possível que no presente caso a hemorragia seja decorrente da reperfusão pulmonar, com hemorragia alveolar.

Oxigênio suplementar deve ser administrado se existe hipoxemia. Hipoxemia grave e/ou falência respiratória é indicação imediata de intubação e ventilação mecânica.

Iniciação da ventilação mecânica deve ser feita com cuidado, desde que os pacientes com falência ventricular direita são propensos a desenvolver hipotensão após a intubação.

A administração de fluidos intravenosos pode ser benéfica, mas deve ser feita cautelosamente pelas seguintes razões: líquidos intravenosos podem precipitar falência ventricular direita; o estresse aumentado da parede ventricular direita pode reduzir a relação entre o suprimento e a demanda de oxigênio para o VD, resultado em isquemia e piora da disfunção ventricular direita; a probabilidade de tolerância à infusão de fluidos intravenosos é menor em pacientes com disfunção do VD. A administração de mais de 500-1000 ml no período inicial de

ressuscitação deve ser cuidadosa, especialmente na presença de achados ecocardiográficos de disfunção grave do VD. Se a hipotensão do paciente não resolve com fluidos intravenosos, tratamento com vasopressores deve ser iniciado imediatamente.

A embolia pulmonar extensa pode causar hipertensão pulmonar aguda e falência ventricular direita, necessitando suporte inotrópico. Em um grande estudo multicêntrico de embolia pulmonar, a mortalidade hospitalar em pacientes com instabilidade hemodinâmica foi de 31%. Em pacientes com falência ventricular direita por hipertensão pulmonar os objetivos do tratamento hemodinâmico são reduzir a RVP, aumentar o débito cardíaco, e resolver a hipotensão sistêmica, enquanto se evita taquiarritmias. Os vasopressores e inotrópicos mais tradicionais são subótimos para redução da resistência vascular pulmonar. Poucos estudos em humanos avaliaram o suporte hemodinâmico em pacientes com hipertensão pulmonar aguda. O uso de vasopressores e inotrópicos é, portanto guiado pelo conhecimento de seu efeito sobre a RVP e o débito cardíaco, e deve ser individualizado com base na resposta do paciente.

Os autores divergem sobre a melhor escolha para tratamento da hipotensão decorrente de TEP extenso, mas as drogas de eleição são a dobutamina e a noradrenalina.

A dobutamina é um inotrópico que atua primariamente através dos receptores β_1 -adrenérgicos para aumentar a contratilidade miocárdica e reduzir a pós-carga ventricular esquerda. Em modelos animais de hipertensão pulmonar aguda, a dobutamina em doses de até 5 mcg/kg/min diminuiu significativamente a RVP enquanto aumentou discretamente o débito cardíaco. Contudo, em doses de 5 -10 mcg/kg/min, a dobutamina causou taquicardia significativa sem melhorar a resistência vascular pulmonar. Em associação com NO inalado, a dobutamina melhorou o débito cardíaco, reduziu a RVP e aumentou significativamente a relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$. Estes estudos sugerem que a dobutamina deve ser mantida em doses abaixo de 5 mcg/kg/min, e deveria ser combinada com vasodilatadores pulmonares quando possível. Contudo, a dobutamina pode causar hipotensão sistêmica em alguns pacientes devido a seu efeito β -adrenérgico periférico e pode necessitar o uso de noradrenalina ou um vasoconstritor periférico.

A dopamina é um agonista adrenérgico e

dopaminérgico que aumenta a pressão arterial e o débito cardíaco. Um estudo em animais com embolia induzida e hipertensão pulmonar sugeriu que o uso da dopamina poderia aumentar o débito cardíaco e reduzir a RVP. Um estudo em humanos, entretanto, não mostrou uma redução consistente da RVP. Em adição, o débito cardíaco aumentado ocorre à custa de uma taquicardia significativa que pode diminuir a pré-carga ventricular esquerda e piorar a isquemia de demanda.

O isoproterenol não é indicado pela indução freqüente de arritmias e falta de efeito sobre a PAP. A adrenalina, um potente agente α e β -adrenérgico é frequentemente utilizada para melhorar o débito cardíaco e aumentar a resistência vascular sistêmica em pacientes hipotensos na UTI, porém estudos não são disponíveis na hipertensão pulmonar aguda. A vasopressina em doses baixas poderia ser benéfica, porém faltam estudos a respeito.

Baseados em estudos feitos em animais, alguns autores sugerem que a noradrenalina deveria ser o vasopressor preferido no tratamento da embolia pulmonar extensa. Foi sugerido que o efeito fundamental nestes casos seria a manutenção da pressão aórtica adequada para manter a perfusão do VD. A noradrenalina parece melhorar a função do VD através de um efeito vasoconstritor α -mediado sobre os sistemas arterial e venoso. O primeiro gera uma maior pressão arterial média, o que aumenta a perfusão do VD e abole sua isquemia, enquanto que a venoconstrição aumenta a pressão venosa central com melhora da pré-carga para o VD. Além disso, a noradrenalina possui propriedades inotrópicas, que podem aumentar o desempenho do VD.

Em pacientes com TEP extenso, a dobutamina aumenta o DC e o transporte geral de O_2 , mas pode alterar a relação V/Q e reduzir a PaO_2 . A dobutamina pode causar vasodilatação periférica através de um efeito β_2 , o que suporta a recomendação de alguns autores de que a dobutamina seja utilizada em casos de hipotensão moderada com monitorização adequada, enquanto que a noradrenalina deveria ser utilizada em casos de choque grave.

1. Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G, Eikelboom JW. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *Circulation*. 2004;110:744-9.
2. Kutcher N, MD; Golhaber SZ, MD. Management of massive pulmonary embolism. *Circulation*. 2005;112:28-32.
3. Wood KE. Major pulmonary embolism: review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest*. 2002;121:877-905.

Questão 3 - Resposta correta: E

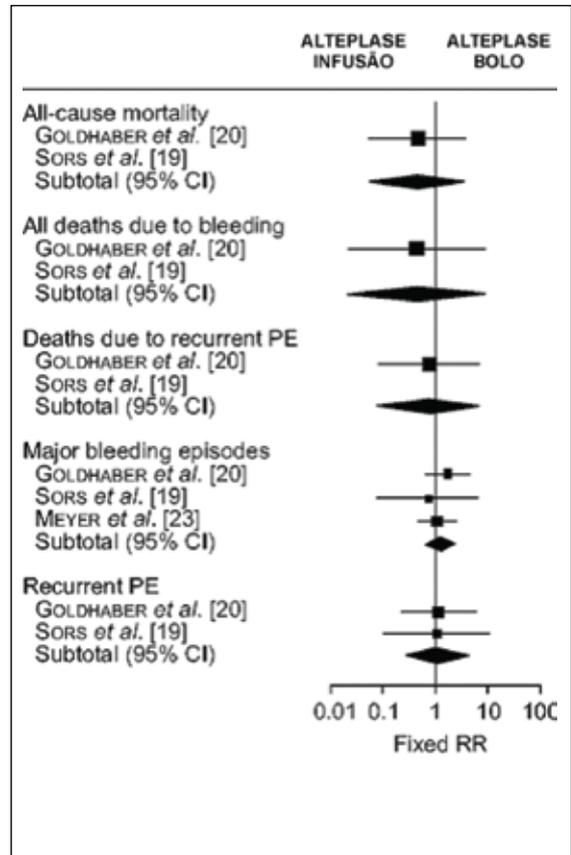
Os trombolíticos são indicados no tratamento do EPE com instabilidade hemodinâmica nos 15 primeiros dias do evento. A indicação e a fundamentação de trombólise são discutíveis. Em uma revisão de cinco ensaios randomizados e controlados que incluiu pacientes com embolia extensa, a fibrinólise reduziu o risco de morte ou embolia recorrente em 55% (Wan, 2004). As drogas disponíveis são estreptoquinase, uroquinase, ativador recombinante tecidual do plasminogênio (rt-PA, alteplase) sendo esta última considerada a de escolha devido ao maior risco de sangramento da estreptoquinase e a dose alta necessária (não disponível comercialmente) da uroquinase.

O regime e a dose de alteplase não estão determinados. Sua ligação com fibrina confere meia vida de 4 a 5 minutos. Nos estudos iniciais, infusão contínua era indicada para manter concentração adequada. Posteriormente constatou-se que dose em bolo inibia o PAI-1 (fator inibidor da ativação plaquetária). Experimentos em animais demonstraram que o ativador recombinante tecidual do plasminogênio (rt-PA, alteplase) produz trombólise continuada após clareamento da circulação e que a trombólise é aumentada e acelerada, e o sangramento é reduzido quando a alteplase é administrada em um curto período de tempo.

A *British Thoracic Society*, em diretriz para o manejo da embolia pulmonar em 2003, recomendou o uso de alteplase em bolo na dose de 50 mg na embolia extensa e a ACCP em 2004 o uso em infusão contínua (100 mg EV 2 h).

Uma metanálise concluiu não haver diferença significativa na eficácia e efeitos colaterais entre estas duas formas de uso (Figura ao lado).

1. Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G, Eikelboom JW. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *Circulation*. 2004;110:744-9.
2. Levine M, Hirsh J, Weitz J, et al. A randomised trial of a single bolus dosage regime of recombinant tissue plasminogen activator in patients with acute pulmonary embolism. *Chest*. 1990;98:1473-1479.
3. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, et al. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2002; 347:1143-1150.
4. Capstick T, Henry MT. Efficacy of thrombolytic agents in the treatment of pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2005; 26:864-874.



Referência: Capstick T. *Eur Respir J* 2005; 26: 864-874.

Questão 4 - Resposta correta: A

O sildenafil é um inibidor seletivo da fosfodiesterase 5. Atua elevando os níveis de GMP cíclico, o que prolonga o efeito vasodilatador do óxido nítrico e antagoniza o efeito vasoconstritor do tromboxane A2 e da serotonina. Na embolia pulmonar extensa estes efeitos benéficos são promissores, pois estamos diante de doença com alta morbi-mortalidade.

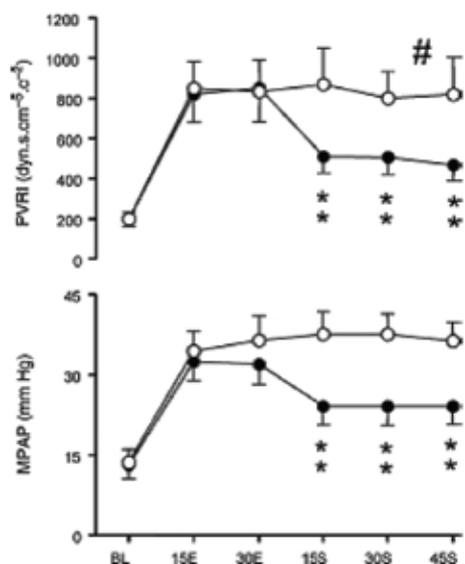
Existem relatos de caso de TEP com hipotensão pulmonar e disfunção ventricular direita, após heparinização e trombólise, nos quais o sildenafil foi utilizado nas doses usuais e retirado gradativamente, com queda abrupta da pressão da artéria pulmonar (PAP), da resistência vascular pulmonar (RVP) e melhora do índice cardíaco (IC).

Em um estudo experimental brasileiro embolia pulmonar foi induzida em cães e a seguir foi administrado sildenafil endovenoso (grupo estudo) ou solução salina (grupo controle). Os animais apresentavam IC, RVP e gasometria arterial basais

similares. O grupo do sildenafil apresentou melhora significativa da hipoxemia, diminuição da PAP e da RVP sem queda da resistência vascular sistêmica (RVS) (Figura ao lado).

Mais estudos são necessários para definir o papel do sildenafil na TEP.

1. Dias-Junior CA, Vieira TF, Moreno H Jr, Evora PR, Tanus-Santos JE. Sildenafil selectively inhibits acute pulmonary embolism induced pulmonary hypertension. *Pulm Pharmacol Ther.* 2005;18:181-186.
2. Ganière V, Feihf F, Tagan D. Dramatic beneficial effects of sildenafil in recurrent massive pulmonary embolism. *Intensive Care Med.* 2006;32:452-454.



Índice de Resistência Vascular Pulmonar (PVR) e Pressão Média Artéria Pulmonar (MPAP) basal, após 15 e 30 min. TEP e 15,30 e 45 min. após sildenafil (grupo estudo o; N=7) e solução salina (grupo controle o; N=8). ** P < 0,05. Fonte: Dias-Junior CA et al. *Pulm Pharmacol Ther.* 2005;18:181-186.

Autores:

Eduardo Mendes Motta¹, Ricardo Milinavicius², Maria do Carmo Cruvinel²,
Patricia Kittler Vitório², Mauri Monteiro Rodrigues², Carlos AC Pereira³

1. Médico Residente do Serviço de Pneumologia HSPE-SP.

2. Médico-Assistente de Serviço de Pneumologia HSPE-SP.

3. Diretor do Serviço de Pneumologia HSPE-SP.

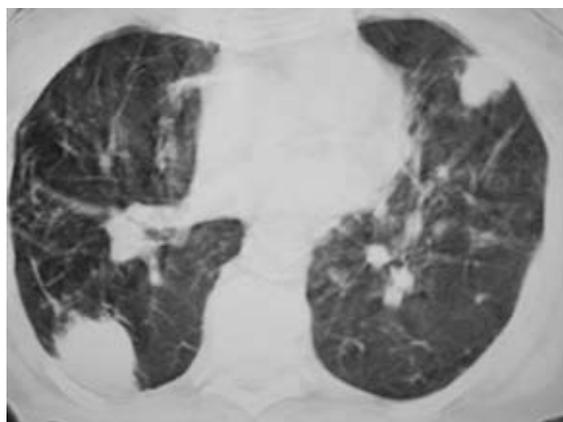
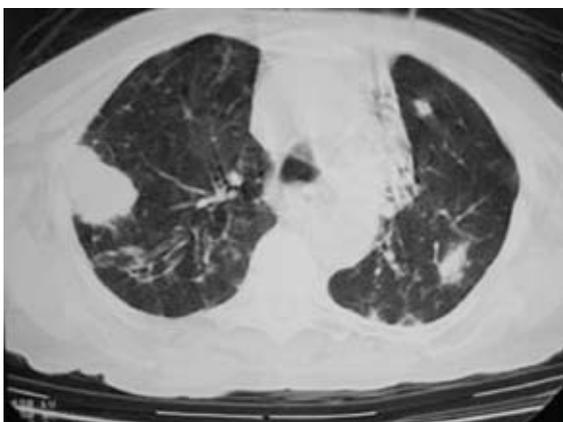
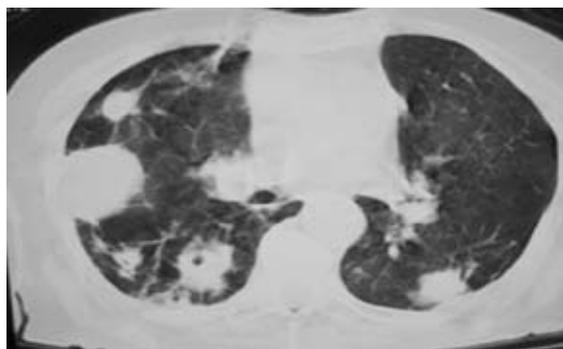
Caso Clínico incluído no site em Setembro de 2007.

Nódulos pulmonares em paciente com DPOC e bronquiectasias

MIGUEL ABIDON AIDÉ

RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 89 anos, com passado de bronquiectasias e DPOC, apresentou quadro de tosse com secreção purulenta, febre, sudorese noturna, prostração intensa, dispnéia e anorexia. Foi prescrito ciprofloxacino por 10 dias, sem melhora clínica. Internada por 10 dias pelo agravamento do quadro clínico, sendo isolado *Klebsiella pneumoniae* do exame de escarro, e prescrito piperacilina/tazobactam, corticosteróide sistêmico e broncodilatadores. Alta com melhora clínica parcial. Em casa houve recidiva dos sintomas de febre, aumento do volume e purulência do escarro, prostração e dispnéia de repouso. Realizou radiograma de tórax que mostrou lesões nodulares difusas nos pulmões (Figura 1) e tomografia computadorizada de tórax (TC) que confirmou aquelas lesões, sendo algumas com cavitação (Figura 2). Exame físico: prostrada, emagrecida, febril (38°C), mucosas hipocoradas e ressecadas, taquicárdica (106 bpm), coração com RR2T, roncos e estertores inspiratórios em ambos pulmões. Laboratório: SpO₂ 88% em ar ambiente, anemia hipocrômica e leucocitose sem desvio.



Questão 1

Qual a principal hipótese diagnóstica?

- a) Metástases pulmonares
- b) Criptococose
- c) Aspergilose semi-invasiva crônica (necrosante crônica)
- d) Nocardiose
- e) Granulomatose de Wegener

Questão 2

Como faríamos o diagnóstico?

- a) Punção biópsia transtorácica com agulha fina
- b) Exame de escarro
- c) Sorologia específica
- d) Biópsia a céu aberto
- e) Biópsia de pulmão vídeo-assistida

Questão 3

Qual melhor esquema de tratamento:

- a) Sulfametoxazol-trimetoprima
- b) Imipenen-cilastatina + amicacina
- c) Ceftriaxona
- d) Ciproflaxacino
- e) Amoxicilina/clavulanato

Questão 1 - Resposta correta: D

Trata-se de um caso de Nocardiose pulmonar em doente portador de DPOC/bronquiectasias. Embora seja raro, infecção por *Nocardia* pode ocorrer de 10% a 25% em doentes imunocompetentes. Em geral os pacientes apresentam certo grau de imunodepressão como no presente caso.

Algumas séries têm mostrado uma incidência elevada em pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica e bronquiectasias.

Tosse produtiva, febre, prostração intensa e perda de peso são as manifestações clínicas mais freqüentes, com duração dos sintomas por mais de três semanas.

Os aspectos radiográficos mais encontrados são: consolidações lobares e/ou segmentares, nódulos múltiplos ou isolados (mais raro) com ou sem cavitação. Derrame pleural e infiltrado difuso é menos freqüente.

A hipótese de doença pulmonar metastática fica descartada devido à precocidade do aparecimento das lesões nodulares.

Tem-se descrito na literatura médica, com mais

freqüência casos de aspergilose invasiva das vias aéreas e angioinvasiva, como também aspergilose necrosante crônica em portadores de DPOC. O diagnóstico diferencial inicialmente é muito difícil. A evolução clínica e a identificação do fungo atestam a probabilidade diagnóstica. O mesmo raciocínio pode ser feito para a criptococose.

É muito difícil doentes portadores de DPOC/bronquiectasias cursarem com PAC com aspecto radiográfico de nódulos pulmonares com cavidade. PAC por *S. aureus* e *H. influenzae* podem originar esse tipo de lesões radiográficas desse tipo, porém, não é freqüente. Foi isolado de escarro *K. pneumoniae* na primeira internação. Houve resposta parcial ao tratamento, provavelmente pela possibilidade de ser a klebsiela naquele momento um germe colonizador e já pela presença da *Nocardia* como germe principal sem tratamento adequado.

A hipótese de granulomatose de Wegener deve ser levantada pelo aspecto das lesões pulmonares e a falta de resposta clínica aos antibióticos, diante de quadro clínico de infecção respiratória. A idade avançada, a falta de manifestações das VAS e a função renal normal, torna essa hipótese improvável.

Questão 2 - Resposta correta: B

Na maioria dos trabalhos citados o diagnóstico de Nocardiose pulmonar é aceito pela identificação da bactéria no exame de escarro (direto e/ou cultura) em três amostras consecutivas, sem a presença de outro microrganismo, dentro de um contexto clínico e radiográfico. Técnicas de identificação bacteriana simples como o gram (a *Nocardia* é aeróbia gram+) e para BAAR identificam facilmente a bactéria. Lembrar que a *Nocardia* quando corada pelo método de Ziehl-Neelsen é fracamente resistente à descoloração pela solução álcool-ácida, requerendo coloração de Ziehl-Neelsen modificado, isto é, método de Kinyoun.

A cultura é o padrão áureo para o diagnóstico de Nocardiose, porém é uma ferramenta para ser aproveitada após 30 dias, pelo lento crescimento da bactéria, tal como o bacilo de Koch. Os meios de cultura utilizados para as espécies de *Nocardia* são: Agar-sangue, Agar coração-cérebro e Agar-chocolate. A *Nocardia* spp é identificada por técnicas especiais manuais e/ou automatizadas.

Amostras obtidas por métodos invasivos são processadas e analisadas com as mesmas técnicas descritas.

A *Nocardia* asteróides é a principal espécie isolada

(80% a 90%) seguida de outras como a *N. farcinica*, *N. nova* e *N. brasiliensis*.

Nesse caso o diagnóstico foi realizado identificando a *Nocardia* spp em três amostras seguidas de escarro com coloração pelo gram e posteriormente com a coloração de Kinyoun.

Questão 3 - Resposta correta: A

O esquema de tratamento irá depender da extensão da doença. Na forma pulmonar isolada a literatura médica é quase unânime em apontar a associação Sulfometoxazol-trimetoprima (SMZ-TMP) como primeira escolha, com tempo de tratamento de 6 a 12 semanas nas formas localizadas e 24 a 48 semanas nas formas disseminadas. A dose também é variável, isto é, 5 a 10mg/kg/dia a 15mg/kg/dia de SMZ-TMP nas formas isoladas e disseminadas, respectivamente.

Existem relatos de casos, principalmente nas formas disseminadas, de resistência da *Nocardia* spp a Sulfametoxazol-trimetoprima. Cresce ao mesmo tempo a tendência de se associar dois tipos de antibióticos ao esquema de tratamento. Parece que a dupla mais eficaz é a amicacina associada com Imipenem-cilastatina. Existe um sinergismo de ação entre essas duas drogas. A dose é a habitual e o tempo de tratamento é de 2 semanas, seguindo manutenção com SMZ-TMP.

Outros antibióticos podem ser usados, isolados ou em associação, tais como minociclina, ceftriaxona, cefotaxina, ciprofloxacino, amoxicilina/clavulanato.

Alguns lembretes são importantes:

1. A Nocardiose afeta principalmente pacientes imunodeprimidos;
2. O sítio de infecção mais comum é o pulmão.

3. O diagnóstico diferencial principal é com a tuberculose, responsável pelo retardo diagnóstico e consequentemente retardo no tratamento;
4. A associação SMZ-TMP é a mais prescrita;
5. Imipenem-citastatina deve ser prescrito para doentes graves, resistentes ou intolerantes a SMZ-TMP.

REFERÊNCIAS

1. Feigin DS. Nocardiosis of the lung: chest radiographic findings in 21 cases. *Radiology*. 1986;159:9-14.
2. Mari B, Monton C, Mariscal D, Lujan M, Sala M, Domingo C. Pulmonary nocardiosis: clinical experience in ten cases. *Respiration*. 2001;68:382-8.
3. Menendez R, Cordero PJ, Santos M, Gobernado M, Marco V. Pulmonary infection with *Nocardia* species: a report of 10 cases and review. *Eur Respir J*. 1997;10:1542-6.
4. Matulionyte R, Rohner P, Uckay I, Lew D, Garbino J. Secular trends of nocardia infection over 15 years in a tertiary care hospital. *J Clin Pathol*. 2004;57:807-12.
5. Ferrer A, Llorenc V, Codina G, de Gracia-Roldan J. Nocardiosis and bronchiectasis: An uncommon association? *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23:62-6.
6. Diez-García MJ, Andreu AL, Chiner E. Bronchopneumonia due to *Nocardia asteroides* in a man with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Bronconeumol*. 2005;41:642-3.
7. Stratakos G, Kalomenidis I, Pappas V, Malagari K, Kollintza A, Roussos C, Anagnostopoulou M, Paniara O, Zakynthinos S, Pappiris SA. Cough and fever in a female with Crohn's disease receiving infliximab. *Eur Respir J*. 2005;26:354-7.
8. Hwang JH, Koh WJ, Suh GY, Chung MP, Kim H, Kwon OJ, Lee KS, Lee NY, Han J. Pulmonary nocardiosis with multiple cavitary nodules in a HIV negative immunocompromised patient. *Intern Med*. 2004;43:852-4.
9. Pifarre R, Teixido B, Vila M, Duran M, Garcia JM, Morera J. Pulmonary nocardiosis as a cause of radiographic imaging of multiple pulmonary nodules. *Arch Bronconeumol*. 2001;37:511-2.
10. Silva ACG, Martins EML, Marchiori E, Neto GT. Nocardiose pulmonar em paciente com síndrome da imunodeficiência adquirida: relato de caso. *Radiol Bras*. 2002;35:235-8.

Autor: Dr. Miguel Abidon Aidé
 Coordenador do Curso de Especialização em Pneumologia da UFF.
 Caso Clínico incluído no site em Outubro de 2007.

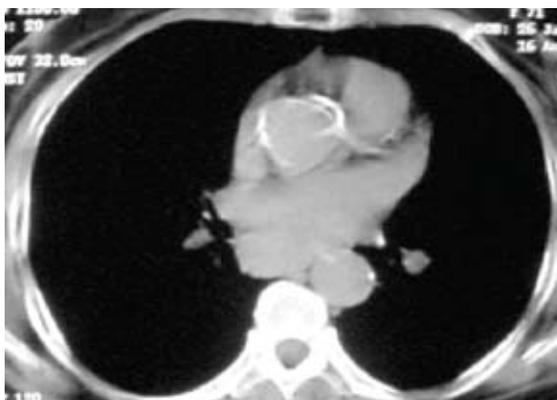
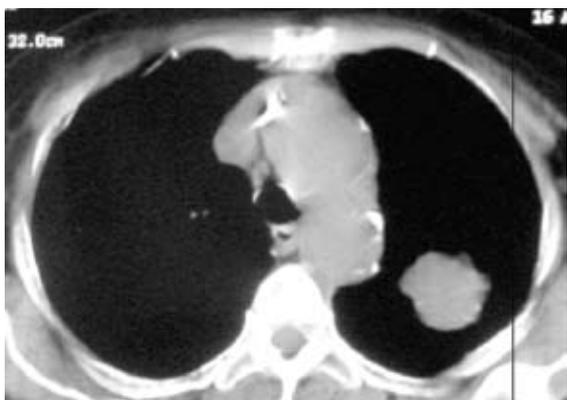
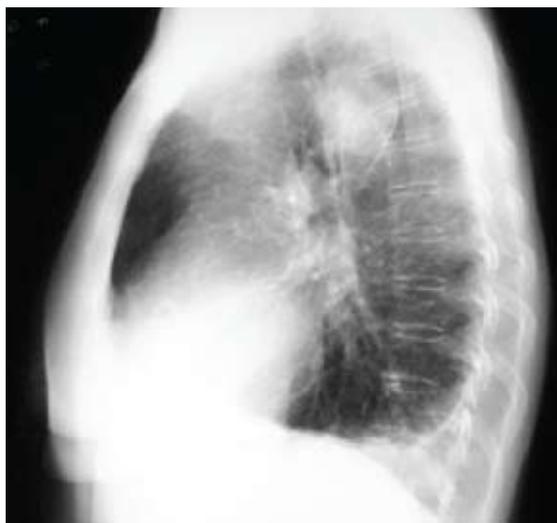
Adenocarcinoma de pulmão

RICARDO XIMENES DE MELO MALINVERNI, RICARDO MILINAVICIUS, MARIA DO CARMO CRUVINEL,
PATRÍCIA KITTLER VITÓRIO, MAURI MONTEIRO RODRIGUES

RELATO DO CASO

Feminina, 72 anos, branca, aposentada, natural de Alagoas e procedente de São Paulo - SP. Queixa principal: perda de peso. A paciente procurou o hospital em agosto-2007 com queixa de emagrecimento de aproximadamente 13kg em 3 meses, associado a inapetência e fraqueza muscular dos membros superiores e inferiores. Relatava ainda dispnéia aos moderados esforços de caráter progressiva há 3 meses. Negava tosse, febre e dor torácica. Antecedentes pessoais: nefrolitíase; infecção do trato urinário de repetição e HAS. Negava: diabetes mellitus e passado pulmonar. Hábitos: tabagista 60 maços/ano. Medicamentos em uso: alfa metildopa. Exame Físico: BEG, corada, eupneica, afebril, orientada; ACV: RCR-2T com sopro sistólico no FM (++/4+), FC- 63 bpm, PA - 130x80mmHG, sem turgência jugular; AP: MV+ bilateral sem RA, FR-13irpm; SpO₂ = 96% com FiO₂ = 0,21.

Exames laboratoriais: Ht:42% e Hb:14,5mg/dl, L:9900 (N:78%, L:19%), PLT-165.000/mm³; U-49mg/dL, Cr-0,8mg/dL, K-5,1mEq/L, Na-139mEq/L, CPK:2291 U/L, DHL:1329 U/L, FR<10, FAN nucleolar>1/640, Anti RNP, Anti SM, Anti-Ro e Anti-La - negativos, TSH eT4L: normais.



Imagens mostradas na página anterior.

Broncoscopia agosto-2007: dentro da normalidade.

Biópsia transbrônquica: parênquima pulmonar com discreto infiltrado linfomononuclear de parede.

Biópsia transtorácica guiada por ultrassom: Infiltrado inflamatório inespecífico; ausência de células neoplásicas.

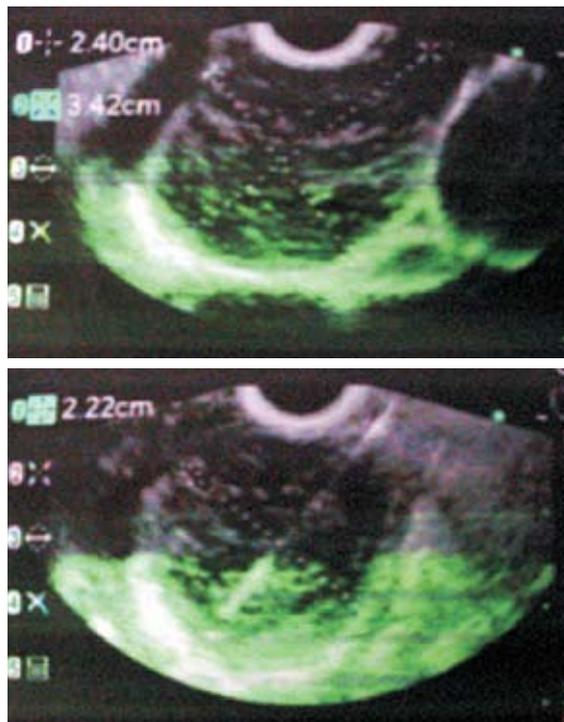
Ultrassom Endoscópico realizado no HC-FMUSP (Figura abaixo): Massa hipoecóica, homogênea, não vascularizada ao doppler, regular, medindo 34x24mm, localizada na região subcarinal. Realizado ecopunção com biópsia por agulha fina: quadro citológico de neoplasia maligna pouco diferenciada.

Realizado estudo imuno-histoquímico: CD45-negativo, Citoqueratina 20-negativa, Citoqueratina 7-positiva, Cromogranina-negativa, Prot P63-negativa,

Proteína S100-negativa, TTF1-positivo, Vimentina-positiva, Surfactante- positivo. Perfil imunocitoquímico compatível com adenocarcinoma metastático de sítio primário pulmonar.

Evolução

A paciente evoluiu com piora da fraqueza muscular de predomínio proximal. (Força Muscular grau III em membros). Realizou eletroneuromiografia que foi compatível com padrão de polimiosite secundária.



Espirometria

	Pré BD	Pós BD
CVF(litros)	1,94 (76%)	1,93 (76%)
VEF ₁ (l/min)	1,35 (73%)	1,11 (60%)
VEF ₁ /CVF(%)	0,70 (90%)	
PFE (litros)	3,11 (48%)	3,23 (50%)

Diagnóstico Final

Adenocarcinoma de Pulmão T2 N3 com Miosite paraneoplásica.

Questão 1

Dentre as vantagens da biópsia por agulha fina guiada por USG endoscópico (via esofágica) no câncer de pulmão todas são corretas, EXCETO:

- permite abordagem de linfonodos mediastinais <3mm à TC
- pode evitar a realização de mediastinoscopias e toracoscopias
- é útil no estadiamento de pacientes sem aumento linfonodal à TC
- é capaz de acessar linfonodos do mediastino anterior
- é útil no diagnóstico anatomopatológico nos casos em que a broncoscopia não foi conclusiva

Questão 2

Quando comparamos a biópsia guiada por USG endoscópico (via esofágica) em relação ao PET-CT no estadiamento mediastinal do carcinoma de pulmão não pequenas células, todas são corretas, EXCETO:

- São dois métodos pouco invasivos e de grande utilidade na avaliação mediastinal do CNPC
- Em pacientes com linfonodos aumentados observados à TC de tórax o USG endoscópico com biópsia por agulha apresenta sensibilidade similar ao PET-CT
- O USG endoscópico com biópsia por agulha tem maior especificidade que o PET-CT, especialmente quando são observados linfonodos aumentados à TC de tórax
- O PET-CT apresenta baixa taxa de falsos positivos causada por lesões benignas

Questão 3

Quanto às síndromes paraneoplásicas todas são corretas, EXCETO:

- Freqüentemente são a manifestação inicial da neoplasia

- b) Seus sintomas são decorrentes da extensão direta da lesão neoplásica em outros órgãos
- c) Seus sinais e sintomas podem ser um indicativo de recorrência do tumor
- d) Podem afetar virtualmente todos os órgãos e sistemas
- e) Ocorrem em aproximadamente 10% a 20% dos pacientes com câncer de pulmão

Questão 4

Relacione as colunas:

- I. Hipercalcemia
- II. Síndrome de Cushing
- III. Responsável pela maioria dos casos de síndromes paraneoplásicas
- IV. Sd. Paraneoplásicas neurológicas

- a) Carcinoma de pequenas células
- b) Tumor carcinóide
- c) Anticorpo anti-Hu
- d) Carcinoma epidermóide

Questão 5

Sobre a miopatia apresentada pela paciente em questão pode-se afirmar:

- a) Estudos demonstram associação entre miopatias inflamatórias e neoplasias malignas
- b) Início em idade avançada aliado a características atípicas de doença reumatológica pode sugerir a etiologia paraneoplásica
- c) O diagnóstico das miopatias inflamatórias (pm e dm) pode representar um fator de risco para malignidade
- d) Possui pouca ou nenhuma resposta ao tratamento com corticosteróides
- e) Todas estão corretas

Questão 1 - Resposta correta: D

O ultrassom endoscópico é um método promissor que vem ganhando espaço como ferramenta no estadiamento do câncer de pulmão por permitir acesso excelente ao mediastino posterior através da parede do esôfago. A adição da biópsia por agulha fina guiada por ultrassom aumentou a sensibilidade e especificidade para a detecção de linfonodos malignos.

Uma recente meta-análise avaliou 16 estudos com USG endoscópico + biópsia por agulha fina no estadiamento de pacientes com carcinoma de pulmão não pequenas células, considerando este um método preciso, com sensibilidade de 90% e

58% e especificidade de 97% e 98% em pacientes com e sem linfonodos aumentados observados à TC de tórax, respectivamente. Apresenta ainda melhor custo benefício em relação à toracoscopia e mediastinotomia, podendo evitar a realização de procedimentos mais invasivos desnecessários.

Questão 2 - Resposta correta: D

Tanto o USG endoscópico com biópsia por agulha fina quanto o PET-CT (FDG) são métodos diagnósticos de grande utilidade no estadiamento e programação terapêutica de pacientes com carcinoma de pulmão. Em pacientes com aumento de linfonodos mediastinais visto à TC de tórax o USG mostrou-se semelhante ao PET-CT. Já em pacientes sem aumento linfonodal o PET-CT mostrou sensibilidade superior ao USG (82% vs 58%, respectivamente). Quanto à especificidade, o USG foi superior ao PET-CT (97% vs 90%, respectivamente) principalmente quando em pacientes com aumento linfonodal.

O PET-CT apresenta altos índices de falsos positivos causados por lesões benignas com atividade metabólica elevada como em doenças granulomatosas e pneumonia. Estas alterações podem ser confirmadas com segurança através da biópsia USG endoscópica.

Questão 3 - Resposta correta: B

Habitualmente os sinais e sintomas de apresentação do câncer de pulmão são causados pelos efeitos físicos do tumor primário ou de suas metástases (ex. compressão, obstrução, invasão local etc). Síndromes paraneoplásicas são um conjunto de sinais e sintomas, não relacionadas a esses efeitos ou à metástases. Em geral são causadas por produção de peptídeos (substâncias hormônio like) ou mecanismos imunológicos que podem ser as manifestações iniciais do tumor ainda não diagnosticado.

Questão 4 - Resposta correta:

I-D, II-B, III-A, IV-, IV-C

Síndromes paraneoplásicas ocorrem em torno 10% dos pacientes com câncer de pulmão. Uma grande variedade de entidades têm sido relatadas, sendo o carcinoma de pequenas células o tipo histológico mais implicado na sua etiologia. Maior frequência se observa em manifestações endócrinas, articulares e neurológicas.

A hipercalcemia é a síndrome paraneoplásica mais comum, associada principalmente ao carcinoma de pequenas células, ocorrendo em 8% a 12% dos pacientes ao longo do curso da doença. Fraqueza, letargia, rebaixamento do nível de consciência, dores abdominais, náuseas e vômitos além de alterações eletrocardiográficas são suas principais manifestações.

A secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIADH) associa-se principalmente ao carcinoma de pequenas células. Caracteriza-se por hiponatremia, confusão mental, rebaixamento e coma.

Síndrome de Cushing causada pela produção ectópica de ACTH (o hormônio ectópico mais frequentemente produzido nas síndromes paraneoplásicas relacionadas ao carcinoma de pulmão) também tem como principal etiologia o carcinoma de pequenas células (1% a 5% do total). Em um estudo do National Institutes of Health em 2005, dos 90 pacientes com Síndrome de Cushing, apenas 3 tinham carcinoma de pequenas células de pulmão, enquanto que 35 tinham o diagnóstico de tumor carcinóide de pulmão.

Uma variedade de síndromes paraneoplásicas neurológicas pode ocorrer associada ao câncer de pulmão. As mais freqüentes são síndrome miastênica de Eaton-Lambert, encefalopatia límbica, polineuropatia, degeneração cerebelar, retinopatia, opusclonus-mioclonus e neuropatia autonômica. A fisiopatologia parece ser auto-imune, ocorrendo quase que exclusivamente no carcinoma de pequenas células e relacionando-se à presença do anticorpo nuclear antineuronal do tipo 1 (anticorpo anti Hu).

Questão 5 - Resposta correta: E

Diversas síndromes paraneoplásicas afetando a função muscular têm sido relatadas. Dentre elas, miastenia gravis, síndrome miastênica de Eaton-Lambert, dermatomiosite e polimiosite, neuromiotomia paraneoplásica e miopatia necrozante aguda.

Aproximadamente 9% dos pacientes com polimiosite (PM) desenvolvem uma neoplasia. No entanto, o diagnóstico do tumor pode ser feito anos antes ou depois do diagnóstico de polimiosite. Alguns estudos sugerem que esta associação possa representar mais uma coincidência do que uma doença realmente induzida pelo tumor.

Já a dermatomiosite parece realmente estar associada à malignidade. Estudos sugerem que no momento do aparecimento de sintomas neuromusculares, câncer é identificado em 15% dos pacientes, sugerindo que se realize busca ativa por neoplasia nos dois primeiros anos após o diagnóstico. Os tumores primários mais comumente observados são mama, pulmão, ovário, estômago e o linfoma não-Hodgkin.

REFERÊNCIAS

1. Dalmau J, Rosenfeld MR. Paraneoplastic syndromes affecting peripheral nerve and muscle, in UpToDate-vol 14;2007.
2. Micames CG, McCrory DM, Pavey DA, Jowell PS, Gress FG. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for non-small cell lung cancer staging: A systematic review and metaanalysis. *Chest*. 2007;131:539-548.
3. Gerber RB, Mazzone P, Arroliga AC. Paraneoplastic syndromes associated with bronchogenic carcinoma. *Clin Chest Med*. 2002;23:257-64.
4. Spiro SG, Gould MK, Colice GL. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes ACCP- evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007;132:149S-160S.

Autores:

Ricardo Ximenes de Melo Malinverni¹, Ricardo Milinavicius¹, Maria do Carmo Cruvinel¹,
 Patrícia Kittler Vitória¹, Mauri Monteiro Rodrigues¹
 1. Médico Residente do Serviço de DAR do HSPE-SP.
 Caso Clínico incluído no site em Dezembro de 2007.

Esclerose sistêmica com doença pulmonar intersticial fibrosante e hipertensão pulmonar

LARISSA VOSS, MAURI MONTEIRO RODRIGUES, CARLOS ALBERTO DE CASTRO PEREIRA

RELATO DO CASO

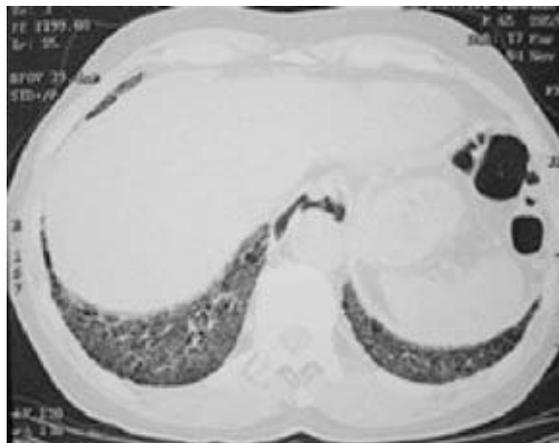
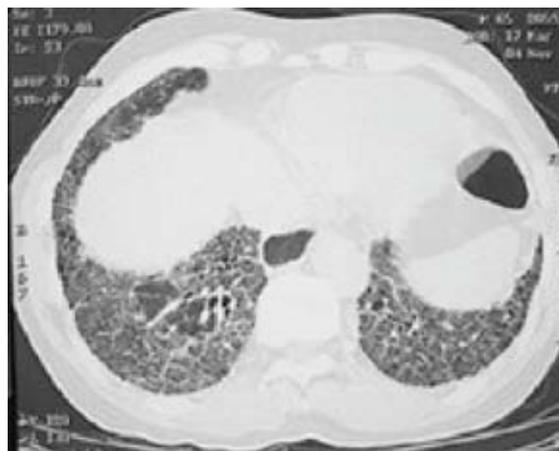
Masculino, 67 anos, branco, natural e procedente de São Paulo.

Paciente portador de esclerose sistêmica (ES), forma limitada e doença pulmonar intersticial fibrosante há 7 anos. Refere piora progressiva da dispnéia neste período apesar do tratamento com pulsoterapia de ciclofosfamida, 1g/mês, durante 2 anos (2001 e 2006). Atualmente o paciente está em uso de oxigênio suplementar e com dispnéia aos pequenos esforços. Antecedentes pessoais: Prostatectomia por adenocarcinoma há 4 anos, dislipidemia e cirurgia para tratamento de úlcera gástrica há 42 anos.

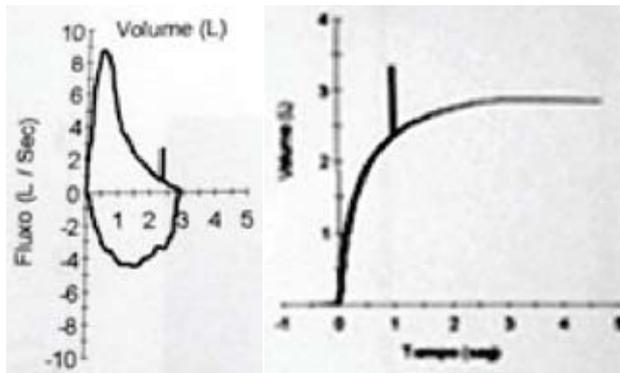
ISDA: Nega disfagia; Fenômeno de Raynaud. Medicamentos: Prednisona 5mg/dia (dose máxima 30mg/dia); sinvastatina 10mg/dia há 18 meses; captopril 12,5mg 2x dia; omeprazol 40mg 2x dia.

Exame Físico: REG, taquipneico, espessamento cutâneo limitado à face, sem baqueteamento digital; Discretos estertores finos nas bases; ACV - RCR 2T sem sopro, FC= 100bpm; MMII sem edema. SpO₂= 95% com 4 litros O₂ via cateter nasal.

Exames: Hemograma: Hb-14,3g/dl; Leucócitos-5960 (N-75%), PLT 254000/mm³; Bioquímica: Cr- 0,9mg/dl, DHL- 696 U/L, CK-MB- 1,7ng/ml (VR:até 4,8); Anticorpos Anti-SCL 70 (Anti-Topoisomerase I) - 12,0 UI/ml (reagente); ECG - SVE, BDAS, Ateração de repolarização ventricular; RX E TCAR do Tórax; Testes de Função Pulmonar.



ESPIROMETRIA



IT	VEF ₁	CVF	FEF25-75%
83% (111%)	2,44 (85%)	2,92 (77%)	2,32 (96%)

PLETISMOGRAFIA E DIFUSÃO

CPT	VR	sGaw	DICO
4,71 (76%)	1,73 (80%)	0,42 (209%)	4,79 (18%)

Questão 1

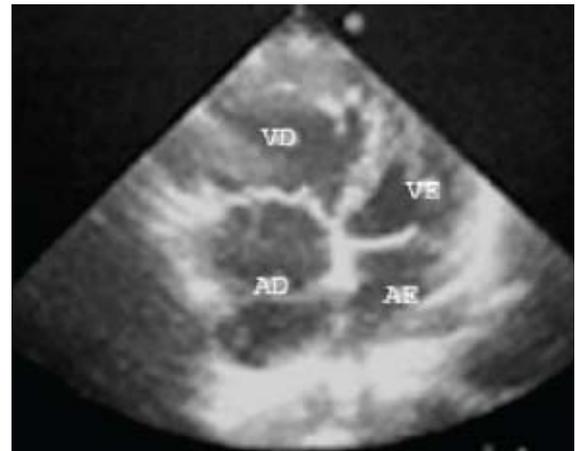
Com relação ao caso acima é correto afirmar:

- O padrão tomográfico é compatível com pneumonia intersticial usual.
- Azatioprina deve ser tentada porque é melhor do que a ciclofosfamida para tratar fibrose associada à colagenose.
- A biópsia cirúrgica deve ser indicada porque pode tratar-se de aspiração crônica.
- Outra causa de dispnéia deve ser investigada porque existe uma relação desproporcional entre a CVF/DCO.
- Toxicidade pulmonar pela ciclofosfamida é uma complicação freqüente e pode estar contribuindo para a fibrose pulmonar.

EVOLUÇÃO

Prosseguindo a investigação de outras causas de dispnéia foi solicitado ecocardiograma transtorácico com doppler em repouso. A indicação do ecocardiograma é justificada por vários motivos: - pela associação de hipertensão arterial pulmonar (HAP) com ES; pela desproporção da CVF com a DCO; porque o paciente é hipertenso e tem sinais de sobrecarga ventricular esquerda no ECG.

ECOCARDIOGRAMA TRANSTORÁCICO COM DOPPLER



AE - 38mm; Fração de ejeção (Telcholz) - 61%. Aumento importante das câmaras direitas. VE com espessura miocárdica preservada e desempenho sistólico satisfatório. Movimentação atípica do septo inter-ventricular que se encontra rechaçado em direção ao VE durante a diástole. VD com déficit moderado de seu desempenho sistólico. Válvula tricúspide com refluxo importante. PSAP estimada de 95mmHg. Válvula pulmonar com refluxo discreto. Pericárdio normal.

EVOLUÇÃO

Baseado no grau de limitação ao exercício junto com os achados do ecocardiograma e da tomografia de tórax, o diagnóstico foi de HAP (Classe Funcional III- IV OMS) e doença pulmonar intersticial fibrosante.

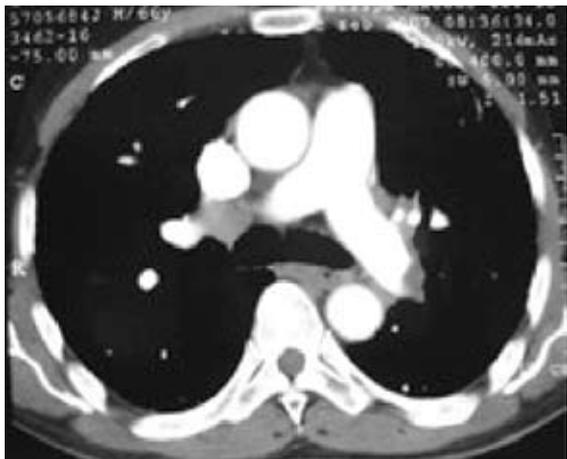
Questão 2

Tratando-se de um caso de HAP (CF III-IV) e fibrose pulmonar, ambas provavelmente associadas a ES, qual é a melhor conduta?

- Realizar uma angiotomografia com protocolo para tromboembolia venosa (TEV)
- Fazer um teste terapêutico com bloqueador de canal de cálcio e repetir o ecocardiograma depois de 3 meses
- Realizar o estudo hemodinâmico direito para confirmar HP e excluir disfunção diastólica
- Tratar a esclerodermia com pulsoterapia semanal de corticóide durante 3 meses e avaliar a resposta ao tratamento antes de iniciar alguma medicação específica para a HP
- Iniciar sildenafil 20mg 3x dia

EVOLUÇÃO

Embora a causa mais provável da hipertensão pulmonar seja a ES, TEV crônica sempre deve ser excluída, pois se trata de um paciente idoso, acamado e com uma doença de base pró-trombótica, motivos pelos quais foi indicado a angiotomografia com protocolo para TEV antes do cateterismo cardíaco direito. Realizado a angiotomografia que detectou a presença de trombos aderidos nas artérias pulmonar principal esquerda e lobar inferior esquerda com aspecto de lesão crônica.



Angiotomografia - presença de trombos aderidos nas artérias pulmonar principal esquerda e lobar inferior esquerda com aspecto de lesão crônica.

ANGIOTOMOGRAFIA PULMONAR COM PROTOCOLO PARA TEV

Confirmado TEV, a causa da HP foi atribuída a doença tromboembólica isolada ou associada à doença arterial (HAP), fibrose pulmonar e hipoxemia. O paciente foi anticoagulado com varfarina (INR entre 2 e 3) além de receber digoxina e furosemida. Foi indicado o cateterismo do coração direito junto com a angiografia pulmonar para determinar os valores hemodinâmicos e avaliar a localização e extensão da trombose.

Devido ao fato de uma porcentagem dos pacientes com ES apresentarem níveis séricos elevados de anticorpos antifosfolípidos, que eventualmente poderiam estar associados com a doença trombótica, foi solicitado a pesquisa de anticardiolipinas.

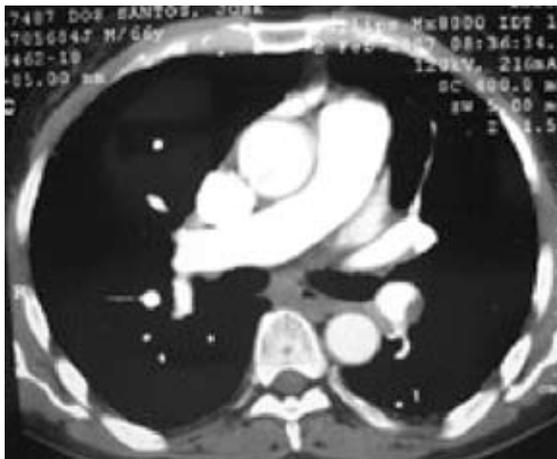
ESTUDO HEMODINÂMICO DIREITO

MANOMETRIA EM MMHG - REPOUSO

	S	D1	D2	M
AD	--	--	--	3
VD	76	0	3	--
TP	76	26	--	44
CP	--	--	--	11

DC= 3,6 l/min; RVP= 9,16 UW

Teste de vasorreatividade com NO (óxido nítrico) - sem variação significativa dos parâmetros hemodinâmicos.



ANGIOGRAFIA PULMONAR



Angiografia - parênquima pulmonar direito com falha de enchimento no lobo inferior com amputação do ramo correspondente.

EVOLUÇÃO

Durante o período de seis meses de seguimento, após as medidas terapêuticas, o paciente evoluiu com declínio clínico e funcional (queda da SpO_2) a ponto de ficar a maior parte do tempo restrito ao leito devido a dispnéia. Nesta época foi associado sildenafil (60mg/dia) junto à terapia de rotina para HP. Reavaliado após um mês com a medicação, o paciente refere alívio da dispnéia e está conseguindo deambular com oxigênio, porém ainda sem condições para realizar o teste de caminhada.

DIAGNÓSTICO FINAL

Esclerose sistêmica com doença pulmonar intersticial fibrosante e hipertensão pulmonar provavelmente de causa multivariada.

Questão 3

Em relação à TEV crônica de modo geral, é incorreto afirmar:

- A incidência em pacientes com TEV é baixa e geralmente o paciente desconhece o evento agudo
- Derrame pericárdico é um marcador de mau prognóstico
- Gradiente transpulmonar $< 12\text{mmHg}$ indica aumento da pressão no VE
- Trombofilia é demonstrável na maioria dos casos
- A tromboendarterectomia é o tratamento de escolha

Respostas: 1-D; 2-A; 3-D

DISCUSSÃO

A esclerose sistêmica (ES) é uma doença inflamatória crônica do tecido conectivo e micro circulação, de etiologia desconhecida, com características auto-ímmunes, que afeta múltiplos órgãos, sendo caracterizada pela presença de espessamento cutâneo e podendo acometer articulações, trato gastrointestinal, pulmão, coração, rins e outros órgãos.

A ES é uma doença rara e a sua incidência anual é estimada em 4-19 indivíduos por milhão de habitantes por ano. Embora a doença possa ocorrer em todas as idades, seu aparecimento é mais freqüente entre 30 e 50 anos, principalmente entre as mulheres e numa proporção de 3:1 a 15:1, com maior risco para aquelas em idade fértil.

A etiologia e a fisiopatologia da ES permanecem indefinidas. Fibrose e lesão vascular são as alterações histológicas características da doença.

Pacientes com diagnóstico de ES são classificados em dois subgrupos, utilizando-se a extensão do comprometimento cutâneo como discriminador. Pacientes com doença difusa mostram comprometimento cutâneo de tronco e membros, além de face e pescoço. Pacientes com a forma limitada tem o tronco poupado, comprometidas somente as partes distais até os joelhos e cotovelos, além de face e pescoço. A síndrome de CREST (Calcinose, Raynaud, Esôfago [dismotilidade], esclerodactilia e Telangiectasia) é uma forma de ES limitada. Existem ainda raros casos de ES sem comprometimento da pele.

As manifestações pulmonares na ES incluem uma variedade de doenças. Entretanto, doença pulmonar intersticial e hipertensão pulmonar são as manifestações mais frequentes e as principais causas de morte. Aspiração crônica, fraqueza muscular, derrame pleural, pneumotórax e câncer de pulmão são complicações que podem estar associadas à ES. É estimado que até 80% dos pacientes com ES difusa e 20% a 40% dos pacientes com a forma limitada desenvolverão doença pulmonar.

A doença pulmonar intersticial (DPI) é a complicação mais frequente da ES difusa, clinicamente aparente em 30% a 70% dos casos e em mais de 70% das necropsias.

HIPERTENSÃO PULMONAR

A HP associada à ES pertence ao grupo das arteriais (Grupo I) de acordo com a classificação revisada da Organização Mundial de Saúde de 2003.

Pacientes com ES podem desenvolver HP através de uma variedade de mecanismos fisiopatológicos diferentes que incluem: arteriopatia pulmonar intrínseca com remodelação vascular e hipertensão arterial pulmonar; disfunção diastólica ventricular esquerda com hipertensão venosa pulmonar; doença tromboembólica crônica associada com a hipercoagulabilidade e anticorpos antifosfolípidos; perda da rede capilar pulmonar como consequência da doença intersticial fibrosante. Baseado na diversidade de causas e as diferentes implicações terapêuticas, é importante definir a etiologia da HP nos pacientes com ES.

A verdadeira prevalência da HP associada a ES é desconhecida e estima-se variar de 5% a 38% dependendo do fenótipo clínico e dos métodos utilizados para o diagnóstico.

A presença de HP é a principal causa de morte nos pacientes com ES. Embora a mortalidade tenha caído com o uso de novas drogas (prostanóides, inibidores da fosfodiesterase 5 e os antagonistas dos receptores da endotelina), infelizmente a ES com HAP está associada com pior resposta ao tratamento e prognóstico quando comparada com a hipertensão arterial pulmonar idiopática. Vários preditores do desenvolvimento e progressão da HP são descritos. Baseado nos resultados de um estudo longitudinal realizado recentemente, os fatores de risco para HP grave associada a ES incluíram o início da doença

em idade avançada (≥ 60 anos), doença cutânea limitada, difusão diminuída e pressão de artéria pulmonar elevada na apresentação inicial.

O cateterismo do coração direito permanece o padrão ouro para o diagnóstico da HAP (PSAP >25 mmHg em repouso ou > 30 mmHg em exercício com PCP < 15 mmHg).

Devido à disponibilidade e facilidade para realizar o exame, o ecocardiograma transtorácico em repouso é o primeiro exame diagnóstico indicado para estimar a pressão sistólica no ventrículo direito. Cuidado deve ser tomado com a ecocardiografia porque o grau de HP pode ser tanto subestimado quanto superestimado, particularmente naqueles pacientes com doença pulmonar grave.

Os níveis do BNP no sangue estão diretamente relacionados com a gravidade da HP associada à colagenose e se correlacionam com a classe funcional, capacidade de exercício e hemodinâmica. Pacientes com níveis elevados de BNP no sangue periférico, maior que 395 pg/ml, têm uma maior probabilidade de HP (sensibilidade 56% e especificidade 95%).

Anticorpos antifosfolípidos são detectados numa variedade de doenças autoimunes, mais frequentemente no lupus eritematoso sistêmico (LES), mas também em algumas doenças infecciosas, linfoproliferativas e até mesmo em indivíduos aparentemente saudáveis. A presença de anticorpos antifosfolípidos (anticardiolipina e $\beta 2$ -glicoproteína I) não são infreqüentes nos pacientes com ES, variando em diferentes estudos de 13 a 26%.

Apesar da alta prevalência de anticorpos anticardiolipina e anticoagulante lúpico no grupo com morféia generalizada, embolia pulmonar é rara. O fato do isotipo IgM predominar neste grupo e a ausência de anticorpos anti $\beta 2$ glicoproteína, podem explicar, talvez em parte, a baixa prevalência de TEV nestes pacientes.

Vários mecanismos são propostos para explicar o risco aumentado de trombose nos pacientes com LES e na síndrome antifosfolípide e que poderiam ser transpostos para outras colagenoses. Estes incluem a diminuição no plasma da proteína S; a presença de um inibidor endotelial da ativação da proteína C; inibidor plasmático da degradação do fator Va; aumento da concentração plasmática do inibidor do ativador do plasminogênio tipo I; a presença de um fator plasmático que inibe as células endoteliais a liberar e ou produzir

prostaciclina. Outros mecanismos se relacionam com a agregação e aderência aumentadas das plaquetas ao subendotélio.

A HP pode ser causa ou consequência da trombose. A formação de trombos *in situ* na circulação pulmonar é um dos sinais de disfunção endotelial, a qual faz parte da fisiopatologia da hipertensão arterial pulmonar. A dúvida maior é determinar a origem do trombo; se é primário - da arteriopatía intrínseca associada à colagenose - ou embólico - secundário a trombose venosa profunda (TVP). Do ponto de vista prático, saber a origem do trombo não interfere em relação à conduta terapêutica. A utilização de exames complementares pode ajudar pouco. A angiotomografia, apenas contribui para distinguir o trombo agudo do crônico, e para localizar e avaliar o tamanho do trombo. A ausência de sinais de trombose no doppler dos membros inferiores não afasta TEV. Embora os membros inferiores sejam as principais fontes tromboembólicas, até 50% dos casos de TVP não são detectados pelo doppler.

A DCO < 40% do previsto assim como a relação CVF/DCO > 1,8 parecem predizer o diagnóstico de HAP associada à esclerodermia. O paciente em questão apresentava uma DCO de 18% do previsto e a relação CVF/DCO= 4,3 dados que corroboram para a suspeita de HAP subjacente.

Os bloqueadores do canal de cálcio podem precipitar a insuficiência cardíaca, por causa do seu efeito inotrópico negativo, além de piorar a hipoxemia e causar edema agudo de pulmão em casos de doença venoclusiva, que pode estar presente na esclerodermia. Sendo assim, a indicação dos bloqueadores do canal de cálcio fica restrito àqueles pacientes que apresentam resposta documentada ao teste de vasorreatividade durante o cateterismo cardíaco direito (definida como uma queda na PAPm 10mmHg e que se mantêm abaixo de 40mmHg sem reduzir do débito cardíaco).

O uso de imunossupressor como monoterapia de primeira linha para tratar a HAP associada à colagenose foi avaliado em um estudo retrospectivo com 28 pacientes (ES= 6, DMTC= 8, LES= 13, AR= 1). Somente 8 pacientes responderam ao tratamento com ciclofosfamida (600mg/m²) sendo que nenhum deles com ES.

A TEV sempre deve ser afastada como causa da HP, mesmo sabendo que a sua incidência é baixa, porém a maioria dos pacientes desconhece o evento

agudo. A angiotomografia com protocolo para TEV, entre outras vantagens permite a inspeção direta do coração e a medida das suas cavidades. A relação VD/VE >0,9 e a presença de derrame pericárdico são sinais de mau prognóstico na HP. O gradiente transpulmonar (PAPm - PCP) <12mmHg é um sinal indireto do aumento da pressão do VE.

Na hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC), quando há obstrução central da artéria pulmonar, o tratamento de escolha é a tromboendarterectomia; nos casos em que não há indicação cirúrgica - obstrução vascular periférica ou doença tromboembólica microvascular - deve-se optar pela anticoagulação. Recentemente, Reichenberger e cols. mostraram que nos pacientes com HPTEC inoperáveis, que utilizaram sildenafil (150mg/dia) houve melhora clínica, funcional e hemodinâmica após 3 meses de tratamento, sustentando-se até os 12 meses, sem aumento dos efeitos colaterais. Porém, ainda não há dados suficientes na literatura que mostrem benefícios a longo prazo, assim como o uso do bosentana e do epoprostenol nestes pacientes. O estudo hemodinâmico e angiografia pulmonar devem sempre ser realizados para a seleção dos pacientes.

DOENÇA PULMONAR INTERSTICIAL

Embora a ES difusa esteja mais associada com o envolvimento pulmonar, DPI também ocorre na doença localizada e mesmo nos pacientes sem acometimento cutâneo. Várias séries recentes de biópsia pulmonar têm mostrado que a pneumonia intersticial não específica é o padrão histológico prevalente nos pacientes com DPI associada a ES. Sarcoidose pode coexistir com ES. Geralmente linfadenopatia e ou doença intersticial junto ao feixe broncovascular estão presentes. A ciclofosfamida, associada ao corticosteroide, é considerada o fármaco de eleição para o tratamento da DPI associada a ES.

REFERÊNCIAS

1. Highland KB, Garin MC, Brown KK. The spectrum of scleroderma lung disease. *Sem Respir Criti Care Med.* 2007; 28:418-429.
2. Frankel SK, Brown KK. Collagen vascular diseases of the lung. *Clin Pulm Med.* 2006;13:25-36.
3. Sanchez O, Sitbon O, Jais X, Simonneau G, Humbert M. Imunossuppressive therapy in connective diseases-associated

- pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2006;130:182-189.
4. Reichenberger F et al. Long term treatment with sildenafil in chronic tromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2007;30:922-927.
 5. Sato S, Fujimoto M, Hasegawa M, Takehara K. Antiphospholipid antibody in localized scleroderma. *Ann Rheum Dis*. 2003; 62:771-774.
 6. Chaouat A, Weitzenblum E, Higenbottam T. The role of thrombosis in severe pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 1996;9:356-363.

Autores:

Larissa Voss¹, Mauri Monteiro Rodrigues², Carlos Alberto de Castro Pereira³

1. Médica residente - Hospital do Servidor Público Estadual HSPE-SP.

2. Médico assistente do grupo de doenças da circulação pulmonar - Hospital do Servidor Público Estadual HSPE-SP.

3. Diretor do Serviço - Hospital do Servidor Público Estadual HSPE-SP.

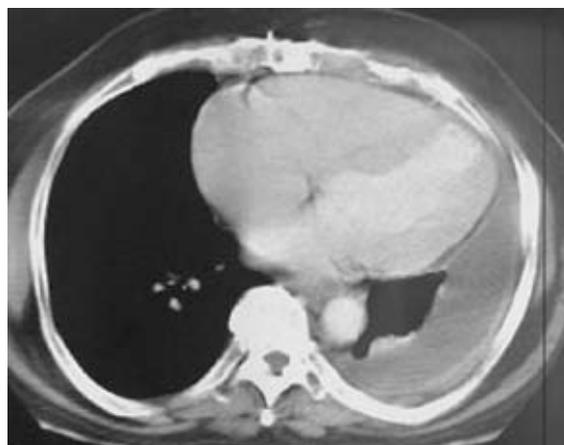
Caso Clínico incluído no site em Janeiro de 2008.

Dispnéia após revascularização do miocárdio

RICARDO MILINAVICIUS, ROSANA M VALLADARES, CÁSSIO GOMES DOS REIS JÚNIOR, CARLOS AC PEREIRA

RELATO DO CASO

Paciente masculino 73 anos, da raça negra, não fumante, obeso (IMC=37,5 kg/m², hipertenso, portador de dislipidemia, residente em São Paulo há 53 anos. Trabalhou como encanador e em fábrica química (tiner, acetona), atualmente aposentado. Dispnéia aos grandes esforços há vários anos, que atribuía à obesidade e ao sedentarismo. Em dezembro de 2005 apresentou um mal estar súbito, sendo submetido à cirurgia de revascularização do miocárdio após exames. Após 1 ano da cirurgia, a dispnéia se acentuou, passando a médios esforços, tendo sido diagnosticado derrame pleural esquerdo, drenado >1L (sero-hemático), com melhora da dispnéia. Após 2 meses houve nova piora da dispnéia, quando foi encaminhado. Após a cirurgia iniciou dieta, com perda de 26 kg com IMC atual= 29 kg/m². Nega dor precordial e ortopnéia. Edema de MMII que melhora após uso de furosemida. Em uso ainda de atenolol, enalapril, AAS e sinvastatina. Radiografia de tórax realizada meses antes da revascularização do miocárdio mostrava cardiomegalia discreta, sem outras anormalidades.



EXAME FÍSICO

BEG, corado, hidratado, eupneico, afebril, acianótico, anictérico, orientado, edema de membros inferiores bilateral 1+/4+.

RCR 2T; sopro sistólico 3+/6+ FAo com irradiação cervical; FC=50-60bpm PA: 100/60mmHg.

Cicatriz retroesternal e discreto abaulamento em região mamária esquerda.

MV ausente em base E e reduzido no restante do 1/3 inferior E; fr= 16 ipm.

Abdome globoso, flácido, indolor, RHA+, sem visceromegalias.

EXAMES COMPLEMENTARES

Hb=13,8 g/dL, Ht= 37% Leucócitos=4310/mm³; plaq=248000.

Uréia=52 mg%; Creatinina=1,1 mg%; eletrólitos normais.

Prot=7,5 g% Alb=3,6 g%; DHL=354 U/ml.

Colesterol total=161 mg%, LDL=91 mg%; triglicérides=78 mg%.

ECG repouso: BAV 1° grau, SAE, ESV isoladas e pareadas, alteração de repolarização ventricular infero-lateral.

Ecocardiograma: hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo importante com disfunção diastólica moderada; dupla lesão valvar aórtica, moderada; gradiente aórtico médio de 43 mm Hg; insuficiência tricúspide leve; insuficiência mitral leve/moderada;

FE=64%; aumento discreto de ventrículo direito, átrio direito normal; pressão sistólica estimada de artéria pulmonar=40mmHg.

Punção pleural-Aspecto: hemorrágico; DHL=397 (relação > 0,6); Proteínas= 2,4 g% (relação com nível sérico < 0,5); Alb=1,3; Glicose=106; CEA=0,2 U/ml; BNP=138 ng; Células=1300/mm³ % PMN 17%, Linfócitos 81%, Histiócitos 2%.

Questão 1

Qual a hipótese diagnóstica mais provável do derrame pleural?

- Síndrome de Dressler
- Mesotelioma
- Metástase Pleural
- Derrame Pleural após cirurgia de Revascularização do Miocárdio
- Empiema Pleural

Questão 2

A opacidade parenquimatosa observada nos cortes tomográficos se deve a:

- Enfarte pulmonar
- Carcinoma brônquico
- Pneumonia
- Atelectasia redonda
- Derrame intercostal

Questão 1 - Resposta correta: D

A incidência do derrame pleural após cirurgia de revascularização do miocárdio oscila entre 42 a 90% na primeira semana, decaindo com o tempo. Um estudo norte-americano com 47 pacientes com derrame pleural após cirurgia de revascularização do miocárdio mostrou a incidência de 89% nos primeiros 7 dias, 77% em 14 dias e 57% em 30 dias.

O derrame pleural após cirurgia de revascularização é dividido em precoce (antes de 30 dias) e tardio (após 30 dias). Os derrames pleurais são em geral pequenos. Um trabalho com 349 pacientes, no qual a prevalência foi de 62% após a cirurgia, encontrou que 40 pacientes (11%) apresentavam derrame pleural que ocupava mais de 25% do hemitórax. As características do derrame pleural após cirurgia de revascularização do miocárdio precoce são de um exsudato eosinofílico, pouco volumoso, unilateral, principalmente à esquerda, com aspecto hemorrágico, enquanto que o derrame pleural tardio é um exsudato linfocítico, de volume moderado e aspecto citrino. A etiologia no derrame pleural após cirurgia de revascularização do miocárdio é incerta. No derrame pleural precoce o mecanismo mais provável é o trauma cirúrgico, evidenciado pela maior incidência ao se utilizar a artéria mamária interna em comparação a artéria safena e pelo aspecto hemorrágico. No derrame pleural tardio a etiologia mais provável está relacionada a fatores imunológicos (alguns autores acham que é uma variante da Síndrome de Dressler, da qual difere por não apresentar febre, pericardite, dor torácica, nem atrito pleural). O principal sintoma é a dispnéia, Na presença de febre, dor torácica deve-se pensar em diagnóstico alternativo. O padrão histológico no primeiro mês após a cirurgia mostra um intenso infiltrado inflamatório com predomínio de linfócitos tipo B e proliferação fibroblástica intensa (que explicaria a evolução para

fibrotórax em alguns pacientes). O derrame pleural precoce é autolimitado e não requer tratamento específico. Os derrames pleurais após cirurgia de revascularização do miocárdio que evoluem para fibrotórax podem necessitar de toracoscopia com decorticação pleural.

Questão 2 - Resposta correta: D

Atelectasia redonda é uma forma incomum de colapso pulmonar periférico (pseudotumor) frequentemente associado com patologias da pleura ou derrames pleurais. A primeira descrição foi feita por Loeschke em 1928. Em 1971 foi denominada por Hanke de atelectasia redonda.

Na maioria dos casos não existem sintomas. Eventualmente pode ocorrer dor torácica, dispnéia e tosse. A atelectasia redonda decorre de um derrame pleural que se organiza ou de espessamento pleural.

As causas mais comuns são: derrame pleural decorrente da exposição a asbesto, derrames decorrentes de tuberculose, para-pneumônicos ou empiema; hemotórax; derrame pleural urêmico, derrame associado à hemodiálise e derrame pós-revascularização do miocárdio.

Atelectasia redonda se desenvolveu em dois pacientes após deprivação coronariana. Embora ambas as lesões levassem a suspeita de um tumor pulmonar primário na avaliação inicial, neoplasia foi excluída por biópsia e observação radiológica no primeiro paciente e biópsia excisional no segundo caso (Srinivasan AK, et al, 2004).

A exposição a asbesto é definitivamente associada com a ocorrência de derrames pleurais exsudativos benignos, ocorrendo em 3% dos indivíduos expostos, após tempo variável, muitas vezes dentro de 5 anos da exposição. A história ocupacional cuidadosa deve ser obtida de qualquer paciente com derrame pleural exsudativo de causa inaparente. Placas pleurais associadas e atelectasias redondas são frequentemente associadas. Exposição a asbesto é a causa mais comum de atelectasia redonda descrita na literatura (Hillerdal, 1989).

A patogenia do derrame pleural urêmico não é conhecida, mas é provavelmente semelhante ao da pericardite observada na uremia. A incidência é de 3% dos pacientes com uremia. O derrame pleural urêmico é um exsudato, freqüentemente serosanguinolento ou francamente hemorrágico.

Em alguns pacientes ocorre espessamento pleural progressivo, podendo haver formação de atelectasias redondas e necessidade de decorticação pulmonar. Existe uma alta incidência de derrames pleurais em pacientes submetidos à hemodiálise crônica, e alguns pacientes desenvolvem atelectasias redondas como decorrência do derrame pleural. Estes pacientes têm propensão para desenvolvimento de fibrose pleural e pleurodese precoce tem sido recomendada (Horita Y, 2001).

As outras causas de atelectasia redonda são mais evidentes clinicamente.

Na TC, a atelectasia redonda aparece como uma massa arredondada periférica associada a espessamento pleural anexo. O diâmetro pode alcançar até 7 cm e a densidade é de partes moles. Aumento após contraste pode ser observado. As margens são espiculadas e formam ângulos agudos com a superfície pleural. Existe sempre evidência de perda de volume pulmonar. As margens hilares da atelectasia redonda são espiculadas pela entrada dos vasos. Antes da entrada dos vasos na lesão, eles são estrangulados e angulados, criando o aspecto característico da convergência das marcas broncovasculares, denominada de “sinal da cauda do cometa”, que é o selo diagnóstico da lesão e é observado em todos os casos (ver TC mostrada). Habitualmente a atelectasia redonda exibe um broncograma aéreo central.

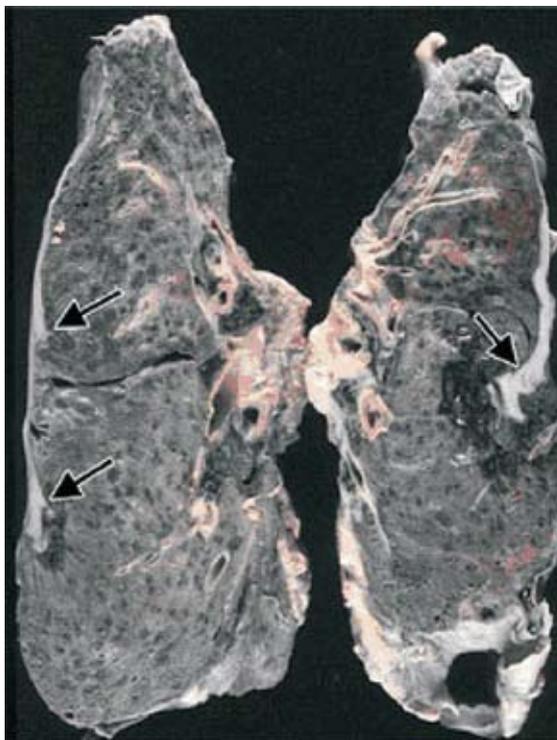
Os critérios diagnósticos mais seguros para diagnóstico são: 1) contigüidade com áreas de espessamento pleural; b) aspecto lenticular ou em forma de cunha (portanto “redonda” não é um nome adequado); c) perda de volume e d) sinal da “cauda do cometa”.

O diagnóstico de atelectasia redonda baseado nos achados acima descritos é seguro, mas cuidado deve ser tomado com o diferencial de carcinoma brônquico periférico. No passado muitos casos eram submetidos à toracotomia, com suspeita diagnóstica de carcinoma brônquico (Dernevik L et al, 1982). Em casos ambíguos uma punção-biópsia pode ser indicada. Intervenção cirúrgica deve apenas ser considerada se o impacto da atelectasia redonda sobre a função pulmonar é profundo, ou quando o receio de neoplasia coexistente é importante.

O mecanismo de formação da atelectasia redonda é ainda discutível. Duas teorias

principais tentam explicar sua formação: 1) a “teoria da dobra” e a “teoria fibrosante”. A teoria da dobra sugere que o líquido pleural comprime e invagina em uma fenda com aprisionamento de um segmento do parênquima periférico; 2) a teoria fibrosante propõe que o evento inicial para formação da atelectasia redonda seria uma inflamação pleural focal, que levaria ao reparo, o qual, por sua vez resultaria em fibrose. A contração deste foco fibrótico pleural levaria à atelectasia redonda do parênquima subjacente.

Um estudo recente mostrou que na silicose conglomerada pode haver formação de atelectasia redonda, que se correlacionou na necropsia com a presença de derrame e espessamento pleural, e demonstrou áreas de invaginação pleural (Arakawa, 2005, figura ao lado). Outros autores têm observado em pacientes submetidos à toracotomia (Dernevik L, 1987) apenas a presença de fibrose pleural subjacente à lesão, de modo que as duas teorias têm substrato morfológico.



REFERÊNCIAS

1. Arakawa H, Honma K, Saito Y, Shida H, Morikubo H, Sugauma N, Fujioka M. Pleural disease in silicosis: pleural thickening, effusion, and invagination. *Radiology*. 2005;236:685-93.
2. Batra P, Brown K, Hayashi K, Mori M. Rounded atelectasis. *J Thorac Imaging*. 1996;11:187-97. *Chest*. 1989;95:836-41.
3. Dernevik L, Gatzinsky P, Hultman E, Selin K, William-Olsson G, Zettergren L. Shrinking pleuritis with atelectasis. *Thorax*. 1982;37:252-8.
4. Dernevik L, Gatzinsky P. Pathogenesis of shrinking pleuritis with atelectasis-“rounded atelectasis”. *Eur J Respir Dis*. 1987;71:244-9.
5. Hillerdal G. Rounded atelectasis. Clinical experience with 74 patients. *Chest*. 1989;95:836-41.
6. Horita Y, Noguchi M, Miyazaki M, et al. Prognosis of patients with rounded atelectasis undergoing long-term hemodialysis. *Nephron*. 2001;88:87-92.
7. Lee YC, Vaz MA, Ely KA, McDonald EC, Thompson PJ, Nesbitt JC, Light RW. Symptomatic persistent post-coronary artery bypass graft pleural effusions requiring operative treatment: Clinical and Histologic Features. 2001;119:795-800.
8. Srinivasan AK, Holemans JA, Page RD. Two cases of rounded atelectasis presenting after coronary artery surgery. *Ann Thorac Surg*. 2004;77:2190-2.
9. Stathopoulos GT, Karamessini MT, Sotiriadi AE, Pastromas VG. Rounded atelectasis of the lung. *Respir Med*. 2005;99:615-23.

Autores:

Ricardo Milinavicius¹, Rosana M Valladares², Cássio Gomes dos Reis Júnior³, Carlos AC Pereira⁴

1. Médico-Assistente do serviço de Pneumologia do HSPE-SP; Especialista em Pneumologia pela SBPT.

2. Médica-Residente de Pneumologia do serviço de Pneumologia do HSPE-SP.

3. Preceptor de Radiologia do Hospital dos Servidores Públicos do Estado de SP,
Responsável pelo Setor de Radiologia Torácica.

4. Diretor do Serviço de Pneumologia do Hospital dos Servidores Públicos do Estado HSPE-SP.

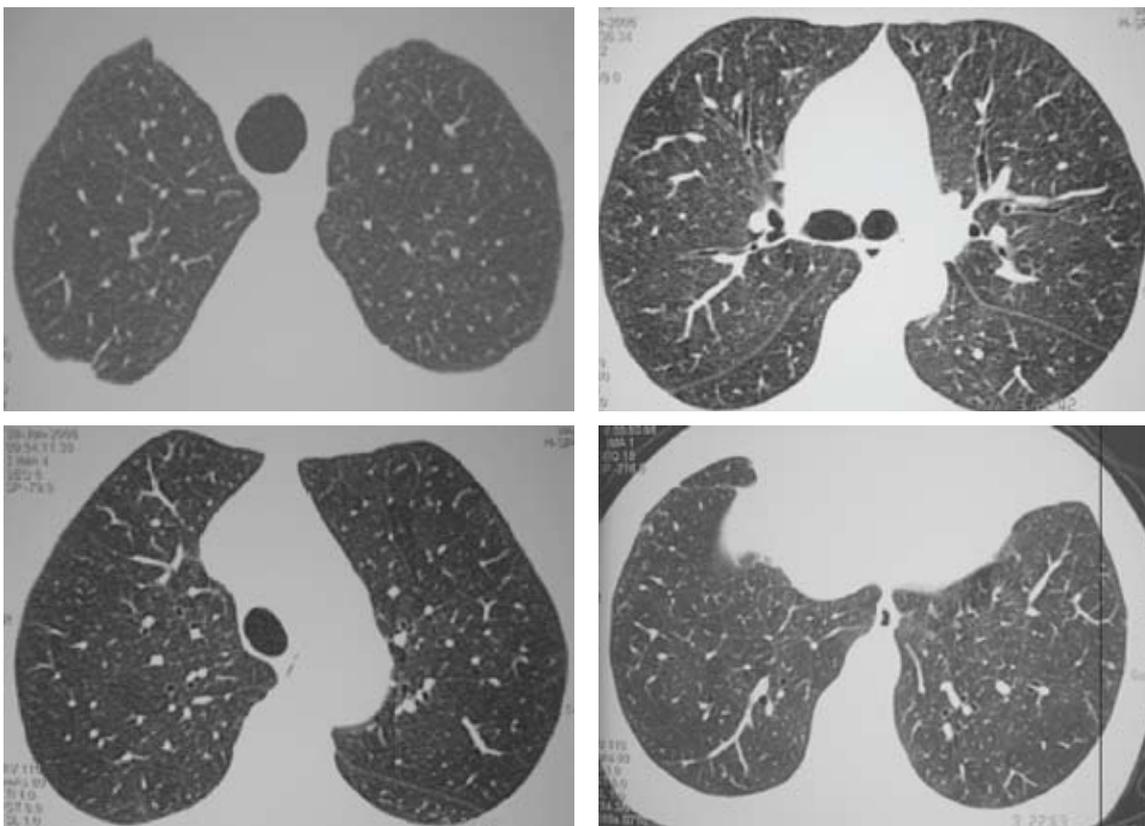
Caso Clínico incluído no site em Fevereiro de 2008.

Dispnéia e grasnidos

CARLOS ALBERTO DE CASTRO PEREIRA, PEDRO CEZAR FAGUNDES, ESTER NA COLETTA

RELATO DO CASO

Feminino, 67 anos, branca, ex-fumante há 20 anos (fumava 1-2 cigarros ao dia). Dispnéia com necessidade de encher os pulmões e aos grandes esforços há 3 meses. Asma na infância. Mofo no quarto. Grasnidos na face anterior e bases posteriormente, bilaterais. Radiografia de tórax PA e perfil normal. Alguns cortes da TCAR são mostrados na figura abaixo. Os cortes foram considerados normais.



Questão 1

Grasnidos são ouvidos em que doença mais freqüentemente?

- a) Asma
- b) Bronquiectasias
- c) Fibrose pulmonar idiopática
- d) Pneumonia de hipersensibilidade
- e) BOOP

Grasnidos ou grasnados (“voz das aves”, em inglês: squawks) são sons musicais breves que aparecem do meio para o fim da inspiração, e que se encontram tipicamente em pacientes com doença pulmonar intersticial, sobretudo na pneumonia de hipersensibilidade. Podem ser acompanhado de estertores. Grasnidos provavelmente resultam da oscilação de paredes de vias aéreas desembocando

em zonas pulmonares desinsufladas que, ao invés de se abrirem instantaneamente ao final da inspiração, permanecem em aposição por um momento breve, mas suficientemente longo para oscilarem sob a ação do fluxo aéreo inspiratório.⁽¹⁾ Grasnidos refletem, portanto, bronquiolite associada à doença intersticial, o que é uma combinação comum na pneumonia de hipersensibilidade. Tem sido observado mais raramente em outras doenças intersticiais, como na FPI, BOOP, e em bronquiectasias.⁽²⁾ Foram denominados de maneira inapropriada de sibilos curtos⁽¹⁾, porém sibilo é definido com um som musical contínuo, com duração acima de 250 ms, o que não ocorre com os grasnidos.

O teste de função pulmonar, com medida dos volumes pulmonares e da resistência das vias aéreas obtidos por pletismografia, é mostrado abaixo. Não houve mudança após a administração de broncodilatador.

Dado	Encontrado	Previsto	%
CVF	2,31	2,47	94
VEF ₁	2,01	1,91	105
VEF ₁ /CVF	87	78	111
VR	1,98	1,37	145
CPT	4,30	4,39	98
DCO	25,7	32,1	111
GVA/Vp	0,19	> 0,11	
SpO ₂ rep/Ex	100/98		

Questão 2

O teste de função pulmonar mostra:

- Valores situados na faixa de referência
- Distúrbio ventilatório obstrutivo
- Elevação isolada do volume residual
- Distúrbio ventilatório restritivo
- Condutância elevada das vias aéreas

O teste de função pulmonar mostra que a relação VEF₁/CVF está situada na faixa prevista. A condutância das vias aéreas é o inverso da resistência; quando corrigida para o volume pulmonar é denominada condutância específica das vias aéreas, tendo o símbolo em português sido padronizado como GVA/Vp. Valores $\geq 0,12$ L/s/cmH₂O são considerados normais. Valores elevados (acima de 0,40), à semelhança dos fluxos corrigidos

supra-normais, podem ser observados em doenças pulmonares intersticiais, onde a retração elástica é elevada e a resistência das vias aéreas é reduzida, pela presença de bronquiectasias de tração. No presente caso, as relações VEF₁/CVF e a GVA/Vp situavam-se na faixa prevista. Isto, entretanto, não é suficiente para excluir obstrução ao fluxo aéreo.^(3,4)

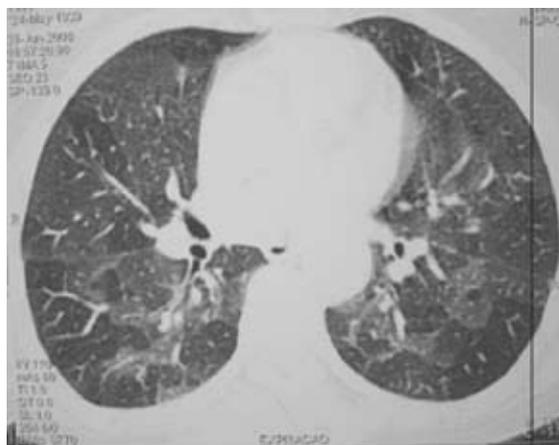
A CPT encontra-se na faixa prevista, excluindo distúrbio restritivo.

O volume residual encontra-se elevado. Os valores previstos encontram-se entre 70-130% dos valores previstos. O aprisionamento de ar, por fechamento de vias aéreas periféricas, com elevação do volume residual, de maneira isolada, pode ser manifestação de doença de pequenas vias aéreas.^(3,4) Em outros casos, a CVF e o VEF₁ são proporcionalmente reduzidos, levando à falsa interpretação na espirometria de distúrbio restritivo. Esta situação é mais comumente observada em portadores de asma ou DPOC, obesos, situação em que a baixa complacência da caixa torácica, impede ou limita a expansão dos pulmões, mesmo com aprisionamento de ar.

Eventualmente, este achado poderia indicar fraqueza dos músculos expiratórios, com incapacidade para esvaziamento do sistema respiratório até baixos volumes pulmonares.

Obstrução de vias aéreas periféricas resulta em resistência (e, portanto, condutância) normal das vias aéreas, desde que a contribuição das pequenas vias aéreas para a medida da resistência total é de apenas 10-20%.

Os cortes tomográficos obtidos em expiração são mostrados a seguir.





Questão 3

Qual o diagnóstico mais provável para o caso:

- a) Bronquiolite constrictiva
- b) Bronquiolite folicular
- c) Pneumonia de hipersensibilidade
- d) Embolia pulmonar crônica
- e) Asma com obstrução periférica

A presença de aprisionamento de ar na TC expirada aponta para doença de vias aéreas periféricas.

A extensão do aprisionamento de ar na TC expirada para ser considerada anormal é discutida, especialmente em fumantes, onde doença de pequenas vias aéreas é comum. O encontro, entretanto, de elevação do volume residual, indica que o aprisionamento de ar é anormal. Dispnéia é também freqüente. Embora a espirometria possa ser normal, o aprisionamento de ar se agrava durante o esforço, resultando em hiperinsuflação dinâmica e dispnéia. Em casos de dispnéia de causa não aparente, uma TCAR com cortes em expiração pode revelar achados de bronquiolite, o que dirige a investigação.

Tem sido demonstrado que em pacientes com possível bronquiolite, como em portadores de artrite reumatóide, a TCAR com cortes em expiração, é mais sensível para detecção da doença do que os testes de função pulmonar.⁽⁵⁾

Na síndrome de Sjögren, onde a bronquiolite folicular é freqüente, tomografias em expiração demonstram a presença freqüente de aprisionamento de ar. Os testes de função pulmonar também

mostram com freqüência achados indicativos de obstrução de vias aéreas periféricas. Estes dois achados (e a presença de cistos em diversos casos) são suficientes para sugerir a presença de bronquiolite folicular, uma condição freqüente na síndrome de Sjögren.⁽⁶⁾ A bronquiolite folicular pode ser idiopática em raros casos.

O achado isolado de aprisionamento de ar na TCAR expirada tem sido considerado de maneira errônea, como suficiente para o diagnóstico de bronquiolite constrictiva. Em um estudo,⁽⁷⁾ foram revistos 9 casos nos quais a TC inspirada foi normal, e a TC expirada mostrou áreas de aprisionamento de ar. O diagnóstico mais freqüente foi de bronquiolite constrictiva, mas prova histológica não foi obtida.

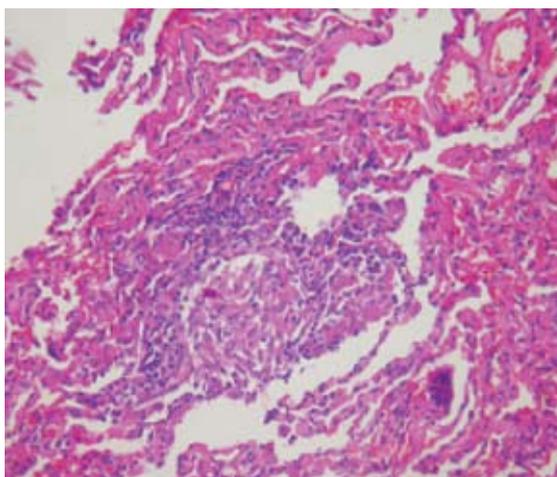
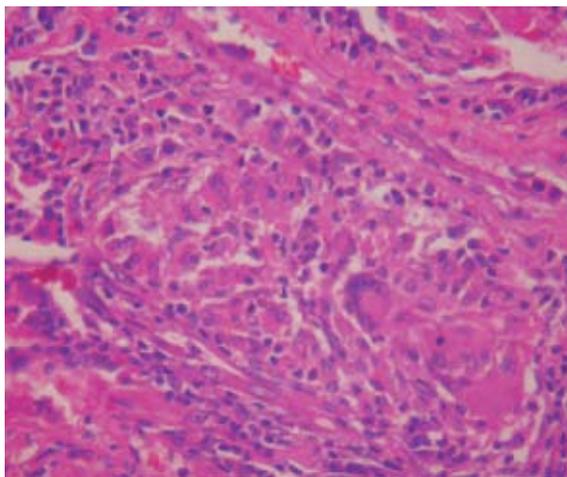
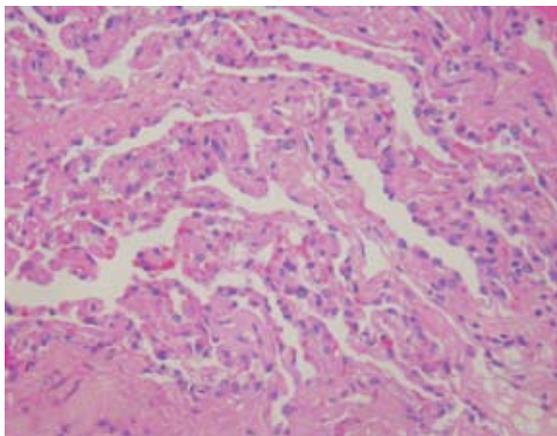
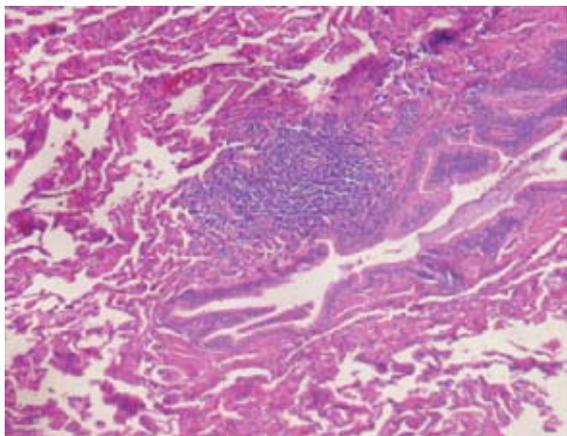
Asma com remodelamento de vias aéreas periféricas pode causar aprisionamento de ar na TC expirada,⁽⁸⁾ porém a paciente não tinha sintomas atuais sugestivos de asma, embora tivesse apresentado a doença na infância. Entretanto, obstrução residual de pequenas vias aéreas pode persistir em asmáticos, mas não explicaria o surgimento recente dos sintomas. Na prova funcional não havia resposta significativa ao broncodilatador.

Embolia pulmonar crônica resulta em padrão em mosaico na TC em inspiração e expiração, de magnitude semelhante.

Exposição a mofo no ambiente doméstico é uma causa comum de pneumonia de hipersensibilidade no Brasil. Na pneumonia de hipersensibilidade, a deposição do antígeno se dá em vias aéreas periféricas, e freqüentemente uma bronquiolite é observada, associada com uma pneumonia intersticial, de distribuição centrada em vias aéreas. Entretanto, o quadro de bronquiolite pode ser predominante ou isolado.⁽⁹⁾ Em bombeiros sintomáticos que trabalharam no acidente de 11 de setembro, em NY, se demonstrou em TCs expiradas áreas de aprisionamento de ar, porém biópsias não foram realizadas.⁽¹⁰⁾ Pneumonia de hipersensibilidade poderia ter sido observada. Na pneumonia de hipersensibilidade o aumento do volume residual se correlaciona com a extensão da bronquiolite.⁽¹¹⁾

Temos observado diversos casos de bronquiolite como manifestação isolada de pneumonia de hipersensibilidade em diversos casos.

Uma biópsia pulmonar cirúrgica foi indicada. Os achados são mostrados a seguir.



A biópsia revelou:

- Bronquiolite celular com ulcerações focais do epitélio e hiperplasia de musculatura lisa.
- Bronquioloectasias com mucoestase.
- Granulomas mal formados e esboço de granulomas peribronco-vasculares e septais.
- Infiltrado linfocitário focal e discreta fibrose septal.
- Hiperinsuflação.

Os achados histológicos são compatíveis com exposição ambiental (pneumonia de hipersensibilidade).

Com diagnóstico final de pneumonia de hipersensibilidade, a paciente foi orientada a afastar-se da exposição, tendo melhora clínica e normalização do teste de função pulmonar.

REFERÊNCIAS

1. Bohadana AB. Sons pulmonares de categoria indefinida. Em ___ Acústica pulmonar para o clínico. Sarvier, São Paulo, 1989,105-111.
2. Earis JE, Marsh K, Pearson MG, Ogilvie CM. The inspiratory "squawk" in extrinsic allergic alveolitis and other pulmonary fibrosis. *Thorax*. 1982;37:923-926.
3. Stnescu D, Veriter C . A normal FEV₁/VC ratio does not exclude airway obstruction. *Respiration*. 2004;71:348-52.
4. Stnescu D. Small airways obstruction syndrome. *Chest*. 1999;116:231-3.
5. Perez T, Remy-Jardin M , Cortet B . Airways involvement in rheumatoid arthritis: clinical, functional, and HRCT findings. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:1658-65.
6. Franquet T, Díaz C, Domingo P, Giménez A, Geli C. Air trapping in primary Sjögren syndrome: correlation of expiratory CT with pulmonary function tests. *J Comput Assist Tomog*. 1999;23:169-73.

7. Arakawa H, Webb WR. Air trapping on expiratory high-resolution CT scans in the absence of inspiratory scan abnormalities: correlation with pulmonary function tests and differential diagnosis. *AJR Am J Roentgenol.* 1998;170:1349-53.
8. Laurent F, Latrabe V, Raheison C, Marthan R, Tunon-de-Lara JM. Functional significance of air trapping detected in moderate asthma. *Eur Radiol.* 2000;10:1404-10.
9. Markopoulo KD, Cool CD, Elliot TL, et al. Obliterative bronchiolitis: varying presentations and clinicopathological correlation. *Eur Respir J.* 2002;19:20-30.
10. Mendelson DS, Roggeveen M, Levin SM, Herbert R, de la Hoz RE. Air trapping detected on end-expiratory high-resolution computed tomography in symptomatic World Trade Center rescue and recovery workers. *J Occup Environ Med.* 2007;49:840-5.
11. Hansell DM, Rubens MB, Padley SP, Wells AU. Obliterative bronchiolitis: individual CT signs of small airways disease and functional correlation. *Radiology.* 1997;203:721-726.

Autores:

- Carlos Alberto de Castro Pereira¹, Pedro Cezar Fagundes², Ester NA Coletta³
1. Diretor do Serviço de Doenças Respiratórias do HSPE-SP; Doutor em Pneumologia; Presidente da comissão de Doenças Intersticiais da SBPT.
 2. Especialista em Pneumologia, Barra Mansa, RJ.
 3. Docente de Patologia-UNIFESP-EPM; Médica do Serviço de Patologia do HSPE-SP. Caso Clínico incluído no site em Março de 2008.

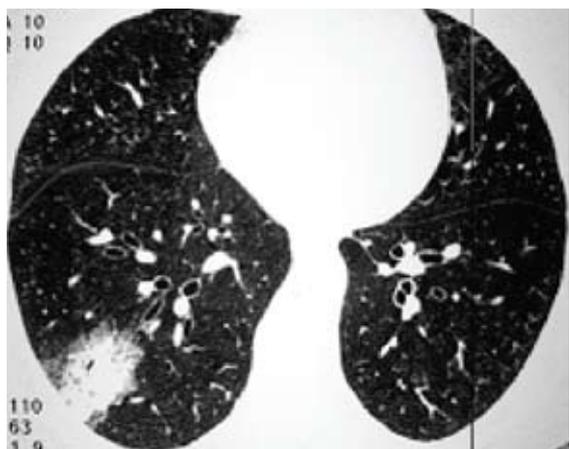
Consolidações múltiplas crônicas

MARIA DO CARMO CRUVINEL, CARLOS ALBERTO DE CASTRO PEREIRA, ESTER NMA COLETTA

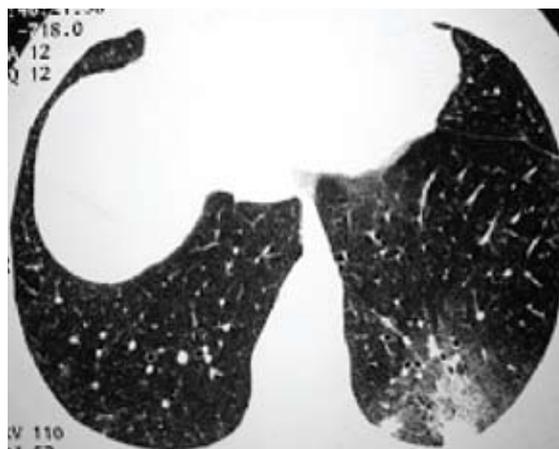
RELATO DO CASO

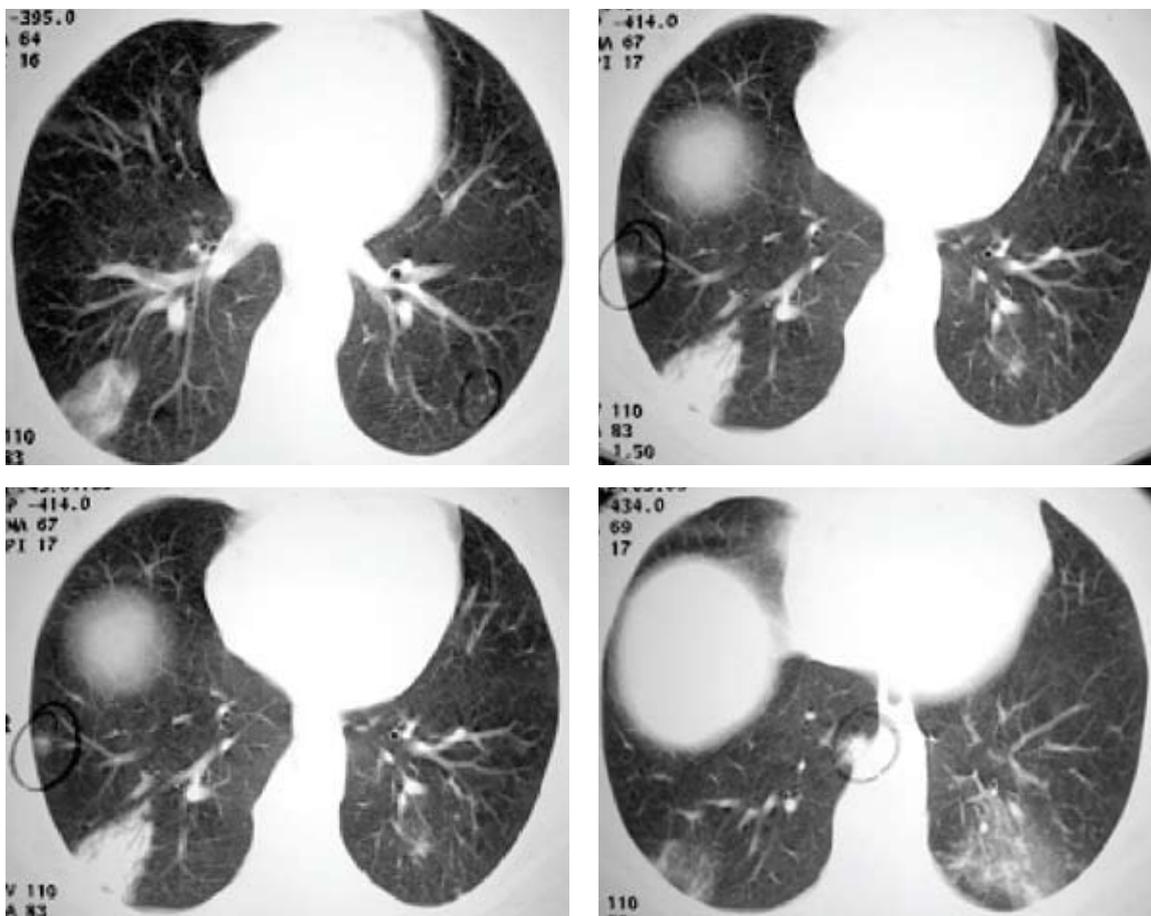
Paciente feminina, 67 anos, ex-tabagista de 60 m/a, parou há 9 anos. Em Abril 2007 "ronco no peito" e tosse com secreção clara, sendo submetida à radiografia de tórax. HAS (enalapril, HCTZ e amilorida). Hipotireoidismo (levotiroxina 75 mcg/d). Casa em construção há meses, que visita com frequência, com muitos pombos. Pela persistência da tosse procurou ORL em setembro de 2007, que prescreveu antibiótico e solicitou TC de tórax. Foi à pneumologista, que solicitou broncoscopia com biópsia e cintilografia óssea. Broncoscopia com LBA e Bx negativos. Cintilografia óssea: reação osteogênica em coluna vertebral (degenerativa?); demais áreas com processo degenerativo osteoarticular. Mudou de pneumologista com nova TC em Janeiro 2008, com prescrição de corticóide por 1 mês, sem melhora. Indicada biópsia pulmonar por vídeo à E, realizada em março de 2008. Procurou terceira opinião, sendo mantida a indicação da biópsia. Mantendo a tosse com secreção clara em pouca quantidade, sem outros achados associados. Nega achados de collagenoses e exposições ocupacionais de interesse. Exame físico normal, exceto estertores em velcro nas bases pulmonares.

Exames complementares de rotina, incluindo hemograma, glicemia, transaminases, urina I, creatinina e ECG normais. Espirometria normal, sem variação significativa após broncodilatador. $\text{SaO}_2=96\%$. Biópsia realizada por videotoracosopia com retirada de fragmento de lobo inferior esquerdo.



Setembro de 2007





Março 2008

Resultado da primeira biópsia

Pneumopatia intersticial com discreta inflamação peri-bronquiolar. Fibrose intersticial discreta e focal. Proeminente componente descamativo com macrófagos xantomatosos.

Solicitada lâminas e bloco para revisão.

Revisão da primeira biópsia

Após revisão e estudo imunohistoquímico, o diagnóstico foi de: hiperplasia alveolar atípica (hiperplasia adenomatosa atípica) em dois focos microscópicos. Esta lesão pode ser precursora ou representar áreas periféricas de adenocarcinoma (bronquioloalveolar).

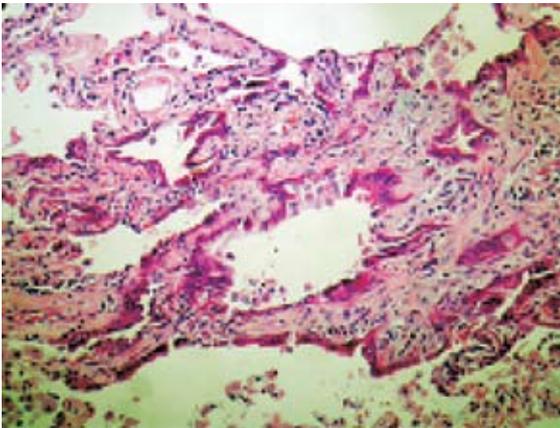
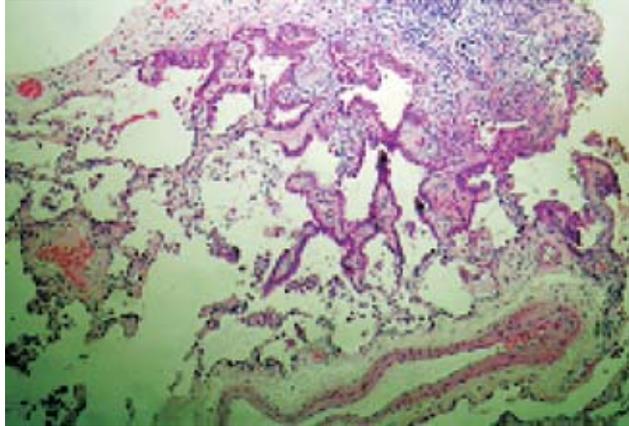
Indicada nova biópsia cirúrgica, de lobo inferior direito, com excisão de toda a área de consolidação,

realizada em abril de 2008, por videotoracoscopia, sem intercorrências.

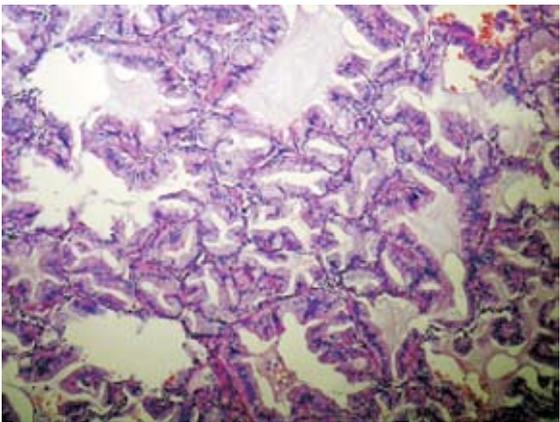
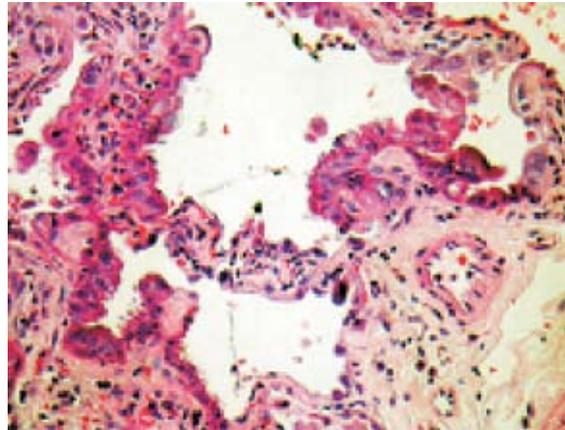
Diagnóstico após a segunda biópsia

Os achados histológicos são representados em extensas áreas por substituição do revestimento alveolar por células mucoprodutoras, com pleomorfismo, hiper cromasia e perda de polaridade, com preservação da arquitetura alveolar, e sem evidências de invasão estromal, vascular e pleural. Presença de grande quantidade de mucina preenchendo espaços alveolares.

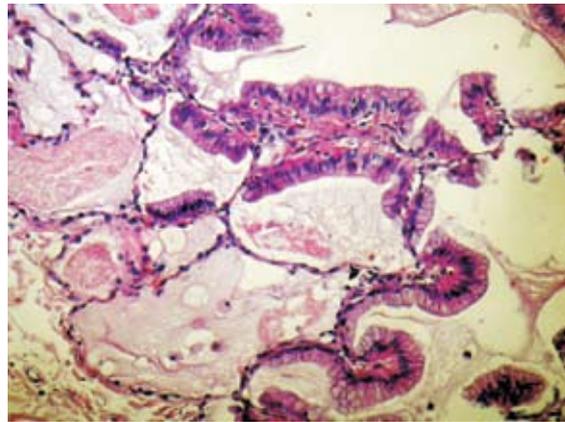
Os achados são conclusivos para o diagnóstico de adenocarcinoma bronquioloalveolar puro, de padrão mucinoso (muco secretor).



Primeira Biópsia



Segunda Biópsia



Questão 1

Assinale a alternativa incorreta:

- a) O CBA é definido como lesão sem evidência de invasão estromal, pleural ou vascular com crescimento lepidico.
- b) O CBA não tem relação com tabagismo.

c) O CBA mucinoso é proveniente das células de Clara, dos bronquíolos.

d) O diagnóstico do CBA não pode ser feito por citologia de escarro.

e) Tumores com presença de padrão CBA e áreas de invasão são classificados como adenocarcinoma do subtipo misto.

Questão 2

Com relação aos achados radiológicos e tomográficos do carcinoma bronquioloalveolar (CBA) assinale a alternativa correta:

- a) O achado radiológico mais comum é o de opacidades multifocais.
- b) Aspecto tomográfico sugerindo cavidade exclui a possibilidade de CBA.
- c) A aparência radiológica de nódulo periférico totalmente em vidro fosco, sugere adenocarcinoma com componente de CBA.
- d) Nódulo com broncograma aéreo é mais comum que em outros tipos de carcinoma broncogênico.
- e) O realce de vasos pulmonares não afetados, vistos através do parênquima pulmonar em consolidação de baixa atenuação, é diagnóstico de CBA.

Questão 3

Com relação ao tratamento do CBA, assinale a alternativa incorreta:

- a) CBA localizado recebe o mesmo tratamento cirúrgico indicado para os carcinomas não pequenas células: lobectomia com esvaziamento linfonodal.
- b) Ressecções limitadas podem ser viáveis em CBA periférico puro menor que 2 cm, baseado na sobrevida longa (acima de 90%).
- c) Transplante pulmonar é uma opção para CBA forma difusa, pneumônica.
- d) Pacientes com CBA têm mais mutações da via do receptor do fator de crescimento epidérmico (RFCE) em comparação a pacientes com neoplasias pulmonares não CBA.
- e) Radioterapia associada a quimioterapia com cisplatina é indicada nos casos de CBA do tipo mucinoso para diminuição da broncorréia.

Questão 4

Com relação ao uso dos inibidores da tirosinoquinase do RFCE (erlotinibe e gefitinibe) no tratamento do CPNPC, assinale a alternativa correta:

- a) São drogas ativas no tratamento do adenocarcinoma em fumantes.
- b) Estes fármacos podem produzir lesão pulmonar fatal.
- c) A presença de rash cutâneo deve levar à suspensão do tratamento.
- d) Pacientes com mutações simultâneas do Kras e do RFCE têm elevada taxa de resposta.
- e) Pacientes orientais tem pior resposta.

Questão 1 - Resposta correta: C

A classificação histológica do CBA sofreu mudanças desde sua descrição em 1960. Em 1999, a Organização Mundial de Saúde restringiu sua definição a lesões com crescimento lepidico sem evidência de invasão estromal, vascular ou pleural. De acordo com essa definição, CBA é um carcinoma "in situ", e o tumor não pode ser classificado como CBA se estiver associado a metástases linfáticas ou sistêmicas.

O diagnóstico de CBA não pode ser feito pela citologia, já que a presença ou não de invasão deve ser definida para o diagnóstico.

Para pacientes com suspeita de CBA a biópsia cirúrgica é recomendada para estabelecer o diagnóstico histopatológico.

Para pacientes incapazes de serem submetidos à biópsia pulmonar cirúrgica, o diagnóstico de CBA deve ser feito apenas quando o padrão na biópsia transbrônquica ou transparietal mostre achados compatíveis e a TC demonstre áreas puras de vidro fosco ou aspecto pneumônico (ACCP, 2007).

Estudos caso-controle demonstraram que os portadores de CBA são 4-10 vezes mais frequentemente fumantes, em comparação aos controles. Embora o CBA seja associado com uma história prévia ou atual de tabagismo, a associação é mais fraca em comparação a outros tumores pulmonares. Entre 24 e 33% dos portadores de CBA nunca fumaram, em comparação a 15% dos portadores de adenocarcinoma e 5% dos portadores de carcinoma espinocelular.

Atualmente, o CBA é classificado em três subtipos: mucinoso, não mucinoso e adenocarcinoma misto com padrão proeminente de CBA. O CBA mucinoso, com o do presente caso, resulta mais frequentemente em doença multifocal e difusa. É incerto se o CBA multifocal representa disseminação por via broncogênica ou doença de origem multifocal.

O carcinoma não mucinoso é proveniente das células não ciliadas dos bronquíolos (células de Clara), ou dos pneumócitos do tipo II. O tipo mucinoso é proveniente das células caliciformes ou células colunares produtoras de mucina. Estes tumores produzem grande quantidade de muco viscoso extra-alveolar que preenche os espaços alveolares vizinhos e é responsável clinicamente pelo CBA difuso que se apresenta com consolidação.

Tumores com padrão CBA e áreas de invasão são classificados como adenocarcinoma do subtipo misto.

No desenvolvimento do câncer de pulmão há evidências na literatura de um processo progressivo durante o qual são acumuladas mutações genéticas resultando em um fenótipo invasivo. De acordo com esse modelo o adenocarcinoma de pulmão teria seu início como hiperplasia adenomatosa seguida de carcinoma bronquioloalveolar e finalmente adenocarcinoma, com o CBA representando o carcinoma “in situ”(3).

Questão 2 - Resposta correta: D

O CBA tem três diferentes padrões radiológicos: nódulo pulmonar ou massa de densidade variável, consolidação focal e doença difusa ou multifocal.

O achado mais comum é o nódulo solitário ou massa. Os achados comuns na tomografia incluem: pseudocavitação (pelo preenchimento incompleto de alvéolos ou bronquíolos), atenuação heterogênea, margens irregulares formando um padrão de estrela e “clipes pleurais” (reação desmoplástica que se estende do tumor à pleura).

A forma nodular pode se apresentar com broncograma aéreo, achado mais comum do que em outros tipos histológicos.

CBA pode se apresentar também como nódulo em parte sólido e em parte associado com áreas em vidro fosco. Esta aparência é atribuída ao padrão de crescimento lepidico das células malignas ou produção de muco.

Opacidades focais em vidro fosco têm sido descritas como uma lesão precoce do CBA, especialmente se associadas com pseudocavidades e broncograma aéreo. Um vidro fosco puro tem o maior valor preditivo para o CBA, enquanto que um nódulo radiologicamente sólido com um halo de vidro fosco mais provavelmente representa um adenocarcinoma misto.

O padrão radiológico que distingue CBA de outros tipos histológicos é a demonstração de opacidades pneumônicas lobares ou multifocais. A forma de consolidação do CBA perfaz aproximadamente 30% e corresponde ao subtipo mucinoso.

Como no presente caso, consolidações que não se resolvem, especialmente com nódulos associados, devem levantar a possibilidade de CBA.

O sinal do angiograma (vasos visíveis através da baixa atenuação tumoral na TC contrastada) era considerado no início de sua descrição específico para o diagnóstico de CBA. No entanto esse sinal é observado também em consolidações lobares de

outras etiologias como pneumonite obstrutiva, pneumonias usuais, linfoma pulmonar e pneumonia lipóidica.

Questão 3 - Resposta correta: E

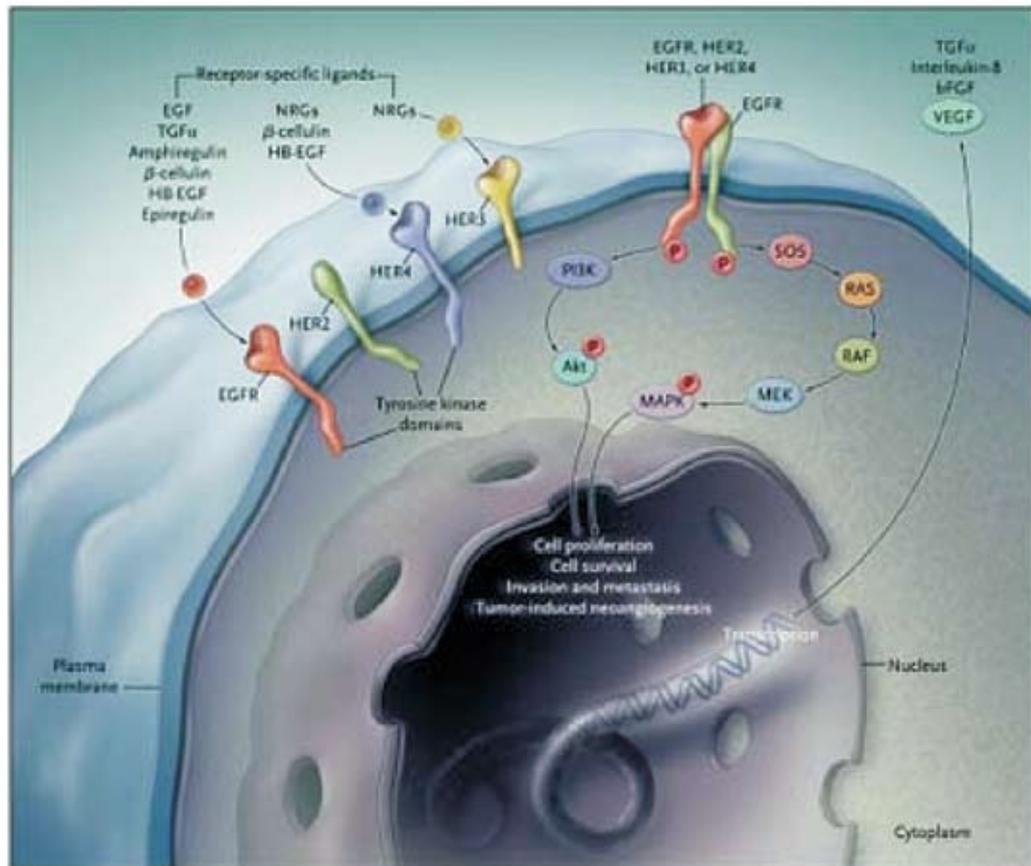
CBA é tradicionalmente tratado como os outros CPNPC, com ressecção lobar e linfadenectomia mediastinal ipsilateral. Ressecção sublobar nos casos de CPNPC pode estar associada com pior sobrevida a longo prazo em comparação à lobectomia. Alguns cirurgiões acreditam na ressecção limitada para CBA puro periférico, menor que 2 cm, com base na observação de sobrevida longa (90%) encontrada nestes pacientes. Os estudos corroborando essa alternativa, entretanto, são poucos e não randomizados e têm seguimento relativamente curto.

Atualmente, ressecção limitada para CBA deveria ser reservada para pacientes com pobre reserva pulmonar que não toleram lobectomia e para aqueles com CBA multifocal.

Transplante pulmonar é uma opção nos casos de CBA com forma pneumônica, difusa. Uma revisão multicêntrica de transplante pulmonar para o CBA multifocal relatou uma sobrevida em 5 anos de 39% em 26 casos. Recidiva tumoral ocorreu em 13 dos 29 pulmões transplantados.

As células cancerosas podem adquirir a capacidade para proliferação autônoma e desregulada através da produção não controlada de moléculas específicas que promovem o crescimento celular (fatores de crescimento) ou através de expressão anormal, elevada, de proteínas específicas (receptores de fatores de crescimento) nas membranas celulares as quais os fatores de crescimento se ligam seletivamente. Ambos os processos desencadeiam uma série de sinais intracelulares que ultimamente levam a proliferação das células cancerosas, indução de angiogênese, e metástases. A maioria dos cânceres epiteliais humanos é marcada pela ativação funcional de fatores de crescimento e receptores da família do receptor do fator de crescimento epidérmico (RFCE). Dado este fenômeno, o RFCE foi o primeiro receptor do fator de crescimento a ser proposto como alvo para a terapia do câncer. Depois de 20 anos de desenvolvimento, antagonistas do RFCE são atualmente disponíveis para o tratamento de quatro tumores epiteliais metastáticos: carcinoma pulmonar não de pequenas células, carcinoma escamoso de cabeça e pescoço, câncer colo-retal e câncer pancreático.

O RFCE é um receptor transmembrana que se



Cardiello F and Tortora G. N Engl J Med 2008;358:1160-1174

liga a uma família de quatro proteínas relacionadas (Figura acima). Dez ligantes diferentes podem seletivamente ligar-se a cada receptor. Depois de que um ligante se combina com uma cadeia única de RFCE, o receptor forma um dímero que sinaliza dentro da célula pela fosforilação do receptor através de uma enzima com atividade de tirosinoquinase. Isto dispara uma série de vias intracelulares que podem resultar em proliferação de células cancerosas, bloqueio da apoptose, invasão vascular, metástases e estimulação de neovascularização induzida pelo tumor.

Pacientes com CBA tem mais frequentemente mutações no RFCE. Aproximadamente 60% dos pacientes portadores de CBA não fumantes, têm mutação do RFCE. Estas mutações são observadas mais frequentemente nos casos de CBA não mucinoso, em comparação à forma mucinosa.

Em pacientes com a forma mucinosa do CBA,

broncorrêa pode ser uma complicação fatal, embora rara. É definida como produção superior a 100 ml/dia de escarro aquoso embora alguns pacientes produzam até 900 ml/dia. Apesar de não haver estudos em grande escala para o tratamento sintomático da broncorrêa as opções possíveis são: corticóides, macrolídeos e indometacina inalada.

Questão 4 - Resposta correta: B

O alvejamento da via do RFCE é uma estratégia bem conhecida usada no tratamento do CPNPC. Atualmente as principais abordagens têm envolvido o uso de pequenas moléculas para alvejar o domínio intra-celular da tirosino-quinase, ou anticorpos monoclonais que se ligam competitivamente ao domínio extracelular. Diversos anticorpos monoclonais estão sendo avaliados em ensaios clínicos, porém um quadro mais claro de sua eficácia é esperado.

Inibidores da tirosinoquinase de baixo peso molecular têm sido utilizados para alvejar o RFCE, com sucesso. O erlotinibe e o gefitinibe foram aprovados para o tratamento do CPNPC avançado como agentes de segunda e terceira linha, e outros inibidores estão em desenvolvimento. Embora o uso de erlotinibe como tratamento de segunda ou terceira linha tenha demonstrado melhora na sobrevida total em câncer pulmonar avançado, a taxa de resposta total foi somente de 9%. O aumento de sobrevida foi de apenas dois meses (Shepherd et al, 2005)

Um estudo de fase II em pacientes com CBA relatou uma resposta de 25%, que se correlacionou com uma história de não tabagismo e mutações do RFCE, mas nenhuma resposta foi observada nos portadores de mutação do KRAS (Kris MG, 2005).

Várias características clínicas (origem asiática, não tabagistas, sexo feminino e adenocarcinoma ou histologia de CBA) estão associadas com resposta aos inibidores do RFCE. Em nível laboratorial, o estado do RFCE pode ser definido por expressão protéica, número de cópias dos genes, ou estado de mutação.

Em um estudo recentemente publicado, 101 pacientes com BAC (n=12), ou com adenocarcinoma com achados de BAC (n=89), foram tratados com erlotinibe, 150 mg/dia. A taxa de resposta global foi de 22%. Em pacientes com CBA puro, a taxa de resposta e a sobrevida mediana foram de 20% e 4 meses respectivamente, comparados a 23% e 19 meses naqueles com adenocarcinoma, subtipo CBA. Nenhum paciente cujo tumor abrigava mutação do KRAS respondeu ao erlotinibe. (Miller VA, 2008)

As proteínas RAS são reguladores fundamentais da proliferação, diferenciação, mobilidade e apoptose celular. Mutações dos genes KRAS têm sido encontradas em 20%-30% dos carcinomas brônquicos não de pequenas células e têm um papel essencial nesta neoplasia.

Os pacientes tratados com inibidores da TK-RFCE, e que não respondem ao tratamento, não surpreendentemente tem freqüentemente mutações do KRAS. Mutações do RFCE e do KRAS parecem se dar por vias semelhantes e mutuamente exclusivas. Outra possibilidade é que as mutações do KRAS se associem ao tabagismo e as do RFCE ocorram mais em não fumantes. Mutações no KRAS são freqüentemente encontradas no CBA mucinoso (73%), em comparação ao tipo mucinoso (10%),

e devido a isto o tratamento deve ser feito com esquema clássico utilizado no tratamento de CPNPC, incluindo derivados da platina.

CBA bilateral confere um prognóstico sombrio, com uma mediana de sobrevida de 4 meses.

Broncorrêia e hipoxemia, devida ao shunt extenso, podem ser de difícil manejo.

Gefitinibe e erlotinibe podem causar lesão pulmonar difusa, que pode ser fatal.

De maneira interessante, pacientes que desenvolvem rash cutâneo têm melhor resposta ao tratamento, por indicar provavelmente que a dose administrada bloqueou completamente os receptores.

Devido às diferenças acima expostas entre o CBA mucinoso e não mucinoso-diferentes origens, formas de apresentação, mutações e resposta ao tratamento-estes tumores podem ser considerados duas doenças diferentes (Garfield DH, 2008).

REFERÊNCIAS

1. Arenberg D, American College of Chest Physicians. Bronchioloalveolar lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007;132(3 Suppl):306S-13S.
2. Ciardiello F, Tortora G. EGFR antagonists in cancer treatment. *N Engl J Med*. 2008;358:1160-74.
3. Garfield DH, Cadranell J, West HL. Bronchioloalveolar carcinoma: the case for two diseases. *Clin Lung Cancer*. 2008;9:24-9.
4. Jackman DM, Chirieac LR, Janne PA. Bronchioloalveolar carcinoma: A review of the epidemiology, pathology, and treatment. *Semin Respir Crit Care Med*. 2005;26:342-352.
5. Kris MG, Sandler A, Miller V, et al. EGFR and KRAS mutations in patients with bronchioloalveolar carcinoma treated with erlotinib in a phase II multicenter trial [abstract]. *J Clin Oncol*. 2005; 23:Abstract 7029.
6. Miller VA, Riely GJ, Zakowsky MF, et al. Molecular characteristics of bronchioloalveolar carcinoma and adenocarcinoma, bronchioloalveolar carcinoma subtype, predict response to erlotinib. *J Clin Oncol*. 2008;26:1472-1478.
7. Miller VA, Riely GJ, Zakowski MF, et al. Molecular characteristics of bronchioloalveolar carcinoma and adenocarcinoma, bronchioloalveolar carcinoma subtype, predict response to erlotinib. *J Clin Oncol*. 2008;26:1472-8.
8. Patsios D, Roberts HC, Paul NS, et al. Pictorial review of the many faces of bronchioloalveolar cell carcinoma. *Brit J Radiol*. 2007;80:1015-1023.
9. Perrot M, Chernenko S, Waddell TK, et al. Role of lung transplantation in the treatment of bronchogenic carcinomas for patients with end-stage pulmonary disease. *J Clin Oncol*. 2004; 22:4351-4356.
10. Raz DJ, He B, Rossell R, Jablons DM. Current concepts in bronchioloalveolar carcinoma biology. *Clin Cancer Res* 2006;12:3698-3704.

11. Raz DJ, Kim JY, Jablons DM. Diagnosis and treatment of bronchioloalveolar carcinoma. *Curr Opin Pulm Med.* 2007;13:290-296.
12. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated nonsmall-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2005;353:123-132.
13. Watanabe S, Watanabe T, Arai K, et al. Results of wedge resection for focal bronchioloalveolar carcinoma showing pure ground-glass attenuation on compute tomography. *Ann Thoracic Surg.* 2002;73:1071-1075.
14. Wheatley-Price P, Shepherd FA. Epidermal growth factor receptor inhibitors in the treatment of lung cancer: reality and hopes. *Epidermal growth factor receptor inhibitors in the treatment of lung cancer: reality and hopes.* *Curr Opin Oncol.* 2008;20:162-75.
15. Yamato Y, Tsuchida M, Watanabe T, et al. Early results of a prospective study of limited resection for bronchioloalveolar adenocarcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg.* 2001;71:971-974.

Autores:

Maria do Carmo Cruvinel¹, Carlos Alberto de Castro Pereira², Ester NMA Coletta³

1. Coordenadora do grupo de Oncopneumologia do Serviço de Doenças Respiratórias-HSPE-SP.

2. Diretor do Serviço de Doenças Respiratórias-HSPE-SP.

3. Médica do Serviço de Anatomia Patológica do HSPE-SP.

Caso Clínico incluído no site em Maio de 2008.

Dispnéia importante e obstrução leve ao fluxo aéreo em grande fumante

LARISSA VOSS, MAURI MONTEIRO RODRIGUES, CARLOS ALBERTO DE CASTRO PEREIRA

RELATO DO CASO

Homem, 65 anos, branco, aposentado, natural e procedente de São Paulo.

Paciente refere dispnéia há 05 anos para caminhar no plano, que se acentuou nos últimos 5 meses. Refere interrupção da marcha algumas vezes pela dispnéia.

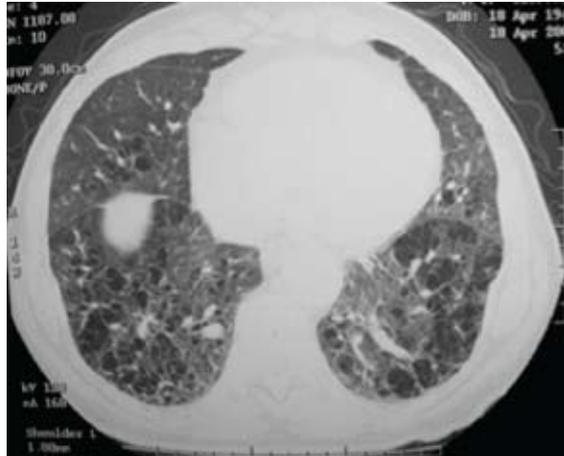
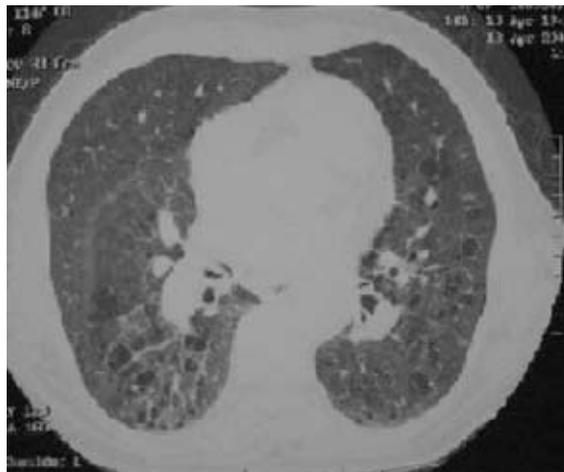
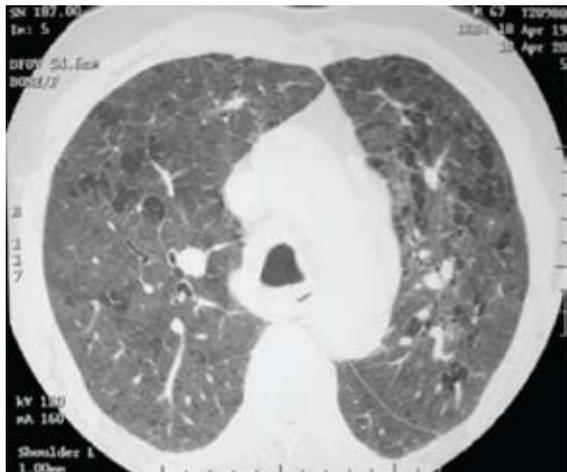
ANTECEDENTES MÓRBIDOS: HAS, Hérnia inguinal, Hemoptise de causa não esclarecida em 1979.

HÁBITOS E VÍCIOS: Ex-tabagista 75 maços/ano, deixou há 6 anos.

ISDA: Nega: ortopnéia, edema dos membros inferiores e palpitações; Nega: chiado e tosse.

MEDICAMENTOS: Captopril 25mg 3x dia; Formoterol 12mcg 2x dia.

EXAME FÍSICO: BEG, corado, emagrecido, sem baqueteamento digital. APARELHO RESPIRATÓRIO: FR - 24irpm; - discretos estertores inspiratórios nas bases e sem sibilos. ACV: RCR 2T sem sopro, com extrassístoles e FC= 72bpm; PA-100x70mmHg; MMII - sem edema. EXAMES: HMG: Hb-17,4g/dl; Leucócitos - 8900(N-46%, L-35%); PLT-177000/mm³; Função renal - Cr=1,2 mg%; Uréia= 49 mg%; BNP- 151 pg/ml (VR <100); Gasometria arterial com FiO₂ 0,21; pH= 7,42; PaO₂ = 58mmHg; PaCO₂ = 38mmHg; SaO₂= 91%; P(A-a)O₂= 30mmHg.

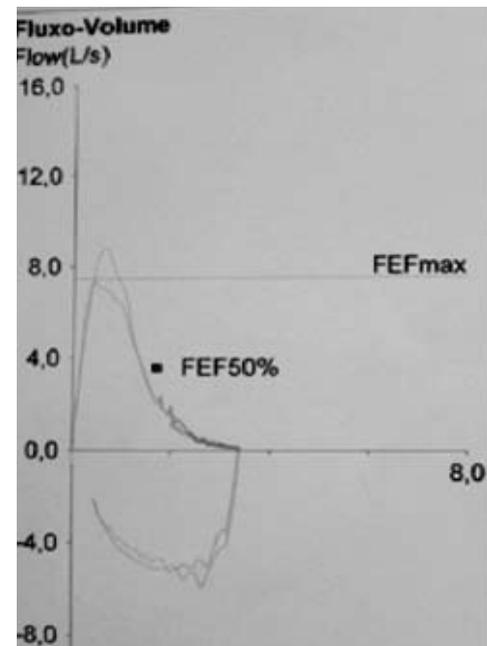




Ritmo sinusal, FC-60bpm, eixo QRS-0°, sobrecarga AE, alterações inespecíficas de repolarização da parede inferior e extra-sístoles supra-ventriculares



	Predicted	Pre Drug Reported	Pre Drug % Predicted	Post Drug Reported	Post Drug % Predicted	%Change
VC	3,42	3,49	102	3,81	111	9
ERV	1,23	0,41	34 <	0,61	49 <	46
IC	2,62	3,07	117	3,20	122 >	4
FRC	3,25	3,23	99	3,48	107	8
RV	2,02	2,81	139 >	2,87	142 >	2
TLC	5,77	6,30	109	6,68	116	6
RV/TLC	35,27	44,65 >	127 >	42,97	122 >	-4
VTG		3,92		4,54		16
RAW		2,16		0,89		-59
SGaw		0,12		0,25		114



IT = 70% (90%); CVF = 3,40(100%). BD = 3,44
 VEF₁ = 2,38 (91%); BD = 2,46; FEF₂₅₋₇₅% = 1,45 (58%)
 DIFUSÃO DO CO = 7,50 ml/min/mmHg (25%)

Questão 1

Fazendo-se a correlação clínica-radiológica, qual o diagnóstico mais provável?

- Bronquiolite folicular
- Bronquiolite respiratória com doença pulmonar intersticial
- Histiocitose X
- Enfisema pulmonar
- Fibrose pulmonar associada a enfisema

Questão 2

Os testes funcionais mecânicos no presente caso demonstram valores pouco anormais em comparação aos achados de troca gasosa. O que melhor explica estes achados?

- A progressão do enfisema pulmonar, pois se trata de uma doença pulmonar obstrutiva crônica
- A presença de enfisema pulmonar associado à fibrose pulmonar idiopática
- A evolução clínica da HPCL
- A HPCL associada com hipertensão pulmonar
- À provável insuficiência cardíaca associada com a HPCL

Questão 3

Qual a sua conduta após o ecocardiograma?

- Aceitar a HP como secundária à doença pulmonar

- b) Indicar TC de tórax com protocolo para TEV
- c) Solicitar ecocardiograma transesofágico para afastar algum defeito intracardiaco
- d) Realizar o cateterismo direito para confirmar a HP e determinar a gravidade
- e) Iniciar bloqueador do canal de cálcio e repetir o eco após 3 meses para avaliar a resposta

Questão 4

Qual o tratamento indicado neste caso?

- a) Pulsoterapia com ciclofosfamida
- b) Corticóide sistêmico
- c) Sildenafil
- d) Cessaçãõ do tabagismo
- e) Anticoagulante e diurético

Questão 1 - Resposta correta: C e D

Analisando-se a história clínica do paciente e a tomografia computadorizada de tórax, observamos que existem áreas de enfisema associadas com áreas de cistos de paredes finas, alguns bizarros, os quais, presentes em um paciente tabagista, sugerem o diagnóstico de histiocitose X.

A histiocitose X, ou mais corretamente histiocitose de células de Langerhans (HPCL), é uma doença pulmonar intersticial tabaco-relacionada, pouco

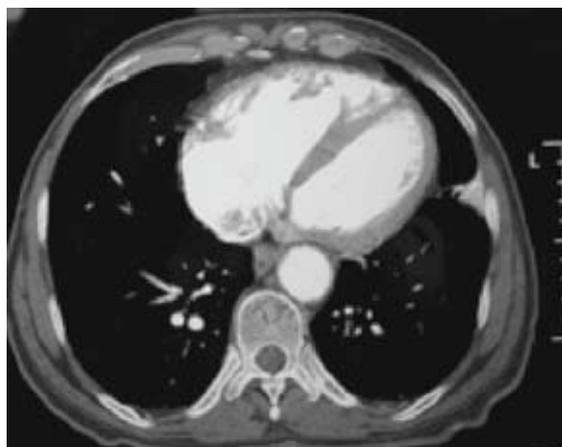
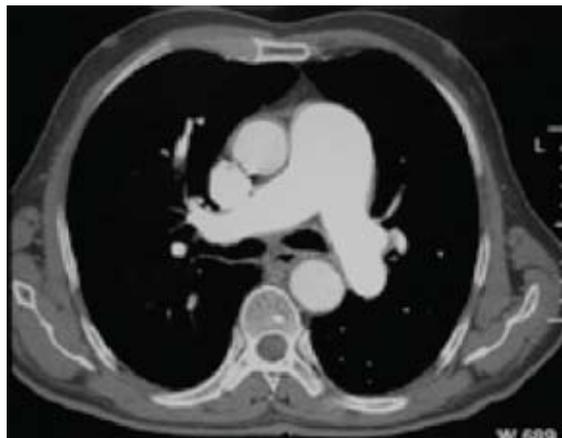
freqüente, predominante em adultos-jovens, sem preferência de sexo, caracterizada histologicamente pela presença de nódulos bronquiocêntricos constituídos por células de Langerhans (CL), linfócitos, macrófagos e eosinófilos que se organizam formando granulomas.

As CL são células imunes especializadas, que pertencem à família das células dendríticas e que formam uma rede de células migratórias e apresentadoras de antígenos em órgãos linfóides e não-linfóides, tais como pele, coração e pulmão.

O acúmulo e a atividade excessiva das CL podem ocorrer como uma reação local a estímulos neoplásicos (alguns linfomas e tumores sólidos) e inflamatórios observados no pulmão de pacientes tabagistas. Dependendo da extensão da doença, as histiocitoses podem ser classificadas como doença localizada, com envolvimento de um único órgão - como a histiocitose pulmonar de células de Langerhans (HPCL) - multi



FE=0,80;
 AE=35mm;
 VD=35mm;
 AD= moderado;
 PSAP= 70mmhg
 Insuficiência da válvula pulmonar holossistólica importante.
 Insuficiência tricuspida leve.
 Insuficiência mitral leve.



Tomografia de tórax com protocolo para TEV

orgânico - como na doença de Hand-Schüller-Christian - e multi sistêmico - também conhecido como doença de Letterer-Siwe.

A HPCL na maior parte das vezes se apresenta como doença restrita ao parênquima pulmonar, porém em torno de 4 a 20% dos casos está associada com o acometimento de outros órgãos (mais comumente lesão óssea e diabetes insipidus pelo acometimento pituitário).

Dispnéia e tosse são os sintomas mais freqüentes da doença. Sintomas sistêmicos como sudorese e perda de peso podem estar presentes. Dor torácica súbita em razão de pneumotórax espontâneo pode ser a primeira manifestação da doença, o que ocorre em aproximadamente 15% dos pacientes. Em 25% dos casos a doença é assintomática.

As alterações tomográficas variam de acordo com a evolução da doença. Numa fase inicial há o predomínio de nódulos localizados no terço superior e médio de ambos os pulmões, portanto preservando os campos inferiores. Com a evolução da doença estes nódulos são substituídos por cistos de paredes grossas e depois de paredes finas, de tamanhos variados e alguns com formatos bizarros. Esta mudança no padrão tomográfico demonstra uma doença em diferentes estágios de evolução, inicialmente constituída por granulomas de CL localizados ao redor e na luz dos bronquíolos, representados por nódulos densos na tomografia de alta resolução do tórax. Com a progressão da doença, estes nódulos tornam-se escavados, o que provavelmente representa bronquíolos dilatados em consequência do processo de fibrose que está se instalando nesta fase da doença. Num estágio mais avançado da HPCL o padrão tomográfico é de cistos de paredes finas em meio a áreas de enfisema e eventualmente fibrose. Por se tratar de uma doença tabaco-relacionada, outras afecções causadas pelo cigarro como enfisema, bronquiolite respiratória com doença pulmonar intersticial e pneumonia intersticial descamativa, podem ser associadas.

Questão 2 - Resposta correta: D

O volume residual está levemente aumentado, e a condutância específica das vias aéreas situa-se no limite inferior do previsto. A relação VEF_1/CVF antes da administração do broncodilatador encontra-se na faixa prevista, porém a relação entre o VEF_1 e a CV lenta após broncodilatador mostra valores reduzidos, caracterizando leve obstrução ao fluxo aéreo. Isto

contrasta com os valores bastante reduzidos da PaO_2 arterial e da DCO. Este achado é comum quando enfisema se combina com fibrose pulmonar, duas condições observadas em fumantes, porém áreas de fibrose não são evidentes na TCAR. A presença de sinais de hipertensão pulmonar (HP) na radiografia de tórax junto com o nível sérico elevado do BNP são indícios de doença vascular pulmonar.

Para a investigação de HP, foi solicitado um ecocardiograma.

Questão 3 - Resposta correta: B

Antes de aceitar a doença pulmonar como a causa da HP, outras causas devem ser afastadas, dentre elas a doença tromboembólica, que seria a causa mais freqüente. Embora o paciente não tenha história prévia de doença tromboembólica, a conduta, antes de indicar o CAT, deve ser afastar TEV crônica, considerando que uma porcentagem significativa dos pacientes não refere um evento agudo. O uso dos bloqueadores do canal de cálcio está indicado somente para os respondedores ao teste de vasorreatividade realizado durante o CAT, que corresponde a uma minoria dos pacientes (< 7%).

Os achados da angiotomografia de tórax foram compatíveis com hipertensão pulmonar, sem falhas de enchimento do contraste evidentes na circulação pulmonar. Excluído TEV na TC, foi realizado o cateterismo direito para confirmar HP e determinar a gravidade.

Em contraste com a DPOC e a fibrose pulmonar idiopática, a redução da capacidade do exercício na fase avançada da HPCL não parece estar relacionada à hipoxemia ou comprometimento da função pulmonar. Nestes casos, em adição à inflamação bronquiocêntrica e à fibrose pulmonar, observam-se anormalidades vasculares na maioria dos casos, as quais são causadas pela infiltração da parede de vasos de pequeno e médio calibre, arteriais e venosos, principalmente em regiões onde há nódulos; porém, também há doença vascular em locais onde não há comprometimento pela histiocitose. Em estudo feito por Fartoukh et al foi observado que não havia relação entre a hemodinâmica pulmonar e a prova de função pulmonar. Neste estudo seminal, se comparou a incidência e gravidade da HP em 21 pacientes portadores de HPCL com 29 portadores de DPOC e com 14 portadores de FPI. Os portadores de HPCL exibiam limitação ventilatória menos acentuada e maior grau de hipoxemia. A pressão arterial pulmonar era mais elevada nos pacientes com HPCL (pressão média arterial pulmonar= 59 ± 4 mmHg),

ESTUDO HEMODINÂMICO DIREITO
Manometria em mmHg - Repouso

	S	D1	D2	M
AD	--	--	--	8
VD	100	0	8	--
TP	100	40	--	60
CP	--	--	--	10

sugerindo que a HP nesta condição deve-se a uma doença vascular pulmonar, independentemente do comprometimento parenquimatoso e de pequenas vias aéreas. Em 12 pacientes com histiocitose pulmonar foram realizadas biópsias pulmonares e se observou uma vasculopatia proliferativa envolvendo artérias musculares e veias, com proeminente envolvimento venular. Em dois casos, biópsias foram realizadas antes e após o aparecimento de HP, sendo observada uma piora da vasculopatia, enquanto as lesões parenquimatosas e bronquiolares permaneceram inalteradas.

Em pacientes com HPCL, não há relato do aparecimento de HP quando há regressão das lesões pulmonares ou quando as alterações tomográficas são mínimas, sugerindo que a HP é um marcador de doença avançada e que as lesões parenquimatosas - através da produção de citocinas e fatores de crescimento pelas células de Langerhans - estão envolvidas na gênese da HP.

No paciente em questão, um outro fator de risco para vasculopatia é o próprio tabagismo, o qual pode levar à HP. Nestes pacientes, pode-se encontrar prova de função pulmonar com volumes e fluxos preservados, em detrimento de uma difusão de monóxido de carbono acentuadamente reduzida. Neste caso, as alterações tomográficas são compatíveis com HPCL em estágio avançado, o que pode plenamente justificar a HP, porém, como se trata de paciente grande tabagista, não se pode descartar a contribuição do tabagismo na gênese da HP.

Questão 4

Não há terapêutica definida que comprovadamente melhore a HPCL. Deve-se sempre recomendar a cessação do tabagismo, tanto pela associação patogênica importante e relatos de regressão da doença, quanto pelo aumento do risco de neoplasia maligna brônquica, mais frequente naqueles que continuam fumando.

Não há evidência do benefício do uso de corticóide e outros imunossuppressores no tratamento da histiocitose pulmonar, porém há um caso relatado de melhora da hipertensão pulmonar após tratamento da doença com corticosteróide.

Além disso, no caso de hipertensão pulmonar, a introdução de vasodilatadores arteriais deve ser feita com cuidado, uma vez que a doença venosa pode estar associada à vasculopatia arterial. Sendo assim, o uso do sildenafil e outros vasodilatadores pulmonares podem causar edema pulmonar por agir mais intensamente na circulação arterial que na venosa.

São indicadores de evolução desfavorável na HPCL: idade acima de 40 anos, obstrução grave ao fluxo aéreo e redução acentuada da difusão do monóxido de carbono.

REFERÊNCIAS

1. Chaowalit N, Pelikka P, Decker P, Aubry MC. Echocardiographic and Clinical Characteristics of Pulmonary Hypertension Complicating Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis. *Mayo Clin Proc.* 2004;79:1269-1275.
2. Fartoukh M, Humbert M, Caipron F, Maitre S. Severe Pulmonary Hypertension in Histiocytosis X. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:216-223.
3. Sundar K, Grosselin M, Chung H, Cahill B. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: Emerging Concepts in Pathobiology, Radiology, and Clinical Evolution of Disease. *Chest.* 2003;123:1673-1683.
4. Tazi A, Soler P, Hance AJ. Adult pulmonary Langerhans' cell Histiocytosis. *Thorax.* 2000;55:405-416.
5. Benyounes B, Crestani B, Couvelard A, Vissuzaine C, Aubier M. Steroid-Responsive Pulmonary Hypertension in a Patient with Langerhans's Cell Granulomatosis (Histiocytosis X). *Chest.* 1996;110:284-86.

Autores:

Larissa Voss¹, Mauri Monteiro Rodrigues², Carlos Alberto de Castro Pereira³

1. Médica Residente do Hospital do Servidor Público Estadual HSPE-SP.

2. Médico Assistente do Hospital do Servidor Público Estadual HSPE-SP.

3. Diretor do Serviço do Hospital do Servidor Público Estadual HSPE-SP.

Caso Clínico incluído no site em Junho de 2008.



Quando os opostos se atraem

RIMARCS GOMES FERREIRA, CARLOS AC PEREIRA

RELATO DO CASO

Masculino, 66 anos, ex-fumante há 5 meses (fumava até 40 c/dia). Em fevereiro de 2003, dispnéia para deambular 1 km no plano. Sem abandono de atividades pela dispnéia. Negava achados sistêmicos. Fazia uso de fluoxetina por cólon irritável. Negava exposições ocupacionais; freqüentava sauna regularmente. Ao exame físico encontrava-se em BEG, PA=130 x 80 mmHg, FC=86 bpm. Ausência de baqueteamento digital. Estertores finos no 1/3 inferior de ambos os pulmões. Ecocardiograma-normal. Exames de rotina-normais.

PROVA DE FUNÇÃO PULMONAR

Parâmetro	Valor encontrado	% previsto
CVF	3,96L	98
VEF ₁	2,81L	90
VEF/CVF	91%	---
CPT	5,84L	87
DCO	13,00	51
SpO ₂ Rep/Ex	96/90%	---

Questão 1

Na presença de dispnéia, espirometria normal e redução significativa da DCO, assinale a causa mais freqüentemente encontrada:

- a) Hipertensão pulmonar
- b) Esclerose sistêmica
- c) Insuficiência cardíaca
- d) Enfisema associado à fibrose pulmonar
- e) Fraqueza de músculos respiratórios

Questão 2

A TCAR mostra achados indicativos de:

- a) Histiocitose de células de Langerhans
- b) Pneumonia de células descamativas
- c) Bronquiolite respiratória
- d) Enfisema centrolobular e pneumonia intersticial usual
- e) Enfisema panlobular e pneumonia descamativa

Questão 3

A biópsia pulmonar é em geral indicada nestes casos:

- a) Sim
- b) Não

Questão 4

Além do tratamento realizado, que outras opções terapêuticas seriam indicadas:

- a) Acetilcisteína
- b) Prednisona/prednisolona
- c) Sildenafil
- d) Bosentana
- e) Broncodilatadores de longa duração

Questão 1 - Resposta correta: D

Redução isolada da DCO em indivíduos assintomáticos pode ser observada ocasionalmente, especialmente em fumantes, de modo que uma redução isolada da DCO deve ser valorizada na presença de dispnéia ou por confirmação de distúrbio de troca gasosa durante o esforço. Atenção especial deve ser dada à presença de anemia, que reduz a hemoglobina disponível para ligação com o CO. No presente caso havia dessaturação significativa durante o teste de degrau (4%), o que confirmou a presença de um distúrbio da troca gasosa. Obviamente o encontro de anormalidades significativas na radiografia ou TCAR de tórax podem explicar a redução da DCO.

Em um estudo, Sun e cols avaliaram a função pulmonar, a DCO e o teste cardiopulmonar de exercício em 79 pacientes com hipertensão pulmonar primária. Os volumes pulmonares estavam reduzidos em 3/4 e a DCO na metade dos casos aproximadamente.

Na esclerodermia, uma redução isolada da DCO pode ser observada. Em um estudo, quando a DCO situava-se abaixo de 55% do previsto, na presença de CVF normal, houve, ao longo do

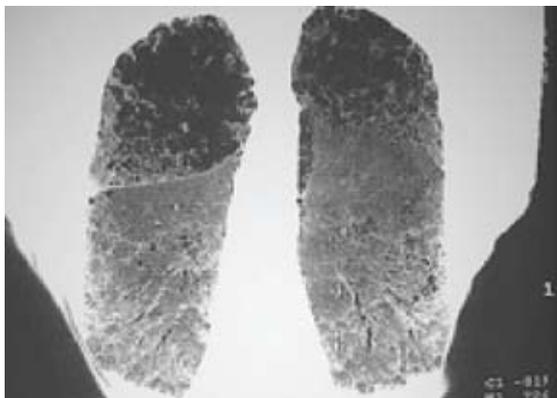
tempo, o surgimento de hipertensão pulmonar em diversos casos. Neste estudo, o achado de uma relação entre CVF (%) e DCO(%) acima de 1,4 foi associada com hipertensão pulmonar.

Na insuficiência cardíaca crônica, ocorre redução dos volumes pulmonares e da DCO, de modo em geral proporcional. De modo interessante, após transplante cardíaco, a DCO permanece em geral inalterada, enquanto há elevação da CVF.

As doenças neuromusculares são exemplo de restrição extra-pulmonar. Sendo a difusão muito mais influenciada pela perfusão do que pelo volume pulmonar, nas doenças da parede torácica há maior redução da CVF, sendo a DCO preservada, até fases avançadas. A presença de CVF reduzida com DCO normal ou DCO elevada quando corrigida para o volume pulmonar, deve sugerir restrição extra-pulmonar.

Em um estudo retrospectivo realizado na Clínica Mayo em Jacksonville, 27 casos com redução isolada da DCO foram observados, dentre milhares de casos revistos de função pulmonar (Aduen, 2007). Treze dos 27 pacientes (48%) tinham enfisema evidente na TC. Onze destes 13 pacientes tinham enfisema associado com um processo restritivo. Os 14 pacientes sem enfisema tinham doença pulmonar intersticial, doença vascular pulmonar, e outros achados isolados. Seis pacientes tinham enfisema associado à fibrose pulmonar, e esta foi a causa mais comumente observada (22% dos casos) para redução isolada da DCO.

A radiografia e cortes selecionados da TCAR são mostradas a seguir.



Questão 2 - Resposta correta: D

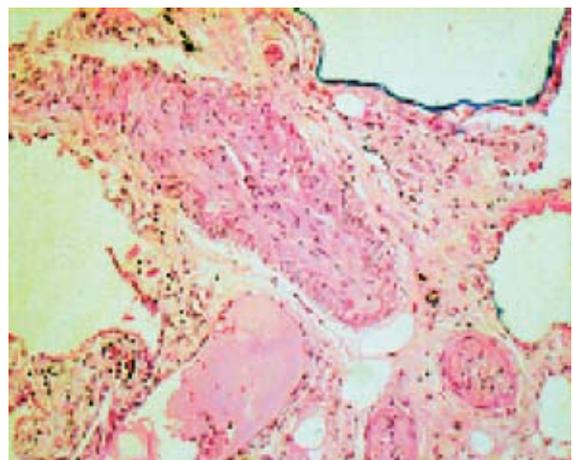
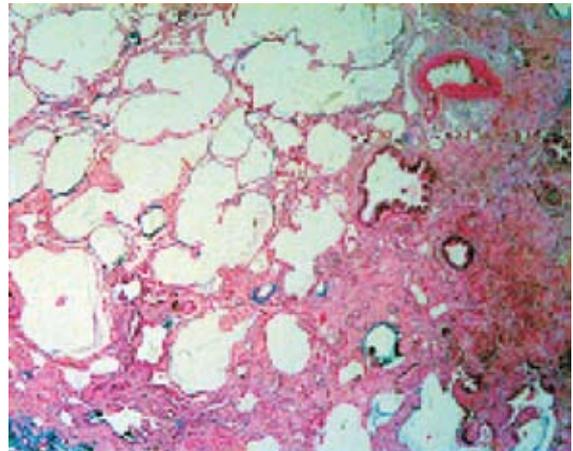
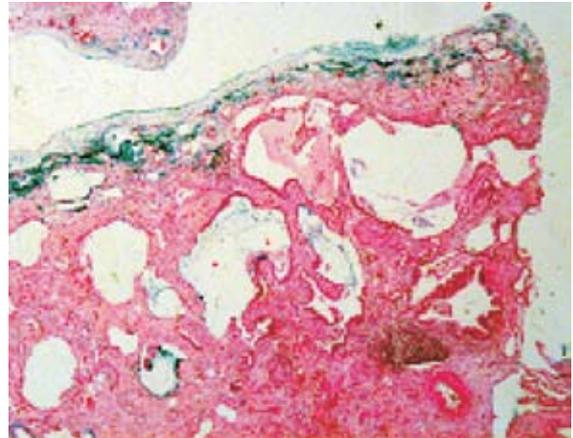
Todas as condições acima enumeradas são condições tabaco-relacionadas, incluindo a fibrose pulmonar idiopática, que tem como substrato anátomo-patológico a pneumonia intersticial usual.

Com o advento da TCAR, diversos casos de enfisema associado à fibrose pulmonar têm sido observados, e algumas séries são disponíveis na literatura. Caracteristicamente, nestes casos os volumes pulmonares são preservados, pelos efeitos opostos do enfisema e da fibrose pulmonar sobre a complacência. Enfisema centrolobular é observado nos lobos superiores e a fibrose nos lobos inferiores. Enfisema para-septal é também comum. A troca gasosa é profundamente alterada pela combinação destas doenças, o que resulta em hipoxemia muitas vezes acentuada no esforço. Ocasionalmente temos observado casos sem hipoxemia no exercício.

A combinação de fibrose e enfisema é hoje considerada uma entidade distinta. Na maior série publicada (Cottin, 2005), a mediana de sobrevida foi de 6,1 anos. Hipertensão pulmonar é um achado freqüente, encurta a sobrevida e aumenta o risco da biópsia cirúrgica.

A fisiopatologia desta condição é desconhecida. Uma história de tabagismo é presente em todos os casos. Estudos caso-controlado têm sugerido que o tabagismo é um fator para o desenvolvimento de fibrose pulmonar, de modo que as duas condições poderiam se associar coincidentemente em fumantes. O tabagismo também poderia estar envolvido na gênese da hipertensão pulmonar. Embora o enfisema e a fibrose pulmonar tenham mecanismos fisiopatológicos opostos, vias comuns podem ocorrer na combinação destas condições. O enfisema resulta de um desequilíbrio entre proteases e antiproteases, enquanto que as antiproteases podem ter um papel relevante na fibrose pulmonar. A hiperexpressão do TGF-beta em animais resulta em fibrose, acompanhada por uma inibição dos inibidores das proteases, tais como as metaloproteases teciduais. O excesso de metaloproteases poderia resultar em enfisema, enquanto que sua inibição poderia resultar em fibrose. Fatores de transcrição como os Smads poderiam ter um papel neste equilíbrio (Gauldie, 2006).

O paciente tinha sido submetido à biópsia pulmonar cirúrgica, sendo os achados mostrados a seguir:

**O laudo foi:**

- Fibrose intersticial aleatória, pleural/subpleural
- Faveolamento
- Discreto infiltrado inflamatório linfocitário
- Enfisema
- Esclerose vascular
- Ausência de focos fibroblásticos

Questão 3 - Resposta correta: B

O padrão tomográfico é característico de pneumonia intersticial usual, o que, associado ao maior risco cirúrgico pela DCO muito reduzida, hipoxemia e hipertensão pulmonar, resulta, na maioria das vezes em diagnóstico clínico. Poucos casos com biópsia cirúrgica foram descritos. Uma revisão dos 18 casos publicados biopsiados em 4 trabalhos mostrou: pneumonia intersticial usual em 10 casos; pneumonia descamativa ± fibrose em 4 casos e pneumonia não classificada em outros. A biópsia pode ser indicada na ausência de hipertensão pulmonar quando há opacidades em vidro fosco nas bases, o que pode indicar pneumonia descamativa, uma condição de evolução em geral mais benigna com a cessação do tabagismo e que provavelmente não responde a tratamento farmacológico. Estes pacientes têm alto risco de carcinoma brônquico, e devem ser monitorados atentamente.

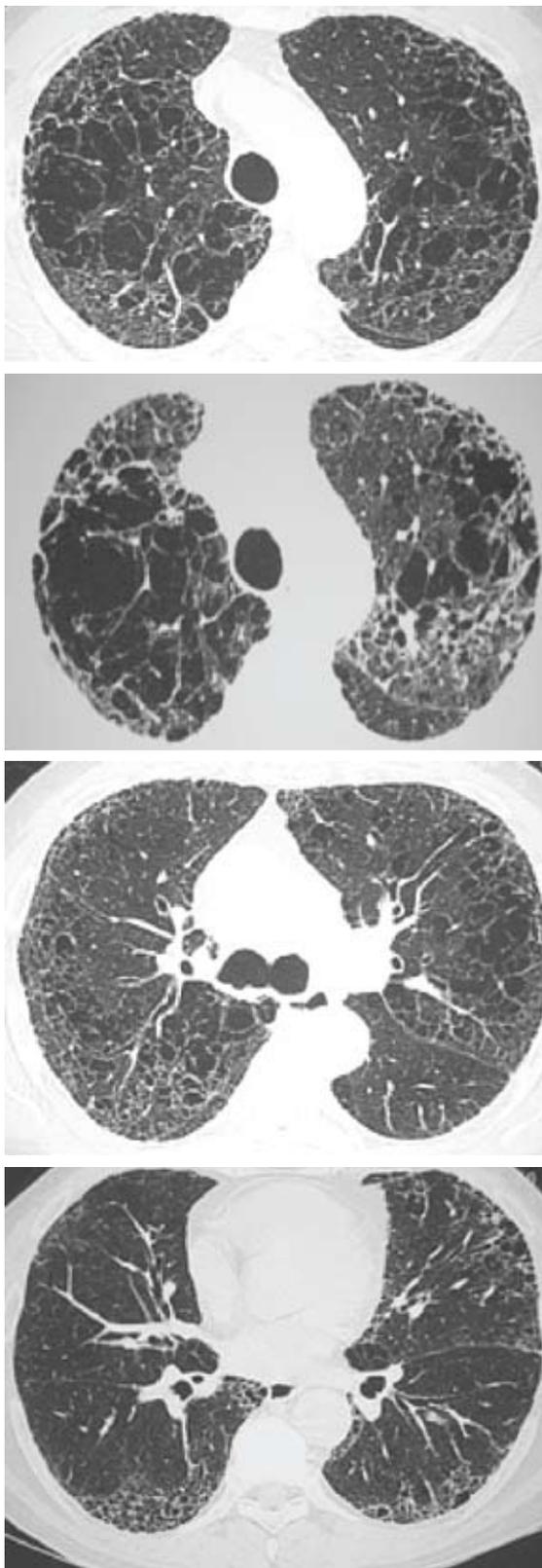
Pela ausência de focos fibroblásticos, a doença foi considerada de baixa agressividade, e o paciente foi apenas acompanhado, sem tratamento específico. Incluindo o estudo original de King, 5 de 6 estudos publicados mostraram que pacientes com menor número de focos fibroblásticos, o prognóstico é melhor. O paciente permaneceu estável por 3 anos, tendo desde então evoluído com piora da dispnéia, que passou a ocorrer para deambular 100 metros no plano. Estertores agora eram audíveis até a metade dos pulmões, posteriormente, e também nas regiões anteriores do tórax.

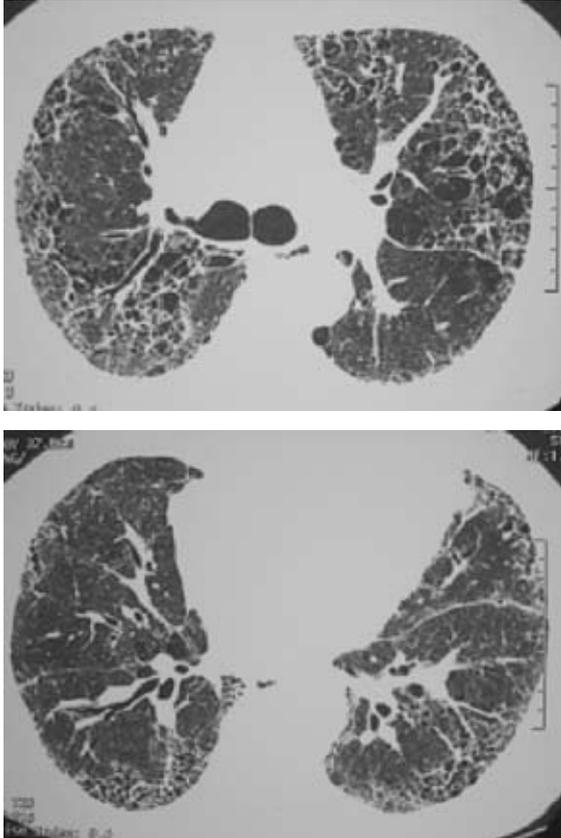
A evolução funcional é mostrada abaixo:

	2003	2007	Diferença
CVF (L)	3,96 (98%)	3,12 (77%)	-840ml
VEF ₁ (L)	2,81 (90%)	2,43 (78%)	-243ml
VEF ₁ /CVF	91%	74%	-13%
CPT (L)	5,84 (87%)	4,23 (73%)	-161ml
DCO ml/min/mmHg	13 (51%)	11 (43%)	-2
SatO ₂ - Rep/Ex.	96%-90%	86%-75%	----

O ecocardiograma mostrava agora: Refluxo mitral mínimo; Alteração de relaxamento de VE; PSAP estimada de 40 mmHg.

Uma comparação entre os cortes tomográficos obtidos em 2003 e 2007 é mostrada a seguir:





Devido à piora funcional e confirmada hipoxemia por gasometria arterial <60 mmHg, foi introduzido tratamento com oxigênio domiciliar e ciclofosfamida oral, 150 mg/dia. Após 6 meses de tratamento a dispnéia, CVF e a SaO₂ se mantiveram estáveis (2,60 L e 85% em repouso, respectivamente).

Questão 4 - Respostas incorretas: C e D, outras discutíveis.

As opções terapêuticas são limitadas nesta condição. Na série de Cottin, retrospectivamente não parece ter havido benefício do uso de corticosteróides e imunossupressores. O tabagismo deve ser interrompido. Alguns autores sugeriram que pacientes fumantes portadores de fibrose pulmonar idiopática teriam melhor prognóstico, porém um estudo recente que pareou os casos por gravidade da fibrose encontrou que o prognóstico dos fumantes era pior.

Os pacientes com fibrose e que se mantêm fumando têm, na verdade, menor repercussão clínica e funcional, o que explica o estado continuado de

tabagismo (“efeito do tabagista saudável”). Este achado foi amplamente demonstrado em portadores de DPOC.

Oxidantes são liberados tanto no enfisema, como na fibrose pulmonar idiopática. O estudo IFIGENIA mostrou que em portadores de FPI, a adição de acetilcisteína em doses elevadas (600 mg, 3 x/dia), resultou em maior preservação da DCO e da CVF, em comparação aos pacientes tratados sem acetilcisteína. Ambos os grupos foram tratados com prednisona e azatioprina. O paciente foi medicado com acetilcisteína, mas fez uso irregular da medicação. Prednisona foi mantida em baixas doses (10 mg/dia).

Embora uma série pequena tenha observado aumento da distância caminhada em alguns pacientes com fibrose pulmonar e hipertensão pulmonar, estes dados não autorizam o uso de sildenafil ou de bosentana. Além disso, pode ocorrer piora da hipoxemia por agravamento da relação ventilação/perfusão.

No presente caso, a PSAP estimada foi de 40 mmHg, o limite utilizado para definição ecocardiográfica de hipertensão pulmonar. Para caracterização correta da presença ou não de hipertensão pulmonar é necessária uma medida direta das pressões e da resistência vascular pulmonar. O ecocardiograma com freqüência superestima a pressão pulmonar nas doenças intersticiais.

O efeito do uso de broncodilatadores nestes casos é desconhecido. Estudos são necessários para avaliar se há hiperinsuflação dinâmica durante o exercício e alívio com o uso de broncodilatador. Empiricamente o paciente sempre foi tratado com broncodilatador de longa duração, sem corticóide inalatório.

REFERÊNCIAS

1. Aduen JF, Zisman DA, Mobin SI, Venegas C, Alvarez F, Biewend M, Jolles HI, Keller CA. Retrospective study of pulmonary function tests in patients presenting with isolated reduction in single-breath diffusion capacity: implications for the diagnosis of combined obstructive and restrictive lung disease. *Mayo Clin Proc.* 2007;82:48-54.
2. Agostoni PG, Bussotti M, Palermo P, Guazzi M. Does lung diffusion impairment affect exercise capacity in patients with heart failure? *Heart.* 2002;88:453-9.
3. Gehlbach BK, Geppert E. The pulmonary manifestations of left heart failure. *Chest.* 2004;125:669-82.
4. Steen VD, Graham G, Conte C, Owens G, Medsger TA Jr. Isolated diffusing capacity reduction in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1992;35:765-70.

5. Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K. Pulmonary function in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:1028-35.
6. Baumgartner KB, Samet JM, Stidley CA, Colby TV, Waldron JA. Cigarette smoking: a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155:242-248.
7. Cottin V, Nunes H, Brillet PY, Delaval P, Devouassoux G, Tillie-Leblond I, Israel-Biet D, Court-Fortune I, Valeyre D, Cordier JF; Groupe d'Etude et de Recherche sur les Maladies Orphelines Pulmonaires (GERM O P). Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J.* 2005;26:586-93.
8. Gauldie J, Kolb M, Ask K, Martin G, Bonniaud P, Warburton D. Smad3 signaling involved in pulmonary fibrosis and emphysema.
9. Grubstein A, Bendayan D, Schactman I, Cohen M, Shitrit D, Kramer MR. Concomitant upper-lobe bullous emphysema, lower-lobe interstitial fibrosis and pulmonary hypertension in heavy smokers: report of eight cases and review of the literature. *Respir Med.* 2005;99:948-54.
10. Jankowich MD, Polsky M, Klein M, Rounds S. Heterogeneity in combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Respiration.* 2008;75:411-7.
11. Antoniou KM, Hansell DM, Rubens MB, Marten K, Desai SR, Siafakas NM, Nicholson AG, du Bois RM, Wells AU. Idiopathic pulmonary fibrosis: outcome in relation to smoking status. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;15:177:190-194.
12. Collard HR, Anstrom KJ, Schwarz MI, Zisman DA. Sildenafil improves walk distance in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2007;131:897-899.
13. Demedts M, Behr J, Buhl R, et al. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2005;353:2229-2242.
14. King TE Jr, Schwarz MI, Brown K, Toozee JA, Colby TV, Waldron JA Jr, Flint A, Thurlbeck W, Chermiack RM. Idiopathic pulmonary fibrosis: relationship between histopathologic features and mortality. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:1025-32.
15. Swanson KL, Utz JP, Krowka MJ. Doppler echocardiography - right heart catheterization relationships in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and suspected pulmonary hypertension. *Med Sci Monit.* 2008;14:177-182.

Autores:

Rimarcs Gomes Ferreira¹, Carlos Alberto de Castro Pereira²

1. Docente de Patologia Pulmonar - UNIFESP - EPM.

2. Diretor do Serviço de Doenças Respiratórias do HSPE-SP; Doutor em Pneumologia;
Presidente da comissão de Doenças Intersticiais da SBPT.

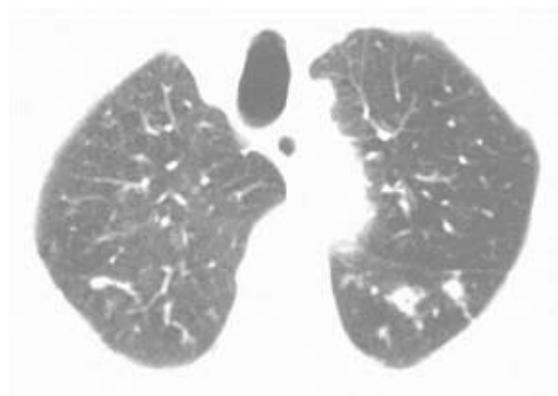
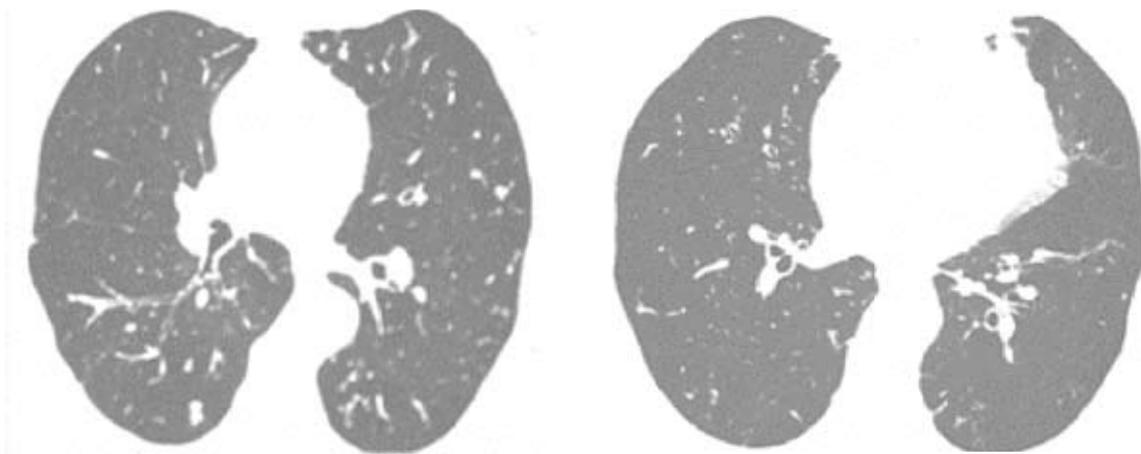
Caso Clínico incluído no site em Julho de 2008.

Nódulos pulmonares e eosinofilia

MARCO ANTÔNIO SOARES REIS , MARIA RAQUEL SOARES, CARLOS AC PEREIRA, ESTER NA COLETTA

RELATO DO CASO

Paciente masculino, 76 anos, branco, aposentado, ex-fumante de 30 maços-ano, parou há 30 anos. Em final de dezembro de 2006 iniciou com quadro de tosse ora seca, ora produtiva de expectoração clara e que piorava na madrugada. Negava na ocasião: febre, dispnéia e hemoptise. Exame físico: ausculta pulmonar normal. Exame físico de demais aparelhos sem alterações. Saturação de O₂ em ar ambiente de 97%. De antecedentes pessoais sempre foi assintomático respiratório. Relatava IAM há 12 anos. Há aproximadamente dois anos fazia uso de carvedilol 25mg - duas vezes ao dia e losartan 50mg, uma vez ao dia. Uma radiografia de seios da face recente mostrou velamento do seio maxilar esquerdo, tendo recebido tratamento para sinusite. Como não obteve melhora da tosse foi submetido à radiografia de tórax, que se mostrou anormal, e endoscopia digestiva alta. Na EDA foi diagnosticada pequena hérnia hiatal com esofagite erosiva e achados de úlcera cicatrizada em antro distal. Prescrito tratamento para refluxo. Na radiografia de tórax foram observadas imagens nodulares periféricas bilaterais. A TCAR de tórax confirmou o achado radiológico inicial.



TCAR (Janeiro de 2007)

Questão 1

A causa mais comum de nódulos pulmonares múltiplos com diâmetro acima de 1 cm é:

- Doenças granulomatosas
- Vasculites sistêmicas
- Metástases
- Micoses pulmonares
- Más-formações artério-venosas

Questão 2

O achado de eosinofilia persistente e nódulos pulmonares é compatível com todos os diagnósticos abaixo, EXCETO:

- a) Sarcoidose
- b) Granulomatose de Wegener
- c) Pneumonia eosinofílica crônica
- d) Granulomatose broncocêntrica
- e) Síndrome de Churg-Strauss

Questão 3

Em relação à granulomatose broncocêntrica, é correto afirmar:

- a) É considerada uma síndrome clínica bem definida
- b) Não tem associação com asma
- c) Existe associação com ABPA
- d) Tratamento para tuberculose deve ser instituído
- e) A manifestação radiológica mais comum é de atelectasia segmentar

Questão 1 - Resposta correta: C

O diagnóstico diferencial de doença pulmonar multinodular envolve uma lista extensa de patologias benignas e malignas, o que torna sua investigação difícil. A idéia é tentar estreitar essas possibilidades associando uma avaliação mais detalhada tanto das características dos nódulos quanto da história clínica e exames complementares.

As características dos nódulos que devem ser observadas na tomografia de alta resolução do tórax (TCAR) são: tamanho, localização, atenuação, definição e distribuição. Quando os nódulos são pequenos e profusos, a determinação da localização nos diversos compartimentos pulmonares (centrolobulares, de distribuição ao acaso, ou de distribuição linfática) é útil. Quando os nódulos têm mais de 1 cm e são esparsos, como no presente caso, esta caracterização tem menor valor.

Na abordagem clínica dos nódulos pulmonares é importante também considerar alguns dados fundamentais que podem ajudar a definir ou descartar hipóteses diagnósticas. Na história, pesquisar: câncer conhecido ou suspeito, epidemiologia, exposições ambientais e ocupacionais, aspiração, colagenoses e presença de infecção extra-pulmonar. Quanto aos exames

complementares devem ser solicitados: hemograma, urina I, função renal, dosagem de imunoglobulinas, Ca sérico, anti-HIV, hemoculturas, sorologia para micoses, exame de escarro (para infecção e neoplasia) e por fim tentar o diagnóstico anátomo-patológico ou por broncoscopia (lavado e biópsia transbrônquica) ou por biópsia transparietal dos nódulos ou biópsia pulmonar aberta.

As causas principais de doença pulmonar multinodular, com nódulos acima de 1 cm, genericamente, podem ser divididas em: doenças congênitas, neoplásicas granulomatosas, e vasculares.

Das causas neoplásicas temos as metástases, o linfoma, o adenocarcinoma multicêntrico e o sarcoma de Kaposi. As doenças granulomatosas podem ser divididas em infecciosas e não-infecciosas. As infecciosas mais comuns são a tuberculose e as micoses pulmonares. Entre as de origem não-infecciosa situam-se a sarcoidose, a silicose, a histiocitose de células de Langerhans, a granulomatose de Wegener e outras mais raras.

As metástases pulmonares perfazem 80-90% dos casos de nódulos pulmonares múltiplos acima de 1 cm.

Os nódulos metastáticos são mais comumente presentes no terço externo dos pulmões, particularmente nas regiões subpleurais dos lobos inferiores. No presente caso os nódulos predominavam na metade superior dos pulmões, sugerindo outra etiologia. Na tuberculose e na histoplasmose, os nódulos, quando múltiplos, são em geral pequenos. A sarcoidose e a silicose podem se apresentar com nódulos esparsos, com mais de 1 cm, com predomínio na metade superior dos pulmões. Achado semelhante pode ser visto na histiocitose de células de Langerhans, uma doença em geral relacionada ao tabaco. Embora nódulos pequenos e cistos sejam a apresentação mais freqüente, nódulos maiores esparsos e mesmo isolados, podem ser encontrados. A embolia séptica ocorre mais comumente em usuários de drogas intravenosas e em pacientes imunossuprimidos com acesso venoso central. Em hospedeiros comprometidos, nódulos múltiplos podem resultar de aspergilose invasiva, candidíase e pneumonia por CMV.

As anormalidades vasculares mais comuns que resultam em nódulos múltiplos são as máis-formações arteriovenosas congênitas,

freqüentemente em pacientes com Rendu-Osler-Weber. As artérias e as veias relacionadas são visualizadas facilmente na tomografia.

Nódulos múltiplos e massas podem também ser uma manifestação de processos inflamatórios, incluindo granulomatose de Wegener, síndrome de Churg-Strauss, e nódulos pulmonares necrobióticos em pacientes com artrite reumatóide.

Devido ao achado de nódulos pulmonares, o paciente foi submetido a uma extensa propedêutica: TC de abdome e pelve + colonoscopia: sem achados relevantes. Função hepática e renal: normais. VHS = 10mm. Anca C e P negativos. Anti-HIV = negativo. FAN = negativo. Fator reumatóide = negativo. HbsAg e anti -HVC = negativos. CEA = 2,2 (normal). Proteína C reativa quantitativa = 7,0 (normal).

Em fevereiro de 2007 passou a apresentar sintomas sistêmicos: prurido generalizado, anorexia e emagrecimento de cerca de 7 Kgs nos últimos três meses. Realizou dois hemogramas na época que mostraram eosinofilia acentuada de 50 a 60% do total de aproximadamente 20.000 leucócitos. Foi solicitado então mielograma e biópsia de crista ilíaca tendo sido o laudo de hiperplasia mielóide com eosinofilia moderada. No escarro foram pesquisados: BAAR (três amostras): negativos; fungos = negativo; citologia oncótica simples = ausência de malignidade; citometria + citologia = células epiteliais 12/campo - leucócitos 8/campo e pesquisa de eosinófilos = positiva. PPD: não reator. Devido às lesões pruriginosas na pele, em final de fevereiro de 2007 procurou dermatologista, tendo recebido curso curto de corticóide sistêmico, com melhora. Em abril de 2007, voltou a apresentar anorexia, prurido na pele e episódios de tosse seca intensa que o levou a procurar um pneumologista. Nessa época, apresentava sibilos discretos à ausculta pulmonar. Solicitada espirometria, mostrada abaixo.

ESPIROMETRIA (09/04/07)

Parâmetro	Valor encontrado	% previsto
CVF (pré/pós-bd)	3,08 / 3,40 L	81 / 90%
VEF ₁ (pré/pós- bd)	1,99 / 2,30 L	71 / 82%
VEF/CVF (pré/pós- bd)	65/77%	----

Novo leucograma confirmou eosinofilia de 34% (global de 8.500) e VHS = 41 mm.

Questão 2 - Resposta correta: C

As doenças pulmonares eosinofílicas (DPE) formam um grupo heterogêneo de enfermidades que têm em comum a presença de infiltrado pulmonar e eosinófilos no tecido pulmonar. Eosinofilia periférica nem sempre está presente. Quando ausente, a eosinofilia pode ser confirmada pelo lavado bronco-alveolar ($\geq 25\%$).

Podemos classificar as DPE em “verdadeiras”, ou seja, aquelas nas quais o eosinófilo tem papel fundamental e aquelas nas quais os eosinófilos são um achado incidental. As DPE verdadeiras são: pneumonia eosinofílica crônica (PEC), pneumonia eosinofílica aguda, síndrome de Churg-Strauss (SCS), síndrome hipereosinofílica idiopática, aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA), granulomatose broncocêntrica, pneumonia eosinofílica relacionada a drogas e pneumonia eosinofílica relacionada a parasitoses. Algumas doenças podem cursar com eosinofilia, tais como a tuberculose, micoses, granulomatose de Wegener, sarcoidose, e tumores diversos. Na sarcoidose, eosinofilia acima de 10% é observada em torno de 5% dos casos, mas raramente ultrapassa 25%. Raramente eosinofilia é observada na granulomatose de Wegener.

Na tuberculose em nosso meio, associação de parasitose intestinal, com resultante eosinofilia periférica, é comum.

Eosinofilia extensa é mais freqüentemente observada em tumores hematológicos, tais como doença de Hodgkin e certos linfomas; contudo, muitos outros tipos de câncer podem exibir infiltração de eosinófilos, acompanhada ou não de eosinofilia no sangue periférico. Os mais comuns são: carcinoma de cólon, colo uterino, pulmão, mama, e ovário. Os tumores, incluindo os pulmonares, podem secretar IL5, como uma forma de síndrome para-neoplásica, com recrutamento de eosinófilos.

As doenças eosinofílicas pulmonares primárias, como as pneumonias eosinofílicas aguda e crônica, a síndrome de Loeffler, e a ABPA sempre se acompanham de consolidações ou áreas em vidro fosco, e não apenas de nódulos isolados.

As DPE verdadeiras que têm asma como parte de seu quadro clínico são: a pneumonia

eosinofílica crônica (PEC), a ABPA, a granulomatose broncocêntrica e a Síndrome de Churg-Strauss (SCS).

A PEC costuma ter apresentação subaguda ou crônica, com média de 30 dias de sintomas precedendo o diagnóstico. As características iniciais são inespecíficas, semelhantes às doenças pulmonares crônicas. Cerca de 50% apresentam sintomas de atopia, com coexistência de asma, rinite alérgica e polipose nasal. O padrão funcional em pneumonia eosinofílica crônica pode ser tanto restritivo quanto obstrutivo, sendo este último mais comum quando a doença acomete asmáticos, o que ocorre na metade dos casos. Em 1/3 dos casos, no entanto, a função pulmonar pode ser normal. A difusão está usualmente reduzida, acompanhada por hipoxemia leve ou moderada.

Em relação à aspergilose broncopulmonar alérgica, deve-se ter pelo menos seis critérios maiores dos descritos abaixo para se firmar o diagnóstico:

Critérios maiores: asma; infiltrados pulmonares migratórios; bronquiectasias proximais; alta taxa de eosinófilos no sangue; valor da IgE sérica acima de 1000ng/mL; IgE e IgG específicas contra o *A. fumigatus*; precipitinas contra antígeno de *A. fumigatus*; resposta cutânea imediata.

Critérios menores: presença de moldes brônquicos no escarro; expectoração hemóptica; elevada taxa de eosinófilos no escarro; impaction mucóide; reação cutânea tardia; presença de *Aspergillus* no escarro.

Biópsia pulmonar geralmente não é necessária para diagnóstico de ABPA, porém pode ter indicação nos casos de apresentação atípica.

Os testes para diagnóstico de ABPA não eram disponíveis.

A síndrome de Churg-Strauss deve ser suspeitada na presença de asma, doença de vias aéreas superiores, eosinofilia, infiltrados pulmonares e achados sistêmicos. A doença quase sempre se manifesta inicialmente por rinite ou rinosinusite alérgica e asma. Febre, tosse, perda de peso e fraqueza podem também preceder a vasculite. Infiltrados pulmonares transitórios indicam pneumonia eosinofílica, e podem preceder em 50% dos casos as manifestações de

vasculite sistêmica.

A presença de nódulos pulmonares é observada na fase de vasculite.

Manifestações cutâneas mais comuns são a púrpura palpável, “rush” eritemato-papular ou macular e nódulos subcutâneos. A mononeurite periférica é a manifestação neurológica mais freqüente. Infarto e hemorragia cerebral são responsáveis por 16% das mortes. Pericardite aguda, pericardite constrictiva, falência cardíaca e infarto do miocárdio são comuns e responsáveis pela metade das mortes na SCS.

Dor abdominal, diarreia, sangramento intestinal e colite podem preceder ou coincidir com a vasculite sistêmica. A lesão renal típica é a glomerulonefrite focal e segmentar, porém, não é comum a glomerulonefrite necrosante. Poliartralgia migratória, artrite e mialgia são manifestações presentes na fase de vasculite.

Raramente a síndrome de Churg-Strauss se manifesta com hemorragia alveolar difusa.

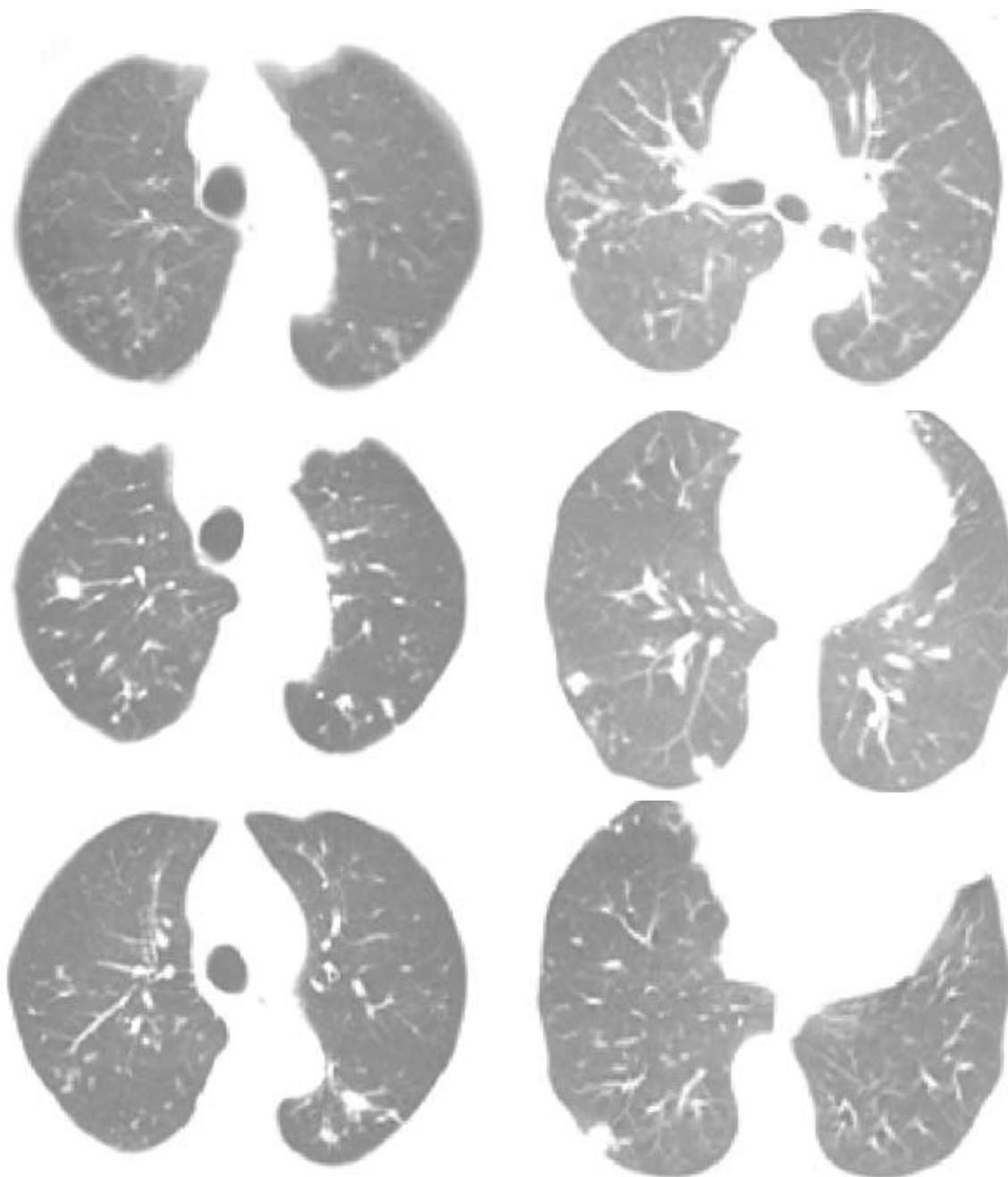
No exame do sangue periférico, a presença de hipereosinofilia e a elevação da IgE são comuns. Em torno de 50% dos casos de síndrome de Churg-Strauss, o ANCA é positivo, em geral p-ANCA (anti-mieloperoxidase).

O diagnóstico de SCS depende do alto grau de suspeição clínica associado a outros achados em exames subsidiários. O diagnóstico pode ser comprovado pela presença de inflamação granulomatosa rica em eosinófilos, vasculite necrosante de pequenos e médios vasos, infiltração tecidual por eosinófilos em fragmentos de biópsia do trato respiratório ou de outros órgãos e sistemas. A documentação patológica da SCS é também importante para aqueles casos que não respondem ao tratamento com corticóide e se faz necessária introdução de imunossupressor.

Entretanto, em muitos casos, o uso de corticosteróides quando a asma é grave, pode mascarar os achados sistêmicos, resultando em formas incompletas da doença, de mais difícil diagnóstico.

Realizou nova TCAR de tórax que evidenciou aumento do número de nódulos já observados previamente.

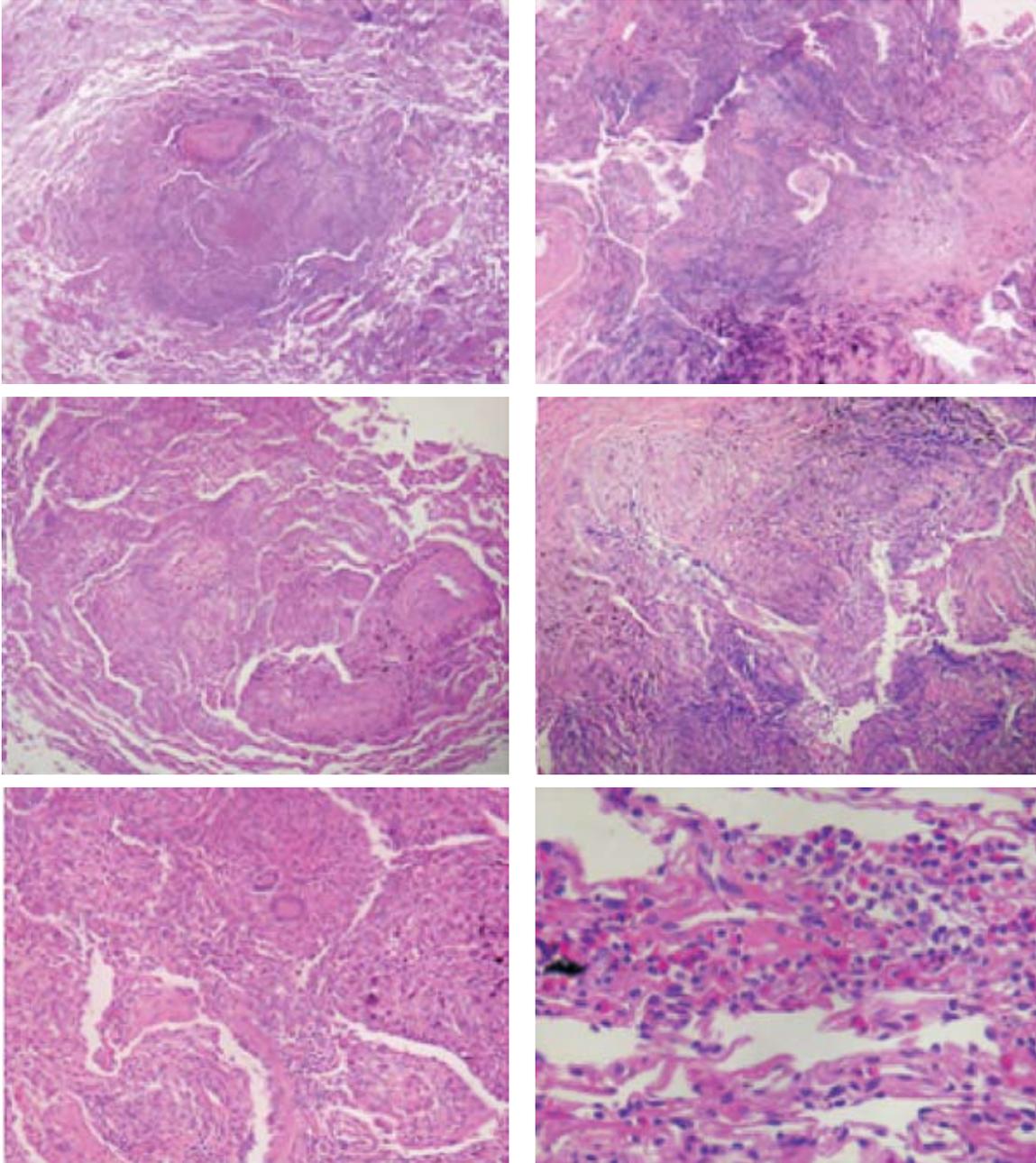
Segunda TCAR (Abril de 2007):



O paciente foi então submetido à biópsia pulmonar, tendo sido os primeiros achados compatíveis com pneumonia eosinofílica crônica. Tratamento para pneumonia eosinofílica crônica foi iniciado, com 40mg/dia de prednisona. Houve melhora clínica importante, com desaparecimento

do prurido, recuperação do apetite com aumento de 2,5 Kg, normalização da eosinofilia periférica para 3% do total de 9.300 e VHS = 5mm.

Realizada revisão de lâmina da biópsia pulmonar cirúrgica, sendo os achados mostrados a seguir:



Conclusões da revisão de lâmina

Os achados histológicos demonstravam a presença de granulomas epitelióides intersticiais e peribroncovasculares, coalescentes, ocasionalmente com focos de necrose fibrinóide. Havia também associado bronquioloectasias com mucoestase e espessamento intersticial moderado às custas

de infiltrado linfomononuclear com numerosos eosinófilos, permeando a parede vascular. Estes achados morfológicamente caracterizam o padrão de granulomatose broncocêntrica. A pesquisa para BAAR e fungos através de colorações específicas foi negativa.

EVOLUÇÃO

Após três meses de tratamento com corticóide, houve regressão praticamente completa dos nódulos pulmonares, tendo o paciente permanecido assintomático, mesmo após redução e suspensão do tratamento.

Questão 3 - Resposta correta: C

A granulomatose broncocêntrica, uma síndrome clínica não bem definida. É uma condição rara caracterizada por inflamação granulomatosa do epitélio bronquial e bronquiolar com alterações inflamatórias crônicas no parênquima adjacente. A granulomatose broncocêntrica faz parte das doenças pulmonares eosinofílicas e inicialmente foi descrita por Liebow em 1973. Esse padrão histopatológico também pode ser encontrado em várias doenças como: fúngicas, tuberculose, aspiração, granulomatose de Wegener, doença pulmonar reumatóide e na asma (a maioria com ABPA). É categorizada por dois grupos especiais:

- Com eosinofilia tecidual (1/3): a maioria tem asma, eosinofilia periférica, fungos na biópsia e cultura de escarro positiva para *Aspergillus*;

- Sem eosinofilia tecidual (2/3): a célula predominante é o neutrófilo. Não tem história de asma e não há presença de fungos na análise histopatológica.

Manifestações clínicas predominantes incluem febre, tosse, fraqueza, dispnéia e sibilos. Na radiografia de tórax são observados nódulos ou massas solitários ou múltiplos, geralmente de lobos superiores. Consolidações são observadas em menos de 1/3 dos casos. Atelectasias são raras.

O tratamento, além de corticóide, também deve ser direcionado para a doença subjacente (tratamento para ABPA, tuberculostáticos, antibióticos, anti-fúngicos, tratamento para aspiração). Quando causas secundárias são excluídas, a maioria dos casos responde bem ao tratamento com corticosteróides, com rápida melhora clínica e radiológica.

REFERÊNCIAS

Questão 1

1. Muller NL, Silva ICS. Nodules and masses. In ____ (Eds). *Imaging of the Chest*. Saunders, 2008:136-157.

Questão 2

2. Allen JN, Davis WB. Eosinophilic lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150:1423-38.
3. Johkoh T, Müller NL, Akira M, et al. Eosinophilic lung diseases: diagnostic accuracy of thin-section CT in 111 patients. *Radiology*. 2000;216:773-80.
4. Katzenstein AL. Diagnostic features and differential diagnosis of Churg-Strauss syndrome in the lung. *Am J Clin Pathol*. 2000;114:767-772.
5. Noth I, Streck ME, Leff AR. Churg-Strauss syndrome. *Lancet*. 2003;361:587-94.
6. Pandit R, Scholnik A, Wulfekuhler L, Dimitrov N. Non-small-cell lung cancer associated with excessive eosinophilia and secretion of interleukin-5 as a paraneoplastic syndrome. *Am J Hematol*. 2007;82:234-7.
7. Renston JP, Goldman ES, Hsu RM, Tomashefski JF Jr. Peripheral blood eosinophilia in association with sarcoidosis. *Mayo Clin Proc*. 2000;75:586-90.
8. Samoszuk M. Eosinophils and human cancer. *Histol Histopathol*. 1997;12:807-12.
9. Shoda H, Kanda H, Tanaka R, Komagata Y, Misaki Y, Yamamoto K. Wegener's granulomatosis with eosinophilia. *Intern Med*. 2005;44:750-3.
10. Tristão-Sá R, Ribeiro-Rodrigues R et al. Nematodes and pulmonary tuberculosis. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2002;35:533-5.
11. Zander DS. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: an overview. *Arch Pathol Lab Med*. 2005;129:924-8.

Questão 3

12. Katzenstein AL, Liebow AA, Friedman PJ. Bronchocentric granulomatosis, mucoid impaction, and hypersensitivity reactions to fungi. *Am Rev Resp Dis*. 1975;111:497-535.
13. Hanson G, Flor N, Wells I, Novey H, Galant S. Bronchocentric granulomatosis: a complication of ABPA. *J Allergy Clin Immunol*. 1977;59:83-90.
14. Ward S, Heyneman LE, Flint JD, Leung NA. Bronchocentric granulomatosis: computed tomographic findings in five patients. *Clin Radiol*. 2000;55:296-300.

Autores:

Marco Antônio Soares Reis¹, Maria Raquel Soares², Carlos AC Pereira³, Ester NA Coletta⁴

1. Pneumologista - Hospital Madre Teresa - BH - MG TE SBPT 1994.

2. Pneumologista do Serviço de Doenças Respiratórias do HSPE-SP TE SBPT 2001.

3. Diretor do Serviço de Doenças Respiratórias do HSPE-SP;

Doutor em Pneumologia Presidente da Comissão de Doenças Intersticiais da SBPT.

4. Docente de Patologia - UNIFESP-EPM; Médica do Serviço de Patologia do HSPE-SP.
Caso Clínico incluído no site em Agosto de 2008.

Questão 1

O carcinoma bronquíolo alveolar é subtipo de qual tipo histológico de neoplasia maligna de pulmão:

- a) Carcinoma espinocelular
- b) Carcinoma indiferenciado de grandes células
- c) Carcinoma indiferenciado de pequenas células
- d) Adenocarcinoma
- e) Mesotelioma

Questão 2

Entre os tumores primários pulmonares, qual a porcentagem que representa (CBA)?

- a) 2 a 3%
- b) 15%
- c) 30%
- d) 40%
- e) 50%

Questão 3

Em paciente oriental não fumante, do sexo feminino, com CBA avançado, refratário à quimioterapia habitual, a indicação do tratamento mais adequado é:

- a) Cirurgia
- b) Radioterapia
- c) Repetir a quimioterapia
- d) Imunoterapia
- e) Inibidores da tirosina-quinase do fator de crescimento

Respostas: 1 - D; 2 - A; 3 - E

O paciente apresentou estadiamento IV, sendo iniciado a quimioterapia com ciplastina e vinorelbina. Foram feitos seis ciclos. A doença tem se mantido estável até a última consulta clínica.

O CBA é um subtipo de adenocarcinoma. Ele representa de 2 a 3% dos tumores do pulmão e se caracterizando pelo crescimento lento e associado a um bom prognóstico. Na última década a sua incidência está aumentando. Localiza-se na periferia do pulmão com disseminação pulmonar por via aerógena ou linfática, mantendo a arquitetura pulmonar. O tumor é formado por células colunares bem diferenciadas podendo ou não conter mucina

que reveste os espaços aéreos. Se não houver invasão estromal, vascular ou pleural, é chamado CBA puro, se tiver algum tipo de invasão CBA misto, segundo a Organização Mundial da Saúde. Esta subdivisão tem implicações prognósticas, sendo a primeira apresentando melhor sobrevida.

Estes pacientes podem apresentar broncorrêia, há predomínio no sexo masculino e com uma proporção maior de não fumantes quando comparado com outros tipos histológicos de câncer de pulmão.

Os pacientes podem ser assintomáticos ou apresentar dispnéia intensa, o que ocorre quando a doença acomete os dois pulmões.

Na radiografia de tórax podemos encontrar três padrões distintos:

a) nódulo isolado, b) consolidação localizada e c) lesões multicêntricas.

No nosso serviço o diagnóstico é realizado, na maioria dos casos através da biópsia transbrônquica.

Quando as lesões são localizadas, cirurgias curativas devem ser tentadas. As formas avançadas da doença necessitam do tratamento quimioterápico. No nosso serviço utilizamos como primeira linha ciplastina e vinorelbina. Os portadores de CBA fazem parte de um pequeno grupo que apresenta resposta satisfatória quando são utilizados os inibidores da tirosina-quinase do fator de crescimento epitelial. Isto ocorre quando houver mutação do domínio da tirosina-quinase com melhores resultados se os pacientes forem orientais, mulheres e/ou não fumantes. Fazem parte deste grupo as drogas: gefitinib, erlotinib e cetuximab, este último um anticorpo monoclonal.

REFERÊNCIAS

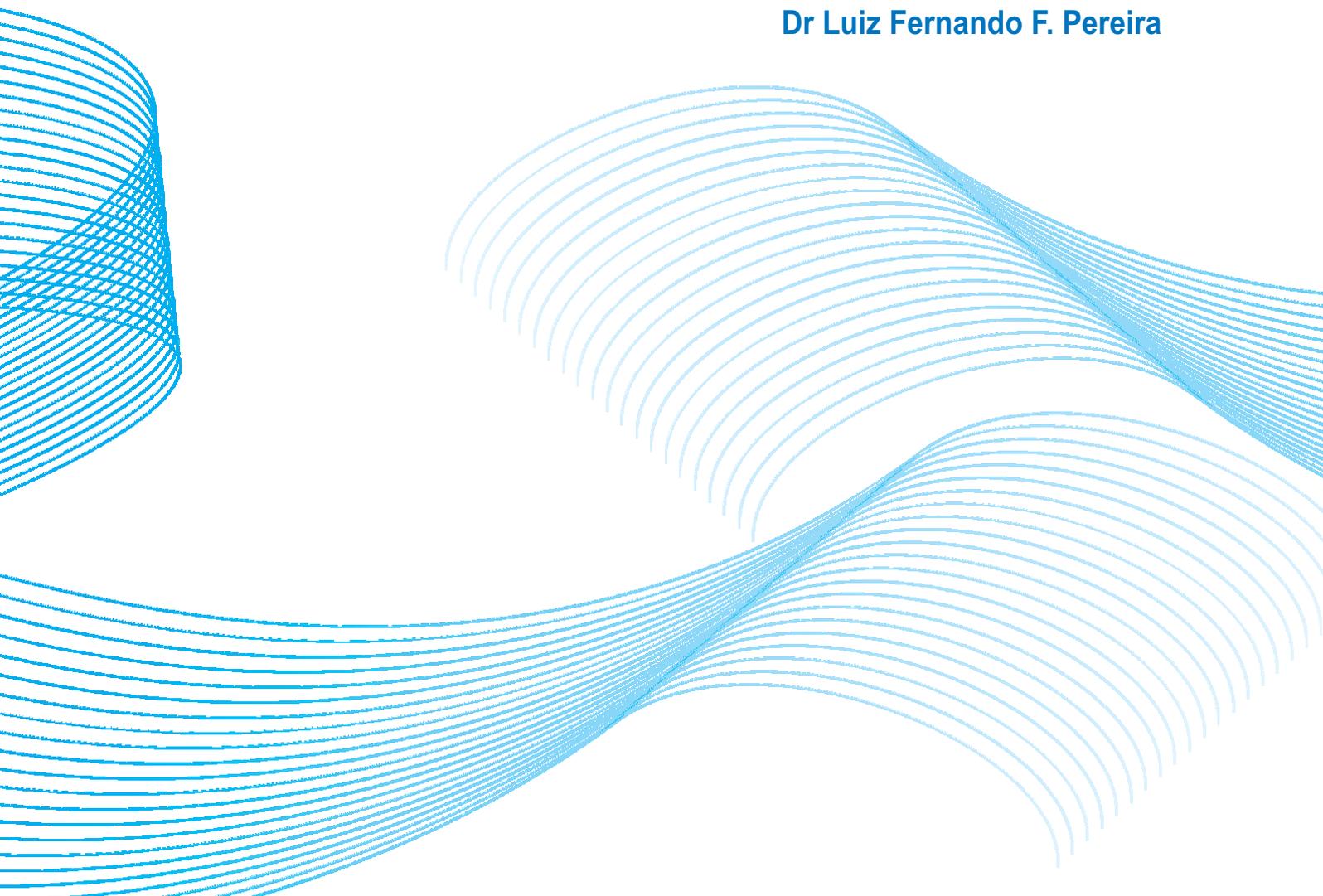
1. Miller VA, Hirsch FR, Johnson DH. Systemic therapy of advanced bronchioloalveolar cell carcinoma: challenges and opportunities. *J Clin Oncol.* 2005;23:3288-93.
2. Nugué PB, Bevilacqua DJ, Bes FC. Atualização em carcinoma bronquioloalveolar. In: Gomes M, Neder JA, Stelmach R, Leiro LCF. *Atualização e Reciclagem Pneumologia*, vol VI - Revinter, Rio de Janeiro. 2006;193-7.
3. Eleright MJ, Zakowski MF, Martin J, et al. Clinical pattern and pathologic stage but not histologic features predict outcome for bronchioloalveolar carcinoma. *Ann Thorac Surg.* 2002; 74:1640-6.

Autores:

Sérgio Jamnik, César Uehara, Ilka Lopes Santoro, Vilmer Vieira da Silva, Eliana Lourenço Borges
Serviço de Oncopneumologia da Disciplina de Pneumologia da Unifesp/EPM.
Caso Clínico incluído no site em Setembro de 2008.

TABELAS EQUAÇÕES QUESTIONÁRIOS VALORES DE REFERÊNCIA

**Coordenação:
Dr Bruno Horta
Dr Luiz Fernando F. Pereira**



Valores previstos brasileiros 2008 – Sexo masculino

EQUAÇÃO	LIMITE INFERIOR
Idade 6 a 14 anos	
$CVF = 2,7183^{(\log n \text{ estatura (cm)} \times 2,7093 - 12,6205)}$ $VEF_1 = 2,7183^{(\log n \text{ estatura (cm)} \times 2,5431 - 11, 8832)}$ $FEF_{25-75} = 2,7183^{(\log n \text{ estatura (cm)} \times 1,8309 - 8,5219)}$ $VEF_1 / CVF \text{ previsto} = 93$ $FEF_{25-75} / CVF \text{ previsto} = 118$	previsto x 0,79 previsto x 0,80 previsto x 0,78 83 % 91%
Idade 15 a 24 anos	
$CVF = 2,7183^{(\log n \text{ estatura (cm)} \times 1,31 + \log n \text{ idade} \times 0,317 + \log n \text{ peso} \times 0,3529 - 7,6487)}$ $VEF_1 = 2,7183^{(\log n \text{ estatura (cm)} \times 1,2158 + \log n \text{ idade} \times 0,19 + \log n \text{ peso} \times 0,3077 - 6,6830)}$ $FEF_{25-75} = 2,7183^{(\log n \text{ estatura (cm)} \times 0,7513 + \log n \text{ peso} \times 0,3303 - 3, 6530)}$ $VEF_1 / CVF \text{ previsto} = 94\%$ $FEF_{25-75} / CVF \text{ previsto} = 94\%$	previsto x 0,81 previsto x 0,82 previsto x 0,68 82% 82%
Idade 25 a 86 anos	
$CVF = \text{estatura} \times 0,0517 - \text{idade} \times 0,0207 - 3,18$ $VEF_1 = \text{estatura} \times 0,0338 - \text{idade} \times 0,0252 - 0,789$ $VEF_1 / CVF = 120,3 - \text{estatura} \times 0,175 - \text{idade} \times 0,197$ $PFE = 2,7183^{(\log n \text{ estatura (cm)} \times 0,83 - \log n \text{ idade} \times 0,114 - 1,432)}$ $FEF_{50} = 2,7183^{(3,552 - \log n \text{ idade} \times 0,529)}$ $FEF_{75} = 2,7183^{(4,462 - \log n \text{ idade} \times 1,071)}$ $FEF_{25-75} = 2,7183^{(3,933 - \log n \text{ idade} \times 0,687)}$ $FEF_{75-85} = 2,7183^{(4,39 - \log n \text{ idade} \times 1,169)}$ $FEF_{50} / CVF = 2,7183^{(15,17 - \log n \text{ estatura (cm)} \times 1,827 - \log n \text{ idade} \times 0,307)}$ $FEF_{75} / CVF = 2,7183^{(13,99 - \log n \text{ estatura (cm)} \times 1,434 - \log n \text{ idade} \times 0,828)}$ $FEF_{25-75} / CVF = 2,7183^{(14,387 - \log n \text{ estatura (cm)} \times 1,609 - \log n \text{ idade} \times 0,454)}$ $FEF_{75-85} / CVF = 2,7183^{(12,76 - \log n \text{ estatura (cm)} \times 1,212 - \log n \text{ idade} \times 0,923)}$ $VVM = \text{estatura} \times 2,15 - \text{idade} \times 1,06 - 164,6$	previsto - 0,90 previsto - 0,76 previsto - 7,6 previsto x 0,76 previsto x 0,60 previsto x 0,60 previsto x 0,59 previsto x 0,58 previsto x 0,64 previsto x 0,59 previsto x 0,64 previsto x 0,58 previsto - 39
Volumes pulmonares 20 a 80 anos	
$CPT = 0,0709 \times \text{estatura (cm)} - \text{idade} \times 0,0068 - 5,172$ (CVF de Pereira + VR Neder) $CI = \text{estatura (cm)} \times 0,0646 - \text{idade} \times 0,011 - 7,05$ (Neder) $VR = 0,0141 \times \text{idade} + \text{estatura (cm)} \times 0,0197 - 2,08$ (Neder) $\text{Difusão do CO} = \text{Estatura} \times 0,41 - \text{idade} \times 0,21 - 26,31$ (Crapo)	previsto - 7,9
Pressões respiratórias máximas (Neder)	
$P_{\text{máx}} \text{ 20 - 80 anos} = \text{Peso (Kg)} \times 0,48 - \text{idade} \times 0,80 + 120$ $P_{\text{máx}} \text{ 20 - 80 anos} = 165,3 - 0,81 \times \text{idade}$	previsto - 27 previsto - 26

Obs: Todos os logs são naturais (base 2,7183)

FONTES: 1. Pereira CA, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. J Bras Pneumol. 2007;33:397-406 Neder JA, Andreoni S, Castelo-Filho A, Nery LE. Reference values for lung function tests. I. Static volumes. Braz J Med Biol Res 199;32:703-717. Neder JA, Andreoni S, Lerario MC, Nery LE. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. Braz J Med Biol Res. 1999;32:719-27. Duarte AA, Pereira CA, Rodrigues SC. Validation of new brazilian predicted values for forced spirometry in caucasians and comparison with predicted values obtained using other reference equations. J Bras Pneumol. 2007 ;33:527-35. Mallozi MD-Espirometria em crianças e adolescentes. Equações em: J Pneumologia 1996;22:105-64. Crapo RO, Morris AH. Standardized single breath normal values for carbon monoxide diffusing capacity. Am Rev Respir Dis. 1981;123:185-9.

Tabela enviada pelos Drs. José Alberto Neder (SP); Carlos Alberto de Castro Pereira (SP).
Tabela incluída no site em Setembro de 2008.

Valores previstos brasileiros 2008 – Sexo feminino

EQUAÇÃO	LIMITE INFERIOR
Idade 6 a 14 anos	
CVF = estatura (cm) 0,02417 + idade x 0,0561 + peso x 0,010 – 2,2197 VEF ₁ = estatura (cm) x 0,02336 + idade x 0,0499 + peso x 0,008 – 2,1240 $FEF_{25-75} = 2,7183^{(\log n \text{ estatura (cm)} \cdot 2,0561 + \log n \text{ idade} \cdot 0,2791 - 9,9287)}$ VEF ₁ /CVF = 93 (fixo) FEF ₂₅₋₇₅ /CVF = 120	previsto – 0,477 previsto – 0,429 previsto x 0,74 81% 90%
Idade 15 a 19 anos	
CVF = $2,7183^{(\log n \text{ estatura} \times 1,7374 + \log n \text{ idade} \cdot 0,2823 + \log n \text{ peso (Kg)} 0,1491 - 9,0562)}$ VEF ₁ = $2,7183^{(\log n \text{ estatura} \cdot 1,9293 + \log n \text{ idade} \cdot 0,2255 + \log n \text{ peso} \cdot 0,1105 - 9,8100)}$ $FEF_{25-75} = 2,7183^{(\log n \text{ estatura (cm)} \cdot 2,0561 + \log n \text{ idade} \cdot 0,2791 - 9,9287)}$ VEF ₁ /CVF previsto = 97% FEF/CVF previsto = 124	previsto x 0,87 previsto x 0,87 previsto x 0,91 88% 100%
Idade 20 a 85 anos	
CVF = estatura x 0,0441 – idade x 0,0189 – 2,848 VEF ₁ = estatura x 0,0314 – idade x 0,0203 – 1,353 VEF ₁ /CVF = 111,5 – estatura x 0,14 – idade x 0,158 $PFE = 2,7183^{(\log n \text{ estatura (cm)} \times 1,442 - \log n \text{ idade} \times 0,125 - 4,863)}$ $FEF_{50} = 2,7183^{(\log n \text{ estatura} \times 0,839 - \log n \text{ idade} \times 0,044 - 1,369)}$ $FEF_{75} = 2,7183^{(\log n \text{ estatura} \times 1,097 - \log n \text{ idade} \times 0,952 - 1,922)}$ $FEF_{25-75} = 2,7183^{(\log n \text{ estatura} \times 0,998 - \log n \text{ idade} \times 0,588 - 1,852)}$ $FEF_{75-85} = 2,7183^{(\log n \text{ estatura} \times 1,382 - \log n \text{ idade} \times 1,089 - 3,279)}$ $FEF_{50}/CVF = 2,7183^{(13,21 - \log n \text{ estatura (cm)} \times 1,56 - \log n \text{ idade} \times 0,175)}$ $FEF_{75}/CVF = 2,7183^{(12,66 - \log n \text{ estatura (cm)} \times 1,303 - \log n \text{ idade} \times 0,683)}$ $FEF_{25-75}/CVF = 2,7183^{(12,73 - \log n \text{ estatura (cm)} \times 1,401 - \log n \text{ idade} \times 0,319)}$ $FEF_{75-85}/CVF = 2,7183^{(11,3 - \log n \text{ estatura (cm)} \times 1,02 - \log n \text{ idade} \times 0,819)}$ VVM = estatura x 2,09 – idade x 0,94 – 162,9	previsto – 0,64 previsto – 0,61 previsto – 8,5 previsto x 0,75 previsto x 0,56 previsto x 0,53 previsto x 0,57 previsto x 0,52 previsto x 0,60 previsto x 0,56 previsto x 0,61 previsto x 0,57 previsto – 40
Volumes pulmonares 20 a 80 anos	
CPT = estatura (cm) x 0,07 – idade x 0,00983 – 5,98 (CVF Pereira+VR Neder) CI = estatura (cm) x 0,0171 – idade x 0,012 + peso x 0,019 – 1,00 (Neder) VR = idade x 0,0091 + estatura (cm) x 0,0259 – 3,15 (Neder) Difusão do CO = Estatura x 0,256 – idade x 0,144 – 8,36 (Crapo)	previsto – 5,9
Pressões respiratórias máximas (Neder)	
Pimáx 20 – 80 anos = 110,5 – idade x 0,49 PE máx 20 – 80 anos = 115,7 – 0,62 idade	previsto – 15 previsto – 18

Obs: Todos os logs são naturais (base 2,7183)

FONTES: 1. Pereira CA, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. J Bras Pneumol. 2007; 33:397-406. 2. Neder JA, Andreoni S, Castelo-Filho A, Nery LE. Reference values for lung function tests. I. Static volumes. Braz J Med Biol Res 199;32:703-717. 3. Neder JA, Andreoni S, Lerario MC, Nery LE. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. Braz J Med Biol Res. 1999;32:719-27. 4. Duarte AA, Pereira CA, Rodrigues SC. Validation of new brazilian predicted values for forced spirometry in caucasians and comparison with predicted values obtained using other reference equations. J Bras Pneumol. 2007; 33:527-35. 5. Mallozi MD-Espirometria em crianças e adolescentes. Equações em: J Pneumologia 1996; 22:105-64. 6. Crapo RO, Morris AH. Standardized single breath normal values for carbon monoxide diffusing capacity. Am Rev Respir Dis. 1981; 123:185-9.

Tabela enviada pelos Drs. José Alberto Neder (SP); Carlos Alberto de Castro Pereira (SP).
Tabela incluída no site em Setembro de 2008

Suplementação de oxigênio e indicação de teste de hipóxia em viagens aéreas

Avaliação inicial	Recomendações	Grau de evidência
Sat O ₂ > 95%	Sem indicação de O ₂	B
Sat O ₂ 92 a 95% Sem fator re risco	Sem indicação de O ₂	C
Sat O ₂ 92 a 95% Com fator de risco	Indicar teste de hipóxia e gasometria arterial	B
Sat O ₂ < 92%	O ₂ durante o vôo: 2 a 4 l/min	B
Paciente que faz uso de O ₂	Aumentar o fluxo de O ₂ durante o vôo	B

Recomendações pós-teste de hipóxia

Resultado do teste	Recomendações	Grau de evidência
PaO ₂ > 55 mmHg	Sem indicação de O ₂	B
PaO ₂ 50 a 55 mmHg	Limítrofe – teste da caminhada pode ser difícil	C
PaO ₂ < 50 mmHg	O ₂ durante o vôo: 2 a 4 l/min	B

Baseado na BTS – *British Thoracic Society*

Autor - Dr. Jairo Sponholz Araújo (PR).
 Fonte - Doenças Respiratórias e Viagens Aéreas.
 Temas em revisão. Site da SBPT novembro 2007.
 Enviado pelo Dr. Luiz Fernando Ferreira Pereira (MG).
 Tabela incluída no site em Agosto 2008.

Resumo das principais vantagens e desvantagens dos dispositivos inalatórios

VANTAGENS	DESvantagens
<p>Aerossol dosimetrado – AD</p> <ul style="list-style-type: none"> • compactos e portáteis • múltiplas doses • menor custo do que IPS • disponíveis para a maioria das drogas • beclometasona e ciclesonida HFA maior deposição pulmonar 	<ul style="list-style-type: none"> • técnica de uso difícil • requer coordenação disparo/inspiração • requer propelentes - CFC lesa camada ozônio • efeito freon – cessação da inspiração pelo gás frio (- 20° C) • alta deposição em orofaringe • dificuldade para saber se está vazio • temores infundados - vicia e lesa o coração
<p>Aerossol dosimetrado + espaçador</p> <ul style="list-style-type: none"> • facilita o uso do AD • reduz a deposição na orofaringe (10x) • pode aumentar a deposição pulmonar • possibilita o uso de AD em crianças pequenas, idosos debilitados e nas crises 	<ul style="list-style-type: none"> • grande volume dificulta transporte • suscetível aos efeitos de carga estática • manutenção e limpeza periódicos • custo de aquisição • deposição pulmonar variável - depende do conjunto dispositivo/droga/técnica
<p>Inalador de pó – IPO</p> <ul style="list-style-type: none"> • técnica de uso mais simples • aerossol gerado e disparado pela inspiração • compacto e portátil • sem propelentes • múltiplas doses com alguns IPO • marcador de dose em alguns IPO 	<ul style="list-style-type: none"> • dificuldade de preparo da dose • custo mais elevado • alguns podem ser afetados pela umidade • requer fluxo inspiratório de no mínimo 30 l/m • má percepção de que a dose foi inalada em alguns IPO
<p>Nebulizador de jato – NJ</p> <ul style="list-style-type: none"> • uso em volume corrente • uso em obstrução grave • uso de mistura de medicamentos • pode ser usado em qualquer idade • baixa deposição na orofaringe • alta porcentagem aerossóis de 1- 5 µ 	<ul style="list-style-type: none"> • custo compressor ou gasto com O₂ a 6 l/m • requer fonte de energia, muito ruído • débito variável, marcas ineficientes • baixa adesão por dificuldade de transporte e/ou demora na inalação • risco de uso de doses excessivas • disponíveis apenas para dois corticóides • requer manutenção e limpeza

AD – aerossol dosimetrado (pressurizado). IPO – inalador de pó. NJ – nebulizador de jato
CFC – clorofluorcarbono. HFA - hidrofluoralcano.

Fonte - Temas em revisão. Site sbpt.org.br (modificado do III Consenso Brasileiro no Manejo da Asma)
Tabela enviada pelo Dr. Luiz Fernando Ferreira Pereira (MG).
Tabela incluída no site em Maio de 2008.

Links úteis para atualização, reciclagem e busca em pneumologia

FDA - Food and drug administration	www.fda.gov/
INCA – Instituto Nacional do Câncer	www.inca.gov.br/
FUNASA – Fundação Nacional de Saúde	www.funasa.gov.br/
WHO – World Health Organization	www.who.int/en/
OPAS – Organización Panamericana de la Salud	www.paho.org/default_spa.htm
DATASUS	w3.datasus.gov.br/datasus/datasus.php
MS – Ministério da Saúde	portal.saude.gov.br/saude/
FUNDACENTRO	www.fundacentro.gov.br/
CDC- Center for disease control and prevention	www.cdc.gov/
BIBLIOMED – Biblioteca Médica Virtual	www.bibliomed.com.br/
BIREME (BVS) – Biblioteca virtual da Saúde	www.bireme.br/php/index.php
Consensos médicos	www.consensos.med.br/
Free Medical Journals	www.freemedicaljournals.com/
Google	www.google.com.br/
Hospital Virtual Brasileiro	www.hospvirt.org.br/
Medscape – Pulmonary Medicine	www.medscape.com/pulmonarymedicine
National Library Medicine	www.nlm.nih.gov/
PubMed	www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
Pneumoatual	www.pneumoatual.com.br/
Pneumotox (pneumopatias por medicamentos)	www.pneumotox.com/
SciELO – Scientific Electronic Library Online	www.scielo.br/
FreeBooks4Doctors	www.freebooks4doctors.com/
Plataforma Lattes- CNPq	lattes.cnpq.br/index.htm
Genev Foundation for Medical Education and Research	www.gfmer.ch/000_Homepage_En.htm
Cochrane Collaboration	www.cochrane.org/
Centro Cochrane Brasil	www.centrocochranedobrasil.org.br/
Evidências.com	www.evidencias.com/
ACCP – American College of Chest Physicians	www.chestnet.org/
ATS – American Thoracic Society	www.thoracic.org/
BTS- British Thoracic Society	www.brit-thoracic.org.uk/
CTS – Canadian Thoracic Society	www.lung.ca/cts-sct/home-accueil_e.php
ERS – European Respiratory Society	www.dev.ersnet.org/
SEPAR – S. Española Neumología y Cirugía Torácica	www.separ.es/
Thoracic Society of Australia & New Zealand	www.thoracic.org.au/
SBPT – Soc. Brasileira de Pneumologia e Tisiologia	www.sbpt.org.br
Radiology Online – University of Virginia	www.med-ed.virginia.edu/courses/rad/
Radiologic Pathologic Correlation in Chest Disease	sprojects.mmi.mcgill.ca/radpath/molson3
GOLD - Global initiative for chronic obstructive lung disease	www.goldcopd.com/
GINA – Global initiative for asthma	www.ginasthma.com/
International Union Against Tuberculosis and Lung Disease	www.iuatld.org/index_en.phtml
National Institute for Occupational Safety and Health- CDC	www.cdc.gov/niosh/

Fonte - Links do site da SBPT
Enviado pelo Dr. Luiz Fernando Ferreira Pereira (MG).
Tabela incluída no site em Abril 2008.

Manejo da DPOC – Diferença de valor clínico

Parâmetro de Avaliação	Diferença mínima de importância
Questionário respiratório de St George's (SGRQ - Jones)	4 unidades
Questionário respiratório crônico (CRQ - Schunemann)	0,5 unidade
Índice de dispnéia de Mahler	1 unidade
Escala de Borg (Ries)	2 unidades
Escala visual analógica de dispnéia (Ries)	10 a 20 unidades
Volume expiratório forçado no primeiro segundo	100 a 140 ml
Teste de exercício máximo (Sutherland)	10 w
Teste sub-máximo de endurance	1 min e 25 seg
Teste de caminhada de 6 minutos (Wise)	37 a 71 m
Exacerbação da DPOC (Calverly)	1 exacerbação/a variação de 22 %

MRC – não é bom instrumento para avaliar variações da dispnéia em especial intervenções farmacoterapêuticas.

Fonte - Cazzola M. ATS/ERS Task Force.
Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers.
Eur Respir J 2008;31:416-68.
Tabela enviada pelo Dr Luiz Fernando Ferreira Pereira (MG).
Tabela incluída no site em Março de 2008.

Critérios diagnósticos da asma de difícil controle em adultos

MAIORES

- Uso de altas dose de corticosteróides inalatórios
 - Beclometasona > 2000 mcg/dia, budesonida > 1600 mcg/dia e fluticasona > 1000 mcg/dia
- Uso de corticosteróides orais \geq 50% dos dias do ano

MENORES

- Necessidade de outro medicamento diário além dos corticosteróides
 - Beta-2-agonistas de longa duração, anti-leucotrienos ou teofilina
- Necessidade diária ou quase diária de beta-2-agonistas de curta ação
- Obstrução persistente do fluxo aéreo $VEF_1 < 80\%$ do previsto, variação diurna do pico de fluxo expiratório > 20%
- Um ou mais exacerbações com necessidade de ida a pronto-socorro por ano
- Três ou mais cursos de corticosteróides orais por ano
- Piora rápida após redução de pelo menos 25% da dose de corticosteróides orais ou inalatórios
- História anterior de exacerbação quase fatal

Estabelecer o diagnóstico após período variável de três a seis meses de minuciosa avaliação clínica e funcional, sendo essencial descartar doenças concomitantes ou que simulam asma.

Combinação dos critérios ATS 2000 e ERS 1999 – **pelo menos um critério maior e dois menores**

Aspectos fundamentais na avaliação e manejo da asma de difícil controle

1. O paciente é realmente asmático?
 - Excluir discinesia laringe, dpoc, bronquiolite, embolia pulmonar, obstrução de grandes vias aéreas etc
2. A adesão ao tratamento é aceitável?
3. O paciente sabe usar corretamente os dispositivos inalatórios?
4. O esquema terapêutico é adequado a gravidade e estilo de vida do paciente?
5. As exposições ambientais foram identificadas e controladas?
 - fungos, ácaros, tabagismo ativo e passivo etc
6. O paciente é sensível a drogas ou alimentos?
 - aas, beta-bloqueadores (inclusive colírios para glaucoma), anti-inflamatórios não hormonais
7. As co-morbidades agravantes foram identificadas e controladas?
 - drge, cardiopatia, psicopatias, apnéia do sono, uso abusivo de álcool ou drogas ilícitas
8. A asma é resistente ou pouco sensível aos corticosteróides?
 - incluir na propedêutica a celularidade do escarro induzido
9. O paciente tem indicação de teste com medicamentos não usuais por três a quatro meses, como:
 - macrolídeo, ciclosporina, metilprednisolona, methotrexate etc (faltam evidências do seu valor)
 - omalizumabe, anti-IgE, (evidência A)

Fontes - IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma. JBP. 2006;32(sup 7):447-74.
Pneumologia. Atualização e reciclagem. VOL II. SPPT. Atheneu 1998.
Tabela enviada pelo Dr. Luiz Fernando Ferreira Pereira (MG).
Tabela incluída no site em Fevereiro 2008.

Resumo do CID 10 em pneumologia

Abscesso de pulmão sem pneumonia	J85.2	Micetoma	B47
Afecções respiratórias devidas a produtos químicos, gases, fumaça e vapores	J68.4	Nasofaringite aguda (resfriado comum)	J00
Aneurisma da artéria pulmonar	I28.1	Neoplasia benigna do mediastino	D15.2
Amidalite aguda	J03	Neoplasia maligna dos brônquios e dos pulmões	C34
Apnéia do sono	G47.3	Neoplasia maligna do mediastino	C38.3
Amidalite crônica	J35.0	Neoplasia maligna de pleura	C38.4
Asma	J45	Paracoccidiodomicose pulmonar	B41.0
Asma não especificada	J45.9	Paracoccidiodomicose não especificada	B41.9
Asbestose	J61	Piotórax	J86
Aspergilose	B44	Placas pleurais	J92
Blastomicose	B40	Pneumocistose	B59
Broncopneumonia não especificada	J18.0	Pneumoconiose não especificada	J64
Bronquite aguda não especificada	J20.9	Pneumonia por microorganismo não especificado	J18
Bronquiectasia	J47	Pneumonia viral	J12.9
Bronquite crônica simples	J41.0	Pneumonia por S. Pneumoniae	J13
Bronquiolite aguda não especificada	J21.9	Pneumonia bacteriana não especificada	J15.9
Criptococose pulmonar	B45.0	Pneumonite aspirativa	J69.0
Doença intersticial não especificada	J84.9	Pneumonite devida a óleos (lipóide)	J69.1
DPOC (enfisema com bronquite crônica)	J44	Pneumonite de hipersensibilidade devida a poeira orgânica não especificada	J67.9
Derrame pleural não classificado em outra parte	J90	Pneumonite hipersensibilidade devida a produtos químicos, gases, fumaça e vapores	J68.0
D. refluxo gastroesofágico	K21	Pneumonite por radiação (manifestações pulmonares crônicas devidas a radiação)	J70.1
Embolia pulmonar	I26	Pneumotórax não especificado	J93.9
Enfisema não especificado	J43.9	Pólipo nasal não especificado	J33.9
Estado de mal asmático	J46	Rinite alérgica não especificada	J31.4
Eosinofilia pulmonar	J82	Rinite crônica	J31.0
Faringite aguda	J02	Sarcoideose	D86
Faringite crônica	J13.2	Sequela de tuberculose	B90
Fibrose cística	E84	Silicose (pneumoconiose devido silica)	J62.8
Fibrose pulmonar difusa (idiopática, alveolite fibrosante)	J84.1	Síndrome de desconforto respiratório do adulto	J80
Fístula arteriovenosa dos vasos pulmonares	I28.0	Sinusite aguda não especificada	J01.9
Gripe	J11	Sinusite crônica não especificada	J32.9
Hemotórax	J94.2	Tosse	R05
Hérnia diafragmática	K44.9	Tuberculose pulmonar, com confirmação por exame microscópico da expectoração	A15.0
Hipertensão pulmonar primária	I27.0	Tuberculose dos gânglios intratorácicos com confirmação bacteriológica e histológica	A15.4
Histoplasmose	B39	Tbc pleural com confirmação bacteriológica e histológica	A15.6
Histoplasmose pulmonar não especificada	B39.2	Tuberculose respiratória, não especificada	A16.9
Infecções agudas das vias aéreas superiores não especificadas	J06.9	Tuberculose de outros órgãos	A18
Insuficiência respiratória não especificada	J96.9	Tuberculose miliar não especificada	A19.9
Insuficiência respiratória aguda	J96.0		
Insuficiência respiratória crônica	J96.1		
Laringite aguda	J04.0		
Laringotraqueite aguda	J04.2		
Mesotelioma	C45		

Enviado pelo Dr Luiz Fernando Ferreira Pereira (MG).

Incluído no site em Dezembro de 2007.

Tratamento da DPOC de acordo com a gravidade

LEVE	MODERADO	GRAVE	MUITO GRAVE
VEF ₁ /CVF < 0,70 VEF ₁ previsto ≥ 80%	VEF ₁ /CVF < 0,70 VEF ₁ previsto 50 a 80%	VEF ₁ /CVF < 0,70 VEF ₁ previsto 30 a < 50%	VEF ₁ /CVF < 0,70 VEF ₁ previsto < 30% ou < 50% + ins. respiratória crônica
Reduzir fatores de risco Vacinar contra vírus influenza Broncodilatadores de curta ação, por via inalatória, quando necessários (salbutamol, terbutalina ou fenoterol)			
Acrescentar, quando necessário, tratamento regular com um ou mais broncodilatadores de longa ação (formoterol, salmeterol, ou tiotróprio) Iniciar reabilitação pulmonar			
Acrescentar corticosteróide inalatório no caso de muitas exacerbações			
Acrescentar oxigênio se i. respiratória crônica. Considerar tratamento cirúrgico			

*VEF₁ pós-bd

Fonte - GOLD 2007. copdgold.com. Acesso 17/10/07.
 Tabela enviada pelo Dr. Luiz Fernando Ferreira Pereira, MG.
 Tabela incluída no site em Outubro 2007.

Fármacos que podem causar infiltrado pulmonar eosinofílico*

< 5 casos espera confirmação	< 5 casos espera confirmação	10 casos	20 a 100 casos	> 100 casos
acetoaminofen	indometacina	ácido para-aminosalicílico	ácido acetilsalicílico	amiodarona
ácido nalidixico	infiximab	beclometasona	fenfluramina e dexfenfluramina	aurotiopropano-sulfonato
aminoglutetimida	interferon alfa	camptotecin	G(M)-CSFib	bleomicina
aminotriptilina	labetolol	carbamazepina	hidroclorotiazida	captopril
azitromicina	leflunomida	cloroquina	minociclina	fenitoína
bicalutamida	levofloxacina	clotrimoxazol	nilutamida	l-triptofano
bucilamina	loxoprofen	dapsona	penecilamina	methotrexate
cefotiam	maprotilina	desipramina	propiltiuracil	nitrofurantoina
cefalexina	meloxicam	diclofenac	sulfamida/sulfonamidas	radiocontraste iodado
clorambucil	mefenasin	eritromicina	sulfassalazina	transfusão sangue
clorpromazina	metronidazol	estreptomicina		
clorpropamida	montelucast	imipramina		
cladribina	naproxen	interleucina 2		
claritromicina	nimesulida	isoniazida		
clindamicina	niridazol	isotretiona		
clofibrate	pentamidina	mesalamina		
cromoglicato	perindopril	metilfenidato		
daptomicina	piroxicam	paclitaxel		
dapsona	pranoprofen	penicilina		
diflunisal	progesterona	fenilbutazona		
duloxetina	rifampicina	procarbazina		
etambutol	roxitromicina	propranolol		
febarbamato	serrapeptase	sinvastina		
fenfuben	sertralina	trimipramina		
fenoprofen	sunlidac			
fludarabina	tetraciclina			
fosinopril	ticlopidina			
furazolidona	tolozamida			
glafenina	trazadona			
ibuprofen	troleandomicina			
efenprodil	venlafaxina			

* número de casos descritos na literatura, incluindo alguns fármacos não existentes no Brasil

Fonte – pneumotox.com - acesso em 5/9/2007.
Tabela enviada pelo Dr. Luiz Fernando Ferreira Pereira (MG).
Tabela incluída no site em Outubro 2007.

Conduta quando o RNI esta elevado

RNI	SANGRAMENTO	CONDUTA
< 5	Sem sangramento significativo	Reduzir dose ou omitir dose, monitorar mais frequente e reiniciar com dose menor de ACO assim que o RNI atingir a FT. Não reduzir a dose de ACO se RNI discretamente acima da FT.
≥ 5 mas < 9	Sem sangramento significativo	Omitir uma ou duas doses, monitorar mais frequente e reiniciar com dose menor de ACO assim que o RNI atingir a FT. Ou omitir uma dose e administrar VK1 (≤ 5 mg oral), principalmente se risco elevado de sangramento. No caso de necessidade de reversão mais rápida, como cirurgia urgente, administrar VK1 (2- 4 mg oral) na expectativa de reduzir RNI em 24 hs. Se RNI ainda alto, dose adicional de VK1 (1 a 2 mg oral).
≥ 9	Sem sangramento significativo	Suspender a terapia com ACO e dar VK1 (5 a 10 mg oral) na expectativa que o RNI reduza substancialmente em 24 a 48 hs. Monitorar RNI mais frequente e se necessário administrar dose adicional de VK1. Reiniciar ACO em menor dose quando RNI atingir a FT
Qualquer elevação RNI	Sangramento importante	Suspender a terapia com ACO e administrar VK1 (10 mg IV lentamente), dependendo da urgência, administrar plasma fresco ou concentrado de protrombina. Considerar o uso de fator VIIa recombinante como alternativa ao concentrado de protrombina. Se necessário repetir VK1 a cada 12 hs.
Qualquer elevação RNI	Sangramento com risco de vida	Suspender a terapia com ACO e administrar concentrado de protrombina e VK1 (10 mg IV lentamente). Considerar o uso de fator VIIa recombinante como alternativa ao concentrado de protrombina. Se necessário, dependendo do RNI, repetir a conduta.

1. Paciente RNI entre 6 a 10, após suspender duas doses de warfarina – RNI < 4 em 67% e < 2 em 12%
 2. Se dose estável de warfarina – monitorar RNI no máximo a cada 4 semanas
 3. Quando houver necessidade de terapia contínua com warfarina após alta dose de VK1 - administrar heparina até os que efeitos da VK1 sejam revertidos e o paciente possa responder a terapia com warfarina.
- ACO – anti-coagulante oral, FT – faixa terapêutica (usual 2 a 3), VK1 – vitamina K1

Fonte - ACCP. Chest 2004.
Tabela enviada pelo Dr. Luiz Fernando Ferreira Pereira (MG).
Tabela incluída no site em Setembro de 2007.

Classificação da gravidade da asma

	Intermitente	Persistente leve	Pers. moderada	Pers. grave
Sintomas	raros	semanais	diários	diários ou contínuos
Despertares noturnos	raros	mensais	semanais	quase diários
Beta 2 para alívio	rara	eventual	diária	diária
Limitação de atividades	nenhuma	presente nas exacerbações	presente nas exacerbações	contínua
Exacerbações	raras	afeta atividades e sono	afeta atividades e sono	freqüentes
VEF₁ ou PFE	≥ 80% pred	≥ 80% predito	60 a 80% predito	≤ 60% predito
Varição VEF₁ ou PFE	< 20%	< 20- 30%	> 30%	> 30%

Etapas do tratamento baseadas no estado de controle

Um	Dois	Três	Quatro	Cinco
Sem tratamento manutenção	Uma das opções abaixo	Uma das opções abaixo	Adicionar 1 ou mais à etapa 3	Adicionar 1 ou mais à etapa 4
Tratamento preferencial	CI dose baixa	CI dose baixa + B2ALD	CI dose moderada ou alta + B2ALD	Corticóide oral dose baixa
Opções	Antileucotrienos	CI dose moderada CI dose baixa + A-leucotrie CI dose baixa + teofilinas	Antileucotrienos	Anti-IGE Teofilinas

*Todas etapas: beta 2 curta duração se necessário. CI: corticóide inalatório. B2ALD: beta 2 agonista longa duração

Equivalência de doses para adultos dos corticosteróides utilizados no Brasil

	Baixa (µg)	Média (µg)	Alta (µg)
Beclometasona	200 a 500	500 a 1000	> 1000
Budesonida	200 a 400	400 a 800	> 800
Ciclesonida	80 a 160	160 a 320	> 320
Fluticasona	100 a 250	250 a 500	> 500

Níveis de controle da asma

Parâmetros (p)	Controlado	Parcialmente controlado ≥ 1 p. qualquer/semana	Não controlado ≥ 3 p. qualquer semana
Sintomas diurnos	Nenhum ou mínimo	2 ou mais/semana	2 ou mais/semana
Despertares noturnos	Nenhum	Pelo menos 1	Pelo menos 1
Necessidade de medicação resgate	Nenhuma	2 ou mais/semana	2 ou mais/semana
Limitação de atividade	Nenhuma	Presente em qualquer momento	Presente em qualquer momento
PEF ou VEF ₁	Normal ou próximo do normal	< 80% predito ou melhor individual (se conhecido)	< 80% predito ou melhor individual (se conhecido)
Exacerbação	Nenhuma	1 ou mais por ano	1 em qualquer semana

Conduta	Manter na etapa mais baixa	Considerar aumentar etapa	Aumentar de etapa
----------------	----------------------------	---------------------------	-------------------

Tabelas do IV Consenso Brasileiro de Asma da SBPT e GINA 2006.
Enviada pelo Dr. Luiz Fernando Ferreira Pereira (MG).
Tabela incluída no site em Agosto de 2007.

Escalas de performance

Escala de Performance: ECOG

0	Completamente ativo; capaz de realizar todas as suas atividades sem restrição (Karnofsky 90-100 %).
1	Restrição a atividades físicas rigorosas; é capaz de trabalhos leves e de natureza sedentária (Karnofsky 70-80%).
2	Capaz de realizar todos os auto-cuidados, mas incapaz de realizar qualquer atividade de trabalho; em pé aproximadamente 50% das horas em que o paciente está acordado. (Karnofsky 50-60%).
3	Capaz de realizar somente auto-cuidados limitados, confinado ao leito ou cadeira mais de 50% das horas em que o paciente está acordado (Karnofsky 30-40%)
4	Completamente incapaz de realizar auto-cuidados básico, totalmente confinado ao leito ou à cadeira (Karnofsky < 30%).

Escala de Performance: Karnofsky

100%	Sem sinais ou queixas, sem evidência de doença.
90%	Mínimos sinais e sintomas, capaz de realiza suas atividades com esforço.
80%	Sinais e sintomas maiores, realiza suas atividades com esforço.
70%	Cuida de si mesmo, não é capaz de trabalhar.
60%	Necessita de assistência ocasional, capaz de trabalhar.
50%	Necessita de assistência considerável e cuidados médicos freqüentes.
40%	Necessita de cuidados médicos especiais.
30%	Extremamente incapacitado, necessita de hospitalização, mas sem iminência de morte.
20%	Muito doente, necessita suporte.
10%	Moribundo, morte iminente.

Escala de Glasgow (Escala de coma)

	Resposta	Pontuação
Abertura ocular	Espontânea	4
	Ao estímulo verbal	3
	À dor	2
	Nenhuma	1
Melhor resposta verbal	Orientado	5
	Confuso	4
	Inapropriado	3
	Sons incompreensíveis	2
	Nenhuma	1
Melhor resposta motora	Obedece a comandos	6
	Localiza a dor	5
	Retirada	4
	Flexão(decorticação)	3
	Extensão (descerebração)	2
	Nenhuma	1

Se o paciente estiver intubado, usar avaliação clínica para respostas verbais da seguinte forma: paciente geralmente não responde (1), dúvida sobre a capacidade de conversar do paciente (3), paciente parece ser capaz de conversar (5). Tentar avaliar o Glasgow na ausência de sedação. Se não for possível, avaliar Glasgow e anotar que o paciente esta sedado. Método validado como prognóstico para paciente com TCE, tendo limitações em pacientes clínicos por não levar em conta alterações pupilares e padrões de respiração.

Enviado pelo Dr. Benedito Francisco Cabral Júnior (DF).
Incluído no site em Agosto de 2007.

Etiologias mais comuns da pneumonia adquirida na comunidade

Tipo de paciente	Etiologia
Ambulatorial	<i>Streptococcus pneumoniae</i> ; <i>Mycoplasma pneumoniae</i> ; <i>Haemophilus influenzae</i> ; <i>Chlamydia pneumoniae</i> ; Vírus respiratórios*
Internado fora do CTI	<i>S. pneumoniae</i> ; <i>M. pneumoniae</i> ; <i>C. pneumoniae</i> ; <i>H. influenzae</i> ; <i>Legionella</i> ; <i>Aspiração</i> ; Vírus respiratórios*
Internado em CTI	<i>S. pneumoniae</i> ; <i>Staphylococcus aureus</i> ; <i>Legionella</i> ; <i>Bacilos gram negativos</i> ; <i>H. pneumoniae</i>

* Influenza A e B, adenovirus, vírus respiratório sincicial e parainfluenza

Recomendações para o tratamento empírico da PAC

Tratamento ambulatorial	GE
1) Previamente hígido e sem uso de antibióticos nos últimos 3 meses	
- Macrolídeo (recomendação forte)	I
- Doxiciclina (recomendação fraca)	III
2) Presença de co-morbidades como doença crônica cardíaca, renal, pulmonar ou hepática, diabetes, alcoolismo, neoplasia, asplenia, imunossupressão ou uso de antibióticos nos últimos três meses (neste caso usar classe diferente de antibiótico)	
- Fluoroquinolona - moxifloxacino, gemifloxacino ou levofloxacino (750 mg) (rec. forte)	I
- Betalactâmico + macrolídeo (recomendação moderada)	I
3) Regiões de altas taxas (>25%) de infecção com <i>Streptococcus pneumoniae</i> com alta frequência de resistência a macrolídeos (MIC > 16 µg/mL), considerar o uso de drogas alternativas listadas acima (2) para pacientes sem co-morbidades (rec. moderada)	III
Internação fora de CTI	
- Fluoroquinolona (rec. forte)	I
- Betalactâmico associado a macrolídeo (rec. forte)	I
Internação em CTI	
- Betalactâmico (cefotaxime, ceftriaxone ou ampicilina-sulbactam) + azitromicina OU	II
- Betalactâmico (cefotaxime, ceftriaxone ou amp.-sulbactam) + fluoroquinolona (r. forte)	I
- Alérgicos a penicilina: fluoroquinolona + aztreonam	
Considerações especiais	
Se possibilidade de <i>Pseudomonas</i>	
- Betalactâmico anti-pseudomonas (piperacilina, tazobactam, cefepime, imipenem ou meropenem) + ciprofloxacino ou levofloxacino (750mg) OU	
- Betalactâmico acima + aminoglicosídeo + azitromicina OU	
- Betalactâmico acima + aminoglicosídeo + fluoroquinolona anti-pneumococo	III
Se possibilidade de MRSA comunitário: associar vancomicina ou linezolida (rec. moderada)	III

GE= Grau de evidência. Fonte Consenso PAC IDSA/ATS. Mandell LA. CID 2007:44 (Suppl 2): S27- S72

Tabela enviada pelos Drs. Luiz Fernando Ferreira Pereira (MG); Bruno Horta (MG).
Tabela incluída no site em Julho de 2007.

Escala de sonolência de Epworth

Qual possibilidade de você cochilar ou adormecer nas seguintes situações?

Situações	Chance de cochilar - 0 a 3
Sentado e lendo	
Vendo televisão	
Sentado em lugar público sem atividades como sala de espera, cinema, teatro, igreja	
Como passageiro de carro, trem ou metro andando por 1 hora sem parar	
Deitado para descansar a tarde	
Sentado e conversando com alguém	
Sentado após uma refeição sem álcool	
No carro parado por alguns minutos no durante trânsito	
Total	

- 0 - nenhuma chance de cochilar
- 1 - pequena chance de cochilar
- 2 - moderada chance de cochilar
- 3 - alta chance de cochilar

Dez ou mais pontos – sonolência excessiva que deve ser investigada

Fonte - Johns MW. Sleep. 1991;14:540-5.
Enviada pelo Dr. Luiz Fernando Ferreira Pereira (MG).
Tabela incluída no site em Junho de 2007.

Escala de dispnéia MRC modificado

0	Tenho falta de ar ao realizar exercício intenso.
1	Tenho falta de ar quando apresso o meu passo, ou subo escadas ou ladeira.
2	Preciso parar algumas vezes quando ando no meu passo, ou ando mais devagar do que outras pessoas de minha idade.
3	Preciso parar muitas vezes devido a falta de ar quando ando perto de 100 metros, ou poucos minutos de caminhada no plano.
4	Sinto tanta falta de ar que não saio de casa, ou preciso de ajuda para me vestir ou tomar banho sozinho.

(Modificado de: Ferrer M, Alonso J, Morera J, et al. Chronic Obstrutive pulmonary disease and health-related quality of life. Ann Intern Med 1997;127:1072-9)

Publicado no II Consenso Brasileiro de DPOC.
J Bras Pneumol 2004; 30 (Supl 5):S1- S42.
Enviada pelo Dr. Luiz Fernando Ferreira Pereira (MG)
Tabela incluída no site em Junho de 2007.

Classificação da gravidade da DPOC

GOLD 2006

VEF₁ Pós-bd

Leve - I	VEF/CVF < 0,70 VEF ₁ ≥ 80% previsto
Moderado - II	VEF/CVF < 0,70 VEF ₁ ≥ 50% e < 80% previsto
Grave - III	VEF/CVF < 0,70 VEF ₁ ≥ 30% e < 50% previsto
Muito grave - IV	VEF/CVF < 0,70 VEF ₁ < 30% previsto ou < 50% previsto + insuficiência respiratória crônica*

* PaO₂ < 60 mmHg com ou sem PaCo₂ > 50 mmHg - copdgold.com

II CONSENSO BRASILEIRO 2004

VEF₁ Pós-bd

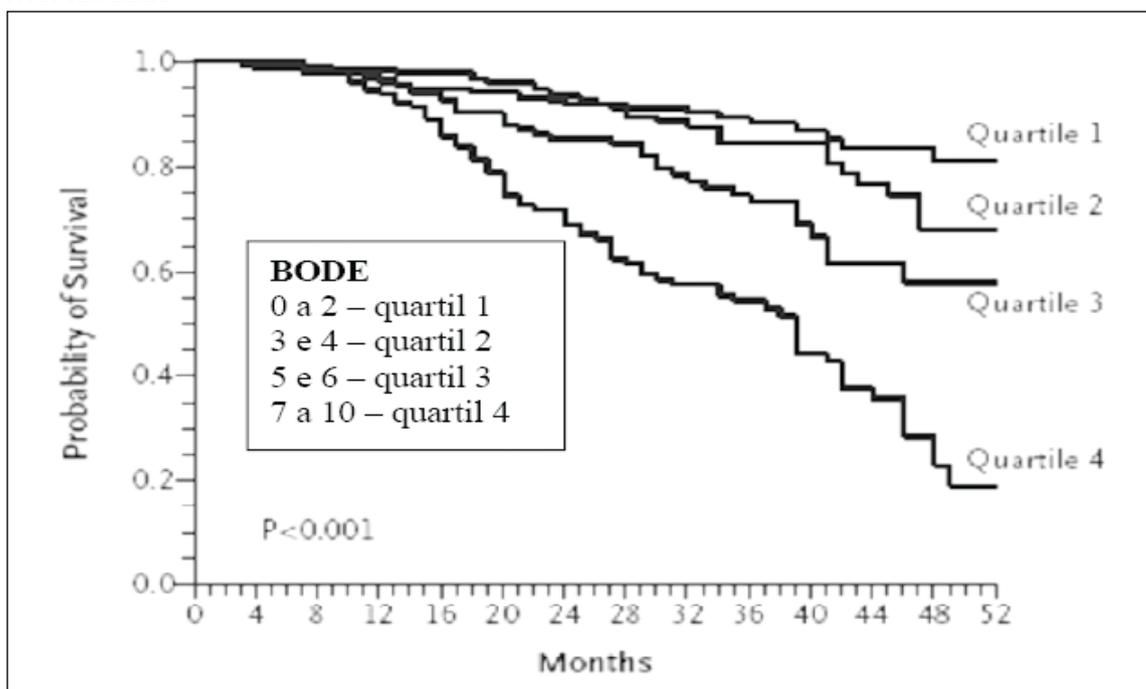
Leve - I	VEF/CVF < 0,70 VEF ₁ ≥ 80% previsto
Moderado - II	VEF/CVF < 0,70 VEF ₁ ≥ 50% e < 80% previsto
Grave - III	VEF/CVF < 0,70 VEF ₁ ≥ 30% e < 50% previsto ou dispnéia MRC 2 ou 3 ou PaO ₂ < 60 mmHg
Muito grave - IV	VEF/CVF < 0,70 VEF ₁ < 30% previsto ou dispnéia MRC 4 ou sinais de cor pulmonale ou PaCo ₂ > 50 mmHg

J Brasil Pneumol 2004;30 (Supl 5):S1-S42.
Enviada pelo Dr. Luiz Fernando Ferreira Pereira (MG).
Tabela incluída no site em Maio de 2007.

Índice Bode - Para avaliar a mortalidade da DPOC

Variáveis	Zero	Um	Dois	Três
VEF ₁ (% previsto)	≥ 65	50 a 64	36 a 49	≤ 35
Distância caminhada 6 min (m)	≥ 350	250 a 349	150 a 249	≤ 149
MRC (escala de 0 a 4)	0 ou 1	2	3	4
IMC (kg/m ²)	> 21	≤ 21		

Mortalidade



Celli BR, Cote CG, Marin JM et al. New Engl J MED 2004; 350:1005-12.

Enviado pelo Dr. Luiz Fernando Pereira (MG).
 Incluído no site em Maio de 2007.

Teste de Fagerström

	Pontos	Soma
Quanto tempo depois de acordar você fuma o primeiro cigarro? - após 60 minutos - entre 31 e 60 minutos - entre seis e 30 minutos - nos primeiros cinco minutos	0 1 2 3	
Você encontra dificuldades em evitar de fumar em locais proibidos, como por exemplo: igrejas, local de trabalho, cinemas, shoppings, etc? - não - sim	0 1	
Qual o cigarro mais difícil de largar de fumar? - qualquer outro - o primeiro da manhã	0 1	
Quantos cigarros você fuma por dia? - menos de 10 cigarros - entre 11 e 20 cigarros - entre 21 e 30 cigarros - mais de 30 cigarros	0 1 2 3	
Você fuma mais freqüentemente nas primeiras horas do dia do que durante o resto do dia? - não - sim	0 1	
Você fuma mesmo estando doente ao ponto de ficar acamado a maior parte do dia? - não - sim	0 1	
	Total:	

Pontuação:

- 0 a 4 – Dependência leve
- 5 a 7 – Dependência moderada
- 8 a 10 – Dependência grave

Fonte - II Consenso Brasileiro de DPOC 2004 (modificado de Fagerström K 1989)
 Enviada pelo Dr. Luiz Fernando Ferreira Pereira (MG).
 Tabela incluída no site em Abril de 2007.

Escalas de probabilidade clínica de embolia pulmonar e lista de fatores de risco

Parâmetros	Pontos
Escala de Welss – Wells PS. Thromb Haemost 2000; 83:416-20	
- Diagnóstico de tep é mais provável do que o de outras doenças	3
- Sinais de TVP	3
- TEP ou TVP prévias	1,5
- FC > 100 BPM	1,5
- Cirurgia ou imobilização nas últimas 4 semanas	1,5
- Câncer tratado nos últimos 6 meses ou em tratamento paliativo	1
- Hemoptise	1
Baixa 0 e 1, intermediária 2 a 6, alta 7 ou mais	
Escala de Genebra – Wicki J. Arch Intern Med 2001;161:92-6	
- Cirurgia recente	3
- TEP ou TVP prévias	2
- PaO ₂ < 48,7 mmHg	4
- PaO ₂ 48,7 a 59,9 mmHg	3
- PaO ₂ 60 a 71,2 mmHg	2
- PaO ₂ 71,3 a 82,4 mmHg	1
- PaCo ₂ < 36 mmHg	2
- PaCo ₂ 36 a 38,9 mmHg	1
- Idade > 80 anos	2
- Idade 60 a 79 anos	1
- FC < 100 bpm	1
- Atelectasias	1
- Elevação do hemidiafragma	1
Baixa 0 a 4, intermediária 5 a 8, alta 9 ou mais	
BTS – Thorax 2003;58:470-84	
- Presença de fator de risco maior para tvp e tep	1
- Ausência de outro diagnóstico clínico evidente que explique os sintomas	1
Baixa zero, intermediária 1, alta 2	

BTS. Thorax 2003;58:470-84

Fatores de risco de tep/tvp – maiores (risco relativo 5 a 20)

CIRURGIA* - grandes abdominais ou pélvicas, prótese de quadril ou joelho, PO em cti. **OBSTRÉTICOS** - final de gravidez, cesariana, puerpério. **MEMBROS INFERIORES** - fraturas, varizes. **NEOPLASIAS** - abdominais, pélvicas, avançadas ou metastáticas. **IMOBILIZAÇÃO** - hospitalização, casas de repouso. **OUTROS** - tvp prévia confirmada. *Risco relativo muito menor se foi realizado profilaxia.

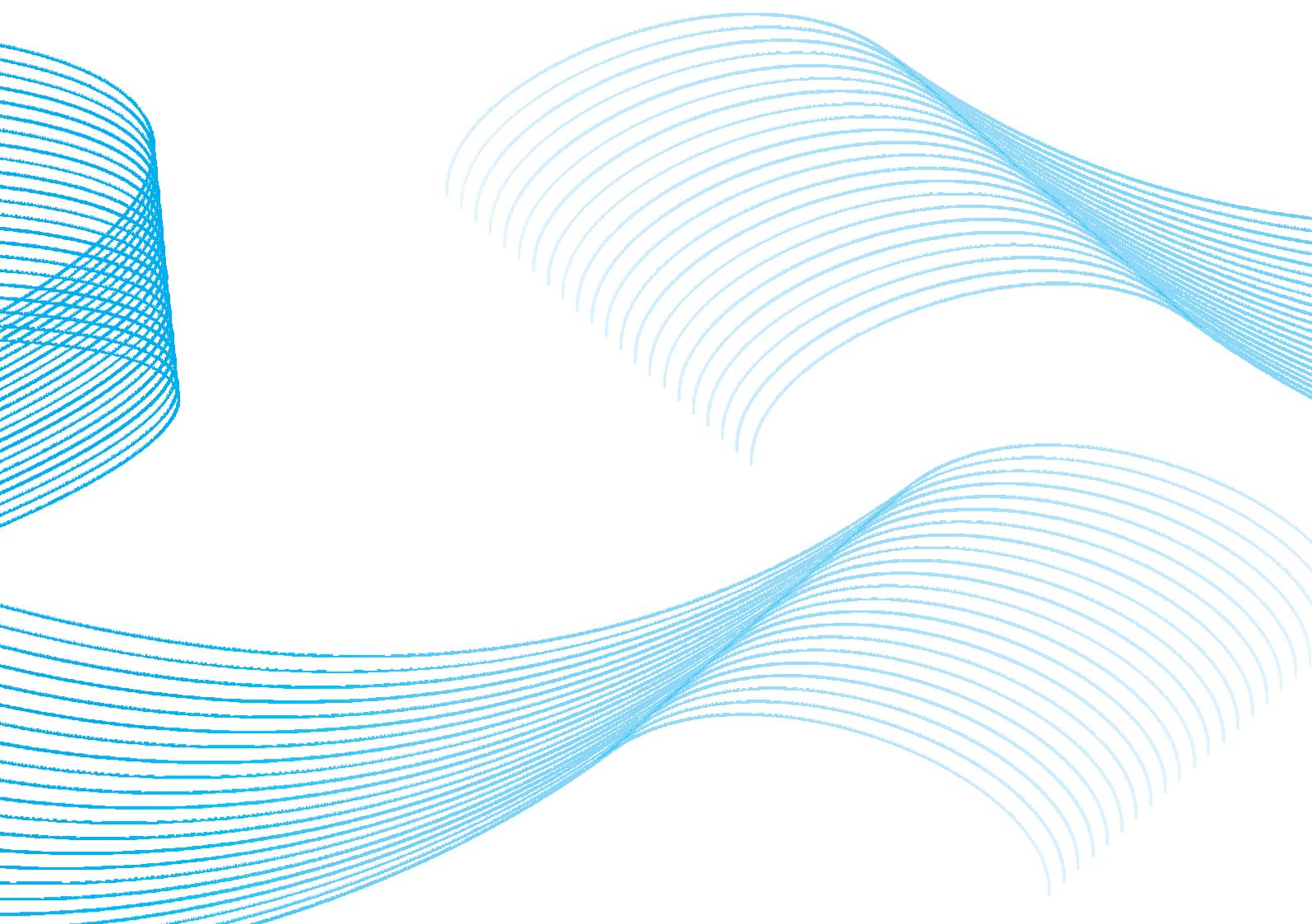
Fatores de risco de tep/tvp – menores (risco relativo 2 a 4)

CARDIOVASCULRES - cardiopatia congênita, icc, hipertensão, trombose venosa superficial, cateter venoso central. **MEDICAMENTOS** - contraceptivos orais, reposição hormonal. **OUTROS** - DPOC, doenças neurológicas, doenças trombóticas, viagens prolongadas, obesidade, doença inflamatória intestinal, síndrome nefrótica, diálise crônica, doenças mieloproliferativas, hemoglobinúria paroxística noturna, doença de Behçet.

Tabela enviada pelo Dr. Luiz Fernando Ferreira Pereira (MG).
Tabela incluída no site em Abril de 2007.

LINKS

Coordenação:
Dr Luiz Fernando Ferreira Pereira



LINKS

Anatomia Patologia e Radiologia

Medical Image Database - Medpix	http://rad.usuhs.edu/medpix/medpix_home.html
Introduction to Radiology Department of Radiology University of Virginia - USA	http://www.med-ed.virginia.edu/courses/rad
Radiologic Pathologic - Correlation in Chest Disease	http://sprojects.mmi.mcgill.ca/radpath/molson3/default2.htm
Atlas de anatomia	http://www.anatomyatlases.org
Patologia online - Índia	http://www.histopathology-india.net/Pulmonary_Pathology.htm

Associações de Pacientes

Associação Brasileira de Assistência a Mucoviscidose	http://www.abram.org.br
Associação Brasileira de Asmáticos	http://www.asmaticos.org.br
Associação Brasileira dos Portadores de DPOC	http://www.dpoc.org.br
Associação Brasileira dos Portadores de Câncer	http://www.amucc.com.br/pagina1.htm
Associação Brasileira dos Portadores de Hipertensão Arterial Pulmonar	http://www.respirareviver.org.br

Doenças

Asthma on the web - Asmanet	http://www.remcomp.com/asmanet
Brown University TB-HIV Research Laboratory	http://www.brown.edu/Research/TB-HIV_Lab
The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease	http://www.goldcopd.com
International Union Against TB & Lung Disease	http://www.ariatd.org
Tobacco Information and Prevention Source - CDC-TIPS	http://www.cdc.gov/tobacco
Global Initiative for Asthma	http://www.ginasthma.com
Fundação Fibrose Cística	http://www.cff.org

Faculdades e Universidades

Região Norte

Universidade Federal do Acre	http://www.ufac.br
Universidade Federal do Amapá	http://www.unifap.br
Universidade Federal do Amazonas	http://www.fua.br
Universidade Federal do Pará	http://www.portal.ufpa.br
Universidade Federal Rural da Amazônia	http://www.fcap.br
Universidade Federal de Rondônia	http://www.unir.br
Universidade Federal de Roraima	http://www.ufrr.br
Universidade Federal de Tocantins	http://www.ufrr.br

Região Nordeste

Universidade Federal do Vale do São Francisco	http://www.univasf.edu.br
Universidade Federal de Alagoas	http://www.ufal.edu.br
Universidade Federal da Bahia	http://www.portal.ufba.br
Universidade Federal do Ceará	http://www.ufc.br/portal
Universidade Federal do Maranhão	http://www.ufma.br
Universidade Federal da Paraíba	http://www.ufpb.br
Universidade Federal de Pernambuco	http://www.ufpe.br
Universidade Federal do Piauí	http://www.ufpi.br
Universidade Federal do Rio Grande do Norte	http://www.ufrn.br/ufnr
Universidade Federal de Sergipe	http://www.ufs.br
Universidade Federal de Campina Grande	http://www.ufcg.edu.br

Região Centro-Oeste

Universidade de Brasília	http://www.unb.br
Universidade Federal de Goiás	http://www.ufg.br/page.php
Universidade Federal de Mato Grosso	http://www.ufmt.br
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul	http://www.ufms.br

Região Sudeste

Escola Paulista de Medicina	http://www.unifesp.br/index.php
Universidade Estadual de Campinas	http://www.unicamp.br/unicamp
Universidade de São Paulo	http://www4.usp.br
Universidade Federal de Minas Gerais	http://www.ufmg.br
Universidade Federal do Rio de Janeiro	http://www.ufrj.br
Universidade Federal do Espírito Santo	http://www.ufes.br
Universidade Federal Fluminense	http://www.uff.br
Universidade Federal de Juiz de Fora	http://www.ufjf.br
Universidade Federal de Lavras	http://www.ufla.br
Universidade Federal de Ouro Preto	http://www.ufop.br
Universidade Federal de São Carlos	http://www2.ufscar.br/home/index.php
Universidade Federal de Uberlândia	http://www.ufu.br
Universidade Federal de Viçosa	http://www.ufv.br
Universidade Federal de Itajubá	http://www.efei.br
Universidade Federal de São João del Rei	http://www.funrei.br

Região Sul

Universidade Federal de Santa Catarina	http://www.ufsc.br
Universidade Federal do Rio Grande do Sul	http://www.ufrgs.br/ufrgs
Universidade Federal do Rio Grande	http://www.furg.br
Universidade Federal do Paraná	http://www.ufpr.br/portal
Universidade Federal de Pelotas	http://www.ufpel.tche.br
Universidade Federal de Santa Maria	http://www.ufsm.br

Governamentais

ANVISA - Informações sobre surto de infecções sobre Micobactéria	http://www.anvisa.gov.br/hotsite/hotsite_micobacteria/index.htm
Food and Drug Administration - FDA	http://www.fda.gov
Fundação Oswaldo Cruz - FIOCRUZ	http://www.fiocruz.br
Fundação Nacional de Saúde - FUNASA	http://www.funasa.gov.br
Instituto Nacional do Câncer - INCA	http://www.inca.gov.br
National Jewish Center	http://www.nationaljewish.org/index.aspx
The National Prevention Agency Centers for Disease Control and Prevention Division of TB Elimination	http://www.cdc.gov/nchstp/tb/default.htm
The World Health Organization	http://www.who.int/en
Fundacentro	http://www.fundacentro.gov.br
Ministério da Saúde	http://portal.saude.gov.br/saude
Ministério da Educação	http://portal.mec.gov.br/index.php
Organização Panamericana de Saúde	http://www.paho.org
Conselho Federal de Medicina	http://www.portalmedico.org.br/novoportal/index5.asp
Data Sus	http://w3.datasus.gov.br/datasus/datasus.php
CDC Atlanta	http://www.cdc.gov

Interessantes

BIBLIOMED	http://www.bibliomed.com.br
BIREME - Biblioteca Virtual	http://www.bireme.br/php/index.php
Centro Cochrane do Brasil	http://www.unifesp.br/suplem/cochrane
Consensos Médicos atualizados	http://www.consensos.med.br
FreeMedicalJournals.com	http://freemedicaljournals.com
Google	http://www.google.com.br
Hospital Virtual Brasileiro	http://www.hospvirt.org.br
Medscape Pneumo	http://www.medscape.com/pulmonarymedicine
National Library of Medicine	http://www.nlm.nih.gov
Publicações Médicas - Pubmed	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed
PneumoAtual Educação Médica	http://www.pneumoatual.com.br
Pneumotox On-line	http://www.pneumotox.com
Scielo	http://www.scielo.br
Timely Topics in Medicine - Respiratory Diseases	http://www.ttmed.com/respiratory
Yahoo	http://br.yahoo.com
Rede Nacional de Pesquisas	http://www.rnp.br
FreeBooks	http://www.freebooks4doctors.com
Plataforma Lattes (CNPq)	http://lattes.cnpq.br/index.htm
Geneva Foundation	http://www.gfmer.ch/000_Homepage_En.htm
The National Institute for Occupational Safety and Health - CDC	http://www.cdc.gov/niosh
Biblioteca Virtual em Salud - Oncología - BVS-O - Uruguay	http://www.bvsoncologia.org.uy/php/index.php?lang=es

Medicina baseada em evidências

Evidências.com	http://www.cdc.gov/niosh
The Cochrane Collaboration	http://www.cochrane.org
Centro Cochrane do Brasil	http://www.centrocochranedobrasil.org.br
Netting The Evidence	http://www.nettingtheevidence.org.uk
Centre for Health Evidence	http://www.cche.net
Centre for Evidence-Based Medicine	http://www.cebm.net

Laboratórios Farmacêuticos

ACHE	http://www.ache.com.br
ACTELION	http://www.actelion.com.br
ASTRAZENECA	http://www.astrazeneca.com.br/azws006/site/home/index.asp
BAYER	http://www.bayer.com.br
BOEHRINGER	http://www.boehringer-ingenelheim.com.br
FARMALAB CHIESI	http://www.farmalabchiesi.com.br
GSK	http://www.gsk.com.br
MSD	http://www.msd-brazil.com/msdbrazil/corporate/index.html
NOVARTIS	http://www.novartis.com.br
PFIZER	http://www.pfizer.com.br/periodicos.asp

Revistas de outras áreas

British Medical Journal	http://www.bmj.com/
Journal American Medical Association - JAMA	http://jama.ama-assn.org/
Journal of Allergy and Clinical Immunology- JACI	http://www2.us.elsevierhealth.com/
The Journal of Bronchology	http://www.bronchology.com/pt/re/jbronch
The Lancet	http://www.thelancet.com/

The New England Journal of Medicine - NEJM <http://www.nejm.org/>
 Radiology <http://radiology.rsna.org/>
 American Journal of Roentgenology <http://www.ajronline.org/>

Revistas de pneumologia

Jornal Brasileiro de Pneumologia <http://www.jbp.org.br/>
 American Journal of Respiratory and Critical
 Care Medicine <http://ajrccm.atsjournals.org/>
 CHEST <http://www.chestjournal.org/>
 European Respiratory Journal <http://erj.ersjournals.com/>
 Journal of Aerosol Medicine http://www.liebertpub.com/publication.aspx?pub_id=24
 Torax OnLine <http://thorax.bmjournals.com/>
 Clinics in Chest Medicine <http://www.chestmed.theclinics.com/current>
 The Primary Care Respiratory Journal <http://www.theprj.org/index.php>
 Respiratory Medicine <http://www.sciencedirect.com/science/journal/09546111>

Sociedades e Associações médicas de outras áreas

American Academy of Allergy Asthma and Immunology <http://www.aaaai.org/>
 American Cancer Society <http://www.cancer.org/docroot/home/index.asp>
 Associação Médica Brasileira - AMB <http://www.amb.org.br/>
 American Sleep Disorders Association <http://www.asda.org/>
 Organização Mundial de Saúde <http://www.who.ch/>
 Sociedade Latinoamericana de Alergia,
 Asma e Imunologia <http://www.slaai.org.ar/>
 Sociedade Portuguesa de Alergologia e
 Imunologia Clínica <http://www.spaic.pt/>
 Sociedade Brasileira de Cardiologia <http://www.cardiol.com.br/>
 Sociedade Brasileira de Cirurgia Torácica <http://www.sbct.org.br/>
 Sociedade Brasileira do Sono <http://www.sbsono.com.br/>

Sociedades e Associações médicas de pneumologia

Asociación Latino Americana del Tórax - ALAT <http://www.alatorax.com/index.php>
 American College of Chest Physicians - ACCP <http://www.chestnet.org/>
 American Lung Association <http://www.lungusa.org/>
 American Thoracic Society - ATS <http://www.thoracic.org/>
 Associação Argentina de Medicina Respiratória <http://www.fortunecity.com/victorian/bellow/16/>
 British Thoracic Society - BTS <http://www.brit-thoracic.org.uk/>
 Canadian Thoracic Society http://www.lung.ca/cts-sct/home-accueil_e.php
 Sociedad Española de Neumología y
 Cirugía Torácica - SEPAR <http://www.separ.es/>
 European Respiratory Society - ERS <http://www.ersnet.org/>
 Sociedade Portuguesa de Pneumologia <http://www.sppneumologia.pt>
 Sociedade Paulista de Pneumologia e
 Tisiologia - SPPT <http://www.sppt.org.br/>
 Sociedade de Pneumologia da Bahia <http://www.pneumobahia.com.br>
 Sociedade Cearense de Pneumologia e Tisiologia - SPCT <http://www.spct.org.br>
 Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do
 Estado do Rio de Janeiro - SOPTERJ <http://www.sopterj.com.br>
 Thoracic Society of Australia & New Zealand <http://www.thoracic.org.au>