

REVISTA hcpa

VOLUME 18
Nº 1 - ABRIL DE 1998

ISSN-0101-5575



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL



**REVISTA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS
DE PORTO ALEGRE e
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**

*Este periódico é um órgão de divulgação científica e tecnológica
do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, área hospitalar e de
saúde pública para a Faculdade de
Medicina e a Escola de Enfermagem da Universidade
Federal do Rio Grande do Sul*

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

Presidente:

Prof. SÉRGIO CARLOS EDUARDO PINTO MACHADO

Vice-Presidente Médico:

Prof. CARLOS ALBERTO PROMPT

Vice-Presidente Administrativo:

Adm. PAULO DA CUNHA SERPA

Coordenadora do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação:

Profa. THEMIS REVERBEL DA SILVEIRA

Coordenadora do Grupo de Enfermagem:

Profa. MARIA DA GRAÇA CROSSETTI

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

Reitora:

Profa. WRANA MARIA PANIZZI

**FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**

Diretor:

Prof. PEDRO GUS

**ESCOLA DE ENFERMAGEM DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**

Diretora:

Profa. IDA FREITAS XAVIER

Editor:

Prof. Eduardo Pandolfi Passos

Conselho Editorial:

Prof. Carlos Alberto Prompt

Prof. Cléber Dario Pinto Kruel

Prof. Elvino Barros

Profa. Ida Freitas Xavier

Prof. Jefferson Pedro Piva

Prof. João Pedro Marques Pereira

Prof. Jorge Pinto Ribeiro

Prof. José Roberto Goldim

Prof. Luiz Fernando Jobim

Prof. Luiz Lavinsky

Prof. Luiz Roberto Marczyk

Profa. Maria da Graça Crossetti

Profa. Maria Isabel Albano Edelweiss

Profa. Mirela Jobim de Azevedo

Profa. Nadine Clausell

Prof. Paulo Silva Belmonte de Abreu

Prof. Pedro Gus

Prof. Renato Procianny

Prof. Roberto Giugliani

Prof. Rogério Friedman

Prof. Sady Selaimen Costa

Prof. Sérgio Carlos Eduardo Pinto Machado

Prof. Sérgio Martins-Costa

Prof. Sérgio Menna-Barreto

Profa. Themis Reverbel da Silveira

Prof. Walter José Koff

Coordenadora do GPPG:

Profa. Themis Reverbel da Silveira

Chefe do Serviço de Publicações Científicas:

Accio Emilio Lottermann

Secretário:

Leandro A. Oliveira

Editores Anteriores:

Prof. Nilo Galvão - 1981 a 1985

Prof. Sérgio Menna Barreto - 1986 a 1992

Prof. Luiz Lavinsky - 1993 a 1996

Editoração / Impressão:

Gráfica HCPA

Consultoria Editorial:

Claudia Buchweitz

Capa:

Reprodução de aquarela, autoria de **Alberto Scherer**,
gentilmente cedida para editoria da Revista HCPA

© HCPA

Revista HCPA - VOLUME 18 - Nº 1 - abril de 1998
International Standard Serial Numbering (ISSN) 0101-5575
Registrada no Cartório do Registro Especial de Porto Alegre sob n. 195 no Livro B, n. 2
Indexada no LILACS e na Excerpta Medica

A correspondência deve ser encaminhada para: *Editor da Revista HCPA* - Largo Eduardo Zaccaro Faraco - Rua Ramiro Barcelos, 2350
90035-003 - Porto Alegre, RS - Tel. +55- 51-316.8000 - Fax +55- 51-332.8324 - www.hcpa.ufrgs.br/revista/index.htm

EDITORIAIS

Inovação e participação	05
<i>Eduardo Pandolfi Passos</i>	

Produção técnica e científica do Serviço de Pneumologia	07
<i>Sérgio Saldanha Menna Barreto</i>	

ARTIGOS ORIGINAIS

Perfil do uso de heparina para profilaxia da tromboembolia venosa no Hospital de Clínicas de Porto Alegre	09
Profile of heparin use for venous thromboembolism prophylaxis at Hospital de Clínicas de Porto Alegre	
<i>Sérgio Saldanha Menna Barreto, Paula Mallman da Silva, Carlo Sasso Faccin, Marcelo Basso Gazzana</i>	

Efeito do dióxido de enxofre na produção de citocinas por macrófagos alveolares humanos in vitro	15
Effect of sulfur dioxide on cytokine production of human alveolar macrophages in vitro	
<i>Marli Maria Knorst, Klaus Kienast, Joachim Müller-Quernheim, Rudolf Ferlinz</i>	

Resposta quimiotática de macrófagos alveolares e monócitos sangüíneos humanos induzida pela exposição ao dióxido de enxofre	24
Chemotactic response of human alveolar macrophages and blood monocytes elicited by exposure to sulfur dioxide	
<i>Marli Maria Knorst, Klaus Kienast, Stephanie Groß, Bernhard Fries, Joachim Müller-Quernheim, Rudolf Ferlinz</i>	

Time course of the recovery from	33
bronchoconstriction induced by inhaled methacholine in asthmatic and normal subjects	
Tempo de recuperação da bronco-provocação com metacolina em asmáticos	
<i>Mara Rúbia André-Alves, Shirley Tse, Patrícia McClean, Kenneth Chapman, Arthur Slutsky, Alain Lockhart, Noé Zamel</i>	

Postpartum blues syndrome in Brazilian women: an investigation of associated factors	42
Síndrome de depressão pós-parto em mulheres brasileiras: uma investigação de fatores associados	
<i>Luis Augusto Rohde, Ellis D'Arrigo Busnello, Ana Luiza Wolf, Andrea Zomer, Flavio Shansis, Silvia de Oliveira Martins, Silza Tramontina</i>	

Cervical anastomosis of the esophagus for esophageal carcinoma: an alternative approach	50
Anastomose cervical do esôfago para tratamento de carcinoma esofágico: um enfoque alternativo	
<i>Richard R. Gurski, Carlos C. Schirmer, José E. Toneto, André R. Rosa, Gustavo P. Toniazzo, Gustavo R. Fasolo, Cleber D. Kruel, Lorenzo Brentano</i>	

COMUNICAÇÃO

Avaliação de obstrução de grandes vias aéreas por bócio através da medição da curva fluxo-volume com pacientes em decúbito: resultados preliminares	56
Measuring flux-volume loops with patients in the lying position to assess upper airway obstruction by goiter: preliminary results	
<i>R.T. Sertório, Rosemary Petrik Pereira</i>	

ARTIGOS ESPECIAIS

Interpretação em espirometria	64
Some considerations on interpretation of spirometry	
<i>Sérgio Saldanha Menna Barreto</i>	
Pneumonias em pacientes imunodeprimidos: manifestações clínicas, agentes etiológicos mais frequentes	82
Pneumonia in immunodepressed patients: Clinical manifestations and most common etiologic agents	
<i>Vera Guirland Vieira</i>	
Hipertensão pulmonar primária: revisão concisa	88
Primary pulmonary hypertension: A concise review	
<i>Sérgio Saldanha Menna Barreto, Carlo Sasso Faccin, Paula Mallman da Silva, Alexandre Schaan de Quadros</i>	
Infecções pulmonares na Síndrome de Imunodeficiência Adquirida	95
Pulmonary infections associated with AIDS	
<i>Lucélia de Azevedo Henn, Sérgio Menna Barreto</i>	

RELATO DE CASO

Hemangioma cavernoso do mediastino	103
Mediastinal cavernous hemangioma	
<i>Silvia C. Macedo, Rodrigo T. Sertório, Jane Kulczynski,</i>	
<i>Antônio F. Pinotti, Rosemary Petrik Pereira</i>	

SESSÃO ANÁTOMO-CLÍNICA

Leptospirose	107
Leptospirosis	
<i>Alberto Augusto Rosa, Marcelle Resink Cerski, Josiane Crestani,</i>	
<i>Alessandro Finkelstejn, Rafael Varela-Gonzaga</i>	

NORMAS PARA PUBLICAÇÃO	119
------------------------------	-----

GUIDELINES FOR MANUSCRIPT SUBMISSION	125
--	-----

A *Revista HCPA* está aceitando artigos nas áreas de Diabetes e Hepatologia para o volume 18, de 1998. Autores interessados devem encaminhar seus trabalhos para o Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (ver *Normas para Publicação* no final deste número). Os prazos para submissão são os seguintes:

Volume 2, agosto de 1998

Diabetes. Editor Associado: Dr. Rogério Friedman

Artigos serão aceitos até o dia 30 de junho de 1998.

Volume 3, dezembro de 1998

Hepatologia. Editora Associada: Dr. Themis Reverbel da Silveira

Artigos serão aceitos até 30 de outubro de 1998.

Revista HCPA is accepting papers in the areas of Diabetes and Hepatology for Volume 18, 1998. Interested authors should send their articles to the Graduate and Research Group at Hospital de Clínicas de Porto Alegre (please see *Guideline for Manuscript Submission* at the end of this number). Deadlines are as follows:

Volume 2, August 1998

Diabetes. Associate Editor: Dr. Rogério Friedman

Papers will be accepted until May 31, 1998.

Volume 3, December 1998

Hepatology: Associate Editor: Dr. Themis Reverbel da Silveira

Papers will be accepted until October 30, 1998.

Inovação e participação

A *Revista HCPA* está sendo editada já em conformidade com o projeto editorial estabelecido ao longo de 1997. A inovação de contar com editores associados trouxe qualidade e interesse maior para diversas áreas, complementando e realçando os artigos originais que habitualmente são enviados para análise e publicação. Neste número, o Professor Sérgio Saldanha Menna Barreto organizou os assuntos de pneumologia de maneira interessante e qualificada; além destes, temos um artigo original sobre depressão pós-parto (Dr. Luis Augusto Rohde e colaboradores), outro artigo original sobre anastomose cervical do esôfago (Dr. Richard Gurski e colaboradores) e uma sessão anátomo-clínica sobre leptospirose (Dr. Alberto Augusto Rosa e colaboradores). Todos estes autores têm atendido o chamamento feito pela *Revista HCPA* trazendo trabalhos para divulgação. Além de enviar artigos para publicação em revistas internacionais, é nosso dever submeter o resultado dos trabalhos realizados na instituição à *Revista HCPA*.

Renovando nosso convite para que todos participem ativamente da elaboração da *Revista*, lembramos que, desde dezembro de 1997, estamos na Internet (www.hcpa.ufrgs.br/revista/index/htm), com orientação aos autores e resumos dos trabalhos. Estamos ainda divulgando nossa página em múltiplos centros de educação em saúde e, dessa forma, ampliando a abrangência dos trabalhos publicados na *Revista HCPA*. Participe enviando artigos, sugestões e visitando nosso site. A *Revista HCPA* e os leitores agradecem.

Innovation and participation

Revista HCPA is now being published along the lines of our new editorial project, developed in 1997. The novelty of having a different Associate Editor for each number has increased the quality of our publication and has generated a wider interest for several fields; this novelty has also enhanced and complemented the general contents of our journal.

In this number, Professor Sérgio Saldanha Menna Barreto has done an excellent job of coordinating the process of selection and publication of a series of articles in Pneumology. Besides these articles, our readers will find in this number an original article about postpartum blues syndrome among Brazilian women (Dr. Luis Augusto Rohde and colleagues), a case study about mediastinal cavernous hemangioma (Dr. Sílvia Macedo and colleagues) and a grand-round report about leptospirosis (Dr. Alberto Augusto Rosa and colleagues). All the authors whose reports are being published here are among those who have responded to the call made by *Revista HCPA*, and thus have submitted their work for publication. Besides submitting the results of our work for publication in international journals, it is our responsibility to divulge the research developed in Brazilian institutions in local journals, such as *Revista HCPA*.

We would like to renew our invitation for all to participate actively in future issues of *Revista HCPA*. We would also like to remind our readers that since December, 1997, the guidelines for manuscript submission, as well as the abstracts for each issue, are available at the Internet (www.hcpa.ufrgs.br/revista/index/htm). We are also engaged in increasing the visibility of the works published at *Revista HCPA* among other universities and health centers. Do send your contributions and suggestions, and please visit our electronic site. *Revista HCPA* and all its readers and collaborators thank you in advance.

Eduardo Pandolfi Passos
Editor

Produção técnica e científica do Serviço de Pneumologia

Agradeço em nome do Serviço de Pneumologia e em meu nome o convite do Professor Eduardo Passos, editor da *Revista HCPA*, para co-editar o presente número.

A produção técnica e científica de um serviço pode corresponder ou diferir da soma da produção de seus componentes. Os trabalhos desenvolvidos em linhas de pesquisa que derivem de projetos definidos dentro da política, dos objetivos e dos recursos do serviço têm poder multiplicador e transcendem os limites dos seus autores. Este é um estágio superior, já atingido por alguns serviços do HCPA, e é um caminho a ser palmilhado pelo Serviço de Pneumologia, pelo imperativo do meio, e para refletir os novos recursos postos a sua disposição. Os artigos desta edição da *Revista HCPA* representam outra forma de produção, a que deriva da ação de seus professores em projetos pessoais e na abordagem didática de temas que pela sua importância permanente, entre outros, justificam uma revisão de atualização.

Cinco são artigos originais. O primeiro representa a etapa retrospectiva de um estudo mais abrangente, a seguir prospectivo, sobre a profilaxia na tromboembolia venosa no HCPA, contando com a participação de bolsistas de iniciação científica sob minha orientação. Outros dois estudos foram realizados na Alemanha, durante período de doutoramento, pela Professora Marli Maria Knorst e colaboradores. Um quarto trabalho foi fruto de estágio da Professora Mara Rúbia André-Alves em Toronto, com o Professor Noé Zamel e outros colaboradores, apresentado na língua original. Como comunicação preliminar, uma pesquisa objetivando dissertação de mestrado em pneumologia, sob a orientação da Professora Rosemary Petrik Pereira.

Os artigos de revisão são em número de quatro: um posicionamento sobre interpretação em espirometria clínica, de minha responsabilidade; uma abordagem clínica de pacientes imunocomprometidos, pela

Professora Vera Vieira; a posição atual sobre infecções pulmonares na Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, pela Professora Lucélia Azevedo Henn, com minha colaboração; e ainda uma revisão concisa sobre a hipertensão pulmonar primária, por alunos de iniciação científica e mestrando de cardiologia, sob minha orientação.

Uma revista de divulgação técnica e científica deve ser, acima de tudo, útil — para o diálogo científico, para o estímulo à produção continuada, sem descuidar de ser uma fonte de informações práticas para a extensão de seus leitores. Espero que Serviço de Pneumologia tenha colaborado com a *Revista HCPA*. Obrigado.

Sérgio S. Menna Barreto
Chefe, Serviço de Pneumologia
Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Editor Associado

Perfil do uso de heparina para profilaxia da tromboembolia venosa no Hospital de Clínicas de Porto Alegre

**Sérgio Saldanha Menna Barreto¹, Paula Mallman da Silva²,
Carlo Sasso Faccin², Marcelo Basso Gazzana³**

OBJETIVO: Identificar o perfil de risco dos pacientes que receberam heparina para prevenção da tromboembolia venosa e os esquemas profiláticos utilizados.

MATERIAIS E MÉTODOS: Estudo transversal não-controlado, analisando 100 pacientes internados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre submetidos à heparina com propósitos profiláticos.

RESULTADOS: Todos os pacientes receberam heparina não-fracionada por via subcutânea. A maioria (65%) apresentava três ou mais fatores de risco para o desenvolvimento de tromboembolia venosa. Os cenários de risco mais frequentes foram: idade ≥ 40 anos, grande cirurgia, imobilidade prolongada e câncer. Noventa e três pacientes apresentavam risco moderado ou alto para tromboembolia venosa. Independente do nível de risco, o esquema de 12 horas foi o regime de escolha. Entretanto, o esquema com intervalos de 8 horas foi significativamente mais utilizado em pacientes de risco alto.

CONCLUSÃO: A heparina não-fracionada foi a droga de escolha para profilaxia da tromboembolia venosa, evidenciando-se uma associação significativa entre os esquemas de emprego de heparina e risco associado.

Unitermos: Embolia pulmonar; trombose venosa profunda; prevenção; fatores de risco.

Profile of heparin use for venous thromboembolism prophylaxis at Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

OBJECTIVE: To identify the risk profile of patients who received heparin for prevention of venous thromboembolism and the prophylactic schemes used.

MATERIALS AND METHODS: Cross-sectional study analyzing 100 patients admitted to Hospital de Clínicas de Porto Alegre and receiving heparin in order to prevent venous thromboembolism.

RESULTS: All patients received subcutaneous unfractionated heparin.

Revista HCPA 1998;18(1):9-14

¹ Serviço de Pneumologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre e Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Correspondência: Rua Dr. Barbosa Gonçalves 262, CEP 91330-320 - Porto Alegre, RS, Brasil. Telefone: +55-51-334-6323. Fax: +55-51-330-1585. Email: smenna@nuteccnet.com.br

² Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

³ Serviço de Medicina Interna, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Most patients (65%) presented three or more risk factors for development of venous thromboembolism. The most frequent risk scenarios were: age ≥ 40 years, major surgery, prolonged immobilization and cancer. Ninety-three patients were at moderated or high risk for venous thromboembolism. Independent of the risk level, the 12-hour scheme was the choice regimen. However, the 8-hour scheme was significantly more used in high risk patients.

CONCLUSION: Unfractionated heparin was the choice drug for venous thromboembolism prophylaxis; a significant association was shown between the heparin scheme and the associated risk.

Key-words: Pulmonary embolism; deep vein thrombosis; prevention; risk factors.

Introdução

A tromboembolia venosa (TEV) reúne duas condições interrelacionadas, a trombose venosa profunda (TVP) e a tromboembolia pulmonar (TEP), que são intercorrências freqüentes em pacientes hospitalizados, podendo também ocorrer em pacientes ambulatoriais (1-3). Estudos de necropsia demonstram que a TEP constitui-se em importante causa de morte intra-hospitalar (4-9). No Reino Unido, a TEP está presente em cerca de 10% dos óbitos em hospitais gerais, correspondendo a uma taxa de mortalidade de 0,9% (8). Em estudos norte-americanos, a TEP esteve presente em 9-21% das necropsias de óbitos hospitalares, como causa principal ou contributória, representando uma mortalidade superior a 100 mil pacientes por ano (3,6,7). Nestes estudos, a metade dos óbitos ocorreram em pacientes com prognósticos favoráveis. A incidência de TEP fatal em pacientes não-hospitalizados é significativamente menor, estimando-se uma incidência de 3 casos de TEP fatal por um milhão de indivíduos por ano (2).

Aproximadamente um terço das mortes por TEP ocorrem na primeira hora do evento, sendo que o diagnóstico não é suscitado em cerca de 60% dos casos, dado a inespecificidade de suas manifestações clínicas (1,2,10). Nos que sobrevivem ao episódio inicial, a mortalidade tem sido estimada em 30% dos casos sem

diagnóstico e tratamento, sendo a mesma reduzida a 8% quando se chegou ao diagnóstico e foi instituído tratamento (1). A realização de exames de triagem em pacientes de risco e assintomáticos, proposta por alguns autores, não constitui-se em uma abordagem apropriada, em razão de seu alto custo, difícil realização e baixa acurácia diagnóstica (11-13). Sendo assim, a profilaxia da TEV em pacientes de risco parece ser a melhor estratégia disponível atualmente para redução da morbi-mortalidade associada a esta doença (14-19).

A heparina tem sido usada como profilático do desenvolvimento de TVP há 25 anos. Esquemas de mini-doses fixas, doses ajustadas de sub-coagulação ou doses plenas, são empregados conforme os níveis e situações de risco (14-16). Recentemente foram introduzidas as heparinas de baixo peso molecular, de crescente aceitação (14-16). Não obstante a efetividade de outras medidas preventivas, entre elas os dispositivos de compressão pneumática intermitente externa, a heparina continua sendo o nosso principal recurso profilático.

Este trabalho, inserido em um projeto de avaliação de dados epidemiológicos relacionados à prevenção, diagnóstico e manejo da TEV no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), visa a identificar o perfil de risco dos pacientes que receberam heparina para prevenção da TEV e os esquemas profiláticos utilizados.

Materiais e Métodos

Estudo transversal não-controlado, retrospectivo, avaliando 100 pacientes submetidos à heparina com fins profiláticos, internados em enfermarias clínicas e cirúrgicas de adultos do HCPA, durante o primeiro semestre de 1997.

Os casos incluídos no estudo foram identificados através da dispensação do Serviço de Farmácia e selecionados aleatoriamente, através do sorteio das listagens de pacientes internados nas diversas enfermarias do hospital, em dias não-consecutivos.

Um protocolo padronizado, com critérios estabelecidos em consensos internacionais (14-19), foi utilizado para identificação e registro dos fatores de risco para TEV, junto aos prontuários médicos dos pacientes. Foram considerados como fatores de risco: idade superior a 40 anos, imobilidade no leito (≥ 5 dias), varizes de membros inferiores, obesidade, história prévia de TEV, tabagismo, gestação, parto, puerpério, estrogoterapia, trombofilia, paralisia de membros inferiores, traumatismos, grande cirurgia (duração superior a 30 minutos), câncer e grandes doenças clínicas (insuficiência cardíaca congestiva, acidente vascular cerebral, infarto agudo do miocárdio, estase venosa, aneurismas, arteriopatas, sepse, doença inflamatória crônica e síndrome nefrótica).

Foram avaliados os esquemas de uso de heparina e a estratificação de risco para TEV, seguindo-se parâmetros estabelecidos em consensos internacionais (14-16). Assim, foram considerados como de risco baixo os pacientes submetidos à pequena cirurgia e sem outros fatores de risco ou à grande cirurgia e com idade inferior a 40 anos. Risco moderado foi considerado na ocorrência de grande cirurgia em indivíduos com idade superior a 40 anos ou grande doença clínica, trauma ou queimadura, pacientes submetidos à pequena cirurgia por trauma e com história prévia de TEV ou estados de trombofilia. Alto risco consistiu em grande cirurgia eletiva por fraturas de pélvis, fêmur ou joelho, cirurgias pélvica ou abdominal para câncer, grande cirurgia por trauma em pacientes com história prévia de TEV ou trombofilia, paralisia ou amputação maior de membros inferiores.

Os aspectos éticos do estudo referiram-se fundamentalmente às questões de sigilo,

confidencialidade e anonimato, tendo sido o mesmo submetido previamente a avaliação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do HCPA. Os resultados foram analisados de forma descritiva, sendo utilizado o teste do qui-quadrado (χ^2) para comparação do esquema de uso de heparina não-fracionada entre os diferentes grupos de risco.

Resultados

Durante o primeiro semestre de 1997, foram avaliados 100 pacientes internados nas enfermarias clínicas e cirúrgicas do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, recebendo heparina com fins profiláticos, de acordo com critérios de seus médicos assistentes. Entre os casos estudados, 55 estavam em enfermarias cirúrgicas e 45 em clínicas. A distribuição por sexo mostrou-se homogênea e a média de idade da população foi de $55,4 \pm 18,2$ anos (Tabela 1).

Tabela 1. Características demográficas da população

Idade (anos)	55,4 $\pm$ 18,2 ^a
Sexo	
masculino	50
feminino	50
Raça	
caucasianos	93
negros	07
Enfermaria	
clínica	45
cirúrgica	55

^aMédia $\pm$ desvio padrão

Nesta amostra, observou-se que a maior parte dos pacientes (65%) recebendo profilaxia para TEV apresentavam 3 ou mais fatores de risco que justificassem seu uso (Figura 1). Conforme demonstrado na Tabela 2, os cenários de risco - não mutuamente excludentes - mais freqüentemente encontrados foram: grande doença clínica (83), idade avançada (78), pré e pós-operatório de grande cirurgia e/ou trauma (62), imobilidade prolongada no leito (33) e obesidade (13).

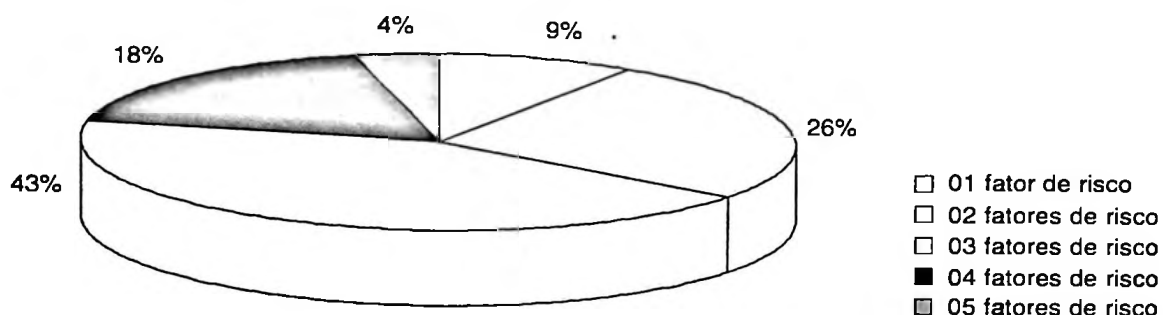


Figura 1. Frequência de fatores de risco por paciente. A maioria dos pacientes apresentou três ou mais fatores de risco para o desenvolvimento de tromboembolia venosa.

Tabela 2. Frequência de fatores de risco para tromboembolia venosa

Fatores de Risco	n
Idade $\geq$ 40 anos	78
Grande cirurgia / trauma	62
Imobilidade no leito (> 5 dias)	33
Câncer	32
Infecção / sepse	28
Obesidade	13
Insuficiência cardíaca congestiva	08
Acidente vascular cerebral	07
Varizes de membros inferiores	05
Aneurismas	03
Infarto agudo do miocárdio	02
Doença inflamatória crônica	02
Estrogenoterapia	02
Síndrome nefrótica	01

A estratificação de risco e o regime profilático administrado encontram-se na Tabela 3. Sete pacientes apresentavam-se com risco baixo, 60 com risco moderado e 33 com risco alto para o desenvolvimento de TEV. Independente do nível de risco, o uso de heparina (5.000 UI), a cada 12 horas, foi o regime de escolha para prevenção da TEV. No entanto, entre os pacientes de risco alto o uso de heparina (5.000 UI) a cada 8 horas foi significativamente mais freqüente ($P < 0,01$).

Tabela 3. Regime de profilaxia utilizado de acordo com a estratificação de risco^a

Risco	n	8/8 h ^b	12/12 h ^b	24/24 h ^b
Baixo	07	01	06	-
Moderado	60	03	55	02
Alto	33	11	22	-
Total	100	15	83	03

^a $P = 0,006$ (chi-quadrado); h = hora.

^bIntervalo de administração das doses de heparina.

Discussão

A efetividade e a custo-efetividade do estabelecimento de medidas profiláticas para TEV em pacientes de risco foi demonstrada em estudos de meta-análise (17-20) e reafirmada em consensos internacionais (14-16). A recomendação atual exige que fatores de risco para TEV sejam pesquisados em todos os pacientes hospitalizados, sendo que as medidas profiláticas devem ser instituídas de acordo com a estratificação de risco e mantidas até a alta hospitalar.

Assim, a mobilização precoce está indicada nos pacientes apresentando baixo risco para desenvolvimento de TEV. Nos casos de moderado ou alto risco, além da mobilização precoce, medidas farmacológicas devem ser implementadas. Em virtude do alto custo da heparina de baixo peso molecular, a heparina não-fracionada, em esquemas de 5.000 UI, via subcutânea, a cada 12 ou 8 horas, constitui-se na primeira escolha em nosso meio. O uso de heparina dose-

ajustada ou a heparinização plena também podem ser consideradas em pacientes de alto risco. Medidas físicas, como elevação dos membros inferiores, meias elásticas de compressão graduada, compressão pneumática intermitente, fisioterapia e filtro de veia cava inferior, podem oferecer uma maior proteção em casos especiais ou naqueles em que o uso de heparina esteja contra-indicado (14-16,21).

Neste estudo, avaliou-se especificamente a indicação de heparina para profilaxia da TEV no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Em todos os casos avaliados, pelo menos um fator de risco para o desenvolvimento de TEV foi encontrado. No entanto, considerando a estratificação de risco, observa-se que em sete pacientes não havia indicação formal para utilização de profilaxia farmacológica. Entre os pacientes de risco moderado e alto, o esquema com intervalos de 12 horas foi predominante, embora o uso em intervalos de 8 horas tenha sido significativamente mais utilizado entre os pacientes de maior risco. Esquemas de 24 horas, utilizados em dois pacientes, não são preconizados para prevenção da TEV.

Salientamos que os fatores de risco e o nível de risco apresentados são referentes apenas aos casos indicados para profilaxia com heparina e não podem ser extrapolados para população de pacientes hospitalares. Possivelmente alguns fatores de risco (principalmente obesidade, imobilidade no leito, história prévia de TEV e uso de estrógenos) tenham sido subestimados em razão da análise retrospectiva dos dados de prontuários médicos. No entanto, a presença de entrevistadores nas enfermarias do hospital e a conseqüente divulgação da existência do estudo poderiam influenciar na decisão do uso de heparina entre os médicos assistentes.

Em resumo, no presente estudo o uso de heparina em doses profiláticas esteve sempre associado à presença de pelo menos um fator de risco para TEV. A heparina não-fracionada em doses fixas constitui-se em primeira escolha para profilaxia da TEV, evidenciando-se uma associação significativa entre o maior nível de risco e o menor intervalo entre as doses de heparina. Entretanto, esquemas de heparina não-fracionada em doses de 5.000 unidades, em intervalos de 12 horas, foram os mais utilizados, independente do nível de risco associado.

Agradecimentos. Agradecemos a Márcia Elisa Carraro do Nascimento do Serviço de Farmácia e Renato Vaccaro do Grupo de Sistemas (GSIS) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre pela sua colaboração na realização deste trabalho. Agradecemos também o apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS) e da Pró-Reitoria de Pesquisa da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (PROPESQ).

Referências

1. Dalen JE, Alpert JS. Natural history of pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis* 1975;17:259-70.
2. Alpert JS, Dalen JE. Epidemiology and natural history of venous thromboembolism. *Prog Cardiovasc Dis* 1994;36:417-22.
3. Anderson Jr. FA, Wheeler HB, Goldberg RJ, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med* 1991;151:933-8.
4. Morrell MT, Dunil MS. The postmortem incidence of pulmonary embolism in a hospital population. *Br J Surg* 1968;55:347.
5. Karwinski B, Svendsen E. Comparison of clinical and postmortem diagnosis of pulmonary embolism. *J Clin Pathol* 1989;42:135-9.
6. Dismuk SE, Wagner EH. Pulmonary embolism as a cause of death: the changing mortality in hospitalized patients. *JAMA* 1986;255:2039-42.
7. Rubinstein I, Murray D, Hoffstein V. Fatal pulmonary emboli in hospitalized patients: an autopsy study. *Arch Intern Med* 1988;148:1425-6.
8. Sandler DA, Martin JF. Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: are detecting enough deep vein thrombosis? *J R Soc Med* 1989; 82:203-5.
9. Menna Barreto S, Cerski MR, Gazzana MB, Stefani SD, Rossi R. Tromboembolia pulmonar em necrópsias no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, 1985-1995. *J Pneumol* 1997;23:131-6.
10. PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism: results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990; 263:2753-9.
11. Agnelli G, Cosmi B, Ranucci V, et al. Impedance plethysmography in the diagnosis of deep vein thrombosis in hip surgery. *Arch Intern Med* 1991;151:2167-71.
12. Wells PS, Lensing AWA, Davidson BL, et al. Accuracy of ultrasound for the diagnosis of deep venous thrombosis in asymptomatic patients after orthopedic surgery. *Ann Intern Med* 1995;122:47-53.

13. Davidson BL, Elliott CG, Lensing AWA, et al. Low accuracy of color doppler ultrasound in the detection of proximal leg vein thrombosis in asymptomatic high-risk patients. *Ann Intern Med* 1992;117:735-8.
14. Clagett GP, Anderson Jr. FA, Heit J, Levine MN, Wheeler HB. Prevention of venous thromboembolism. Fourth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy. *Chest* 1995;108(suppl.):312S-34S.
15. Thromboembolic Risk Factors (THRIFT) Consensus Group. Risk and prophylaxis for venous thromboembolism in hospital patients. *BMJ* 1992;305:567-74.
16. Hirsh J, Hoak J. Management of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a statement for healthcare professionals. *Circulation* 1996;93:2212-45.
17. Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S, Peto R. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. *N Engl J Med* 1988;318:1162-73.
18. Clagett GP, Reisch JS. Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients. *Ann Surg* 1988;208:227-40.
19. Salzman E, Davies CG. Prophylaxis of venous thromboembolism. Analysis of cost effectiveness. *Ann Surg* 1980;191:207-18.
20. Oster G, Tuden RL, Colditz GA. A cost-effectiveness analysis of prophylaxis against deep vein thrombosis in major orthopedic surgery. *JAMA* 1987;257:203-8.
21. Wells PS, Lensing AWA, Hirsh J. Graduated compression stockings in the prevention of postoperative venous thromboembolism: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 1994;154:67-72.

Efeito do dióxido de enxofre na produção de citocinas por macrófagos alveolares humanos in vitro¹

**Marli Maria Knorst², Klaus Kienast³, Joachim Müller-Quernheim⁴,
Rudolf Ferlinz⁵**

OBJETIVO: Fator de necrose tumoral- μ (TNF- μ), interleucina-1 β (IL-1 β), interleucina-6 (IL-6) e fator de crescimento transformador- β (TGF- β) são citocinas sintetizadas por macrófagos alveolares. Nós investigamos o efeito do dióxido de enxofre (SO₂) um importante poluente atmosférico, sobre a produção destas citocinas por macrófagos alveolares. O objetivo do presente estudo in vitro é, portanto, investigar os efeitos do SO₂ na liberação de TNF- μ , IL-1 β , IL-6 e TGF- β por MAs.

MATERIAIS E MÉTODOS: As células foram colocadas sobre uma membrana de policarbonato e expostas a 0,0, 1,0, 2,5 e 5,0 ppm de SO₂ a 37°C e 100% de umidade por 30 minutos. Após a exposição as células foram incubadas por 24 horas para permitir a liberação de citocinas. Os efeitos citotóxicos do SO₂ foram analisados pela exclusão com tripano azul. As citocinas foram medidas com ensaios imunoenzimático (TNF- μ , IL-1 β and IL-6) ou usando ensaio biológico específico (TGF- β). A toxicidade do SO₂ para os macrófagos alveolares variou de 3,1% a 9,5%. A exposição ao SO₂ durante 30 minutos induziu uma diminuição significativa na liberação de TNF- μ , tanto espontânea como estimulada por lipopolissacarídeo (LPS) ($P < 0,001$) e na liberação de IL-1 β estimulada por LPS ($P < 0,05$).

RESULTADOS E CONCLUSÃO: A liberação de IL-6 e de TGF- β não foi significativamente alterada pela exposição ao SO₂. Nossos resultados demonstram uma alteração funcional dos macrófagos alveolares após exposição com SO₂ em relação à liberação de TNF- μ e IL-1 β . Nem a liberação espontânea nem a estimulada de IL-6 e TGF- β são influenciadas pela exposição ao SO₂.

Unitermos: macrófagos alveolares; dióxido de enxofre; citocinas.

Revista HCPA 1998;18(1):15-23

¹ Este trabalho foi realizado no Serviço de Pneumologia, III Departamento de Medicina Interna, Johannes Gutenberg-Universitaet, Mainz, Alemanha, e foi originalmente publicado em Arch Environ Health 1996;51(2):150-6.

² Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Correspondência: Serviço de Pneumologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos 2350, 2º Andar, Sala 2050, CEP 90035-030 - Porto Alegre, RS, Brasil. E-mail: Knorst@cpovo.net

³ Universitaetsklinik Mainz, Alemanha.

⁴ Forschungsinstitut Borstel, Alemanha.

⁵ Serviço de Pneumologia da Universitaetsklinik Mainz, Alemanha.

Effect of sulfur dioxide on cytokine production of human alveolar macrophages in vitro.

OBJECTIVE: Tumor necrosis factor- μ (TNF- μ), interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6) and transforming growth factor β (TGF- β) are cytokines synthesized by alveolar macrophages. We investigated the effect of sulfur dioxide (SO₂), a major air pollutant, on the production of these cytokines by alveolar macrophages.

MATERIALS AND METHODS: The cells were layered on a polycarbonate membrane and exposed to 0.0, 1.0, 2.5 and 5.0 ppm SO₂ at 37°C and 100% air humidity for 30 minutes. After exposure the cells were incubated for 24 hours to allow cytokine release. Cytotoxic effects of SO₂ were evaluated by trypan blue exclusion. Cytokines were measured with enzyme-linked immunosorbent assays (TNF- μ , IL-1 β and IL-6) or using a specific bioassay (TGF- β). The toxicity of SO₂ for alveolar macrophages ranged from 3.1% to 9.5%. Thirty-minute exposure to SO₂ induced a significant decrease in spontaneous and LPS-stimulated TNF- μ ($P < 0.001$) and LPS-stimulated IL-1 β release ($P < 0.05$).

RESULTS AND CONCLUSION:: The release of IL-6 and TGF- β was not significantly affected by SO₂-exposure. Our results demonstrate a functional impairment of alveolar macrophages after SO₂-exposure with regard to the release of TNF- μ and IL-1 β . Neither the spontaneous nor the stimulated release of IL-6 and TGF- β are influenced by SO₂-exposure.

Key-words: Alveolar macrophages; sulfur dioxide; cytokine.

Introdução

Nos últimos anos os poluentes atmosféricos tornaram-se um tema importante tanto para toxicologistas ambientais como para pneumologistas. De particular interesse são os efeitos tóxicos do dióxido de enxofre (SO₂), um dos principais componentes da poluição urbana e um poluente industrial comum gerado a partir da queima de combustíveis contendo enxofre.

Estudos epidemiológicos mostraram uma associação significativa entre níveis elevados de poluição atmosférica e aumento da morbidade por doenças respiratórias (1-3). Estudos realizados previamente sobre os efeitos tóxicos da exposição ao SO₂ em humanos avaliaram principalmente os efeitos sobre os testes de função pulmonar e, particularmente, a indução de obstrução e de hiper-reatividade brônquica. Broncoconstrição induzida por SO₂ foi observada em asmáticos (4,5). Os

mecanismos envolvidos nos efeitos deletérios do SO₂ sobre o aparelho respiratório foram apenas parcialmente elucidados. Alterações no transporte mucociliar (6,7) e lesões da superfície epitelial do trato respiratório (8) após exposição ao SO₂ foram demonstradas tanto in vitro como in vivo. Adicionalmente, o SO₂ induz aumento significativo da permeabilidade mucosa (9), o aparecimento de cílios compostos (10), edema, necrose e descamação do epitélio respiratório (11).

Os macrófagos alveolares (MAs) são as células do espaço alveolar que mais freqüentemente são expostas a gases tóxicos. Os MAs são células fagocíticas e secretórias importantes que participam em vários processos imunológicos e inflamatórios complexos (12). Os produtos secretados pelos MAs, por exemplo produtos intermediários do oxigênio liberados após exposição ao SO₂ (13), podem exercer efeitos deletérios sobre o trato respiratório inferior.

O fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e a interleucina-1 β (IL-1 β) são citocinas pró-inflamatórias que são sintetizadas em resposta a diferentes estímulos por diversas células, entre estas os Mas (14). O fator de crescimento transformador- β (TGF- β) e a interleucina-6 (IL-6) apresentam características pró- e antiinflamatórias em diferentes condições in vivo e in vitro (15,16). Adicionalmente, o TGF- β - uma proteína envolvida no controle da proliferação de células imunes e mesenquimais - regula a produção da matriz extracelular (17, 18). As ações das diferentes citocinas são modificadas pelo estado das células alvo e pelas concentrações de citocinas com ações sinérgicas ou antagônicas no microambiente do trato respiratório inferior. Estes mecanismos podem ser desencadeados por poluentes ambientais. O objetivo do presente estudo in vitro é, portanto, investigar os efeitos do SO₂ na liberação de TNF- α , IL-1 β , IL-6 e TGF- β por MAs.

Materiais e Métodos

Macrófagos alveolares

MAs foram obtidos através de lavado broncoalveolar (LBA) de 8 pacientes (5 homens, 3 mulheres; idade 56 $\pm$ 5 anos [média $\pm$ erro padrão] com carcinoma brônquico, que se submeteram à broncoscopia flexível com propósitos diagnósticos. Três pacientes eram não tabagistas e 5 eram ex-tabagistas que haviam parado de fumar no mínimo um ano antes da broncoscopia. Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento pós-informação antes de serem incluídos no estudo. Nenhum dos pacientes recebia terapia, nenhum apresentava sintomas ou evidências laboratoriais de infecção por ocasião da broncoscopia. O LBA foi realizado em segmentos livres de tumor do lobo médio ou da línula, de acordo com procedimento padronizado publicado anteriormente (19). Um total de 300 ml de solução salina estéril a 0,9% era instilado através de seringa em alíquotas de 20 ml e aspirado imediatamente através de sucção manual suave. A percentagem média de salina recuperada foi de 63 $\pm$ 4% (média $\pm$ erro padrão).

Preparação das células

O material obtido através de LBA foi filtrado através de 4 camadas de gaze estéril em tubos plásticos de 50 ml e centrifugado a 1.500 rpm por 10 minutos. As células foram lavadas três vezes com RPMI 1640 (20) (Seromed, Berlim, Alemanha) e ressuspensas em meio de cultura. O número total de células foi quantificado e a viabilidade celular avaliada através da técnica de exclusão com tripano azul. Para o exame citológico diferencial foram avaliadas microscopicamente 300 células coradas com Hemacolor (Diagnostica Merck, Darmstadt, Alemanha). Espécimes com viabilidade menor que 95% (uma exclusão) ou contendo uma percentagem menor que 90% de MAs (sem exclusões) foram excluídos do estudo.

Exposição com dióxido de enxofre

Para a exposição gasosa foi utilizado um sistema in vitro empregando uma técnica de cultura de células em fase gasosa, baseada no método originalmente descrito por Voisin e colaboradores (21). MAs (2,0 x 10⁶ células em 200 μ l RPMI 1640) foram colocados sobre membranas de polycarbonato Transwell com 24-mm de diâmetro e poros de 3- μ m (Costar, Cambridge, MA, EUA). O meio de cultura no qual encontravam-se as células atravessava a membrana de polycarbonato por gravidade atingindo o compartimento inferior da câmara de cultura, o qual era preenchido até um nível de 1,6 ml com RPMI 1640. Esta quantidade de meio de cultura era suficiente para manter a hidratação das células sem contudo refluir para o compartimento superior durante a exposição gasosa. Os MAs estavam essencialmente descobertos numa interface de líquido/ar para permitir uma interação efetiva com o SO₂. As placas de cultura com as células eram colocadas na câmara de exposição (Figura 1). Esta câmara era suprida com ar sintético contendo CO₂ a 5% por fluxo contínuo (Linde, Düsseldorf, Alemanha). Água aquecida circulava na parte inferior da câmara de exposição, mantendo uma atmosfera umidificada (100%) e aquecida a 37°C no interior da câmara. Um válvula especial (Linde) permitia acrescentar 1,0, 2,5 e 5,0 ppm de SO₂ (Linde) na câmara de exposição. Foi utilizado um tempo

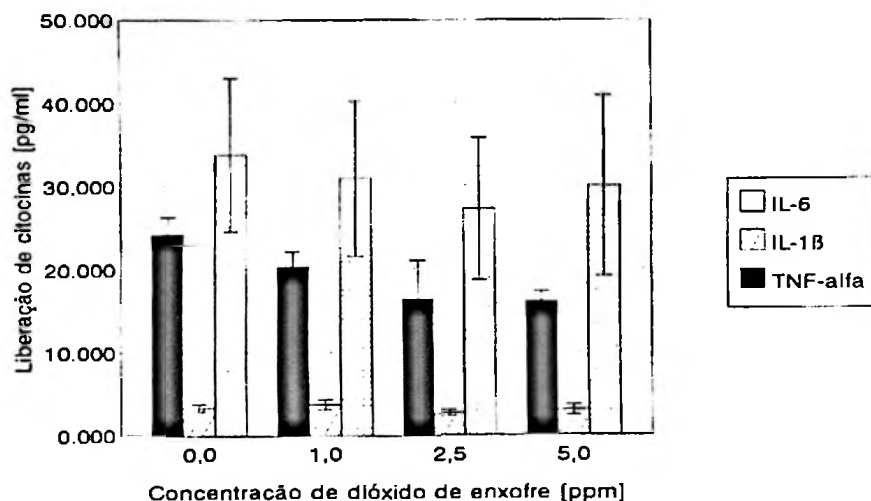


Figura 1. Para a exposição dos macrófagos alveolares foi utilizada uma câmara de exposição especialmente construída, na qual ar sintético com CO₂ a 5% é fornecido através de fluxo contínuo. Dióxido de enxofre é acrescentado nas concentrações desejadas com o uso de uma válvula especial antes da mistura alcançar a câmara de exposição.

de exposição de 30 minutos. Células dos mesmos indivíduos foram utilizadas para experimentos controle, em condições idênticas sem SO₂, usando somente ar sintético com CO₂ a 5%. A concentração de SO₂ na câmara de exposição foi analisada através de um detector de gas Dräger (Tubos 6728491, Firma Dräger, Lübeck, Alemanha). O pH do meio de cultura medido após exposição com ar sintético contendo CO₂ a 5% e até 5,0 ppm de SO₂ por 30 minutos permaneceu constante em 7,5. Efeitos citotóxicos do SO₂ foram avaliados através da exclusão com tripano azul imediatamente após a exposição ao SO₂.

Cultura de Células

Após exposição ao SO₂ o meio de cultura RPMI 1640 foi substituído por RPMI 1640 suplementado com soro humano AB a 2% inativado pelo calor (Instituto de Transfusão do Hospital Universitário de Mainz, Alemanha), 2 mM L-glutamina, 1% HEPES, 100 mM piruvato de sódio, 100 UI/ml de penicilina and 100 µg/ml de estreptomicina (todos adquiridos de Seromed, Berlim, Alemanha). A placa contendo as células numa concentração de 10⁶ células/ml foi

incubada por 24 horas a 37°C em atmosfera umidificada contendo SO₂ a 5%. Para avaliar a liberação espontânea de citocinas induzidas pelo SO₂ as células foram cultivadas na ausência de qualquer estímulo. Para analisar as alterações nos níveis de citocinas após estímulo foi acrescentado endotoxina de *Salmonella abortus* (LPS; 1 µg/ml; Sigma Chemical Co, Munique, Alemanha). A escolha das concentrações de endotoxina foi baseada em resultados obtidos em um estudo piloto comparando a liberação de TNF-α, IL-1β, IL-6 e TGF-β por MAs na ausência de estimulação e após estimulação com 0,01 µg/ml, 0,1 µg/ml e 1 µg/ml de LPS. A concentração de LPS de 1 µg/ml resultou na máxima estimulação e liberação de TNF-α, IL-6 and IL-1β pelos MAs, sem sinais de toxicidade mediada pelo LPS (dados não mostrados). O tempo de incubação foi selecionado com base em trabalhos de outros autores, que demonstraram que numa cultura de 24 horas é possível detectar quase que toda a quantidade de TNF-α, IL-6 e IL-1β liberada por monócitos após estimulação com LPS (22,23). No final do período de incubação a membrana com as células foi removida, a viabilidade celular analisada e o meio de cultura estocado a -70°C até proceder a dosagem das citocinas.

Dosagem de citocinas

TNF- α . TNF- α foi medido através de ELISA no fluído obtido de culturas de MAs não estimuladas e estimuladas com LPS. Placas Microtest III para 96 testes (Falcon 3911, Becton Dickinson Labware, Oxnard, CA, EUA) foram recobertas com anticorpo monoclonal recombinante humano para TNF- α (Clone 195, fornecido pelo Dr. E. Schlick, Knoll AG, Ludwigshafen, Alemanha) numa concentração de 5 μ g/ml em PBS (pH 7,4) e incubadas durante a noite a 4°C. No dia seguinte as amostras e os padrões foram pipetados na placa após terem sido bloqueadas com 250 μ l/teste de albumina sérica bovina a 1% (BSA) em PBS por 30 minutos em temperatura ambiente. Sete padrões foram usados com concentrações variando de 50 a 3.200 pg/ml. As placas foram lavadas três vezes com PBS contendo Tween 20 a 0,05% após incubação por duas horas. Antisero purificado de coelho contra rhTNF- α (fornecido por Dr. D. Männel, Instituto de Patologia, Universidade de Regensburg, Regensburg, Alemanha) numa diluição de 1 : 6.000 em 0,1% BSA/PBS foi acrescentado por 2 horas. Após lavagem para remover reagente não ligado, foi aplicado o complexo estreptavidina-peroxidase (Boehringer, Mannheim, Alemanha) numa diluição de 1 : 8.000 em 0,1% BSA/PBS por 30 minutos. As placas foram lavadas novamente e uma solução com substrato [10 mg 1,2-ortho-phenylenediamina (T Cell Sciences, Cambridge, MA, EUA) em 10 ml de tampão acetato-citrato (0,1 M, pH 4,9) mais 20 μ l 3% H₂O₂] foi acrescentada. Após 30 minutos a reação foi bloqueada com 2N H₂SO₄. A absorbância foi detectada num espectrofotômetro para leitura de placas de ELISA utilizando um filtro com 492 nm (Microplate reader model 2550, Bio-Rad, Munique, Alemanha).

IL-1 β e IL-6. As concentrações de IL-1 β e IL-6 liberadas por MAs espontaneamente ou após estimulação com LPS em meio de cultura livre de células foram determinadas por testes ELISA adquiridos comercialmente (Quantikine IL-1 β e IL-6; Hermann Biermann GmbH Diagnostica, Bad Nauheim, Alemanha).

TGF- β . Células da linhagem epitelial pulmonar CCL-64 (mink lung epithelial cells; American Type Culture Collection, Rockville, MD, EUA) foram usadas no teste inibidor de TGF- β . As células foram separadas com tripsina, lavadas e ajustadas a uma concentração de 1 X 10⁶ células/ml em meio de cultura RPMI 1640 mais 1% FCS. As células foram semeadas a 1 x 10⁵ células/teste numa placa para 96 testes e incubadas a 4°C durante a noite. No dia seguinte, foram preparados padrões de TGF- β (Genzyme, Cambridge, MA, EUA) com concentrações variando entre 0 pg/ml e 1.600 pg/ml. As amostras foram diluídas a 1:2 em meio de cultura, acidificadas (pH 2) para ativação do TGF- β e subsequente neutralizadas. O meio de cultura foi aspirado e os padrões e as amostras foram acrescentados à placa em duplicata, sendo a mesma incubada por 48 horas a 37°C. Nas últimas 24 horas da incubação, alíquotas de 20 μ l da solução deoxycitidina/BrdU (12,5 μ M) foram acrescentadas a cada teste. A placa foi lavada duas vezes com PBS/Tween 20, fixada com etanol a 70% e 4°C e incubada durante a noite à temperatura ambiente. No dia seguinte o líquido foi removido da placa, a mesma foi lavada três vezes e as seguintes substâncias foram pipetadas sucessivamente em cada prova: 100 μ l 1,5 N HCl por 15 minutos, 25 μ l anticorpo monoclonal anti-BrdU (Partec, Münster, Alemanha) numa diluição 1 : 1.000 por 60 minutos, anticorpo de coelho contra TGF- β conjugado à peroxidase (Dakopatts, Glostrup, Dinamarca) e diluído a 1 : 1.000 por 60 minutos. As células foram lavadas novamente e 100 μ l de solução de substrato [10 mg 1,2-ortho-phenylenediamina em 10 ml de tampão acetato-citrato (0,1 M, pH 4,9) mais 20 μ l H₂O₂ a 3%] foi acrescentada em cada prova. A reação foi bloqueada após 15 minutos com 50 μ l 2N H₂SO₄ por teste e a densidade ótica determinada a 450 nm usando o espectro-fotômetro para leitura de placas de ELISA.

Análise Estatística

Diferenças na liberação de citocinas seguindo a exposição ao SO₂ foram comparadas entre os quatro grupos usando o teste de

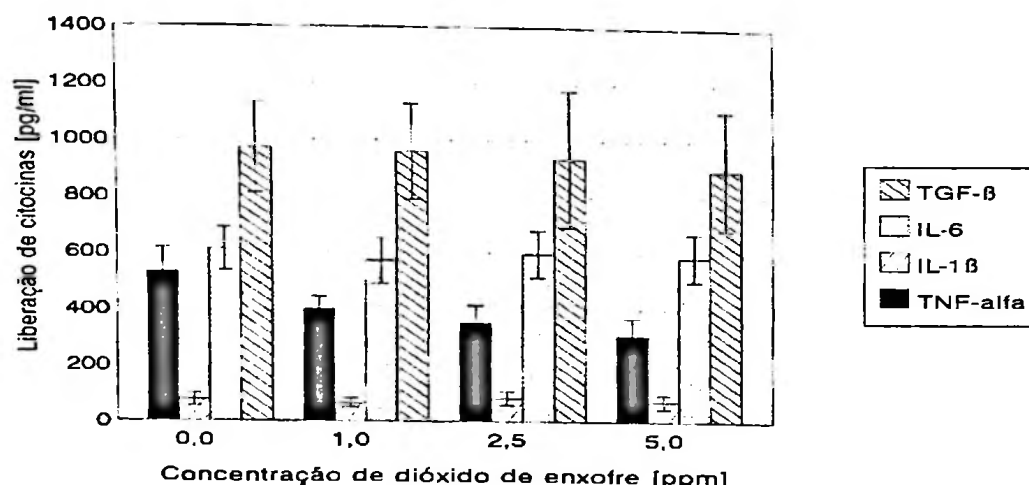


Figura 2. Liberação espontânea de TNF- α , IL-1 β , IL-6 e TGF- β por macrófagos alveolares humanos após exposição ao dióxido de enxofre em concentrações variando entre 0,0 ppm e 5,0 ppm durante 30 minutos ($n = 7$).

Friedman. Diferenças observadas em cada grupo foram analisadas e comparadas com os outros grupos através do teste Wilcoxon. A associação entre liberação das citocinas e concentrações de SO₂ foi estudada através de teste de correlação. $P < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. Os dados são mostrados como média $\pm$ erro padrão (EP).

Resultados

Foram obtidas $16 \pm 4 \times 10^6$ células por paciente sendo que $94 \pm 1\%$ eram MAs. A toxicidade do SO₂ medida imediatamente após a exposição variou de 3,1 % (1 ppm) a 9,5% (5 ppm) ($P > 0,05$). Dois por cento dos macrófagos expostos ao ar sintético mais CO₂ a 5% mostravam sinais de perda de viabilidade. Não foi observada perda adicional de viabilidade após cultura de células por 24 horas tanto após exposição ao ar como ao SO₂.

Observamos uma redução significativa e dose-dependente nas concentrações de TNF- α após exposição ao SO₂ ($P < 0,001$). A redução máxima na liberação média espontânea de TNF- α (isto é, 42%) foi obtida após exposição a 5 ppm de SO₂ (Figura 2; ar mais CO₂ a 5%, 530 ± 86 pg/ml; 5,0 ppm de SO₂, 306 ± 66 pg/ml; $p < 0,01$). Um padrão idêntico na produção de TNF- α foi observado após estimulação com LPS

(Figura 3; $P < 0,001$). A exposição a 2,5 ppm de SO₂ resultou numa diminuição de 32% nos níveis médios de TNF- α após estimulação (ar, 24.180 ± 2.096 pg/ml; 2,5 ppm de SO₂, 16.376 ± 4.562 pg/ml; $P < 0,01$). A exposição a 5,0 ppm de SO₂ não causou diminuição adicional na liberação de TNF- α ($P > 0,05$).

Não houve diferenças significativas entre os quatro grupos de exposição nos níveis de IL-1 β liberados espontaneamente por MAs (Figura 2; ar, 76 ± 22 pg/ml; 5,0 ppm de SO₂, 71 ± 25 pg/ml; $p > 0,05$). Um padrão diferente foi observado na produção de IL-1 β por MAs após estimulação com LPS. Embora a liberação espontânea de IL-1 β permaneceu constante, a exposição dos MAs estimulados com LPS ao SO₂ resultou em leve aumento após 1,0 ppm ($p > 0,05$) e em significativa diminuição nos níveis de IL-1 β após 2,5 ppm (Figura 3; ar, 3.364 ± 446 pg/ml; 2,5 ppm de SO₂, 2.657 ± 372 pg/ml; $p < 0,05$). A exposição das células a 5,0 ppm de SO₂ não resultou em diferenças em comparação com o grupo controle ($p > 0,05$).

A exposição de MAs ao SO₂ resultou numa redução leve e não significativa da liberação espontânea de IL-6 (Figura 2; ar, 611 ± 76 pg/ml; 5,0 ppm de SO₂, 585 ± 85 ; $p > 0,05$) e da liberação de IL-6 após estimulação com LPS (Figura 3; ar, 33.752 ± 9.242 pg/ml; 5,0 ppm de SO₂, 29.990 ± 10.882 pg/ml; $p > 0,05$).

Não houve diferença significativa na liberação espontânea de TGF- β entre as células expostas ao ar e ao SO₂ (Figura 2; ar, 971 ± 161 pg/ml; 5,0 ppm de SO₂, 895 ± 211 pg/ml; $p > 0,05$). Adicionalmente, não foram observadas diferenças nas concentrações de TGF- β liberadas pelos MAs espontaneamente e após estimulação com LPS (dados não mostrados).

Discussão

Diversos mecanismos de defesa do trato respiratório eliminam agentes infecciosos e partículas inaladas. Os macrófagos alveolares representam a primeira linha de defesa para manter o espaço alveolar limpo e estéril. No presente estudo um sistema in vitro foi usado para expor macrófagos alveolares humanos a concentrações crescentes de SO₂, portanto simulando a exposição que ocorre no trato respiratório inferior.

SO₂ é um poluente importante. É um gás altamente solúvel na água e quase que totalmente absorvido na nasofaringe durante

respiração nasal, de modo que, apenas pequenas quantidades de SO₂ alcançam o espaço alveolar (24,25). Entretanto, Sheppard et al. demonstraram que, durante atividades físicas mais intensas, tipicamente observadas em ambiente industrial ou durante a prática de esportes, quantidades consideráveis de SO₂ atingem o trato respiratório inferior (26). Observação semelhante foi realizada quando a respiração oronasal ao invés de respiração nasal foi empregada (27). SO₂ pode danificar a superfície epitelial do trato respiratório inferior (8) e interage com células inflamatórias, por exemplo macrófagos alveolares. Entre as evidências que sugerem a interação entre SO₂ e MAs está a observação de que há um aumento no número de macrófagos alveolares no lavado broncoalveolar após exposição de normais ao SO₂ (28).

Dados consideráveis sobre os efeitos biológicos do SO₂ estão disponíveis na literatura. Estes efeitos dependem da via de exposição, da concentração de SO₂ utilizada e da duração da exposição. Embora tanto alterações anatômicas como funcionais induzidas pelo SO₂ no trato

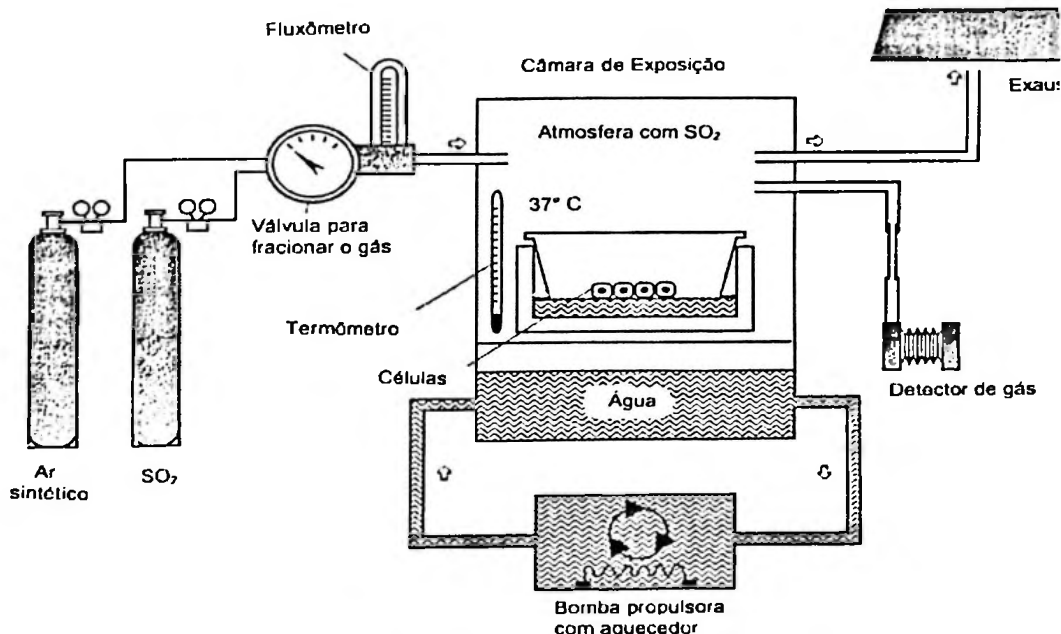


Figura 3. Liberação de TNF- α , IL-1 β e IL-6 por macrófagos alveolares humanos estimulados com lipopolissacarídeo após exposição ao dióxido de enxofre em concentrações variando entre 0,0 ppm e 5,0 ppm durante 30 minutos ($n = 7$).

respiratório proximal tenham sido descritas por diversos pesquisadores (6,7,8), o impacto causado pelo SO_2 na defesa alveolar e os possíveis mecanismos envolvidos permanecem em grande parte não esclarecidos. Em estudos *in vitro* que avaliaram os efeitos do SO_2 sobre a função de macrófagos alveolares demonstramos uma produção aumentada de produtos reativos do oxigênio por estas células (13). Skomik e Brain (29) relataram uma significativa redução da fagocitose de MAs obtidos de hamsters exercitados durante exposição ao SO_2 .

Para contribuir com o entendimento sobre o papel dos MAs na defesa alveolar após exposição a gases irritantes nós investigamos o efeito do SO_2 sobre a produção de citocinas destas células. Citocinas são transmissores essenciais da comunicação entre células em diversos processos fisiológicos e patológicos. Citocinas pró-inflamatórias podem, portanto, exercer um papel importante nos mecanismos induzidos por gases tóxicos. Os resultados deste trabalho demonstram que nem $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$, IL-6 ou $\text{TGF-}\beta$ são induzidas após exposição de MAs ao SO_2 . Embora a liberação de IL-6 e $\text{TGF-}\beta$ não foi significativamente alterada pela exposição ao SO_2 , os macrófagos expostos apresentaram uma redução na liberação espontânea de $\text{TNF-}\alpha$, uma diminuição na liberação de $\text{TNF-}\alpha$ e $\text{IL-1}\beta$ após estimulação com LPS, sugerindo a existência de um efeito imunotóxico do SO_2 sobre as células.

O fato de que não foram observadas diferenças entre a liberação espontânea e a estimulada de $\text{TGF-}\beta$ sugere que a liberação de $\text{TGF-}\beta$ por MAs não pode ser estimulada por LPS.

Embora a exposição dos MAs ao SO_2 resultou numa citotoxicidade variando de 3,1% a 9,5%, a diminuição da viabilidade celular por si só não explica a redução na liberação de $\text{TNF-}\alpha$ e $\text{IL-1}\beta$ pelas células. Os resultados sugerem, portanto, que o SO_2 induz uma alteração funcional das células, as quais tornam-se incapazes de produzir quantidades adequadas de $\text{TNF-}\alpha$ e $\text{IL-1}\beta$. Entretanto, experimentos adicionais são necessários para elucidar porque a capacidade dos macrófagos alveolares para liberar $\text{TNF-}\alpha$ e $\text{IL-1}\beta$ após exposição ao SO_2 foi significativamente reduzida, enquanto sua capacidade de produzir IL-6 e $\text{TGF-}\beta$ não foi afetada.

Não temos conhecimento de dados da literatura sobre o efeito do SO_2 sobre a produção de citocinas por MAs. Outros autores estudaram a relação entre poluentes atmosféricos e liberação de citocinas. Becker et al. demonstraram uma redução na liberação de $\text{TNF-}\alpha$ por MAs humanos estimulados por LPS após exposição ao ozônio (30). Por outro lado, a exposição de MAs de coelho a diferentes concentrações de ozônio não induziu qualquer mudança na liberação de $\text{TNF-}\alpha$ (31). O pouco conhecimento existente sobre a variação na resposta funcional entre as diferentes espécies de MAs, quando expostas a poluentes atmosféricos, poderia servir de explanação para os resultados contraditórios destes estudos. Até que dados conclusivos estejam disponíveis, os macrófagos alveolares humanos parecem ser as células mais adequadas para o estudo dos efeitos do SO_2 *in vitro*.

O presente estudo sugere que o dano pulmonar causado pelo SO_2 não é mediado pela ação das citocinas pró-inflamatórias $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$, IL-6 liberadas por macrófagos alveolares, ou pelo efeito mitogênico do $\text{TGF-}\beta$. Os resultados mostram perda da viabilidade celular e alterações funcionais dos macrófagos alveolares induzidas pela exposição *in vitro* de curta duração ao SO_2 mesmo em níveis inferiores ao limite máximo de SO_2 permitido na Alemanha (2 ppm de SO_2 /8 horas).

Referências

1. Buechley RW, Riggan WB, Hasselblad V, Van Bruggen JB. SO_2 levels and perturbations in mortality. Arch Environ Health 1973;27:134-7.
2. French JG, Lowrimore G, Nelson WC, Finklea JF, English T, Hertz M. The effect of sulfur dioxide and suspended sulfates on respiratory disease. Arch Environ Health 1973;27:129-33.
3. Glasser M, Grienberg L, Field F. Mortality and morbidity during a period of high levels of air pollution. New York, november 23 to 25, 1965. Arch Environ Health 1967;15:684-94.
4. Bethel RA, Epstein J, Sheppard D, Nadel JA, Boushey HA. Sulfur dioxide-induced bronchoconstriction in freely breathing, exercising, asthmatic subjects. Am Rev Resp Dis 1983;128:987-90.

5. Sheppard D, Wong WS, Uehara CF, Nadel JA, Boushey HA. Lower threshold and greater bronchomotor responsiveness of asthmatic subjects to sulfur dioxide. *Am Rev Resp Dis* 1980;122:873-8.
6. Andersen I, Lundqvist GR, Jensen PL, Proctor DF. Human response to controlled levels of sulfur dioxide. *Arch Environ Health* 1974;28:31-9.
7. Knorst MM, Kienast R, Riechelmann H, Müller-Quernheim J, Ferlinz R. Effect of sulfur dioxide on mucociliary activity and ciliary beat frequency in guinea pig trachea. *Int Arch Occup Environ Health* 1994;65:325-8.
8. Seltzer J, Scanlon PD, Drazen JM, Ingram RH, Reid L. Morphologic correlation of physiologic changes caused by SO₂-induced bronchitis in dogs. *Am Rev Resp Dis* 1984;129:790-7.
9. Vai F, Fournier MF, Lafuma JC, Touaty E, Parente R. SO₂-induced bronchopathy in the rat: abnormal permeability of the bronchial epithelium in vivo and in vitro after anatomic recovery. *Am Rev Resp Dis* 1980;121:851-8.
10. Carson JL, Collier AM, Hu S-C, Smith CA, Stewart P. The appearance of compound cilia in the nasal mucosa of normal human subjects following acute, in vivo exposure to sulfur dioxide. *Environ Res* 1987;42:155-65.
11. Giddens WE, Fairchild GA. Effects of sulfur dioxide on the nasal mucosa of mice. *Arch Environ Health* 1972;25:166-73.
12. Crystal RG. Alveolar macrophages. In: Crystal RG, West JB, Barnes PJ, Cherniack NS, Weibel ER. *The Lung: Scientific Foundation*. New York: Raven Press Ltd.; 1991. p. 527-35.
13. Kienast K, Müller-Quernheim J, Knorst M, Lubjuhn S, Ferlinz R. In vitro study of human alveolar macrophage and peripheral blood mononuclear cell reactive oxygen-intermediates release induced by sulfur dioxide at different concentrations. *Lung* 1994;172:335-45.
14. Kelley J. Cytokines of the lung: State of the art. *Am Rev Resp Dis* 1990;141:765-88.
15. Kelley J. Transforming growth factor-β. In: Kelley J. *Cytokines of the Lung*. New York: Marcel Dekker Inc.; 1993. p. 101-38.
16. Zitnik RJ, Elias JA. Interleukin-6 and the lung. In: Kelley J. *Cytokines of the Lung*. New York, Marcel Dekker Inc.; 1993. p. 229-80.
17. Ignatz RA, Massagué J. Transforming growth factor-β stimulates the expression of fibronectin and collagen and their incorporation into the extracellular matrix. *J Biol Chem* 1986;261:4337-45.
18. Robert AB, Sporn MB. The transforming growth factor-βs. In: Robert AB, Sporn MB. *Peptide Growth Factors and Their Receptors*. Hanbook of Experimental Pharmacology. Vol 95. Heidelberg: Springer-Verlag; 1990. p. 419-73.
19. Reynolds HY, Fulmer JD, Kazmierowski JA, Roberts WC, Frank MM, Crystal RG. Analysis of cellular and protein content of bronchoalveolar lavage fluid from patients with idiopathic pulmonary fibrosis and chronic hypersensitivity pneumonitis. *J Clin Invest* 1977;59:165-75.
20. Moore GE, Gerner RE, Franklin HA. Culture of normal human leukocytes. *JAMA* 1967;199 (8):87-92.
21. Voisin C, Aerts C, Jakubczak E, Tonnel AB. La culture cellulaire en phase gazeuse. Un Nouveau modèle expérimental d'étude in vitro des activités des macrophages alvéolaires. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1977;13:69-82.
22. Malefyt RW, Abrams J, Bennett B, Figdor CG, de Vries JE. Interleukin 10 (IL-10) inhibits cytokine synthesis by human monocytes: An autoregulatory role of IL-10 produced by monocytes. *J Exp Med* 1991;174:1209-20.
23. di Giovine FS, Symons JA, Duff GW. Kinetics of IL1 beta mRNA and protein accumulation in human mononuclear cells. *Immunol Lett* 1991;29 (3):211-18.
24. Dalhamn T. Studies on the effect of sulfur dioxide on ciliary activity in rabbit trachea in vivo and in vitro and on the resorptional capacity of the nasal cavity. *Am Rev Resp Dis* 1961;83:566-7.
25. Frank RN, Yoder RE, Brain JD, Yokoyama E. SO₂ (³⁵S Labeled) absorption by the nose and mouth under conditions of varying concentration and flow. *Arch Environ Health* 1969;18:315-22.
26. Sheppard D, Saisho A, Nadel JA, Boushey HA. Exercise increases sulfur dioxide-induced bronchoconstriction in asthmatic subjects. *Am Rev Resp Dis* 1981;123:486-91.
27. Kirkpatrick MB, Sheppard D, Nadel JA, Bousney HA. Effect of the oralnasal breathing route on sulfur dioxide-induced bronchoconstriction in exercising asthmatic subjects. *Am Rev Resp Dis* 1982;125:627-31.
28. Sandström T, Stjernberg N, Andersson M, et al. Cell response in bronchoalveolar lavage fluid after exposure to sulfur dioxide: A time-response study. *Am Rev Resp Dis* 1989;140:1828-31.
29. Skornik W, Brain JD. Effect of sulfur dioxide on pulmonary macrophage endocytosis at rest and during exercise. *Am Rev Resp Dis* 1990;142:655-9.
30. Becker S, Madden MC, Newman SL, Devlin RB, Koren HS. Modulation of human alveolar macrophage properties by ozone exposure in vitro. *Toxicol and Appl Pharmacol* 1991;110:403-15.
31. Schlesinger RB, Zelikoff JT, Chen LC, Kinney PL. Assesment of toxicologic interactions resulting from acute inhalation exposure to sulfuric acid and ozone mixtures. *Toxicol and Appl Pharmacol* 1992;115:183-90.

Resposta quimiotáctica de macrófagos alveolares e monócitos sangüíneos humanos induzida pela exposição ao dióxido de enxofre¹

Marli Maria Knorst², Klaus Kienast³, Stephanie Groß⁴,
Bernhard Fries⁴, Joachim Müller-Quernheim⁵, Rudolf Ferlinz⁶

OBJETIVO: Um estudo experimental foi realizado para investigar *in vitro* o efeito do dióxido de enxofre (SO₂) sobre a atividade quimiotáctica de macrófagos alveolares e monócitos sangüíneos.

MATERIAIS E MÉTODOS: As células foram colocadas sobre membranas de polycarbonato e expostas a 0,5, 1,5 e 2,5 ppm de SO₂ por 15 minutos. Experimentos controle foram realizados expondo as células a ar sintético com CO₂ a 5%. Após a exposição as células foram incubadas com o agente indutor da quimiotaxia C5a em ambiente contendo CO₂ a 5%, a 37 °C durante 60 minutos. O número de macrófagos e monócitos que passaram ativamente através da membrana foi quantificado usando microscopia óptica.

RESULTADOS: Os resultados mostram uma redução dose dependente na taxa de migração das células expostas ao SO₂. SO₂ a 0,5 ppm induziu uma diminuição de 29% e SO₂ a 2,5 ppm de 53% na migração de macrófagos alveolares comparada à exposição controle com ar sintético ($p < 0,01$). Experimentos semelhantes com monócitos resultaram numa diminuição da migração em até 57% ($p < 0,01$). Não foram observados efeitos citotóxicos significantes para macrófagos alveolares ou monócitos com concentrações de SO₂ de até 2,5 ppm.

CONCLUSÕES: Estes dados demonstram que a exposição ao SO₂ pode reduzir a atividade quimiotáctica de macrófagos alveolares e monócitos. Nossos resultados sugerem adicionalmente que, a redução na migração celular induzida pelo SO₂ é decorrente de alterações nos mecanismos quimiotácticos e não da morte celular.

Unitermos: Quimiotaxia; macrófagos alveolares; monócitos sangüíneos; dióxido de enxofre.

Revista HCPA 1998;18(1):24-32

¹ Trabalho realizado no Serviço de Pneumologia, III Departamento de Medicina Interna, Johannes Gutenberg-Universitaet, Mainz, Alemanha e originalmente publicado na revista *Res Exp Med* 1996;196:127-35.

² Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Correspondência: Serviço de Pneumologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos 2350, 2º Andar, Sala 2050, CEP 90035-030 - Porto Alegre, RS, Brasil. E-mail: Knorst@cpovo.net

³ Universitaetsklinik Mainz, Alemanha.

⁴ Universidade Mainz, Alemanha.

⁵ Forschungsinstitut Borstel, Alemanha.

⁶ Serviço de Pneumologia, Universitaetsklinik Mainz, Alemanha.

Chemotactic response of human alveolar macrophages and blood monocytes elicited by exposure to sulfur dioxide.

OBJECTIVE: An experimental study was undertaken to investigate the *in vitro* effect of sulfur dioxide (SO₂) on the chemotactic activity of alveolar macrophages and blood monocytes.

MATERIALS AND METHODS: The cells were placed on a polycarbonate membrane and exposed to SO₂ 0.5, 1.5 and 2.5 ppm for 15 minutes. Control experiments were performed with exposure of the cells to synthetic air with 5% CO₂. After gas exposure the cells were incubated with the chemotactic active agent C5a in 5% CO₂ at 37 °C for 60 minutes. The number of alveolar macrophages and blood monocytes passing actively through the membrane was quantified using light microscopy.

RESULTS: The results show a dose-dependent reduction in the migration rate of cells under SO₂-exposure. SO₂ 0.5 ppm induced a 29% and SO₂ 2.5 ppm a 53% decrease in migration of alveolar macrophages compared to the control exposure with synthetic air (*P* < 0.01). Identical experiments with blood monocytes resulted in a decrease in migration of up to 57% (*P* < 0.01). At SO₂ concentrations of up to 2.5 ppm no significant cytotoxic effects were observed for alveolar macrophages or blood monocytes.

CONCLUSION: The data demonstrate that exposure to SO₂ may reduce the chemotactic activity of alveolar macrophages and blood monocytes. Our results further suggest that the decrease in cell migration induced by SO₂ is due to changes in chemotactic mechanisms and not to cell death.

Key-words: Chemotaxis; alveolar macrophages; blood monocytes; sulfur dioxide.

Introdução

Nos dias atuais a exposição a poluentes ambientais é um fato inevitável, principalmente em áreas industriais. Estudos epidemiológicos têm demonstrado que episódios de poluição ambiental intensa estão associados com aumento na mortalidade (1,2). Uma correlação entre aumento da poluição ambiental diária e aumento da mortalidade também foi observada com níveis de poluição ambiental menos intensa e continuada (3-6). A maioria destes estudos relatou tanto níveis elevados de substâncias particuladas como de dióxido de enxofre (SO₂).

SO₂ é um poluente importante produzido pela queima de combustíveis contendo enxofre. A exposição ao SO₂ está associada a um aumento da morbidade devido a doenças

respiratórias em adultos (7) e principalmente em crianças. Mostardi et al. compararam sintomas respiratórios em crianças de duas escolas em áreas com diferentes concentrações ambientais de SO₂ e dióxido de nitrogênio [NO₂]. Os autores observaram uma maior frequência de tosse, rinorréia e dor de garganta em crianças que freqüentavam a escola localizada em área com níveis de SO₂ e NO₂ mais elevados (8). Ware et al. também observaram uma incidência maior de sintomas respiratórios em crianças expostas a altas concentrações de SO₂ (9).

Os mecanismos envolvidos na fisiopatogenia dos sintomas respiratórios decorrentes da exposição a poluentes atmosféricos não é bem conhecida. Paralela-mente, a questão de como a exposição ao SO₂ altera a susceptibilidade às infecções respiratórias permanece matéria de

especulações. Tem sido sugerido que o SO₂ lesa os mecanismos de defesa pulmo-nares. Estudos que investigaram os efeitos do SO₂ sobre os mecanismos de defesa do trato respiratório demonstraram que a exposição a altas concentrações de SO₂ altera a permeabilidade da mucosa das vias aéreas (10) e produz edema, descamação e necrose do epitélio respiratório (11). Nós relatamos previamente uma redução do transporte mucociliar em traquéias de cobaia (12), bem como um aumento na liberação de produtos intermediários do oxigênio por macrófagos alveolares após exposição in vitro ao SO₂ (13).

Os macrófagos alveolares são células secretórias de vida prolongada que participam de diversos processos inflamatórios e imunológicos nos pulmões. Estas células têm a capacidade de fagocitar, estão em contato com gases inalados e servem para remover microorganismos e outros elementos nocivos do trato respiratório inferior e do espaço alveolar. A capacidade migratória destas células desempenha um papel importante no processo da fagocitose. O propósito do presente experimento in vitro foi estudar o efeito do SO₂ sobre a atividade quimiotáctica de macrófagos alveolares e monócitos sangüíneos.

Materiais e Métodos

Isolamento de Macrófagos Alveolares Humanos

Macrófagos alveolares foram obtidos através de lavado broncoalveolar (LBA) de 5 pacientes (1 mulher; 4 homens; média de idade 59±10 anos) com carcinoma brônquico, que se submeteram à broncoscopia flexível com fins diagnósticos. Por ocasião da broncoscopia nenhum dos pacientes apresentava sinais, sintomas ou alterações laboratoriais compatíveis com infecção respiratória e nenhum estava recebendo terapia. Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento pós-informação antes da broncoscopia. O LBA foi realizado em segmentos livres de tumor do lobo

médio ou da língula de acordo com a técnica descrita previamente (14). O fluído recuperado do LBA foi coletado em um frasco, filtrado através de 4 camadas de gaze estéril e centrifugado a 1.500 rpm a 4°C por 10 minutos. As células foram lavadas três vezes e suspensas em meio de cultura RPMI 1640 (Seromed, Berlin, Alemanha). O número total de células foi determinado e as células foram ressuspensas a uma concentração final de 4x10⁶ células/ml. O exame citológico diferencial dos esfregaços corados pelo método hemacolor (Diagnóstica Merck, Darmstadt, Alemanha) mostraram que 92±4% (média±desvio padrão) das células eram macrófagos alveolares.

Isolamento de Células Mononucleares Sangüíneas

Sangue venoso periférico foi obtido através de venopunção de sete voluntários saudáveis (2 mulheres, 5 homens; idade média 32±10 anos. Todos os voluntários foram esclarecidos sobre a natureza do estudo e assinaram o termo de consentimento pós-informação. Células mononucleares sangüíneas foram isoladas através de centrifugação usando como gradiente o Ficoll (15). As células isoladas foram lavadas, contadas e ressuspensas em meio de cultura RPMI 1640 numa concentração de 1x10⁷ células/ml. O exame citológico diferencial dos esfregaços corados com hemacolor mostrou 25±10,5% monócitos. Os monócitos são as únicas células mononucleares sangüíneas que apresentam atividade quimiotáctica na presença de C5a. O número de células que migraram nos diferentes experimentos variou de acordo com as percentagens de monócitos de cada voluntário. Para comparar os resultados obtidos de diferentes indivíduos o número de células migradas foi subsequenteemente calculado estimando-se 100% de monócitos através de regra de três.

Exposição ao Dióxido de Enxofre

Para a exposição ao SO₂ foram usadas placas para cultura de células contendo 24

câmaras Transwell dde 6,5mm (Transwell cell culture chamber; Costar, Cambridge, MA, EUA). As células foram colocadas sobre membranas de polycarbonato (3.600 macrófagos/mm²; 9.000 células mononucleares/mm²). A superfície inferior das membranas estava em contato com o meio de cultura RPMI 1640, permitindo a nutrição celular por capilaridade. A quantidade de meio era suficiente para manter a hidratação das células sem entrada de fluído no compartimento apical da câmara de cultura. Membranas com poros de 12 µm e 5 µm foram utilizadas respectivamente para macrófagos alveolares e monócitos sangüíneos. A exposição ao SO₂ foi realizada em uma câmara de exposição a 37 °C e 100% de umidade usando um sistema de exposição in vitro previamente descrito (16). Foram utilizadas concentrações de SO₂ de 0,5, 1,5 e 2,5 ppm durante 15 minutos. Experimentos controle foram realizados sob condições idênticas expondo as células a ar sintético com CO₂ a 5%. Células obtidas de um mesmo indivíduo foram expostas a três diferentes concentrações de SO₂ e usadas no experimento controle. Os gases estéreis foram obtidos comercialmente (Linde, Düsseldorf, Alemanha). As concentrações de SO₂ na câmara de exposição foram medidas com um detector de gases Dräger (Tubos 6728491, Drägerwerk, Lübeck, Alemanha).

Efeitos Citotóxicos do SO₂

Os efeitos citotóxicos do SO₂ foram analisados pela coloração de exclusão com tripano azul imediatamente após a exposição das células.

Atividade Quimiotática

O estudo da quimiotaxia foi realizado em duplicata usando a câmara de cultura Transwell previamente citada. Após a exposição com o gás o meio de cultura do compartimento inferior da câmara foi substituído por meio de cultura contendo C5a (10 ng/ml). As células foram incubadas para migração a 37 °C em ar umidificado (100%) com CO₂ a 5% por 60

minutos. Em estudos preliminares para padronizar o experimento de migração foi observado que a resposta ótima era obtida com 10 ng/ml de C5a e um período de incubação de 60 minutos. Após a incubação as membranas com as células eram removidas, fixadas com metanol e coradas com hemacolor. As células que migraram completamente através da membrana foram contadas através de microscopia óptica com aumento de 500 vezes. Como resultado de cada experimento foi utilizada a média calculada do número de células contadas em 10 campos microscópicos em duas membranas.

Análise Estatística

As mudanças na migração celular após exposição ao SO₂ foram comparadas entre os grupos usando o teste de Friedman. Valores de $P < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. Os dados são apresentados como média $\pm$ desvio padrão (média $\pm$ DP).

Resultados

Atividade Quimiotática dos Macrófagos Alveolares

A média $\pm$ DP das células que migraram após exposição dos macrófagos alveolares ao ar sintético foi $16,9 \pm 5$ células/campo microscópico (CM). A exposição dos macrófagos alveolares ao SO₂ em concentrações até 2,5 ppm induziu uma redução significativa e dose dependente da migração celular ($P < 0,01$). A exposição a 0,5 ppm reduziu a migração celular em 29% em comparação com os valores do experimento controle usando ar sintético com CO₂ a 5% (12 ± 3 células/CM). A exposição com 1,5 ppm e 2,5 ppm de SO₂ resultou numa redução de 44% e 53%, respectivamente, na atividade quimiotática de macrófagos alveolares ($9,5 \pm 2$ células/CM e $7,9 \pm 2$ células/CM). Os números de macrófagos alveolares contados em cada experimento por campo microscópico são mostrados na Figura 1.

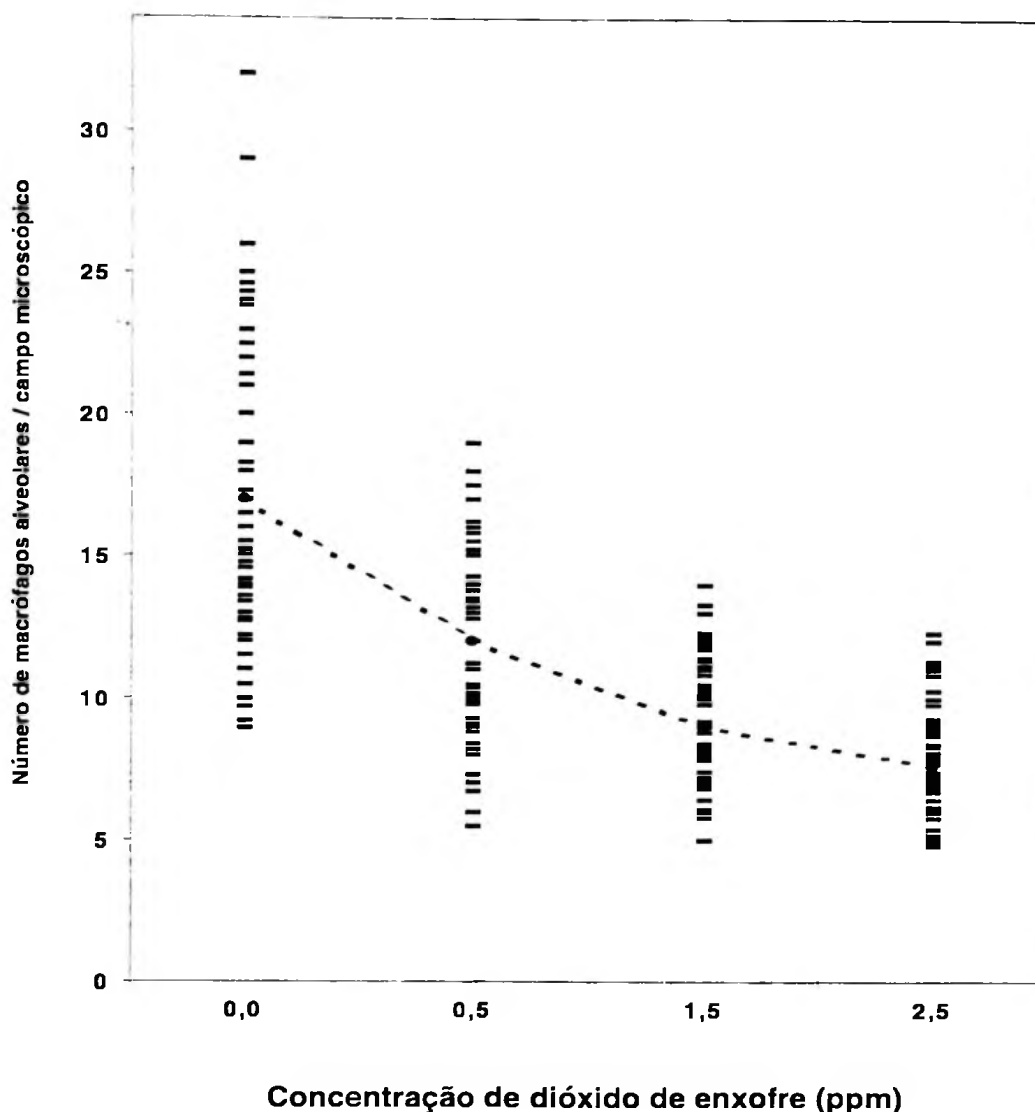


Figura 1. Migração de macrófagos alveolares humanos induzida pelo C5a após exposição in vitro por 15 minutos a ar sintético ou a 0,5, 1,5 e 2,5 ppm de dióxido de enxofre. Cada linha nas quatro colunas representa o número de macrófagos alveolares contados em um campo microscópico. Cada círculo representa a média de cinco experimentos.

Atividade Quimiotáctica dos Monócitos Sangüíneos

Após a exposição ao ar sintético foi observada uma migração de 262 ± 54 células/CM: A exposição a 0,5 ppm de SO_2 causou uma redução de 32% na atividade quimiotáctica dos monócitos sangüíneos (179 ± 41 células/CM),

enquanto que após exposição a 1,5 ppm de SO_2 somente 54% da migração em comparação às células controle foi obtida (141 ± 34 células/CM). A redução máxima (57%; 113 ± 21 células/CM) foi observada após exposição das células a 2,5 ppm de SO_2 ($P < 0.01$). Os números de monócitos sangüíneos contados por campo microscópico em cada experimento são mostrados na Figura 2.

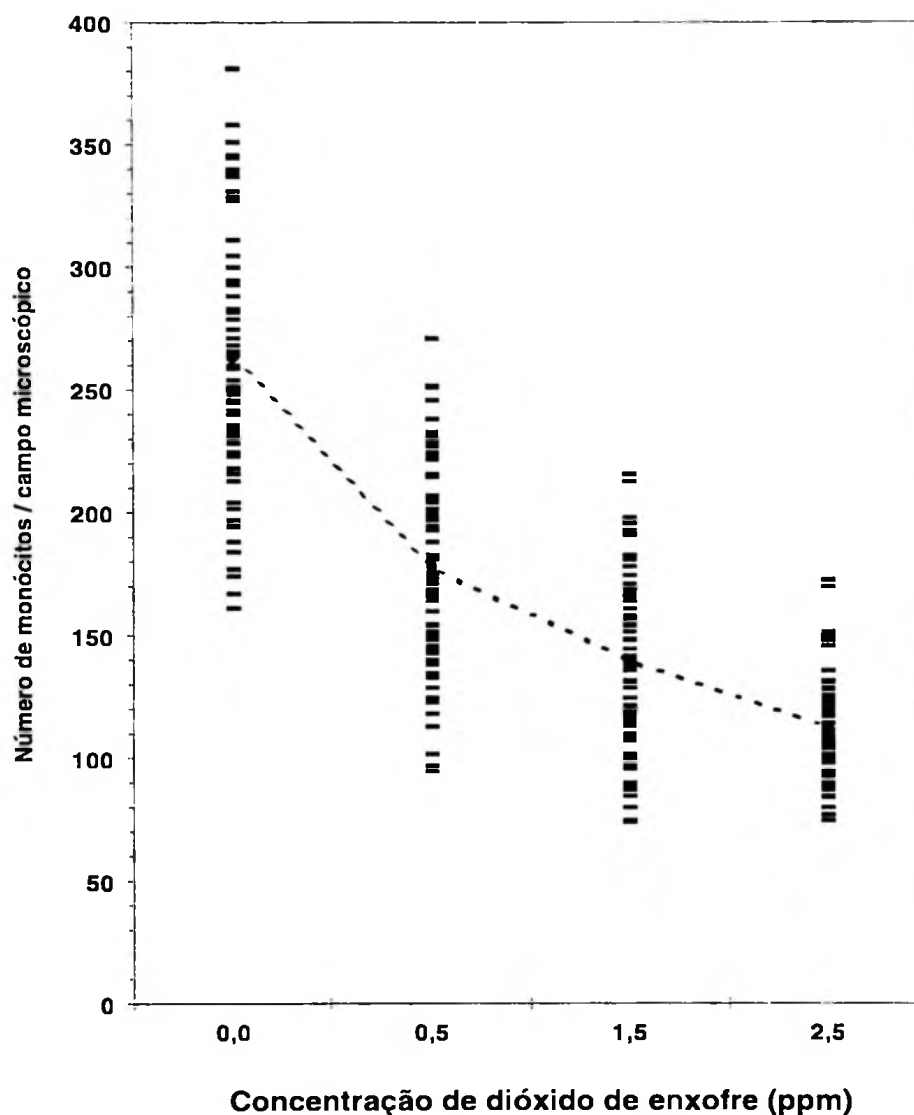


Figura 2. Migração de monócitos sangüíneos humanos induzida pelo C5a após exposição in vitro por 15 minutos a ar sintético ou a 0,5, 1,5 e 2,5 ppm de dióxido de enxofre. Cada linha nas quatro colunas representa o número de monócitos sangüíneos contados em um campo microscópico. Cada círculo representa a média de sete experimentos.

Viabilidade Celular

Não foi observada alteração significativa na viabilidade celular após exposição dos macrófagos alveolares ao ar sintético e a 0,5 e 1,5 ppm de SO₂. Após exposição a 2,5 ppm de SO₂ observou-se um pequeno mas insignificante aumento da toxicidade ($4.5 \pm 1\%$; $p > 0.05$; Figura 3). Resultados semelhantes foram observados nos experimentos realizados com monócitos (dados não mostrados).

Discussão

O dióxido de enxofre é um poluente atmosférico nocivo à saúde humana frequentemente encontrado em áreas industriais. Ele é um gás altamente solúvel na água que é quase que completamente absorvido pela mucosa do trato respiratório superior (17,18). Conseqüentemente, durante ventilação normal apenas pequenas quantidades do SO₂ inalado alcançam o trato respiratório inferior. Entretanto, a

quantidade de SO_2 que atinge o espaço alveolar aumenta sob condições de hiperventilação (19) ou respiração oronasal ao invés de respiração nasal (20). Adicionalmente, o SO_2 dissolvido na água pode formar ácido sulfúrico, o qual pode ser inalado tanto na forma de aerossol como adsorvido às partículas do ar ambiente, podendo assim se depositar nas vias aéreas e nos alvéolos (21).

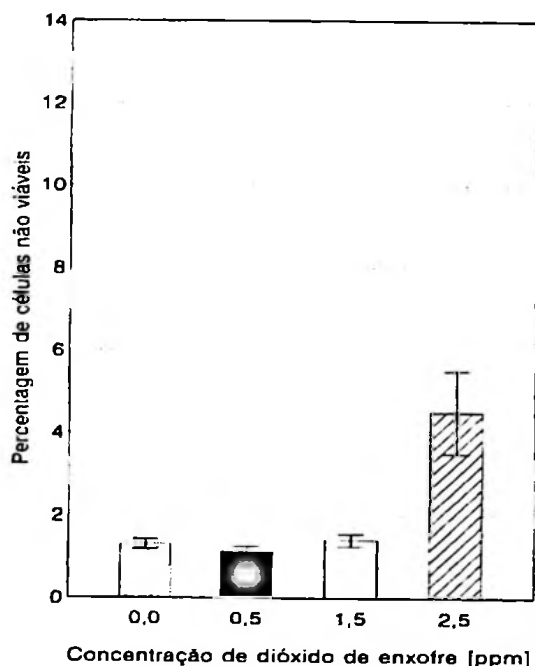


Figura 3. Porcentagem de macrófagos alveolares não viáveis após exposição a ar sintético ou a 0,5, 1,5 e 2,5 ppm de dióxido de enxofre por 15 minutos.

Macrófagos alveolares são células efectoras importantes da reação inflamatória induzida por agentes nocivos (microorganismos ou corpos estranhos) que atingem as vias aéreas inferiores e o espaço alveolar. Alguns dos macrófagos que alcançam o sítio da inflamação são recrutados dos tecidos adjacentes e embora um pequeno número destes possa resultar da proliferação intraalveolar local (22), a maioria é derivada de monócitos que migraram do sangue ao sítio da inflamação (23). Uma resposta quimiotáctica do fagócito preservada é essencial para uma resposta inflamatória adequada. A quimiotaxia de macrófagos alveolares é difícil de ser avaliada *in vivo* e não é comumente utilizada. Ao contrário,

a avaliação *in vitro* da migração celular é uma técnica altamente factível que tem sido extensivamente utilizada para investigar mecanismos básicos da doença humana. No presente trabalho foi utilizada uma câmara para estudo da quimiotaxia, que, por um lado permite a exposição das células simulando as condições de exposição nas vias aéreas, e por outro lado, permite a execução consecutiva de testes modificando as concentrações de SO_2 e usando células do mesmo indivíduo numa mesma série de experimentos. Foram usadas membranas com poros de tamanhos diferentes nos experimentos com macrófagos alveolares e monócitos sangüíneos por causa da diferença nas dimensões destas células. A variação na densidade dos poros das membranas utilizadas serve para explicar as diferenças no número de macrófagos e monócitos que migraram através das membranas. O peptídeo C5a derivado do complemento sérico foi usado como fator estimulador da quimiotaxia. C5a desempenha um papel importante como agente quimiotáctico para monócitos e macrófagos no estado inflamatório (24).

Um fator adicional que deve ser considerado é que neste estudo foram utilizados macrófagos alveolares humanos obtidos através de LBA de pacientes com carcinoma brônquico. Estes macrófagos podem produzir grandes quantidades de citocinas pró-inflamatórias em condições basais *in vitro*, o que pode refletir sua ativação e participação no curso da doença. Experimentos adicionais são necessários para determinar se citocinas produzidas pelos macrófagos alveolares ajudam a explicar a atividade quimiotáctica diminuída destas células em comparação com a de monócitos sangüíneos.

Demonstramos neste estudo que uma exposição *in vitro* de curta duração ao SO_2 induz alteração na atividade quimiotáctica de macrófagos alveolares e monócitos sangüíneos. A exposição ao SO_2 em concentrações variando entre 0,5 e 2,5 ppm durante 15 minutos reduziu de forma dose dependente a migração de macrófagos alveolares em até 53% e de monócitos em até 57%. A redução na migração celular foi significativa para ambos os tipos celulares já com concentrações de 0,5 ppm de SO_2 . As concentrações de SO_2 utilizadas estão

abaixo do limite máximo de SO₂ estabelecido na Alemanha (2,0 ppm de SO₂ / 8 horas). Adicionalmente, a viabilidade celular não foi significativamente alterada pela exposição ao SO₂. Estes resultados sugerem que as alterações observadas na migração celular estejam mais provavelmente relacionadas ao dano funcional induzido pelo SO₂ do que a alterações na viabilidade celular.

Não temos conhecimento de dados publicados sobre o efeito do SO₂ na quimiotaxia de macrófagos alveolares e monócitos sangüíneos. Um estudo realizado previamente por nosso grupo de trabalho que testou os efeitos do dióxido de nitrogênio sobre a quimiotaxia de macrófagos alveolares e monócitos também mostrou uma redução na motilidade destas células após exposição (25).

Embora os dados acima mostraram uma redução na migração celular de macrófagos alveolares e monócitos, com base nos resultados obtidos pelo presente estudo não pode ser determinado se a exposição ao SO₂ também altera os produtos secretórios dos macrófagos alveolares, os quais têm propriedades quimiotáticas. A capacidade dos macrófagos alveolares de produzir substâncias quimiotáticas foi previamente descrita. Macrófagos alveolares produzem LTB₄, um potente recrutador de neutrófilos (26), bem como interleucina-1 (27), fator de crescimento derivado de plaquetas (28) e fibronectina (29), esta última capaz de recrutar células inflamatórias e mesenquimais (30, 31). Estudos adicionais são necessários para investigar a produção e liberação de agentes quimiotáticos por macrófagos alveolares após exposição ao SO₂.

Conclusão

Em conclusão, os dados relatados demonstram que a exposição in vitro de curta duração ao SO₂ reduz o desempenho quimiotático de macrófagos alveolares e monócitos sem alterar significativamente a viabilidade celular. Os resultados obtidos pelo presente estudo in vitro não permitem inferir se a redução da atividade quimiotática dos fagócitos induzida pelo SO₂ desempenha um papel relevante em situações in vivo.

Referências

1. Logan WDP. Mortality in the London fog incident, 1952. *Lancet* 1953;264:336-8.
2. Wichmann HE, Müller W, Allhoff P, Beckmann M, Bocter N, Csicsaky MJ, et al. Health effects during a smog episode in West Germany in 1985. *Environ Health Perspect* 1985;79:89-99.
3. Dockery DW, Pope A, Xu X, Spengler JD, Ware JH, Fay ME, et al. An association between air pollution and mortality in six U.S. cities. *New Engl J Med* 1993;329:1753-9.
4. Martin AE, Bradley WH. Mortality, fog, and atmospheric pollution: an investigation during the winter of 1958-59. *Monthly Bulletin Ministry Health Public Health Laboratory Service* 1960;19:56-72.
5. Mazumdar S, Schimmel H, Higgins ITT. Relation of daily mortality to air pollution: an analysis of 14 London winters, 1958/59-1971/72. *Arch Environ Health* 1982;37:213-20.
6. Schwartz J, Marcus A. Mortality and air pollution in London: a time series analysis. *Am J Epidemiol* 1990;131:185-94.
7. Sunyer J, Anto JM, Murillo C, Saez M. Effects of urban air pollution on emergency room admissions for chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Epidemiol* 1991;134:277-86.
8. Mostardi RA, Woebkenberg NR, Ely DL, Conlon M, Atwood G. The University of Akron study on air pollution and human health effects II. Effects on acute respiratory illness. *Arch Environ Health* 1981;36(5):250-5.
9. Ware JH, Ferris BG Jr, Dockery DW, Spengler JD, Stram DO, Speizer FE. Effects of ambient sulfur oxides and suspended particles on respiratory health of preadolescent children. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:834-42.
10. Vai F, Fournier MF, Lafuma JC, Touaty E, Parente R. SO₂-induced bronchopathy in the rat: abnormal permeability of the bronchial epithelium in vivo and in vitro after anatomic recovery. *Am Rev Respir Dis* 1980;121:851-8.
11. Giddens WE, Fairchild GA. Effects of sulfur dioxide on the nasal mucosa of mice. *Arch Environ Health* 1972;25:166-73.
12. Knorst MM, Kienast R, Riechelmann H, Müller-Quernheim J, Ferlinz R. Effect of sulfur dioxide on mucociliary activity and ciliary beat frequency in guinea pig trachea. *Int Arch Occup Environ Health* 1994; 65:325-8.

13. Kienast K, Müller-Quernheim J, Knorst M, Lubjuhn S, Ferlinz R. In vitro study of human alveolar macrophage and peripheral blood mononuclear cell reactive oxygen-intermediates release induced by sulfur dioxide at different concentrations. *Lung* 1994;172:335-45.
14. Reynolds HY, Fulmer JD, Kazmierowski JA, Roberts WC, Frank MM, Crystal RG. Analysis of cellular and protein content of bronchoalveolar lavage fluid from patients with idiopathic pulmonary fibrosis and chronic hypersensitivity pneumonitis. *J Clin Invest* 1977;59:165-75.
15. Böyum A. Isolation of mononuclear cells and granulocytes from human blood. *Scand J Lab Clin Invest* 1968;21:77-89.
16. Kienast K, Riechelmann H, Knorst M, Schlegel J, Müller-Quernheim J, Schnellenberg J, et al. An experimental model of the exposure of human ciliated cells to sulfur dioxide at different concentrations. *Clin Invest* 1994; 72:215-219.
17. Dalhamn T. Studies on the effect of sulfur dioxide on ciliary activity in rabbit trachea in vivo and in vitro and on the resorptional capacity of the nasal cavity. *Am Rev Respir Dis* 1961;83:566-7.
18. Frank RN, Yoder RE, Brain JD, Yokoyama E. SO₂ (³⁵S Labeled) absorption by the nose and mouth under conditions of varying concentration and flow. *Arch Environ Health* 1969;18:315-22.
19. Sheppard D, Saisho A, Nadel JA, Boushey HA. Exercise increases sulfur dioxide-induced bronchoconstriction in asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1981;123:486-91.
20. Kirkpatrick MB, Sheppard D, Nadel JA, Bousney HA. Effect of the oralnasal breathing route on sulfur dioxide-induced bronchoconstriction in exercising asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1982;125:627-31.
21. Schlesinger RB. Comparative toxicity of ambient air pollutants: some aspects related to lung defense. *Environ Health Perspect* 1989;81:123-8.
22. Evans MJ, Sherman MP, Campbell LA, Shami SG. Proliferation of pulmonary alveolar macrophages during postnatal development of rabbit lungs. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:384-7.
23. Sibille Y, Reynolds HY. Macrophages and polymorphonuclear neutrophils in lung defense and injury. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:471-501.
24. Doherty DE, Haslett C, Tonnesen MG, Henson PM. Human monocyte adherence: a primary effect of chemotactic factors on monocyte to stimulate adherence to human endothelium. *J Immunol* 1987;138:1762-71.
25. Kienast K, Knorst M, Newwirth R, Fries B, Groß S, Müller-Quernheim J, et al. Das chemotaktische Verhalten von Alveolarmakrophagen und Blutmonozyten nach Expositionen mit unterschiedlichen NO₂ - Konzentrationen. *Dtsch Med Wschr* 1994;119:899-903.
26. Martin TR, Raugi G, Merritt TL, Henderson WR Jr. Relative contribution of leukotriene B₄ to the neutrophil chemotactic activity produced by the resident human alveolar macrophage. *J Clin Invest* 1987;80:1114-24.
27. Nathan CF. Secretory products of macrophages. *J Clin Invest* 1987;79:319-26.
28. Martinet Y, Rom WN, Grotendorst GR, Martin GR, Crystal RG. Exaggerated spontaneous release of platelet-derived growth factor by alveolar macrophages from patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 1987;317:202-9.
29. Villiger B, Kelley DG, Engelman WV, Kuhn C, McDonald JA. Human alveolar macrophage fibronectin: synthesis, secretion, and ultrastructural localization during binding of gelatin coated latex particles. *J Cell Biol* 1981;90:711-20.
30. Shoji S, Rickard KA, Ertl RF, Robbins RA, Linder J, Rennard SI. Bronchial epithelial cells produce lung fibroblast chemotactic factor : fibronectin. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1989;1:13-30.
31. Clark RAF, Wilkner NE, Doherty DE, Norris DA, Howell SE. Cryptic chemotactic activity of fibronectin for human monocytes resides in the 120-kDa fibroblastic cell-binding fragment. *J Biol Chem* 1988;263:12115-23.

Time course of the recovery from bronchoconstriction induced by inhaled methacholine in asthmatic and normal subjects¹

Mara Rúbia André-Alves², Shirley Tse³, Patrícia McClean³, Kenneth Chapman³, Arthur Slutsky³, Alain Lockhart³, Noé Zamel³

OBJECTIVES: *The purpose of this investigation, which consisted of two studies, was to determine the time course and mechanism(s) involved in the reversal of bronchial hyperresponsiveness induced by inhaled methacholine in asthmatic and normal subjects.*

MATERIALS AND METHODS: *In the first study, six asthmatic and three nonasthmatic, nonsmoking subjects were studied on three separate days. Each day, subjects inhaled doubling doses of methacholine (up to 256 mg/ml) until a 20% reduction in their forced expiratory volume in one second was obtained (PC20). Complete and partial maximal expiratory flow-volume curves were acquired over time. Measurements of forced expiratory volume in one second and flows evaluated at a fixed lung volume using the complete (V40c) and the partial (V40p) curves were used to document the recovery of the airways to inhaled methacholine. In the second study, a pilot nonasthmatic, nonsmoking subject that demonstrated a plateau in the dose-response to methacholine was recruited. This was done in order to remove the complicating influence of different degrees of airway constriction on the time course of recovery. On two separate days, the subjects were rechallenged with the maximum and minimum doses of methacholine delineating the plateau. The time course of the bronchial hyper-responsiveness was assessed with measurements of forced expiratory volume in one second, V40c and V40p obtained over time.*

RESULTS: *The results indicate that asthmatic and normal nonsmoking subjects presented with two different time courses of recovery with inhalational challenges with metacholine. The bronchial*

Revista HCPA 1998;18(1):33-41

¹ Trabalho apresentado no 1994 ALA/ATS International Conference e publicado no Am J Resp Crit Care Med 1994; 149 (4):A1049.

² Serviço de Pneumologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Departamento de Medicina Interna, Universidade Federal do Rio Grande do Sul e Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre. Correspondência: Dra. Mara Rúbia André-Alves, Rua Jardim Cristoffel, 44/22, CEP 90510-030 - Porto Alegre, RS, Brasil.

³ Trihospital Pulmonary Function Laboratory, Toronto General Hospital, University of Toronto, Canadá.

hyperresponsiveness was reversed more rapidly in asthmatics compared with the normal subjects (mean difference of -35.94 minutes, $P = 0.0352$ using forced expiratory volume in one second as the parameter for measuring bronchial hyperresponsiveness).

DISCUSSION: The response was found to be dose related. High dose methacholine was attributed to a longer recovery period. Since asthmatics require lower concentrations of methacholine to produce a PC20, asthmatics recover faster than normal subjects from a methacholine induced bronchoconstriction.

Key-words: Hyperresponsiveness; asthma; methacholine.

Tempo de recuperação da bronco-provocação com metacolina em asmáticos.

OBJETIVOS: Determinar o tempo de recuperação e o(s) mecanismo(s) envolvido(s) na recuperação da constrição brônquica induzida pela metacolina inalada em indivíduos asmáticos e hígidos.

PACIENTES E MÉTODOS: No primeiro estudo, seis asmáticos e três não-asmáticos, todos eles não-fumantes, foram estudados em três dias separados. Em cada dia, os indivíduos inalaram doses de metacolina que iam se duplicando (com até uma concentração máxima de 256 mg/ml) até que houvesse uma queda de 20% (PC20) no seu volume expiratório forçado no 1º segundo. Curvas fluxo-volume expiratórias máximas completa e parcial foram obtidas ao longo do teste. As medidas dos fluxos e do volume expiratório forçado no 1º segundo avaliados em um volume pulmonar fixo, usando a curva completa (V40c) e a curva parcial (V40p), foram usadas para documentar a recuperação das vias aéreas após a provocação com a metacolina. No segundo estudo, que foi um estudo-piloto, um indivíduo não-fumante, não-asmático que demonstrava um plateau na sua dose-resposta à metacolina foi recrutado. Isto foi feito com a finalidade de retirar a influência de diferentes graus de constrição das vias aéreas que poderia causar confusão no tempo de recuperação da metacolina. Em 2 dias separados, o indivíduo foi provocado repetidamente com as doses mínima e máxima de metacolina delineando-se o "plateau". O tempo de recuperação da hiperresponsividade brônquica foi avaliado com medidas de volume expiratório forçado no 1º segundo, V40c e V40p.

RESULTADOS: Os resultados indicaram que indivíduos não-fumantes, asmáticos e hígidos apresentam diferentes tempos de recuperação após o teste de provocação com a metacolina inalada, sendo que a hiperresponsividade brônquica reverteu mais rapidamente em asmáticos em comparação a indivíduos hígidos (diferença principal de -35,94 min, $P = 0,0352$ usando o volume expiratório forçado no 1º segundo como parâmetro de medida da hiperresponsividade brônquica).

DISCUSSÃO: Estes resultados foram interpretados como sendo dependentes da dose de metacolina. Altas doses de metacolina corresponderam a um período de recuperação mais prolongado. Uma

vez que os asmáticos exigem menores concentrações de metacolina para atingir o seu PC20, esses indivíduos se recuperam mais rapidamente do que os indivíduos hígidos depois de uma broncoconstrição induzida pela metacolina.

Unitermos: Hiperresponsividade; asma; metacolina.

Introduction

Methacholine airway provocation tests are often used to demonstrate bronchial hyperresponsiveness. Methacholine (*MCh*) is a nonsensitizing stimuli that is responsible for the cholinergic component of airway narrowing. It acts on muscarinic receptors located on bronchial smooth muscles (1,2). The bronchoconstriction corresponding to a particular dose of *MCh* is usually expressed as a percent fall in the baseline measurement of airway caliber (3,4). We have observed that asthmatics recover fast from provocation tests with inhaled *MCh* compared to normal individuals. However, the time course of bronchoconstriction has not been well documented in asthmatic or normal nonsmoking individuals. Only one study (5) has estimated that the duration of bronchoconstriction induced by *MCh* lasted between 34 and 230 minutes in eleven asthmatics subjects. In addition, the time course of airway response relating to increasing doses of *MCh* has not been properly described. We hypothesized that the time course of recovery from *MCh*-induced bronchoconstriction is dependent on the minimum *MCh*-concentration necessary in provoking a 20% decrease in baseline forced expiratory volume in one second (FEV_1) of each subject (PC20). Since asthmatics required lower concentrations of inhaled *MCh* to produce their PC20, asthmatics should recover faster than normal subjects following *MCh* challenge tests. Thus the purpose of this investigation is to determine the time course of bronchial hyperresponsiveness induced by inhaled *MCh* (study 1) and to examine the

influence of dose on the time course of recovery (study 2) in asthmatic and normal subjects.

Patients and Methods

Subjects

Six asthmatic subjects satisfying the criteria for asthma accordingly to the American Thoracic Society were studied (6). At the time of the study their asthma symptoms were well controlled. Medications were also withheld prior to the inhalational challenges (oral or inhaled steroid therapy for 1 month, theophylline for 48 hours, antihistamines for 4 days, and beta adrenergic bronchodilators for 12 hours). Four nonasthmatic, healthy, nonsmoking subjects also participated in the study. None had symptoms of a respiratory infection in the 4 weeks before the study. All subjects had a normal baseline FEV_1 .

Study Design

Study 1. Both asthmatic and normal subjects were studied on 3 separate days. On day 1, baseline FEV_1 and flows evaluated at a fixed volume of the controlled lung capacity using the complete (V40c) and partial (V40p) flow-volume curves were obtained. Three to five forced expiratory maneuvers were performed to establish baseline reproducibility. Next, subjects inhaled doubling doses of *MCh* (up to a maximum dose of 256 mg/ml) until their PC20 was reached. The concentration of *MCh* producing such a response was recorded. Complete and partial maximal expiratory flow-volume curves were then

acquired every minute for the first 10 minutes, and subsequently every 5 minutes. The test was stopped when the FEV_1 returned to within 5% of baseline values and remained stable for at least 10 minutes. On days 2 and 3, the procedure was analogous to day 1 with the exception that the commencing dose of *MCh* given was one doubling dose below the PC20.

Study 2. Currently, a single pilot subject has participated in the study thus far. A normal, nonsmoking subject was studied on 4 separate days. On the first 2 days, baseline forced expiratory measurements were obtained as described for study 1. The subject then inhaled increasing twofold concentrations of *MCh* (ranging from 0.5 mg/ml up to 256 mg/ml) at 5-minute intervals. Only subjects that demonstrated a plateau in their FEV_1 s continued in the study. A plateau was defined as less than 10% variation in the FEV_1 s obtained with three or more successive doses of *MCh*. On 2 separate days, the subject repeated the airway provocation tests in a double-blind manner with the maximum and minimum doses of *MCh* delineating the plateau. The time course of bronchial hyperresponsiveness was evaluated by the method outlined in study 1.

Inhalational Tests

Aerosols of methacholine (acetyl- β -methylcholine chloride in normal saline) were generated using a Wright nebulizer operated by standard air at 8-9 L/min to give an output of 0.13 ml/min. The aerosols were inhaled through a mouth piece by tidal breathing for 2 minutes while the nose was clipped. Doubling concentrations of *MCh*, ranging from 0.5 to 256mg/ml, were then inhaled at 5-minute intervals. The response to the inhaled *MCh* was followed with partial and complete expiratory flow-volume curves obtained by a method described by Sterk and coworkers (7). The flow-volume curves were measured using a Wedge spirometer (No. 270; Med-Science Electronics, Burlington, MA) which displayed the curves on a X-Y recorder (Model 7045A; Hewlett-Packard, Waltham, MA) with a timing device to provide a 1-s spike for the

determination of FEV_1 . Initially, 3 to 5 reproducible complete expiratory flow-volume (MEFV) curves were recorded. Reproducibility was defined as not more than 5% variability of the forced vital capacities (FVC) from the largest value (control FVC). The volume for the initiation of the partial expiratory flow-volume (PEFV) curve was set at 60% of the control FVC and was marked off from the total lung capacity (TLC). A maximal inhalation to TLC was carried out followed by tidal breathing for 15 s and then by 2 successive PEFV curves from 60% of control FVC, directly followed by a MEFV curve. Flows were measured at 40% of the control FVC, directly followed by a MEFV curve. Flows were measured at 40% of the control FVC (V40p and V40c from PEFV and MEFV curves, respectively).

Results

Anthropometric data, baseline FEV_1 and atopy status are listed in Table 1. In the first study, nine subjects (six asthmatics and three normals) inhaled *MCh* until their PC20. PC20 values ranged from 0.125 to 64 mg/ml in asthmatic subjects and from 64 to 256mg/ml in normal nonsmoking subjects. The total time course of the bronchial hyperresponsiveness monitored using the FEV_1 s was documented (means $\pm$ SE = 36.56 ± 8.82 ; and 72.50 ± 10.10 minutes, in asthmatic and normal subjects respectively; see Table 2). The range of the time course was 7 to 85 minutes in asthmatics, and 55 to 100 minutes in normal subjects. Recovery from the *MCh*-induced bronchoconstriction (endpoint of the time course) was defined as an FEV_1 within 5% of baseline values that remained stable over 10 minutes. A significant difference was found between the overall lengths of bronchial hyperresponsiveness induced by *MCh* in asthmatic and normal nonsmoking subjects (mean difference of -35.94 min, $P = 0.0352$; unpaired Student's test). In the current study, measurements of FEV_1 were used as the parameter determining the endpoint of the time course. Similar trends were observed with the V40p and V40c but no additional information was gained since complete recovery was not obtained.

Table 1. Anthropometric data, baseline FEV₁ and atopy status of asthmatic and normal nonsmoking subjects

Subject ^a	Sex	Age (years)	Height (cm)	Atopy	FEV ₁ (% of predicted) ^f
A1	F	41	152	Y	92
A2	M	20	175	Y	70
A3	M	33	176	Y	99
A4	F	26	163	Y	93
A5	M	32	182	—	92
A6	M	26	180	Y	97
N1	F	37	163	N	128
N2	M	35	178	N	107
N3	F	43	166	Y	116
N4	F	41	169	Y	114

^aA = Asthmatic subject, N = normal subject

^fFEV₁ = forced expiratory volume in one second; % predicted = baseline FEV₁/predicted FEV₁.

Table 2. Results of total time course of recovery from Mch-induced bronchoconstriction in asthmatic and normal subjects

	Asthmatic Subjects (n = 3)	Normal Subjects (n = 6)
Total number of time courses	4	9
mean time course ^a (minutes)	36.56	72.50
Standard Error (minutes)	8.82	10.10
Max ^b (minutes)	85	100
Min ^c (minutes)	7	55
Mch ^d (mg/ml)	0.125 - 64	64 - 256
Mean ^e FEV ₁ (% baseline)	74.23 ± 9.54	78.88 ± 6.91

^a Mean time course = mean length of recovery period in minutes determined by measurement of forced expiratory volume in one second.

^b Max = maximum length of recovery period in minutes.

^c Min = minimum length of recovery period in minutes.

^d Mch = range of doubling doses of metacholine inhaled by subjects.

^e Mean forced expiratory volume in one second (FEV₁) (% baseline) = mean decrease in FEV₁ as a percent of baseline.

The average changes in FEV₁ to time in asthmatic and normal nonsmoking subjects are illustrated in Figures 1 to 5. A curve fitting procedure was applied to the data and the best fit curves were obtained. There was a good correlation with curves corresponding to polynomials of the third degree or higher (correlation coefficient r^2 was > 0.954 in asthmatics, and > 0.980 in normals). Information related to the best fit curves are shown in Table 3.

Table 3. Results of the polynomial regression curves ($y = a + bx + cx^2 + dx^3 + ex^4 + fx^5$)

Subject*	Correlation Coefficient (r^2)	a	b	c	d	e	f
A	0.813	79.92	0.20				
N	0.857	84.48	0.14				
A	0.930	77.09	0.48	-3.08 E -3			
N	0.947	82.58	0.31	-1.69 E -3			
A	0.954	75.50	0.77	-1.12 E -2	5.62 E -5		
N	0.980	81.22	0.55	-7.73 E -3	3.79 E -5		
A	0.959	74.71	1.01	-2.28 E -2	2.44 E -2	-9.53 E -7	
N	0.980	81.05	0.60	-9.73 E -3	6.72 E -5	-1.35 E -7	
A	0.960	74.21	1.20	-3.85 E -2	6.89 E -4	-6.13 E -6	2.10 E -8
N	0.981	80.78	0.70	-1.69 E -2	2.51 E -4	-2.07 E -6	7.15 E -9

*A = asthmatic subjects, N = normal

A good correlation was also found by fitting the data to a logarithmic curve ($r^2 = 0.939$ and 0.944 in asthmatics and normals respectively; see Figure 6). The regression equations were the following: $y = 73.24 + 11.15 \log(x)$ for asthmatics and $y = 79.35 + 8.42 \log(x)$ for normals. Moreover, asthmatic subjects were found to recover significantly faster during the initial portion of the recovery time course when compared to normal nonsmoking subjects (see Figures 7 and 8). This event was most evident during the first 30 to 40 minutes of the time course after the nebulization of MCh.

In the second study, results were inconclusive due to a limited population size. This was, in part, owing to the difficulty in obtaining

normal nonsmoking subjects able to demonstrate a plateau in their FEV₁s over 3 or more doubling doses of MCh. Preliminary results in one subject have been obtained thus far. The subject exhibited a plateau in the FEV₁s that remained unchanged over 3 doubling doses of MCh (ranging from 16-64 mg/ml; mean decrease in FEV₁ as a percent of baseline was 9.87%). On two separate days, the subject was rechallenged with the maximum (64 mg/ml) and minimum (16 mg/ml) doses of MCh in a double-blind manner. The total time courses correlating to the maximum and minimum doses of MCh, using FEV₁s as a measurement of bronchial hyperresponsiveness, were 105 and 25 minutes respectively.

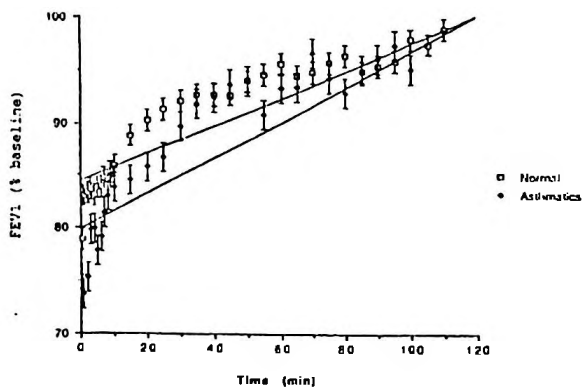


Figure 1. Best fit polynomial curves ($y=a+bx$) relating time on the abscissa to FEV_1 (% baseline) on the ordinate. See table 3 for description of polynomial regression curves. Error bars represent the standard error of the mean (SEM).

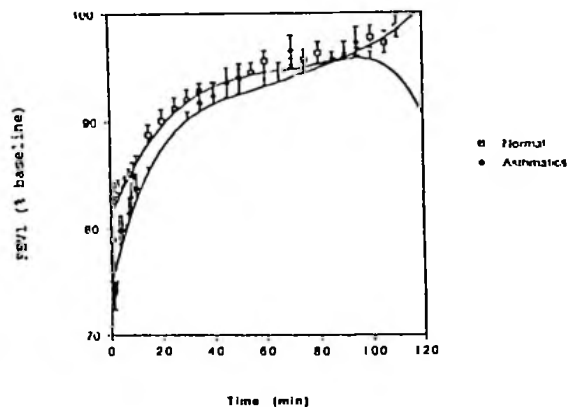


Figure 4. Best fit polynomial curves ($y=a+bx+cx^2+dx^3+ex^4$) relating time on the abscissa to FEV_1 (% baseline) on the ordinate. See table 3 for description of polynomial regression curves. Error bars represent the standard error of the mean (SEM).

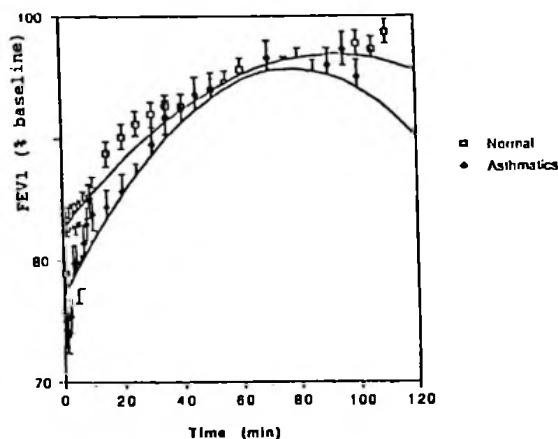


Figure 2. Best fit polynomial curves ($y=a+bx+cx^2$) relating time on the abscissa to FEV_1 (% baseline) on the ordinate. See table 3 for description of polynomial regression curves. Error bars represent the standard error of the mean (SEM).

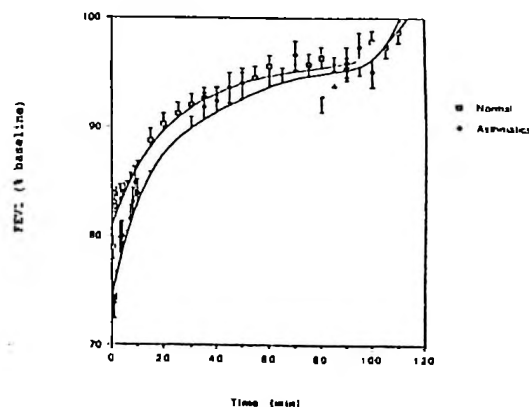


Figure 5. Best fit polynomial curves ($y=a+bx+cx^2+dx^3+ex^4+fx^5$) relating time on the abscissa to FEV_1 (% baseline) on the ordinate. See table 3 for description of polynomial regression curves. Error bars represent the standard error of the mean (SEM).

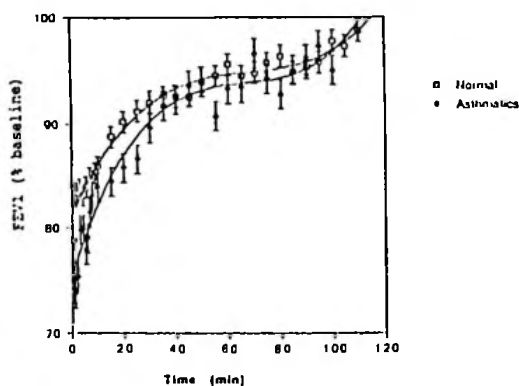


Figure 3. Best fit polynomial curves ($y=a+bx+cx^2+dx^3$) relating time on the abscissa to FEV_1 (% baseline) on the ordinate. See table 3 for description of polynomial regression curves. Error bars represent the standard error of the mean (SEM).

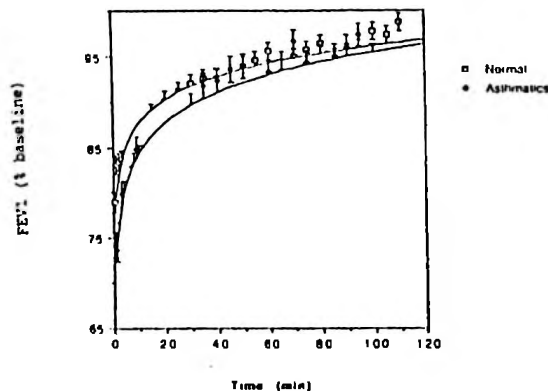


Figure 6. Best fit polynomial curves on the abscissa to FEV_1 (% baseline) on the ordinate. Regression equations were: $y=73.24+11.15 \log(x)$ for asthmatics ($r^2=0.939$), and $y=79.35+8.42 \log(x)$ for normal subjects ($r^2=0.944$). Error bars represent the standard error of the mean (SEM).

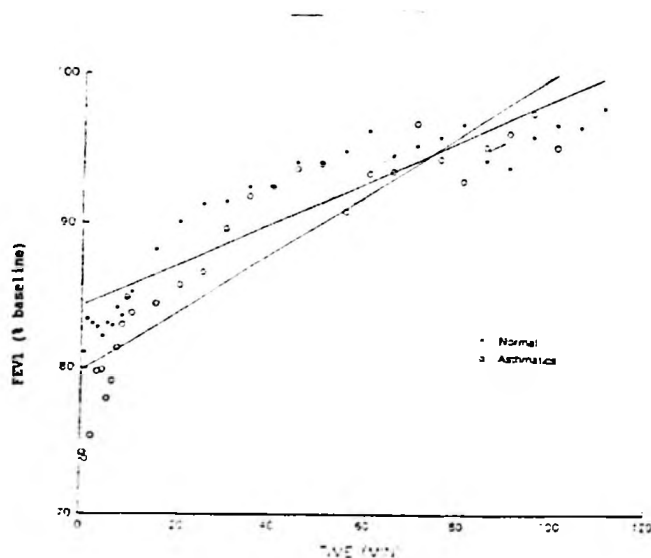


Figure 7. Best fit polynomial curves of the first degree with time on the abscissa and FEV₁ (% baseline) on the ordinate. The 95% confidence interval are represented by the dotted lines.

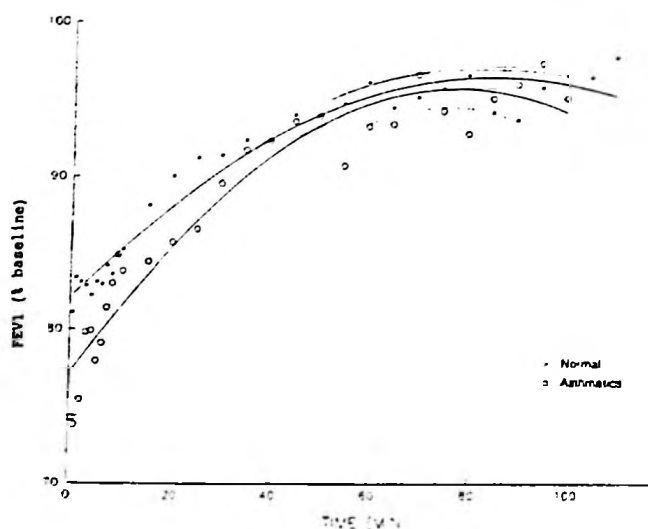


Figure 8. Best fit polynomial curves of the second degree with time on the abscissa and FEV₁ (% baseline) on the ordinate. The 95% confidence interval are represented by the dotted lines.

Discussion

In this investigation, we compared the time courses of recovery from *MCh*-induced bronchoconstriction in asthmatic and normal subjects. The comparison was made for a similar PC20 in both subjects. For a similar degree of

bronchoconstriction, asthmatic subjects recovered significantly faster when compared to normal nonsmoking subjects. In some asthmatics, the FEV₁ decreased more than the PC20. Despite the larger fall in FEV₁, asthmatics were still able to recover faster to baseline values when compared to normal subjects.

The total time required for complete recovery from *MCh*-induced bronchial hyperresponsiveness in asthmatic and normal subjects was quite variable, depending on the subject (from Table 2: 7 to 85 minutes in asthmatics and 55 to 100 minutes in normals). Sterk and coworkers (7) reported that nonasthmatics differed between each other in the ease extent to which they could bronchoconstrict in response to *MCh*. A similar response has been seen in asthmatic subjects recovering from histamine provocation tests where the total recovery period ranged from a minimum of 9 to a maximum of 90 minutes (8). Histamine (histamine phosphate) is yet another chemical mediator which induces increased bronchial reactivity by acting through the reflex cholinergic pathways as well as directly on histamine H1 and H2 receptors. In fact, there is a close correlation between bronchial responsiveness to histamine and methacholine (9).

Some of the variation in the time courses could be attributed to the forced expiratory maneuvers themselves. Since maximal expiratory flow-volume curves were acquired every minute for the first 10 minutes, the forced expiratory maneuvers could have served as a stimuli inducing bronchoconstriction, especially in asthmatic subjects. Thus this could have lengthened the overall recovery period. In addition, the complete and partial forced expiratory maneuvers were effort-dependent. Thus the acquisition of accurate measurements depended on the co-operation of the subject and appropriate coaching provided by the respiratory technologist.

The time course of recovery following the *MCh* provocation test was best fitted to a polynomial curve of the third degree. This suggests the presence of a multiple-compartment model (a fast compartment followed by a slow one). *MCh*, a β -methyl analog of acetylcholine (ACh), has no effect on irritant receptors but exerts its effect through cholinergic receptors on smooth

muscle (1). It is metabolized by an enzymatic pathway via acetylcholinesterases (AChE). In our study, the *MCh* was administered using a Wright nebulizer which generates particles that are deposited in central and peripheral airways. In fact, the inhaled particles are distributed more centrally than peripherally (10). The effect on the central airways may be more prolonged. On the other hand, blood supply by cross-sectional unit is more important in the periphery of the lung (10). The destruction of *MCh* by plasma enzymes is therefore enhanced in the small airways. Therefore, this provides an explanation for the presence of a multiple compartment model in the recovery time course. The fast compartment can be attributed to the prompt release of stored enzymes into the airways. Subsequently, the enzymes must be restored either by blood flow or by local resynthesis. This may account for the slow compartment in the latter part of the recovery time course.

From the second study, preliminary results showed that the length of recovery was longer for increasing doses of *MCh*. A similar trend was seen in subjects in study 1, who, on separate days, required different concentrations of *MCh* to induce a 20% reduction in their baseline FEV₁. A similar response with histamine has also been reported by Malo et al. (8) in which a longer recovery period was associated with higher doses of inhaled histamine. This phenomenon is in accordance with the multiple compartment model proposed for the recovery time course. A high dose of *MCh* requires more enzymes for its complete metabolism. The amount of enzyme needed is limited by the time it takes to replenish the stores in the slow compartment of the recovery time course. Hence, the recovery from bronchoconstriction induced by inhaled *MCh* is longer with increasing doses of *MCh*.

Finally, it has been proposed that the Hofstee equation be used to confirm the presence of a dose-response relationship. The Hofstee equation, used in the study of enzyme kinetics, is a linearized form of an equation in which the dose (substrate concentration in enzyme kinetics) is presumed to be related to the response (reaction velocity for enzyme kinetics), as in a rectangular hyperbole (7). Thus this equation can be used in future studies to test the dose-response relationship and to estimate the

maximal value of the response. Moreover, further studies are needed to investigate other mechanism(s) involved in the reversal of bronchial hyperresponsiveness induced by inhaled *MCh* in asthmatic and normal subjects. This may involve comparing molecular and pharmacological factors such as the number, specificity and types of muscarinic receptors present in the airways of asthmatic and normal nonsmoking subjects.

References

1. Goodman LS, Gilman A. the pharmacological basis of therapeutics 6th ed. New York: MacMillan, 1980. p. 91-9.
2. De Jongste JC, Jongejan RC, Kerrebijn KF. Control of airway calibre by autonomic nerves in asthma and in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:1421-2.
3. Cropp GJA, Bernstein IL, Boushey HA, et al. Guidelines for bronchial inhalation challenges with pharmacologic and antigenic agents. *ATS News* 1980; Spring:11-9.
4. Eiser NM, Kerrebijn KF, Quanjer PH. Guidelines for standardization of bronchial challenges with (nonspecific) bronchoconstricting agents. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1983;19:495-514.
5. Cartier A, Malo JL, Begin P, Sestier M, Martin RR. Time course of bronchoconstriction induced by inhaled histamine and methacholine. *J Appl Physiol* 1983;54(3):821-6.
6. American Thoracic Society. Chronic bronchitis, asthma, and pulmonary emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1962; 84:762-8.
7. Sterk PJ, Daniel E, Zamel N, Hargreave FE. Limited bronchoconstriction to methacholine using partial flow-volume curves in nonasthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1985;132:272-77.
8. Malo JL, Gauthier R, Lemire I, Cartier A, Ghezzo H, Martin RR. Kinetics of the recovery of airway response caused by inhaled histamine. *Am Rev Respir Dis* 1985;132: 848-52.
9. Juniper EF, Frith PA, Dunnett C, Cockcroft DW, Hargreave FE. Reproducibility and comparison of responses to inhaled histamine and methacholine. *Thorax* 1978;33: 705-10.
10. Ryan G, Dolovich MB, Roberts RS, Frith PA, Juniper EF, Hargreave FE, Newhouse MT. Standardization of inhalation provocation tests: two techniques of aerosol generation and inhalation compared. *Am Rev Respir Dis* 1981;123:195-99.

Postpartum blues syndrome in Brazilian women: an investigation of associated factors

**Luis Augusto Rohde¹, Ellis D'Arrigo Busnello²,
Ana Luiza Wolf³, Andrea Zomer³, Flavio Shansis³,
Silvia de Oliveira Martins³, Silza Tramontina³**

OBJECTIVES: To determine the associations of Postpartum blues syndrome with sociodemographic, obstetric and psychiatric factors in a sample of Brazilian women.

PATIENTS AND METHODS: In this prospective study, a sample of 86 postpartum women was compared with a sample of 75 women out of puerperium, using the Blues Questionnaire.

RESULTS: Postpartum women and women out of puerperium had a significantly different distribution of the scale's percentile scores ($P < 0.01$). Social-demographic, obstetric and psychiatric risk factors researched did not show significant Blues odds ratios.

CONCLUSION: Postpartum blues syndrome in Brazilian women seems to be characterized by maternal mental state alterations occurring on the third, fourth and fifth days postpartum, but the blues score does not seem to be associated with the sociodemographic, obstetric and psychiatric factors researched.

Key-words: Postpartum blues; maternity blues; postpartum psychiatric syndromes.

Síndrome de depressão pós-parto em mulheres brasileiras: uma investigação de fatores associados.

OBJETIVOS: Determinar as associações entre síndrome de depressão pós-parto e fatores sociodemográficos, obstétricos e psiquiátricos numa amostra de mulheres brasileiras.

Revista HCPA 1998;18(1):42-9

¹ Departamento de Psiquiatria, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Correspondência: Departamento de Psiquiatria, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Av. Ramiro Barcellos 2350, CEP 90035-007 - Porto Alegre, RS, Brasil. Fax: +55-51-330-8873.

² Departamento de Psiquiatria e Pós-Graduação em Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

³ Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

PACIENTES E MÉTODOS: Neste estudo, comparamos uma amostra de 86 mulheres no pós-parto com uma amostra de 75 mulheres no final do puerpério, utilizando o Blues Questionnaire.

RESULTADOS: As mulheres no pós-parto e as mulheres no final do puerpério apresentaram uma distribuição significativamente diferente nos percentis da escala ($P < 0,01$). Os fatores de risco sócio-demográficos, obstétricos e psiquiátricos pesquisados não apresentaram Odds Ratios significativos em relação ao Blues Questionnaire.

CONCLUSÃO: A síndrome de depressão pós-parto em mulheres brasileiras parece ser caracterizada por alterações da situação mental da mãe que ocorrem no 3º, 4º e 5º dias após o parto, mas os resultados da aplicação do Blues Questionnaire não parecem estar associados com os fatores sócio-demográficos, obstétricos e psiquiátricos pesquisados.

Unitermos: Depressão pós-parto; depressão da maternidade; síndromes psiquiátricas pós-parto.

Introduction

Postpartum blues syndrome (PBS) seems better defined as a phenomenon of transitory and self-limited alterations of the maternal mental state in the early puerperium (1), being characterized by symptoms such as tearfulness, lability of mood, irritability, poor concentration, sadness, and feelings of helplessness, confusion, anxiety, isolation, fatigue, restlessness and tension (2-5). The course is limited to the early puerperium, i.e., the first ten days after childbirth (2, 6). The postpartum symptomatological peak occurs between the 3rd and 6th days after childbirth (6-8).

Reported syndrome incidence varies in the literature from 25.5% to 76% (5, 9), reflecting the lack of a precise consensual diagnostic definition. Thus, an enormous diversity of diagnostic methods has been employed in studies on PBS, including non-specific instruments such as scales for depression (1). Pitt (10), Stein (9), and Kennerley & Gath (6) designed specific scales for measuring PBS, although only the latter have developed their instrument through a systematic psychometric methodology (1).

Knight & Thirkettle (11), O'Hara et al. (12), and Okano & Nomura (5) demonstrate the existence of a different symptomatological pattern between postpartum women and women out of puerperium, showing that PBS does not reflect only normal fluctuation in mood. However, the three studies present limitations, such as the utilization of small, non-randomized samples (5) and the use of non-specific instruments for PBS evaluation (11, 12).

The association of PBS with sociodemographic, obstetric and psychiatric factors is controversial when the literature is analyzed globally, probably due to the diversity of diagnostic methods employed in the different studies. Thus, PBS does not seem significantly associated with demographic or social factors such as age, marital status, race or socioeconomic level (5, 13, 14), although Ballinger et al. (15) and Kennerley & Gath (2) have found an association with poor family and/or marital relationships. Similarly, there seems to exist no association of the syndrome with significant life events (2, 9, 10, 13, 16).

Relation of the syndrome with obstetric

factors is also controversial. Whereas Yalom et al. (17) and Gard et al. (18) demonstrate a significant association between primiparity and PBS, Davidson (13) finds an inverse association, i.e., of PBS with multiparity. Pitt (10) and Kennerley & Gath (2) find no association of parity with the syndrome. Likewise, whereas Nott et al. (19) and Kennerley & Gath (2) find an association between PBS and previous history of premenstrual tension syndrome, Davidson (13), Hapgood et al. (14) and Okano & Nomura (5) do not demonstrate that correlation.

Most studies do not demonstrate an association with other obstetric variables, such as type of delivery, obstetric complications in the early puerperium, labor experience, amount and type of analgesia and anesthesia used, amount of blood loss during delivery or length of hospitalization (2, 5, 10, 13, 14).

Most investigators do not find any relation between PBS and previous psychiatric history, during or out of the puerperium (2, 10, 17, 20, 21), although Stein (9) shows a correlation between severe PBS and previous history of depression, and O'Hara (12) demonstrates an association of the syndrome with previous personal and family history of depression.

The aims of this study were: 1) to determine on which days of the early puerperium the symptomatological pattern differs from that observed in women out of puerperium; 2) to assess the relation between PBS and sociodemographic, obstetric and psychiatric factors on these days.

Patients and Methods

Sample

Subjects were women between 18 and 45 years of age, living in Porto Alegre, either having had their babies at Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) or working at the aforementioned hospital. Porto Alegre is the capital of Brazil's southernmost state, Rio Grande do Sul. The city has a population of approximately 1,350,000 inhabitants. HCPA is the university hospital of the Federal University of Rio Grande do Sul.

The case group (postpartum women) was defined through a random systematic sampling, according to the following criteria for inclusion: women between 18 and 45 years of age, living in Porto Alegre. The criteria for exclusion were: 1) postpartum complications demanding hospital permanence for over 72 hours; 2) twin delivery; 3) severe maternal mental pathology, for example, puerperal psychosis, moderate to severe mental retardation or organic brain syndrome; 4) illiteracy. The control group (normal women out of puerperium) was defined through a random sampling of women working at HCPA. The criteria for inclusion were the same used for the case group.

The sample size necessary to characterize PBS clinical features in this study was calculated considering a PBS incidence in postpartum women of about 50%, in a target population of around 3,600 postpartum women per year at HCPA. Study power was fixed at 80%, error type I at 5% and sample loss estimated at 10%. Thus, the size of the postpartum group was estimated to be of 84 mothers.

Instrument

The instrument chosen to assess the symptomatological pattern of both postpartum women and women out of puerperium was the Blues Questionnaire (6). The translation of the scale into Portuguese followed the initial steps suggested by Vallerand (22). The six interviewers took a preparatory 10-hour joint training to administer the scale.

A questionnaire was administered to collect data on the following aspects: age, race, education, marital status, family income, death or important illness of close person within the last six months, significant life events within the last six months, parity, type of delivery and possibility of previous mental disorders. History of psychiatric hospitalization or use of psychiatric medication other than benzodiazepines were considered as inclusion criteria for possibility of previous mental disorders.

Data collection

Data collection took place from June 1993 until May 1994. All participants completed a written informed consent.

Interviewers visited the mothers on the 1st and 2nd days of hospitalization to: 1) help them complete the Blues questionnaire; 2) show them how to complete the Blues questionnaire, at home, daily, until the 8th day; 3) administer the questionnaire on sociodemographic and obstetric data and psychiatric history. Mothers were visited at home on the 4th day as a stimulus to continue completing the Blues questionnaire and on the 8th day to return the daily completed questionnaire.

Interviewers visited the hospital workers on a randomly selected day to start questionnaire administration to: 1) help them complete the Blues questionnaire; 2) show them how to complete the Blues questionnaire, daily, throughout the 8th day; 3) administer the questionnaire on sociodemographic and obstetric data and psychiatric history. Each day they were reminded to complete the Blues questionnaire. On the 8th day, the interviewers collected all questionnaires.

All women were asked to complete the Blues questionnaire early in the evening.

Data analysis

The daily scale score was calculated according to Kennerley & Gath's (6) proposition. Thus, data used for group comparison was the daily percentage scale score for each woman.

Percentage scale scores (PSS) for most of the 8 days in both groups did not show a normal distribution. Thus, non-parametric tests were utilized for comparative analysis of data. Since multiple comparisons were performed, a significance level of 1% was used.

Friedman's analysis of variance was employed to compare PSS throughout the 8 days within each group (intragroup comparison). The least significant difference test was used to detect

which study days differed from the others. The Mann Whitney U test was used to compare daily PSS between groups (intergroup comparison).

The effect of sociodemographic, obstetric and psychiatric factors on the symptomatology of the postpartum group was evaluated through multivariate logistic regression analysis. Only the postpartum days on which the symptomatological pattern differed from that of women out of puerperium were considered in this analysis. Thus, a dichotomous variable named "Blues" was conceived from a scale cut-off point established for the 3rd, 4th and 5th days. According to Kennerley & Gath's (2) procedure, the cut-off point on each of the 3 days was the median of postpartum women's PSS in that day. A Forwards modeling strategy was used; all factors presenting a $P < 0.20$ separately were included in the simultaneous adjustment model.

Results

The sample consisted of 181 women, with a loss of 20 women (11%). The postpartum group comprised 99 women, with a loss of 13 (13%). The group of women out of puerperium comprised 82 women, with a loss of 7 (8%). Reasons for sample loss were: 1) voluntarily withdrawing from the study; 2) either forgetting to complete the questionnaire or doing it incorrectly in more than one day; 3) losing the questionnaire; 4) unknown of misdirected addresses.

The median of PSS for each day remained practically unchanged in both groups whether the women who either forgot to complete the questionnaire or did it incorrectly on only one of the 8 days were considered or not. Thus, they were kept in the sample and used for data analysis.

The demographic characteristics of women in both groups are shown in Table 1. The most outstanding aspect is the clear disparity between groups in terms of demographic characteristics.

Table 1. Demographic characteristics within groups

	Postpartum women N (%)	Women out of puerperium N (%)
Age ^a		
18-34	80 (93)	43 (57.3)
35-45	6 (7)	32 (42.7)
Race		
White	68 (79.1)	63 (84)
Non-white	18 (20.9)	12 (16)
Education ^a		
Grade school unfinished	39 (45.3)	1 (1.3)
Finished at least grade school	47 (54.7)	74 (98.7)
Marital status ^a		
Single	74 (86)	37 (52)
Married or Cohabiting	12 (14)	38 (48)
Monthly family income (per family member) ^{a, b}		
>U\$ 80	25 (30.9)	1 (1.3)
< U\$ 80	56 (69.1)	74 (98.7)

^a Significant difference between groups for $P < 0.01$.

^b Data lost for five women from postpartum group.

The symptomatological patterns of both groups throughout the 8 days appear in Figure 1. Friedman's analysis of variance shows that there is a significant difference between days in the distribution of PSS in the group of postpartum women ($\chi^2=24.48$; $gl = 7$, $P = 0.0001$). The significant difference in PSS distribution is found between days 4 and 8; and between days 5 and 8 ($P < 0.01$). No significant differences are found in

distribution between days in the group of women out of puerperium ($\chi^2=2.72$; $gl = 7$; $P = 0.91$). Postpartum women's symptomatological peak occurs on the 5th day postpartum. The Mann Whitney U test shows the existence of significant difference between the groups on the following days: 3rd day (160 cases; $U=2427$; $P = 0.009$), 4th day (160 cases; $U=2089.5$; $P = 0.0002$) and 5th day (161 cases; $U=1913$; $P < 0.0001$).

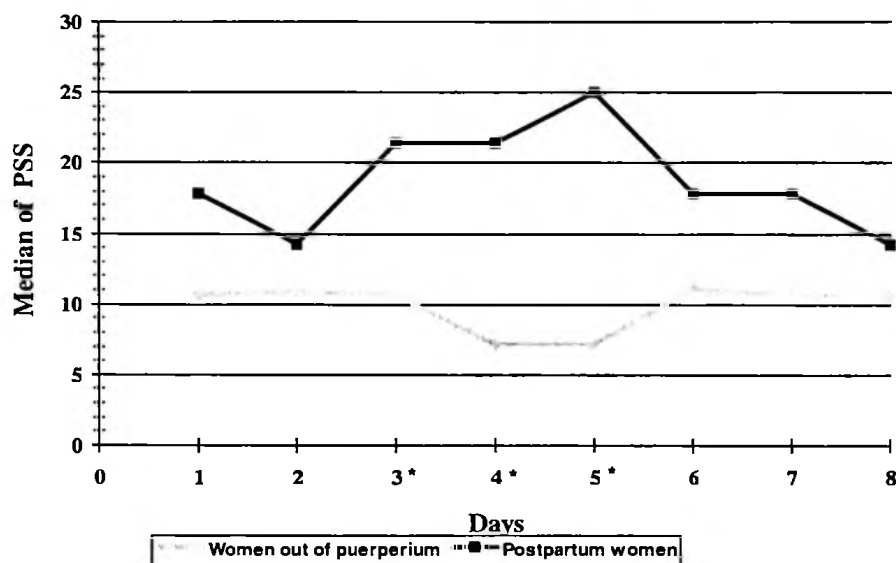


Figure 1. Median of PSS for each day in both groups.

The group of postpartum women was divided according to parity (primiparous x multiparous) and type of delivery (normal x cesarean). When daily PSS distribution between primiparous and multiparous was compared, no significant differences were found, in any day, according to the Mann Whitney U test. The same

happened when women who had vaginal deliveries were compared with those who had undergone cesarean section.

The Blues odds ratios of sociodemographic, obstetric and psychiatric risk factors on the 3rd, 4th, and 5th days of early puerperium were not significant (Table 2).

Table 2. Blues odds ratios for sociodemographic, obstetric and psychiatric factors on the 3rd, 4th and 5th days

FACTORS	Day* 3		Day 4		Day 5	
	Odds ratio	CI 95%	Odds ratio	CI 95%	Odds ratio	CI 95%
Age (A)	0.95	0.88-1.03	0.96	0.88-1.03	0.92	0.86-1.01
Race	1.34	0.45-3.96	1.34	0.45-3.96	1.43	0.48-1.22
Education	1.26	0.53-3.03	1.04	0.43-2.48	0.94	0.39-2.26
Marital status	0.70	0.20-2.52	0.70	0.20-2.52	1.75	0.47-6.52
Family income (FI)	0.41	0.15-1.10	0.84	0.33-2.18	0.79	0.31-2.03
Death or illness of close person (DI)	1.96	0.73-5.31	2.55	0.93-7.02	1.42	0.53-3.80
Life event	1.09	0.44-2.71	1.09	0.44-2.71	1.25	0.50-3.11
Previous mental disorder	1.14	0.07-18.80	1.14	0.07-18.80	1.08	0.07-17.86

*The simultaneous adjustment for A, FI and DI kept a non-significant Blues odds ratio for the three factors.

Discussion

Since during the 1st month postpartum the risk of psychiatric hospitalization is the highest ever in a woman's life, the study of the psychiatric features of puerperium seems to be of fundamental importance. Rarely in psychiatry can such a predictable and dangerous period be so clearly anticipated (23). In this context, the study of PBS becomes clinically more relevant, as this syndrome occurs within this critical period of puerperium and seems to be a significant risk factor for puerperal depression (14, 16, 24, 25).

A significant difference in PSS distribution between postpartum women and women out of puerperium occurred on the 3rd, 4th and 5th days. This seems to demonstrate that what happens during these 3 days of puerperium is not similar to daily mood changes experienced by women. This result confirms the findings of Knight and Thirkettle (11), O'Hara et al. (12) and Okano & Nomura (5), who demonstrate in their studies, even with methodological limitations, a significantly different symptomatological pattern between women in and out of the early puerperium.

Although the demographic characteristics of postpartum women differ significantly from those of women out of puerperium, multivariate logistic regression analysis shows that results from group comparison on the 3rd, 4th and 5th days do not seem influenced by age, race, marital status, education or family income.

Sociodemographic factors (age, race, education, marital status and family income) do not show a significant Blues odds ratios on the 3rd, 4th and 5th days of puerperium. Most studies do not show an association of PBS with sociodemographic factors either (5, 13, 14). Kennerley & Gath (2) find an association of Blues scores with poor family and marital relationships, scale assessed (SAS-M). In the present study, only the marital status was assessed and not the quality of the relationship.

Death or serious illness of a close person within the last six months and the occurrence of important life events did not imply a significant Blues odds ratios on the 3rd, 4th or 5th postpartum days. This agrees with the literature, which shows no association of PBS with significant life events (2, 9, 10, 13, 16).

Comparison of postpartum women after stratification according to parity and type of delivery does not show significant differences in daily PSS distribution. Yalom et al. (17) and Davidson (13) find association of PBS with parity. However, in both studies, non-specific instruments are used for the syndrome evaluation. On the other hand, Kennerley & Gath (2), employing the same instrument for PBS evaluation used in the present study, find no association of the syndrome with parity.

The possibility of previous mental disorders did not imply a significant Blues odds ratio on the 3rd, 4th or 5th postpartum days, which agrees with most studies (2, 10, 17, 20, 21). However, O'Hara et al. (12), in a methodologically well designed study, show the association of PBS with previous personal and family history of depression. A limitation of the present study was the criteria used to define previous mental disorder cases, not based on the utilization of DSM-IV or ICD-10 diagnostic criteria. The criteria utilized (use of psychiatric medication other than benzodiazepines and previous psychiatric hospitalization) are probably very specific, but not very sensitive. This assessment bias might justify the difference between the present study and that of O'Hara et al. (12).

Conclusions

The postpartum blues syndrome in a sample of postpartum Brazilian women is characterized by maternal mental state alterations occurring on the 3rd, 4th and 5th days of puerperium. These alterations differ from fluctuation in mood experienced by women in their daily lives.

The sociodemographic, obstetric and psychiatric factors researched do not seem to influence the Blues scores of the 3rd, 4th or 5th days.

References

1. Beck CT. Maternity blues research: a critical review. *Issues Ment Health Nurs* 1991;12: 291-300.
2. Kennerley H, Gath D. Maternity Blues. Association with obstetric, psychological and psychiatric factors. *Br J Psychiatry* 1989;155:367-73.

3. Guedeney A, Bungener C, Jouvent R, Darbois Y, Widlöcher D. Post-partum blues et épuisement affectif. *Ann Med Psychol* 1990;149:240-3.
4. Lanczik M, Spingler H, Heidrich A, Becker T, Kretzer B, Albert P et al. Pos-partum blues: depressive disease or pseudoneurasthenic syndrome. *J Affect Disord* 1992;25:47-52.
5. Okano T, Nomura J. Endocrine study of the maternity blues. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1992;16:921-32.
6. Kennerley H, Gath D. Maternity Blues. Detection and measurement by questionnaire. *Br J Psychiatry* 1989;155:356-62.
7. Levy V. The maternity blues in post-partum and post-operative women. *Br J Psychiatry* 1987;151:368-72.
8. Brockington I. Maternity blues and post-partum euphoria. *Br J Psychiatry* 1988;152:433-4.
9. Stein GS. The pattern of mental change and body weight change in the first post-partum week. *J Psychosom Res* 1980;24 :165-71.
10. Pitt B. Maternity blues. *Br J Psychiatry* 1973;122:341-3.
11. Knight RG, Thirkettle JA. Anxiety and depression in the immediate post-partum period: a controlled investigation of a primiparous sample. *Aust N Z J Psychiatry* 1986;20:430-6.
12. O'Hara MW, Rehm LP, Campbell SB. Prospective study of postpartum blues. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:801-6.
13. Davidson J. Post-partum mood change in Jamaican women: a description and discussion on its significance. *Br J Psychiatry* 1972;121:659-33.
14. Hapgood CC, Elkind GS, Wright JJ. Maternity blues: phenomena and relationship to later post-partum depression. *Aust N Z J Psychiatry* 1988;22:299-306.
15. Ballinger CB, Bauckley DE, Naylor GJ, Stanssield DA. Emotional disturbance following childbirth: clinical findings and urinary excretion of cyclic AMP (adenosine 3'5' cyclic monophosphate). *Psychol Med* 1979;9:253-300.
16. Paykel ES, Emms EM, Fletcher J, Rassaby ES. Life events and social support in puerperal depression. *Br J Psychol* 1980;136:339-46.
17. Yalom ID, Lunde DT, Moos RH, Hamburg DA. Post-partum blues syndrome: a description and related variables. *Arch Gen Psychiatry* 1968;18:16-27.
18. Gard PR, Handley SL, Parsons AD, Waldron G. A multivariate investigation of post-partum mood disturbance. *Br J Psychiatry* 1986;148:567-75.
19. Nott PN, Franklin M, Armitage C, Gelder MG. Hormonal changes and mood in the puerperium. *Br J Psychiatry* 1976;128:379-83.
20. Handley SL, Dunn TL, Waldron G, Baker JM. Tryptophan, cortisol and puerperal mood. *Br J Psychiatry* 1980;136:498-508.
21. Harris B. Maternity blues. *Br J Psychiatry* 1980;136:520-4.
22. Vallerand RJ. Vers une méthodologie de validation trans-culturelle de questionnaires psychologiques. *Can J Psychol* 1989;30:662-80.
23. Inwood DG. Postpartum psychotic disorders. In: Kaplan H, Sadock B, editors. *Comprehensive textbook of psychiatry*. Vol 2. Baltimore: Williams & Wilkins, 1989. p. 852-8.
24. Murray JB, Gallahue SL. Post-partum depression. *Genet Soc Gen Psychol Monogr* 1987;113:193-212.
25. Rouillon F, Thalassinos M, Miller HD, Lempriere T. Folate and post-partum depression. *J Affect Disord* 1992;25:235-42.

Cervical anastomosis of the esophagus for esophageal carcinoma: an alternative approach

**Richard R. Gurski¹, Carlos C. Schirmer¹, José E. Toneto¹,
André R. Rosa¹, Gustavo P. Toniazzo¹, Gustavo R. Fasolo¹,
Cleber D. Kruehl¹, Loreno Brentano¹**

OBJECTIVES: *To assess the role of delayed cervical esophagovisceral anastomosis technique in relation to the incidence of anastomotic complications.*

MATERIAL AND METHODS: *Eight patients (Group 1) and 12 patients (Group 2) submitted to one-stage or two-stage operations, respectively, were selected based on intraoperative assessment by the surgeon, considering mainly tissue blood flow of the replacement organ after its placement in the cervical region.*

RESULTS: *In Group 1 anastomotic dehiscence was observed in 37.5% of patients, while in Group 2 no cases of dehiscence occurred ($p = 0.049$). However, the postoperative mortality rate did not differ between the two groups (12.5% versus 0%, not significant).*

CONCLUSION: *When organ viability is uncertain, esophagovisceral anastomosis is best done in two-stage operations, since it decreases the incidence of anastomotic leak.*

Key-words: *Esophageal carcinoma; anastomosis; leakage; morbidity; mortality; postoperative complications.*

Anastomose cervical do esôfago para tratamento de carcinoma esofágico: uma abordagem alternativa.

OBJETIVO: *Avaliar o papel da técnica de anastomose esofagovisceral cervical retardada em relação à incidência de complicações anastomóticas.*

MATERIAIS E MÉTODOS: *Oito pacientes (Grupo 1) e 12 pacientes (Grupo 2), submetidos a cirurgias em uma ou duas etapas, respectivamente, foram selecionados com base em avaliação intra-operatória por um cirurgião. A avaliação levou em conta, principalmente, o fluxo sanguíneo do tecido do órgão recolocado, depois da sua colocação na região cervical.*

Revista HCPA 1998;18(1):50-5

¹ Departamento de Cirurgia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul e Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Correspondência: Richard R. Gurski, Rua Felipe Neri 447/601, CEP 90520-540 - Porto Alegre, RS, Brasil. Telefone: +55-51-341-2278. Fax: +55-51-332-1352/+55-51-330-8783.

RESULTADOS: No Grupo 1, foi observada deiscência anastomótica em 37,5% dos pacientes, enquanto no Grupo 2 não ocorreu nenhum caso de deiscência ($p = 0,049$). No entanto, a taxa de mortalidade pós-operatória não foi diferente para os dois grupos (12,5% versus 0%, não significativo).

CONCLUSÃO: Quando a viabilidade do órgão é incerta, a anastomose esofagovisceral é melhor realizada em duas etapas, uma vez que, dessa forma, diminui a incidência de vazamento anastomótico.

Unitermos: Carcinoma esofágico; anastomose; vazamento; morbidade; mortalidade; complicações pós-operatórias.

Introduction

Most of the patients with epidermoid esophageal carcinoma (EEC) are already in advanced stages of the disease when the neoplasm is diagnosed. The rates of early diagnosis do not exceed 10%, except in reports from China and Japan (1,2). In patients with advanced stages of esophageal cancer, life expectancy has not been increasing in the past 40 years regardless of the therapeutic procedure used. The main purpose of treating these patients is to improve their quality of life, since treatment would allow them oral feeding again. Although there are several choices, resections or bypass operations have proved to be of widespread use despite their moderate morbidity and mortality (3-6). In 512 operations performed in patients with EEC, Postlethwait (7) reported a 41.5% postoperative mortality rate after bypass; 22.7% after palliative resection; and 12.8% after curative resection. Anastomotic dehiscence was one of the most frequent complications.

The incidence of anastomotic leakage may range from 14% to 36% in these cases (3,7-12), and it usually follows bypass operations (5,7,11). This fearful complication prevents oral feeding, thus interfering with the quality of life for those patients. The degree of dehiscence in cervical anastomosis should not be disregarded, since it may lead to mediastinal complications, with increased mortality rates, as well as strictures

in about 30% of the patients with esophagogastric anastomosis (10,13).

The group of surgery of the esophagus, stomach and small intestine at Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil (GCEEID/HCPA) has been performing delayed cervical esophagovisceral anastomosis as a first choice procedure in some selected cases since July 1993. The technique consists of placing the stomach, the usual substitute organ, in the low angle of the cervicotomy, next to an end-esophagostomy to close the anastomosis at a second stage, 10 to 14 days after resection or bypass. The aim of this study is to present our results with this procedure in terms of decreasing the incidence of anastomotic dehiscence, as well as surgical morbidity and mortality. The technique and the results of this procedure are presented hereby.

Materials and Methods

Between July 1993 and May 1995, 20 patients underwent esophageal reconstruction by cervical esophagovisceral anastomosis. According to the aspect of the blood supply of the organ to be anastomosed, and according to an intraoperative evaluation, the patients were classified into two groups:

Group 1 consisted of eight patients who underwent a cervical esophagogastric anastomosis, as soon as the replacement organ

showed an adequate blood supply. Esophageal resection was performed in four patients in this group by transhiatal esophagectomy, and in two by transthoracic esophagectomy. In all patients but one the stomach was used as the replacement organ. The two patients who underwent bypass procedures had a gastric tube through a retrosternal route for replacement.

Group 2 consisted of 12 patients who underwent two-stage operations and in whom the substitute organ presented signs of macroscopic ischemia, such as venous congestion, paleness, cyanosis, etc.. The first stage of the operation was completed with an end-esophagostomy of the proximal esophagus, and the substitute organ was placed in the low angle of the cervical incision, as an oversewn stump. In a period ranging from 10 to 14 days thereafter, a single-layer was performed by interrupted sutures, with multifilament absorbable (polyglycolic acid or polygalactin) suture. Eight out of 12 patients in this group underwent esophagectomy and the

four remaining received a gastric tube for bypass as described for the previous group. Five and three of those eight patients have undergone transthoracic and transhiatal esophagectomy, respectively. In only one case the substitute organ was the colon.

The patients were staged using UICC/AJCC (1987) criteria. The seven patients that were classified in Stage IV to present positive celiac lymph nodes on intraoperative frozen sections. The statistical analysis for these two groups was performed using Student's *t* test. A *P* value of less than 0.05 was considered as significant.

Results

A total of 20 patients (17 males, 3 females), median age of 31 to 66 years were submitted to esophageal resection (*n* = 14) or to bypass procedures (*n* = 6) as shown in Table 1.

Table 1. Distribution of patients according to the surgery performed

Procedure	Group 1 (n = 8)	Group 2 (n = 12)
Transhiatal esophagectomy	4	3
Transthoracic esophagectomy	2	5
Bypass gastric tube	2	4

The most frequent early postoperative complications were respiratory infection in seven cases (35%) and wound infection in three cases (15%). In two of the three wound infections, abscesses were observed in the cervical region. There was one case of chylothorax, one of subcutaneous emphysema and one case of

thoracotomy dehiscence.

The clinical and pathological staging was similar in both groups and most of the cases were classified as TNM or UICC Stage III or IV esophageal cancer. Only one patient had a Stage II tumor (Table 2).

Table 2. Anatomopathologic staging

Stage	Group 1 (n = 8)	Group 2 (n = 12)
II B - T2N1M0	0	1
III - T3N1M0	2	2
III - T4N1M0	4	4
IV - T3N1M1	2	5

Anastomotic dehiscence was observed in three of the eight patients in Group 1: two patients submitted to transhiatal esophagectomy with cervical esophagogastroplasty, and one submitted to cervical esophagocoloplasty. One of these developed chylothorax, besides anastomotic dehiscence. In the other two, the leaks were considered as minor, and were left to close spontaneously. Both leaks closed within

a week. The other leak did not close until the 20th postoperative day, when the patient died (due to a chylothorax). In this group, the patients started oral intake in average 13 days after operation, except for one patient with major leakage. No case of dehiscence occurred in Group 2, and the average time to start oral intake was 8.2 days after reconstruction (Table 3).

Table 3. Frequency of anastomotic dehiscence and mortality rates in both groups

Features	Group 1 (n = 8) N (%)	Group 2 (n = 12) N (%)	P value ^b
Anastomotic leakage			
minor	2 (25)	0 (0)	
major	1 (13)	0 (0)	
total	3 (38)	0.049	
Mortality	1 (12.5) ^a	0 (0)	Not significant

^a Major leakage

^b Student's *t* test; DF = 1 Fisher exact test

The overall operative mortality rate was 5%. When analyzing the two groups separately, a 12.5% mortality rate was observed in Group 1 as compared to no deaths (0%) in Group 2. Table 3 shows the rates and causes of the death in the two groups.

Discussion

Esophagovisceral anastomosis dehiscence has been presented as the major complication following esophageal operation. It is a dreadful feature, and one of the main causes of postoperative death in patients with esophageal cancer. The causes of the esophageal anastomosis dehiscence are still not fully understood. Postlethwait (14), in a literature review of 5,232 anastomoses, found a dehiscence frequency of 7.5%, and he also reported that 25 to 50% of hospital deaths were due to dehiscence. He addressed the absence of serosa in the esophagus, the decreased blood flow, the excessive tension and inadequate

technique among others as risk factors for failure of the anastomosis.

Some authors (15-17) have shown that dehiscence is more frequent in patients submitted to bypass procedures than in resections. However, most of these authors believed that the main causes of the anastomotic dehiscence did not depend on histologic factors or on the general condition of the patients. In contrast, the main causes would be related to technical factors and to the blood flow of the organ to be anastomosed. When comparing the patients who underwent bypass with those who underwent resection procedures, no significant difference was observed ($P > 0.05$) in relation to the variable fistula.

Many studies considered that the most common cause of esophagogastric anastomotic dehiscence would be ischemia of the distal portion of the gastric tube (3,12,17-19), where manipulation and traction of the stomach, and its displacement, would lead to ischemia. Perhaps the most important cause is impaired

blood flow of the gastric fundus due to ligation of the left gastric artery, short gastric vessels and other phrenic branches, leaving the blood flow mainly dependent on the right gastric and gastroepiploic vessels (10,17). Moreover, the ischemic changes tend to be more important in the gastric fundus, if anastomosis is to be performed in this site, increasing the chances for complications (13,20). The traction of the esophagus, at the time of swallowing, and the consequent tension in the anastomotic site (9,11,16,17) may be responsible for an impaired venous return and transient ischemia (3).

Another factor which may contribute to the risk of dehiscence is the tendency of the gastric tube to shrink in the postoperative period due to contraction of the gastric wall leading to tension of the suture line (12,17,19). Also, the excessive mobilization of the esophagus and the use of the retrosternal route, for its longer way, should be considered as causes of dehiscence (3,12).

To date, to our knowledge, there is no ideal method of intraoperative evaluation of viscera prepared to esophagoplasty, regarding degree of ischemia. Many methods have been used, such as fluoresceinoscopy, fluxometry with laser-Doppler, radioisotopic mapping, superficial oximetry and myoelectric analysis. None of them, however, are practical, and they are very expensive to use as routine procedures. The most common method of intraoperative ischemia evaluation among us is subjective intraoperative evaluation done by the surgeon.

Sugimachi *et al.* (16) has indicated the two-stage operation in bypass procedure for patients with unresectable carcinoma of the esophagus and pointed out two reasons for this: the tension which occurs in the anastomosis during swallowing will not occur in delayed anastomosis once the adventitia of the cervical portion of the esophagus becomes adhered to the surrounding tissues, preventing this tension to develop solely in the suture line; and the blood supply in the anastomotic site is in better condition in the second stage than before, because within the period of 10 to 14 days there is a recovery of the blood flow (due to the formation of collateral supply), as well as a decrease in venous congestion, similarly to what occurs when mucocutaneous grafts are transplanted. Sugimachi *et al* (16) have also observed that

anastomotic dehiscence occurred in five out of ten patients submitted to one-stage bypass operation or procedure, while in other eight patients who underwent delayed anastomosis, no dehiscence occurred.

Since July 1993, the GCEEID/HCPA has performed delayed esophagovisceral anastomosis in cases where there is doubt about the blood supply of the replacement organ, after a clinical evaluation done intraoperatively by the surgeon, and the results obtained up to now have show a significant decrease in leakage in those selected patients in whom delayed anastomosis was performed ($p = 0.049$). This difference becomes more relevant if one considers that Group 2, theoretically, had the poorest prognosis, because there already was macroscopic evidence of tissue impairment upon the surgeon's assessment. Although the patients in Group 1 presented a well-vascularized organ perioperatively, 37% of them had anastomotic dehiscence. We believe, however, that the leakage did not have a direct influence on the mortality rate in Group 1, since the only death in this group was due to anastomotic dehiscence. This mortality rate may be quite acceptable if one considers that these patients are in an advanced stage of the disease, and also because they are submitted to a major operation.

Of the three patients with leakages, major dehiscence occurred in only one of them, which did not heal until the patient's death, which was initially caused by metabolic imbalance due to an intractable chylothorax, and lately to a major esophageal fistula. Although patients with leakage had a rapid recovery in the present study, it is important to stress that anastomotic fistula is an undesirable event or feature, not only because of its early complications, but also because of the risk of later stenosis, which would require further dilations, worsening the postoperative quality of life.

It seems that in patients with advanced EEC who undergo delayed two-stage anastomosis, the incidence of fistulae is lower, and consequently, their morbidity and mortality tends to decrease. In conclusion, we believe that in doubtful cases the procedure of choice should be the delayed cervical esophagovisceral anastomosis.

References

1. Bonavina L. Early oesophageal cancer: results of a European multicentre survey. *Br J Surg* 1995;82:98-101.
2. Wu YK, Huang GJ, Zhang YD, Lin XS. Progress in the study and surgical treatment of cancer of the esophagus in China, 1940 to 1980. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982;84:325-33.
3. Chassera VM, Kiroff GK, Buard JL, Launois B. Cervical or thoracic anastomosis for esophagectomy for carcinoma. *Surg Gynecol Obst* 1989;169:55-62.
4. Page RD, Khalil JF, Whyte RI, Kaplan DK, Donnelly RJ. Esophagogastrectomy via left thoracophrenolaparotomy. *Ann Thorac Surg* 1990;49:763-6.
5. Paricio PP, Garcia Marcilla JA, Haro LM, Escandell MO, Castellanos-Escrig G. Results of surgical treatment of epidermoid carcinoma of the thoracic esophagus. *Surg Gynecol Obst* 1993;177:398-404.
6. Rahamin J, Cham CW. Oesophagogastrectomy for carcinoma of the esophagus and cardia. *Br J Surg* 1993;80:1305-9.
7. Postlethwait W. Complications and deaths after operations for esophageal carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983;85:827-31.
8. Dewar L, Gelfand G, Finley RJ. Factors affecting cervical anastomotic leak and stricture formation following esophagogastrectomy and gastric tube interposition. *Am J Surg* 1992;163:484-9.
9. Finley RJ, Grace M, Duff JH. Esophagogastrectomy without thoracotomy for carcinoma of the cardia and lower part of the esophagus. *Surg Gynecol Obst* 1985;160:4956.
10. Pierie JP, De Graaf PW, Poen H, Van der Tweel I, Obertrop H. Incidence and management of benign anastomotic stricture after cervical oesophagogastrectomy. *Br J Surg* 1993;80:608-11.
11. Sugimachi J, Ueo H, Kai H, Okadaira Y, Inokuchi K. Problems in esophageal bypass for unresectable carcinoma of the thoracic esophagus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982;84:62-6.
12. Zieren HU, Müller JM, Pichlmaier H. Prospective randomized study of one or two-layer anastomosis following oesophageal resection and cervical oesophagogastrectomy. *Br J Surg* 1993;80:608-11.
13. Urschel JD. Esophagogastrectomy anastomotic leaks complicating esophagectomy: a review. *Am J Surg* 1995;634-40.
14. Postlethwait RW. Complications of the anastomosis: leak and stricture. In: Delarue NC, Wilkins Jr. EW, Wong J, editors. *International Trends in General Thoracic Surgery*. Saint Louis: The C.V. Mosby; 1988.p.288-95.
15. Lorentz T, Fok M, Wong J. Anastomotic leakage after resection and bypass for esophageal cancer lessons learned from the past. *World J Surg* 1989;13:472-7.
16. Sugimachi K, Inokuchi K, Natsuda Y, Kai H, Matsuura H. Delayed anastomosis of the cervical portion of the esophagus in bypass operations for unresectable carcinoma of the esophagus. *Surg Gynecol Obst* 1983;157:233-6.
17. Wilson SE, Stone R, Scully M, Ozeran L, Benfield JR. Modern management of anastomotic leak after esophagogastrectomy. *Am J Surg* 1982;144:95-101.
18. Peracchia A, Bardini R, Ruol A, Asolat M, Scibetta D. Esophagovisceral anastomotic leak. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988;95:685-91.
19. Sugimachi K, Yaiata A, Veo H, Natsuda Y, Inokuchi K. A safer and more reliable operative technique for esophageal reconstruction using a gastric tube. *Am J Surg* 1980;140:471-4.
20. Paterson IM, Wong J. Anastomotic leakage: an avoidable complication of Lewis-Tanner oesophagectomy. *Br J Surg* 1989;76:127-9.

Avaliação de obstrução de grandes vias aéreas por bócio através da medição da curva fluxo-volume com pacientes em decúbito: resultados preliminares

R.T. Sertório¹, R. Petrík Pereira¹

OBJETIVOS: *Apresentar resultados preliminares de um estudo que testa a hipótese de que a realização da curva fluxo-volume com os pacientes em decúbito dorsal aumenta a sensibilidade do método para a identificação de obstrução em grandes vias aéreas por bócio.*

MATERIAIS E MÉTODOS: *Foram estudados pacientes ambulatoriais do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, portadores de bócio, encaminhados para a realização de curva fluxo-volume. Pacientes não portadores de bócio que apresentavam valores espirométricos normais foram usados como controle. Os exames foram realizados antes e depois da administração de broncodilatadores beta adrenérgicos (salbutamol ou fenoterol) em doses de 200 e 400 microgramas para ambos os grupos. O teste de McNemar foi usado para as variáveis qualitativas; o teste t de Student foi usado para amostras pareadas de variáveis quantitativas obtidas na posição sentada e no decúbito dorsal; e o teste t foi usado para amostras independentes de variáveis quantitativas entre os casos e os controles.*

RESULTADOS: *A comparação entre as médias dos grupos mostrou que os valores de FEF_{50}/FIF_{50} obtidos com os pacientes sentados difere significativamente entre os casos e os controles. A variância entre os grupos não é semelhante e o índice é maior nos pacientes com bócio. O mesmo ocorre na comparação deste índice entre os casos e os controles com os pacientes deitados ($P < 0,05$). Para os pacientes com bócio, a comparação entre os valores do índice FEF_{50}/FIF_{50} em ambas as posições mostra que os valores são significativamente mais altos na posição sentada ($P < 0,001$). Por outro lado, os controles não mostram diferença no FEF_{50}/FIF_{50} entre as duas posições ($P > 0,20$). Os valores do índice VEF/PFE foram significativamente mais altos com os pacientes no decúbito, tanto nos casos quanto nos controles ($P < 0,01$). Porém, se entre os casos de bócio considerarmos apenas aqueles com curvas normais de fluxo inspiratório e expiratório, a diferença não é significativa ($P > 0,05$).*

Revista HCPA 1998;18(1):56-63

¹ Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brasil. Correspondência: Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcellos 2300, CEP 90000-000 - Porto Alegre, RS, Brasil.

CONCLUSÕES: Até o presente momento observamos que o exame realizado no decúbito dorsal aumenta a sensibilidade do método. Como o estudo ainda está em andamento, esperamos que a coleta de dados adicionais venha a confirmar este achado.

Unitermos: Bócio; vias aéreas; curvas fluxo-volume.

Assessment of upper airway obstruction by goiter by measuring flux-volume loops with patients in the lying position: preliminary results.

OBJECTIVE: To report preliminary results of a study designed to test the hypothesis that the measurement of flow-volume loops with patients in the lying position increases the sensibility of the method for identification of upper airway obstruction in patients with goiter.

MATERIALS AND METHODS: The study group is composed of patients with goiter, seen at the outpatient clinic at Hospital de Clínicas de Porto Alegre, and who have indication for flow-volume loops. Controls are patients without goiter who present normal spirometry values. Measurements were taken before and after administration of beta-adrenergic bronchodilators (salbutamol or fenoterol) in 200 and 400 microgram doses for both groups. McNemar's test was used to assess qualitative variables; Student's t test was used to assess paired samples of qualitative variables for data obtained with patients in the sitting and in the lying position; and the t test was used to assess independent samples of quantitative variables for both cases and controls.

RESULTS: The comparison between mean values for each group revealed that FEF_{50}/FIF_{50} values obtained with patients in the sitting position is significantly different for the two groups. The variance between the two groups is not similar, and the values are higher for patients with goiter. The same is true for patients in the lying position ($P < 0.05$). For patients with goiter, the comparison between FEF_{50}/FIF_{50} values in both positions reveals that the values are significantly higher in the sitting position ($P < 0.001$). There were no differences regarding FEF_{50}/FIF_{50} values for controls in either position ($P > 0.20$). The values for FEV_1/PEF were significantly higher for patients in the lying position, both for cases and for controls ($P < 0.01$). However, if among goiter patients only the ones with normal inspiratory and expiratory flux curves are considered, there is no significant difference ($P > 0.05$).

CONCLUSIONS: Up to now, we have observed that the flow-volume loop exam performed with patients in the lying position increases the sensibility of the method. Since our study is still underway, we expect that the further collection of data will confirm this finding.

Key-words: Goiter; upper airways; flow-volume loop.

Introdução

Entre as lesões obstrutivas de grandes vias aéreas mais comuns estão as anormalidades laríngeas, como o carcinoma de laringe e a paralisia de corda vocal. Mais raramente, o bócio

tem sido identificado como causador de obstrução ao fluxo aéreo (1). Devido à localização anatômica, o crescimento da glândula tireóide pode proporcionar compressão sobre a traquéia por pressão direta nos anéis cartilagosos, por desvio traqueal ou mesmo por

uma combinação de ambos (2). Segundo relatos da literatura, já foram identificados casos em que, por ação da força gravitacional, o bócio comprime mais intensamente as vias aéreas no paciente em decúbito (3).

Na tentativa de elucidar queixas frequentes de portadores de bócio, tais como dispnéia, sensação de "engasgo" ou aperto sobre a garganta, pode-se acrescentar uma avaliação do fluxo aéreo em decúbito dorsal (4, 5). O simples achado de compressão de via aérea pelo bócio poderá resultar em indicação de cirurgia, o que torna ainda mais necessária uma investigação adequada. Exames complementares, como o radiograma de tórax e a ecografia de tireóide, são adequados para avaliar a extensão retroesternal do bócio, mas não estimam a presença de obstrução de vias aéreas (1).

O exame de curva fluxo-volume é um registro gráfico do fluxo de ar em diferentes volumes pulmonares na inspiração e na expiração. O exame pode ser afetado de maneira característica por alterações na resistência das vias aéreas, permitindo uma monitorização não invasiva da patência das mesmas (6). Além disso, o exame permite caracterizar as obstruções como variáveis ou fixas (rígidas), conforme a via aérea sofra ou não modificações geométricas em decorrência das alterações pressóricas transmuralis observadas durante o ciclo respiratório (7). Este exame também permite investigar a gravidade da obstrução, mediante análise dos valores de fluxo alcançados, sendo extremamente útil no acompanhamento da repercussão funcional das alterações sofridas pela lesão em consequência do tratamento, possibilitando esclarecimento quanto à história natural do fenômeno gerador da obstrução.

A espirometria, excelente método diagnóstico para a avaliação de obstrução difusa de vias aéreas intratorácicas, como na asma e na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), é limitada na avaliação de obstrução ao fluxo aéreo em vias aéreas superiores, já que registra apenas a manobra expiratória. O acréscimo da alça inspiratória amplia a possibilidade de identificação da obstrução de grandes vias aéreas (8).

Entre os parâmetros que podem ser utilizados para identificar e classificar uma

obstrução em grandes vias aéreas, encontram-se a razão dos fluxos expiratórios e inspiratórios forçados (FEF_{50}/FIF_{50}) na metade da capacidade vital forçada (CVF), e de volume expiratório forçado no 1º segundo e pico de fluxo expiratório (VEF_1/PFE) (6, 7, 9-11).

Casuística e Métodos

Foram estudados pacientes ambulatoriais do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), portadores de bócio, encaminhados para a realização de curva fluxo-volume no laboratório de função pulmonar. Os controles foram pacientes não portadores de bócio que estavam realizando exame de espirometria convencional pela primeira vez e apresentavam valores espirométricos normais naquele momento. Os controles concordaram voluntariamente em, após o exame espirométrico, realizar manobras ventilatórias inspiratórias e expiratórias nas posições sentada e no decúbito dorsal. De cada um foi solicitada a colaboração através de um termo de consentimento informado.

Foi utilizado o espirômetro *Spirometrics Flowmate*, que permite a obtenção do gráfico das curvas fluxo-volume com registro simultâneo dos valores de espirometria. Antes de cada exame, realizou-se a calibração do equipamento de acordo com as especificações da *American Thoracic Society* (ATS) (12). Além disso, foram medidos e registrados os dados antropométricos e a idade, sexo e etnia dos pacientes. Foram consideradas satisfatórias no mínimo três manobras com traçados de fluxo semelhantes para cada paciente, estando o paciente primeiramente sentado e, a seguir, em decúbito dorsal. Os valores mais altos de CVF; volume expiratório forçado no 1º segundo (VEF_1); volume inspiratório forçado no 1º segundo (VIF_1); pico de fluxo expiratório (PFE); e pico de fluxo inspiratório (PFI) foram escolhidos para análise, de acordo com os critérios da ATS (12). Os termos espirométricos utilizados e suas respectivas abreviações estão de acordo com o I Consenso Brasileiro de Espirometria (13).

Os exames foram realizados antes e após a administração de broncodilatadores beta adrenérgicos (salbutamol ou fenoterol), em doses entre 200 e 400 µg, para ambos os grupos. A escolha da melhor manobra ventilatória

para análise dos valores espirométricos, classificação dos traçados de fluxo e cálculo dos índices foi independente do uso prévio ou não de broncodilatadores.

Segundo os dados da literatura (1) e aqueles obtidos a partir da amostra inicial de casos, estima-se em 30% os casos de obstrução de grandes vias aéreas provocadas por bócio, independente da posição, e em 25% os casos inicialmente sem obstrução na posição sentada. Levando em consideração os valores acima, o cálculo inicial do tamanho da amostra foi de 78 casos e 78 controles para um poder de 90% e um alfa de 0,05. O teste de McNemar foi usado para as variáveis qualitativas; o teste *t* de Student foi usado para amostras pareadas de variáveis quantitativas obtidas na posição sentada e no

decúbito dorsal; e o teste *t* foi usado para amostras independentes de variáveis quantitativas entre os casos e os controles.

Resultados

Entre 74 pacientes com bócio inicialmente avaliados, dez foram eliminados da análise por apresentarem valores de CVF inferiores ao limite da normalidade, 12 por apresentarem padrão de obstrução difusa de vias aéreas intratorácicas e cinco por não conseguirem executar as manobras ventilatórias máximas adequadamente. Entre os controles, apenas dois pacientes não conseguiram completar as manobras inspiratórias de forma adequada, resultando em 19 pacientes para análise (Tabela 1).

Tabela 1. Características dos pacientes com bócio e do grupo controle

	Bócio (n = 47)	Controles (n = 19)
Idade (anos) ^{a, b}	51 (10)	49 (13)
Sexo (Masculino:Feminino)	(4:43)	(4:15)
Índice de massa corporal (kg/m ²) ^a	28.5 (5)	26.6 (5)
Tabagismo	19 (40%)	10 (52,6%)
Anos carteira ^{a, c}	13.2 (10)	15 (10.5)
Raça Caucasiana	46	17
Negra	-	02
Mista	01	-

^a Média e desvio padrão.

^b *P* > 0,20 para a comparação entre a idade dos casos e controles.

^c *P* > 0,10 para a intensidade do tabagismo entre os casos e os controles.

Até o momento, foram analisados 47 casos de bócio e 19 controles, de ambos os sexos, com idades entre 24 e 72 anos no grupo controle e entre 30 e 70 anos no grupo de casos, todos com valores espirométricos normais.

Conforme pode ser observado na Tabela 1, predominam indivíduos do sexo feminino nos

dois grupos. As médias de idade e de índice de massa corporal foram semelhantes entre os grupos. O consumo tabágico não diferiu entre os casos e os controles.

A Tabela 2 permite observar que, nos casos de bócio, os valores espirométricos de CVF, VEF₁, VEF₁/CVF e FEF₂₅₋₇₅ foram

significativamente mais elevados com os pacientes sentados ($P < 0,001$). Entre os controles, somente os valores de CVF e VEF_1 /CVF não mudaram com a posição ($P > 0,20$). Já os valores de VEF_1 ($P < 0,001$) e FEF_{25-75} ($P < 0,01$) foram significativamente menores no decúbito. Entre os 47 casos (Tabela 3), identificamos seis (12,7%) que apresentavam, no traçado das curvas de fluxo, padrão de obstrução em grandes vias aéreas quando na

posição sentada. Nos 41 casos restantes, encontramos um acréscimo de seis (14,6%) pacientes com traçado gráfico de limitação ao fluxo quando a curva fluxo-volume foi realizada no decúbito dorsal, permanecendo as curvas realizadas na posição sentada sempre normais. Nestes casos, predominaram obstruções variáveis intratorácicas, ou seja, limitação ao fluxo de ar apenas durante a expiração.

Tabela 2. Dados espirométricos das amostras^a

	Bócio		Controles	
	Sentado	Decúbito	Sentado	Decúbito
CVF ^b % previsto	100 (12)	96 (11)	114 (13)	114 (12)
VEF_1 ^c % previsto	101 (12) ^d	93 (12)	114 (15) ^d	107 (13)
VEF_1 /CVF ^e % previsto	102 (6)	98 (7)	100 (6)	95 (6)
FEF_{25-75} ^f % previsto	102 (24)	86 (24)	101 (28)	85 (25)

^a Valores de média e desvio padrão.

^b CVF = Capacidade vital forçada.

^c VEF_1 = Volume expiratório forçado do 1º segundo.

^d $P > 0,01$ para comparação dos valores de VEF_1 entre os casos e os controles sentados (teste t amostras independentes).

^e VEF_1 /CVF = razão entre o volume expiratório forçado e capacidade vital forçada.

^f FEF_{25-75} = fluxo expiratório forçado médio.

Tabela 3. Limitação ao fluxo aéreo no gráfico das curvas de fluxo dos 47 portadores de bócio, de acordo com a posição do paciente^a

Posição	Presença de Obstrução	
	Não	Sim
Sentada	41	6
Decúbito dorsal	35	12

^a $P < 0,001$ para comparação entre a presença de obstrução na posição sentada e no decúbito (teste de Mc Nemar).

No grupo controle, todos os traçados foram normais em ambas as posições. Os índices numéricos FEF_{50}/FIF_{50} e VEF_1/PFE obtidos para os casos e para os controles apresentaram distribuição normal.

A comparação entre as médias dos grupos mostrou que os valores de FEF_{50}/FIF_{50} obtidos com os pacientes sentados difere significativamente entre os casos e os controles. A variância entre os grupos não é semelhante, e

o índice é maior nos pacientes com bócio (Tabela 4). O mesmo ocorre na comparação deste índice entre os casos e os controles com os pacientes deitados ($P < 0,05$). Para os pacientes com bócio, a comparação entre os valores do índice FEF_{50}/FIF_{50} em ambas as posições mostra que os valores são significativamente mais altos na posição sentada ($P < 0,001$). Por outro lado, os controles não mostram diferença no FEF_{50}/FIF_{50} entre as duas posições ($P > 0,20$).

Tabela 4. Valores médios e desvios padrão de FEF_{50}/FIF_{50} e VEF_1/PFE (em ambas as posições, para controles e pacientes com bócio)

	Posição sentada	Decúbito Dorsal	
Bócio n = 47			
FEF_{50}/FIF_{50}^a	1,06 (0,45) ^b	0,95 (0,37) ^c	$P < 0,001$
VEF_1/PFE^a	7,13 (1,7)	7,51 (1,99)	$P < 0,01$
Controles n = 19			
FEF_{50}/FIF_{50}^d	0,72 (0,18) ^b	0,72 (0,21) ^c	$P > 0,20$
VEF_1/PFE^d	6,41 (1,1)	6,94 (1,24)	$P < 0,02$

^a Comparando os casos de bócio sentados e deitados.

^b $P < 0,01$ para comparação dos valores FEF_{50}/FIF_{50} obtidos com ambas as amostras na posição sentada (teste *t* amostras independentes).

^c $P < 0,05$ para comparação dos valores FEF_{50}/FIF_{50} obtidos com ambas as amostras no decúbito (teste *t* amostras independentes).

^d Comparando os controles sentados e deitados.

No caso do índice VEF_1/PFE , os valores foram significativamente mais altos com os pacientes no decúbito, tanto nos casos quanto nos controles ($P < 0,01$). Porém, se entre os casos de bócio considerarmos apenas aqueles com curvas de fluxo inspiratórias e expiratórias normais, o índice não se modificou ($P > 0,05$).

Discussão

Relatos de caso têm sugerido que a comparação das curvas fluxo-volume realizadas em diferentes posições poderia auxiliar na

identificação da origem de sintomas obstrutivos relacionados com a posição do paciente (3). Apesar disso, não encontramos na literatura nenhum estudo que tenha comparado, com controles, curvas fluxo-volume obtidas em pacientes com bócio nas posições sentada e supina.

Estudo prévios demonstraram haver redução no calibre da faringe e da laringe no paciente em posição supina. As possíveis explicações para este achado incluem a força gravitacional atuando no estreitamento da via aérea, a diminuição da atividade da musculatura

das vias aéreas ou reflexos resultantes da redução dos volumes pulmonares nesta posição (14, 15). Em nossa amostra, como já demonstrado anteriormente, verificamos reduções significativas durante o decúbito nos valores espirométricos na amostra de casos de bócio e em alguns valores dos controles, como o VEF_1 e o FEF_{25-75} . No entanto, não sabemos o quanto a força gravitacional influencia no calibre da traquéia, seja ela intra ou extratorácica. De qualquer maneira, a inspeção do traçado não revelou redução dos fluxos na posição supina no grupo controle.

Estes achados corroboram nossa hipótese sobre a influência da força gravitacional exercida pelo bócio nos seis casos de obstrução evidenciada apenas no decúbito, possivelmente decorrentes de mudanças induzidas pela gravidade na relação anatômica entre o bócio e a traquéia (3). Nestes seis casos predomina o padrão de obstrução intratorácica variável, o que traduziria a presença de bócio retroesternal que, por não encontrar espaço para se expandir no mediastino, comprimiria a traquéia no decúbito.

A elevação do índice VEF_1/PFE identificada parece refletir a dificuldade em executar um valor máximo de fluxo expiratório na posição supina. Tal modificação foi constatada em ambos os grupos, independentemente de haver ou não bócio potencialmente obstrutivo. Sabemos que o valor do VEF_1 é muito menos dependente do esforço e da resistência nas grandes vias aéreas do que o PFE (16). Usualmente, na presença de uma obstrução em nível de grandes vias aéreas, ocorre grande redução do fluxo apenas em altos volumes pulmonares, o que praticamente não compromete o VEF_1 . Este fato contrasta com a obstrução em vias aéreas menores, como, por exemplo, na asma, onde reduções de VEF_1 e PFE costumam ser proporcionais (11,16).

Na avaliação das alças de fluxo inspiratório e expiratório a inspeção destas é o parâmetro que melhor identifica uma obstrução. Em um estudo que comparou, em pacientes com bócio, os achados de curva fluxo-volume com os resultados após a realização de tireoidectomia, a inspeção das alças de fluxo atingiu 78% de especificidade e 100% de sensibilidade na detecção de obstrução de grandes vias aéreas, enquanto a razão VEF_1/PFE acima de 8 atingiu 94% de especificidade e 64% de sensibilidade (1).

Outros autores sugeriram que obstrução poderia ser suspeitada se a razão VEF_1/PFE estivesse até mesmo acima de 10 (16). Em nossa amostra de casos, identificamos até agora, de acordo com o traçado da curva fluxo-volume, 12 casos de bócio obstrutivo onde o índice ficou em 8,37 (DP 2,2) com os pacientes sentados; e 9,2 (DP 2,41) com os pacientes deitados, demonstrando um aumento significativo na posição supina ($P < 0,05$).

Na amostra controle, com exceção de um paciente, os valores permaneceram abaixo de 8; no entanto, os valores também aumentaram de forma significativa no decúbito ($P < 0,02$).

Possivelmente, pelo mesmo efeito do bócio intratorácico discutido anteriormente, os valores do índice FEF_{50}/FIF_{50} nos casos de bócio atingiram valores menores no decúbito e não se modificaram com a posição nos controles. No entanto, nossa amostra ainda é pequena e não permite conclusões definitivas.

Em relatos prévios, o tamanho do bócio não tem correlação direta com a presença de obstrução. Por outro lado, bócios pequenos, mas que crescem de forma a comprimir diretamente a traquéia, proporcionam uma maior redução no diâmetro da via aérea (2). Nesses casos, a avaliação da repercussão funcional adquire sua máxima indicação.

Conclusão

A curva fluxo-volume é um exame simples, não invasivo, que, mesmo em pacientes com espirometria normal, é capaz de identificar obstrução em grandes vias aéreas e poderá ser utilizado para a avaliação de pacientes com bócio. Na realidade, a principal indicação cirúrgica nos bócios compressivos é a identificação de limitação do fluxo aéreo nas condições dinâmicas expressas pela curva fluxo-volume. Até o presente momento, observamos que o exame realizado no decúbito dorsal aumenta a sensibilidade do método. Como o estudo ainda está em andamento, esperamos que o aumento no número da amostra de casos e controles permita achados mais definitivos quanto à valorização dos índices de fluxo e à confirmação do benefício de realizar a avaliação com o paciente também em decúbito.

Referências

1. Miller RD, Pinock AC, Oates GD, et al. Upper airway obstruction due to goiter: detection, prevalence and results of surgical management. *Quart J Med* 1990;74:177-88.
2. Shambaugh G, Seed R, Korn A. Airway obstruction in substernal goiter clinical and therapeutic implications. *J Chron Dis* 1973;26:737-43.
3. Meysman M, Noppen M, Vincken W. Effects of posture on the flow-volume loop in two patients with euthyroid goiter. *Chest* 1996;110:1615-8.
4. Canham EM, Sahn AS. Recurrent suppressed goiter causing upper airway obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1982;125:757-8.
5. Jauregui R, Lilker E, Bayley A. Upper airway obstruction in euthy-51-342-2813. Fax +55-51-333-1585. E-mail: smenna@nutechnet.com.br roid goiter. *JAMA* 1977;238:2163-6.
6. Brookes GB, Fairfax AJ. Chronic upper airway obstruction: Value of the flow volume loop examination in assesmente and management. *J R Soc Med* 1982;75:425-34.
7. Acres J, Kryger M. Clinical significance of pulmonary function tests. *Chest* 1981;80:207-11.
8. Shim C, Corro P, Park SS, Williams H. Pulmonary function studies in patients with upper airway obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1972;160:233-8.
9. Guntupalli K, Bandi V, Sirgi C, Pope C, Rios A, Eschenbacher W. Usefulness of low volume loops in emergency center and ICU settings. *Chest* 1997;111:481-8.
10. Melissant C, Lammers JW, Demedts M. Rigid external resistances cause effort dependent maximal expiratory and inspiratory flows. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1709-12.
11. Rotman H, Liss H, Weg John. Diagnosis of upper airway obstruction by pulmonary function testing. *Chest* 1975;68:6.
12. ATS Statment: Standartization of spirometry - 1994 update. *Am Rev Respir Crit Care Med* 1995;152:1107-36.
13. Consenso Brasileiro de Espirometria. *J Pneumol* 1996;22(3).
14. Fouke J, Strohl K. Effect of position and lung volume on upper airway geometry. *J Appl Physiol* 1987;63:375-80.
15. Jan MA, Marshall I, Douglas N. Effects of posture on upper airway dimensions in normal human. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:145-8.
16. Empey DW. Assement of upper airways obstruction. *BMJ* 1972;3:503-5.

Interpretação em espirometria

Sérgio Saldanha Menna Barreto¹

O autor discorre sobre a espirometria, avaliando sua posição dentro das provas de função pulmonar. Destaca a importância da espirometria na avaliação da função ventilatória, sua sensibilidade para distúrbios obstrutivos e suas limitações para o diagnóstico de disfunções não obstrutivas e combinadas. Apresenta um modelo de interpretação e alguns exercícios em que os dados espirométricos básicos são associados aos valores obtidos na determinação da curva fluxo - volume e dos volumes pulmonares. Conclui ressaltando que a espirometria deve ser interpretada à luz dos dados clínicos.

Unitermos: Provas de função pulmonar; capacidade ventilatória; distúrbios ventilatórios.

Some considerations on interpretation of spirometry. The author presents an essay on the role of the spirometry as pulmonary function test. He stresses the importance of the spirometry in the evaluation of the ventilatory capacity, and its limitations for the diagnosis of the nonobstructive or combined dysfunctions. A strategy of interpretation and some exercises where basic spirometric data are associated to flow-volume and volume parameters are presented. The author emphasizes that spirometry must be interpreted in the light of the clinical information.

Key-words: Pulmonary function tests; ventilatory capacity; ventilatory defects.

Abreviaturas

CPT capacidade pulmonar total

VR volume residual

CRF capacidade residual funcional

VAC volume de ar corrente

VRE volume de reserva expiratória

VRI volume de reserva inspiratória

CV capacidade vital

CVL capacidade vital lenta

CVF capacidade vital forçada — CV(F): CVL ou CVF

CVC capacidade vital combinada

CVI capacidade vital inspiratória

CI capacidade inspiratória

Revista HCPA 1998;18(1):64-81

¹ Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; Serviço de Pneumologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Endereço para correspondência: Rua Dr. Barbosa Gonçalves 262, Chácara das Pedras, CEP 91330-320 - Porto Alegre, RS, Brasil. Telefone: +55-51-334-6323; +55-51-342-2813. Fax +55-51-333-1585. E-mail: smenna@nutechnet.com.br

VEF₁ volume expiratório forçado no 1º segundo da CVF

CEF₁ coeficiente expiratório forçado no 1º segundo: outra forma de expressar a relação VEF₁/CVF, (VEF1/CVF %)

FEF₅₀ fluxo máximo a 50 % da manobra de CVF expirada; também simbolizada Vmax 50

FIF₅₀ fluxo máximo a 50% da capacidade vital inspirada

FEF₇₅ fluxo máximo a 75% da manobra de CVF expirada (faltando 25% para o VR às vezes é referido como FEF₂₅); também simbolizada Vmax₇₅ (ou Vmax₂₅)

PFE pico de fluxo expiratório

TEF tempo expiratório forçado

VVM ventilação voluntária máxima

DVO distúrbio ventilatório obstrutivo

DVNO distúrbio ventilatório não obstrutivo

DVR distúrbio ventilatório restritivo

DVC distúrbio ventilatório combinado

BD broncodilatador/es

Introdução

Os estudos espirométricos completaram recentemente seu sesquicentenário. Em 1846 Hutchinson (1) publicou um trabalho em que chamava de capacidade vital à *maior expiração voluntária seguindo a mais profunda inspiração* e apresentava um modelo de espirômetro para sua medida. Ele mostrou que capacidade vital era relacionada à altura, que diminuía com a idade, que era reduzida pelo excesso de peso e por pneumopatias.

Cerca de 100 anos depois, com os estudos espirométricos já constantes da prática médica, Tiffeneau (2) e Gaensler (3) introduziram a análise do espirograma através das relações volume-tempo, com ampla aceitação (4). Logo após uma década, Hyatt e colaboradores (5) apresentaram o estudo espirométrico pelo

registro das relações fluxo-volume, um avanço e acréscimo significativos aos testes anteriores (6,7). Desde então a espirometria tem se mantido como o método de função pulmonar mais usado. Não obstante sua já longa trajetória e aparente simplicidade, a espirometria traz, freqüentemente, dúvidas conceituais, dificuldades interpretativas e contradições.

Este trabalho é uma proposta de contribuição do autor ao estudo e entendimento da espirometria. A forma em tópicos confere uma abordagem didática, sendo cada tópico uma *consideração*. Em se tratando de um trabalho de revisão derivado de experiência pessoal, e não de uma revisão bibliográfica abrangente, as referências foram restritas às que constituíram fontes básicas sobre o tema.

Princípios e Definições

As provas de função pulmonar traduzem, de forma qualitativa e quantitativa, aspectos aplicados da função pulmonar.

As variáveis funcionais medidas, para fins de avaliação de rotina, são as seguintes (8):

- a movimentação ou fluxo de ar para dentro e para fora dos pulmões durante várias manobras respiratórias (espirometria);
- os volumes pulmonares;
- a resistência das vias aéreas;
- a capacidade de difusão;
- a gasometria arterial.

A espirometria é a prova respiratória que avalia a função ventilatória, isto é, a medida do movimento de ar para dentro e para fora dos pulmões durante manobras respiratórias que podem ser simples, combinadas, forçadas (rápidas) ou lentas (2, 3, 9).

O estudo espirométrico clássico (de rotina) consiste na análise da curva e dos valores expiratórios derivados da capacidade vital forçada (CVF). É a espirometria expiratória

forçada, também chamada de espirograma expiratório forçado (2, 3, 9).

A capacidade vital — forçada ou lenta — origina-se na capacidade pulmonar total (CPT) e termina no volume residual (VR). O VR e a CPT não podem ser medidos por espirometria (8).

A CPT constitui-se no volume de gás pulmonar no limite máximo da inspiração, quando a soma da retração elástica do pulmão e da caixa torácica é igual e oposta ao esforço muscular

inspiratório. Em outras palavras, a CPT é a relação entre a força inspiratória e a distensibilidade do sistema respiratório. A CPT é a soma de todos os volumes pulmonares: volume de ar corrente (VAC) + volume de reserva inspiratória (VRI) + volume de reserva expiratória (VRE) + volume residual (VR). A soma do VAC e do VRI constitui a capacidade inspiratória (CI), enquanto a soma do volume expiratório de reserva e do volume residual constitui a capacidade residual funcional (CRF) (Figura 1).

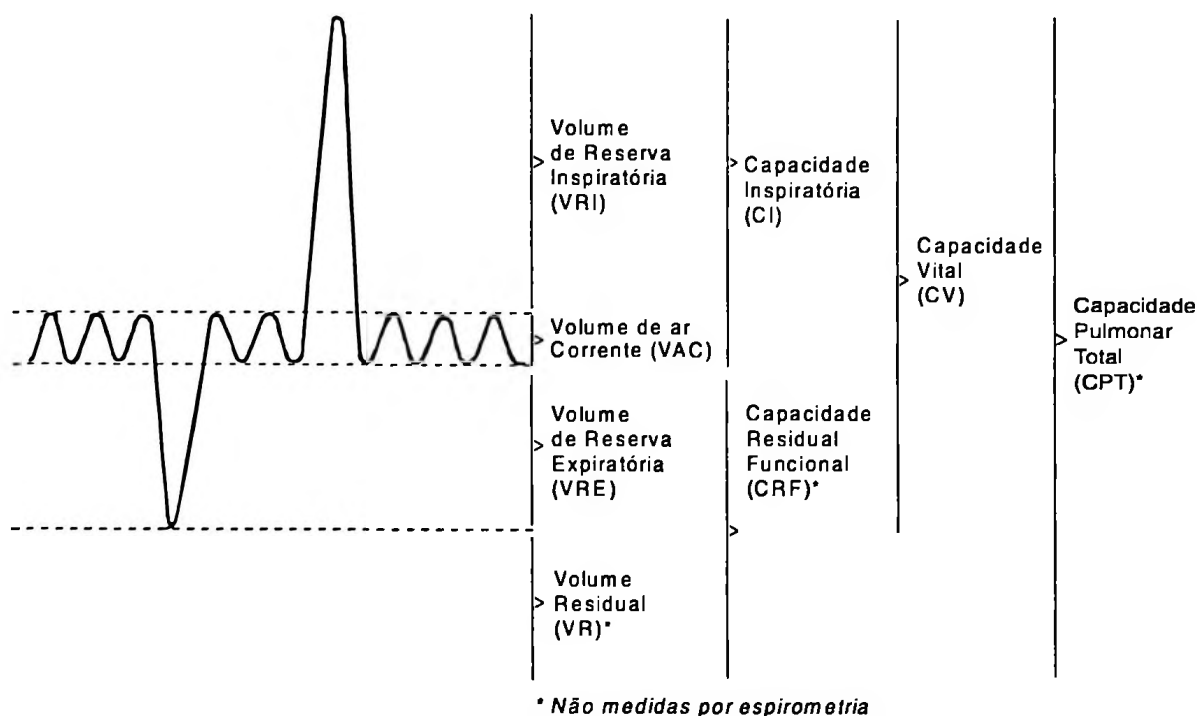


Figura 1. Volumes e capacidades pulmonares.

O VR é o volume de gás pulmonar ao fim de um esforço expiratório máximo, quando os efeitos combinados do fechamento das vias aéreas pequenas e da elasticidade da caixa torácica impedem a continuidade da expiração. O VR, então, é a relação entre a força expiratória e a compressibilidade do sistema respiratório. O VR é o limite da linha expiratória forçada.

A relação VR/CPT está entre 0,20 e 0,25 nos indivíduos jovens e hígidos e aumenta com a idade, mas não deve exceder 0,40 acima dos 60 anos, em condições de normalidade. O aumento desta relação reduz a capacidade vital e se reflete na interpretação da espirometria (8) (Figura 2).

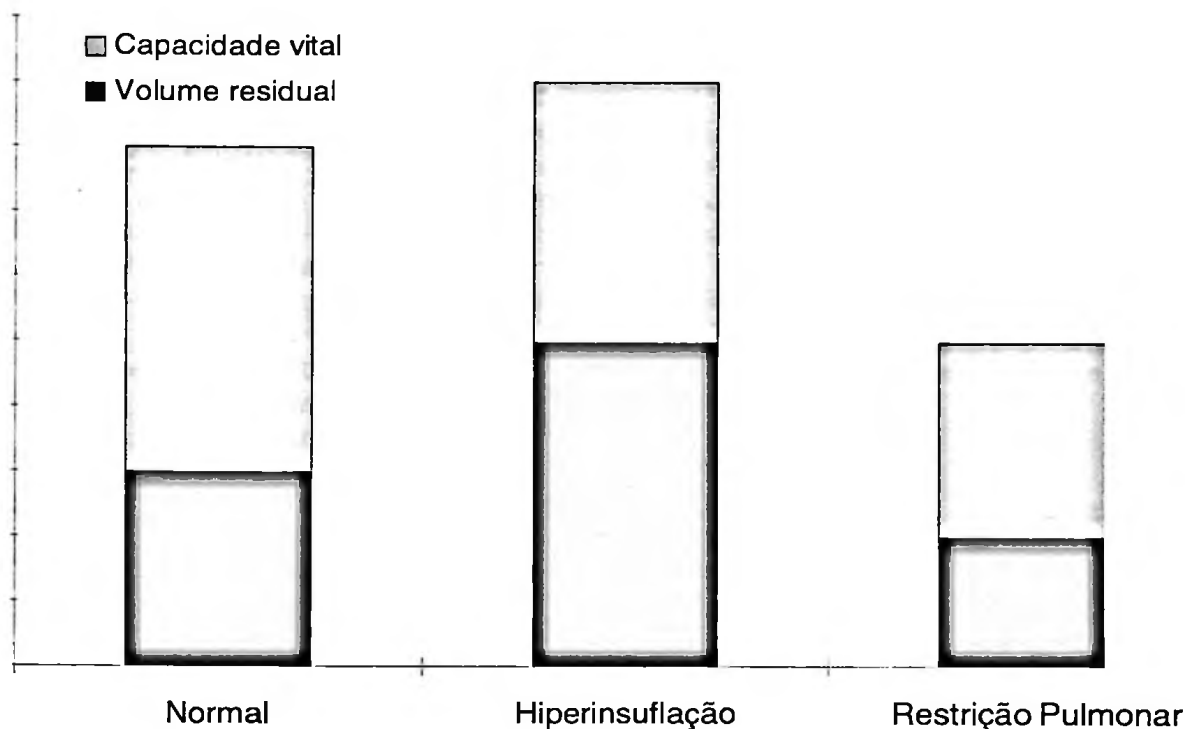


Figura 2. Volumes pulmonares em indivíduos normais e em estados de hiperinsuflação e de restrição pulmonar. A CV está reduzida em aumento da capacidade pulmonar total com predomínio de volume residual por alçapamento aéreo e nas reduções absolutas do volume pulmonar.

A capacidade residual funcional (CRF) é a quantidade de ar nos alvéolos e vias aéreas ao fim de uma expiração espontânea. É, então, o volume de repouso dos pulmões, correspondendo à soma do VRE e do VR. É determinada pelo equilíbrio das retrações elásticas entre a parede torácica (para fora) e o pulmão (para dentro). Em provas de função pulmonar de rotina constitui uma informação com papel diagnóstico menor (está reduzido na obesidade e em presença de ascite significativa, pela redução do VRE). O emprego principal da medida da CRF é para o cálculo da CPT em pletismografia ($CPT = CI + CRF$) (8).

A CV expiratória é a extensão na qual a CPT excede o VR. É o volume máximo de ar que pode ser expirado após uma inspiração máxima (sendo a soma $CI + VRE$). A CV é, então, um volume dinâmico. O valor da CV é resultante de todos os fatores que afetam a CPT e o VR

(símbolos: ↓ reduzida ↔ inalterada ↑ aumentada).

$$CV = CPT - VR$$

$$\downarrow CV = \downarrow CPT - VR \leftrightarrow$$

$$\downarrow CV = \leftrightarrow CPT - VR \uparrow$$

$$\downarrow CV = \uparrow CPT < VR \uparrow$$

$$\downarrow CV = \downarrow CPT - VR \uparrow$$

A capacidade vital lenta (CV ou CVL) é a expiração completa após uma inspiração profunda sem compromisso com o tempo e sem sofrer o impacto dos fatores dinâmicos de compressão, exceto na sua parte final, em nível da exalação do volume de reserva expiratória (VRE). Pode ser realizada em um movimento ou em dois, medindo separadamente a capacidade

inspiratória (CI) e o VRE (chama-se CV combinada, ou CVC).

A capacidade vital forçada (CVF) é a CV praticada de forma mais rápida e vigorosa possível; sobre ela atuam grandes forças de pressão e de compressão dinâmicas. É a manobra mais usada para avaliação da capacidade ventilatória.

Em condições de normalidade os valores das três formas de CV são iguais. Em processos obstrutivos pode haver diferença: $CVC \geq CV \geq CVF$.

Espirometria Clínica

A espirometria, como medida da capacidade ventilatória através da manobra de capacidade vital forçada, é o resultado de todos os atributos mecânicos do sistema tórax - pulmão, mas é o registro objetivo dos volumes pulmonares dinâmicos e do fluxo aéreo.

A espirometria, através da manobra respiratória forçada, expressa-se através de duas relações: o traçado volume-tempo e a curva fluxo-volume, que devem ser complementares (2, 3, 5-7).

Fluxo é volume por tempo considerado (volume por unidade de tempo). Volumes dinâmicos resultam de interação de fluxos.

O valor central da curva expiratória volume-tempo é o volume expiratório forçado no 1º segundo (VEF_1), o qual, por definição, expressa volume por tempo. A redução do VEF_1 caracteriza a alteração na capacidade ventilatória. VEF_1 dentro dos limites de predição indica normalidade da função ventilatória (2-10).

A ocorrência de alterações obstrutivas no componente terminal das curvas expiratórias forçadas não se reflete inicialmente no VEF_1 . Tal possibilidade, entretanto, é uma suposição, baseada no conhecimento de fisiopatologia da doença que esteja sendo examinada; a

normalidade do VEF_1 é o valor real obtido.

A curva fluxo-volume avalia o fluxo associado ao volume pulmonar correspondente. Em outras palavras: é a análise, gráfica e numérica, dos fluxos instantâneos gerados durante a manobra de CVF, contra a mudança de volume. Os valores de fluxo são máximos, próximos à capacidade pulmonar total, e vão diminuindo, à medida em que se aproximam do volume residual (5-7).

Na curva fluxo-volume pode-se avaliar:

- 1) a área da curva;
- 2) o componente inicial esforço-dependente (dependente do vigor voluntário da manobra expiratória) chamado de pico de fluxo expiratório ou fluxo expiratório instantâneo máximo;
- 3) o fluxo instantâneo máximo a 50% da CVF (denominado $Vmax_{50}$ ou fluxo expiratório forçado, FEF_{50}) que é esforço-independente e indicador da capacidade ventilatória intrínseca (produzido pela capacidade elástica do pulmão e estado de permeabilidade das vias aéreas);
- 4) os fluxos terminais, como a 75% da CVF expirada ($Vmax_{75}$ ou FEF_{75} significando o fluxo instantâneo máximo já tendo sido atingidos 75% da CV (atenção: por corresponder ao fluxo nos últimos 25% da CV, alguns autores chamam de $Vmax_{25}$ ou FEF_{25} , relacionando o fluxo ao que falta da CVF e não ao que já foi expirado), como indicadores das propriedades de fluxo aéreo a baixos volumes pulmonares (também relacionados às condições elásticas e de permeabilidade);
- 5) a inclinação do braço expiratório de fluxo, que é muito útil para a definição do padrão ventilatório em toda sua extensão;
- 6) a curva fluxo-volume inspiratória, importante para a definição de obstrução das vias aéreas centrais e extratorácicas; considera-se principalmente o fluxo inspiratório máximos a 50% da CV inspiratória (FIF_{50}), e a forma da curva (emprego não rotineiro).

Valores da normalidade:

$$FEF_{50} = CVF \pm 50\% \text{ (ou } FEF_{50}/CVF = 0,50 - 1,50)$$

$$FEF_{75} = \text{metade da CVF} \pm 50\% \text{ (ou } FEF_{75}/CVF = 0,25 - 0,75)$$

$$FEF_{50} = FIF_{50}$$

Dispositivos que permitem a obtenção da curva fluxo-volume com registro simultâneo do VEF_1 constituem atualmente o instrumento por

excelência para o estudo espirométrico de rotina, permitindo ampla avaliação da capacidade ventilatória (Figura 3).

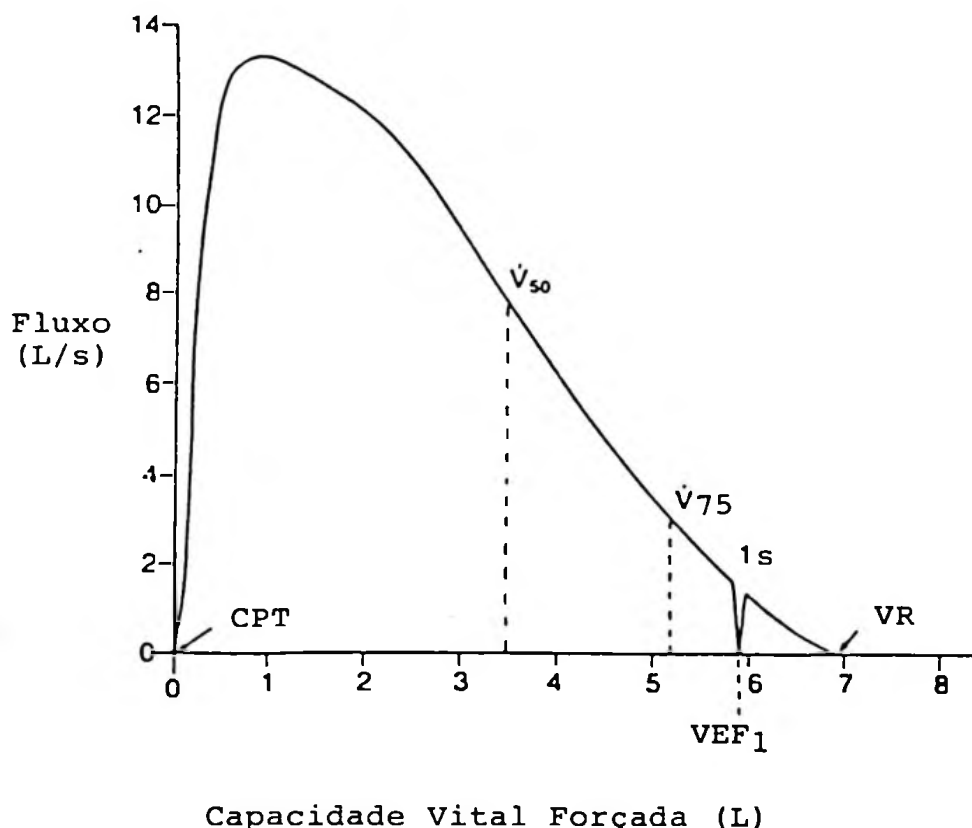


Figura 3. Curva fluxo - volume expiratória típica, com cronometragem do volume no 1º segundo, em indivíduo sadio. No eixo das ordenadas o fluxo em litros por segundo; no eixo das abscissas o volume em litros; parâmetros já definidos.

Sendo a espirometria a parte das PFP que avalia a capacidade ventilatória através da análise dos volumes dinâmicos nas relações volume-tempo e fluxo-volume, sua interpretação permite objetivamente as seguintes possibilidades diagnósticas, baseadas nos exames fundamentais $CV(F)$, VEF_1 e $VEF_1/CVF\%$ (auxiliados pelos valores da curva fluxo-volume corrigidos para a $CV(F)$ obtida, nos casos limítrofes ou de dúvidas):

- normalidade;
- distúrbio ventilatório obstrutivo (limitação ao fluxo aéreo);
- distúrbio ventilatório não-obstrutivo.

Distúrbio ventilatório obstrutivo (DVO) (11-13) é definido como uma redução desproporcional dos fluxos expiratórios máximos em relação ao máximo volume expirado. A redução da razão $VEF_1/CVF\%$ indica limitação ao fluxo aéreo e permite o diagnóstico de DVO. Poderia ser a redução do VEF_1 , mas como este deriva da CVF e também diminui em casos de disfunção restritiva pulmonar — o VEF_1 corresponde a 70 - 85% da $CV(F)$ — faz-se necessário sua correção para a $CV(F)$ medida, que é a relação $VEF_1/CVF\%$ (esta na prática pode ser chamada, simplificada, de coeficiente expiratório forçado no 1º segundo —

CE_{F_1} , originalmente denominado índice de Tiffeneau).

A redução do CE_{F_1} é o indicador primário de DVO em sintomáticos respiratórios mesmo frente à normalidade do VE_{F_1} (associação muito pouco freqüente). O CE_{F_1} varia com a idade, em função das alterações nas propriedades elásticas do pulmão:

- crianças e adultos jovens tem $CE_{F_1} > 80\%$;
- adultos ao redor de 45 anos de idade tem $CE_{F_1} \geq 75\%$;
- acima de 60 anos de idade o $CE_{F_1} \geq 70\%$;

Indivíduos com valores de $CV(F) > 120\%$ do previsto podem ter CE_{F_1} reduzida; na ausência de sintomas, de outros indicadores de limitação ao fluxo aéreo e de resposta a broncodilatadores (BD) interpreta-se como variante da normalidade.

Em casos de CE_{F_1} e de VE_{F_1} nos limites da normalidade, a redução de fluxos expiratórios máximos $FE_{F_{50}}$ e $FE_{F_{75}}$, principalmente quando corrigidos para a CVF obtida, indicam limitação ao fluxo aéreo e permitem o diagnóstico de DVO em indivíduos com quadro clínico compatível (isto é, $FE_{F_{50}}/CVF < 0,50$ e/ou $FE_{F_{75}}/CVF < 0,25$ significam limitação ao fluxo aéreo).

Uma vez diagnosticado DVO, a quantificação e a resposta a BD podem ser feitas através do VE_{F_1} como percentagem do previsto.

A espirometria não avalia volumes estáticos (CPT, VR, CFR) e portanto não pode dar diagnósticos objetivos (específicos) de disfunções que incidem sobre tais volumes.

A presença de restrição (11-13) (ou padrão restritivo, ou restrição pulmonar), em termos de fisiopatologia respiratória, é definida pela redução da CPT (a rigor, restrição significa a incapacidade de inspirar o suficiente para atingir a CPT devida). Mas a CPT é constituída em 80 - 60% pela CV, e todas as doenças que diminuem a CPT também se traduzem por redução da CV, por afetarem primeira e prioritariamente os volumes acima da linha expiratória forçada, isto é, acima do VR.

Assim, quando na espirometria houver redução da $CV(F)$ com manutenção de fluxos expiratórios normais (ou até elevados) isto sugere que a redução na CV seja devido à redução da CPT e infere-se a presença de um

distúrbio pulmonar restritivo, mesmo que não se tenha medido diretamente a CPT. Mas o achado definitivo para restrição pulmonar continua sendo a redução da CPT.

A normalização da CVF após BD desautoriza a suspeita de restrição (revisar o exame para possível DVO).

A expressão "restrição pulmonar" (*lung restriction*) é empregada mesmo em casos cuja causa esteja na parede torácica, já que é sua repercussão sobre os volumes pulmonares que se está medindo.

Desta forma, também na espirometria pode-se falar — cautelosamente — de distúrbio ventilatório restritivo (DVR).

Desta forma, as possibilidades diagnósticas funcionais da espirometria na prática são as seguintes:

- exame normal;
- distúrbio ventilatório obstrutivo;
- distúrbio ventilatório restritivo;
- distúrbio ventilatório combinado (misto).

Distúrbio ventilatório combinado (DVC) (11) ou misto é um difícil diagnóstico funcional respiratório e é virtualmente impossível apenas com o recurso da espirometria.

DVC implica em presença de limitação ao fluxo aéreo com volume pulmonar máximo reduzido. Como a limitação ao fluxo aéreo é um distúrbio ventilatório obstrutivo e cursa com aumento do VR e da CPT, e distúrbio ventilatório restritivo consiste, por natureza, em redução do volume pulmonar, um distúrbio ventilatório combinado seria uma contradição conceitual: em DVO os pulmões estão grandes e em DVR os pulmões estão pequenos. Mas existem casos ou situações de DVC.

Admite-se DVC como uma situação na qual, por associações de doenças ou por diferentes manifestações de uma doença única, ocorra combinação de padrões funcionais obstrutivo e restritivo, com os seguintes achados:

- aumento de volume pulmonar menor que o esperado para o grau de obstrução detectado: $\uparrow CPT < \downarrow CE_{F_1}$ e $\downarrow VE_{F_1}$;
- limitação ao fluxo aéreo (DVO) em presença de significativa restrição pulmonar: $\downarrow CE_{F_1}$ e $\downarrow CPT$;

- alçapponamento aéreo em presença de doença parenquimatosa restritiva: $\uparrow$ VR/CPT e $\downarrow$ CPT.

DVC pode ocorrer em pacientes nas seguintes condições (entre outras menos freqüentes):

- pacientes com DPOC que desenvolvem insuficiência cardíaca (congestão pulmonar, edema pulmonar, derrame pleural), neoplasia de pulmão, pneumonia, pneumonite actínica, derrame pleural de qualquer etiologia;
- pacientes com doença neuromuscular/hipodinâmica que desenvolvem bronquite ou passam a apresentar hiper-responsividade brônquica com episódios de broncoconstrição (como pacientes neurológicos com aspiração crônica);
- pacientes com fibrose cística avançada;
- pacientes com sarcoidose e outras doenças difusas, com infiltração do parênquima pulmonar e obstrução das vias aéreas periféricas (com alça-ponamento aéreo).

Nos DVR o VR acompanha a redução da CPT nas doenças infiltrativas e nas destruições do parênquima pulmonar. O VR, entretanto, costuma estar elevado (elevando a relação VR/CPT) em casos de deformidade torácica e nas condições de redução da geração de força (doenças neuromusculares) por incapacidade de expiração máxima.

Pela complexidade das alterações fisiopatológicas, o diagnóstico de um DVC não pode depender apenas dos valores numéricos das PFP, mesmo com determinação de volumes estáticos. Como afirmar com exatidão que o grau de hiper-insuflação é menor do que deveria ser para o grau de obstrução? Em cada caso, é virtualmente impossível fazer qualquer afirmação apenas com os dados das PFP. Assim, suspeita-se da ocorrência de DVC quando:

- os dados espirométricos e volumétricos sugerirem;
- o quadro clínico for compatível;
- a radiografia de tórax evidenciar doenças associadas.

Limitação ao fluxo aéreo ($\downarrow$ CEF₁ e $\downarrow$ VEF₁) com redução da CV(F) é achado relativamente freqüente em espirometria.

- Dúvida: trata-se de definida obstrução com

- possível restrição associada, ou de possível restrição com definida obstrução associada?

A CV(F) está reduzida em distúrbios restritivos principalmente pela redução da CI que é o componente inspiratório da CPT. Em alguns casos de doenças de padrão funcional restritivo, poderá haver obstrução em brônquios periféricos ou expiração máxima incompleta, com alçapponamento aéreo e aumento do VR, com redução do VRE resultando em acentuação da queda da CV(F).

Nos distúrbios ventilatórios obstrutivos, a CV(F) não se altera inicialmente, mas à medida em que o progressivo aumento do VR excede o aumento da CPT ([hiperinsuflação]) poderá haver redução da CV. Duas outras explicações para a redução da CV em DVO seriam o tempo expiratório curto para o grau de obstrução e a redução na geração de força muscular expiratória, com expiração incompleta (nestes casos a CV lenta costuma ser maior que a CVF), levando ao alçapponamento aéreo e hiperinsuflação pulmonar.

Na imensa maioria dos casos a redução da CV(F) em DVO é um indicador da gravidade do processo obstrutivo.

Em outras palavras, a redução da CV(F) quantificaria o DVO como moderado/grave/muito grave.

Ocasionalmente, é tão acentuado o alçapponamento de ar em DVO, que o CEF₁ é normal ou pouco reduzido, pelo significativo aumento do VR e redução da CV (isto é, a queda da CVF fica proporcional a redução do VEF₁ e a relação alcança valores normais). Nestes casos a forma da curva fluxo - volume e os valores de FEF₅₀ e FEF₇₅ e, se possível, as determinações de VR e CPT darão o diagnóstico funcional correto.

A maioria dos autores e das normas de unificação da interpretação da espirometria têm preferido a abordagem descritiva para os casos — que são freqüentes — de DVO com redução da CV(F) (= DVO com redução da CVF).

A proporção das reduções de fluxo e CV(F) poderia sugerir a natureza dos distúrbio ventilatório, se DVO com $\downarrow$ CV(F) ou DVC, mas não se terá o diagnóstico através dos valores

espirométricos puros: faz-se necessário a medida da CPT e do VR ou, na falta deste recurso, a associação do quadro clínico e da radiografia de tórax. E o laudo será de compatibilidade ("compatível com" ou "sugestivo de ...").

Algumas tentativas têm sido feitas para aproximar a espirometria de um diagnóstico de distúrbio combinado em casos básicos de DVO. Pereira e Sato (12) observaram que, na presença de DVO com CVF reduzida, a diferença entre os valores percentuais dos previstos para a CVF e o VEF₁ (antes de BD) pode auxiliar na interpretação funcional: se ≥ 25 (CVF 62% - VEF₁ 30% = 32) a CV(F) está reduzida por provável hiperinsuflação; se a diferença for ≤ 12 (CVF 40% - VEF₁ 30 % = 10) pode ser inferida a presença de DVC se os critérios de obstrução estão bem definidos, se o diagnóstico clínico é o de doença ou doenças com padrão funcional combinado, ou a radiografia de tórax indica doença associada (DPOC + derrame ou seqüela pleural, por exemplo). Os casos intermediários permitem apenas o diagnóstico descritivo (*DVO com redução da CVF*).

Assim, a redução da CV(F) é um dado inespecífico, que permite afirmar se existe distúrbio ventilatório, mas sem possibilidade de qualificá-lo. A CV(F) terá de ser associada aos indicadores de fluxo e, se possível, às medidas de volume para melhor avaliação de seu significado. Na prática da espirometria, a CVF serve como matriz da curva expiratória forçada, a partir daí assumem papel relevante as relações volume-tempo e fluxo-volume.

Reconheça-se que em DVR a medida isolada da CV(F) é muito mais prática para o seguimento evolutivo que a mais elaborada medida da CPT. Esta, entretanto deve ser empregada, quando disponível, para a elucidação de dúvidas diagnósticas ou de contradições nos dados espirométricos.

Resposta imediata a BD inalatório (11-13) - teste indicado para pacientes com limitação ao fluxo aéreo - pode ser expressa como percentagem de variação em relação ao valor basal, diretamente ou com correção para a valor previsto, ou ainda pela diferença absoluta.

Podem ser usados a CVF e o VEF₁. O VEF₁ é o indicador mais utilizado na prática. Devem ser preferidos o uso de 300 - 400 mcg de salbutamol ou fenoterol, por aerosol com espaçador (câmara de expansão), com intervalo de espera de 15-20 minutos.

Considera-se respostas significativas as que superam a resposta de indivíduos normais ou a melhora pós-placebo em indivíduos com DVO.

Em termos do cálculo *pós - pré/pré x 100*, considera-se significativo o aumento ≥ 12 % associado a aumento absoluto ≥ 200 ml, para a CVF e/ou VEF₁.

A resposta ao BD pode também ser avaliada pela variação do valor absoluto do VEF₁ em relação ao valor previsto, com o que se corrige para os dados antropométricos e a resposta real fica independente do grau de obstrução basal: *VEF₁ pós- pré/predito x 100*. Resposta imediata significativa ao BD está presente em DVO se houver aumento de VEF₁ igual ou superior a 200 ml e maior de 7%. Esta é a forma preconizada pelo consenso brasileiro sobre espirometria (11).

Em alguns pacientes pode haver resposta significativa isolada de volume, caracterizada pelo aumento igual ou superior a 350 ml da CVF (adultos) após broncodilatador.

Resposta significativa a BD seria consistente com a presença de limitação ao fluxo aéreo, mesmo que os valores basais estejam normais. Alguns consideram tal achado como expressão de hiper-reatividade brônquica ou de aumento do tono broncomotor, como variante da normalidade.

Resposta significativa a BD com recuperação completa do fluxo aéreo é característico de asma.

Resposta significativa a BD com recuperação incompleta do fluxo aéreo não exclui a possibilidade de melhora ainda mais significativa após tratamento clínico adequado.

Ausência de resposta imediata significativa não exclui resposta a médio e longo prazos após tratamento adequado.

Os quadros 1, 2 e 3 resumam os distúrbios ventilatórios.

Quadro 1 . Limitação ao fluxo aéreo/distúrbio ventilatório obstrutivo

$VEF_1/CVF < \text{valores previstos para a faixa etária}$
e/ou
$FEF_{50}/CVF < 50 \%$
e/ou
$FEF_{75}/CVF < 25 \%$
e/ou
Resposta significativa ao broncodilatador + sintomas

Quadro 2. Compatibilidade com distúrbio ventilatório restritivo

$CV(F) < 80 \%$ (pré - e pós-broncodilatador)
+
Fluxos aéreos normais ou supra-normais

Quadro 3. Distúrbio ventilatório combinado

Limitação ao fluxo aéreo
+
Redução da CV(F) (pré- e pós-broncodilatdor)
+
Diferença entre CV(F) e $VEF_1 \leq 12 \%$
+
Quadro clínico compatível
+
Rx tórax evidenciar doença associada

Modelo de Interpretação

Baseado na aplicação das normas nacional (11) e internacionais (12,13), dentro da experiência do autor.

[Curva fluxo-volume com temporizador de VEF_{11}

1º - VEF_1 :

$\leftrightarrow$ = ausência de distúrbio ventilatório (significativo)

$\downarrow$ = distúrbio ventilatório [redução da capacidade ventilatória]

2º - $VEF_1/CV(F)$ %:

$\leftrightarrow$ = fluxo expiratório normal

$\downarrow$ = DVO/quantificação pelo VEF_1

$\uparrow$ = aumento do fluxo expiratório forçado [*compatível com redução da complacência pulmonar e /ou redução da resistência das vias aéreas*]

3º - CVF:

$\downarrow CVF$ =

a) $\leftrightarrow CEF_1$: redução proporcional da $CV(F)$ e do VEF_1 = DVNO ou compatível com DVR

b) $\downarrow CEF_1$ = DVO (com ou sem referência à redução da CVF)

$\uparrow CVF$ ($\pm \uparrow VEF_1$) = variante da normalidade

4º - FEF 50

< 50% da CVF obtida = limitação ao fluxo aéreo/DVO

> 150% da CVF obtida = $\uparrow$ do fluxo aéreo

5º - FEF 75

< 25% da CVF obtida = limitação ao fluxo aéreo à baixos volumes pulmonares

> 75 % da CVF obtida = $\uparrow$ fluxo aéreo.

6º- Resposta a BD

significativa se $VEF_1 \geq 12\%$ e + de 200 ml em relação ao VEF_1 basal [com recuperação completa ou incompleta do fluxo aéreo em relação ao previsto]

$\geq 12\%$ com VEF_1 basal normal: *sugestivo de/compatível com aumento do tono broncomotor ou evidência de DVO incipiente ou sugere (possibilidade de) hiper-responsividade brônquica.*

7º - Quantificação

Conforme a American Thoracic Society (ATS) (10):

D V O:

$100 > VEF_1\% P \geq 70$ = leve

$70 > VEF_1\% P \geq 60$ = moderada

$60 > VEF_1\% P \geq 50$ = moderadamente grave

$50 > VEF_1\% P \geq 34$ = grave

$34 > VEF_1\% P$ = muito grave

D V R:

$LIN^* > CV(F)\% P \geq 70$ = leve

$70 > CV(F) \% P \geq 60$ = moderada
 $60 > CV(F) \% P \geq 50$ = moderadamente grave
 $50 > CV(F) \% P \geq 34$ = grave
 $34 > CV(F) \% P \geq$ muito grave

* LIN: limite inferior da normalidade como percentagem do previsto

Conforme a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) (9):

DVO:

$100 > VEF_1 \% P \geq 60$ = leve
 $60 > VEF_1 \% P \geq 40$ = moderado
 $40 > VEF_1 1\% P$ = grave

DVR:

$LIN > CV(F) \% P \geq 60$ = leve
 $60 > CV(F) \% P \geq 50$ = moderado
 $50 > CV(F) \% P$ = grave

A relação VEF_1/CVF [CEF_1] pode ser usada em casos de dúvidas, ou complementarmente para a quantificação de DVO em casos de DVC:

$LIN > CEF_1 \geq 60$ = leve
 $60 > CEF_1 \geq 40$ = moderada
 $40 > CEF_1$ = grave

8º - Se curva fluxo - volume inspiratória (modelo básico) FEF_{50}/FIF_{50}

Normal: $FEF_{50} = FIF_{50}$ [= CVF] Razão entre FEF_{50} e FIF_{50} (R_{50}): $FEF_{50}/FIF_{50} = 1 \pm 0.5$

Obstrução fixa = $\downarrow FEF_{50} \approx \downarrow FIF_{50}$ e $FEF_{50}/FIF_{50} \cong 1$

Obstrução extratorácica variável = $FEF_{50}/FIF_{50} > 1$

Obstrução intratorácica variável = $FEF_{50}/FIF_{50} < 1$

Modelo de seqüência na redação de laudos espirométricos:

Descrição das anormalidades pré - BD

Volumes de determinação direta: $CV(F) - VEF_1$ [1]

Fluxos aéreos: $CEF_1 - FEF_1 - FEF_{75}$ [/ CVF] [2]

Conclusão:

Síntese da descrição em padrões de funcionais [3]

Enunciado de normalidade

Enunciado de DVO + gravidade

Compatibilidade para (sugestivo de) DVR e/ou DVC + gravidade

Enunciado de distúrbio ventilatório sem definição de padrão disfuncional

Enunciado de DVO ou DV incipientes

Resposta a BD [4]

Compatibilidade com informações clínicas/diagnóstico nosológico [5]

Comparação com exames anteriores, quando indicado [6]
Observações, quando indicado [7]

Exercícios de Interpretação

Três níveis de interpretação: valores da espirometria de rotina, da curva fluxo-volume expiratória e dos volumes pulmonares.

Exames realizados no laboratório de função pulmonar do Toronto General Hospital². Interpretação do autor. Valores anormais significativos estão em **negrito**

Exercício 1. Sexo: masculino; idade: 38; altura: 158 cm; peso: 36 kg.

	Obtido	Previsto	%	Pós-broncodilatador		
				Obtido	% Var	% Prev
CVF [l]	1,4	3,2	44	1,6	+14	50
VEF ₁ [l]	0,6	2,5	24	0,6	0	24
CEF ₁ [%]	43	77	55	37	-13	48

Interpretação I: Distúrbio ventilatório obstrutivo muito grave, com redução importante da CVF (haveria distúrbio restritivo associado?).

FEF ₅₀ [l/s]	0,2	3,2	6	0,3	+50	9
FEF ₅₀ /CVF	0,14	0,50-1,50				
FEF ₇₅ [l/s]	0,1	1,6	6	0,2	+50	12
FEF ₇₅ /CVF	0,07	0,25-0,75				

Interpretação II: Distúrbio ventilatório obstrutivo muito grave, com limitação ao fluxo aéreo em altos e baixos volumes pulmonares.

CPT [l]	8	4,7	170	8,1	+1,25	172
VR [l]	6,4	1,5	427	6,4	0	427
VR/CPT [%]	80	32	248	79	-1,25	245

²Zamel N (Director). Trihospital Pulmonary Function Laboratories, Department of Medicine, University of Toronto. Computer analysis of pulmonary function tests. 1990.

Interpretação III: Hiperinsuflação pulmonar grave, com importante alçaponamento de ar.

Conclusão: Distúrbio ventilatório obstrutivo muito grave, com limitação do fluxo aéreo, hiperinsuflação pulmonar e alçaponamento aéreo.

Comentários: A redução da CVF é neste caso expressão espirométrica da magnitude do distúrbio obstrutivo e, de nenhuma forma, evidência de "componente restritivo" como freqüentemente é dito em laudos espirométricos de DVO com redução da CVF. O VR representa 80% da CPT, o que explica a grande redução da CVF.

A capacidade de difusão medida (teste de respiração única, pelo monóxido de carbono) estava gravemente reduzida, sendo 37% do previsto. O caso é compatível com **doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)** com importante participação de **enfisema**, caracterizado por: hiperinsuflação, alçaponamento aéreo, limitação ao fluxo aéreo e redução da difusão pulmonar.

Diagnóstico nosológico: Enfisema por deficiência de $\alpha 1$ -antitripsina.

Exercício 2. Sexo: feminino; idade: 66; altura: 166 cm; peso: 77 kg.

	Obtido	Previsto	%
CVF [l]	2,6	3,1	84
VEF ₁ [l]	1,8	2,2	82
CEF ₁ [%]	69	72	96

Interpretação I: Limites inferiores da normalidade.

FEF ₅₀ [l/s]	1,7	3,1	55
FEF ₅₀ /CVF	0,65	0,50-1,50	
FEF ₇₅ [l/s]	0,7	1,5	47
FEF ₇₅ /CVF	0,27	0,25-0,75	

Interpretação II: Limitação ao fluxo aéreo a baixos volumes pulmonares de grau leve.

CPT [l]	5,9	5,1	116
VR [l]	3,0	2,0	150
VR/CPT [%]	51	39,5	129

Interpretação III: Alçaponamento aéreo leve.

Conclusão: Distúrbio ventilatório obstrutivo leve.

Diagnóstico clínico: Tabagismo [com incipientes manifestações funcionais de DPOC].

Exercício 3. Sexo: feminino; idade: 43; altura: 152 cm; peso: 50 kg.

	Obtido	Previsto	%
CVF [l]	1,2	2,8	43
VEF ₁ [l]	0,7	2,1	33
CEF ₁ [%]	58	76,5	76

Interpretação I: Distúrbio ventilatório obstrutivo com acentuada redução da CVF ou distúrbio ventilatório combinado (restrição grave com obstrução grave a moderada).

FEF ₅₀ [l/s]	0,4	2,8	14
FEF ₅₀ /CVF	0,33	0,50-1,50	
FEF ₇₅ [l/s]	0,2	1,4	14
FEF ₇₅ /CVF	0,17	0,25-0,75	

Interpretação II: Limitação ao fluxo aéreo grave.

CPT [l]	2,9	4,2	69
VR [l]	1,7	1,4	121
VR/CPT [%]	59	33,6	176

Interpretação III: Restrição pulmonar moderada com aumento leve do VR e alçapamento aéreo.

Conclusão: Distúrbio combinado, com restrição pulmonar moderada e limitação ao fluxo aéreo grave.

Comentários: Quadro funcional complexo, no qual a espirometria simples é insuficiente para a definição funcional, mesmo em termos da capacidade ventilatória. As medidas de fluxo-volume expiratórios, que expressaram limitação ao fluxo aéreo, reforçam o diagnóstico de DVO com redução da CVF e atenuação do valor do CEF₁. A determinação dos volumes pulmonares é que permite a classificação de disfunção combinada: volume pulmonar total reduzido e fluxos lentos com alçapamento aéreo. Em casos como este o laudo espirométrico não pode ser conclusivo e deve remeter a prova funcional completa, sempre que possível.

A interpretação da espirometria associada à da radiografia simples de tórax e de dados clínicos compensaria a impossibilidade material de determinação de volumes pulmonares.

Diagnóstico nosológico: Escoliose.

Exercício 4. Sexo: feminino; idade: 49; altura: 153 cm; peso: 91 kg.

	Obtido	Previsto	%
CVF [l]	1,6	2,7	59
VEF ₁ [l]	1,3	2,0	65
CEF ₁ [%]	81	75,5	108

Interpretação I: Redução proporcional da CVF e do VEF₁, compatível com distúrbio ventilatório não-obstrutivo [ou sugestivo de distúrbio ventilatório restritivo].

FEF ₅₀ [l/s]	1,3	2,7	48
FEF ₅₀ /CVF	0,81	0,50-0,75	
FEF ₇₅ [l/s]	0,5	1,4	36
FEF ₇₅ /CVF	0,31	0,25-0,75	

Interpretação II: Fluxos aéreos mantidos para a CVF observada.

CPT [l]	2,8	4,2	67
VR [l]	1,2	1,5	80
VR/CPT [%]	43	35,5	121

Interpretação III: Restrição pulmonar moderada.

Conclusão: Restrição pulmonar moderada.

Comentários: Os valores da curva fluxo volume quando corrigidos para a CVF obtida (o que se impõe quando a CVF está reduzida) estão normais [FEF₅₀/CVF > 0,50 FEF₇₅/CVF > 0,25], não havendo limitação ao fluxo aéreo.

O valor da relação VR/CPT excede ligeiramente o limite superior da normalidade, mas como o VR está normal não há alçapamento aéreo (que necessita da associação de aumento do VR e aumento da relação VR/CPT).

Diagnóstico nosológico: Miastenia gravis e obesidade.

Exercício 5. Sexo: masculino; idade: 44;
altura: 167 cm; peso: 86 kg.

	Obtido	Previsto	%
CVF [l]	3,5	4,0	87
VEF ₁ [l]	2,9	3,0	97
CEF ₁ [%]	83	75	111

Interpretação I: Dentro dos limites da normalidade.

FEF ₅₀ [l/s]	4,3	4,0	108
FEF ₅₀ /CVF	1,23	0,50-1,50	
FEF ₇₅ [l/s]	1,0	2,0	50
FEF ₇₅ /CVF	0,29	0,25-0,75	

Interpretação II: Dentro dos limites da normalidade.

CPT [l]	5,0	5,9	85
VR [l]	1,5	1,9	79
VR/CPT [%]	30	32	93

Interpretação III: Redução do volume residual leve.

Conclusão: Redução do volume residual leve.

Comentários: O volume pulmonar total encontra-se nos limites da normalidade e os fluxos estão igualmente normais. A leve redução do VR não permite diagnóstico funcional, afora a descrição do achado. Este é um caso de **toxicidade por amiodarona**, com grande redução da capacidade de difusão pulmonar (23% do previsto). Pelos valores apresentados e pela natureza do processo, a tendência de deterioração funcional seria a evolução para uma disfunção restritiva.

Conclusão

A espirometria é uma prova de função pulmonar parcial, que avalia fundamentalmente a capacidade ventilatória. A espirometria é sensível para distúrbios obstrutivos e insuficiente para o diagnóstico definitivo de processos restritivos e combinados. Os laudos e conclusões interpretativas devem ficar nos limites de suas possibilidade diagnósticas objetivas. Como em qualquer prova de função pulmonar os laudos devem ser baseados na especificidade do que se está medindo. A interpretação da espirometria não deve se limitar à ponderação de valores numéricos. Ela deve ser interpretada de frente para o paciente, à luz de dados clínicos e do radiograma de tórax (e eventualmente de qualquer outro registro de imagens pertinentes ao caso em estudo), como compensação pelas suas limitações. Sempre que possível a espirometria deve ser realizada através da curva fluxo-volume com registro do VEF₁.

Referências

1. Hutchinson J. On the capacity of the lung and on the respiratory functions, with a view of establishing a precise and easy method of detecting disease by the spirometer. Trans Med Chir Soc London 1846;29:137-252.
2. Tiffeneau R, Pinelli A. Air circulant et air captif dans l'exploration de la fonction ventilatrice pulmonaire. Paris Médical 1947;624:28-37.
3. Gaensler EA. Analysis of the ventilatory defect by timed capacity measurements. Am Rev Tuberc 1951;64:256-78.
4. Miller WF, Johnson Jr RL, Wu N. Relationship between fast vital capacity and various expiratory capacities. J Appl Physiol 1959;14:157-63.
5. Hyatt RE, Schilder DP, Fry DL. Relationship between maximum expiratory flow and degree of lung inflation. J Appl Physiol 1958;13:331-39.
6. Knudson RJ, Slatin RC, Lebowitz MD, Burrows B. The maximal expiratory flow-volume curve: normal standards, variability, and effect of age. Am Rev Respir Dis 1976;113:587-600.
7. Rizzo A, Rizzo JA. Fluxo-volumetria pulmonar: estudo comparativo com a espirometria clássica. J Pneumol 1977;3:16-25.
8. Cotes JE. Lung function: Assessment and application in medicine. 3rd ed. Oxford: Blackwell Scientific Publication;1975.
9. Gottschall CAM. Função pulmonar e espirometria. J Pneumol 1980;6:107-20.
10. Knudson RJ, Lebowitz MD, Slatin RC. The timing of the forced vital capacity. Am Rev Respir Dis 1979;119:315-18.

11. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. I Consenso brasileiro sobre espirometria. J Pneumol 1996;22:105-64.
12. American Thoracic Society. Standardization of spirometry. 1994 update. Am J Respir Crit Care Med 1995;152:1107-36.
13. British Thoracic Society and Associations of Respiratory Technicians and Physiologists. Guidelines for the measurement of respiratory function. Respir Med 1994;88:165-94.
14. Pereira ACC, Sato T. Limitação ao fluxo aéreo e capacidade vital reduzida: distúrbio ventilatório obstrutivo ou combinado? J Pneumol 1991;17:59-68.
15. Crapo RO. Pulmonary-function testing. N Engl J Med 1994;331:25-30.
16. American Thoracic Society. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. Am Rev Respir Dis 1991;144:1202-18.

Pneumonias em pacientes imunodeprimidos: manifestações clínicas, agentes etiológicos mais freqüentes

Vera Guirland Vieira¹

A proposta deste trabalho é revisar algumas questões relacionadas com pneumonias em pacientes imunodeprimidos, levando em conta as manifestações clínicas, que podem ser tênues, atípicas ou mesmo ausentes nestes pacientes; e os agentes etiológicos mais freqüentes, entre os quais os bacterianos, os virais, os fungos e os parasitas. No diagnóstico diferencial das pneumonias nos pacientes imunodeprimidos é fundamental considerar o tipo de imunodepressão, o momento da infecção e o quadro clínico radiológico. O conjunto desses indicadores irá permitir um diagnóstico etiológico presuntivo, fundamental para a determinação de condutas a serem seguidas.

Unitermos: Pneumonia; imunodepressão; manifestações clínicas; etiologia.

Pneumonia in immunodepressed patients: Clinical manifestations and most common etiologic agents. *This paper aims at reviewing some questions related to pneumonia in immunodepressed patients, taking into consideration clinical manifestations, which many times are weak, atypical or even absent in these patients; and the most frequent etiologic agents, such as bacterial agents, viral agents, fungi and parasites. When determining the differential diagnosis for pneumonia in immunodepressed patients, it is important to consider the type of immunodepression, the moment when the infection occurred and the radiologic evidence of the clinical condition. This set of indicators will help reaching a working etiologic diagnosis, which is essential for defining the treatment.*

Key-words: Pneumonia; immunodepression; clinical manifestations; etiology.

Revista HCPA 1998;18(1):82-7

¹ Departamento de Medicina Interna, Universidade Federal do Rio Grande do Sul e Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Correspondência: Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos 2350, CEP 90035-003 - Porto Alegre, RS, Brasil.

Introdução

Imunodepressão pode ser definida como maior susceptibilidade às infecções, apresentada por alguns indivíduos, de forma congênita ou adquirida.

A SIDA, a imunossupressão induzida em pacientes transplantados, as neoplasias e os tratamentos quimioterápicos ablativos figuram entre as principais causas de imunodeficiência adquirida. Microorganismos pouco patogênicos para indivíduos normais, podem ser muito virulentos para esses pacientes, sendo considerados "oportunistas"; as infecções que causam são chamadas oportunistas. A infecção é o resultante de uma interação entre o hospedeiro e o meio ambiente. Defeitos imunológicos específicos condicionam uma susceptibilidade seletiva para alguns microorganismos, mutável ao longo da evolução da doença. A exposição ambiental é, obviamente, um dos fatores determinantes. Em locais onde uma infecção é endêmica e oferece contágio inter-humanos, pacientes imunodeprimidos são facilmente infectados, aumentando o risco de infecção na comunidade; é o caso da tuberculose e SIDA. Além dos microorganismos potencialmente patogênicos da comunidade, a flora habitual da pele e mucosas podem causar infecções nesses indivíduos.

Qualquer discussão sobre a etiologia das infecções em pacientes imunocomprometidos

necessita levar em conta a complexidade da imunodepressão ou supressão e a epidemiologia das infecções no ambiente ao qual ele está exposto (1).

Pacientes com tumores sólidos, antes do tratamento quimioterápico, são mais sujeitos a infecções bacterianas, geralmente causadas por bacilos gram negativos. Entretanto, a neutropenia, com frequência induzida por drogas antiblásticas, constitui a condição predisponente mais importante. As infecções, usualmente decorrentes de microaspiração e secreções das vias aéreas superiores, têm como agentes causais os *microorganismos* que estiverem colonizando esses segmentos. *S. pneumoniae*, *H. influenzae* e *S. aureus*, enterobacteriaceas e *Pseudomonas* sp. são particularmente freqüentes. Na vigência de pneumonia aspirativa, freqüente em portadores de câncer de esôfago, flora anaeróbia costuma estar presente (2).

Pacientes com depressão da imunidade celular devido a linfomas, transplantes de órgãos, uso de fármacos imunossupressores, inclusive córtico-esteróides em altas doses, são mais propensos a infecções causadas por vírus, particularmente citomegalovírus (CMV), fungos, como *P. carinii* e *Cryptococcus*, e algumas bactérias como *Nocardia* e *Legionella* sp; já os granulocitopênicos tendem a infecções por bacilos gram negativos, *S. aureus* e fungos como *Aspergillus*, *Mucor* e *Candida* sp. (1) (Tabela 1).

Tabela 1. Infecções associadas com alguns defeitos imunológicos específicos

Defeito	Doenças	Infecções associadas
Granulocitopenia	Leucoses, quimioterapia citotóxica, SIDA, reação a drogas	Enterobacteriaceas, <i>Pseudomonas</i> , <i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> , estreptococos, fungos
Quimiotaxia neutrofilica	Diabetes, alcoolismo, uremia, Doença de Hodgkin, queimaduras	<i>S. aureus</i> , <i>Candida</i> sp estreptococos Bactérias intra-celulares: <i>Legionella</i> sp, <i>Listeria</i> , micobactérias
Defeito nos linfócitos T	SIDA, linfomas, sarcoidose infecções virais, transplante de órgãos, uso de corticoesteróides	Vírus: HSU, CMV, EBV, VZV Fungos: <i>P. Carinii</i> , <i>Candida</i> sp, <i>Cryptococcus</i> Parasitas: <i>Strongyloides</i> , <i>Toxoplasma</i>
Defeito nos linfócitos B	Agamaglobulinemia, queimaduras, enteropatias, disfunção esplênico-mieloma	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>Salmonella</i> e <i>Campylobacter</i> sp, <i>G. lamblia</i>
Esplenectomia	Cirurgia, anemia de células falciformes, cirrose	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. Influenzae</i> , <i>Salmonella</i> sp.

Modificado de Fishman J. Pulmonary infections in neutropenia and cancer. In: Fishman J, editor. Pulmonary diseases and disorders. 3ª ed. New York: MacGrawHill; 1998.p.2121.

As manifestações clínicas de pneumonia em pacientes imunodeficientes podem ser tênues, atípicas ou mesmo ausentes; muitos podem ter tosse e dispnéia e a maioria tem febre. Febre, tosse e dispnéia podem ser consideradas manifestações sindrômicas de pneumonia.

As infecções pulmonares podem se expressar radiologicamente por lesões localizadas ou infiltrações difusas; as localizadas são predominantemente de origem bacteriana, enquanto as infiltrações difusas costumam ser causadas por vírus, micobactérias e fungos; infecções bacterianas secundárias a disseminação hemática de *S. aureus* ou bacilos gram-negativos, podem também assumir esta apresentação (1).

Imagens radiológicas de consolidação ou infiltração difusa podem ainda ser devidas a processos não infecciosos como edema, hemorragia, reação a drogas, irradiação, lise de células leucêmicas, além da pneumonia intersticial não específica, de causa desconhecida (3).

A maioria dos pacientes com infiltrado pulmonar de origem infecciosa tem febre. Febre parece ser o sintoma mais sensível no diagnóstico das infiltrações pulmonares de origem infecciosa, ou pneumonias propriamente ditas; esse sintoma, entretanto, não é específico, podendo ser expressão de um processo inflamatório não infeccioso.

O exame físico do paciente imunocomprometido pode ser pouco expressivo. Crepitações finas, tele-inspiratórias, discretas, podem ser o único achado na ausculta do tórax de um paciente com pneumonia grave; de grande importância diagnóstica, pode ser o único indicativo de pneumonia, e preceder a imagem radiológica. Sinais francos de consolidação são infreqüentes. Pacientes neutropênicos são particularmente discretos nas suas manifestações clínicas, pela escassa reação inflamatória. É preciso muita atenção aos sinais de gravidade da doença: taquipnéia e taquicardia. Frequência respiratória maior que 30 mrpm é um indicativo de hospitalização.

A presença de cianose constitui indicação de internação em Unidade de Terapia Intensiva. Esse sinal pode estar ausente em pacientes anemiados.

Manifestações extra-pulmonares podem

ser de grande auxílio diagnóstico. O ectima gangrenoso (lesão cutânea arredondada, endurecida, com ulceração central escura) é compatível com o diagnóstico de sepse por bacilos gram negativos, particularmente *Pseudomonas aeruginosa*; nódulos cutâneos ou subcutâneos, semelhantes a metástases, podem surgir nas infecções por *Nocardia* ou *Criptococos*; lesões na retina podem ser evidência de infecção por CMV e na coróide por *Cândida* ou *Aspergillus*; lesão necrosante do septo nasal pode ser causada por mucormicose mas também por *Aspergillus* e, mais raramente, por bacilos gram negativos muito virulentos. A identificação destes sinais físicos e a coleta adequada de material para exame, poderá eliminar a necessidade de métodos diagnósticos invasivos, em alguns pacientes.

No exame neurológico, sinais de meningite (ou meningoencefalite) implicam no diagnóstico diferencial de criptococose e tuberculose; lesões expansivas são mais sugestivas de infecção por *Nocardia* ou *Mucor* (1,4).

Infecções Bacterianas

As pneumonias bacterianas nos pacientes imunocompetentes da comunidade, usualmente causadas por *Pneumococo*, *Hemófilo*, *Micoplasma* e, menos freqüentemente, por *Legionela* e *Moraxela*, costumam causar quadro agudo bastante típico.

No imunodeprimido as manifestações clínicas são variáveis dependendo do tipo de infecção e do tipo de hospedeiro. Febre é o sinal mais sensível das pneumonias bacterianas, ocorrendo em praticamente 100% dos casos; tosse é bastante freqüente ocorrendo em cerca de 70%; expectoração pode estar ausente, principalmente nos neutropênicos; que escarro purulento é encontrado em menos de 10% dos pacientes com um número de leucócitos inferior a 1000/mm³ no sangue periférico; a incidência de bacteremia e a mortalidade são maiores nesses pacientes. Ruídos adventíceos e sinais de consolidação são inconstantes, porém o estudo radiológico de tórax mostra alguma alteração em quase 100% dos casos radiografados. Taquipnéia, hipotensão diastólica e elevação da uréia nitrogenada no plasma são indicadores de gravidade da doença (5).

O *S. pneumoniae* e o *H. influenzae*, nessa ordem, são os agentes mais freqüentes de infecção pulmonar e bacteremia em portadores de linfomas em tratamento, não-neutropênicos.

Nos pacientes neoplásicos, as infecções são usualmente causadas por bacilos gram negativos como *Klebsiella*, *E. coli* e *P. aeruginosa*, e alguns cocos gram positivos como *S. aureus* ou ainda *Serratia marcescens*. Outras bactérias menos freqüentes como *Moraxella*, *Legionella*, *Chlamydia*, *Nocardia*, *Mycoplasma* e *Rodococcus* poderão ser encontradas. A *M. catarrhalis* apresenta um quadro indistinto das outras infecções bacterianas, podendo evoluir rapidamente de uma traqueobronquite para pneumonia. O exame direto do escarro pode ser diagnóstico, pela identificação de cocobacilos gram negativos. A maioria dessas bactérias são produtoras de b-lactamase.

Paciente com mais de 50 anos, especialmente aqueles com insuficiência renal e diálise, os transplantados, os diabéticos, os pneumopatas crônicos, os neoplásicos, os imunodeprimidos por fármacos, são suscetíveis a infecções por *Legionella sp*, principalmente *L. pneumophila*. Febre e mal estar são sintomas constantes nesses pacientes; tosse produtiva, bradicardia relativa, confusão mental são freqüentes.

A infecção por *Chlamydia* é indistinta de outras infecções bacterianas; a precedência de faringite obriga a pensar nesse diagnóstico.

Nas infecções por *Nocardia*, o quadro clínico costuma ser insidioso; alguns pacientes podem ser pouco sintomáticos ou apresentarem febre, mal-estar, tosse produtiva com evolução para hemoptise. Dor torácica intensa pode ocorrer por comprometimento da pleura parietal e parede torácica.

Infecções por *M. pneumoniae*, usualmente benignas em adultos imunocompetentes, podem ser graves nos imunodeprimidos. As manifestações clínicas incluem febre, cefaléia, mal-estar, anorexia, mialgias, seguidas de tosse, que pode ser intensa.

O *Rhodococcus equi* (*Corynebacterium equi*), bacilo gram positivo; agente comum de pneumonia em eqüinos, pode, raramente, causar doença pulmonar em humanos imunodeprimidos. Os sintomas clínicos costumam ser escassos e desproporcionais ao quadro radioló-

gico (usualmente ostensivo com lesões nodulares e cavitação) (5).

Ainda que predominante nos paciente HIV positivos, a tuberculose é também encontrada entre outros imunocomprometidos, particularmente os portadores de linfoma, neoplasia de pulmão, cabeça e pescoço, os em uso crônico de corticosteróides, os diabéticos, entre outros. Em muitos deles, a infecção se desenvolve a partir de um foco latente (reinfecção endógena), podendo evoluir para doença disseminada. Febre é um sintoma proeminente que pode preceder as manifestações radiológicas da doença; tosse costuma estar presente, porém a expectoração pode ser escassa, se as lesões forem predominantemente intersticiais. Na forma de disseminação hemática (tuberculose miliar) o fígado e o baço podem estar aumentados. O exame de escarro é usualmente positivo nas lesões escavadas; o lavado bronco-alveolar (LBA) poderá ser diagnóstico, quando não houver expectoração (1,5).

Infecções Virais

Infecções virais são freqüentes nos hospedeiros imunocomprometidos, particularmente as causadas por vírus do grupo Herpes; o citomegalovírus (CMV) é certamente o mais comum, comprometendo os portadores de linfomas, Hodgkin principalmente, os transplantados e os neoplásicos na vigência de tratamento com drogas imunossupressoras. Tosse, dispnéia e febre são sintomas freqüentes, porém pouco específicos. Durante surtos de Influenza na comunidade, a infecção pode ser transmitida dentro e fora do hospital, produzindo um quadro grave ou fatal nos imunodeprimidos, principalmente os leucêmicos (6).

Infecções por Fungos

Uma abordagem na consideração etiológica das infecções fúngicas é a separação entre os paciente neutropênicos e os com defeito nos linfócitos T. Os neutropênicos mais freqüentemente desenvolvem infecções oportunistas por *Aspergillus*, *Mucor* ou *Candida sp*. Os com defeito nos linfócitos T, fundamentalmente aqueles em uso de corticoesteróides e os portadores de Doença de Hodgkin, costumam

desenvolver infecção por *C. neoformans*, *Histoplasma capsulatum* ou outros fungos chamados patogênicos, por causarem doença também em indivíduos normais. Os pacientes com SIDA podem apresentar infecções por ambos os grupos.

No grupo dos Fungos oportunistas ficam incluídos os *Aspergillus sp*, os *Mucorales*, *Candida sp*, *Criptococcus neoformans* e *Pneumocystis Carinii*.

Os *Aspergillus*, mais freqüentemente o *A. fumigatus* ou *A. flavus*, costumam comprometer pacientes granulocitopênicos especialmente aqueles em antibioticoterapia prolongada. A doença costuma ser aguda, rapidamente invasiva, bilateral, com necrose do parênquima; hemoptises são freqüentes pela tendência do fungo de invadir vasos. O quadro clínico pode ser de pneumonia ou tromboembolismo. Febre, dor pleural, hemoptise são sintomas freqüentes; alguns pacientes poderão apresentar tosse, dispnéia e sibilância e outros apenas febre prolongada e infiltrado pulmonar, não responsivo aos antibióticos usuais (7).

A ordem *Mucorales* inclui *Mucor*, *Absidia* e *Rhizopus*. Esses microorganismos apresentam vários aspectos comuns às infecções por *Aspergillus*, principalmente o tropismo pelo pulmão e vasos e a capacidade de extensão pelo plano músculo-fascial. A invasão vascular leva a trombose, infartos e formação de um pús escuro, necrótico. As manifestações clínicas incluem sintomas e sinais de vias aéreas superiores, pele, sistema nervoso central, renais e pulmonares, enfim, disseminadas. A doença é rapidamente progressiva e usualmente fatal. Neutropênicos e indivíduos com deficiência de imunidade celular são particularmente suscetíveis, mas a doença é, felizmente, infreqüente.

As infecções por *Candida sp* são usualmente causadas por *Candida albicans*, mas *C. tropicalis* e *C. krusei* podem comprometer alguns pacientes. Febre pode ser o único sinal da pneumonia, usualmente bilateral, sob forma de focos de consolidação. O diagnóstico pode ser bastante difícil, pois o achado no escarro ou LBA pode representar apenas infecção em vias aéreas; um grande número de microorganismos no LBA protegido é altamente sugestivo do diagnóstico (8).

O *P. Carinii*, agente infectante usual dos pacientes com SIDA, pode comprometer também adultos e crianças com outras causas de deficiência da imunidade celular, principalmente os com doença linfóica ou hematoproliferativa, os transplantados e aqueles em tratamento com drogas imunossupressoras. A doença pode ser rapidamente progressiva, evolutiva para insuficiência respiratória e óbito, se não tratada. Tosse, dispnéia e febre são os sintomas típicos desta infecção; crepitações finas tele-inspiratórias poderão ser auscultadas. A queda do PaO_2 arterial, a dessaturação e o aumento do gradiente alvéolo-arterial podem preceder as manifestações radiológicas.

A criptococose é mais freqüente em pacientes sidéticos, em portadores de doenças linfoproliferativas, aqueles em uso crônico de corticoesteróides ou drogas imunossupressoras. A criptococose disseminada com ocorrência de meningite é a forma mais comum nesses hospedeiros. A pneumonia ocorre em cerca de 50% dos casos e é usualmente de forma micronodular, de disseminação hematogênica. A doença pode ter uma evolução aguda, subaguda ou arrastada; as manifestações clínicas incluem febre, tosse pouco produtiva e, com menor freqüência, hemoptise, dor pleural e sintomas neurológicos (9).

A histoplomose nos paciente imunocomprometidos assume o aspecto de uma infecção disseminada. As manifestações clínicas incluem febre, mal-estar, perda de peso, hepatoesplenomegalia e tosse. O isolamento do *H. capsulatum* pode ser feito no escarro, LBA, sangue e aspirado de medula óssea.

O *Paracoccidioides brasiliensis*, agente causal freqüente de infecções pulmonares e cutâneo-mucosas crônicas, na comunidade rural, pode ser encontrado, com menor freqüência, nos imunodeprimidos.

Infecções por Parasitas

A mais importante é a causada pelo *Strongyloides stercoralis*. No paciente imunocompetente infectado pela larva filariforme através da pele, o parasita costuma causar uma pneumonia eosinofílica autolimitada; no hospedeiro imunocomprometido, larvas

rabdiformes podem ser infectantes, transformando-se em larvas filariformes no intestino, de onde migram para a cavidade peritoneal, permitindo a passagem de bacilos gram-negativos, e para corrente sangüínea, atingindo o pulmão. Na sua forma invasiva, chamada também de superinfecção, constitui uma doença grave e freqüentemente fatal se não tratada. Os sintomas respiratórios costumam ser tosse e dispnéia; dor ou distensão abdominal concomitantes sugerem fortemente esse diagnóstico.

Infecções por *Toxoplasma* são infreqüentes fora do grupo de SIDA.

Reiteramos que no diagnóstico diferencial das pneumonias nos pacientes imunodeprimidos é fundamental considerar o tipo de imunodepressão, o momento em que a infecção e o quadro clínico-radiológico. O conjunto desses indicadores irá permitir um diagnóstico etiológico presuntivo, base para a determinação de condutas a serem seguidas.

Referências

1. Fishman JA. Pulmonary infection in special host. In: Fishman JA, editor. *Pulmonary Diseases and Disorders*. 3rd ed. New York: Mac Grow-Hill, 1998. p. 2096-2101.
2. Fishman JA. Pulmonary infections in neutropenia and cancer. In: Fishman JA, editor. *Pulmonary Diseases and Disorders*. 3rd ed. New York: Mac Grow-Hill, 1998. p. 2121-36.
3. Crawford, SW, Hackman, RC. Clinical course of idiopathic pneumonia after bone marrow transplantation. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:1393-400.
4. White, DA, Santamauro, JT. Pulmonary infections in immunosuppressed patients. *Curr Opin Pulm Med* 1995;1(3):202-8.
5. Rivera MP, Jules-Elysee KM, Stover, DE, Ettinger, NA. Immunocompromised patients. In: Niederman, M, Saragosi, G, Glassroth, J. *Respiratory Infections*. Philadelphia: Saunders; 1994. Cap. 14: p. 163-198.
6. Woodring, JH, et al. Pulmonary cryptococcosis. *Semin Roentgenol* 1996;31(1):67-75.
7. Gerson, SL, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in adult acute leukemia: clinical clues to its diagnosis. *J Clin Oncol*;3(8):1109-16.
8. Jolis, R, et al. Diagnostic value of protected BAL in diagnosing pulmonary infections in immunocompromised patients. *Chest* 1996;109(3):601-7.
9. Yousuf, HM, et al. Influenza among hospitalized adults with leukemia. *Clin Infect Dis* 1997;24(6):1095-9.

Hipertensão pulmonar primária: revisão concisa

Sérgio Saldanha Menna Barreto¹, Carlo Sasso Faccin¹,
Paula Mallman da Silva¹, Alexandre Schaan de Quadros¹

A hipertensão pulmonar primária é uma doença rara, caracterizada pelo aumento na resistência vascular pulmonar e na pressão arterial pulmonar, com deterioração progressiva da função cardíaca e evolução geralmente fatal. Sendo de etiologia desconhecida, seu diagnóstico pode ser firmado apenas após causas reconhecidas de hipertensão arterial pulmonar terem sido excluídas. Doença pulmonar obstrutiva crônica, embolia pulmonar de repetição, fibrose pulmonar, colagenoses, doenças cardíacas, cirrose hepática e persistência da circulação fetal no recém-nascido são as causas mais comuns de hipertensão pulmonar secundária e devem sempre ser investigadas. Ao longo do presente trabalho, enfocou-se a hipertensão pulmonar primária, buscando levantar, na bibliografia, uma visão geral da doença, mecanismos responsáveis pelo seu surgimento, manifestações clínicas e tratamentos indicados.

Unitermos: Dispnéia; circulação pulmonar; vasodilatadores; doença cardiopulmonar.

Primary pulmonary hypertension: A concise review. *Primary pulmonary hypertension is a rare disease, characterized by an increase in lung and vascular resistance, with a progressive deterioration of cardiac function and, in most cases, death. Since the etiology of this disease is unknown, primary pulmonary hypertension can only be diagnosed after the recognized causes for arterial pulmonary hypertension have been discarded. Chronic pulmonary obstructive disease, pulmonary embolia, collagenosis, cardiac disease, hepatic cirrhosis and persistence of fetal circulation in newborns are the most common causes of secondary pulmonary hypertension, and they should always be investigated. In the present paper, we have focused on primary pulmonary hypertension, trying to form, based on published works, a general picture of the disease, of the mechanisms responsible for its onset, of its clinical manifestations, and on choices of treatment.*

Key-words: Dyspnea; pulmonary circulation; vasodilators; pulmonary heart disease.

Revista HCPA (1998); 18(1):88-94

¹ Serviço de Pneumologia, Serviço de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre e Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Correspondência: Sérgio Saldanha Menna Barreto, Rua Dr. Barbosa Gonçalves, 262, CEP 91330-320 - Porto Alegre, RS, Brasil. Telefone: +55-51-334-6323. Fax: +55-51-330-1585. Email: smenna@nuteccnet.com.br

Introdução

A hipertensão pulmonar primária (HPP) é uma doença rara, caracterizada pelo aumento na resistência vascular pulmonar e na pressão arterial pulmonar, com deterioração progressiva da função cardíaca e evolução geralmente fatal. Sendo de etiologia desconhecida, seu diagnóstico pode ser firmado apenas após causas reconhecidas de hipertensão arterial pulmonar terem sido excluídas. Doença pulmonar obstrutiva crônica, embolia pulmonar de repetição, fibrose pulmonar, colagenoses, doenças cardíacas, cirrose hepática e persistência da circulação fetal no recém-nascido são as causas mais comuns de hipertensão pulmonar secundária e devem ser sempre investigadas (1).

Embora a HPP possa afetar pessoas de diferentes sexos e idades é mais comum em mulheres (1,7:1) entre a terceira e quarta décadas de vida (2). A história natural da doença permanece pouco compreendida, uma vez que a mesma costuma ser assintomática em seus estágios iniciais. Entretanto, fatores como pressão média da artéria pulmonar, débito cardíaco, pressão no átrio direito, comprometimento do ventrículo direito e classificação funcional na época do diagnóstico são atualmente reconhecidos como importantes preditores de mortalidade desta doença (3-5). A sobrevida média dos pacientes situa-se entre 2 e 5 anos, sendo que poucos sobrevivem mais de 10 anos após o início dos sintomas (2,6).

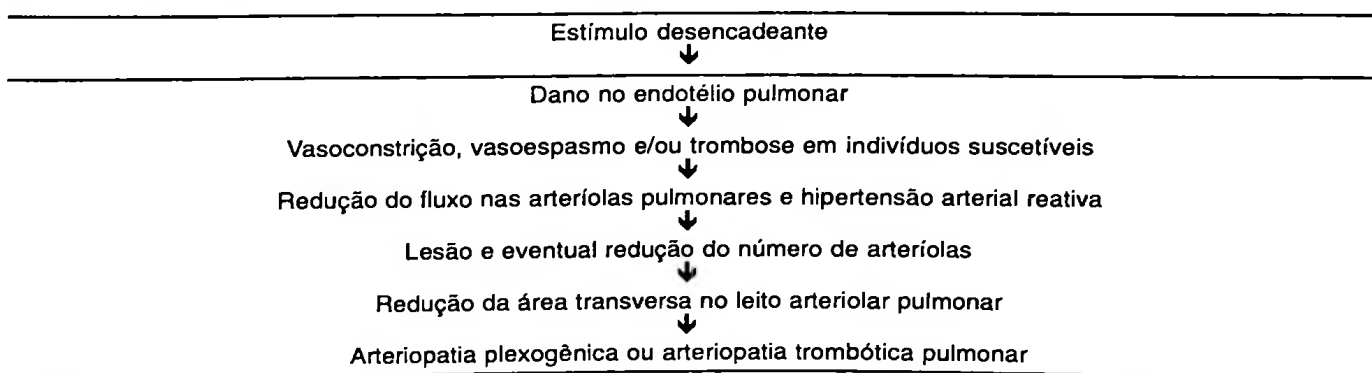
Fisiopatologia

Os mecanismos responsáveis pelo surgimento da HPP permanecem pouco

compreendidos. Entretanto, diversos aspectos envolvidos na etiopatogenia da vasculopatia pulmonar vêm sendo identificados nos últimos anos. A ocorrência de uma forma familiar de HPP e a sua relação com a exposição ou ingestão de diversas substâncias (anorexígenos, cocaína, L-triptofano), infecção pelo HIV e elevação no nível sérico de anticorpos antinúcleo apontam para hipótese da existência de uma predisposição latente que em associação a estímulos intrínsecos ou extrínsecos levam ao desenvolvimento da doença (2,7-10).

Independente do fator desencadeante envolvido, o desenvolvimento da HPP parece estar relacionado primariamente a uma disfunção do endotélio vascular pulmonar (7,11). Segundo o modelo fisiopatológico mais aceito atualmente (Quadro 1), um insulto inicial levaria a expressão local de citocinas envolvidas na regulação da proliferação da musculatura lisa dos vasos e produção de matriz extra-celular, secreção de moléculas de adesão endotelial e vasoconstritoras (principalmente endotelina-1), diminuição das prostaciclina e fator relaxante derivado do endotélio, aumento na produção de fatores pró-coagulantes e diminuição de substâncias anti-coagulantes (12-18). O resultado desta cascata de eventos seria uma pronunciada tendência à vasoconstrição e trombose, com aumento na pressão arterial pulmonar que, pelo aumento das forças de estresse sobre a parede vascular e associação a hipóxia, acidose local e radicais livres, levaria a maior dano ao endotélio pulmonar, perpetuando um ciclo de dano endotelial e aumento da pressão arterial pulmonar (14).

Quadro 1. Patogenia provável da hipertensão pulmonar primária



Manifestações Clínicas

A apresentação clínica da HPP primária é representada por sinais e sintomas comuns a outras doenças que levam à disfunção miocárdica. Embora a insuficiência cardíaca direita seja o marco da doença, o comprometimento ventricular esquerdo pode estar presente, secundário a deformidade no septo interventricular induzida pela dilatação do ventrículo direito (19,20).

Sendo assim, os pacientes geralmente apresentam-se com quadro inespecífico de intolerância progressiva aos esforços, fadiga, dispnéia, síncope e angina de peito (representando geralmente isquemia ventricular direita), resultantes de baixo débito cardíaco, hipoxemia ou ambos (11,6). Ao exame físico, observam-se aumento na pressão venosa jugular, redução do pulso carotídeo e presença de impulsões para-externais esquerdas. Muitos pacientes apresentam hiperfonese do componente pulmonar da segunda bulha cardíaca, que pode estar associada à presença de terceira e quarta bulhas em área de ventrículo direito e, em casos mais avançados à arritmias cardíacas. Regurgitação pulmonar ou tricúspide, cianose periférica e edema podem ser encontrados em alguns casos (11,6).

Ao contrário do que ocorre na hipertensão arterial, os casos primários de hipertensão pulmonar são exceção e causas secundárias devem ser sempre investigadas e excluídas para o estabelecimento do diagnóstico definitivo (Quadro 2). Assim, os exames recomendados para o diagnóstico diferencial de HPP são gasometria arterial, espirometria, cintilografia pulmonar perfusional e ventilatória, ecocardiograma, difusão de monóxido de carbono e testes imunológicos para colagenose, além de perfil bioquímico e radiografia de tórax. Caso algum destes exames determine a presença de alguma doença de base, a mesma deve ser tratada e o diagnóstico de HPP considerado improvável (21).

O ecocardiograma com efeito doppler vem recebendo grande atenção por sua utilidade na avaliação da pressão arterial pulmonar e de alterações morfológicas do ventrículo direito (22,23). Entretanto, a avaliação hemodinâmica permanece como método diagnóstico definitivo

para HPP, devendo ser realizada em todos os pacientes. O cateterismo cardíaco permite a mensuração da pressão arterial pulmonar, resistência vascular pulmonar, débito cardíaco e pressão no átrio direito (11). Assim, além da avaliação diagnóstica, fornece subsídios para estimativas mais precisas do prognóstico em cada caso isolado..

Quadro 2. Causas do aumento da resistência vascular pulmonar

-
1. Redução da área transversa do leito vascular pulmonar secundária à doenças parenquimatosas:
 - 1.1. Doença pulmonar obstrutiva crônica
 - 1.2. Doença pulmonar restritiva
 - 1.3. Doenças colágenos-vasculares
 - 1.4. Reações fibróticas
 - 1.5. Sarcoidose
 - 1.6. Neoplasias
 - 1.7. Estado pós-ressecção pulmonar
 2. Redução da área transversa do leito vascular pulmonar secundária à Síndrome de Eisenmenger
 3. Outras condições relacionadas com a redução da área transversa do leito vascular pulmonar:
 - 3.1. Hipertensão Arterial Pulmonar Primária
 - 3.2. Cirrose hepática e/ou Trombose portal
 - 3.3. Redução induzida por produtos químicos
 - 3.4. Persistência da circulação fetal no recém-nascido
-

Tratamento

Embora existam relatos de remissões espontâneas e ocorra grande variação individual na resposta ao tratamento (24), a HPP deve ser encarada como uma doença incurável e o objetivo do tratamento deve ser a melhora sintomática e o retardo na progressão da doença.

Os aspectos gerais do manejo são semelhantes aos dos pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (25). Os pacientes devem ser desaconselhados quanto a realização de esforços ou exercícios físicos, uma vez que determinam baixo débito, hipotensão e síncope. Embora os agentes digitálicos não tenham demonstrado efeitos benéficos ou deletérios, seu uso deve ser considerado nos pacientes recebendo altas doses de antagonistas do cálcio, devido ao potencial efeito inotrópico negativo destas drogas (11). Diuréticos são utilizados para alívio dos sintomas de insuficiência cardíaca direita e o uso de oxigênio é indicado para os casos de hipoxemia crônica, embora possa proporcionar alívio de alguns sintomas agudos, como dispnéia e dor torácica.

Diversas modalidades terapêuticas, farmacológicas e cirúrgicas, têm sido testadas nos últimos anos visando o aumento da expectativa de vida dos pacientes com HPP. Entretanto, somente o uso de anticoagulantes, antagonistas do cálcio, prostaciclina e o transplante pulmonar mostraram alguma eficácia no tratamento desta doença (11).

Anticoagulantes Orais

O uso de anticoagulantes no manejo clínico de pacientes com HPP baseia-se no princípio de que a disfunção endotelial determina a ocorrência de trombozes de repetição nas arteríolas pulmonares (26). Como regra, não deve ser esperada uma melhora sintomática dos pacientes após a introdução destes agentes. Entretanto, a anticoagulação deve ser considerada em todos os casos, uma vez que o seu uso está associado a retardo na progressão da doença, e aumento da expectativa de vida (27,28).

Bloqueadores dos Canais de Cálcio

Embora diversos vasodilatadores tenham sido testados, os bloqueadores dos canais de cálcio apresentaram os resultados mais consistentes até o momento, sendo considerados como primeira linha no tratamento da HPP, juntamente com os anticoagulantes orais (1,11,21). Recentemente, Rich e colaboradores estudaram 64 pacientes com HPP, comparando

a administração de altas doses de bloqueadores de canal de cálcio (em pacientes com resposta hemodinâmica favorável durante um teste agudo) a tratamento padrão em não responsivos, com um acompanhamento de 5 anos (27). A sobrevida do primeiro grupo foi de 95% ao final do seguimento, comparada a 55% no grupo de controle. O aumento na sobrevida destes pacientes foi associado a melhora hemodinâmica e na qualidade de vida, com diminuição dos sintomas, maior tolerância ao exercício e evidências de regressão na hipertrofia ventricular direita.

Todos os pacientes com HPP devem realizar o teste terapêutico durante a avaliação hemodinâmica, sendo que o vasodilatador empregado seja titulado até sua dose máxima (29,30,31). Os pacientes responsivos ao teste agudo (redução $\geq 20\%$ na pressão arterial pulmonar e na resistência vascular pulmonar) apresentam uma sobrevida superior a 90% em 5 anos quando mantidos apenas com tratamento clínico. Os parcialmente responsivos (redução $\geq 20\%$ na pressão arterial pulmonar, sem associação a redução significativa na pressão arterial pulmonar) também são tratados farmacologicamente, mas são considerados potenciais candidatos ao uso de prostaciclina ou transplante pulmonar e devem ter sua evolução avaliada com maior atenção. Aqueles que não responderam à droga (sem redução significativa na pressão arterial pulmonar ou na resistência vascular pulmonar) ou demonstrarem efeitos adversos limitantes (hipotensão, dispnéia, náuseas) são considerados para transplante ou uso de prostaciclina (31,32).

Prostaciclina

As prostaciclina são potentes vasodilatadores da circulação pulmonar e sistêmica, inibidores da agregação plaquetária e da proliferação de células musculares lisas (27). O epoprostenol foi recentemente introduzido como alternativa terapêutica para HPP em virtude de suas propriedades anti-trombóticas (7,33). Os resultados obtidos até o momento demonstram um efeito significativo e sustentado da administração de epoprostenol, por infusão endovenosa contínua, sobre parâmetros clínicos, hemodinâmicos e mortali-

dade de pacientes com HPP severa (11,34). Entretanto, suas propriedades farmacológicas e seu alto custo, que determinam a necessidade de hospitalização ou uso de bomba de infusão portátil, têm limitado o seu uso clínico. Além disso, a inexperiência de uso em pacientes com doença em estágios menos severos restringe a indicação de epoprosterol para o tratamento de suporte para pacientes que aguardam transplante pulmonar (11,35).

Outros Vasodilatadores

Várias classes de drogas vasodilatadoras foram testadas para o tratamento da HPP, sem mostrar eficácia superior aos bloqueadores dos canais de cálcio (24,28,29,36-40).

Recentemente, tem sido sugerido que o uso de *adenosina* por via endovenosa possa apresentar benefício adicional, quando em associação a antagonistas do cálcio em pacientes responsivos (41,42). Como os estudos realizados envolveram amostras pequenas e sem seguimento adequado, sua recomendação ainda é questionável. Da mesma forma, o *óxido nítrico* inalatório tem sido empregado como vasodilatador no leito pulmonar no tratamento de vários tipos de hipertensão pulmonar (43,44). No entanto, ainda não foi testado em pacientes com HPP.

Procedimentos Cirúrgicos

A realização de *transplantes combinados de coração e pulmão* foi introduzida em 1981 para o tratamento de pacientes com doença vascular pulmonar obstrutiva decorrente de HPP e de pacientes com síndrome de Eisenmenger, sendo posteriormente reconhecido como uma forma efetiva de tratamento para pacientes em estágio final de qualquer forma de doença cardiopulmonar (45). Entretanto, a carência de centros especializados e de doadores de órgãos limitaram a difusão deste procedimento, com as técnicas de transplante de pulmão único ou bilateral recebendo atenção crescente nos últimos anos (46-48). Transplantes de pulmão único têm sido realizados com sucesso em pacientes com hipertensão pulmonar, primária ou secundária, levando a uma redução imediata

na pressão arterial pulmonar, resistência vascular pulmonar e, conseqüentemente, melhora na função ventricular direita (49,50). No entanto, alguns autores acreditam que esta técnica não seja a mais apropriada para pacientes com HPP, apresentando uma maior incidência de complicações, além de resposta clínica e hemodinâmica inferior aos pacientes receptores de transplante pulmonar bilateral ou coração-pulmão (51-53). Até o momento, não dispomos de nenhum ensaio clínico randomizado que tenha comparado estas três modalidades terapêuticas e, assim, a escolha do método a ser utilizado deve considerar a experiência do centro que realizará o procedimento, a condição clínica do paciente e principalmente a disponibilidade de órgãos no local (11).

A *septostomia atrial com catéter balão* consiste na criação de uma comunicação interatrial através de punção do septo interatrial por via percutânea e subsequente dilatação do mesmo com balão apropriado. Na impossibilidade da realização de um transplante pulmonar, pode-se considerar a indicação de septostomia atrial para aqueles pacientes com HPP que apresentarem insuficiência cardíaca direita severa e episódios recorrentes de síncope, na vigência de tratamento clínico máximo, objetivando-se melhora clínica e hemodinâmica, além de aumento na sobrevida (54).

Referências

1. Weir EK, Rubin LJ, Ayres SM, et al. The acute administration of vasodilator in primary pulmonary hypertension. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:1623-30.
2. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al. Primary pulmonary hypertension: a national prospective study. *Ann Intern Med* 1987;107:216-23.
3. Sandoval J, Bauerle O, Palomar A, et al. Survival in primary pulmonary hypertension: validation of prognostic equation. *Circulation* 1994;89:1733-44.
4. Sandoval J, Bauerle O, Palomar A, et al. Survival in primary pulmonary hypertension with long-term continuous intravenous prostacyclin. *Ann Intern Med* 1994;121:409-15.
5. Rich S, Levy PS. Characteristics of surviving and nonsurviving patients with primary pulmonary hypertension. *Am J Med* 1984;76:573-8.
6. Rich S. Primary pulmonary hypertension. In: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. International Edition McGraw-Hill, 1995; 1211-4.

7. Rubin LJ. Pathology and pathophysiology of primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1995;75:51A-4A
8. Hughes JD, Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. An analysis of 28 cases and a review of the literature. *Medicine* 1986;65:56-71.
9. Junior WO, Sampaio A, Schmidt EM. Comprometimento cardíaco na síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA). *Arq Bras Cardiol* 1992;58:431-5.
10. Rabinovitch M. Autoimmune disease and unexplained pulmonary hypertension. *Circulation* 1992;85:380-1.
11. Quadros AS, Silva PM, Faccin CS, Menna Barreto SS. Hipertensão Pulmonar Primária. *Arq Bras Cardiol* 1997;68:385-90.
12. Larumbe MTC, Escoboza JRB. Factores del sistema hemostático y función endotelial en la hipertensión pulmonar primaria. *Rev Invest Clin* 1994;46:421-5.
13. Lopes AAB, Aiello VD, Maeda NY, et al. Remodelagem vascular pulmonar: considerações sobre a possível participação de fatores peptídicos de crescimento e substâncias relacionadas. *Arq Bras Cardiol* 1993;60:107-14.
14. Loscalzo J. Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992;327:117-9.
15. Stewart DJ, Levy R, Cernacek P, et al. Increased plasma endothelin-1 in pulmonary hypertension: Marker or mediator of disease? *Ann Intern Med* 1991;114:464-9.
16. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben, et al. Expression of endothelin-1 in the Lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1993;328:1732-9.
17. Christman BW, McPherson CD, Newman JH, et al. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992;327:70-5.
18. Eisenberg PR, Lucore C, Kaufman L, et al. Fibrinopeptide a levels indicative of pulmonary vascular thrombosis in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1990;82:841-7.
19. Nootens M, Wolfkiel C, Chomka EV, et al. Understanding right and left ventricular systolic function and interactions at rest and with exercise in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1995;75:374-7.
20. Louie EK, Lin SS, Reynertson SI, et al. Pressure and volume loading of the right ventricle have opposite effects on left ventricular ejection fraction. *Circulation* 1995;92:819-24.
21. Barreto SM, Freitas FM. A nifedipina no tratamento da hipertensão pulmonar. *Arq Bras Cardiol* 1986;46:359-64.
22. Filho OC, Andrade JL, Carvalho ACC, et al. Avaliação da pressão arterial pulmonar em adultos pela ecodopplercardiografia. *Arq Bras Cardiol* 1991;56:261-8.
23. Feigenbaum H. Echocardiography. In: Braunwald E. *Heart Disease - A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1997. p. 69.
24. Dantzker DR, D'Alonzo GE, Gianotti L, et al. Vasodilators and primary pulmonary hypertension. *Chest* 1989;95:1185-9.
25. Palevsky HI, Fishman A. The management of primary pulmonary hypertension. *JAMA* 1991;265:1014-20.
26. Palevsky HI, Schloo BL, Pietra GG, et al. Primary pulmonary hypertension. Vasculature structure, morphometry, and responsiveness to vasodilator Agents. *Circulation* 1989;80:1207-21.
27. Fuster V, Steele PM, Edwards WD, et al. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984;70:580-7.
28. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992;327:76-81.
29. Galiè N, Ussia G, Passarelli P, et al. Role of pharmacologic tests in the treatment of primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1995;75:55A-61A
30. Reeves JT, Groves BM, Turkevich D. The case for treatment of select patients with primary pulmonary hypertension. *Am Rev Respir Dis* 1986;134:342-6.
31. Rich S, Kaufmann E. High dose titration of calcium channel blocking agents for primary pulmonary hypertension: Guidelines for short-term drug testing. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:1323-7.
32. Rich S. Medical treatment of primary pulmonary hypertension: A bridge to transplantation? *Am J Cardiol* 1995;75:63A-66A
33. Raffy O, Azarian R, Brenot F, et al. Clinical significance of the pulmonary vasodilator response during short-term infusion of prostacyclin in primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1996;93:484-8.
34. McLaughlin VV, Genthner DE, Panella MM, Rich S. Reduction in pulmonary vascular resistance with long-term epoprostenol (prostacyclin) therapy in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1998;338:273-7.
35. Cremona G, Higenbottam T. Role of prostacyclin in treatment of primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1995;75:67A-71A.
36. Pacher M. Is it ethical to administer vasodilator drugs to patients with primary pulmonary hypertension? *Chest* 1989;95:1173-4.
37. Quadros AS, Verri JM, Cotier CL, et al. Efeito de altas doses de nifedipina na hipertensão arterial pulmonar associada ao lúpus eritematoso sistêmico. *Arq Bras Cardiol* 1993; 61(suppl II); II-47.
38. Rubin LJ, Peter RH. Oral hydrazine therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1980;302:69-73.
39. Herrera EL, Sandoval J, Seoane M, et al. The role of hydrazine therapy for pulmonary arterial hypertension of unknown cause. *Circulation* 1982;65:645-50.
40. Kambara H, Fujimoto K, Wakabayashi A, et al. Primary pulmonary hypertension: beneficial therapy with diltiazem. *Am Heart J* 1981;181:230-1.
41. Rich S, Ganz R, Levy PS. Comparative actions of hydralazine, nifedipine and aminone in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1983;52:1104-7.
42. Schrader BJ, Inbar S, Kaufmann L, et al. Comparison of the effects of adenosine and nifedipine in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1060-4.
43. Inbar S, Schrader BJ, Kaufmann E, Vestal RE, Rich S. Effects of adenosine in combination with calcium channel blockers in patients with primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:413-8.
44. Rossaint R, Falke KJ, López F, et al. Inhaled nitric oxide for the adult Respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1993;328:399-405.

45. Sarris GE, Smith JA, Shumway NE, et al. Long-term results of combined heart-lung transplantation: The Stanford experience. *J Heart Lung Transplant* 1994;13:940-9.
46. Higenbottam T. Single lung transplantation and pulmonary hypertension. *Br Heart J* 1992;67:121.
47. Levine SM, Gibbons WJ, Bryan CL, et al. Single lung transplantation for primary pulmonary hypertension. *Chest* 1990;98:1107-15.
48. Cooper JD, Patterson GA, Trulock EP, et al. Results of single and bilateral lung transplantation in 131 consecutive recipients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:460-71.
49. Kramer MR, Valantine HÁ, Marshall SE, et al. Recovery of the right ventricle after single-Lung transplantation in pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1994;73:494-500.
50. Pasque MK, Trulock EP, Kaiser LR, et al. Single-Lung transplantation for pulmonary hypertension. *Circulation* 1991;84:2275-9.
51. Bando K, Keenan RJ, Paradis IL, et al. Impact of pulmonary hypertension on outcome after single-lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 1994;58:1336-42.
52. Chapelier A, Vouhé P, Macchiarini P, et al. Comparative outcome of heart-lung and lung transplantation for pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106:299-307.
53. 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;108:1056-65.
54. Kerstein D, Levy PS, Hsu DT, et al. Blade balloon atrial septostomy in patients with severe primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1995;91:2028-35.

Infecções pulmonares na Síndrome de Imunodeficiência Adquirida

Lucélia de Azevedo Henn¹, Sérgio Menna Barreto²

*O presente trabalho se propõe a discutir as infecções pulmonares na Síndrome de Imunodeficiência Adquirida, uma vez que as doenças pulmonares têm sido, desde o início da epidemia, as mais importantes causas de patologia e morte. Para tanto, dividiu-se o estudo em: pneumonias bacterianas, identificando a microbiologia, quadro clínico laboratorial e radiológico, diagnóstico e tratamento; pneumonia por *Pneumocystis carinii*, identificando-se a anatomia patológica, quadro clínico, raio x de tórax, diagnóstico e tratamento, profilaxia, reações adversas à associação trimetoprim/sulfametoxazol, corticoterapia adjuvante e outras drogas; outras infecções pulmonares; e outras infecções.*

Unitermos: SIDA; infecções pulmonares; causas; patologia; morte.

Pulmonary infections associated with AIDS. *Pulmonary diseases have been the most important cause of pathology and death since the beginning of the AIDS syndrome. This paper discusses pulmonary infections associated to AIDS. For that, we have divided this study into the following sections: bacterial pneumonia, for which we describe microbiology, laboratory and radiologic evidence, diagnosis and treatment; Pneumocystic carinii-caused pneumonia, for which we describe pathologic anatomy, clinical condition, thorax x-ray, diagnosis and treatment, prophylaxy, adverse reactions to trimethoprim/sulfamethoxazole, adjuvant corticotherapy and other drugs; other types of pulmonary infections; and other infections.*

Key-words: AIDS; pulmonary infections; causes; pathology; death.

Revista HCPA 1998;18(1):95-102

¹ Hospital de Clínicas de Porto Alegre

² Serviço de Pneumologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre e Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Pneumopatias

Desde o início da epidemia da SIDA, as doenças pulmonares têm sido as mais importantes causas de patologia e morte. Em estudos de necropsias, 90% desses pacientes têm algum tipo de envolvimento pulmonar.

Cerca de 70% desses indivíduos referem pelo menos um episódio de doença respiratória na vida; 65% apresentam infecção respiratória com risco de vida e aproximadamente 30% vão ao óbito por causa pulmonar.

Em 385 pacientes adultos com pneumonia que procuraram o Johns Hopkins Hospital entre 1990 e 1991, 221 (57%) indivíduos eram imunocomprometidos e 180 (46,7%) eram HIV+ (1). Estes dados demonstram a magnitude do problema das pneumonias em indivíduos portadores de AIDS.

Infecções respiratórias

As infecções respiratórias representam importante demanda dos atendimentos de pacientes portadores de SIDA. De 1281 casos atendidos em 6 centros americanos, no período de 1990-91, 1116 (87%) eram HIV+ e 165 (13%) eram pacientes de risco. Desses, 33,4% consultaram por infecção das vias aéreas superiores, 16% por bronquite aguda, 5,3% por sinusite aguda, 4,8% por pneumonia bacteriana e 3,9% por pneumonia por *Pneumocystis carinii* (2).

Infecções pulmonares

As infecções pulmonares mais freqüentes nos pacientes sidéticos são: as pneumonias bacterianas, a pneumonia por *Pneumocystis carinii*, as micobacterioses (TBC / M. atípicas), as infecções por fungos (*Criptoc. neoformans*, *Histopl capsulatum*, *Aspergillus sp*), por vírus (CMV, Herpes simplex, adenovírus) e por protozoários (*Toxoplasma gondii*, *Strongiloides stercoralis*). Na década de 80 as infecções pulmonares por *P.carinii* representavam de 60 a 85% do total de pneumonias enquanto que as bacterianas constituíam apenas de 2,5 a 7%. Na década de 90 esse perfil sofreu grande modificação e o percentual de pneumonias bacterianas é hoje maior do que o das infecções por *P.carinii* (1,2).

Pneumonias bacterianas

Introdução

Indivíduos HIV+ apresentam mais pneumonias bacterianas do que a população geral. Os pacientes HIV+ que tenham apresentado mais de 2 episódios de pneumonia bacteriana em 1 ano são considerados portadores da SIDA.

Alguns fatores devem ser levantados, isto é, pacientes com CD₄ menor que 200 células/uL, com história de tabagismo, drogadição ou neutropênicos, apresentam risco maior de contraírem pneumonia. Quando o CD₄ é maior de 500 o risco de pneumonia bacteriana foi encontrado de 2,3/100 pacientes-ano, contra 10,8/100 pacientes-ano, quando o CD₄ foi menor de 200 (3).

As pneumonias bacterianas são mais freqüentes em drogaditos endovenosos que na população geral, tanto em drogaditos endovenosos HIV- quanto HIV+, sendo mais incidente dentre os HIV+.

Microbiologia

Os agentes etiológicos mais freqüentemente envolvidos nas pneumonias bacterianas dos pacientes sidéticos são o *S. pneumoniae* (21,1 a 40 %), o *H. influenzae* (13.5-26%), *S.aureus* (especialmente nos drogaditos EV), bacilos Gram - / *P. aeruginosa* (7%), e agentes atípicos (1-4).

Quadro clínico laboratorial e radiológico

Embora seja cerca de 100 vezes mais incidente em pacientes sidéticos do que na população geral da mesma idade, o quadro clínico das pneumonias bacterianas nesses indivíduos é semelhante ao dos outros pacientes. Caracteriza-se por uma apresentação aguda de 3 a 5 dias causada geralmente por pneumoco, com bacteremia, leucocitose com desvio para a esquerda, hipoxemia e aumento do gradiente de alvéolo-arterial de oxigênio (5). Bacteremias são muito mais comuns, sendo encontradas em 33-76 % das pneumonias pneumocócicas, cerca de 100 vezes mais que na população geral da mesma faixa etária. [Pacientes com pneumonia

de padrão pneumocócico com bacteremia devem ser examinados para a concomitância de infecção pelo HIV].

Os achados radiológicos observados são consolidações segmentares/lobares, com envolvimento multilobar freqüente, típicos das infecções pelo pneumococo.

Nas infecções por *H. influenzae*, o padrão é predominantemente de broncopneumonia, mas podem ocorrer casos de infiltrado reticulonodular, mimetizando pneumocistose. Cavitações são comuns em infecções por *S. aureus* e *P. aeruginosa*. Nódulos e cavitações ocorrem nas infecções por *Rhodococcus equi*, enquanto que na pneumonia por *Nocardia asteroides* podem ser observadas massas cavitadas simples ou múltiplas.

Diagnóstico

O diagnóstico das pneumonias em pacientes sidéticos apóia-se na compatibilidade dos quadros clínicos, radiológicos, exames de escarro, e exames complementares, da mesma forma que nos pacientes imunocompetentes. A maior positividade das hemoculturas sugere que se solicite este exame sempre que possível. Em casos graves, a fibrobroncoscopia com lavado bronco-alveolar (preferentemente com técnicas de ponta protegida) pode ser útil (5).

Tratamento

O tratamento inicial das pneumonias bacterianas em pacientes infectados pelo vírus HIV é basicamente o mesmo dos pacientes em geral, requerendo cobertura das principais possibilidades as quais são inferidas pelo aspecto epidemiológico, quadro clínico, radiologia e Gram qualificado. A comorbidade deve ser considerada na decisão terapêutica, bem como freqüência das hospitalizações prévias, o que pode modificar a flora das vias aéreas superiores e a etiologia da pneumonia.

Os antimicrobianos empíricos preconizados são a amoxicilina, trimetoprim/sulfametoxazol (TMP/SMX) (VO/EV), cefalexina ou a associação amoxicilina/clavulanato (VO/EV), nas doses usuais. Macrolídeos e doxiciclina são alternativas por intolerância à beta-lactâmicos e sulfas.

Nos casos de infecções por *S. aureus* os antimicrobianos a serem utilizados são TMP/SMX ou cefuroxima ou amoxicilina/clavulanato ou oxacilina, associados ou não à gentamicina. A vancomicina pode ser recomendada em casos de resistência a esses antibióticos.

Nas pneumonias por bacilos Gram-negativos utiliza-se a cefuroxima com ou sem gentamicina ou ceftriaxona ou quinolonas (ciprofloxacina -ofloxacina) ou ainda imipenen.

Nas pneumonias por *Nocardia*, indica-se a sulfadiazina (2 g VO a cada 6 horas) mais Ampicilina em altas doses - 6 a 12g/dia, e nas pneumonias por *R. equi*, eritromicina com rifampicina em casos graves. Vancomicina pode ser uma alternativa para casos de falência ou intolerância à eritromicina.

A resposta ao tratamento costuma ser favorável, e a duração média da antibioticoterapia deve ser de 7 a 14 dias. As recorrências são mais freqüentes que na população em geral. Nocardiose deve ser tratada por no mínimo 6 semanas. Pneumonias por *Rhodococcus equi* exigem 14-21 dias de tratamento.

A utilização corrente de profilaxia para a Pneumocistose com TMP/SMX (960 mg/dia 3 vezes por semana) diminui o risco de pneumonia bacteriana em 67% (3). A vacinação para gripe, pneumococo e hemófilo é também recomendável, principalmente na fase precoce após a infecção pelo HIV quando o grau de imunidade está ainda preservado.

Pneumonia por *Pneumocystis carinii*

Introdução

As infecções pulmonares causadas por *P. carinii* representam cerca de 25% das pneumonias dos pacientes sidéticos. Em 1987 representava 33% das mortes desses enfermos, mas atualmente esse percentual caiu para 15%, provavelmente pelo impacto alcançado pela quimioprofilaxia (1,6,7).

Ocorre nos indivíduos HIV+, especialmente naqueles com CD₄ menor de 200 cel/uL ou menos que 20% dos linfócitos circulantes, sendo portanto correlacionada ao perfil imunológico do hospedeiro imunocomprometido.

Anatomia patológica

A apresentação típica é de um exsudato alveolar espumoso acompanhado de infiltrado intersticial plasmocitário, mas formas atípicas podem ser observadas com fibrose intersticial, inflamação granulomatosa, lesão alveolar difusa, cistos intrapulmonares, ou ainda apresentação extra-pulmonar.

Quadro clínico

A pneumonia por *P. carinii* costuma apresentar-se em pacientes HIV+, com CD₄ menor que 200 cel/ uL ou menos de 20% dos linfócitos circulantes, caracterizando a síndrome da imunodeficiência adquirida.

Os pacientes apresentam dispnéia, taquipnéia, tosse seca, febre insidiosa, sendo o exame físico normal ou pouco expressivo. É importante quando mostrar sinais da severidade da insuficiência respiratória, presença de doença extra-pulmonar e existência de processos concomitantes. O RX de tórax demonstra infiltrado intersticial peri-hilar, que progride rapidamente para infiltrado difuso, podendo ser posteriormente confluyente, embora sem adenopatias ou derrame pleural.

A hipoxemia e o aumento do gradiente alveolo-arterial de O₂ estão presentes em praticamente todos os pacientes. A duração dos sintomas pré diagnóstico costuma ser de 25 a 28 dias.

Raio X de tórax

Na maioria das vezes a apresentação radiológica em pacientes sem quimioprofilaxia é de um infiltrado intersticial peri-hilar bilateral que evolui para sombras alveolares confluentes difusas. Consolidações lobares com infiltrados nos lobos superiores, nódulos, linfadenopatias mediastinais, pneumotórax e derrame pleural são manifestações radiológicas atípicas. Algumas vezes a radiografia pode ser normal.

Pacientes em quimioprofilaxia com Pentamidina em aerosol apresentam-se com infiltrado intersticial difuso, infiltrado e cistos focais nas metades superiores dos pulmões, pneumotórax espontâneo e, raramente, com derrame pleural e adenopatias hilares/mediastinais.

Diagnóstico

O diagnóstico baseia-se na identificação microscópica de cistos/formas trofozoíticas do *P. carinii* em secreções ou tecidos, utilizando-se colorações especiais como a prata. O escarro induzido apresenta 55-92 % de sensibilidade. O fluído do lavado broncoalveolar tem positividade próxima a 100% em indivíduos sem quimioprofilaxia. Quando em uso de quimioterapia ou quimioprofilaxia, muitas vezes a biópsia transbrônquica pode ser necessária (8-10).

Os exames gasométricos, com medida da Pa O₂ e A-aO₂, a dosagem do LDH, [anormalmente elevada em 83 a 100 %], a tomografia computadorizada de alta resolução, a difusão de CO, bem como a captação Galio-67, são exames complementares que podem auxiliar no diagnóstico. A realização da técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR) para a identificação de *P. carinii* em sangue ou secreções é um método promissor para o diagnóstico das pneumocistoses (8).

Tratamento

O tratamento empírico inicial é recomendado, pois o quadro costuma evoluir rápido para insuficiência respiratória. É muito importante obter-se o diagnóstico etiológico em todos os casos, nos iniciais e nos avançados. Entretanto, recomenda-se a utilização de algoritmos que facilitem a precocidade da terapêutica, mesmo antes de firmar-se a etiologia da infecção (9,10).

A realização de broncoscopia, com lavado broncoalveolar após o 5º dia de tratamento não mostra diferença significativa em relação à sensibilidade diagnóstica e em relação à sobrevida. Isto significa que o tratamento empírico representa uma estratégia superior em cenários de forte convicção diagnóstica (10). É importante, entretanto, avaliar também os casos individualmente para iniciar-se o tratamento com TMP/SMX, podendo-se valorizar para esta decisão as seguintes condições (9,10):

- quadro radiológico típico em indivíduo HIV+, que apresente dispnéia, tosse não produtiva, febre, CD₄ menor que 200 cel/uL ou menos de 20% do total de linfócitos circulantes;

- pneumocistose prévia, evidências clínico-radiológicas e antecedentes de tolerância aos tratamentos preconizados;
- alta suspeição clínica em pacientes que se recusam a serem submetidos a broncoscopia ou quando o procedimento não pode ser realizado.

Nas apresentações atípicas não se recomenda o tratamento empírico.

O esquema recomendado é de TMP/SMX 20mg/100mg/Kg/dia, divididas em 2-4 doses endovenosas durante 21 dias, que pode ser associado à prednisona em doses decrescentes de 80 a 20mg pelo mesmo período de tempo.

Profilaxia

Pacientes com HIV+, CD₄ menor que 200 cel/uL ou menos que 20% de linfócitos circulantes estão em risco de infecção pelo *P. carinii*, tendo indicação formal de quimioprofilaxia com TMP/SMX ou, alternativamente, pentamidina (8,11,12).

Na prática clínica, pacientes HIV+ com febre inexplicada por 2 semanas, ou com candidíase oral, sarcoma de Kaposi (configurando a síndrome da imunodeficiência adquirida), a profilaxia primária está indicada. Profilaxia secundária deve ser realizada ao fim do tratamento de um primeiro episódio de pneumocistose para prevenir recorrências. Pentamidina, 300 mg por inalação, em dose mensal, é a segunda escolha de profilaxia.

TMP/SMX reações adversas

Pacientes sidéticos apresentam 20 % mais reações adversas à associação TMP/SMX do que a população geral. Cerca de 25% desses indivíduos em quimioprofilaxia e 50% dos que estão em tratamento apresentam reações adversas a essa associação (8,11,12).

As manifestações mais comuns são erupções cutâneas (rash maculopapular) em 25% dos casos, febre em 20%, neutropenia com anemia em 40% e alterações de provas hepáticas em 10%. Náuseas, vômitos, tremores acompanhados por hiponatremia, hipercalemia e trombocitopenia podem também estar presentes.

As manifestações cutâneas respondem ao uso de antihistamínicos e/ou corticóides, sem haver necessidade de interrupção do tratamento na metade dos casos. Quando não houver melhora do quadro, recomenda-se descontinuar a droga e testar um recomeço após a remissão dos sintomas/sinais, já que até 50% podem responder favoravelmente ao retratamento. Intolerância ao esquema de tratamento pode não se traduzir em reações as doses de quimioprofilaxia, que deve ser testada.

A dessensibilização com doses crescentes de TMP/SMX tem sido preconizada por alguns autores, entretanto a experiência relatada na literatura é ainda restrita (13 -15).

Pentamidina ou outras drogas alternativas podem ser necessárias em casos de reações graves ao TMP/SM.

Corticoterapia adjuvante

Indica-se a corticoterapia nos casos de maior morbidez ou de risco de morte (isto é, nos casos moderados a graves). Pacientes com uma PaO₂ menor de 70_{mmHg} ou com GA - aO₂ maior que 35, são considerados de maior gravidade e portanto devem receber corticoterapia adjuvante (8,11,12).

Recomenda-se a utilização de prednisona 80mg/dia, divididas em duas doses (a cada 12 h) por 5 dias. A partir do sexto dia, a dose pode ser diminuída para 40 mg ao dia por 5 dias e a seguir para 20mg/dia, mantida por mais 11 dias. [40 mg X 2 / 5 dias - 40 mg dia / 5 dias - 20 mg / 11 dias].

Outras drogas

A pentamidina (4 mg/Kg/dia, EV, por 21 dias) pode ser utilizada como terapêutica alternativa para a pneumocistose em casos de intolerância ao co-trimoxazole. Recomenda-se o uso de prednisona concomitante (8,11-13)

Cabe lembrar a potencialmente alta toxicidade desta droga, que pode causar hipotensão, náuseas, vômitos, hipoglicemia e efeitos nefrotóxicos e cardiotoxicos.

Outras opções terapêuticas são:

- clindamicina (1800 mg/dia VO/EV a cada 6 horas), associada à primaquina (30 mg/dia VO)

- dapsona (100 mg/dia VO) associada a TMP (15 mg/kg/dia VO)
- atovaquone (750 mg a cada 8 horas VO)
- trimetrexate (45 mg/m² /dia EV) associado a leucovorin (20mg/m² VO) e a dapsona (100 mg/dia) a cada 6 horas.

Muitas dessas drogas apresentam alta toxicidade, causando trombocitopenia e neutropenia.

Outras Infecções Pulmonares

Infecção por Mycobacterium tuberculosis

A associação entre infecção pelo HIV e tuberculose está bem estabelecida. A doença pode manifestar-se em qualquer fase da infecção pelo HIV, por reativação, por progressão rápida da primo-infecção ou por re-infecção. A tuberculose é um potente estimulador da imunidade celular, ativando a produção do HIV em linfócitos e macrófagos, com conseqüente aumento da carga viral e uma piora do estado imune (11,16,17).

Nas fases precoces da infecção pelo HIV a tuberculose pós-primária com consolidação e cavitação, predominantemente de lobos superiores é a mais comum forma de apresentação. A reação de Mantoux é reatora e, nas secreções brônquicas (escarro e LBA) encontra-se o BAAR. O quadro clínico, portanto, não difere do encontrado nos pacientes da população geral com tuberculose pulmonar.

Nas fases mais avançadas da enfermidade, as manifestações da tuberculose podem ser menos típicas, com febre, quadro bacterêmico, tosse seca e fadiga, apresentando um padrão radiológico miliar, com adenomegalias mediastinais, ou com derrame pleural. Nesses casos, a reação de Mantoux costuma ser negativa bem como a pesquisa do BAAR. A biópsia de pulmão pode ser necessária para chegar-se a um diagnóstico de certeza. A tuberculose extra-pulmonar é mais encontrada nesses pacientes.

Recomenda-se a utilização do esquema convencional de tratamento para tuberculose, incluindo isoniazida, rifampicina e pirazinamida, por um total de nove meses de tratamento.

A quimioprofilaxia com 400 mg/dia de isoniazida é recomendada para todos os pacientes HIV + com reação de Mantoux ≥ 5 mm. Para os não reatores, acompanha-se a contagem do CD₄, recomendando-se o uso de quimioprofilaxia quando o CD₄ é de 200 células/ μ l.

Infecção por Mycobactérias atípicas

As micobacterioses atípicas, e especialmente a infecção pelo *Mycobacterium avium intracellulare*, são infecções muito comuns em pacientes sidéticos, sendo importante causa de mortalidade entre esses indivíduos. (11,16,17) Ocorrem usualmente quando o CD₄ está muito baixo (< 100 células/ μ l).

Clinicamente, os pacientes apresentam sintomas sistêmicos como febre, perda de peso, sudorese, anorexia, anemia, hepatomegalia, dor abdominal e mal estar geral, com poucas queixas respiratórias e com pequenas alterações radiológicas.

O diagnóstico é feito através da cultura do sangue, linfonodos, fígado ou medula óssea. O achado do agente em escarro ou fluído de lavado broncoalveolar não indica doença disseminada.

A terapêutica com rifabutina ou rifampicina associada com etambutol e claritromicina ou clofazimina é recomendada. Quando a febre persiste, a amicacina pode ser associada. Os macrolídeos podem também ser usados como drogas profiláticas.

Infecções por fungos

As infecções por fungos (11, 18) podem ocorrer tanto por infecção primária quanto por reativação de doença latente. Podem preceder algumas infecções oportunistas mas, com frequência, coexistem com outras infecções como tuberculose ou pneumocistose. Os fungos mais comumente envolvidos nas enfermidades dos aidéticos são o *Cryptococcus neoformans*, o *Histoplasma capsulatum* e o *Aspergillus fumigatus*.

A infecção criptocócica caracteriza-se, clinicamente por febre, tosse e dispnéia. O raio-X demonstra infiltrado pulmonar intersticial bilateral, podendo ser encontrado infiltrado focal, nódulos, derrame pleural e adenopatias intra-torácicas. O diagnóstico é feito através da

identificação do organismo no escarro, fluído do lavado broncoalveolar, líquido pleural ou tecido pulmonar. Uma titulação alta para o antígeno no soro, sugere fortemente o diagnóstico e uma titulação maior que 1:8 no fluído do lavado broncoalveolar confirma o diagnóstico da infecção pelo *criptococo*.

As infecções pelo *Histoplasma* podem ocorrer em indivíduos provenientes de áreas endêmicas, mas os *sidéticos* desenvolvem doença disseminada com produção de grande número de organismos no fígado, medula óssea e sistema reticuloendotelial. A febre e a hepatomegalia são achados comuns. Ao raio X observa-se infiltrado intersticial ou reticulonodular. O diagnóstico é estabelecido pelo achado do organismo em biópsia de pulmão, em secreções, sangue fígado ou medula óssea.

As infecções pelo *Aspergillus* tem sido crescentemente relatadas nos pacientes *sidéticos*. Podem manifestar-se com invasão de parênquima ou brônquios, levando à dispnéia e obstrução de vias aéreas. Ao raio X são observados infiltrados ou nódulos cavitários múltiplos.

O tratamento das infecções pulmonares fúngicas é feito basicamente com anfotericina B. Fluconazol pode também ser usado na *criptococose*; o itraconazol pode ser recomendado para *aspergilose* e *histoplasmose*. A utilização do Fluconazol para tratamento da *candidíase* parece ter efeito profilático nas infecções pulmonares por fungos.

Infecções por vírus

Citomegalovírus (CMV), herpes simplex, vírus da influenza têm sido relacionados a infecções respiratórias em pacientes infectados pelo vírus HIV. (11,12,19) O papel de cada uma destas viroses como causa direta e exclusiva de pneumonias não está bem definido. O próprio vírus HIV pode ser causa de uma pneumonite intersticial inespecífica ou mesmo da pneumonite intersticial linfocítica, diagnóstico obtido por biópsia pulmonar, com exclusão das outras patologias.

O isolamento do CMV do trato respiratório, mais freqüentemente em líquido de lavado broncoalveolar, costuma ocorrer em associação com o achado de outros microorganismos. A

identificação de CMV em pneumonia por *P.carinii* está relacionada com pior prognóstico provavelmente ligado à corticoterapia adjuvante.

O diagnóstico de pneumonia por CMV requer um quadro clínico (sintomático) e radiológico de pneumonia progressiva, a presença de células com inclusões intranucleares ou intracitoplasmáticas características de citomegalovirose em líquido de lavado broncoalveolar ou material de biópsias pulmonares e ausência de outro patógeno. Nestas condições, o tratamento das infecções por CMV faz-se com Ganciclovir, 5 mg/kg, via endovenosa, cada 12 horas por 14 dias. Como alternativa, por intolerância ou resistência, recorre-se ao Foscarnet, 60 mg/kg, via endovenosa, cada 8h. Em insuficiência renal as doses devem ser reduzidas. Como efeitos colaterais poderá haver granulocitopenia e trombocitopenia.

A vacina contra o vírus da gripe está indicada em pacientes infectados pelo vírus HIV.

Outras Infecções: Sinusite

A sinusite aguda e recorrente ou crônica com agudizações é bastante freqüente nos pacientes *sidéticos*. Costuma ocorrer em pacientes com CD₄ menor que 200uL ou quando os linfócitos circulantes estiverem abaixo de 20%.

Os pacientes apresentam-se clinicamente com febre, cefaléia, congestão e aumento da secreção nasal. Os diagnósticos diferenciais que devem ser investigados são a meningite *criptocócica* e a toxoplasmose cerebral, infecções também comuns nesses pacientes.

Os agentes mais freqüentemente envolvidos nas sinusites são o *S. pneumoniae*, o *H. influenzae*, a *P. aeruginosa* e os fungos (2).

O diagnóstico radiológico pode ser feito através do RX simples, da tomografia computadorizada ou da ressonância magnética.

O tratamento não difere dos preconizados para pacientes imunocompetentes.

Referências

1. Mundy LM, Auwaerter PG, Oldach D, et al. Community-acquired pneumonia: impact of immune status. Am J Respir Crit Care Med 1995;152:1309-15.

2. Wallace JM, Rao AV, Glassroth J, et al. Respiratory illness in persons with human immunodeficiency virus infection. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1523-29.
3. Hirschtick R, Glassroth J, Jordan, et al, and the Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group: bacterial pneumonia in persons infected with human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1995;333:845-51.
4. Burack JH, Hahn JÁ, Saint-Maurice D, et al. Microbiology of community-acquired bacterial pneumonia in persons with and at risk for human immunodeficiency virus Type I infection: implications for rational empiric antibiotic therapy. *Arch Intern Med* 1994;154:2589-96.
5. Magnenat J-L, Nicod LP, Auckenthaler R, et al. Mode of presentation and diagnosis of bacterial pneumonia in human immunodeficiency virus-infected patients. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:917-22.
6. Murray JF, Felton CP, Garay SM, et al. Pulmonary complications of the acquired immunodeficiency syndrome: Report of a National Heart, Lung and Blood Institute Workshop. *N Engl J Med* 1984;310:1682-8.
7. Hoover DR, Saah AJ, Bacellar H et al. Clinical manifestações of AIDS in the era of pneumocystis prophylaxis. *N Engl J Med* 1993;329:1922-6.
8. Huang L, Stansell JD. AIDS and the Lung. *Med Clin N Am* 1996;80:775-801.
9. Freidberg KA, Tosteson ANA, Cotton DJ, Goldman L. Optimal management strategies for HIV infected patients who presents with cough or dyspnea: a cost effectiveness analysis. *J Gen Intern Med* 1992;7:261-72.
10. Tu JV, Biem J, Detski AS. Bronchoscopy versus empiric therapy in HIV-infected patients with presumptive pneumocystis carinii pneumonia: a decision analysis. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:370-7.
11. Rosen MJ. Pneumonia in patients with HIV infection. *Med Clin N Am* 1994;78:1067-79.
12. Miller R. HIV-associated respiratory diseases. *Lancet* 1996;348:307-12.
13. Korraa H, Saadeh C. Options in the management of pneumonia caused by *Pneumocystis carinii* in patients with acquired immune deficiency syndrome and intolerance to trimethoprim/sulfamethoxazole. *Southern Med J* 1966;89:272-7.
14. White MV, Haddad ZH, Brunner E, Sainz C. Desensitization to trimethoprim-sulfamethoxazole in patients with acquired immune deficiency syndrome and *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Ann Allergy* 1989;62:177-
15. Jung AC, Paauw DS. Management of adverse reactions to trimethoprim-sulfamethoxazole in human immunodeficiency virus-infected patients. *Arch Intern Med* 1994;154:2402- 06.
16. Barnes PF, Bloch AB, Davidson PT, Snider DE. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1991;324:1644-50.
17. Chin DP, Hopewell PC. Mycobacterial complications of HIV infection. *Clin Chest Med* 1996;17:697-711.
18. Davies SF, Sarosi GA. Fungal pulmonary complications. *Clin Chest Med* 1966;17:725-44.
19. Wallace JM. Viruses and other miscellaneous organisms. *Clin Chest Med* 1996;17:745-54.
20. Schneider, R, Rosen MJ. Pulmonary complications of HIV infection. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 1997;3:151-8.

Hemangioma cavernoso do mediastino

Silvia C. Macedo¹, Rodrigo T. Sertório¹, Jane Kulczynski²,
Antônio F. Pinotti³, Rosemary Petrik Pereira⁴

Os hemangiomas de mediastino são causa rara de massa mediastinal, compreendendo pouco mais de que 0,5% dos tumores com esta localização. São mais comuns em crianças e adultos jovens, com frequência semelhante entre homens e mulheres, localizando-se, preferencialmente, nos compartimentos anterior e superior do mediastino. Apesar da natureza benigna, representada pelo crescimento lento, por elementos celulares maduros à histopatologia e pela ausência de infiltração de estruturas adjacentes, sua extensão, por vezes acentuada, bem como a proximidade de estruturas nobres, dificultam a abordagem cirúrgica, que é o principal método de tratamento desta entidade. Os autores relatam um caso de uma paciente com esta enfermidade, discutindo suas dificuldades diagnósticas e terapêuticas.

Unitermos: Hemangioma; mediastino; tratamento de escolha; cirurgia.

Mediastinal cavernous hemangioma. *Mediastinal hemangiomas are rare tumors, representing fewer than 0.5% of the masses found in this location. They are more often found in children and young adults, with equal frequency in both sexes. They are usually located in the anterior and superior mediastinum. Although they are benign tumors, they can extensively involve adjacent structures, rendering hazardous their surgical approach. The authors describe the case of a woman with mediastinal hemangioma, emphasizing the diagnostics and therapeutic difficulties it presented.*

Revista HCPA 1998;18(1):103-6

¹ Serviço de Pneumologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

² Departamento de Patologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

³ Serviço de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

⁴ Departamento de Medicina Interna, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Relato do Caso

Paciente feminina, branca, de 30 anos, com queixas de dispnéia progressiva e tosse produtiva com expectoração amarelo-ouro, exacerbadas nos últimos 12 meses, e com surgimento de opressão retroesternal. O RX de tórax (Figura 1) mostrava alargamento do mediastino, aumento do volume cardíaco e infiltração intersticial bilateral, compatível com hipertensão venocapilar. A espirometria revelava defeito ventilatório obstrutivo, e restritivo. O leucograma, eletrólitos, dosagem de imunoglobulinas e provas para doenças inflamatórias do tecido conjuntivo foram normais. A gasometria arterial revelava moderada hipoxemia (PaO₂ 69 mmHg e Sat. Hb 88%). Imunodiagnóstico negativo para paracoccidiodomicose e histoplasmoses não reagente ao Mantoux. Não foram encontrados BAAR e fungos no escarro, mas a pesquisa de triglicerídios foi positiva, indicando a provável presença de linfa no mesmo.



Figura 1. Rx de tórax evidenciando sinais de hipertensão venocapilar pulmonar.

A ecocardiografia transesofágica (Figura 2) demonstrou função sistólica normal, com massa ecodensa mediastinal, envolvendo o coração sem invadi-lo, com possível comprometimento do pericárdio. As tomografias

computadorizadas de tórax e de abdômen (Figura 3) confirmaram a presença da massa, a qual impregnava-se fortemente pelo contraste, estendendo-se do mediastino superior até a porção mais alta do abdômen.

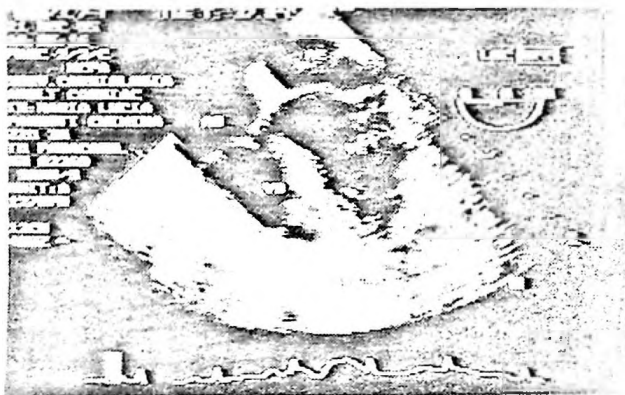


Figura 2. A ecocardiografia transesofágica revelou massa ecogênica envolvendo o coração.

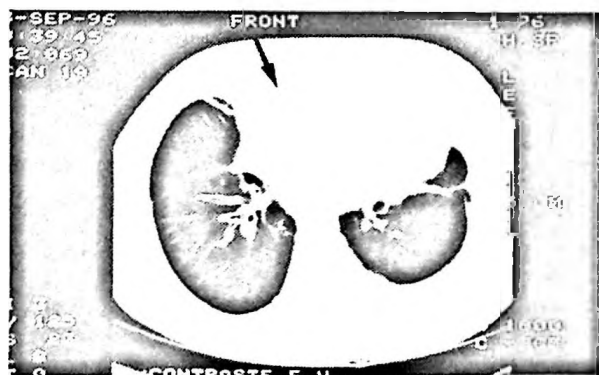


Figura 3. Tomografias de tórax mostrando a massa impregnada pelo contraste (seta escura).

Para definição diagnóstica, procedeu-se a mediastinostomia, observando-se massa de aspecto tumoral, ricamente vascularizada, aderida ao coração, pleura mediastinal e vasos da base. A biópsia da lesão revelou hemangioma cavernoso com sinais de hemorragia antiga em tecido fibroadiposo (Figura 4).

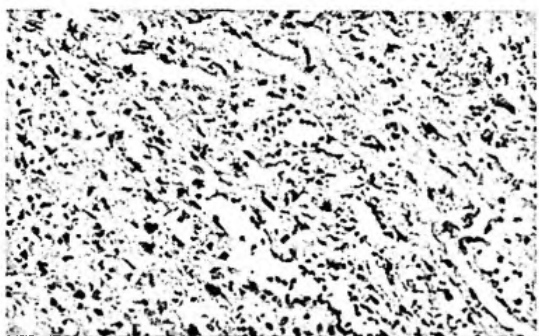


Figura 4. O aspecto histológico do hemangioma cavernoso.

Foi proposta a ressecção parcial da massa, com o intuito de alívio, pelo menos, subtotal dos sintomas, porém a paciente recusou-se ao procedimento.

Discussão

Os hemangiomas cavernosos do mediastino constituem entidade bastante rara, compreendendo pouco mais de 0,5% dos tumores com esta localização (1). A maior série de casos referida pela literatura é de Cohen e col., os quais descreveram 103 casos de hemangiomas mediastinais (2). As séries relatadas salientam sua localização preferencial no mediastino anterior (2-4), sendo descrita dimensão máxima de 20 cm (5). Em desacordo com esses dados, observam-se no caso a localização no mediastino médio e sua maior extensão. Esses aspectos são relevantes considerando-se, especialmente, as possibilidades terapêuticas.

O diagnóstico desta entidade representa com frequência tarefa difícil. Achados tomográficos sugestivos, tais como o de massa

mediastinal bem delimitada com atenuação heterogênea nos cortes tomográficos, presença de intensificação central após a injeção de contraste endovenoso ou de calcificações puntiformes são, porém, inespecíficos (4,6,7). O aspecto dos hemangiomas de mediastino à ressonância magnética são também pouco específicos (7). Assim, o diagnóstico definitivo é obtido mais frequentemente através da excisão cirúrgica da lesão, o que pode constituir-se em procedimento de risco considerável, especialmente nos casos em que existe dificuldade na ressecção em bloco da lesão. Há relato de coagulopatia de consumo (Síndrome de Kasabach-Merritt) associada à manipulação deste tipo de tumor vascular (8).

Embora esteja bem definido na literatura que o tratamento mais adequado é a ressecção total do tumor (5,9) ou, conforme o risco, sua excisão parcial (2), parece-nos que, no caso, a extensão e contigüidade com estruturas nobres, como o coração e os vasos da base, torna inaceitável o risco da abordagem cirúrgica. A oclusão endovascular dos vasos-fonte do tumor parece ser possível em algumas circunstâncias (9), porém neste caso, especificamente, a mesma seria acompanhada de intensa reação fibrótica do tecido tumoral, determinando restrição adicional sobre a função cardíaca.

O avanço da situação mórbida torna muito oportuno o intercâmbio de informações, no sentido de permitir a melhor avaliação das alternativas terapêuticas.

Referências

1. Cohen, AJ; Chamberlain, DW; McKeneally, MF; Eisbrod, GL. Anterior mediastinal mass. *Chest* 1993;103(5):1577-8.
2. Cohen, AJ; Sbaschnig, RJ; Hochholzer, L; Lough, FC; Albus, RA. Mediastinal hemangiomas. *Ann Thorac Surg* 1987;43:656-9.
3. Zalcmán, G; Jancovici, R; Paraf, F; Vilain, C; Gontier, C. A rare tumor of the mediastinum: benign hemangioma. *Rev-Pneumol-Clin* 1990;46(1):31-4.
4. Takahashi, M; Murata, K; Mori, M; Shimoyama, K; Morita, R. Thrombosed cavernous hemangioma of the anterior mediastinum in a five-year-old boy: CT and MR appearances. *Radiat-Med* 1993 Mar-Apr;11(2):66-8.
5. Moran, CA; Suster, S. Mediastinal hemangiomas: a study of 18 cases with emphasis on the spectrum of morphologic features. *Hum Pathol* 1995; 26(4):416-22.
6. McAdams, HP; Rosado-de-Christenson, ML; Moran, CA. Mediastinal hemangioma: radiographic and CT features

- in 14 patients. *Radiology* 1994 Nov; 193(2):399-402.
7. Seline, TH; Gross, BH; Francis, IR. CT and MR imaging of mediastinal hemangiomas. *Rev-Pneumol-Clin* 1990;46(1):31-4.
 8. Portilla-Sogorb, J; Morales-Marin, P; Borrego-Barquero, D; Rico-Verdu, JC; Lacruz-Rodrigo, J; Garcia-Zarza, A; Cortes-Herreros, B; Lopez-Aldeguer, J. Mediastinal hemangioma and consumption coagulopathy: Kassabach-Merritt syndrome. *Rev-Clin-Esp* 1986 Mar;178(5):231-3.
 9. Biriukov, IV; Charnetskii, RJ; Godzhello, EA. Vascular neoplasm of the mediastinum. *Khirurgiia-Mosk* 1991;4:3-7.

Leptospirose¹

Alberto Augusto Rosa², Marcelle Resink Cerski³,
Josiane Crestani², Alessandro Finkelstein⁴,
Rafael Varela-Gonzaga⁵

O artigo apresenta e discute o caso de um paciente masculino, 43 anos, branco, internado no Hospital Mãe de Deus para investigar quadro de febre, dor de garganta, prostração, náuseas, vômitos, hiperemia conjuntival e diarreia, iniciado 2 dias antes da internação. Já havia sido medicado com ceftriaxone, substituído posteriormente por ciprofloxacina e, depois ainda, para cloranfenicol, posteriormente interrompido. No 17º dia de internação, iniciou-se hemodiálise e o paciente foi transferido para o Hospital de Clínicas em mau estado geral. Foram prescritos, além de medidas gerais, penicilina G cristalina e novamente ceftriaxone. No 20º dia de internação foram iniciados ceftazidima, amicacina, vancomicina e cotrimoxazol, mantendo-se a penicilina e retirando-se o ceftriaxone. Durante a hospitalização no Hospital de Clínicas, o paciente foi submetido a sessões de hemodiálise lenta. No terceiro dia de sua internação no Hospital de Clínicas, às 10 horas da manhã, o paciente apresentava sinais de má perfusão, com extremidades frias e cianóticas, mau estado geral, anasarca e anúria. Às 11h15min evoluiu para o óbito.

Unitermos: Leptospirose; Síndrome de Weil.

Leptospirosis. *This paper presents and discusses the case of a 43-year old, Caucasian male admitted to Hospital Mãe de Deus with fever, sore throat, prostration, nausea, vomiting, conjunctive hyperemia, and diarrhea. These symptoms had started 2 days earlier. Ceftriaxone was prescribed and later replaced with ciprofloxacin, then replaced again with chloramphenicol, which was later interrupted. On the 17th day after admission, the patient began hemodialysis and was transferred to Hospital de Clínicas in poor general state. Medications prescribed were crystalline penicillin G and ceftriaxone. On the 20th day after admission the patient was started on ceftazidime, amicacine, vancomycin, and cotrimoxazol.*

Revista HCPA 1998;18(1):107-18

¹ Sessão anátomo-clínica de março de 1996.

² Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Correspondência: Departamento de Medicina Interna, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos 2350, sala 445, CEP 90035-003 - Porto Alegre, RS, Brasil. Fax +55-51-222-4451.

³ Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

⁴ Serviço de Medicina Interna, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

⁵ Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

He was kept on penicillin, but the ceftriaxone was interrupted. During admission at Hospital de Clínicas, the patient was submitted to slow hemodialysis sessions. On his third day at Hospital the Clínicas, at 10 AM, the patient presented signs of poor perfusion, with cold and cyanotic extremities, poor general state, anasarca, and anuria. One hour later, the patient died.

Key-Words: *Leptospirosis; Weil's Syndrome*

Apresentação do Caso

Paciente masculino, 43 anos, branco, procedente de Porto Alegre, transferido do CTI do Hospital Mãe de Deus (HMD) para o CTI do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) em 08/11/95. O paciente havia internado no HMD em 20/10/95 para investigar quadro de febre, dor de garganta, prostração, náuseas, vômitos, hiperemia conjuntival e diarreia, iniciado 2 dias antes. Naquele momento, apresentava hemograma infeccioso (14.300 leucócitos com 23% de bastonados e 7% de linfócitos), VSG elevado (73 mm/1ª hora), provas de função renal e de função hepática normais, com exceção das transaminases que se encontravam discretamente elevadas. Começou a receber Ceftriaxone e evoluiu para diarreia profusa e prostração. Em 24/10 uma radiografia de tórax evidenciou apenas um micronódulo denso no lobo superior esquerdo. Permaneceu apirético por 2 a 3 dias. Em face dos títulos positivos para paratífóide, o antibiótico foi substituído por Ciprofloxacina e suspenso após a ocorrência, no 7º dia de internação, de eritema maculopapular na face, com duração de 3 dias. Foi então iniciado Cloranfenicol, sem resposta terapêutica após 6 dias de uso, sendo interrompida sua administração no dia 4/11 (15º dia de internação). Neste mesmo dia, surgiram icterícia e elevação mais acentuada das transaminases (AST 146 e ALT 178). Os demais testes também mostraram-se alterados: fosfatase alcalina 371 U/l, albumina 2,4 g/dl, gama-GT 243 U/l, bilirrubinas totais 5,5 mg/dl, bilirrubina direta 4,4 mg/dl, tempo de protrombina 68%. Nesse momento, foi diagnosticada insuficiência renal aguda (creatinina 7,5 mg/dl e uréia 160 mg/dl) e o hemograma persistia infeccioso. No 17º dia de internação, iniciou hemodiálise.

Exames realizados no HMD: coprocultura

negativa, monoteste não reagente, IgM para Toxoplasmose não reagente, IgG para Toxoplasmose reagente a 1/1000, reação de Widal inicialmente não reagente, elevando-se posteriormente para 1/60 e 1/160. A pesquisa de *Leptospira* mostrou resultado positivo por soroaglutinação. No 17º dia de internação, ocorreu melena. No 19º dia de internação, foi transferido ao HCPA, com finalidade de seguir programa de hemodiálise e continuar investigando o quadro.

O paciente foi recebido pelo médico de plantão no CTI às 18 horas do dia 08/11/95, em mau estado geral, torporoso, icterico, anúrico, taquipnéico (48 bpm), acianótico, desidratado, hipotenso. A ausculta cardiorrespiratória era normal, encontrava-se com o fígado aumentado (15 cm), o baço era impalpável e os membros inferiores estavam desinfiltrados. O hemograma, nessa ocasião, apresentava leucocitose com desvio à esquerda, leucócitos com granulações tóxicas e plaquetopenia (38.000/mm³); a gasometria arterial evidenciou acidose metabólica compensada e hipoxemia. Duas dosagens de lactato mostraram valores elevados (4,3 e 5,5 mEq/l). Foram prescritos, além de medidas gerais, Penicilina G cristalina (4 milhões EV 4/4 h) e, como o bacteriológico de escarro demonstrasse bacilos gram-negativos e cocos gram-positivos isolados, prescreveu-se novamente Ceftriaxone (2g EV). O paciente apresentou melena e, posteriormente, enterorragia. Dia 09/11 (20º dia de internação), foram iniciados Ceftazidima, Amicacina, Vancomicina e Cotrimoxazol, mantendo-se a Penicilina e retirando-se o Ceftriaxone. Durante os 2 dias de hospitalização no HCPA, o paciente foi submetido a sessões de hemodiálise lenta, tendo recebido volume e vasopressores (Dopamina, Dobutamina, Noradrenalina). Nessa oportunidade, um teste ELISA para HIV foi não-reagente. Nesse mesmo dia, apresentou episódio de enterorragia.

No dia seguinte (21º dia de internação), às 10 horas da manhã, apresentava sinais de má perfusão, com extremidades frias e cianóticas, PVC elevada (34 cm H₂O), mau estado geral, anasarca e anúria. As 11h15min evoluiu para o óbito.

Diagnóstico diferencial

Dr. Alberto A. Rosa - Este paciente apresentou, inicialmente, um quadro compatível com gastroenterite aguda de duração prolongada. Isto fica evidenciado pelo padrão clínico inicial, com predomínio de sintomas gastrointestinais e febre, e pelo hemograma com leucocitose e desvio à esquerda. As provas de

função renal, inicialmente, eram normais (creatinina 1,3 mg/dl e uréia 32 mg/dl), bem como o nível de potássio sérico. Na evolução do caso, manteve-se o hemograma infeccioso e, subitamente, surgiu icterícia no 17º dia de doença. Nesse momento, foram repetidos alguns exames, caracterizando-se quadro de insuficiência renal aguda (IRA): a creatinina e a uréia elevaram-se em mais de cinco vezes os valores basais e havia acidose metabólica; os níveis de potássio no soro continuavam normais. Os valores encontrados e a evidência da subsequente progressão irreversível da insuficiência renal foram os determinantes do tratamento dialítico iniciado no HMD (Tabela 1).

Tabela 1. Quadro laboratorial: evolução durante as hospitalizações

Testes	20/10	04/11	08/11	10/11
Hemácias	4,83	3,75	3,06	3,16
Hematócrito	42%	32%	26%	28
Hemoglobina	14,0	10,4	8,2	9,1
Leucócitos	14.300	13.300	9.100	17.000
Mielo (%)				2
Meta (%)				7
Basto (%)	23	45	22	34
Segmen (%)	63	41	62	45
Eosino (%)	1	1		
Mono(%)	6	4	3	1
Linfo (%)	7	4	3	11
VSG 73				
Plaquetas	293.000	210.000	38.000	28.000
Protrombina	80%	68%	64%	
Uréia32	160	180	151	
Creatinina	1,3	7,5	9,5	6,9
Potássio	4,0	3,2	3,4	6,8
pH		7,37	6,97	
pCO ₂		26,2	25,9	
CO ₂ T	25,9	17,9	15,5	6,5
HCO ₃			14,7	5,7
pO ₂		92,1	284,2	
Sat O ₂			96,5	99,4
EB		-8,3	-26,1	

No dia da internação no HMD, havia apenas uma pequena alteração de transaminases. Quando surgiu icterícia, a AST e a ALT estavam elevadas em 5 vezes o valor basal e a gama-GT em 10 vezes, as bilirrubinas mostravam padrão colestático, a fosfatase alcalina também

encontrava-se elevada e havia hipoalbuminemia. Nos dias subseqüentes, a AST e a ALT elevaram-se em mais de 20 e de 9 vezes os valores basais, respectivamente, com a AST predominando a partir do dia 9/11. Os demais parâmetros estavam normais. (Tabela 2)

Tabela 2. Quadro laboratorial: evolução das provas de função hepática durante a hospitalização.

Testes	20/10	04/11	09/11
AST	30	146	742
ALT	44	178	395
CPK		109	
CK-MB		5	
GGT	21	243	65
BT	0,5	5,5	
BD	0,2	4,4	
FA	144	371	126
Albumina	3,7	2,4	1,8
LDH		908	

Podemos, pois, estabelecer que o paciente apresentou, no HMD, os seguintes diagnósticos iniciais: *gastroenterite bacteriana*, *insuficiência renal aguda e insuficiência hepática com icterícia colestática*.

A análise da Tabela 3, contendo os resultados da pesquisa de anticorpos e de

culturas realizadas durante a internação, traz algumas evidências. Na primeira semana de internação, vários testes foram negativos: monoteste, duas dosagens de IgM anti-Toxoplasma, duas reações de Widal, uma coprocultura, uma urocultura e três hemoculturas para germes aeróbios. Por outro lado, nesse período houve dois testes IgG anti-Toxoplasma reagentes a 1:1000. A partir da segunda semana, obteve-se um teste anti-Leptospira não reagente e um novo teste, quatro dias após o primeiro, reagente. Ainda no HMD (1º dia de hospitalização), um exame bacterioscópico de escarro demonstrou a presença de bacilos gram-negativos, cocos gram-positivos isolados e leucócitos. Já no HCPA, realizaram-se três novas hemoculturas, com identificação de *Staphylococcus epidermidis* coagulase-negativo numa delas. Novas culturas de escarro e de ponta de cateter detectaram *Klebsiella sp* e *Staphylococcus aureus* com o mesmo padrão de sensibilidade. Um teste anti-HIV foi não-reagente. É importante frisar que esses resultados não estavam disponíveis no momento em que a equipe médica precisou tomar as primeiras decisões.

Tabela 3. Quadro laboratorial: pesquisa de anticorpos, bacterioscópicos e culturas durante as hospitalizações.

Testes	20/10	23/10	24/10	28/10	04/11	08/11
Monoteste	NR					
IgM Toxo	NR			NR		
IgG Toxo	1:1000			1: 1000		
Leptospira					NR	R
Widal*	1:60		1:160			
Leuc. fecais	+					
Coprocultura	-					
Urocultura	-					
Hemocultura		3 -				S. epider
Bact. escarro	B-/C+	leuc				
Cult. escarro						K. pn/ S.aure
Cult. cateter						K. pn/ S.aure
Anti-HIV						NR

NR: não-reagente

R: reagente

*Paralifo A

B-: bacilos Gram negativos

C+: cocos Gram positivos

K. pn.: *Klebsiella pneumoniae*

S. aure: *Staphylococcus aureus*

S. epider: *Staphylococcus epidermidis*

O diagnóstico etiológico desse paciente pode ser estabelecido através do *diagnóstico diferencial da associação de insuficiência renal aguda com insuficiência hepática*, que envolve quatro grupos de patologias: 1) drogas e toxinas; 2) insuficiência circulatória; 3) doenças sistêmicas; 4) infecções.

Drogas e toxinas (Quadro 1): podem ser descartadas, por ausência de dados sugestivos na história clínica. Portanto, deixaremos de comentar este grupo.

Quadro 1. Drogas e toxinas que podem determinar insuficiência hepática e renal associadas.

Anestésicos inalatórios
Tetracloreto de carbono
Acetaminofeno
Rifampicina
Tetraciclinas
Fenitoína
Metais pesados
Cogumelos

Insuficiência circulatória (fígado de choque): durante a hospitalização no HMD, não houve hipotensão, ficando esta possibilidade praticamente descartada, a não ser como evento terminal já no CTI do HCPA. Quanto a insuficiência cardíaca congestiva, os dados de anamnese, exame físico e exames subsidiários afastam esta possibilidade, o mesmo ocorrendo em relação a cirrose com ascite. Convém lembrar que o estudo ecográfico demonstrou hepatomegalia e ausência de ascite. Na síndrome hépato-renal, em geral, há fígado contraído e esses pacientes, em sua grande maioria, não necessitam de diálise, o que não aconteceu no caso em questão.

Doenças sistêmicas:

(a) **Vasculites:** contra esta possibilidade, há alguns fatos, tais como: ausência de

artralgias, alterações cutâneas, fenômeno de Raynaud, sintomatologia respiratória ou neurológica, hipertensão arterial, dor abdominal, alterações radiológicas.

(b) **Sarcoidose:** os achados radiográficos praticamente descartam esta patologia como causa do quadro clínico.

(c) **Síndrome de Reye e fígado gorduroso agudo:** o paciente encontrava-se fora da faixa etária mais acometida (4 a 12 anos) e não havia alterações neurológicas, o que torna muito improvável este diagnóstico.

(d) **Neoplasias:** tanto as neoplasias hematológicas (linfomas, leucemias agudas e crônicas) como as sólidas, podem ser afastadas, pelo quadro clínico do paciente, pelo exame físico e pelos testes de imagem (radiografia de tórax e ecografia abdominal), todos sem alterações sugestivas (paciente fora da faixa etária, ausência de hemorragia e de linfonodomegalias).

Infecções: Há algumas viroses e doenças causadas por bactérias que podem produzir sintomatologia semelhante a deste paciente.

a) **Hepatite B aguda:** assim como no presente caso clínico, ocorre colestase, hepatomegalia e aumento de transaminases acima de 400 UI; contudo, nosso paciente não apresentou sintomas prodrômicos. E, também, apesar de poder ocorrer diarreia na hepatite, esta não costuma ser tão severa como no presente caso. Portanto, esta patologia pode, a princípio, ser descartada. Entretanto, não pode ser desprezada a possibilidade da existência de hepatite B crônica associada a hepatite aguda tipo D, o que determinaria um quadro de hepatite fulminante com insuficiência hepática, compatível com a deterioração clínica que este paciente apresentou. Nesta situação, é possível identificar anticorpos antimicrosoma hepático e renal. Portanto, além de hepatite, esses pacientes podem também apresentar insuficiência renal. Nesses casos de hepatite fulminante, o fígado é pequeno, o que não ocorre neste paciente. Além disso, essas situações evoluem, terminalmente, com síndrome hepatorenal, que geralmente transcorre com uremia leve a moderada, não sendo necessário diálise. Assim sendo, afastamos com segurança a possibilidade de hepatite B.

(b) *Mononucleose infecciosa (vírus Epstein-Barr)*: caracteriza-se por faringite, (que o paciente apresentou nos primeiros dois a três dias de doença), linfadenopatia cervical (em nenhum momento está descrito no prontuário hospitalar) e febre, geralmente contínua e persistentemente acima de 38,5 °C. Esplenomegalia, que se constitui em achado freqüente (50% dos casos), não foi relatada, nem mesmo à ecografia. Para o diagnóstico de mononucleose, é necessário a detecção de anticorpos heterófilos, o que não ocorreu neste caso, já que o monoteste não foi reagente. Na verdade, este teste foi realizado na primeira semana de doença, período no qual muitas vezes ele é negativo, para só positivar algumas semanas após. Por outro lado, podemos excluir quase que definitivamente esta hipótese pelo fato de não haver linfocitose, nem linfócitos atípicos no esfregaço periférico, o que seria fundamental para o diagnóstico. Outro dado interessante é que a elevação das transaminases em mais de 10 vezes o valor normal também não está de acordo com o diagnóstico de mononucleose, sugerindo outro diagnóstico quando ocorre. Portanto, considero esta hipótese altamente improvável.

(c) *Infecção pelo Citomegalovírus (CMV)*: é a causa mais freqüente de mononucleose sem anticorpos heterófilos. Nem sempre apresenta linfadenopatia e raramente há faringite exsudativa. Em tese, este paciente poderia se enquadrar no diagnóstico, se não faltassem alguns sinais e sintomas importantes para o mesmo: esplenomegalia, mialgias, cefaléia, linfocitose, linfócitos atípicos, evidência de imunocomprometimento. O envolvimento hepático do CMV, por outro lado, é mais atenuado do que no presente caso. O diagnóstico de citomegalovirose somente pode ser feito isolando-se o vírus, ou através de titulação seriada com elevação de ao menos 4 vezes o valor basal, mas isto não foi feito em nenhum momento, pois, provavelmente, a equipe médica também achou este diagnóstico pouco provável.

(d) *Leptospirose*: é um diagnóstico interessante para este paciente. Na verdade, minha impressão é de que ele tinha leptospirose, embora com uma apresentação atípica, como veremos a seguir.

A leptospirose pode ser anictérica ou ictérica, e caracteriza-se por duas fases:

1) Fase leptospirêmica: tem duração de quatro a nove dias e os sintomas manifestam-se com maior intensidade. A febre geralmente é superior a 38°C, há cefaléia, mialgias e evidência de comprometimento de múltiplos órgãos. Neste caso não havia registro de mialgia. No entanto, o paciente apresentou febre e cefaléia. Muitas vezes localiza-se mais nitidamente num sistema (hepatite, nefrite ou gastroenterite viral). Neste paciente, esse período foi aparentemente maior, pois detectou-se alterações de provas de função renal e hepática no 15º dia de internação, ou seja, 17º dia de doença. Contudo, já havia elevação de transaminases por ocasião da hospitalização no HMD, o que poderia indicar um certo grau de comprometimento hepático inicial.

2) Fase imune: não há transição nítida da primeira para a segunda fase, pois, na Síndrome de Weil, a febre, a ictéria e a insuficiência renal podem ocorrer desde o início do quadro clínico. Há outros aspectos secundários, mas que podem ajudar no diagnóstico: faixa etária, contaminação em estação de temperaturas altas, gastroenterite viral, hepatomegalia, trombocitopenia, TP prolongado, neutrofilia com desvio à esquerda, anemia e VSG elevado. Este paciente encontrava-se próximo à faixa etária habitual e adoeceu em época de clima quente. Seu quadro evoluiu com TP prolongado, trombocitopenia, neutrofilia e anemia. Houve hipopotassemia nos últimos dias de internação no HMD, e isto ocorre caracteristicamente na leptospirose, por comprometimento tubular renal (Tabela 1).

Por outro lado, o quadro clínico inicial foi um pouco atípico, sem mialgias, com a primeira fase prolongada, entretanto compatível com o diagnóstico de gastroenterite viral. Além disso, havia titulação positiva para *Leptospira*. Num contexto como este, leptospirose é uma hipótese altamente provável.

A seguir, citarei alguns dados estatísticos sobre a leptospirose no Rio Grande do Sul e no HCPA. No RS, a incidência da doença nos últimos 10 anos foi 30 casos/ano. No HCPA, de 1981 a 1991, ocorreram 33 casos, entre os quais houve apenas 1 óbito, justamente um paciente que desenvolvera insuficiência renal aguda na vigência de ictéria, o que é considerado um

fator de mau prognóstico (assim como idade superior a 60 anos, desnutrição, cirrose, diabetes melito e algumas outras doenças). De 1990 a 1992 ocorreram 7 casos de leptospirose associada a SARA (dispnéia, edema pulmonar, hemorragia alveolar e intersticial), no HCPA e no Hospital Conceição. Ao R-X de tórax, havia sempre um infiltrado difuso bilateral na ausência de insuficiência cardíaca. Em todos, ocorreu comprometimento pulmonar, renal e de coagulação associados. Em 86% havia envolvimento circulatório, hepático em 71% e do SNC também em 71%. Todos os pacientes necessitaram de ventilação mecânica, drogas inotrópicas, suporte nutricional e antibióticos. Houve 54 % de óbitos.

O paciente em questão não apresentou envolvimento pulmonar inicialmente, pois o R-X era normal e não havia menção, a tosse ou hemoptise, que são dois sintomas freqüentes nesses casos. Tardamente é que surgiu comprometimento respiratório, mas certamente foi conseqüente ao choque séptico que se instalou.

Na minha opinião, este é o diagnóstico mais provável, embora com as devidas ressalvas em relação ao quadro atípico e a presença de apenas uma titulação positiva.

(e) *Hantavirus*: é um gênero de vírus que parasita roedores. O quadro clínico é semelhante ao da leptospirose, com algumas variações de intensidade conforme o gênero. Virose deste grupo têm sido descritas na Europa Oriental e Ásia, e até 1995 não havia relato de sua ocorrência no continente americano. Na forma mais grave, a *febre hemorrágica severa com síndrome renal*, o quadro clínico caracteriza-se por febre, trombocitopenia e insuficiência renal secundária a nefrite intersticial aguda, seguido por uma fase tóxica e, após, por choque severo. Há evidências de tubulopatia por depósito de complexos imunológicos circulantes. O diagnóstico é feito através da detecção de anticorpos IgM pela técnica ELISA, no soro e no líquido. Em tecidos, identifica-se o vírus por reação em cadeia da polimerase (PCR) e métodos histoquímicos. O quadro clínico coincide com o do nosso paciente, porém esse diagnóstico é trazido mais por curiosidade, embora não possa afastá-lo, por não ser possível o diagnóstico sorológico em nosso meio. É uma possibilidade teórica, já que não há relato da presença deste vírus em nosso meio.

(f) *Salmonelose*: O paciente apresentava reação de Widal duvidosa (Tabela 3); o quadro inicial era semelhante ao de uma gastroenterite, muito provavelmente bacteriana (por se acompanhar de leucocitose com desvio à esquerda e presença de leucócitos fecais). Logo, é obrigatório que se considere a hipótese de salmonelose - *febre tifóide ou febre paratifóide* - como a causa desses sintomas. As hemoculturas e as coproculturas realizadas foram negativas. Contudo, deve-se salientar que a hemocultura, embora coletada na primeira semana de doença, não apresenta boa sensibilidade para o diagnóstico de salmonelose e a coprocultura é geralmente negativa na primeira semana de doença. Portanto, esses testes não são bons parâmetros para o diagnóstico no presente caso. Uma coprocultura na segunda semana seria útil, mas não foi solicitada. A reação de Widal, de modo geral, é menos confiável que a cultura. Particularmente neste caso, existe uma certa dúvida a respeito do significado dos títulos mais elevados. Na literatura, exige-se um título único igual ou maior do que 1/640 ou títulos seriados, demonstrando um incremento ao menos 4 vezes superior ao valor basal. Na verdade, houve aumento na titulação, mas sem atingir o segundo critério. De qualquer forma, é difícil afastar este diagnóstico, pois há vários dados que podem sustentá-lo. É verdade que o relato clínico carece de algumas evidências importantes: não havia manchas rosadas (rose spots), nem bradicardia relativa, nem leucopenia. Isto não invalida o diagnóstico, mas o torna menos provável, pois esses sinais são bastante freqüentes na febre tifóide. Por fim, um envolvimento hepatorenal tão significativo como o que ocorreu, não é comum na febre tifóide. Em geral, quando surge a febre, a diarreia desaparece, o que não aconteceu neste caso. É uma hipótese pouco provável, mas que não pode deixar de ser considerada.

(g) *Sífilis*: Na forma secundária, podem ocorrer hepatite clínica e glomerulonefrite membranosa. Neste caso, faltam alguns dados essenciais para o seu diagnóstico: não havia linfadenopatia, que surge em 85% dos casos; as lesões de pele foram de curta duração (2-3 dias), enquanto que na sífilis persistem por semanas. Contrariamente aos nossos achados,

na hepatite da sífilis secundária há grande elevação de fosfatase alcalina sem icterícia do tipo colestático. Da mesma forma, o envolvimento renal em geral é associado à síndrome nefrótica, podendo, mais raramente, apresentar-se como uma glomerulonefrite hemorrágica. Diante do que foi comentado, este diagnóstico pode ser excluído com segurança.

(h) *Brucelose* : É uma infecção caracterizada, em sua fase aguda, por febre inferior a 38°C e envolvimento visceral pouco freqüente, podendo acometer linfonodos, baço e fígado. No caso, não havia história de exposição, nem linfonodomegalia ou esplenomegalia. Além disso, na brucelose há leucopenia e não leucocitose, e a VSG costuma estar curiosamente diminuído. Finalmente, a reação para brucelose foi negativa. Este diagnóstico pode ser excluído com segurança.

Dessa maneira, em minha opinião, há 3 etiologias prováveis:

- 1) *Leptospirose (Síndrome de Weil)*
- 2) *Hantavirus*
- 3) *Salmonelose*

Discussão radiológica

Dr. Horácio Genro - Do ponto-de-vista radiológico, a primeira radiografia de tórax (24/10) era normal. A partir de 04/11, quando o paciente começou a apresentar as manifestações clínicas mais importantes, foi submetido a vários exames radiológicos sequenciais no leito, que demonstraram infiltração pulmonar generalizada, que evoluiu para um padrão alveolar bilateral, com tendência a se concentrar na porção medular/hilar dos pulmões, poupando a região cortical, dando um aspecto de "asa de borboleta". O diagnóstico diferencial, do ponto-de-vista radiológico, restringe-se a poucas possibilidades:

- a) edema agudo de pulmão;
- b) infiltração edematosa-proteinácea-hemorrágica (por exemplo, SARA);
- c) infiltração quase exclusivamente hemorrágica (por exemplo, tromboembolismo pulmonar);
- d) infiltração exsudativa (por exemplo, infecções).

Se, sob o ponto-de-vista hemodinâmico, excluírem-se edema pulmonar importante ou tromboembolismo pulmonar maciço, o diagnóstico radiológico fica restrito a apenas duas possibilidades: pneumonia extensa e SARA.

Na última radiografia, os pulmões ficaram um pouco mais limpos. Isto significa que era um líquido de fácil reabsorção (edema ou SARA). Na SARA, esta melhora pode ocorrer no 5o. ou 6o. dia de evolução para, posteriormente, entrar numa fase de fibrose pulmonar pós-SARA.

Dr. Alberto A. Rosa - Neste momento, devo estabelecer o diagnóstico diferencial das alterações radiológicas de edema pulmonar. As mesmas decorrem de insuficiência cardíaca ou de aumento da permeabilidade do leito vascular pulmonar. No dia da hospitalização no CTI, este paciente apresentava pressão arterial média (PAM) muito baixa e pressão capilar pulmonar (PCP) normal (Tabela 4). Esses dois parâmetros sugerem SARA, pois na insuficiência cardíaca esquerda nós esperaríamos pressão capilar pulmonar elevada. Além disso, havia claras evidências de síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS): taquicardia, taquipnéia, hipocapnia e leucocitose com formas imaturas.

Tabela 4. Alterações hemodinâmicas no dia da hospitalização no HCPA

Parâmetro	Valores normais	Valores medidos
PAM (mmHg)	70-105	48
PCP (mmHg)	0-12	10
IC (l/min)	2,8-3,6	9,5
IRVS (dyn.s/cm ⁵ .m ²)	1760-2600	300

O índice cardíaco estava elevado, com resistência vascular sistêmica baixa, fazendo-nos pensar em choque séptico. O diagnóstico de sepse é sustentado por uma hemocultura

positiva. Aqui, coloca-se a questão do diagnóstico diferencial entre *infecção e contaminação*. Embora o microorganismo isolado (*Estafilococo coagulase-negativo*) seja freqüentemente um contaminante, havia alguns fatores que favorecem a existência de *infecção*: paciente em tratamento por hemodiálise, antibiograma com múltipla resistência, crescimento rápido em cultura. Por outro lado, no primeiro dia de hospitalização no HCPA foram solicitadas culturas de cateter e de secreção brônquica. Em ambas, cresceram germes idênticos (*Staphylococcus aureus* e *Klebsiella pneumoniae*), com a mesma sensibilidade aos antibióticos e, curiosamente, sensíveis àqueles utilizados anteriormente (Tabela 3).

Com esses dados, podemos afirmar com certeza, que o paciente estava em **choque séptico**, cuja gravidade pode ser estimada pelos parâmetros ventilatórios no início da internação no HCPA (Tabela 5). Chama a atenção a pressão platô limítrofe (sugere-se que se mantenha abaixo de 40 mm Hg.). Mesmo com FiO_2 a 100 %, houve a necessidade de utilizá-la. Também foi necessário instalar-se pressão expiratória final elevada (16 mm Hg), o que, juntamente com a inversão da relação I:E, evidenciava um quadro de insuficiência respiratória muito grave.

Tabela 5. Parâmetros ventilatórios estabelecidos durante a hospitalização no CTI (SERVO a 100% O_2)

Variáveis estabelecidos	Valores
VAC expiratório	500 ml
Pressão platô	39,8 mmHg
Frequência respiratória	25 mpm
VM	13
PEEP	16 mmHg
Relação I:E	2:1
PPI	40
PMVA	32

Quando o paciente chegou ao HCPA, já havia comprometimento de três sistemas, o que, segundo os critérios de Knaus (Quadro 2) caracterizam **insuficiência de múltiplos sistemas**: havia comprometimento cardiovascular ($\text{pH} < 7,24$ e $\text{pCO}_2 < 49$), renal e hepático.

Quadro 2. Insuficiência individual de um sistema orgânico: ao menos uma alteração durante um período de 24 horas (Knaus).

Sistema afetado	Parâmetro alterado
Cárdio-vascular	FC < 54 bpm PAM $\neq < 49$ mm Hg Taquicardia ou fibrilação ventricular pH arterial $\neq < 7,24$ pCO_2 arterial $\neq < 49$ mm Hg
Respiratório	FR $\neq < 5$ ou $\neq > 49$ mpm pCO_2 arterial $\neq > 50$ mm Hg
Renal	Diurese $\neq < 479$ ml/24h ou 159 ml/8 h Uréia $\neq > 200$ mg/dl Creatinina $\neq > 3,5$ mg/dl
Hematológico	Leucócitos $\neq < 1.000/\text{mm}^3$ Plaquetas $\neq < 20.000/\text{mm}^3$ Hematócrito $< 20\%$
Neurológico	Coma: Glasgow $\neq < 6$ (na ausência de sedação)

Na evolução no CTI (Tabela 6), apresentou, inicialmente, resistência vascular sistêmica (RVS) baixa e acidose metabólica. Persistiu com acidose metabólica durante todo o período de hospitalização e a RVS permaneceu baixa, assim como a pressão arterial. O paciente ficou hipotenso quase todo o tempo de internação. A resposta a volume tornou-se ausente e o índice cardíaco (IC), que era elevado, reduziu-se. Esses dados demonstram que o paciente internou no HCPA já com quadro de **choque avançado**.

Tabela 6. Evolução das medidas hemodinâmicas durante a hospitalização no CTI do HCPA

Variáveis	08/11	09/11	10/11
Pressão arterial	normal/hipotenso	hipotenso	hipotenso
Resposta a volume	parcial	ausente	ausente
Índice cardíaco	elevado	baixo	normal
Índice de RVS	baixo	aproxim. normal	baixo
Gasometria arterial	acidose metabólica	acidose metabólica	acidose metabólica

Apesar da Leptospirose ter taxa de mortalidade de 5% e apesar deste paciente ter recebido antibióticos apropriados, ele foi a óbito. Possivelmente, o tratamento não foi bem sucedido por ter recebido penicilina apenas na terceira ou quarta semana de doença, pois sabe-se que a melhor resposta clínica ocorre quando o antimicrobiano é iniciado na primeira semana de doença. Associado a este fato, há a evidência de ter ocorrido insuficiência renal aguda, que é considerado um importante fator de mau prognóstico.

Este paciente apresentou sangramento digestivo, desde o último dia de internação no HMD até o óbito. Não chegou a se configurar uma diátese hemorrágica importante, mas havia uma causa de coagulação intravascular (CIVD), que era a sepse. No entanto, a presença de hepatopatia impede uma avaliação mais adequada do diagnóstico de CIVD. Em segundo lugar, em nenhum momento solicitou-se dosagem de fibrinogênio e de produtos de degradação da fibrina. Em terceiro lugar, o quadro hemorrágico não era o quadro dominante, e nem havia evidências claras de processo trombótico. Portanto, não devo, com base apenas numa possibilidade teórica, aceitar CIVD como um diagnóstico provável neste paciente.

Posso, então, estabelecer três diagnósticos complementares:

- 4) *Choque séptico avançado*
- 5) *Insuficiência de múltiplos sistemas*
- 6) *SARA*

Finalmente, gostaria de fazer alguns comentários sobre os antibióticos utilizados. Este paciente, antes da primeira internação, fez uso de Ampicilina; ao chegar ao HMD, pensou-se na hipótese de gastroenterite aguda, iniciando-se com Ceftriaxone e Gentamicina. Houve resposta parcial, mas no momento em que tomaram conhecimento dos títulos positivos para febre tifóide, trocaram-nos por Ciprofloxacina, à qual o paciente demonstrou intolerância, sendo logo após substituída por Cloranfenicol, com má resposta clínica. Neste momento, o paciente internou no HCPA onde, diante de uma titulação positiva para leptospira, introduziram Penicilina G cristalina. Além disso, iniciou-se Ceftazidima e Amicacina, pois a equipe médica recebeu resultado de um bacterioscópico de escarro com bacilos gram-negativos e cocos gram-positivos em cadeia. Administrou-se, também, Cotrimoxazol, para cobrir uma possível salmonelose resistente ao Cloranfenicol. Isto, de um certa maneira, explica a multiplicidade de antibióticos empregados neste caso. Na verdade, fundamentalmente o que explica isso, é a dificuldade diagnóstica que este caso apresentou.

Baseado em minha principal hipótese, eu gostaria de comentar os achados mais comuns de necrópsia em pacientes com leptospirose:

a) trato gastrointestinal - hemorragia em mucosa, vasculite capilar, necrose com infiltração perivascular;

b) fígado - hepatite colestática centrolobular;

c) rins - necrose tubular aguda com nefrite intersticial mononuclear; os glomérulos poderão estar envolvidos parcialmente, às vezes encontrando-se leptospiros no túbulo renal;

d) pulmões - edema pulmonar.

Discussão patológica

Dra. Marcelle Resink Cerski - Necrópsia realizada em adulto do sexo masculino, apresentando a idade referida de 43 anos, em bom estado geral, icterico e com edema generalizado, sobretudo na face, genitália e membros inferiores.

À abertura da cavidade abdominal, encontramos 900 ml de líquido amarelo-citrino. Havia ausência de derrame pleural. Ao exame dos órgãos, notamos inúmeros focos hemorrágicos, com comprometimento maciço pulmonar. Os pulmões pesaram em conjunto aproximadamente 3800 gramas, com extensas áreas de hemorragia septal, intersticial e perivascular. À microscopia havia hemorragia intra-alveolar multifocal com numerosos macrófagos alveolares contendo pigmento de hemossiderina. Não observamos a presença de membranas hialinas, conseqüentemente, afastamos a possibilidade de instalação de um quadro de SARA.

O baço pesou 600 gramas, caracterizando uma esplenomegalia, e apresentava áreas múltiplas de hemorragia subcapsular. Ao longo de todo o trato gastrointestinal visualizamos focos hemorrágicos e várias trombozes recentes, com formação das linhas de "Zahn", à microscopia. O fígado pesou 2500 gramas, estando portanto aumentado, com aspecto colestático. À microscopia apresentava moderada colestase intra-hepatocitária, degeneração e necrose hepatocitária em zona 3, infiltrado celular portal, dilatação sinusoidal e hipertrofia das células de Küpffer.

O coração pesou 450 gramas, tendo discreto aumento do ventrículo esquerdo e moderada coronarioesclerose da artéria descendente anterior. O exame microscópico do miocárdio mostrou uma miocardite multifocal, com infiltrado predominantemente mononuclear. A macroscopia realizada em diferentes amostras de músculo esquelético, evidenciou importante miosite, degeneração de Zenker e presença de *ghost fibers*, caracterizando uma agressão aguda ao tecido músculo-esquelético.

Os rins estavam aumentados, pálidos, apresentando áreas de hemorragia ao exame macro e microscópico. Havia ainda nefrite intersticial importante e marcada necrose tubular multi-focal, com presença de cilindros hialinos e hemáticos na luz dos túbulos.

Com esses achados e a suspeita clínica de Leptospirose, realizamos a coloração de *Levaditi*, que nos permitiu observar elementos com morfologia altamente sugestiva de *Leptospira*, na luz dos túbulos renais. Os mesmos elementos não foram vistos em tecido muscular esquelético e/ou tecido hepático.

A doença básica, neste caso, foi interpretada como Leptospirose, na forma hepatorenal ou Síndrome de Weil. A causa mortis foi atribuída a insuficiência renal aguda, o que macroscopicamente está correlacionado com a marcada necrose tubular observada. A miocardite e a miosite fazem parte do quadro de Leptospirose. A presença de numerosos focos hemorrágicos e trombozes recentes sugerem a possibilidade de coagulação intravascular disseminada na fase final da evolução do presente caso.

Dr. Alberto A. Rosa - Gostaria de chamar atenção para três aspectos semiológicos. Primeiro, embora descrito como impalpável, o baço estava na verdade aumentado. Havia uma ecografia, de uma semana ou 10 dias antes do óbito, que mostrava o baço no limite superior da normalidade. A esplenomegalia não é predominante, nem tão freqüente quanto a hepatomegalia, mas pode ocorrer em até 50% dos pacientes com Leptospirose. Em segundo lugar, é improvável que um paciente submetido à agressão muscular aqui demonstrada não tivesse mialgia. Em nenhum momento houve descrição desse sintoma. É possível que o

paciente não se queixasse, o que considero difícil, mas a presença de mialgia é importante do ponto de vista semiológico, porque é um dado muito freqüente na leptospirose e, quando associado com febre, faz pensar neste diagnóstico. Finalmente, também estranho que houvesse hemorragia pulmonar e em nenhum momento se fizesse menção a escarro hemoptóico, hemoptise ou qualquer sangramento de origem pulmonar.

Dra. Sílvia Vieira - O paciente morreu por falência de múltiplos órgãos, com um somatório de insuficiência respiratória e diversas falências, mas o parâmetro que mais deteriorou nas horas imediatamente antes da morte foram os padrões hemodinâmicos. Este paciente realmente entrou em *choque refratário*, pois chegou a usar doses altas de dobutamina, dopamina e noradrenalina, sem resposta efetiva. Então, embora a causa geral seja a falência de múltiplos órgãos, realmente o que mais contribuiu para o evento final foi a alteração hemodinâmica e a disfunção miocárdica, com falência circulatória.

Dr. Ortega (médico responsável pelo paciente durante sua internação no HMD) - O paciente apresentou quadro de faringite e febre, tendo consultado um otorrinolaringologista que lhe prescreveu Ampicilina VO, que usou por dois dias. Quando internou, surgiu diarreia. Este foi o segundo caso de Leptospirose no HMD. Primeiramente, internou um senhor de 68 anos, mais ou menos 5 dias antes, com um quadro exatamente igual, com febre, prostração,

anorexia e diarreia. O primeiro paciente era forte, jogava futebol e o outro, um senhor de mais idade, pai de médico, inicialmente evoluiu mal, mas acabou sobrevivendo. O paciente em questão tinha um quadro aparentemente mais leve e o que nos confundiu, realmente, foram os títulos de paratifo que se elevaram. Ao que parece, houve resposta adequada ao ceftriaxone, mas o infectologista que acompanhava o caso achou por bem usar ciprofloxacina, que, no caso de salmonelose, seria mais sensível. Quando utilizamos ciprofloxacina, ele não a tolerou, continuando com um quadro relativamente leve, para, depois de duas semanas, subitamente apresentar falência renal e icterícia. Não ficou esclarecido o modo de infecção desses doentes. Ambos iniciaram seus sintomas algum tempo após estada na praia de Torres (RS), mas negavam contato com água potencialmente contaminada.

Referências

1. Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL, editors. Harrison's Principles of Internal Medicine. USA: McGraw-Hill, 1994.
2. Bennet JC, Plum F, editors. Cecil Textbook of Medicine. Philadelphia: WB Saunders Company, 1996.
3. Stein JH, editor. Internal Medicine. St. Louis: Mosby-Year Book, 1994.
4. Mandell GL, Bennett JEB, Dolin R, editors. Principles and practice of infectious diseases. New York: Churchill Livingstone, 1995.
5. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. Prognosis in acute organ-system failure. Ann Surg 1985;202:685-93.

REVISTA HCPA

www.hcpa.ufrgs.br/revista/index.htm

Publicação quadrimestral do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, desde 1981.

Normas para Publicação

A *Revista HCPA* publica trabalhos na área biomédica. Os artigos enviados para avaliação pelo Conselho Editorial poderão ser submetidos em português, inglês ou espanhol. Todos os artigos serão avaliados pelo Conselho Editorial, com base no parecer de dois revisores.

Informações sobre submissão de artigos e cópias das normas para publicação podem ser obtidas na Internet (www.hcpa.ufrgs.br/revista/index.htm) ou podem ser solicitadas ao Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação no seguinte endereço: *Revista HCPA* - Grupo de Pesquisa e Pós Graduação - Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Rua Ramiro Barcelos, 2350, Largo Eduardo Zaccaro Faraco, CEP 90035-003 - Porto Alegre, RS, Brasil.

Tipos de Colaboração

Editoriais. Esta seção inclui o editorial de apresentação da *Revista*, assinado pelo Editor, além de editoriais especiais, que compreendem colaborações solicitadas sobre temas atuais ou artigos publicados na *Revista*.

Artigos originais. São contribuições novas ao campo de conhecimento, apresentadas de forma a possibilitar a avaliação crítica e global e a replicação por outros investigadores. Os artigos originais podem descrever trabalhos observacionais ou experimentais, prospectivos ou retrospectivos, descritivos ou analíticos. Os artigos submetidos nesta categoria não devem exceder 20 laudas.

Comunicações. Descrevem trabalhos observacionais ou experimentais em andamento, ou seja, os dados apresentados não são conclusivos. As comunicações não devem exceder 15 laudas.

Artigos especiais. Esses artigos serão solicitados pelo Conselho Editorial e versarão sobre temas atuais ou de interesse permanente, abrangendo políticas de saúde, ensino, pesquisa, extensão universitária e exercício profissional. Também serão

considerados nesta categoria artigos clínicos que expressem experiência de grupos ou opinião pessoal de relevância e profundidade, além de artigos de atualização sobre as mais variadas áreas abrangidas pela linha de divulgação científica e tecnológica da *Revista*. Os artigos especiais não devem ter mais de 25 laudas.

Relatos de casos. Os relatos de casos devem descrever achados novos ou pouco usuais, ou oferecer novas percepções sobre um problema estabelecido. O conteúdo deve se limitar a fatos pertinentes aos casos. Relatos de um caso único não devem exceder três laudas, conter até duas ilustrações e ter menos de 15 referências bem selecionadas, já que o objetivo dos relatos não é apresentar uma revisão bibliográfica.

Sessões Anátomo-Clínicas. Esta seção publicará uma seleção de assuntos relevantes de sessões anátomo-clínicas previamente apresentadas no HCPA.

Cartas ao Editor. Correspondência dirigida ao Editor sobre artigos previamente publicados ou sobre temas de interesse relacionados à linha editorial da *Revista*. Não devem exceder duas laudas.

INSTRUÇÕES PARA OS AUTORES

A *Revista HCPA* adota o estilo Vancouver para publicação de artigos. Os artigos submetidos devem ser formatados nesse estilo (conforme Can Med Assoc J 1997;156(2):270-7). As instruções relativas ao estilo Vancouver também estão disponíveis no Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Além disso, detalhes sobre o estilo Vancouver são descritos abaixo.

Submissão dos trabalhos

Os autores deverão submeter quatro cópias da colaboração, juntamente com uma carta de apresentação do artigo dirigida ao Editor e uma cópia preenchida da Lista de Itens para Conferência da *Revista HCPA*, que pode ser encontrada ao final das Instruções para os Autores. Só serão considerados para publicação artigos experimentais que documentarem a aprovação pelo Comitê de Ética da instituição na qual o estudo foi desenvolvido. Os artigos deverão ser submetidos em laudas de tamanho A4 (21 x 29,7 cm), com margens de no mínimo 2,5 cm. O texto deverá ser datilografado em espaço duplo,

na fonte Arial 11. Todas as páginas devem ser numeradas, começando pela página de rosto.

A *Revista* aceitará para avaliação artigos em português, inglês ou espanhol. Disquetes serão solicitados em caso de aceitação dos artigos. Colaborações deverão ser enviadas para o seguinte endereço:

Revista HCPA

Grupo de Pesquisa e Pós
Graduação
Hospital de Clínicas de Porto
Alegre
Rua Ramiro Barcelos, 2350
Largo Eduardo Zaccaro Faraco
CEP 90035-003 Porto Alegre,
RS, Brasil

Todos os artigos serão avaliados por pelo menos dois revisores. Quando os revisores sugerirem modificações, os artigos serão reavaliados pelo Conselho Editorial depois da inclusão das modificações sugeridas.

Quando um artigo for aceito para publicação o Conselho Editorial requisitará aos autores o envio de uma cópia em disquete (3½ polegadas) da versão final do artigo em *Word* 6.0. O texto em versão eletrônica deverá ser minimamente formatado, alinhado à esquerda e sem separação de palavras. O disquete deve ser identificado com data, nome e telefone do autor responsável e título abreviado do artigo.

As provas tipográficas serão enviadas aos autores para aprovação e deverão ser devolvidas ao GPPG no período de dois dias a partir do recebimento. Vale lembrar que neste estágio os autores poderão somente fazer correções, e não alterações extensas ao texto.

Direitos autorais

Os autores cederão à *Revista HCPA* os direitos autorais das colaborações aceitas para

publicação. Os autores poderão utilizar os mesmos resultados em colaborações a outras publicações desde que indiquem claramente a *Revista* como o local da publicação original.

Uma cláusula prevendo a cessão dos direitos está incluída na Lista de Itens para Conferência da *Revista HCPA*, que deverá ser assinada por todos os autores e enviada juntamente com as quatro cópias da colaboração submetidas para avaliação pelo Conselho Editorial.

Página de rosto

As colaborações submetidas à *Revista HCPA* devem incluir uma página de rosto contendo as seguintes informações:

Título da colaboração, em português e em inglês (ou em espanhol e em inglês).

Nome completo dos autores, seguidos de credenciais e instituição a qual pertencem.

Até cinco unitermos com tradução para o inglês. Sempre que possível, os autores devem utilizar termos conforme os tópicos listados pelo Index Medicus (*MeSH - Medical Subject Headings*).

Endereço completo, telefone e correio eletrônico (se disponível) do autor responsável pela correspondência.

Resumo

Os artigos originais e as comunicações devem conter obrigatoriamente um resumo estruturado, com tradução para o inglês. Portanto, o resumo deve explicitar os objetivos, métodos, resultados e conclusões e deve dar ao leitor uma descrição exata do conteúdo do artigo.

Os artigos de revisão e outras colaborações deverão apresentar resumos descritivos dos conteúdos abordados, de até 200 palavras, com tradução para o inglês.

Corpo do artigo

Os artigos originais e comunicações devem seguir o formato "IMRAD", ou seja, Introdução, Materiais e Métodos, Resultados e Discussão (e, opcionalmente, Conclusões).

A introdução deve incluir o objetivo do trabalho, sua importância, a revisão da literatura pertinente e o desenvolvimento do assunto.

A seção de Materiais e Métodos deve descrever as técnicas, estatísticas e outras formas de análise empregadas, de forma que seja possível a outros autores a repetição do experimento descrito.

Os Resultados devem apresentar simplesmente, sem avaliações, os dados obtidos a partir dos experimentos descritos em Materiais e Métodos.

Na Discussão, os autores comentarão os resultados e sua relação com dados da literatura revisada e delinearão suas conclusões (a não ser em artigos em que as conclusões são apresentadas separadamente). Os aspectos novos e originais apresentados pelo artigo devem ser enfatizados. Os dados apresentados em sessões anteriores, como Introdução ou Resultados, não devem ser repetidos em detalhe na Discussão.

Agradecimentos

Um nota de agradecimentos deve ser incluída no final do texto sempre que relevante, por exemplo, no caso de financiamento por alguma instituição específica. Pessoas que contribuíram para a pesquisa e para o artigo, mas cuja contribuição não justifica inclusão na lista de autores, devem ser mencionadas nesta seção.

Referências bibliográficas

As referências bibliográficas devem ser usadas para identificar a fonte de conceitos, métodos e técnicas derivadas de pesquisas, estudos ou experiências anteriores já publicadas; para embasar fatos e opiniões expressadas pelos autores; e para servir como guia para os leitores interessados em conhecer mais sobre pontos específicos descritos no artigo.

As referências devem ser listadas de acordo com a ordem de citação no texto. Dentro do texto, as citações deverão ser indicadas entre parênteses: "Vários autores (1, 4, 7) observaram...". As referências que aparecem pela primeira vez em tabelas e figuras devem ser numeradas na sequência das referências citadas na parte do texto onde a tabela ou a figura aparecem pela primeira vez. A seguir serão exemplificados os formatos para os diversos tipos de citação.

Artigos de periódicos

Artigo padrão:

Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996;124:980-3.

Se o artigo tiver mais de seis autores, apenas os seis primeiros nomes serão listados, seguidos de "et al.":

Parkin DM, Clayton D, Black RJ, Masuyer E, Friedl HP, Ivanov E, et al. Childhood leukaemia in Europe after Chernobyl: 5 year follow-up. *Br J Cancer* 1996;73:1006-12.

Organização como autor do artigo:

The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing.

Safety and performance guidelines. *Med J Aust* 1996;164:282-4.

Artigos sem autor:

Cancer in South Africa [editorial]. *S Afr Med J* 1994;84:15.

Volume com suplemento:

Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect* 1994;102 Suppl 1:275-82.

Número com suplemento:

Payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol* 1996;23(1 Suppl 2):89-97.

Cartas ou outros tipos especiais de artigos:

Enzensberger W, Fischer PA. Metronome in Parkinson's disease [carta]. *Lancet* 1996;347:1337.

Livros e outras monografias

Autor pessoal:

Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

Editor ou compiladores como autor:

Norman IJ, Redfern SJ, editors. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone; 1996.

Capítulo de livro:

Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. P. 465-78.

Anais de congresso:

Kimura J, Shibasaki H, editors. Recent advances in clinical neurophysiology. Proceedings of the 10th International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology; 1995 Oct 15-19; Kyoto, Japan. Amsterdam: Elsevier; 1996.

Artigo apresentado em congresso:

Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992. p. 1561-5.

Tese ou dissertação:

Kaplan SJ. Post-hospital home health care: the elderly's access and utilization [dissertação]. St Louis (MO): Washington Univ; 1995.

Outros tipos de materiais publicados

Artigos de jornal:

Lee G. Hospitalizations tied to ozone pollution: study estimates 50,000 admissions annually. *The Washington Post* 1996 Jun 21; Sect. A:3 (col 5).

Audiovisuais:

HIV+/AIDS: the facts and the future [videocassete]. St Louis (MO): Mosby-Year Book; 1995.

Artigos ou livros no prelo:

Leshner AI. Molecular mechanisms of cocaine addiction. *N Engl J Med*. In press 1996.

Material eletrônico

Artigo de periódico em formato eletrônico:

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* [série online] 1995 Jan-Mar [citado 1996 Jun 5]; 1(1):[24 telas]. Disponível de: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

Monografia eletrônica:

CDI, clinical dermatology illustrated [monografia em CD-ROM]. Reeves JRT, Maibach H. CMEA Multimedia Group, producers. 2nd ed. Version 2.0. San Diego: CMEA; 1995.

Tabelas e quadros

As tabelas e quadros devem ser datilografados em folhas separadas e numerados consecutivamente com números arábicos (Tabela 1, Tabela 2, Quadro 1, etc.). Todas as tabelas e quadros devem ser referidos no texto. Abreviaturas devem ser explicadas em notas, no final das tabelas. As notas devem ser indicadas com letras sobrescritas.

Figuras e gráficos

Devem ser apresentados, em folhas separadas, com suas legendas, em desenho a nanquim, impressão a laser de computador, ou em fotografias que permitam boa reprodução gráfica. As figuras e gráficos devem ser referidos no texto e numerados consecutivamente com números arábicos (Figura 1, Figura 2, etc.).

Abreviaturas

O uso de abreviaturas deve ser mínimo, porém, sempre que utilizadas, as abreviaturas devem ser introduzidas imediatamente depois do termo a ser abreviado quando este aparecer pela primeira vez no texto. Em tabelas e figuras, todas as abreviaturas devem ser definidas na legenda. O título e o resumo não devem conter abreviaturas.

Experiências com seres humanos e animais:

Trabalhos submetidos para avaliação pelo Conselho Editorial da *Revista HCPA* devem seguir os princípios relativos a experimentos com seres humanos e animais delineados nos seguintes documentos: *Declaration of Helsinki*, e *Guiding Principles in the Care and Use of Animals* (DHEW Publication, NIH, 80-23). Os editores poderão recusar artigos que contrariem claramente os princípios delineados nestes documentos.

A compilação destas normas foi baseada em: International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *Can Med Assoc J* 1997;156(2):270-7.

REVISTA HCPA

LISTA DE ITENS PARA CONFERÊNCIA/CHECKLIST

Leia com cuidado as Normas para Publicação antes de completar a lista. Esta lista deve ser anexada ao artigo original e à versão revisada.

Nome do autor que recebe correspondência:

Data:

Telefone:

Fax/email:

PÁGINA DE ROSTO

- Título da colaboração, em português e em inglês (ou espanhol e inglês, se o artigo for submetido em espanhol).
- Nome completo dos autores, seguidos de credenciais e instituição a que pertencem.
- Até cinco unitermos com tradução para o inglês.
- Endereço completo, telefone e correio eletrônico (se disponível) do autor que receberá correspondências.

RESUMO/ABSTRACT

- Resumo estruturado em português e inglês (ou espanhol e inglês) para os artigos originais e as comunicações.
- Resumo descritivo de no máximo 200 palavras para os outros tipos de colaboração.

CORPO DO ARTIGO

- Tabelas (indicar quantas tabelas) numeradas com números arábicos e datilografadas em folhas separadas. Todas as abreviaturas foram explicadas em notas no final das tabelas e indicadas por letras sobrescritas.
- Figuras (indicar quantas

figuras) numeradas com números arábicos e datilografadas em folhas separadas.

- O texto inclui todos as divisões principais (no caso de artigos originais e comunicações): Introdução, Materiais e Métodos, Resultados e Discussão (e, opcionalmente, Conclusões).
- Nenhuma abreviatura está sendo utilizada no título ou no resumo.
- No texto, termos abreviados são escritos por extenso na primeira vez em que aparecem, seguidos da abreviatura entre parênteses. As mesmas abreviaturas são usadas consistentemente em todo o texto, tabelas e figuras.
- Pacientes são identificados por números, não por iniciais.

REFERÊNCIAS

- A lista de referências começa em uma página separada. Todas as citações são indicadas no texto em números arábicos, na ordem em que aparecem, entre parênteses. As referências que aparecem pela primeira vez em tabelas e figuras foram numeradas

na seqüência das referências citadas no texto onde a tabela ou figura é mencionada pela primeira vez.

- As referências foram conferidas e formatadas cuidadosamente. Os títulos de periódicos foram abreviados conforme o Index Medicus.
- O nome de todos os autores foi listado em cada uma das referências. Quando há mais de seis autores, os seis primeiros nomes foram citados, seguidos de *et al.*

FORMATO GERAL

- O manuscrito está datilografado em espaço duplo, em folhas de tamanho A4 (21 x 29,7 cm), com margens de no mínimo 2,5 cm; todas as páginas estão numeradas, inclusive a página de rosto.
- Quatro cópias do texto, tabelas e figuras estão sendo enviadas à *Revista HCPA*.
- Esta lista está preenchida e foi assinada por todos os autores e será enviada juntamente com as cópias do texto e uma carta de apresentação dirigida ao Editor.

DIREITOS AUTORAIS

Ao assinar este formulário, os autores estarão cedendo os direitos autorais do artigo para a *Revista HCPA*. A publicação resumida deste artigo é permitida desde que a *Revista* seja citada, em nota de rodapé, como fonte original de publicação. No espaço abaixo, o nome de todos os autores deve constar de forma legível.

Cada autor deverá assinar e datar este formulário.

REVISTA HCPA

www.hcpa.ufrgs.br/revista/index.htm

A quarterly journal published by Hospital de Clínicas de Porto Alegre since 1981.

Guidelines for Manuscript Submission

Revista HCPA publishes works in the biomedical area. Manuscripts submitted for evaluation by the Editorial Board are accepted in Portuguese, English, or Spanish. All manuscripts will be evaluated by the Editorial Board, based on reviews by two referees.

Information regarding submission and copies of the Guidelines for Manuscript Submission can be obtained from Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação - Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Rua Ramiro Barcelos, 2350, Largo Eduardo Zaccaro Faraco, CEP 90035-003 - Porto Alegre, RS, Brasil, or from the Internet (www.hcpa.ufrgs.br/revista/index.htm).

Contents of the Journal

Editorial. This section includes the Editor's comments regarding the contents of each issue, as well as the opinion of invited contributors regarding current topics or articles published in *Revista*.

Original articles. These are reports of original research presented so as to allow critical evaluation and duplication by other researchers. Articles submitted to this section can be observational, experimental, prospective or retrospective, descriptive or analytic. Manuscripts should not be longer than 20 pages.

Communications. Reports of preliminary results derived from ongoing observational or experimental research can be submitted to this section. Manuscripts should not be longer than 15 pages.

Special articles. These will be requested by the Editorial Board from invited contributors. Special articles cover current topics or topics of permanent interest, including health policies, teaching, research, extra-curricular activities, and professional issues; also, clinical papers that express the experience of a group of professionals or the personal

opinion of recognized professionals; and state-of-the-art reports on various fields. Special articles are not to exceed 25 pages.

Case studies. These describe new or unusual findings, or new insights regarding specific problems. Case studies must be succinct and are limited to a description of the facts observed. These contributions should not be longer than three pages, with a maximum of two illustrations and 15 references. Case studies are not a review of literature.

Grand Rounds. This section will bring a selection of relevant topics previously presented in Grand Rounds at Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Letters to the Editor. Letters regarding previously published papers or topics of interest. Not to exceed two pages.

Preparation of Manuscripts

Manuscripts submitted to *Revista HCPA* should be formatted following the Vancouver style (see *Can Med Assoc J* 1997;156(2):270-7). The Vancouver Group uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals can also be obtained at the Graduate and Research Group

(GPPG) at Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Relevant details regarding this style are described below.

Submission

Authors will send four copies of the manuscript along with a covering letter addressed to the Editor and a completed checklist. A copy of the checklist can be found after these instructions. Experimental papers will only be considered if authors include a copy of the written approval by the Ethics Committee of the institution in which the study was carried out. Manuscripts should be typed double-spaced, with 1 in (2,5 cm) margins, on A4 (21 x 29,7 cm) paper. All pages must be numbered, beginning with the face page. If possible, authors should use Arial size 11 font.

Articles can be submitted in Portuguese, English, or Spanish. Diskettes will only be requested from authors whose articles are accepted for publication. Collaborations should be mailed to:

Revista HCPA
Grupo de Pesquisa e
Pós-Graduação
Hospital de Clínicas de Porto
Alegre
Rua Ramiro Barcelos, 2350
Largo Eduardo Zaccaro Faraco

All articles will be reviewed by two referees. Articles sent back to the authors for additions will be re-evaluated by the Editorial Board prior to acceptance.

After acceptance, the Editorial Board will request an electronic copy of the article. This should be sent in a 3½ inch diskette. Text should be typed in *Word 6.0* for Windows, minimally formatted, aligned at left, without word separation. Diskettes should be labeled with date, name and telephone number of the corresponding author and abbreviated title.

Copyright

The copyright of articles published in *Revista HCPA* will be held by the journal. A copy of the checklist, signed by all authors, must be attached to all submissions. Authors can use the same results in collaborations submitted to other publications, provided that a footnote on the title page of the secondary version acknowledges that the paper has been published in whole or in part and states the primary reference.

Face page

Manuscripts submitted to *Revista HCPA* must include a face page with the following information:

Title;

Full name of all authors with credentials and institution of affiliation;

Up to five key words; the medical subject headings (MeSH) list of *Index Medicus* should be used. If suitable MeSH headings are not yet available for recently introduced terms, present terms may be used.

Complete address, telephone number, and email (if available) of the corresponding author.

Abstract

Original articles and communications must include a structured abstract, i.e., the abstract should describe objectives, methods, results, and conclusions, thus enabling readers to determine the relevance of the content of the article. Special articles and other collaborations must include descriptive abstracts of up to 200 words.

Body of the article

Original articles and communications must be organized according the "IMRAD" format: Introduction, Materials and Methods, Results, and Discussion.

The introduction must state the objectives of the study being described and its importance; also, a review of relevant literature and the development of the topic must be presented in the Introduction.

In Materials and Methods, authors should describe in detail procedures, statistics, and other forms of analysis employed, so as to allow duplication of the experiment being described by other authors.

Results must present, without comments, the data obtained following the experiments described in Materials and Methods.

In the Discussion, authors will comment on the results and the relationship with data from the review of literature. Conclusions will be described in this section (unless authors include a separate Conclusions section). New and original aspects presented in the article should be emphasized. Data presented in previous sections such as Introduction and Results should not be repeated exhaustively in the Discussion.

Acknowledgments

These should be included at the end of the manuscript if relevant, e.g., to acknowledge financial support. Persons who have contributed intellectually to the work but whose contributions do not justify authorship should be named in this section.

References

References should be included to identify the source of concepts, methods, and technical procedures previously described and published; to base facts and opinions; and to guide readers interested in learning more about specific points mentioned in the article.

References should be numbered consecutively in the order in which they are first mentioned in the text. Inside the text, references will appear in parentheses: "As several authors (1, 4, 7) have noted...." References which appear for the first time in tables or figures must be numbered in accordance with the sequence established by the first identification in the text of the particular table or figure. Examples of different types of references are shown below:

Articles in journals

Standard journal article:

Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996;124:980-3.

If the article has more than six authors, the first six names should be cited followed by "et al.":

Parkin DM, Clayton D, Black RJ, Masuyer E, Friedl HP, Ivanov E, et al. Childhood leukaemia in Europe after Chernobyl: 5 year follow-up. *Br J Cancer* 1996;73:1006-12.

Organization as author:

The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing. Safety and performance guidelines. *Med J Aust* 1996;164:282-4.

No author given:

Cancer in South Africa [editorial]. *S Afr Med J* 1994;84:15.

Volume with supplement:

Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect* 1994;102 Suppl 1:275-82.

Issue with supplement:

Payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol* 1996;23(1 Suppl 2):89-97.

Letters and other special articles:

Enzensberger W, Fischer PA. Metronome in Parkinson's disease [letter]. *Lancet* 1996;347:1337.

Books and other monographs

Personal author(s):

Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

Editor(s), compiler(s) as author(s):

Norman IJ, Redfern SJ, editors. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone; 1996.

Chapter in a book:

Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In:

Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465-78.

Conference proceedings:

Kimura J, Shibasaki H, editors. Recent advances in clinical neurophysiology. Proceedings of the 10th International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology; 1995 Oct 15-19; Kyoto, Japan. Amsterdam: Elsevier; 1996.

Conference paper:

Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992. p. 1561-5.

Dissertation:

Kaplan SJ. Post-hospital home health care: the elderly's access and utilization [dissertation]. St Louis (MO): Washington Univ; 1995.

Other published material

Newspaper article:

Lee G. Hospitalizations tied to ozone pollution: study estimates 50,000 admissions annually. *The Washington Post* 1996 Jun 21; Sect. A:3 (col 5).

Audiovisual material:

HIV+/AIDS: the facts and the future [videocassette]. St Louis (MO): Mosby-Year Book; 1995.

Forthcoming publications:

Leshner AI. Molecular mechanisms of cocaine addiction. *N Engl J Med*. In press 1996.

Electronic material

Journal article in electronic format:

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* [serial online] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5]; 1(1):[24 screens]. Available from: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

Monograph in electronic format:

CDI, clinical dermatology illustrated [monograph on CD-ROM]. Reeves JRT, Maibach H. CMEA Multimedia Group, producers. 2nd ed. Version 2.0. San Diego: CMEA; 1995.

Tables

Tables should be typed on separate pages and numbered consecutively using Arabic numerals (Table 1, Table 2, etc.). All tables must be mentioned in the text. Abbreviations should be explained in footnotes at the end of the table. For footnotes, use superscript letters.

Figures

Should be submitted with their legends on separate pages. Figures should be professionally drawn or printed on a laser printer. All figures must be cited in the text and numbered consecutively using Arabic numerals (Figure 1, Figure 2, etc.).

Abbreviations

Abbreviations should be avoided. However, if used, they should be introduced in parentheses immediately after the term they stand for, when it appears in the text for the first time. The title and the abstract

should not contain abbreviations. In tables and figures, all abbreviations should be defined in footnotes or in the legend.

Human and animal experiments

Authors should follow the *Declaration of Helsinki* and the

Guiding Principles in the Care and Use of Animals (DHEW Publication, NIH, 80-23). The editors have the right not to accept papers if the principles described in these documents are not respected.

Compilation of these guidelines was based on: International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *Can Med Assoc J* 1997; 156(2):270-7.

REVISTA HCPA CHECKLIST

Please read the guidelines for manuscript submission before completing this list. Attach the completed list to the original manuscript and to the revised version.

Corresponding author:

Date:

Telephone:

Fax/email:

FACE PAGE

- ☐ Title.
- ☐ Full names of all authors, with credentials and institutional affiliation.
- ☐ Up to five key words.
- ☐ Full address, telephone and email of corresponding author.

ABSTRACT

- ☐ Structured abstract for original articles and communications.
- ☐ Descriptive abstract of up to 200 words for other types of collaborations.

BODY OF THE ARTICLE

- ☐ Tables (state how many) numbered with Arabic numerals and typed on separate pages. All abbreviations have been explained in notes at the end on the table and indicated with superscript letters.
- ☐ Figures (state how many) numbered with Arabic

numerals and typed on separate pages.

- ☐ Text is organized according to the IMRAD style.
- ☐ There are no abbreviations in the title or summary.
- ☐ In the text, terms to be abbreviated are written out the first time they appear, followed by the abbreviation in parentheses. The same abbreviations are used consistently throughout the article, and in tables and figures
- ☐ Patients are identified by numbers, not by initials.

REFERENCES

- ☐ The reference list starts on a separate page. All citations are indicated in the text with Arabic numerals, in order of appearance. References which appear for the first time in tables or figures have been numbered in the sequence in which the table or figure is mentioned in the text for the first time.

- ☐ References were checked and carefully formatted. Titles of journals were abbreviated according to the Index Medicus.
- ☐ The names of all authors were listed in each reference. When there are more than six authors, the six first names have been listed, followed by *et al.*

GENERAL FORMAT

- ☐ The manuscript is typed double-spaced on A4 (21 x 29,7 cm) pages with 1 inch (2,5 cm) margins; all the pages have been numbered, beginning with the face page.
- ☐ Four copies of the text, tables and figures are being sent to *Revista HCPA*.
- ☐ This list was completed and signed by all authors, and will be included with the copies of the manuscript and a covering letter addressed to the Editor.

COPYRIGHT

When signing this form authors will be transferring copyrights to *Revista HCPA*. Authors are allowed to submit a condensed version of this same article to other publications, provided that a footnote on the title page of the secondary version acknowledges that the paper has been published in whole or in part and states the primary reference. Below, please write the names of all authors. Each author must sign and date this form.

**CENTENÁRIO DA FACULDADE DE MEDICINA:
1898-1998**

No sentido de registrar o significativo momento em que completa um século produzindo qualidade em benefício da saúde e da educação, a Faculdade de Medicina organizou um conjunto de eventos para os quais convida seus funcionários, alunos, docentes, ex-alunos, funcionários e docentes aposentados.

O calendário dos eventos é o seguinte:

20/05/98 8h30min	Lançamento Oficial dos Eventos do Centenário - Hotel Everest Porto Alegre
24/06/98 15h00	Grande Expediente Especial da Assembléia Legislativa em Homenagem ao Centenário da Faculdade de Medicina com a participação do Quarteto de Cordas da OSPA
24/07/98 18h00	Formatura da Graduação - Salão de Atos da Reitora
25/07/98 9h00	Sessão Solene Comemorativa ao Centenário Inauguração do novo Prédio <u>Lançamento do Livro do Centenário</u> Lançamento do Selo Comemorativo Lançamento do Vídeo Institucional: FAMED - 100 anos Edição de um Caderno Especial da ZH
25/07/98 17h00	Formatura da Pós-Graduação - Anfiteatro do Hospital de Clínicas de Porto Alegre
21h00	Jantar Comemorativo ao Centenário - Sociedade Ginástica de Porto Alegre
09 a 12/08/98	Fórum Internacional em Ensino Médico - Anfiteatro do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

*Informações detalhadas acerca de cada um dos eventos e inscrições
para os mesmos podem ser realizados com:*

NOSSA EQUIPE - Rua Amélia Teles, 90/401 - CEP 90460-070 - Porto Alegre / RS
Fone: (051)335.1933 / 333.8737 - Fax: 333.9196 - e-Mail: nossaequipe@conex.com.br

s e m a n a CIENTÍFICA

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

4º CONGRESSO de PESQUISA e DESENVOLVIMENTO em SAÚDE
FAMED/UFRGS - EE/UFRGS - HCPA

Inscrições de
**TEMAS
LIVRES**
15 de MAIO a
15 de JULHO

Informações
**SERVIÇO
DE EVENTOS
HCPA**
Fone: (051) 316.8090

Os trabalhos serão
apresentados de forma
oral ou em pôster
conforme seleção

INSCRIÇÕES e INFORMAÇÕES

SERVIÇO de EVENTOS
Rua Ramiro Barcelos, 2350 - Sala 49D
Porto Alegre - CEP 90035-003
Fone/FAX: (051) 316.8090

PROMOÇÃO





LABORATÓRIO DE PATOLOGIA E CITOLOGIA

EXAMES REALIZADOS PELO LABORATÓRIO

- **ANATOMOPATOLÓGICO**
- **CITOPATOLÓGICO**
- **PESQUISA DE AGENTES INFECCIOSOS**
- **NECRÓPSIA DE FETOS E RECÉM-NASCIDOS**
- **IMUNOFLUORESCÊNCIA**
- **IMUNOHISTOQUÍMICA**
- **CONFECÇÃO E INTERPRETAÇÃO
DE LÂMINAS DE PESQUISA**

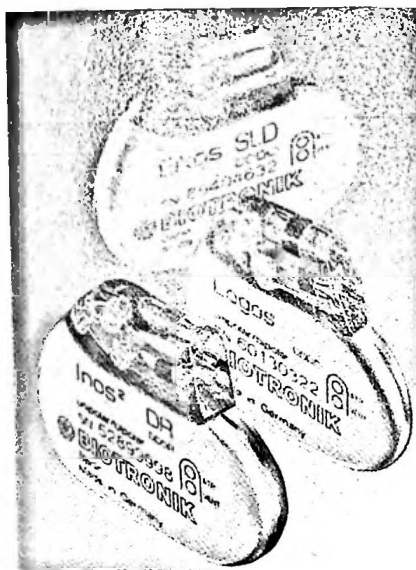
Dra. MARIA ISABEL EDELWEISS - CREMERS 5839

Liderança e Tecnologia na Terapia de Bradiarritmia

Com 35 anos de experiência no campo de terapia em bradiarritmia, a BIOTRONIK oferece uma completa linha de marcapassos implantáveis anti-bradicardia.

INOS² DR

com uma auto-inicialização do sistema de sensibilidade fisiológica o INOS² DR está um passo à frente em estimulação através do sistema de alça fechada.



EIKOS

marcapasso dupla câmara com a utilização de um único eletrodo. O EIKOS possui muitas características incluindo o fácil manuseio e possibilidade de estimulação anti-taquicardia.

LOGOS

proporciona um modo inteligente e controle na captura do estímulo ventricular, avaliando automaticamente os sinais intra-cardíacos.

ACTROS DR

a moderna família de marcapassos ACTROS possui uma completa funcionalidade nos marcapassos uni e bicamerais, que atende a todas as indicações em bradiarritmias.



Rua dos Inocentes, 506 - Socorro
04764-050 São Paulo/SP
Telefone (+ 55 11) 52 11 933
Fax (+ 55 11) 52 23 147

no endereço da revista:
e-mail: biotron@uninet.com.br
<http://www.biotronik.com>

Escritório regional:
BIOTRONIK IND. E COM. LTDA.
Av. Taquara, 383 - cj. 301
Telefone: 051 - 331.8194
Fax: 051 - 217.6934
cep. 90460-210 Porto Alegre, RS
e-mail: bio.gr1@pro.via-rs.com.br

 **BIOTRONIK**