

## Fisiopatologia

CARMEM SILVIA VALENTE BARBAS<sup>1</sup>

MAXIMUM CARDIOPULMONARY AND METABOLIC RESPONSES TO RAMP-INCREMENTAL CYCLE ERGOMETRY AND THE "PLATEAU CRITERION" FOR MAXIMAL EXERCISE IN OLDER, NONTRAINED MALES. Neder *et al.* – Este estudo analisa a resposta ao exercício no máximo do teste da rampa e no limite de tolerância em resposta a quatro testes de exercício de trabalho constante de alta intensidade em dez idosos (idade acima de 60 anos) não treinados. Os autores não encontraram diferença estatística nos valores máximos de consumo de oxigênio ( $VO_2$ ) entre os testes. No teste da rampa não foi possível a detecção de um platô de  $VO_2$ . Assim, em idosos não treinados a resposta ao exercício no máximo do teste da rampa representa a máxima capacidade de exercício. Não houve necessidade do achado de um platô de  $VO_2$  como marcador do  $VO_2$  máximo. A resposta cardiopulmonar de pico e a resposta metabólica aos protocolos de exercício de rampa demonstraram refletir a máxima capacidade de exercício em vários estudos. No entanto, esta resposta não havia sido demonstrada em indivíduos idosos não treinados. A importância deste estudo reside no fato de este ter demonstrado pela primeira vez que o pico da resposta ao exercício nos protocolos de rampa reflete a máxima capacidade de exercício em indivíduos idosos não treinados.

INFLAMMATORY DISEASE ASSESSED BY GALLIUM-67 LUNG SCAN IN ILLEGAL DRUGS (COCAINE/MARIJUANA) USERS (IDU) IN SÃO PAULO, BRAZIL. Terra-Filho *et al.* – Este estudo tem como objetivo avaliar alterações do mapeamento com gálio 67 em indivíduos usuários de cocaína/*crack*/marijuana comparados com indivíduos não usuários. Foi detectado mapeamento com gálio positivo em 8 dos 26 usuários de cocaína/*crack*/marijuana portadores de RX de tórax normal e espirometria normal. Este estudo sugere que possa haver alterações inflamatórias em pacientes usuários de cocaína/*crack*/marijuana mesmo com radiografia/espirometria normais. Seria interessante a realização de um estudo com tomografia de cortes finos para possível detecção precoce e análise do padrão de imagem destas alterações.

PULMONARY EFFECTS OF SNAKE VENOM-INDUCED INFLAMMATION OF MOUSE LUNG. Barboza *et al.* – Este estudo analisa o efeito da injeção de salina comparado com a injeção de veneno de cobra jararaca nas doses de 0,03 ( $VO_{0,3}$ ) e 1mcg/g (V1) de peso corporal no lavado broncoalveolar, na mecânica pulmonar e na histopatologia de ratos BALC/c após 1, 24 e 48 horas. Foi observado um aumento da elastância estática e dinâmica, na pressão de platô e da pressão total

nas duas doses do veneno em comparação com o controle. No grupo V1 também foi observado o aumento de P1. As alterações permaneceram após 24h em V1, mas tenderam a diminuir em  $VO_{0,3}$ . Foi observado edema intersticial, colapso alveolar e aumento de celularidade (neutrófilos e macrófagos em  $VO_{0,3}$  e com maior intensidade em V1. Assim, este estudo demonstra que o veneno de jararaca injetado na veia de ratos leva a mudanças tempo e dose-dependentes na elasticidade e na viscoelasticidade do sistema respiratório que estão correlacionadas com a infiltração de neutrófilos nos tecidos e nos alvéolos. Este estudo tem importância para o entendimento da fisiopatologia das alterações pulmonares das lesões induzidas pela injeção de veneno da cobra jararaca, podendo contribuir para o aprimoramento de futuras intervenções terapêuticas.

A MURINE MODEL OF MICROCRYSTALLINE CELLULOSE-INDUCED PULMONARY INFLAMMATION. Lourenço *et al.* – Este estudo analisa o efeito da instilação intratraqueal de salina (grupo C) comparada com a instilação de microcristais de celulose (grupo MC) no lavado broncoalveolar, na mecânica pulmonar e na histopatologia em 3, 24, 72 horas e 15 e 30 dias de ratos BALC/c. No grupo MC a elastância estática, a elastância dinâmica P2 e Ptotal aumentaram em 24 horas enquanto P12 aumentou já com 3 horas. Após 72 horas todos os parâmetros mecânicos voltaram à normalidade. Na análise histológica o grupo MC mostrou edema intersticial, colapso alveolar, obstrução intrabronquial por estruturas birrefringentes e aumento da celularidade (principalmente polimorfonucleares). Após 72 horas foi observada pneumonite intersticial no parênquima pulmonar ao redor dos cristais de celulose. Assim, este estudo demonstra que a instilação de microcristais de celulose leva a uma alteração temporal das propriedades elásticas, viscoelásticas e resistivas do sistema respiratório acompanhadas de um infiltrado neutrofilico, obstrução intrabronquial e colapso alveolar. Este interessante estudo mostra as alterações mecânicas e histopatológicas da instilação de microcristais de celulose em ratos BALC/c indicando que há alterações tanto de parênquima pulmonar como de vias aéreas.

STUDY OF VITAL CAPACITY AND RESPIRATORY RATE AND MINUTE VENTILATION IN THE POSTOPERATIVE OF ELECTIVE CRANIOTOMY. Faresin *et al.* – Este estudo analisa as alterações de capacidade vital (CV), volume corrente (VC), frequência respiratória e volume-minuto de 26 pacientes submetidos a craniotomia para clipagem de aneurisma cerebral e ou ressecção de tumor operados em um hospital universitário. Os parâmetros respiratórios foram mensurados no primeiro, segundo, terceiro e quarto dias pós-operatórios e comparados

1. Presidente do Departamento de Fisiopatologia da SBPT; Professor Assistente Doutor da Disciplina de Pneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP. E-mail: cbarbas@ibm.net

com o pré-operatório. Foi observada uma queda da CV (25%), VC (22%) e volume-minuto (12%) durante o primeiro pós-operatório. O volume-minuto retornou a seus valores basais no segundo dia pós-operatório, enquanto a CV e o VC estavam ainda 8% e 6%, respectivamente, abaixo de seus valores basais no quarto dia pós-operatório. Estas alterações se correlacionaram com tempos cirúrgicos maiores que 4 horas e foram mais evidentes em pacientes submetidos a craniotomia para clipagem de aneurisma cerebral. Assim, em pacientes submetidos a craniotomia, principalmente para clipagem de aneurisma cerebral, uma cirurgia extrapulmonar, foram detectadas diminuições da função respiratória, principalmente para tempos cirúrgicos acima de 4 horas de duração. Baseada nestes achados seria interessante a observação dos parâmetros respiratórios nas craniotomias na tentativa de evitar complicações pulmonares como, por exemplo, atelectasias.

THREE METHODS TO EXAMINE SPUTUM FOR INDICES OF AIRWAY INFLAMMATION. Saraiva *et al.* – Este estudo analisa três métodos de exame de escarro induzido por salina hipertônica para diferenciar pacientes asmáticos dos controles, determinar os parâmetros celulares que são importantes para esta diferenciação e o tempo e os custos necessários para o preparo das lâminas nos três diferentes métodos. Foram analisados 16 voluntários normais, 22 asmáticos leves e 18 asmáticos moderados. As amostras de escarro foram preparadas antes do tratamento com ditiotreitól (DTT-técnica A), após o tratamento com (DTT-técnica B) e tratamento com cistopin (técnica C). Todas as lâminas foram secadas com ar e preparadas com a técnica de Leishman. Um total de 400 células não escamosas foram contadas e medidas: total de células inflamatórias (TIC), linfócitos (L), eosinófilos (E), neutrófilos (N), células ciliares epiteliais (CIL) e células globosas (GC). A análise estatística foi feita utilizando-se análise de variância (*ranks*) e regressão logística. Todos os métodos diferenciaram os controles dos asmáticos. A técnica B diferenciou os controles dos asmáticos leves, assim como os asmáticos leves dos asmáticos moderados. A técnica C apresentou o maior custo. Assim, o uso de DTT no exame do escarro induzido por salina hipertônica diferencia os asmáticos dos controles e as asma leves das moderadas. O seu mais baixo custo facilita o seu uso em maior escala. Assim, este estudo sugere que o exame do escarro induzido por salina hipertônica pode ser um instrumental importante para o diagnóstico de asma assim como para gradação de sua gravidade.

RETINOIC ACID RECEPTORS AND P53 EXPRESSION IN LUNG ADENOCARCINOMAS. Yamaguchi *et al.* – O ácido retinóico e suas moléculas correlatas são agentes de diferenciação e indutores de apoptose em diversas linhagens celulares no câncer de pulmão. As moléculas nucleares-alvo são o produto de dimerização de duas subclasses dos receptores do ácido retinóico (RXRs e RARs) que pertencem à superfamília dos receptores dos hormônios da tireóide e da vitamina D. Os pulmões normais geralmente expressam ambos os recepto-

res RXR alfa e RAR beta. Foi demonstrado em culturas de células que a perda do RAR beta está implicada na baixa resposta aos agentes diferenciadores como os retinóides. Este estudo analisou 45 amostras de adenocarcinomas de pulmão embebidos em parafinas provenientes de ressecções cirúrgicas. Todos expressaram RXR-alfa na hibridização *in situ*. Vinte e três pacientes (51%) perderam a expressão do RAR beta. Trinta e dois pacientes (71%) apresentaram positividade para p53. Não foi encontrada correlação entre a positividade ou negatividade para p53 e a expressão de RAR beta. O papel específico destes parâmetros moleculares precisa ser melhor estudado em estudos clínicos.

TWENTY THREE YEARS OF HAND SEARCH ON A BRAZILIAN JOURNAL OF RESPIRATORY DISEASES. Mazzini *et al.* – Com o intuito de verificar se durante as revisões sistemáticas estudos clínicos de relevância possam não ser identificados se não forem considerados pelos autores das revisões de bancos de dados importantes como o LILACS (Literatura Caribenha e Latino-Americana), este estudo analisou a sensibilidade do método eletrônico tradicional de pesquisa comparado com o recomendado pela Colaboração Cochrane usando a pesquisa manual como padrão-ouro para pesquisa de estudos controlados e randomizados publicados no *Jornal de Pneumologia* (ISSN 0102-3586) com banco de dados LILACS utilizando dois observadores independentes. As duas pesquisas eletrônicas foram feitas por dois observadores independentes (1982-1998) e a pesquisa manual (1975-1998), lendo-se as revistas da página inicial até a final. Foram pesquisados 103 fascículos em 23 anos de publicação. De 1982 a 1998 foram selecionados 6 estudos controlados e randomizados e 7 estudos clínicos controlados. Na pesquisa recomendada pela Colaboração Cochrane foram identificados 6 estudos randomizados e 3 estudos clínicos controlados com um coeficiente Kappa de 0,79. Quando a pesquisa tradicional foi empregada utilizando-se o campo tipo de publicação, nenhum estudo randomizado ou estudo clínico controlado foi encontrado. A sensibilidade da estratégia Cochrane foi de 100% para estudos randomizados e de 43% para estudos clínicos controlados. A sensibilidade da pesquisa eletrônica pela estratégia Cochrane foi semelhante à pesquisa manual enquanto que a estratégia de pesquisa eletrônica tradicional foi zero. Este estudo tem a importância de demonstrar que o resultado de uma revisão sistemática de literatura pode depender da técnica empregada para a pesquisa bibliográfica e pode haver perda de estudos relevantes de acordo com o método utilizado. No entanto, se utilizada a técnica adequada, como a estratégia recomendada pela colaboração Cochrane, a trabalhosa pesquisa manual poderá ser evitada.

MAXIMUM CARDIOPULMONARY AND METABOLIC RESPONSES TO RAMP-INCREMENTAL CYCLE ERGOMETRY AND THE "PLATEAU CRITERION" FOR MAXIMAL EXERCISE IN OLDER, NONTRAINED MALES.

Neder JA, Jones PW, Nerv LE, Whipp BJ. Depart. of Physiology and Div. of Physiological Medicine, St. George's Hosp. Med. School. London, Respir. Div. Fed. Univ. of São Paulo, SP, Brazil.

The peak cardiopulmonary and metabolic responses to "ramp"-forcing protocols (RAMP) have been assumed to accurately reflect maximum exercise capacity, however, to evaluate the exercise responses in 10 nontrained males (aged above 60) at the peak of (WR) tests. Although there was no discernible "plateau" in  $\dot{V}O_2$ , on the RAMP, the maximum values did not differ among tests (except for  $\dot{V}O_2$  and  $R_2$ , \* $p < 0.05$ ):

	RAMP	WR1	WR2	WR3	WR4
$\dot{V}O_2$ (L/min)	1.83 ± 0.3	1.82 ± 0.2	1.86 ± 0.3	1.80 ± 0.3	1.79 ± 0.2
$\dot{V}CO_2$ (L/min)	2.21 ± 0.4	1.93 ± 0.3*	2.15 ± 0.4	2.33 ± 0.3	2.31 ± 0.3
R	1.20 ± 0.04	1.10 ± 0.01*	1.13 ± 0.02	1.16 ± 0.01	1.17 ± 0.02
VE (L/min)	80.6 ± 14.9	73.1 ± 11.7	83.6 ± 11.7	89.7 ± 11.2	84.5 ± 13.5
HR (bpm)	153 ± 12	149 ± 16	149 ± 16	151 ± 12	151 ± 12

Similarly, we found no significant differences among the protocols for all of the other cardiopulmonary responses ( $p = 0.05$ ). Our results, therefore, demonstrate that (i) the responses at peak ramp-incremental protocols are representative of the "true" maximal exercise capacity in older, nontrained males, and (ii)  $\dot{V}O_2$  plateauing is not a necessary marker of the attainment of a valid maximal  $\dot{V}O_2$ .

#### INFLAMMATORY DISEASE ASSESSED BY GALLIUM-67 LUNG SCAN IN ILLICIT DRUGS (COCAINE/MARIJUANA) USERS (IDU) IN SÃO PAULO, BRAZIL.

Terra-Filho M, Yen CC, Leite MC, Andrade AG, Santos UP, Goldbaum TS, Soares Junior J, Meneghetti JC. Instituto do Coração, Divisions of Pulmonary, Nuclear Medicine and Psychiatry - University of São Paulo, SP, Brazil.

The Gallium-67 uptake ( $^{67}\text{Ga}$ ) in lung parenchyma has been valuable in assessing the lung inflammation (ARRD 1992;146:47-52). The objective of this study was to determine the presence of lung inflammation in IDU (cocaine alone or cocaine and marijuana) tobacco smokers, assessed by  $^{67}\text{Ga}$  lung scan. Lung images were obtained in 26 male IDU and in 20 normal (10 smokers and 10 non-smokers) controls. The subjects were evaluated by chest X-ray; pulmonary function tests and answered a specific respiratory questionnaire. Twenty-two (84%) patients referred sputum and 19 (73%) cough. All patients used intranasal cocaine and 19 (77%) also smoked crack. Twenty-one (82%) were marijuana smokers. All the chest X-ray were without abnormalities, and spirometric values were within the normal range. A reduction in diffusing capacity was detected in 5 (19%) IDU.

N	Drug users	Controls	
		Smokers	Non smokers
	26	10	10
$^{67}\text{Ga}$ positive	8	0	0
$^{67}\text{Ga}$ negative	18	10	10

Conclusion: tobacco smokers who use illicit drugs (cocaine alone or cocaine and marijuana) show  $^{67}\text{Ga}$  changes suggesting a lung inflammatory disease, preceding chest X-ray abnormalities.

#### PULMONARY EFFECTS OF SNAKE VENOM-INDUCED INFLAMMATION OF MOUSE LUNG.

Barboza AP, Silveira KSO, Barbosa AML, Melo PA, Moraes VLG, Rocco PRM, Zin WA. Laboratory of Respiration Physiology, Dept. of Medical Biochemistry, Dept. of Pharmacology, Federal University of Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

Snake venom poisoning may lead to systemic disorders including respiratory impairment. Pulmonary mechanics and histopathology, and bronchoalveolar lavage fluid (BALF) were analyzed in a model of acute inflammatory lung injury induced by snake venom in mice. BALC/c mice (20-28 g) were analyzed at different occasions (1, 24 and 48 h)

after intravenous injection of saline [CTRL (100  $\mu\text{L}$ )] or *Bothrops jararaca* venom [0.03 (V0.3) and 1 (V1)  $\mu\text{g/g}$  BW in 100  $\mu\text{L}$  of saline]. The animals were anesthetized and ventilated with constant flow and volume. PEEP (2  $\text{cmH}_2\text{O}$ ) was applied just before chest wall resection. Static (Est) and dynamic (Edyn) elastances, resistive (P1) and viscoelastic/inhomogeneous pressures (P2), and Ptot (P1 + P2) were determined by end-inflation occlusions. Then the lungs were removed and prepared for histopathology. In parallel groups, aliquots of BALF, obtained after washing the lungs with 4 ml of saline, were used to evaluate cellularity in V0.3 groups, Est, Edyn, P2 and Ptot increased early (24 h) in both groups in relation to CTRL; in V1 group P1 augmented too. Mechanical parameters tended to decrease after 24 h in V0.3 group, but remained elevated in V1. V0.3 showed interstitial edema, alveolar collapse and increased cellularity (neutrophils and macrophages), which returned to normal at 48 h. In V1 group these histopathological changes were also present, but were more intense than in V0.3, with alveolar edema, hemorrhage, fibrin deposition and vasculitis. Neutrophils were increased in BALF, but no protein was found in V0.3 group. In conclusion, in this model of lung inflammation *Bothrops jararaca* venom lead to a time- and dosis-dependent pulmonary elastic and viscoelastic changes that were correlated with neutrophil infiltration in the tissue and alveoli.

#### A MURINE MODEL OF MICROCRYSTALLINE CELLULOSE-INDUCED PULMONARY INFLAMMATION.

Lourenço MGF, Cadete RA, Leite JH, Moraes VLG, Rocco PRM, Zin WA. Respiration Physiology Laboratory, Carlos Chagas Filho, Biophysics Institute, Department of Medical Biochemistry, Federal University of Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

Microcrystalline cellulose is a common component of medicine tablets and its pulmonary aspiration leads to acute inflammation. Pulmonary mechanics, histopathology and bronchoalveolar lavage (BAL) were analyzed at different times (3, 24 and 72 h; 15 and 30 days) after intratracheal instillation of saline [C (50  $\mu\text{L}$  saline)] or microcrystalline cellulose [MC (0.1  $\text{mg/g}$  in 50  $\mu\text{L}$  saline)] in BALB/c mice. Mice were sedated, anesthetized, and ventilated with constant flow and volume. PEEP (2  $\text{cmH}_2\text{O}$ ) was applied just before chest wall resection. Static (Est) and dynamic (Edyn) elastance, resistive (P1) and viscoelastic/inhomogeneous pressures (P2), and Ptot (P1 + P2) were obtained by end-inflation occlusion method. In the end of the experiments, lungs were fixed for histopathology. In parallel groups, aliquots of BAL were used to evaluate cellularity. In MC group, Est, Edyn, P2 and Ptot increased at 24 h, while P1 augmented early (3 and 24 h). After 72 h all mechanical parameters returned to control values. Intratracheal instillation of MC lead to a time-dependent massive neutrophil (PMN) infiltration in the BAL. MC group showed early interstitial edema, alveolar collapse, intrabronchial obstruction by birefringent structures (crystals of cellulose) and increased cellularity (mainly PMN). After 72 h, these changes progressively returned to normal, but the crystals of cellulose were now observed at the lung parenchyma surrounded by a limited area of interstitial pneumonitis. In conclusion, MC instillation yielded time-dependent elastic, resistive and viscoelastic changes that were accompanied by neutrophil infiltration, intrabronchial obstruction and alveolar collapse in mice lung.

#### STUDY OF VITAL CAPACITY AND RESPIRATORY RATE AND MINUTE VENTILATION IN THE POSTOPERATIVE OF ELECTIVE CRANIOTOMY.

Faresin SM, Sogame LCM, Jardim J. Pulmonary Rehabilitation Center of Federal University of São Paulo, SP, Brazil.

Aim: to analyze the postoperative behavior of vital capacity (VC), tidal volume (TV), respiratory rate (RR) and minute ventilation (VE) of patients undergoing elective craniotomy. As a secondary objective, it will look at whether there is an association between the behavior of these parameters and the length of time of the surgery and the neuro-

logical disease that has been the cause of surgery. Methods: 26 patients undergoing elective craniotomy for aneurysm clipping or tumor resection were included. All surgical procedures were undertaken in a university hospital. VC, TV, RR and VE measurements were obtained in the preoperative period and on the 1<sup>st</sup>, 2<sup>nd</sup>, 3<sup>rd</sup> and 4<sup>th</sup> postoperative days. Results: there is a significant drop in VC (25%), TV (22%) and VE (12%) during the 1<sup>st</sup> postoperative day; in patient submitted to elective craniotomy. VE returned to its basal value on the 2<sup>nd</sup> day while VC and TV were still under its preoperative values by 8% and 6%, respectively, on the 4<sup>th</sup>, postoperative day. Surgery length of time associated to VC and TV decrease in both types of surgery; individually the VC decrease was larger in patients undergoing aneurysm clipping (43%) than in the ones under tumor resection (14%), in surgery length of time over than 4 hours. Conclusion: patients undergoing elective craniotomy for tumor resection on aneurysm clipping may show a decrease in VC, TV and VE during the postoperative period; this drop is associated to surgery length of time and the disease that has been the cause for surgery.

THREE METHODS TO EXAMINE SPUTUM FOR INDICES OF AIRWAY INFLAMMATION.

Saraiva BM, Zanola T, Barnabé V, Martins MA, Saldiva PHN, Warth MPTN. Laboratory of Experimental Therapeutics – Asthma Center of Clinical Hospital of Faculty of Medicine of University of São Paulo, SP, Brazil.

Aims: 1) compare three methods to differ asthma from controls, 2) determine the cellular parameters that are important for this differentiation, 3) determine the cost and time spent to prepare slides from different methods to examine sputum induced by hypertonic saline. Methods: 16 normal volunteers, 22 mild asthmatics and 18 moderate asthmatics were submitted to hypertonic saline induced sputum protocol. Sputum samples were smeared before treatment with dithiothreitol 0.1% (DTT) (A technique), another portion was smeared after treatment with DTT (B technique) and finally cytospin preparation was performed (C technique). All the slides were air-dried and stained using Leishman stain. A total of 400 of nonsquamous cells were counted. We measured: total amounts of inflammatory cell (TIC), lymphocytes (L), eosinophils (E), neutrophils (N), epithelial cilia cells, (CIL) and globet cells (GC). Analysis of variance on ranks and logistic regression were used to compare the results. Results: all methods differentiated controls from asthmatics, method B differentiated controls from mild asthma and mild from moderate asthma (p < 0.05). Method C had the higher cost. Conclusion: DTT smear technique can be applied to study sputum to differentiate asthmatic from controls and its low costs allow it to be employed widespread.

RETINOIC ACID RECEPTORS AND P53 EXPRESSION IN LUNG ADENOCARCINOMAS.

Yamaguchi N, Xiashum X, Lotan R, Ming P, Moya T, Jatene FB, Milanese JR, Donatangelo S, Bevilacqua RG, Leite K, Demarchi L, Beyruth R, Michelini C, Carbajal J, Bernardo WM, Araujo PHXN, Vargas FS. University of São Paulo, Hospital Sírio Libanês, São Paulo. Collaboration of the Albert Einstein Hospital-São Paulo and MD Anderson Cancer Center-USA.

Retinoic acids and related molecules are differentiation and apoptosis agents in several lung cancer cell lines. The molecular target in the nucleus is the product of dimerization of two subclasses of the retinoic acid receptors, the RXRs and RARs, that belong to the thyroid hormone and vitamin D receptors superfamily. Normal lungs usually express both receptors, RXR alfa and RAR beta. It has been demonstrated in cell cultures that loss of RAR beta is implicated in low response to differentiating agents, such as retinoids. We analyzed 45 lung adenocarcinoma paraffin embedded samples of patients undergoing sur-

gical procedures. All them expressed RXR alfa by in situ hybridization. 23 patients (51%) showed loss of expression of RAR beta. There is no convincing data about the p53 cell cycle checkpoint and differentiation process with retinoids. Normal p53 usually produce proteins with short half-lives, therefore they are usually not stained by immunocytochemistry. In our samples, 32 patients (71%) had positive staining for p53 protein, as shown in the table:

	RAR beta			p = 0.672
	Neg	Pos	Total	
P53 neg	6	7	13	
P53 pos	17	15	32	
Total	23	22	45	

No correlation was found between p53 overexpression and the changes in RAR beta expression (p = 0.672). These findings will not exclude a specific interplay between both cell regulation processes. The specific role of these molecular parameters should be studied in patients receiving either retinoids or other differentiating agents in further clinical studies.

TWENTY THREE YEARS OF HAND SEARCH ON A BRAZILIAN JOURNAL OF RESPIRATORY DISEASES.

Mazzini RC, Castro AA, Cendon S, Atallah AN, Jardim JRB. Federal University of São Paulo, Brazil.

Context: it is of primary importance that no relevant study is left out on systematic reviews of therapeutic procedures. There is an important resource of information that sometimes is left out, the LILACS database (Latin American and Caribbean Literature in Health Science). If the authors of systematic reviews ignore this data, their meta-analysis can be jeopardized. Objective: compare the sensitiveness of the traditional electronic search method with recommended by the Cochrane Collaboration using the hand search as gold standard, to search for randomized controlled trials of the *Jornal de Pneumologia* on LILACS database. Design: evaluation study with two independent observers. Setting: randomized controlled clinical trials and controlled clinical trials, published on the *Jornal de Pneumologia* (ISSN 0102-3586), which is a bimonthly publication of the Brazilian Society of Pneumology. Procedures: both types of electronic search (1982-1998) were done by two independent researchers, on the LILACS database. The hand search (1975-1998) was done by reading from the front until the back page of each issue. All registers found that fall under the US National Library definition of randomized controlled trials (RCT) and controlled clinical trails (CCT) were included. Variables: sensitiveness of the traditional electronic search compared with the one recommended by the Cochrane Collaboration, using the hand search as gold standard. Results: 23 years of publication and 103 issues were searched, 6 RCTs and 7 CCTs were selected from 1982 until 1998. On the recommended electronic search 160 studies were identified, 6 classified and included as RCTs, 3 classified and included as CCTs and 151 were excluded. The Kappa coefficient of the electronic search was 0.79. When the electronic search was done throughout the field "publication type", no RCTs or CCTs were found. The sensitiveness of the Cochrane Collaboration strategy is 100% for RCTs and 43% (6% to 80%) for CCTs. Conclusions: the sensitiveness of the optimized electronic search for RCTs found on the *Jornal de Pneumologia* was similar to the hand search. The sensitiveness of the traditional electronic search was zero compared to the hand search. This is the first evidence about the best way to search along this important source of information (LILACS), avoiding losses of relevant studies. This study shows that with the appropriate method of research on the LILACS database, the hand search can be avoided.