

PULMÃO RJ

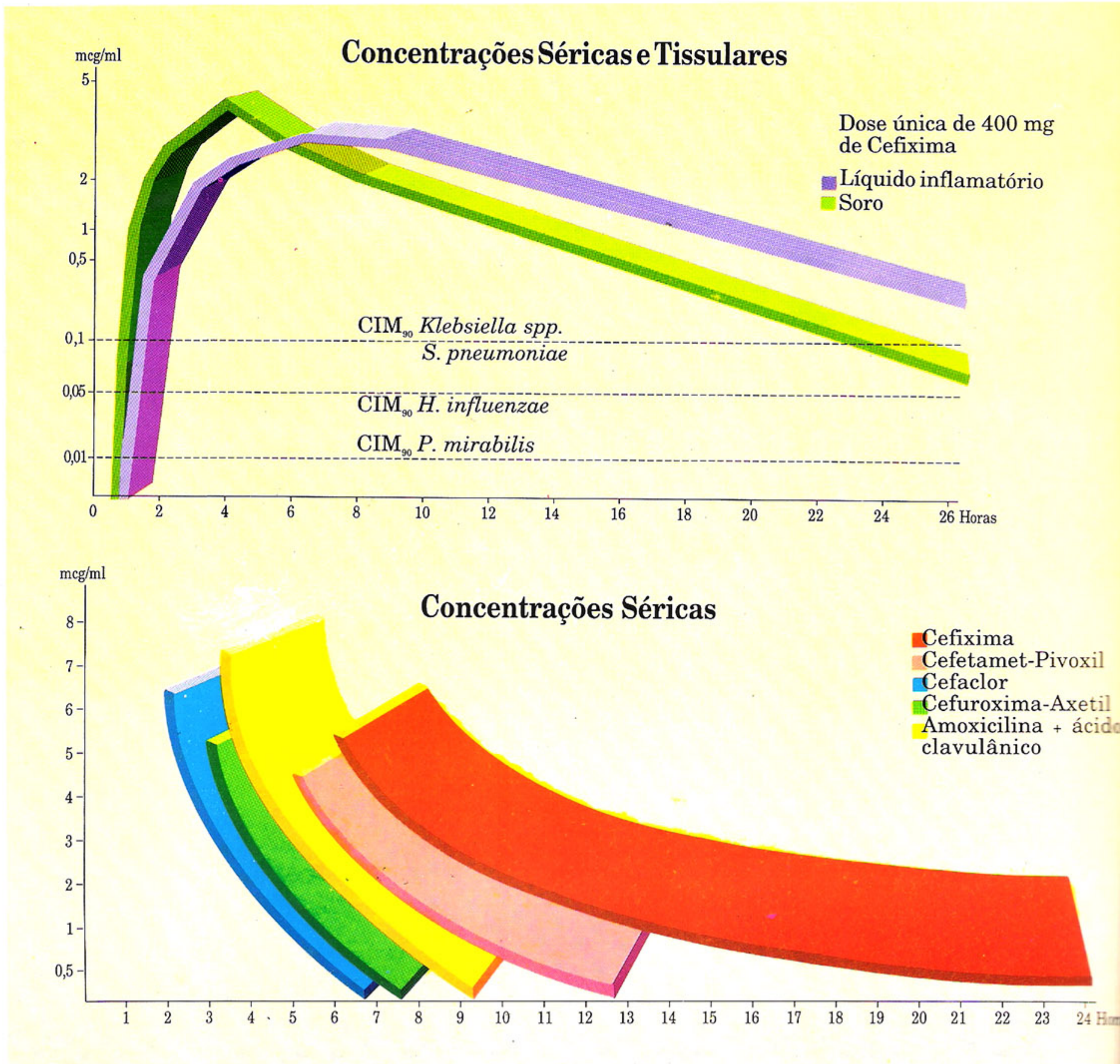
Orgão Oficial da Sociedade de Pneumologia e Tisiologia
do Estado do Rio de Janeiro

- **Tromboembolismo Pulmonar.**
- **O Valor da Adenosina Desaminase
no Diagnóstico Diferencial dos Derrames Pleurais.**
- **Methotrexate na Asma Grave.**
- **Tuberculose e AIDS - *Uma Associação Perigosa.***
- **Última Página :
*Síndrome Intermediária.***

CHEGOU

PLEGE

A primeira Cef de terceira geração



Plenax[®]

C E F I X I M A

APROVADO
FDA
Food and Drug
Administration

cefalosporina Oral em Dose Única Diária

APROVADO
FDA
Food and Drug
Administration

Plenax (Cefixima) é um antibiótico beta-lactâmico, bactericida, que atua através da inibição da síntese da parede celular bacteriana.¹ **Aprovado pelo FDA**, Plenax (Cefixima) representa um real avanço na terapia antimicrobiana, por seu espectro de ação e por sua comodidade posológica - **Dose Única Diária**.

Plenax distingue-se por sua meia-vida prolongada,² o que permite uma **única**

administração oral diária. É ativo contra *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.* e *Proteus mirabilis*.³ Plenax (Cefixima) possui elevada resistência intrínseca contra a hidrólise provocada por muitas beta-lactamases. Plenax (Cefixima) apresenta reduzida atividade contra *Staphylococcus aureus* e é inativa contra *Pseudomonas aeruginosa*.



Sob Licença de
Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.
Osaka - Japão

MERCK

MERCK S.A. Indústrias Químicas
Estrada dos Bandeirantes, 10999
CEP: 22270-571 - Rio de Janeiro - RJ

Plenax. 24 Horas de Ação



Consagrado mundialmente e aprovado pelo FDA, Plenax chega ao Brasil com o aval de importantes especialistas do país.



Experiência Mundial e Comprovação Nacional

■ FDA aprovou a administração oral de PLENAX em dose única diária

Estudos de farmacocinética realizados nos E.U.A. comprovaram a manutenção de níveis séricos superiores à concentração inibitória mínima de importantes agentes patogênicos, como *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis*.

Ensaio clínico atestaram a eficácia terapêutica de PLENAX (Cefixima), em dose única diária, no tratamento de otite média, pneumonia e amigdalite.

■ 24 horas de ação em dose única diária

A meia-vida mais longa do que a de outros beta-lactâmicos orais, garante a PLENAX (Cefixima) níveis séricos e tissulares por 24 horas. Esta característica confere a PLENAX um grande diferencial em relação aos demais beta-lactâmicos orais, que necessitam ser administrados a cada 6, 8 ou 12 horas.

EFICÁCIA CLÍNICA E TOLERABILIDADE DE PLENAX (CEFIXIMA) EM PACIENTES PEDIÁTRICOS COM PNEUMONIA BACTERIANA

— Calil Farhat e col. - Em redação (Escola Paulista de Medicina)

BRASIL

Trinta pacientes pediátricos com diagnóstico clínico, laboratorial e radiológico de pneumonia foram medicados com Plenax (Cefixima) em dose única diária de 8 mg/kg por um período de 10 dias. Dezenove apresentavam quadro de broncopneumonia e 11 de pneumonia. O diagnóstico etiológico, por pesquisa de antígeno polissacarídico em urina (testes de látex-aglutinação e DOT-ELISA), revelou *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*. Vinte e nove pacientes ficaram curados. A tolerabilidade foi muito boa. Não foram observados efeitos colaterais ou alterações de parâmetros laboratoriais (provas de função hepática e renal).

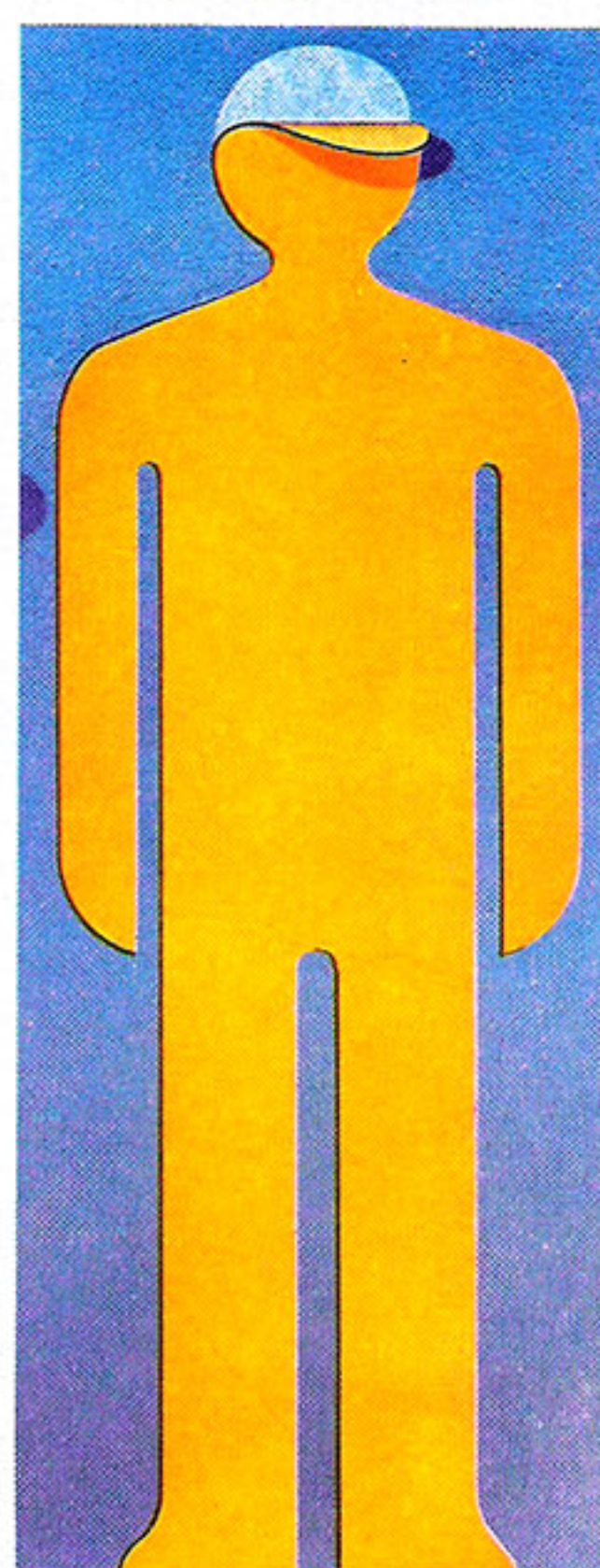
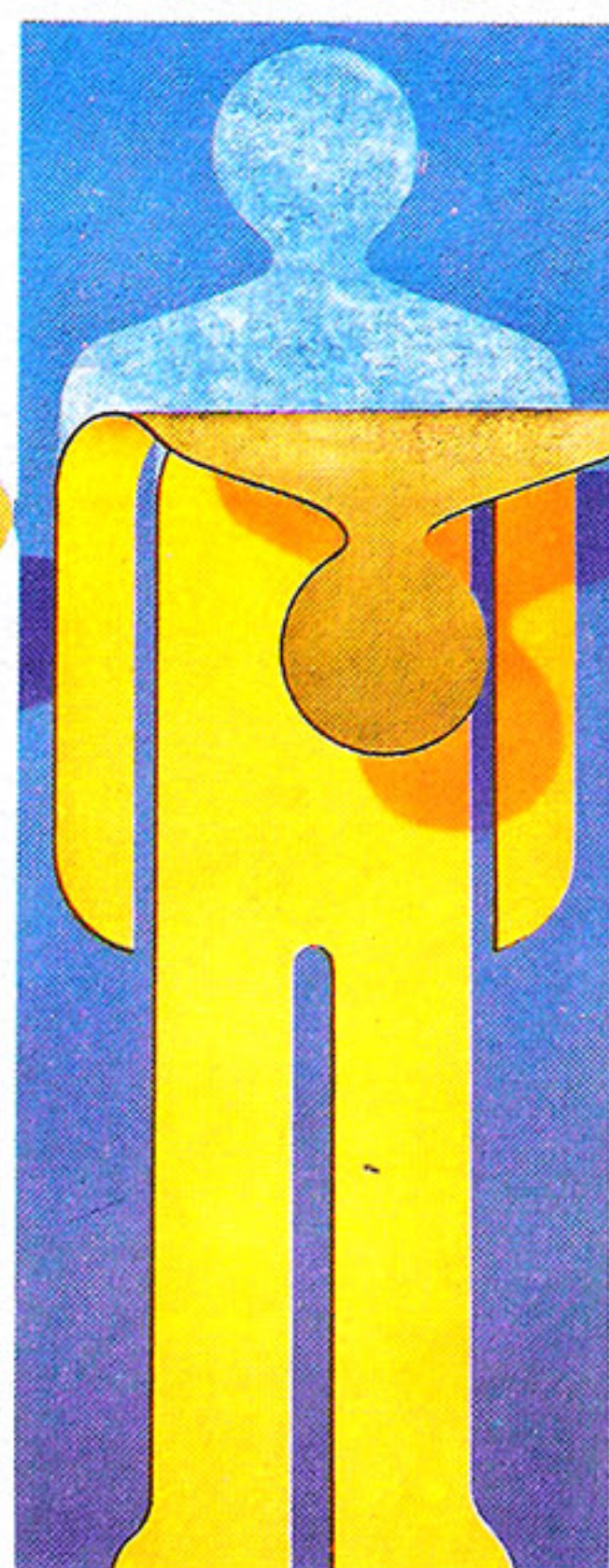
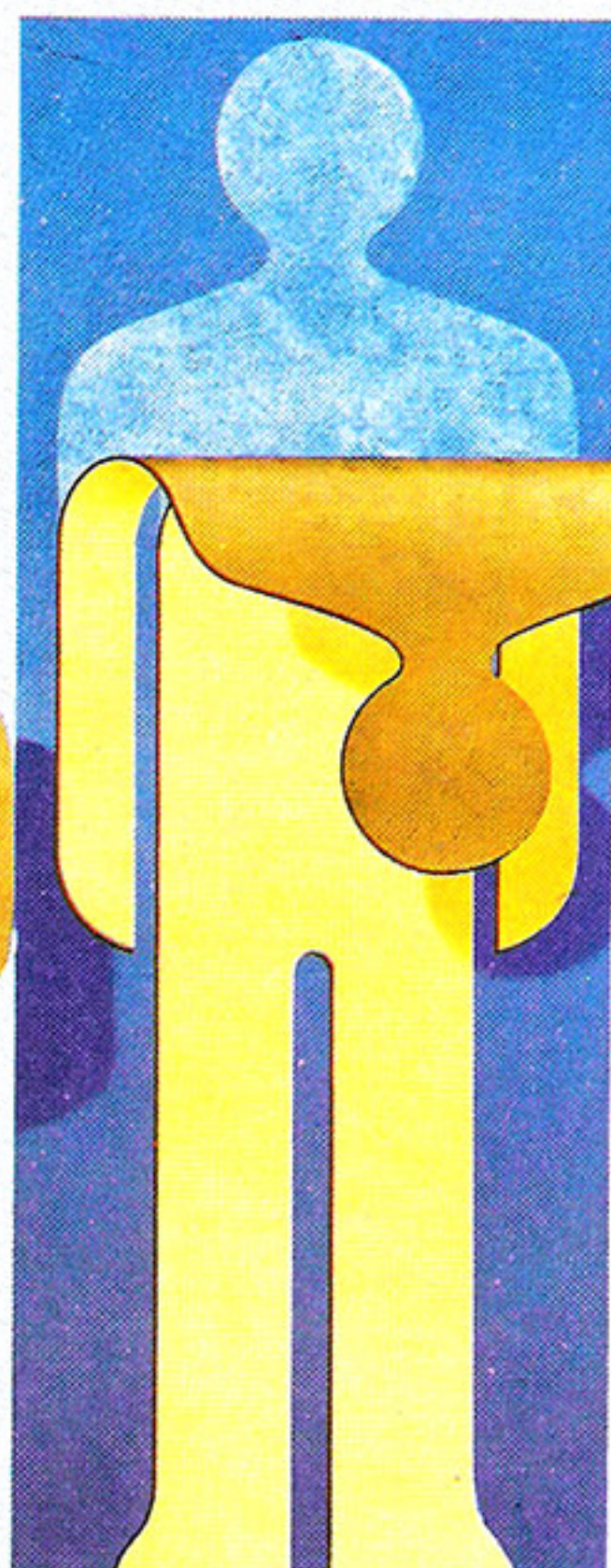
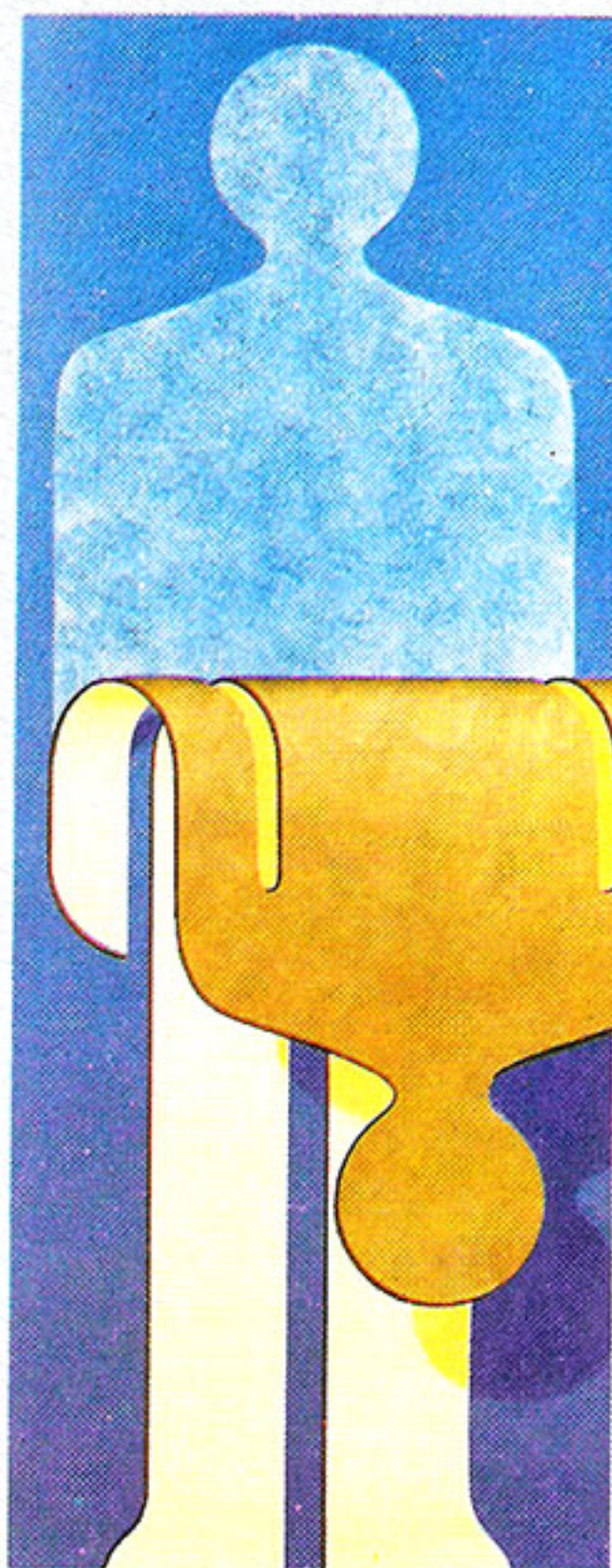
o em Dose Única Diária

58%

75%

76%

95%



4

VEZES AO DIA
(a cada 6h)

3

VEZES AO DIA
(a cada 8h)

2

VEZES AO DIA
(a cada 12h)

1

ÚNICA TOMADA DIÁRIA
(a cada 24h)

Altos Índices de Adesão ao Tratamento em Dose Única Diária

■ Maior adesão ao tratamento

PLENAX (Cefixima) garante maior adesão ao tratamento, pois sua posologia de uma única administração ao dia, facilita o cumprimento da terapêutica. A administração de PLENAX (Cefixima), em dose única diária, não interfere na rotina dos pacientes, tanto quanto ocorre com as demais cefalosporinas, amoxicilinas, ampicilinas e penicilinas orais.

PLENAX[®] CEFIXIMA

Oral com Dose Única Diária



Posologia

Adultos:
1 cápsula
de 400 mg/dia

Pediátrico:
Suspensão
8 mg/kg/dia

MERCK

MERCK S.A. Indústrias Químicas
Estrada dos Bandeirantes, 1.099
CEP 22710-571 - Rio de Janeiro - RJ

TELE
PLENAX
(9021) 342-6588



Sob Licença de
Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.
Osaka - Japão

A S M A :

N



**ÃO SE TEM UMA
IDÉIA PRECISA DE
SUA ORIGEM.
MAS, PELO MENOS,
TEMOS DUAS
MANEIRAS DE
TRATÁ-LA.**

Farmalab

chiesi

ASMEN



- ✓ Previne a inflamação e a hiperreatividade brônquica.
- ✓ Aumenta o limiar da reação alérgica.
- ✓ Possibilita a associação com a Beclometasona por via tópica.
- ✓ Isento de efeitos colaterais sobre o SNC e cardio-vascular.
- ✓ Comodidade posológica: apenas duas doses diárias.
- ✓ Primeira escolha em tratamento pediátrico.
- ✓ Não apresenta toxicidade inerente à substância ativa.

Dipropionato de Beclometasona - 250 mcg



CLENIL

- ✓ Único produto com apresentação de 250 mcg de Beclometasona por erogação.
- ✓ Maior comodidade posológica: apenas duas administrações ao dia.
- ✓ Menor custo/tratamento em relação aos similares de baixa dosagem.
- ✓ Ação antiinflamatória e antialérgica tópica amplamente reconhecida a nível mundial.
- ✓ Inibição progressiva do broncoespasmo.
- ✓ Redução do edema e da hipersecreção (início de ação entre 3 a 7 dias).
- ✓ Virtual ausência de efeitos colaterais sistêmicos.

FORTE

Cipro[®]

Ciprofloxacina

Tratamento das infecções das vias respiratórias.

LEVES



Cipro 250 mg
1 comprimido a cada 12 horas



Cipro 500 mg
1 comprimido a cada 12 horas



Terapia sequencial:
Cipro 200 mg
1 frasco a cada 12 horas
ou
Cipro 500 mg
1 comprimido a cada 12 horas

SEVERAS



Composição: Cipro 250 e 500 mg = 1 comprimido revestido contém 291,5 e 583 mg de cloridrato de ciprofloxacina (H₂O), equivalente a 250 e 500 mg de ciprofloxacina. Cipro solução para infusão: 100 ml de solução contém 200 mg de ciprofloxacina.

Indicações: Infecções do trato respiratório, ouvido médio, sinusite, otítmicas, rins e trato urinário, órgãos genitais (incluindo gonorréia), abdômen (por ex.: infecções bacterianas do trato gastrointestinal, trato biliar, peritonite) pele e tecidos moles, ossos e articulações; além de septicemia, infecções em pacientes com imunodeficiência, descontaminação seletiva.

Contra-Indicações: não deve ser administrado a pessoas com hipersensibilidade a ciprofloxacina ou a derivados quinolônicos. Não há dados disponíveis sobre seu uso no período de gestação e lactação.

Cipro não deve ser utilizado em crianças e adolescentes em fase de crescimento.

Precauções: Cipro deve ser utilizado com cautela em pacientes com idade avançada, epilépticos e em pacientes com lesões prévias do sistema nervoso central.

Reações adversas: reações do trato gastrointestinal, do sistema nervoso central, de hipersensibilidade, musculoesqueléticas, alterações dos elementos do sangue e dos parâmetros laboratoriais. Muito raramente: colite pseudo-membranosa, convulsões, reações psicóticas e outras, reações alérgicas incluindo choque, Síndrome de Stevens-Johnson, nefrite intersticial, alterações hepáticas inclusive necrose hepatocelular, fotossensibilidade, alterações da função renal inclusive insuficiência renal transitória e diminuição transitória da acuidade auditiva. A capacidade para dirigir ou operar máquinas pode ser comprometida. Local: flebite.

Interação medicamentosa - Oral: a administração concomitante de anti-ácidos reduz a absorção de Cipro. Portanto, Cipro deve ser administrado 1 a 2 horas antes do antiácido ou pelo menos 4 horas depois.

Oral/IV: a administração simultânea de Cipro e teofilina pode aumentar a concentração sérica de teofilina. Aumento transitório da creatinina sérica foi observada na administração associada a ciclosporina.

Cipro associado a alguns anti-inflamatórios não esteróides pode causar convulsões.

Posologia: dependendo da indicação e seriedade da infecção 250 e 500 mg duas vezes ao dia. No caso de clearance de creatinina inferior a 20 ml/min, deve-se administrar metade da dose diária recomendada em uma única tomada ou reparti-la em duas tomadas. Os casos de gonorréia aguda podem ser tratados com dose única de 250 mg.

Apresentações: na forma de comprimidos nas dosagens de 250 e 500 mg de ciprofloxacina em caixas com frascos de 6 e 14 comprimidos e em solução para infusão - na dosagem de 0,2% de ciprofloxacina, em frascos com 100 ml.

Para maiores informações, consulte a bula ou a Bayer do Brasil S.A. - Produtos Farmacêuticos - Rua Domingos Jorge, 1000 - São Paulo - SP

Produtos Farmacêuticos

Bayer



PULMÃO RJ

Pulmão-RJ

Órgão Oficial da Sociedade de
Pneumologia e Tisiologia do
Estado do Rio de Janeiro

Editor

Alexandre Pinto Cardoso

Editores adjuntos

José Roberto Lapa e Silva
Hisbello da Silva Campos

Conselho Editorial

Alexandre Pinto Cardoso - Paulo César de Oliveira
Ricardo Marques Dias - Mauro Muza Zamboni
Cyro Teixeira da Silva Junior - Leila Ferreira Costa
Judson Vieira de Melo - Decio Horta Junior

Jornalista Responsável

Sonia Maria P. Ferreira - MT 617.624

Conselho Redacional

Newton Manhães Bethem - Antonio Monteiro da Silva
Chibante - Antonio Ribeiro Neto - Angela Ferreira - Anete
Nolasco de Amorim - Alcibiades Rangel - Arnaldo José de
Noronha Filho - Bodo Wanke - Carlos Alberto Guimarães -
Denis Muniz Ferraz - Eduardo Pamplona Bethlem - Emmanuel
de Andrade - Germano Gerhardt - Gilvan Renato Muzy de
Souza - Guilherme Alberto Milward - Guilherme de Campos
Martins - Hélio de Siqueira - João Carlos Correa - João de
Lucena Gonçalves - José Carlos Cachapuz - José Roberto
Zimmerman - Luiz Felipe Judice - Maria Aparecida de Souza
Paiva - Miguel Ayub Hijay - Nicolau Pedro Monteiro - Nélío
Artides - Pedro Fagundes - Ruy Alberto Kux - Rui Haddad -
Sérgio Luiz Magarão - Silvana Helena Romano - Terezinha
Martire Miceli - Henrique Mem Eisenberg

Chefia de Redação

Sonia Maria P. Ferreira

Secretária de Redação

Maria Luiza Varella

Matéria p/ publicação

R. Delmiro Gouveia, nº 71
Jacarepaguá - Rio de Janeiro - CEP 21770-150

Assinaturas e Administração

Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Estado do Rio de
Janeiro
Av. Mem de Sá, 197 - Centro - CEP 20280-000
Rio de Janeiro

Diretoria da SOPTERJ

**Sociedade de Pneumologia e Tisiologia
do Estado do Rio de Janeiro**

Presidente

Paulo César de Oliveira

Vice-Presidente

Margareth Pretti Dalcolmo

**Vice-Presidente da Capital
e Baixada Fluminense**

Mauro Muza Zamboni

**Vice-Presidente de Niterói,
São Gonçalo e R. dos Lagos:**

Cyro Teixeira da Silva Junior

**Vice-Presidente da Região
Serrana:**

Leila Ferreira da Costa

**Vice-Presidente da
Região Norte:**

Judson Vieira de Melo

**Vice-Presidente da
Região Sul:**

Decio Horta Junior

Secretário Geral:

Arnaldo José Noronha Filho

Segundo Secretário:

José Manoel Jansen

Tesoureiro:

Carlos Perreira Nunes

**Secretário para Assuntos
Científicos:**

Ricardo Marques Dias

Secretário de Divulgação:

Alexandre Pinto Cardoso

**Presidente do Conselho
Deliberativo:**

Luiz Felipe Judice

Membros do Conselho Fiscal:

Luiz Paulo Verbicário

Luiz Carlos Sell

Thiers Marques M. Filho

A Revista Pulmão-RJ é uma publicação trimestral Oficial da Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Estado do Rio de Janeiro (SOPTERJ) direcionada a seus associados, Pneumologistas, Cirurgiões de Tórax, intensivistas e a clínicos com interesse na Especialidade, bem como os anunciantes, Hospitais e entidades afins, através do cadastro da SOPTERJ
Tiragem: 5.000 exemplares

Departamentos e Comissões Científicas Permanentes

Departamento de Cirurgia Torácica
Coordenador : **Carlos Alberto Guimarães**

Departamento de Pneumologia Infantil
Coordenador : **Terezinha Miceli**

Departamento de Endoscopia Respiratória
Coordenador : **Silvana Elena Romana**

Comissões Científicas Permanentes

1 - Doenças Ocupacionais e Poluição Ambiental
Secr.Executivo : **Hermano Albuquerque de Castro**

2 - Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
Secretário-Executivo: **Roberto Bravo de Souza**

3 - Asma Brônquica
Secretário-Executivo: **João Carlos Correia**

4 - Tuberculose
Secretário-Executivo: **Gilvan Renato M. de Souza**

5 - Câncer de Pulmão
Secretário-Executivo: **Walter Roriz Carvalho**

6 - Micoses Pulmonares
Secretário-Executivo: **Miguel Abdon Aide**

7 - Fisiopatologia Pulmonar
Secretário-Executivo: **Pierre de Almeida T. Filho**

8 - Insuficiência Respiratória Aguda e Ventilação Mecânica
Secretário-Executivo: **Cid Marcos David**

9 - Área Básica em Aparelho Respiratório
Secretário-Executivo: **Heitor Caramuru de Paiva**

10 - Pneumopatias Intersticiais
Secretário Executivo: **José Luis Cordeiro Tavares**

Índice

Editorial - Pág. 3

Alexandre Pinto Cardoso

A Palavra do Presidente. - Pág. 4

Paulo Cesar de Oliveira

Tromboembolismo Pulmonar. - Pág. 5

Carlos Alberto de Barros Franco, Eleonora Bessa Wilecke, Helcio Conde Júnior, José Waldir de V. Leopércio Júnior, Lia de Moraes Teixeira, Marise Nunes Pitta e Patrícia Freire Peres.

O Valor da Adenosina Desaminase no-Diagnóstico Diferencial dos Derrames Pleurais. - Pág. 17

Denise Duprat Neves, Ricardo Marques Dias.

Methotrexate na Asma Grave. - Pág. 25

Munir Assaf

Tuberculose e AIDS

- Uma Associação Perigosa. - Pág. 28

Hisbello da Silva Campos

Última Página. - Pág. 36

Síndrome Intermediária

Affonso Berardinelli Tarantino

As matérias assinadas e publicadas na Revista **Pulmão-RJ**, são de exclusiva responsabilidade de seus respectivos autores, não refletindo, necessariamente a opinião dos editores.

EDITÓRIAL

Aqui estamos com mais um número da **Pulmão-RJ**, trazendo temas atuais e interessantes. Este se inicia com um artigo de revisão sobre tromboembolismo pulmonar, tema sempre atual e de abordagem controversa que certamente está a merecer um "consenso" ou pelo menos um esforço de entre os vários especialistas que mais se dedicam ao tema. A tuberculose recebe merecido destaque que principia com as palavras do Presidente para em seguida ser analisada pela ótica da contribuição da Adenosina Desaminase no diagnóstico do derrame pleural tuberculoso, técnica que vem crescendo de importância e que começa a ficar disponível no mercado, graças a sua especificidade e sensibilidade, bem como valores preditivos positivos e negativos; a tuberculose volta a ser revisitada pelas suas repercus-

sões com a co-infecção pelo H.I.V.. A asma brônquica grave corticoide dependente é discutida, mais uma vez, com a consideração do uso do Methotrexate como alternativa. Na nossa **Última Página**, associamos o relato de caso com uma proposta conceitual de estadiamento do DPOC sob uma denominação nova.

Solicitamos aos nossos colaboradores a atenção quanto ao número de cópias dos seus originais que a partir do próximo número estarão sendo encaminhados simultaneamente para 2 revisores. O não cumprimento deste item implicará em devolução imediata dos mesmos.

Boa leitura

Alexandre Pinto Cardoso
Editor

A Palavra do Presidente.

A história da tuberculose em nosso meio é marcada por fases e fatos curiosos, louváveis e deprimentes. Cada um a seu tempo.

No passado, fase pré-antibióticos, “a peste branca” com voracidade dizimava, mutilava e invalidava pessoas. Por desconhecimento e muito de “folclore”, valorizava-se coisas que pouco valor tinham, na história natural da doença. A credence da transmissão por utensílios fazia com que se separassem talheres e copos, camisas e fronhas dos doentes. A utopia do tratamento com boa alimentação e bom clima criou o período dos sanatórios serranos, com casos e mazelas que, quem os vivenciou, há de se recordar.

Depois veio a fase do tratamento encurtado, do controle ambulatorial, da auto-medicação. Com drogas potentes veio a euforia do êxito terapêutico. Morte aos bacilos, vidas sendo salvas, mudando o perfil epidemiológico da patologia.

De súbito entra em cena “a maldita”. A imunodeficiência adquirida rouba a tranquilidade dos médicos, reaviva o ímpeto do bacilo, muda os números das estatísticas, recolocando na ribalta pneumológica uma personagem mórbida, por vezes letal. E vem, infeliz coincidência, numa época em que “as atenções oficiais” estão – dolosamente ou não, pouco importa – voltadas para outros lados. Chega e encontra tempo e espaço nunca dantes tão propícios para seu desenvolvimento. É, novamente, se modificam os indicadores epidemiológicos.

O Rio de Janeiro, outrora cidade maravilhosa até no domínio das ações de controle da doença e na geração de conhecimento científico acerca de como resolver o problema, se vê pilhado sem defesas, abandonado a sua própria sorte e é vitimado por uma “co-infecção pan-endêmica” de proporções alarmantes (será que estou exagerando?).

Agora, pasmem, não se acabaram os problemas. Estamos nós tornando recordistas nacionais de abandono de tratamento. Aflige-nos a perspectiva de gerarmos uma legião de crônicos multi-droga-resistentes.

É demais para nosso Rio de Janeiro, já tão fragilizado. É mais um duro golpe na possibilidade de melhorar o estado de sanidade do nosso povo, de resgatar, um pouco que seja, a cidadania plena de nossa gente.

Mas, como Deus é brasileiro – e, dizem, nasceu no Rio – quem sabe Ele não ilumina o fim do túnel ou a cabeça de nossas autoridades constituídas, fazendo com que o problema da tuberculose em nosso Estado seja encarado com mais seriedade e determinação.

A nós, médicos, está reservado um papel que julgo de maior importância. Cabe-nos prosseguir na luta, tratando nossos enfermos, denunciando irregularidades, tentando corrigir os rumos desta nau de insensatos, tentando colocar nos trilhos este bonde chamado “destino”.

Façamos a nossa parte. E que Deus nos ajude.

Paulo Cesar de Oliveira.

Carlos Alberto de Barros Franco ¹, Eleonora Bessa Wilecke ², Helcio Conde Júnior ², José Waldir de V. Leopércio Júnior ², Lia de Moraes Texeira ², Marise Nunes Pitta ², Patrícia Freire Peres ²

1 - Professor Adjunto do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFRJ.

2 - Residentes do Serviço de Pneumologia do HUCFF-UFRJ do ano de 1990.

Trabalho realizado no Serviço de Pneumologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da UFRJ. Colaboração da Comissão de Investigação Científica.

Pulmão-RJ. Vol. 4-nº2; 05 a 16, 1994

Sumário:

Os autores fazem ampla revisão sobre tromboembolismo pulmonar. Chamam atenção da sua alta prevalência, relatam os principais aspectos fisiopatológicos, seu quadro clínico, os mais modernos métodos utilizados no seu diagnóstico e prevenção, além dos procedimentos terapêuticos incluindo as novas drogas fibrinolíticas.

Terminam chamando atenção para o paradoxo existente em muitos centros onde essa doença vem sendo erradamente super diagnosticada e super tratada com consequências graves.

Summary:

The authors have reviewed on pulmonary thromboembolism. They call attention to the high prevalence of that disease, describe the principal aspects related to pathophysiology, signs and symptoms, the usual and new methods of treatment with special emphasis for the use of fibrinolytics. They finish by calling attention to the danger of under and over diagnosis and treatment.

Palavras-chave: Tromboembolismo. Arteriografia pulmonar. Pesquisa de trombose venosa profunda. Heparina. Estreptoquinase RTP - A.

I. Introdução

A única generalização sobre Tromboembolismo Pulmonar é que a maior parte dos aspectos relacionados a esta entidade são controversos.

Mesmo na atualidade, apesar da farta literatura disponível, persistem inúmeras dúvidas sobre o assunto. Não é raro

depararmos com abordagens, conceitos e condutas conflitantes.

O aspecto mais polêmico se encontra na decisão frente a uma suspeita de tromboembolismo pulmonar; tratar ou não? o tempo disponível para esta decisão é curto, e os riscos elevados, quer no tratamento mal indicado, quer na sua omissão.

Por último, devemos salientar a importância desta patologia do ponto de vista epidemiológico, já que possui elevada prevalência e letalidade.

II - Prevalência e Fatores de Risco: ^{1,2}

Existe atualmente nos EUA uma estimativa de aproximadamente 630.000 casos anuais. Deste contingente, 11% (67.000 pacientes) falecem na primeira hora. Os 563.000 restantes (89%) sobrevivem - por período superior a 1 hora. Deste grupo, o diagnóstico não é realizado em 71% (400.000 pacientes) e a taxa de letalidade é de 30%. Entretanto, naqueles com diagnóstico confirmado e tratamento adequado - 29% (163.000 pacientes) - a letalidade decresce significativamente. (Tabela 1)

Os fatores de risco relacionados ao tromboembolismo pulmonar estão estritamente relacionados à trombose venosa profunda. Portanto, quanto maior for o risco de trombose venosa profunda, maior será a chance de ocorrer o tromboembolismo pulmonar.

Os fatores implicados na etiopatogenia da trombose venosa profunda são: estase venosa, alterações da íntima vascular e distúrbios da coagulação. Uma ou mais destas anormalidades poderão estar presentes nas seguintes condições:

a) *Cardiopatias* - É o fator de risco mais frequente relacionado à embolia pulmonar em hospitais gerais. A maior parte dos êmbolos parecem originar-se de trombos localizados em veias profundas dos membros inferiores; resultante de estase venosa.

Em cardiopatas e não cardiopatas acima de 30 anos, submetidos a necropsia, o tromboembolismo pulmonar foi 3,5 ve-

zes maior no primeiro grupo. Os cardiopatas com maior risco são os portadores de ICC e fibrilação atrial. Os de menor risco são: miocardiopatia hipertensiva e a em menores de 10 anos de idade; a cardiopatia congênita.

Em 30 a 40% dos pacientes com IAM e sem anticoagulação foi detectado a presença de trombose venosa profunda. A maior parte dos trombos ocorria nas primeiras 72 horas de infarto. A implicação prática destes achados é que o risco de tromboembolismo em pacientes cardiopatas está relacionado a severidade da doença cardíaca, alterações no ritmo cardíaco e presença de trombose mural cardíaca.

b) *Doenças Venosas ou História Prévia de Trombose Venosa* - A presença de história de trombose venosa profunda é talvez o mais importante fator preditivo de recorrência do episódio de trombose.

c) *Neoplasias* - É o segundo fator de risco, embora seu mecanismo fisiopatológico não esteja totalmente definido. As neoplasias de maior prevalência são: pâncreas (35%), pulmão (20%), trato genito-urinário (19%), colon (19%), estômago (16%) e mama (15%). São considerados sem risco aumentado: Linfoma, Leucemia, Carcinoma de cabeça e pescoço e tumores cerebrais.

d) *Cirurgias* - Consideradas fator de risco caso estejam associadas a outras condições; tais como história prévia de trombose profunda ou tromboembolismo pulmonar no passado (este último é o fator de risco mais importante associado a cirurgia). Além destes, a idade, cardiopatia, obesidade, DPOC, quando associados a cirurgia aumentam o risco de embolia pulmonar.

Pacientes fumantes, em uso de contraceptivo oral 30 dias antes da cirurgia, possuem risco aumentado de 4 a 6 vezes de desenvolver embolia pulmonar.

e) Imobilização - Independente da causa, imobilização no leito ou inatividade dos músculos das pernas por períodos longos propiciam a estase venosa facilitando o desenvolvimento de trombose profunda. Ex.: AVE, Síndrome de Guillain Barré, Tétano, paralisias agudas e mesmo em pacientes previamente saudáveis com história de viagem prolongada em aviões e automóveis.

f) Gravidez e Puerpério - Aumenta em 5,5% o risco de trombose venosa profunda. Entretanto os episódios embólicos são raramente fatais. O período crítico é o puerperal, principalmente se é associado a história prévia de trombose venosa profunda (1/3 dos casos) e complicações obstétricas (1/4 dos casos).

g) Contraceptivos Orais Contendo Estrogênios - Aumenta o risco de trombose venosa profunda em 4 a 7 vezes durante o seu uso e nos 3 primeiros meses após sua suspensão. O risco é dose dependente e mais elevado quando se emprega o dietilbestrol.

h) Obesidade - Geralmente associada a outros fatores de risco. Em pacientes com peso corporal superior a 20% do teórico, foram encontrados êmbolos pulmonares em 21,9% das autopsias, em contraste com o grupo restante, sem obesidade, com apenas 14,4%.

i) Sexo e Idade - A prevalência aumenta de 20% ou mais em paciente acima de 60 anos. A idade isoladamente não é o fator causal. Excluindo os cardiopatas e portadores de neoplasias na faixa etária acima de 30 anos, a prevalência de tromboembolismo pulmonar atinge seu plateau aos 30 anos. A distribuição por sexo é semelhante em pacientes hospitalizados. Entretanto, na comunidade, a incidência de trombose venosa profunda foi até 10 vezes maior em mulheres entre 20 e 30 anos.

j) Trauma - Este fator tem particular destaque nas embolias pulmonares dos adultos jovens do sexo masculino, principalmente em traumas localizados em extremidades inferiores, pelvis e co-

luna. A prevalência é de aproximadamente 1%. A mortalidade por tromboembolismo pulmonar em fraturas de bacia oscila entre 38 a 50%. Um fator associado de especial importância é o repouso prolongado, determinando estase venosa.

l) Outros Fatores - História familiar com déficit de antitrombina III, grupo sanguíneo A, sepses por gram negativo (principalmente se cursar com CID), retocolite ulcerativa, Doença de Cushing, Síndrome de Behçet e doenças mieloproliferativas.

Quadro I

Principais Fatores de Risco para o Tromboembolismo Pulmonar

- A) Cardiopatas: ICC, arritmias atriais, trombose mural e etc
- B) História prévia de tromboembolismo pulmonar
- C) Neoplasia: adenocarcinoma pulmonar ou abdominal
- D) Cirurgias de grande porte
- E) Imobilização prolongada e paralisias
- F) Gestação e puerpério
- G) Estrogêneos exógenos
- H) Obesidade
- I) Idade avançada: usualmente associada a cardiopatia ou neoplasia
- J) Trauma: pelvis, quadris, e extremidades inferiores

III) Fisiopatologia^{3,4}

A consequência imediata de uma obstrução embólica na circulação pulmonar é a redução parcial ou total do suprimento sanguíneo distal a área acometida. Este fato desencadeia dois tipos de alterações:

a) Alterações Respiratórias

a.1) Aumento do espaço morto alveolar

O episódio de tromboembolismo pulmonar promove o surgimento de áreas ventiladas porém não perfundidas, ou seja, sem participação das trocas gasosas pulmonares. Por conseguinte haverá irregularidade da ventilação/perfusão.

a.2) Broncoconstricção

Causada entre outros fatores, pela queda da PACo₂ na região embolizada. Consequentemente ocorrerá diminuição

do espaço morto alveolar. Este fenômeno é considerado um mecanismo compensatório, já que a área acometida pelo êmbolo apresenta inicialmente um déficit perfusional (Q) e a seguir, uma redução da ventilação local através da broncoconstricção (V). Este fato tenderá a equalizar a relação V/Q.

a.3) Colapso Alveolar

Causado pela redução do surfactante, a qual só é expressiva após 24 horas do evento. A obstrução embólica provoca redução do fluxo local determinando uma queda na produção desta substância e da pressão parcial do Co₂ alveolar. Consequentemente formam-se as atelectasias. Posteriormente, com a recanalização do êmbolo, haverá retorno da perfusão na área, porém com alguns alvéolos ainda atelectasiados. Surge então o efeito shunt, isto é, o sangue venoso da circulação pulmonar não será exposto ao alveolar para sofrer oxigenação.

b) Alterações Hemodinâmicas As alterações hemodinâmicas decorrem de:

b.1) Redução da área de secção transversa do leito arterial pulmonar pela embolia. A resistência vascular pulmonar, a pressão arterial pulmonar e a sobrecarga de VD são diretamente proporcionais ao grau de obstrução vascular. É necessário ocorrer obstrução superior a 50% do leito arterial pulmonar para acarretar hipertensão pulmonar. Sabemos que o ventrículo direito suporta de maneira ineficaz sobrecargas pressóricas, principalmente se estas se instalam de forma aguda e severa. Neste casos observamos um quadro de cor pulmonale agudo.

b.2) Fatores humorais - reflexos

Ainda não estão totalmente estabelecidos os mecanismos responsáveis pela vasoconstricção reflexa que acompanha o tromboembolismo pulmonar. A serotonina e o tromboxano parecem estar envolvidos.

b.3) Status cardiopulmonar prévio.

Paciente com doença cardiopulmonar prévia suporta pior a redução do

leito vascular pulmonar.

O método utilizado para avaliação das alterações hemodinâmicas tem sido a angiografia pulmonar. No estudo de McIntyre e Sasahara (5) as alterações hemodinâmicas foram avaliadas dividindo-se os pacientes em 2 grupos. O grupo I era constituído por 20 pacientes sem doença cardiovascular prévia e o grupo II por 30 pacientes com doença cardiovascular prévia. Os achados hemodinâmicos foram:

Grupo I - Pacientes Sem Doença Cardiopulmonar Prévia:

1) **Hipoxemia** - alteração mais frequente. Única anormalidade observada em obstruções (25% no leito arterial pulmonar. Em 10% dos pacientes do grupo I o tromboembolismo pulmonar não estava associado a hipoxemia. Portanto o valor da PaO₂ associa-se grosseiramente a gravidade do episódio tromboembólico nos pacientes sem doenças cardiopulmonar.

2) **Hipertensão Pulmonar** - Foi a segunda alteração mais frequente. A maioria dos pacientes situados no grupo I apresentava obstrução $\geq 50\%$ no leito vascular. A pressão da artéria pulmonar variou de 30 a 40 mmHg nas hipertensões pulmonares consideradas severas.

3) **Elevação da Pressão de Enchimento do Ventrículo Direito** - Foi a terceira manifestação mais frequente. Esta elevação acarreta distúrbio na reserva ventricular, o qual é proporcional ao grau de hipertensão pulmonar.

A pressão atrial direita se elevou no grupo I quando a pressão arterial pulmonar atingiu valores superiores a 30 mmHg.

4) **Index Cardíaco** - Foi incomum a redução do index cardíaco no grupo I; exceto nos casos de hipertensão pulmonar severa. A maioria apresentou valores normais ou elevados.

Grupo 2 - Pacientes Com Doenças Cardiopulmonar Prévia

1) A obstrução vascular média no grupo II era menor do que a necessária para desenvolver hipertensão pulmonar no grupo I.

A obstrução angiográfica maciça foi insignificante: a obstrução média foi de 23% e a máxima inferior a 50% do leito vascular. Entretanto o grau de hipertensão pulmonar foi nitidamente superior em relação ao constatado no grupo I.

2) A pressão da artéria pulmonar foi em média 40 mmHg. Raramente foram observados pacientes pertencentes ao grupo II com pressão arterial pulmonar normal. Entretanto, este valor pressórico foi o mais elevado no grupo I.

3) O index cardíaco encontrava-se reduzido em todos os pacientes pertencentes ao grupo II, variando basicamente com o status hemodinâmico prévio ao episódio embólico.

Quadro II

Alterações Hemodinâmicas no Tromboembolismo Pulmonar

Grupo I (Sem Doença Cardiopulmonar Prévia)

- Hipoxemia pode ser a única alteração
- Elevação da pressão arterial pulmonar \implies Obstruções Vasculares $> 25\%$.
- Pressão Arterial Pulmonar ≥ 30 mmHg e Elevação da Pressão Atrial Direita = Obstruções Vasculares $> 30\%$

Grupo II (Com Doença Cardiopulmonar Prévia)

- Hipoxemia é consequente ao tromboembolismo associado a doença cardiopulmonar subjacente. Portanto, a hipoxemia não pode ser utilizada como indicadora da extensão do episódio embólico.
- Elevação da pressão arterial pulmonar \implies obstruções vasculares $< 25\%$
- Index cardíaco reduzido em todos os pacientes.

IV) Clínica^{3,4,5}

A suspeição clínica é de fundamental importância no diagnóstico do tromboembolismo pulmonar. Os sinais e sintomas frequentemente são inespecíficos

e sua severidade está condicionada a extensão da obstrução e/ou status cardiopulmonar prévio.

a) - Sintomas

a) **dispnéia** - é o mais frequente. Quase todos os pacientes apresentam dispnéia e muitos apenas este sintoma.

b) **síncope** - ocasionalmente poderá ser o primeiro sintoma. Associada comumente a quadros de embolia maciça com redução transitória do fluxo sanguíneo cerebral. Poderá portanto, sugerir erroneamente uma síndrome neurológica aguda (AVE).

c) **dor torácica ou desconforto retroesternal** - associa-se a embolia maciça.

d) **dor pleurítica** - associada ao infarto pulmonar.

e) **hemoptise** - também sugere a presença de infarto pulmonar.

f) **sinais e sintomas de trombose venosa profunda** - poderão auxiliar o diagnóstico, entretanto a sua ausência não descartará a possibilidade de embolia pulmonar. Em mais de 50% dos casos de tromboembolismo pulmonar não se verifica clínica de trombose venosa profunda.

b) Sinais

a) **taquidispnéia e taquicardia transitórias** - caso persistam poderão sugerir embolia maciça.

b) **murmúrio vesicular reduzido** na região embolizada.

c) **sibilância local** - pela broncoconstricção reflexa.

d) **estertores crepitantes** - pelas zonas de atelectasia consequentes a redução de surfactante local.

e) **atrato pleural**.

f) **febre baixa**.

g) **em embolias maciças** - poderão estar presentes sinais de *cor pulmonale* agudo: galope diastólico de VD, onda A vi-

sível no pulso venoso fechamento da válvula pulmonar acentuado, e desdobramento fixo da 2ª bulha.

Síndromes Clínicas - Dependendo da intensidade ou da evolução do acidente tromboembólico, este poderá apresentar-se sob as seguintes formas:

a) *embolia pulmonar maciça* - ocorre quando existe obstrução na circulação arterial pulmonar suficiente para elevar a pressão da artéria pulmonar. São pacientes de alto risco para apresentar morte súbita pelo episódio embólico. Cursa com: síncope, agudo, choque cardiogênico e insuficiência cardíaca com dissociação eletro mecânica.

b) *tromboembolismo sub-maciço* - estende-se por um ou mais segmentos pulmonares, sem no entanto elevar a pressão arterial pulmonar.

c) *infarto pulmonar* - oclusão de pequenas artérias periféricas com necrose parenquimatosa pulmonar. É uma complicação infrequente; já que os pulmões são vascularizados por duas fontes: as artérias pulmonares e artérias brônquicas. Ocorre principalmente em portadores de doença cardiopulmonar prévia, onde não existe suprimento através de colaterais representadas pelas artérias brônquicas. O quadro clínico surge entre o 3º e o 7º dia após o episódio embólico.

d) *hemorragia alveolar* - os sinais e sintomas são idênticos aos do infarto pulmonar, entretanto, estes são TRANSITÓRIOS. Portanto, existem colaterais atuantes evitando a evolução para o infarto. Já que o quadro clínico radiológico é idêntico ao do infarto pulmonar, torna-se necessário acompanhar a evolução radiológica para diferenciarmos a hemorragia alveolar do infarto pulmonar. (Quadro III)

V) Diagnóstico ^{6,7,8,9,10,11,12}

a) Radiológico

Um grande número de casos de embolia pulmonar não produz alterações detectáveis na radiologia. Até mesmo em

casos com clínica sugestiva e confirmação angiográfica poderemos encontrar radiografia de tórax completamente normal.

As alterações radiológicas ocorrem quando uma artéria segmentar torna-se ocluída ou haja obstrução de pequenos vasos prejudicando a hemodinâmica pulmonar. A maioria das embolias ocorre em lobos inferiores, provavelmente pelo padrão hemodinâmico de fluxo sanguíneo. O pulmão direito é o mais frequentemente envolvido; especialmente o segmento basal posterior. Podemos dividir as alterações radiológicas em:

a) *tromboembolismo sem hemorragia ou infarto* - basicamente poderemos detectar 4 alterações: a.1) *oligoemia periférica* - pela oclusão da artéria pulmonar lobar segmentar ou geral (embolia em pequenos vasos); a.2) *aumento da artéria pulmonar hilar* - é o sinal mais comum da embolia pulmonar. É de particular valor a análise do aumento progressivo da artéria em radiografias periódicas.; a.3) *alterações cardíacas* - o *cor pulmonale* agudo não é achado habitual no RX do tórax. Ocorre com mais frequência na presença de êmbolos múltiplos periféricos ou na embolização central maciça. Poderá haver dilatação de VD, dilatação das veias ázigos e da cava superior; a.4) *perda de volume pulmonar* - poderá se manifestar por elevação do hemidiafragma nas embolias em lobo inferior, pelo deslocamento inferior da cissura maior e por faixas atelectásicas.

A redução do volume pulmonar é mais frequente nos infartos pulmonares.

b) *tromboembolismo com hemorragia ou infarto* - Haverá aumento de densidade radiológica representada pela consolidação parenquimatosa om necrose tissular, hemorragia e edema. O intervalo entre o episódio embólico e o aumento da densidade radiológica varia de doze horas até dias após. *A configuração clássica do infarto* - condensação homogênea na periferia pulmonar com base contígua à pleura visceral e ápice convexo em direção ao hilo - é pouco comum. *A cavitação raramente está presente (2,7% em dados*

de necrópsia) - usualmente, porém, não invariavelmente indica embolia séptica.

A resolução da imagem radiológica poderá definir se houve ou não infarto pulmonar. Se ocorreu apenas hemorragia a limpeza radiológica surgirá em 4 a 7 dias e sem sequelas. Se ocorreu infarto a resolução se dará em 20 dias, podendo perdurar até 5 semanas. Geralmente persistem sinais radiológicos residuais: fibrose linear, adesão pleuro diafragmática, espessamento pleural localizado, atelectasia em placa, cicatriz parenquimatosa, artérias e veias trombosadas e opacidades lineares de origem pleural.

b) Laboratorial e ECG

a) *Gasometria Arterial* - É comum a presença de hipoxemia com alcalose respiratória pela hiperventilação. Estas alterações no entanto, são inespecíficas e nem sempre surgem obrigatoriamente na embolia pulmonar. Em cerca de 15% dos casos de tromboembolismo a PaO₂ situa-se acima de 85 mmHg. Valores acima de 90 mmHg foram registrados em 5% dos pacientes. As ressalvas referentes a sensibilidade e especificidade deste exame tornaram-se ainda mais notórias ao serem registrados valores de PaO₂ superiores a 80 mmHg em 10% dos episódios maciços de embolia pulmonar.

b) *Enzimas* - Embora inespecíficas, quando analisadas em conjunto com outros métodos poderão ter alguma utilidade.

b.1) *LDH* - a desidrogenase láctica está elevada em 80% dos casos, mesmo na ausência do infarto pulmonar. O pico é atingido em 48 horas e o retorno a normalidade aproximadamente em uma semana.

b.2) *TGO* - Poderá haver elevação transitória em 40% dos casos.

b.3) *CPK - MB* - Importância no diagnóstico diferencial com IAM.

c) *Produtos de degradação da fibrina e complexos solúveis de fibrina (PDF e CSF)*.

- apresentam níveis séricos elevados no infarto pulmonar, refletindo o processo de fibrinólise que ocorre nesta situação. Dentre as dosagens sanguíneas é o exame de maior contribuição para o diagnóstico de embolia pulmonar. Os PDF estão acima de 5 mg/ml em aproximadamente 95% dos casos de embolia pulmonar. Estão ausentes na trombose venosa profunda e pneumopatias não embólicas. Podem ser falso positivos em condições que cursem com fibrinólise: CID, hepatopatias e IAM.

d) Dosagem de antitrombina III

- Possui especial importância no tromboembolismo de repetição. Trata-se de uma alfa 2 globulina plasmática que inativa a plasmina, calicreína, trombina e fatores da coagulação (IXa, XIa, w XIIa). Sua deficiência surge de um distúrbio autossômico dominante e pode ser causa de até 2% dos tromboembolismos. Além disso, sua deficiência irá interferir no tratamento da doença tromboembólica, uma vez que a heparina é co-fator desta globulina. Portanto terá importância no diagnóstico assim como na avaliação da resposta terapêutica.

e) ECG

- As alterações eletrocardiográficas não possuem boa especificidade no diagnóstico. Assim como a gasometria arterial, não existem achados conclusivos para a doença. O achado mais frequente é a taquicardia sinusal, seguida de: desvio do eixo elétrico para direita, extra-sístolia e sobrecarga de VD. Tem maior valor quando se deseja afastar o diagnóstico de IAM ou quando este surge como complicação da embolia.

c) Pesquisa de Trombose Venosa Profunda - TVP

a) *Exame clínico* - Tem baixa especificidade diagnóstica. Sabe-se que em 50% dos casos suspeitos não existe confirmação por métodos complementares.

b) *Venografia ou flebografia* - É o método de referência quando comparado a outros meios diagnósticos. Permite ótima

visualização do sistema venoso. É considerado diagnóstico de TVP a presença de falha de enchimento nas diversas projeções. Tem por complicações: dor no pé e panturrilha, flebite superficial ou profunda, reação de hipersensibilidade ao contraste, e necrose local da pele por extravasamento de contraste.

c) *Pletismografia por Impedância* - Detecta o trombo através de alteração no volume sanguíneo e resistência elétrica (impedância) locais. Sensível e específica para trombose em veias: poplitea, femoral e ilíaca proximal. Pouco sensível para trombose em panturrilha (20% de positividade) e trombose proximal não oclusiva. Quando negativo, o exame deve ser repetido nos dias: 2,5,7 e 10. Possui sensibilidade de 95% e especificidade de 96%. Resultados falso positivos podem ocorrer por contração voluntária da musculatura da perna, aumento da PUC, doença arterial periférica obstrutiva e compressão venosa extra vascular.

d) *Doppler* - Detecta obstrução ao fluxo venoso por alterações no comprimento de onda que reflete na hemácia.

Possui baixa sensibilidade para trombose em panturrilha (50%) e trombo não oclusivo. Apresenta como vantagens ser mais rápido e barato. Como desvantagens citamos a subjetividade e menor especificidade que a pletismografia. Resultados falso positivos ocorrem por compressão da veia pelo aparelho ou posicionamento incorreto do mesmo.

e) *Fibrinogênio radioativo* - Utiliza-se fibrinogênio marcado com iodo radioativo (I 125) em infusão venosa. Esta substância liga-se ao trombo e este é detectado por medição em câmara de cintilação.

Resultado suspeito: O exame mostra diferença maior que 20% na distância medida entre dois pontos adjacentes na mesma perna ou no mesmo ponto em dias diferentes ou em pontos correspondentes na outra perna. Considera-se positivo o exame que permanece anormal por mais de 24 horas, em exames repetidos.

Possui sensibilidade de 90% nas trombozes de panturrilha e 60% a 80% nas veias proximais.

Resultados falso positivos: presença de hematoma local, ferida cirúrgica, e processos inflamatórios em geral.

Resultados falsos negativos: trombo antigo ou pequeno, trombo em pelve e em ilíaca alta. Tem como contra indicações: Gravidez, lactação e crianças. Apresenta como risco o fato de ser derivado de soro humano podendo transmitir doenças como hepatite e SIDA.

f) *Ecodoppler Duplex B - Mode: colorido*¹⁶

Combina a vantagem do som a imagem. Na imagem o sistema venoso aparece um corte longitudinal e sagital. Através de codificação o sistema arterial apareceria na cor vermelha e o sistema venoso em cor azul. Esse exame é atualmente o procedimento de eleição por ser não invasivo e por ter sensibilidade variando de 94% para pelvis, 95% para região poplitea e 89% para panturrilha. As especificidades são de 97% para veias pélvicas, 99% para região poplitea e 100% para panturrilha. A desvantagem é a falta do equipamento em muitos centros médicos.

g) *Tomografia computadorizada*

Vem sendo utilizada com uso prévio de contraste venoso especialmente para trombose de veias de maior calibre como ilíacas e cava inferior.

d) *Cintigrafia Pulmonar*¹¹

a) *Cintigrafia pulmonar perfusional* - Consiste na injeção de macro agregados de albumina marcados com material radioativo. Como as arteríolas e capilares pulmonares possuem diâmetro inferior ao das partículas do macro agregado, as mesmas ficam retidas a nível pré capilar. A radioatividade captada externamente reflete o fluxo pulmonar. Se o suprimento circulatório de uma determinada área estiver interrompido (oclusão arterial) nenhuma atividade radioisotópica será ali captada. Estes macro agregados bloqueiam aproximadamente 0,5% da

microvasculatura pulmonar e por isso não produzem repercussão hemodinâmica. Existem várias causas de cintigrafia perfusional anormal: oclusão intra vascular por trombo ou tumor, oclusão extra vascular por compressão (tumor e adenomegalias), e aumento da resistência pulmonar localizada. Portanto, este é um exame de boa sensibilidade e baixa especificidade. Quando normal, praticamente descarta o diagnóstico de tromboembolismo pulmonar.

b) Cintigrafia pulmonar ventilatória - A realização deste método combinado ao anterior, aumenta a especificidade diagnóstica, uma vez que caracteristicamente não se encontram falhas associadas de irrigação e ventilação na embolia pulmonar. A técnica consiste na inalação de substância radioativa (Xenon ou tecnésio) com posterior captação da radioatividade. Quando há associação de cintigrafia perfusional anormal e ventilatória normal, existe a possibilidade de 90% a 97% dos defeitos lobares ou segmentares corresponderem a embolia angiograficamente demonstrável.

Já os defeitos sub segmentares representam apenas 50%. O mapa combinado da ventilação/perfusão aumenta o rendimento diagnóstico sem no entanto substituir a arteriografia pulmonar. Além disso, orienta o local de posicionamento do cateter durante a arteriografia.

e) Arteriografia Pulmonar ¹²

Considerada o exame definitivo para o diagnóstico de embolia pulmonar. A técnica consiste na cateterização da veia femoral direita (é preferível por possuir ângulo de junção com a veia cava inferior menor do que à esquerda) com posterior progressão até a artéria pulmonar e seus ramos. A seguir o contraste é infundido e várias radiografias são realizadas. A evidência de falha de enchimento ou interrupção abrupta de vaso(s) são considerados representativos de embolia pulmonar.

Áreas e fluxo reduzido ou lentificado não são específicos para o diagnóstico. Atualmente aceita-se a realização do método até 72 horas após o episódio embólico. Entretanto trabalhos de

autopsia revelaram presença de êmbolos pulmonares até duas semanas após o diagnóstico pela arteriografia. Sauter e cols. demonstraram pela arteriografia a demora para o desaparecimento do êmbolo de até 128 dias. Parece portanto razoável, estender um pouco mais o prazo de realização do exame para até 7 dias. A arteriografia por se tratar de um procedimento complexo e invasivo não é destituída de riscos. Dentre as complicações são descritas: arritmias, perfuração cardíaca, dissecação da intima da artéria pulmonar, tamponamento, reação vaso-vagal, anafilaxia e morte. Pode-se concluir que se trata de um método de alta sensibilidade e especificidade. É indispensável em pacientes com suspeita de tromboembolismo pulmonar, antes do início do tratamento com agentes trombolíticos ou embolectomia. É também indicado em casos em que a cintigrafia pulmonar não foi elucidativa.

Uma arteriografia pulmonar de bom padrão quando negativa, excluirá o diagnóstico de embolia pulmonar. (**Quadro IV**)

Quadro III - Manifestações Clínicas do Tromboembolismo Pulmonar

a) Principais Manifestações Clínicas do TEP

| SINAIS | SINTOMAS |
|--------------------------------|-----------------------------|
| Taquidispnéia | |
| Taquicardia | Dor torácica retro esternal |
| mV reduzido no local do êmbolo | Ansiedade |
| Sibilância localizada | Dor pleurítica |
| P2 hiperfonética | Tosse |
| B3 ou B4 | Hemoptise |
| Atrito pleural | |
| Estertose crepitante | Síncope |
| Arritmias | |
| Tromboflebite | |
| Hipotensão arterial | |
| Febre baixa | |

b) Síndromes Clínicas no TEP

- 1) Tromboembolismo Pulmonar Maciço
- 2) Tromboembolismo Pulmonar Submaciço
- 3) Infarto Pulmonar
- 4) Hemorragia Alveolar

c) Manifestações do TEP Maciço

- Síncope
- Cor pulmonale agudo
- Choque cardiogênico
- Insuficiência cardíaca c/ dissociação eletro-mecânica.

VI - Tratamento ^{13,14,15,16}

a) Drogas Antitrombóticas

Os antitrombóticos são agentes ou drogas que atuando na prevenção da estase venosa, ou na parede vascular ou na coagulação sanguínea, evitam a instalação ou a progressão da trombose venosa.

A seguir serão apresentadas as principais drogas antitrombóticas:

A1) Heparina. Mecanismo de ação:

É um derivado do ácido glicosaminoglican obtido a partir da mucosa intestinal do porco ou pulmão de boi. Existe sob a forma cálcica ou sódica. Obtem-se nível sérico superior com a heparina cálcica pela via SC; entretanto pela via endovenosa não existe variação.

Sofre excreção renal (75%) e hepática (25%); porém a presença de insuficiência renal ou hepática não altera significativamente seu clearance.

Apresenta concentração terapêutica com níveis séricos de 0,1 a 0,3 u/ml, ocorrendo o pico sérico máximo após 60 minutos de infusão venosa.

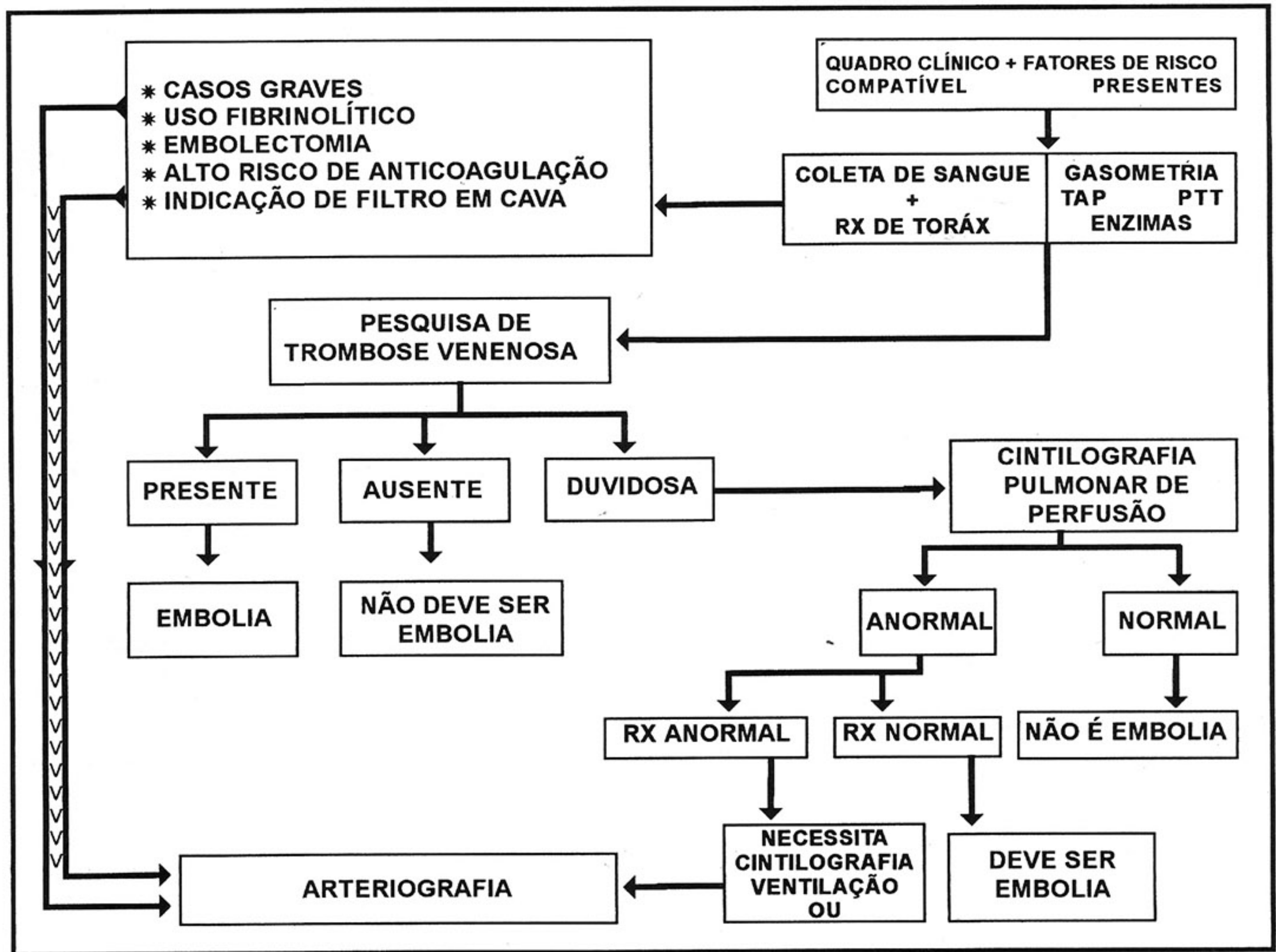
Sua ação inicia-se imediatamente após a infusão sendo mediada pela antitrombina III, proteína endógena hepática. A Antitrombina III neutraliza proteases séricas (calicreína e fatores IXa, Xa, XIa e XIIa) na presença de heparina esta ação é estimulada.

Os objetivos de seu uso na Embolia pulmonar são: prevenção da formação de novos trombos e da propagação dos trombos já estabelecidos em sistema venoso profundo e artéria pulmonar. Entretanto, não acelera a resolução de êmbolos já instalados na vasculatura pulmonar.

Posologia/Vias de administração:

a) *Endovenosa em "bolus" (intermitentes)*
 => dose de 5.000 a 10.000 U EV, seguida de 5.000 a 7.500 U EV de 4/4 horas. O ajuste é feito pelo PTT (que deve ficar 1,5 vezes o controle) e o tempo de coagulação (deve permanecer 2 a 2,5 vezes o controle).

Quadro IV - Rotina Diagnóstica



A monitorização deverá ser mais rigorosa e frequente no início do tratamento, já que as necessidades da droga são maiores nesta fase. Geralmente coleta-se a amostra de sangue 1 hora antes da dose subsequente de heparina. Após o ajuste monitorizar apenas pela manhã, antes da primeira dose. Na fase inicial deve-se evitar principalmente o subtratamento. Níveis de PTT e TC abaixo dos preconizados determinam alta taxa de recidiva do tromboembolismo.

b) *Endovenosa em infusão contínua:* Após dose de ataque de 5.000 a 10.000 UEV, segue-se a infusão contínua de 500 a 1.500 U hora (média de 1.000 U/hora), monitorizando-se através do PTT e TC

conforme já citado no item anterior, inicialmente em intervalos de 4 ou 6 horas e posteriormente apenas uma vez do dia.

A infusão contínua é mais efetiva devido a estabilidade dos níveis séricos de heparina, reduzindo consequentemente as complicações, quer de sangramento, quer de novo fenômeno tromboembólico.

c) *Via subcutânea (14):* Geralmente sob a forma cálcica, facilitando a via de administração e mobilização precoce. Alguns autores consideram esta via como tendo a mesma eficácia quando comparada ao emprego endovenoso no tratamento do tromboembolismo não maciço. Recomenda-se a dose de 15.000 USC de 12/12 hs,

ajustando o esquema pelo PTT, 4 horas após a administração da droga. Nos trabalhos de Bertkley e de Anderson (15) não houve diferença significativa na recidiva de tromboembolismo e de complicações hemorrágicas nos grupos tratados com heparina por via SC ou endovenosa.

A duração média de heparinização é de 5 a 10 dias, devendo-se associar o cumarínico ao esquema terapêutico antes da suspensão da heparina. Após a sua retirada haveria, teoricamente, um período de hipercoagulabilidade, com recuperação dos níveis de Antitrombina III em 2 a 3 dias.

Nos casos de embolia submaciça existem grupos utilizando heparina por apenas 5 dias com substituição precoce pelo cumarínico, considerando a técnica descrita no item A2.

Complicações em seu tratamento:

O efeito adverso mais importante é a hemorragia. Poderão ser exteriorizadas lesões potencialmente sangrantes, até então "silenciosas" como: úlcera péptica ou neoplasia de cólon ou bexiga. Na maior parte dos casos de sangramento moderado, a simples suspensão da droga será suficiente para cessar o sangramento e o PTT retornará aos valores normais em 2 a 3 horas. O retorno da heparina em doses menos elevadas ou a introdução de outro antitrombótico irá depender: da severidade da hemorragia do risco de surgimento de episódios embólicos recorrentes e da avaliação prévia de uma possível superdosagem no desencadeamento do fenômeno de hiperanticoagulação.

Nos casos de sangramentos severos que ameaçam a vida do paciente, como por exemplo a hemorragia intracraniana; administrar sulfato de Protamina logo após a suspensão da heparina, na dose de: 1mg para cada 100 U de heparina lentamente (normalmente 50mg em 30 minutos).

Trombocitopenia leve poderá se seguir ao tratamento com heparina. Provavelmente representa um efeito não imune, sem acarretar consequências graves. Ocorre com mais frequência após o uso de heparina derivada de pulmão de boi. Quando a plaquetopenia surgir em associação com trombose, provavelmente existirão mecanismos imunes envolvidos, e esta poderá ser fatal. Os eventos trombóticos são raros podendo envolver artérias importantes como a femoral e radial.

A utilização de heparina por períodos prolongados em altas doses poderá causar: osteopenia, osteoporose e fraturas patológicas. O esquema contínuo de heparinização poderá acarretar depressão de aldosterona por mecanismo ainda desconhecido. Surge durante a primeira semana de terapia (normalmente do 4º ao 8º dia). Pacientes com eixo renina angiotensina-aldosterona normal não terão maiores repercussões exceto hiponatremia discreta. Entretanto em diabéticos e/ou nefropatas poderá ocorrer hipercalemia importante.

Contra-indicações:

. Absolutas: sangramento ativo ou tendência à hemorragia (úlceras pépticas, púrpuras, hemofilia).

. Relativas: pericardite, vasculite, endocardite bacteriana, anestesia regional ou lombar e hipertensão arterial grave.

A2) Cumarínicos**Mecanismo de ação**

Derivam do 4 hidróxi - cumarínico, apresentando boa absorção intestinal. Circulam ligados a albumina; sofrem metabolização hepática e excreção renal, sob forma hidroxilada. Agem inibindo gama carboxilação de resíduos de ácido glutâmico nos captadores dependentes de vitamina K. Portanto inibem a síntese dos fatores: X, VII, IX, X.

Não possuem ação imediata, já que há necessidade de depuração dos fatores de coagulação circulantes, ficando sua ação dependente das meias vidas de cada um deles. Exemplos:

- fator VII - 6 horas
- fator IX - 24 horas
- fator II - 36 horas
- fator X - 60 horas

Posologia:

Devem ser iniciados 2 a 3 dias antes da suspensão da heparina. A posologia varia de 5 a 15 mg/, sendo controlada pelo tempo de protrombina (1,5 a 2,5 vezes o controle) e pela atividade de protrombina (entre 25 a 30%).

Alguns trabalhos recentes recomendam o início imediato do cumarínico junto com a heparina; o que permitiria a suspensão mais precoce da heparina em torno do 5º dia de tratamento. Na experiência dos autores (16), o grupo assim tratado obteve evolução idêntica ao submetido ao tratamento clássico com 10 dias de heparina venosa. Tal conduta foi utilizada em portadores de embolia não maciça, permitindo um período menor de internação.

Os cumarínicos têm papel importante na prevenção de novo fenômeno tromboembólico. Devem ser mantidos

após suspensão de heparina. Nos pacientes cujo fator de risco desaparece passada a fase aguda do tromboembolismo, tais como: trauma e uso de estrogênio, empregar nestes casos por período que varia de 2 semanas a 6 meses (em média 3 meses). Naqueles com fatores de risco permanentes como neoplasia e fibrilação atrial devem ser mantidos indefinidamente.

A interação com drogas ou determinadas condições patológicas, alteram a alteração dos cumarínicos e portanto devem ser destacadas:

- Prolongam o TAP: Alopurinol, Fenilbutazona, quinidina, esteróides anabólicos, SMT + TMP, Clofibrate, hepatopatias, estados hipermetabólicos, Metronidazol, dieta pobre em vitamina K e Dissulfiram.

- Reduzem o TAP: Rifampicina, barbitúricos, diuréticos, contraceptivos orais, uremia, colestiramina, dieta rica em vitamina K e gliseofulvina.

- Complicações:

O efeito tóxico mais importante também é o sangramento, o qual tende a ser proporcional a intensidade da anticoagulação e associado a presença de fatores de risco como: insuficiência Renal ou hepatopatia severa, alcoolismo, interações medicamentosas, trauma, malignidade e doença péptica.

Sangramentos severos requerem medidas imediatas como plasma fresco (2) para normalizar o TAP e ativar a hemostasia.

Sangramentos moderados - utilizar vitamina K parenteral na dose de 10mg IM ou SC - reverterá os efeitos do cumarínico em 6 a 12 horas. Entretanto esta medida deixará o paciente relativamente "refratário" ao cumarínico por mais de 2 semanas; dificultando consequentemente sua reinstituição.

Sangramentos leves com TAP anormalmente prolongado - interromper o cumarínico até o TAP retornar a valores terapêuticos. Se o sangramento ocorrer

com TAP dentro dos valores esperados: pesquisar lesões pré sangrantes como malignidade.

O Wafarin pode raramente induzir a necrose de pele. Esta complicação está relacionada a redução de ptn C induzida por essa droga. Em pacientes com suspeita de deficiência desta proteína; iniciar a droga com doses mais baixas (5 mg/dia).

Durante a gestação existe risco aumentado em 10 vezes de anomalias congênitas. Portanto esta condição representa uma contra-indicação a seu uso, além das citadas anteriormente em relação a heparina.

As contra-indicações, relativas são: alcoolismo, tuberculose pulmonar ativa, deficiência de Vit K e doença hepática ou renal.

b) Trombolíticos (17)

Atuam diferentemente dos antibrombóticos induzindo a dissolução de êmbolos pulmonares e trombos no sistema venoso profundo, reperfundindo portanto a circulação pulmonar e eliminado a fonte emboligênica. Diminuem também as complicações pós flebite em extremidades inferiores.

As principais drogas trombolíticas são: Estreptoquinase, uroquinase e ativador plasmogênico tecidual (TPA).

b1) Mecanismos de ação:

A estreptoquinase e uroquinase convertem o plasmogênico endógeno em plasmina; protease potente que dissolve fibrina.

A uroquinase cliva diretamente o plasmogênico em plasmina. Já a estreptoquinase forma um complexo com o plasminogênio, o qual indiretamente, causa a mesma conversão.

Em doses equivalentes, a estreptoquinase é mais barata, mas, pode acarretar mais efeitos colaterais como: febre e reações alérgicas.

A plasmina formada durante a administração dos trombolíticos agirá em duas regiões:

- No trombo patológico e no êmbolo pulmonar: irá digerir a fibrina e

consequentemente dissolve-los. Entretanto age indiscriminadamente, dissolvendo pequenos trombos hemostáticos. Este último efeito representa a causa da maioria das complicações da terapia trombolítica; que são as hemorragias.

- No sangue: levando ao consumo de inibidores de plasmina circulantes, em particular da antiplasmina, de fibrinogênio e fatores V e VIII. A diminuição desses elementos na circulação sanguínea resulta no "estado lítico", o qual é indicador da efetividade da dose terapêutica administrada.

O ativador plasminogênico tecidual (TPA) tem sido largamente utilizado no tratamento de oclusão coronariana aguda e em um pequeno número de pacientes com Embolia Pulmonar. Tem a vantagem de apresentar pouca atividade na ausência de fibrina. Restauram a pressão arterial pulmonar e a perfusão pulmonar mais precocemente que a heparina e os dois fibrinolitos previamente citados. Entretanto não parecem procovar redução da mortalidade, quando comparados a heparina nas primeiras semanas após o episódio agudo tromboembólico.

A TPA é uma proteína natural produzida por células endoteliais, com grande afinidade pela fibrina. A ligação TPA com fibrina no trombo causa ativação local de plasminogênio em plasmina. Embora alguma plasmina nova seja liberada na circulação sistêmica, o estado lítico generalizado é evitado.

A TPA recombinante é produzida em quantidades farmacológicas pela tecnologia do DNA recombinante.

Sua meia vida plasmática é de 5 a 10 minutos.

b2) Indicações:

1) Embolia pulmonar maciça angiograficamente comprovada (com mais de duas artérias lobaes envolvidas) e com instabilidade hemodinâmica grave.

2) Embolia pulmonar acompanhada de choque circulatório.

3) Embolia pulmonar submaciça, quando mostrou descompensação da função cardiopulmonar de base.

A terapia trombolítica parece portanto oferecer vantagens e curto prazo como nos casos de tromboembolismo grave, nos quais os pacientes não sobreviveriam caso a circulação arterial pulmonar não fosse rapidamente restaurada.

b3) Técnicas de utilização:

. Estreptoquinase: dose de ataque: 250.000 UI/oor 30 dose de manutenção: 100.000 UI/kg/hora - por 24 e 72 horas.

. Uroquinase: dose de ataque: 4.000 UI/kg/por 30' - dose de manutenção: 4.000 UI/kg/hora - por 12 a 24 horas.

. TPA - utilizada por via periférica na dose de 100mg em infusão de 2 horas de duração (13).

Após o uso dos trombolíticos é necessário manter a terapia anticoagulante.

Não existem testes ideais para monitorização da terapia trombolítica, portanto, preconiza-se a realização de estudo da coagulação previo (TAP, PTT, Tempo de Protombina) ou avaliação da degradação fibrinogênio/fibrina (pela redução do fibrinogênio sérico e/ou aumento dos produtos de degradação de fibrina - PDF). Como esses agentes "digerem" substratos além da fibrina no êmbolo pulmonar; um resultado alterado desses testes não necessariamente reflete efeito na dissolução do êmbolo. Nem tão pouco é aconselhável a titulação de dose através desses valores. Por outro lado, a melhora clínica é usualmente aparente na recuperação cardiopulmonar.

b4) Monitorização e Precauções:

- Sinais vitais de 4/4 horas, hematócrito, hemograma, plaquetas, TAP, PTT e tempo de trombina.

- O tempo de trombina será solicitado 4 horas após o início da terapia, devendo permanecer 5 vezes o valor basal durante o tratamento ou.

- O PTT deverá ser mantido 2 a 5 vezes acima do valor controle.

- Pesquisa defeitos da coagulação prévios.

- Monitorização não invasiva no CTI; evitando o máximo procedimentos invasivos, exceto a venopunção para a

administração da droga.

- Repouso absoluto no leito.

b5) Causas de Tempo de Trombina não prolongado durante o uso de trombolíticos:

1) Estreptoquinase - ativação insuficiente do sistema trombolítico. Exemplo: anticorpos anti estreptoquinase por recente infecção estreptocócica ou administração prévia da droga.

2) Uroquinase - falta ou inibição de substrato plasmogênico, metabolismo acelerado da droga. A conduta será sua suspensão e introdução de heparina.

b6) Complicações:

A complicação mais frequentemente temida é o sangramento/ Caso seja significativo aconselha-se a suspensão da droga. Caso persista: fibrinogênio com plasma fresco ou crioprecipitado.

O retorno a normalidade é atingido em 1 hora.

Em situações extremas como: cirurgia emergencial ou sangramento em SNC - utilizar inibidor de fibrinólise: ácido epsilon - amino capróico; 5g/dose. É entretanto contra-indicado nos sangramentos genito-urários pois existe risco de ocorrer cilindro trombolítico com insuficiência renal permanente.

As reações alérgicas estão descritas em 15% dos pacientes que usam a estreptoquinase.

b7) Contra-indicações:

1) Relativas (nos primeiros 7 a 10 dias do início do tratamento). Cirurgia abdominal ou torácica recente, ressuscitação cardíaca pulmonar, biópsia ou procedimentos invasivos em locais inacessíveis à compressão externa, gestação, puerpério, alterações de coagulação (trombocitopenia, déficit de fatores da coagulação), AVE não hemorrágico, hipertensão arterial severa, uso de drogas anticoagulantes concomitantemente.

2) Absolutas: são situações que poderão agravar ou desencadear frequen-

temente o sangramento, como: história de AVE hemorrágico, neoplasia intracraniana, cirurgias em SNC ou TCE nas duas semanas antes ou mesmo durante o episódio embólico.

b8) Atualização:

Trabalhos recentes descrevem o uso de baixas doses de estreptoquinase em artéria pulmonar, combinada a doses plenas de heparina (Leeper - Chest 88). Preconizam o uso em de 1/10 a 1/20 da dose sistêmica convencional, sendo efetivado em local próximo ao coágulo. Portanto, haverá lise do coágulo sem o desenvolvimento do estado fibrinolítico sistêmico excessivo. A administração da heparina concomitante, presumivelmente atuaria inibindo a deposição futura de fibrina, além de proteger contra a propagação do trombo e embolização recorrente.

c) Embolotomia (18) - Indicada nas mesmas situações dos trombolíticos. Pode ser de dois tipos: embolectomia aberta e embolectomia transversa.

A embolectomia aberta é um procedimento de alta morbidade e mortalidade, necessitando de anestesia geral e em algumas vezes da artéria pulmonar e infarto pulmonar por fragmentação do trombo.

A embolectomia transversa é realizada com anestesia local e venotomia em jugular ou femoral. Introduce-se um cateter com dispositivo em sua extremidade para sucção. Orientando-se por guia e radioscopia, progride-se o cateter até o local do trombo. A seguir, aspira-se, prendendo assim o coágulo ao dispositivo. Pode ser necessário a repetição do procedimento por várias vezes para a retirada completa dos fragmentos do trombo. Confirma-se o êxito do método quando a pressão da artéria pulmonar reduz-se a quem de 20mmHg. Êmbolos presentes por mais de 72 horas geralmente são refratários ao procedimento. Aconselha-se a colocação de filtro de cava inferior após a embolectomia.

Existem outros métodos que na atualidade já foram abandonados, seja por

sua baixa eficácia ou pela alta prevalência de efeitos adversos: plicatura de veia cava inferior, clips e balão ocluser.

VIII - Prevenção ^{1, 18}

A prevenção do tromboembolismo pulmonar se confunde com a profilaxia da trombose venosa profunda de membros inferiores, uma vez que em grande parte dos casos, os êmbolos se originam na circulação venosa da coxa e panturrilha.

A) Medidas Gerais:

Orientar pacientes obesos para atingir seu peso ideal.

Incentivar o abandono do tabagismo.

Abreviar o tempo de hospitalização, quando esta se faz necessária. Evitar restrição ao leito, elevar os membros inferiores dos acamados.

Incentivar dorso-flexão passiva e ativa dos pés.

Recomendar o uso de meias elásticas nos portadores de insuficiência venosa crônica.

Compressão pneumática externa.

B) Medidas Medicamentosas

B1) Heparina Subcutânea - Age por ação potencializadora da Anti trombina III. Recomenda-se a dose de 5.000 UI, 2 horas antes de cirurgias, seguida de nova dose de 5.000 UI a cada 8 ou 12 horas; até que o paciente retorne a deambulação.

É necessário o início da profilaxia antes do procedimento cirúrgico, uma vez que a formação do trombo se inicia desde o período operatório. Nestas doses os efeitos colaterais da heparina tais como: hematomas no local da injeção ou da ferida cirúrgica, sangramentos e trombocitopenia não são frequentes.

B2) Heparina de Baixo Peso Molecular

- A flaxiparina é uma heparina cálcica fragmentada de baixo PM, derivada da heparina convencional. Apresenta atividade específica anti fator X ativa-

do e discreta ação anti fator II ativado; o que lhe confere importante efeito antitrombótico, com ação anticoagulante mínima. Surge portanto, como medida profilática na TVP e do tromboembolismo pulmonar, revestida de algumas propriedades especiais vantajosas, quando comparada a heparina não fragmentada.

Sua posologia é simplificada: 1 injeção diária via SC de 0,3 ml.

Parece promover maior proteção quanto a ocorrência de TVP e TEP.

Menor frequência de efeitos indesejáveis em relação a heparina convencional.

As contra-indicações em relação ao seu uso são idênticas a da heparina não fragmentada: trombocitopenia severa, AVE recente, neurocirurgias, úlcera péptica em atividade, coagulopatia de consumo e alergia ao produto.

A flaxiparina em doses recomendadas não altera as provas convencionais da crase sanguínea (TAP, PTT, T coagulação e T. sangramento).

B3) Cumarínicos

Levam a uma redução da absorção de fatores vit K dependentes, causando alteração no tempo atividade de protombina. Recomenda-se dose de 10mg na noite que precede a cirurgia; seguida de 5mg após o procedimento cirúrgico. Daí por diante, a dose ideal será determinada pelo TAP, que deverá permanecer em torno de 1, 2 vezes o basal.

Entretanto, os anticoagulantes utilizados para este fim, acarretam complicações hemorrágicas em maior frequência do que a heparina. Estão indicados especialmente nos casos em que haja necessidade de uso prolongado de anti trombóticos. Exemplos: episódios prévios de TVP ou de tromboembolismo pulmonar e doenças que restrinjam o paciente no leito.

B4) Dextran

Substância de alto peso molecular com ação anti agregante plaquetária. O Dextran 70 (não disponível no Brasil) é utilizado via endovenosa. Questiona-se se o Dextran 40 possui o mesmo efeito.

É mais empregado nas cirurgias ortopédicas e urológicas. Quanto a posologia, é aconselhável iniciar 500 ml/ EV no começo do procedimento cirúrgico, repetindo a dose no pós operatório imediato, numa infusão de 8 a 12 horas. A partir do 1º dia até o 5º dia de pós operatório correr 500ml em 24 horas.

As reações adversas são: sobrecarga volêmica (restrição de seu uso em idosos e pacientes portadores de ICC), reações anafilactóides e hemorragias. Deve ser contra-indicado nos pacientes com insuficiência renal ou hepática.

C) Interrupção Venosa (18)

A interrupção da veia cava inferior tem sua indicação em pacientes impossibilitados de usar anticoagulantes, na recorrência de embolia durante o tratamento com anticoagulante e nos pacientes submetidos a embolectomia pulmonar. A ligadura da veia cava inferior é utilizada somente nos pacientes que apresentam embolias sépticas múltiplas por tromboflebite séptica. Exceto neste caso, é um método em desuso pela possibilidade de recorrência de embolia com o surgimento de colaterais. Além disto poderão surgir complicações graves resultantes da grande diminuição do retorno venoso.

O emprego do guarda-chuva de Mobin-Uddin tem como complicações: a obstrução em 30% dos casos, mau posicionamento, extensão proximal do trombo, migração, hemorragia retro peritoneal, sepses e perfuração de ureter e duodeno. Atualmente é pouco utilizado, tendo sido substituído com vantagens pelo filtro de Greenfield.

O filtro de Greenfield tem se mostrado ser um método prático e eficaz na profilaxia da embolia pulmonar. Sob anestesia local tendo como acesso a veia femoral ou jugular, introduz-se o filtro com guia apropriado; orientando-se pela radioscopia até atingir a última vértebra torácica. Após 12 horas de sua instalação, reinicia-se a heparina, caso necessário. Portanto, o paciente no momento do procedimento não deve estar

anticoagulado. Este dispositivo permite preservar o fluxo sanguíneo na veia cava inferior além de captar êmbolos superiores a 3 milímetros.

IX. Situação Atual e Risco de Superdiagnóstico e Supertratamento do Tromboembolismo Pulmonar¹⁹

A embolia pulmonar tem sido "superdiagnosticada" e "supertratada", especialmente em pacientes previamente normais; na maioria mulheres em uso de contraceptivos orais. Esta afirmação se confirma, em parte, pela alta prevalência em estudos realizados post mortem de embolia pulmonar associada a pacientes cronicamente enfermos, portadores de Insuficiência Cardíaca Congestiva; além de pacientes que permaneceram por longos períodos acamados ou que faleceram no pós operatório. Entretanto a real prevalência de tromboembolismo pulmonar em população previamente normal é ainda ignorada.

Acreditava-se na idéia de que mulheres em uso de contraceptivos orais, que apresentassem manifestações respiratórias súbitas, estariam provavelmente apresentando embolia pulmonar. Este diagnóstico era posteriormente confirmado com apenas gasometria arterial e cintigrafia pulmonar. Entretanto já é do nosso conhecimento na atualidade a falta de especificidade da gasometria arterial, além da importância restrita da cintigrafia apenas perfusional, no diagnóstico desta patologia. Portanto tais métodos apenas auxiliariam, em confirmar o diagnóstico de tromboembolismo pulmonar.

Os riscos de superdiagnóstico e supertratamento desta enfermidade são:

- O uso de heparina e anticoagulantes orais são importantes causas de morbidade e mortalidade relacionada a drogas.

- O diagnóstico puramente clínico desta condição traz como consequência superdiagnósticos e supertratamentos, baseados portanto em dados inespecíficos e insuficientes para a confirmação diagnóstica.

Referências Bibliográficas

01. Coon, W. William - Venous tromboembolism. Clin. Chest. Med, 1984; 5(3): 391-401. 02. Benotti, Joseph R. & Dalen, James E. - The natural history of pulmonary embolism. Clin Chest Med, 1984; 5(3): 403-09. 03. Moser, Kenneth M. - Pulmonary embolism. Am. Rev. Resp. Dis. 1977; v. 115(5): 829-52. 04. Sharma GVRK, McIntyre KM, Sharma S, Sasahara AA - Clinical and hemodynamic correlates in pulmonary embolism. Clin Chest Med. 1984; 5(3): 421-37. 05. Moser, Kenneth M. - Pulmonary embolism. In: Murray, John E & Nabel, Jay A. Textbook of Respiratory Medicine. Philadelphia, Saunders, 1988. v.2, p. 1299-327. 06. Fraser RG, Pani JAP - Pulmonary tromboembolism. In: Frase G. Roberto & Paré JA Peter. Diagnosis of disease of the chest. Philadelphia, Saunders, 1990; v.3, p. 1715-50. 07. D'Alonzo, Gilbert E. & Dantzker, David R. - Gas exchange alterations following pulmonary tromboembolism. Clin Chest Med. 1984; 5(3): 411-19. 08. Carneiro, Luiz - Embolia pulmonar. Rev. Bras. Clin. Terap. 14(9): 307-10. 09. Hull, Russel et alii - The diagnosis of clinically suspected venous thrombosis. Clin. Chest. Med. 1984; 5(3): 439-56. 10. Weber W, Strunk H, Zochorr G, Sceried H, Piepenburg R. - Diagnosis of deep vein thrombosis. Hospimédica 1990; october-november, 28-40. 11. Polak, Joseph F & Macneil, Barbara J. - Pulmonary scintigraphy and the diagnosis of pulmonary embolism. Clin Chest Med 1984; 5(3): 457-64. 12. Goodman, Philip C. - Pulmonary angiography. Clin Chest Med 1984; 5(3): 465-77. 13. Hyers, Thomas M. - Antithrombotic therapy for venous thromboembolism. Clin Chest Med 1984; 5(3): 479-86. 14. Doyle DJ, Turpie AGG et alii - Adjusted subcutaneous heparin on continuous intravenous heparin in patients with acute deep vein thrombosis. Annals of Internac Medicine 1987; october, 107: 441-5. 15. Anderson G, Fagrell B, Holmgrenk, et al - Subcutaneous administration of heparin; a randomised comparison with intravenous administration of heparin to patients with deep vein thrombosis - Thromb. Res. 1982; 27: 631-9. 16. Hull, RD; MBBS; M.Sc, et al. - Heparin for 5 days as compared with 10 days in the initial treatment of proximal venous thrombosis. N Engl J Med 1990; 322: 1260-4. 17. Volgesang, Georgia B & Bell, William R. - Treatment of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with thrombolytic therapy. Clin. Chest. Med. 1984; 5(3): 487-94. 18. Greefield, Lazar J. - Vena Cava interruption and pulmonary embolism. Clin Chest Med, 1984; 5(3): 495-505. 19. Robin ED. Overdiagnosis and overtreatment of Pulmonary Embolism: The Emperor may have no clothes. Annals of Internal Medicine 1987; December, 87: (6) 775-81.

O Valor da Adenosina Desaminase no Diagnóstico Diferencial dos Derrames Pleurais

The Value of Adenosine Deaminase in the Differential Diagnosis of Pleural Effusion^S

Denise Duprat Neves Ricardo Marques Dias Paulo César de Amorim Preza

Serviço de Pneumologia do Hospital Universitário
Gaffrée e Guinle, UNIRIO.
Rua Mariz e Barros, 775. Tijuca, Rio de Janeiro,
Tel. 228-5610.

Pulmão-RJ. Vol. 4 - n°2; 17 a 24, 1994

Resumo

Com o objetivo de avaliar a utilidade da atividade da Adenosina Desaminase (ADA) no diagnóstico diferencial dos derrames pleurais, em região de alta prevalência da tuberculose, foram estudados 170 pacientes. Cento e quarenta e dois destes tiveram o diagnóstico confirmado: tuberculose (72), neoplasia (25), transudato (17), empiema (13), miscelânea (8) e linfomas (7). O grupo dos transudatos e dos empiemas foram excluídos da análise comparativa por serem facilmente diferenciados dos demais pelos exames de rotina no líquido pleural.

A atividade da ADA para o diagnóstico da tuberculose pleural, pelo método de Giusti, maior ou igual a 50U/l mostrou sensibilidade de 94,4%, especificidade de 92,5%, valor preditivo positivo de 95,8% e negativo de 90,2%. A idade do paciente, o teste tuberculínico e a contagem de linfócitos no líquido pleural demonstraram menores valores preditivos que a ADA para o diagnóstico do derrame pleural por tuberculose.

A mensuração da atividade da ADA é um teste útil para o diagnóstico diferencial dos exsudatos pleurais, excluindo-se os empiemas. É uma técnica simples, de baixo custo operacional, facilmente realizada por qualquer laboratório de médio porte e, portanto, deveria ser incluído na investigação dos derrames pleurais.

Palavras-chave: Derrame Pleural, Tuberculose, Adenosina Desaminase.

Summary

The objective of this study was to evaluate the utility of Adenosine Deaminase (ADA) activity in the differential diagnosis of pleural effusions in a population with a high prevalence of tuberculosis. One hundred seventy patients were studied. One hundred forty two had the following diagnosis: tuberculosis (72), malignant (25), transudate (17), empyema (13), miscellaneous (8) and lymphoma (7). Cases in which pleural effusions were transudates or empyemas were excluded from the analysis because they are easily differentiated from the others.

The Guisti method was chosen to measure the ADA activity. ADA activity greater than or equal to 50U/l predicted a diagnosis of tuberculosis with a sensitivity of 94.4%, a specificity of 92.5%, a positive predictive value of 95.8% and a negative predictive value of 90.2%. Age, tuberculin test and pleural lymphocytes count had low predictive value.

ADA activity is a useful test for differentiating among exsudative pleural effusion, excluding empyema. It is a simple and low cost technique that could be done in many laboratories and should be included in the investigation of pleura effusions.

Key Words: Pleural Effusions, Tuberculosis, Adenosine e Desaminase.

Introdução:

O derrame pleural é uma síndrome clínica que pode acompanhar diversas doenças, quer primárias da pleura, quer secundárias a lesões do parênquima pulmonar ou a enfermidades sistêmicas. Não há uma estimativa segura sobre a sua incidência na população e sua etiologia é muito variável, dependendo da prevalência das doenças na região estudada.

A principal causa de derrame pleural exudativo no Brasil é a tuberculose, responsável por até 50% dos derrames^{9, 44, 68}, sendo que nos adultos jovens pode ser o agente causal em 90% das vezes^{67, 68, 125, 43, 44}. Considerada como um grave problema de saúde pública nos países em desenvolvimento, a tuberculose vem preocupando, também, as autoridades sanitárias dos países desenvolvidos; pois a medida que novas modalidades terapêuticas como diálise, transplantes, quimioterapia anti-neoplásica, uso de drogas imunossupressoras são empregadas amiúde, e com o surgimento e disseminação da síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA), vem aumentando a incidência da tuberculose, mesmos nos países onde ela estava sob controle ou em declínio. Styblo⁷⁵ afirma que a erradicação da tuberculose nos países desenvolvidos deverá ser retardada, em razão da pandemia de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana. Nestes casos, a forma extrapulmonar é frequente, concomitante ou não a doença pulmonar.

O derrame pleural é a manifestação mais frequente da tuberculose extrapulmonar^{14, 22}. Nesta localização da doença, assim como nas demais formas extrapulmonares, há dificuldades em se firmar o diagnóstico de certeza, pois o isolamento do bacilo nem sempre é possível, quer pela inacessibilidade ao local da lesão, quer por estas formas serem paucibacilares.

Por causa desta dificuldade, para a elucidação etiológica de uma doença que é uma endemia mundial, têm-se realizado diversas pesquisas na busca de novos métodos para o diagnóstico da tuberculose. A dosagem da atividade da Adenosina Desaminase nos líquidos biológicos tem merecido um grande destaque, representando a esperança de um método bioquímico para o diagnóstico da tuberculose. Esta dosagem é muito sensível e bas-

tante específica para o diagnóstico dos derrames pleurais, possuindo ainda a vantagem de ser um método de baixo custo operacional e de fácil realização.

O objetivo deste trabalho é avaliar a utilidade da mensuração da atividade da ADA no diagnóstico etiológico do derrame pleural, em região com alta incidência da tuberculose.

Material e Método:

Amostra:

Foram incluídos nesta investigação os pacientes com derrame pleural, de qualquer etiologia, submetidos a punção-biópsia pleural para esclarecimento diagnóstico. Excluímos aqueles com diagnóstico suspeito ou confirmado de síndrome de imunodeficiência adquirida. Estes pacientes foram provenientes de quatro Serviços de Tisiopneumologia, todos localizados na cidade do Rio de Janeiro.

Foram estudados um total de 170 pacientes, dos quais 142 tiveram o diagnóstico confirmado pelos critérios adotados. Dos 28 sem confirmação diagnóstica, 15 tiveram hipótese de tuberculose provável. Do grupo com diagnóstico ainda excluímos 30 casos, identificados como impiema e transudato, por serem facilmente diagnosticados através dos exames de rotina no líquido pleural. Sendo assim, os resultados apresentados ficarão restritos a um grupo de 112 pacientes.

A classificação por diagnóstico etiológico foi baseada nos seguintes critérios:

1) Tuberculose (72 casos, 42,4% da amostra). Este diagnóstico só foi aceito quando preenchidos um ou mais dos seguintes critérios: presença de bacilo álcool-ácido resistentes (BAAR) no exame direto; cultura para o bacilo de Koch positiva no líquido ou fragmento pleural; presença do granuloma específico, com necrose caseosa, no fragmento pleural; presença de um exsudato pleural sugestivo de tuberculose, ou seja, um líquido com predomínio de linfócitos e com raras células mesoteliais, associado a doença tuberculosa comprovada bacteriologicamente em outra localização.

2) Neoplasia (25 casos, 14,7% da amostra). Este grupo engloba tanto o câncer primário da pleura (mesotelioma), 1 caso, como o metastático de tumores sólidos, do pulmão ou não. Dele fazem parte os pacientes cujo exame citológico do líquido foi positivo para células neoplásicas, ou cujo estudo histopatológico do fragmento tenha evidenciado proliferação neoplásica. Inclui ainda indivíduos com células atípicas, suspeitas de serem malignas no exame citológico, em vigência de neoplasia comprovada em outro sítio.

3) Transudato (17 casos, 10% da amostra). Sempre que preenchidos os critérios de Light e colaboradores (34), ou seja, relação entre a desidrogenase láctica do líquido pleural e a do sangue menor que 0,5 e desidrogenase láctica no líquido menor do que 2/3 do limite superior normal do sangue, aproximadamente 200 UI. Nos casos de ausência da dosagem sérica foram utilizados os seguintes valores: desidrogenase láctica menor do que 200 UI e proteína menor do que 3,0 g/dl.

4) Empiema (13 casos, 7,6% da amostra). Foi o diagnóstico nos casos de retirada de líquido purulento ou nos exsudatos com elevada leucocitose e predomínio de polimorfonucleares, especialmente naqueles com pH tendendo à acidez e naqueles com gram ou cultura positiva para germes inespecíficos.

5) Linfoma (7 casos, 4,1% da amostra). Foram incluídos 4 casos, confirmados por exame, citológico ou histopatológico, e 3 casos, nos quais houve regressão com a quimioterapia antineoplásica, na ausência de outra lesão que justificasse o derrame.

6) Miscelânea (8 casos, 4,7% da amostra). Compõem este grupo os derrames pleurais com pequeno número de casos e comportamento da Adenosina Desaminase semelhante, entre eles:

6.1) Lúpus Eritematoso Sistêmico (3 casos). O diagnóstico foi selado pela presença de células LE no líquido e admitido em pacientes sabidamente portadores da doença, estando esta em atividade e sem outra causa aparente para o derrame.

6.2) Embolia Pulmonar (2 casos).

Foram assim classificados os pacientes com história clínica sugestiva, associada a hipoxia e alterações no eletrocardiograma compatíveis.

6.3) Endometriose (1 caso). Ocorreu em uma paciente com derrame pleural crônico e recidivante, associado a ascite, na qual a laparoscopia foi diagnóstica.

6.4) Parapneumônico (1 caso). Foi assim designado um derrame associado a processo pneumônico infeccioso, sem as características de empiema.

6.5) Pancreatite (1 caso). Caracterizada pelo aumento da amilase no líquido pleural, associado a doença pancreática.

Método de Dosagem da Enzima:

A dosagem da atividade da ADA foi realizada pela técnica descrita por Giusti²⁵, com pequenas modificações. Esta técnica baseia-se na dosagem da amônia liberada pela transformação da adenosina em inosina catalisada pela ADA. A amônia forma, na presença de fenol em solução alcalina, um derivado indofenol com intensa cor azul. Esta reação é catalisada pelo nitroprussiato de sódio e pode ser quantificada por espectrofotometria.

As dosagens enzimáticas em cada amostra foram feitas em duplicata, com e sem anticoagulante, e o resultado expresso pela média aritmética. Nos raros casos nos quais os valores foram muito discordantes, a dosagem foi repetida. Além destes tubos de dosagem, três outros foram feitos para servir de branco para a leitura final.

A quantidade de ADA existente em cada amostra de líquido, foi expressa em U/l. Neste trabalho a U/l foi definida como sendo a quantidade em umol de NH₃ produzidos, a 37°C por um minuto, pela enzima contida em 1 litro da amostra, neste caso, o líquido pleural.

Metodologia Estatística:

Foram calculados as médias, os desvios padrão e as amplitudes dos parâmetros para a apresentação das características da amostra.

O teste do Quiquadrado^{66, 70} foi empregado para a verificação da

significância das diferenças, para dados em escala nominal, em tabelas de contingência.

O teste de Mann-Whitney^{66, 70} foi utilizado para análise das diferenças entre dois grupos, quando da existência de valores contínuos, escala ordinal.

A Análise de Variância por Postos de Kruskal-Wallis⁶⁶ foi usada para a comparação de três ou mais grupos de dados, em valores contínuos. Quando o valor foi significativo, indicando a existência de diferença em pelo menos um dos grupos, foi calculada a diferença mínima significativa (DMS) para a comparação múltipla dos resultados¹⁰.

| Resultado do teste | Diagnóstico | | total |
|--------------------|-------------|------------|-------|
| | doente | não doente | |
| Positivo | a | b | a + b |
| Negativo | c | d | c + d |
| Total | a+c | | b+d |

ONDE:

- a = indivíduos doentes com teste positivo
- b = falsos positivos
- c = falsos negativos
- d = indivíduos não doentes com teste positiva

Sensibilidade (S) = $(a / a+c) \times 100$, ou seja, é a capacidade de um teste dar um resultado positivo quando a pessoa submetida a ele é verdadeiramente doente.

Especificidade (E) = $(d / b+d) \times 100$, expressa a capacidade de um teste apresentar um resultado negativo quando a pessoa examinada não está doente.

Valor preditivo positivo (VPP) = $(a / a+b) \times 100$, permite estimar a probabilidade de um indivíduo da população ser verdadeiramente doente, uma vez que seu resultado tenha sido positivo.

Valor preditivo Negativo (VPN) = $(d / c+d) \times 100$, revela a probabilidade do indivíduo não estar doente, dado que seu teste tenha tido um resultado negativo.

Foram considerados significantes os valores com p menor ou igual a 0,05.

Resultado:

A população alvo deste trabalho é constituída por um grupo restrito de pacientes, com doenças pleurais de diagnóstico diferencial complexo, pelos exames de rotina. A amostra foi composta de indivíduos com tuberculose (72 casos), neoplasia (25 casos), linfomas (7 casos) e miscelânea (8 casos).

Houve predomínio do sexo masculino (72 homens; 40 mulheres).

Quanto às médias de idade, o grupo da neoplasia se diferencia do grupo da tuberculose e da miscelânea por apresentar valor mais elevado. Observamos que 80,6%^{54/67} dos pacientes com menos e 40 anos apresentavam tuberculose pleural. Dos pacientes com mais de 50 anos, 68,6%^{24/35} tinham doenças neoplásica (sólida ou hematológica).

No grupo da tuberculose e no da neoplasia existe linfocitose, sendo que a média no primeiro grupo é maior. No grupo da miscelânea predominam os neutrófilos. A citometria diferencial permite discriminar o grupo da tuberculose do grupo dos linfomas e da miscelânea.

O PPD reator forte foi mais frequente no grupo da tuberculose, 73,46% dos casos^{36/49}, em relação aos demais grupos (neoplasia^{6/13}, linfoma^{0/1} e miscelânea^{1/4}, no entanto não houve diferença significativa entre o grupo da tuberculose e da neoplasia onde temos número suficiente de pacientes para a análise estatística.

A média da ADA foi significativamente maior no grupo da tuberculose do que nos demais grupos isoladamente (tabela I).

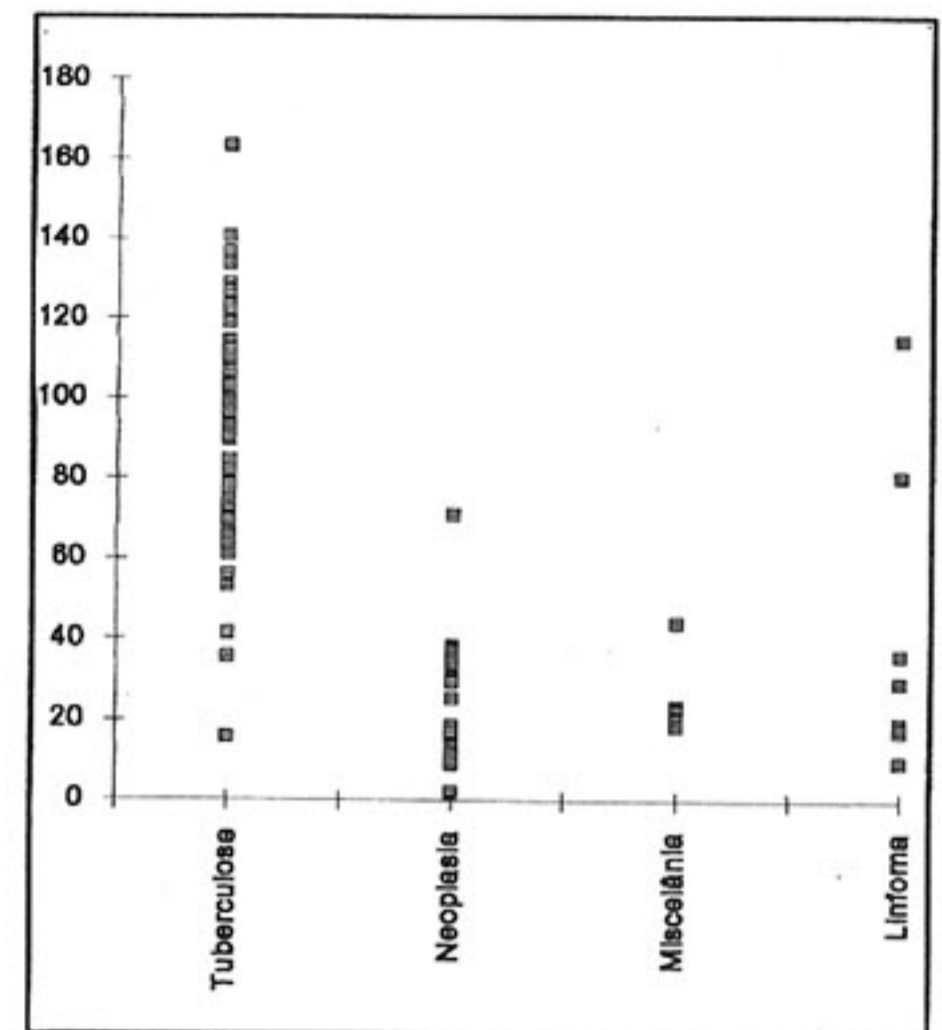
O gráfico I permite visualizar o comportamento individual da dosagem da ADA por grupos de doenças. Utilizando-se como limiar discriminatório o valor da ADA de 50 U/l, observamos que somente

Tabela 1- Valores da ADA (U/L) nos Diferentes Grupos das Doenças

| Grupos | Casos | Média +/- DP | Min- Max |
|-------------|-------|-----------------|--------------|
| Tuberculose | 72 | 90,03 +/- 28,66 | 15,73-163,23 |
| Neoplasia | 25 | 21,10 +/- 14,96 | 01,97-71,10 |
| Linfoma | 7 | 44,11 +/- 36,07 | 09,83-115,05 |
| Miscelânea* | 8 | 23,45 +/- 08,05 | 18,68-44,25 |

* Inclui: 3 LES, 2 TEP, 1 Parapneumônico, 1 Endometriose e 1 Pancreatite

Gráfico I - Valores individuais da ADA (U/L) Nos Diferentes Grupos de Doenças



4,2%^{3/72} dos casos de tuberculose encontram-se abaixo deste valor, enquanto que apenas 7,5%^{3/40} dos derrames das demais etiologias atingem cifras superiores a esta marca.

Para melhor avaliar o comportamento da ADA na tuberculose, as demais doenças (neoplasia, linfomas e miscelânea), foram reunidas em um único grupo. Observamos que a ADA, nesta amostra, teve: sensibilidade (S) de 94,4%, especificidade (E) de 92,5%, valor preditivo positivo (VPP) de 95,8% e negativo (VPN) de 90,2%. A tabela II mostra o comportamento destes parâmetros em diferentes amostras. O quinto percentil calculado para ADA no grupo da tuberculose foi de 41,3 U/l. Os valores da S, E, VPP e VPN, utilizando-se o limiar discriminatório calculado, em diferentes amostras encontra-se na tabela III. A sensibilidade, especificidade, valor

Tabela II: Sensibilidade(s), Especificidade (e) e Valores Preditivos (VPP E VPN) da ADA Para o Diagnóstico da Tuberculose com Limiar Discriminatória de > ou = 50 U/L

| AMOSTRA | S | E | VPP | VPN | Nº DE CASOS |
|-----------------------------|------|------|------|------|-------------|
| Amostra Geral com Diag. | 94,4 | 82,9 | 85 | 93,5 | 142 |
| DP Linfocitários > ou = 75% | 96,8 | 93,9 | 96,8 | 93,9 | 94 |
| Amostra Utilizada | 94,4 | 92,5 | 95,8 | 90,2 | 112 |

Tabela III: Sensibilidade(s), Especificidade(s) e Valores Preditivos (VPP E VPN) da Ada Para o Diagnóstico da Tuberculose com Limiar Discriminatório de > ou = 41,3 U/L

| AMOSTRA | S | E | VPP | VPN | Nº DE CASOS |
|-----------------------------|------|------|------|------|-------------|
| Amostra Geral com Diag. | 97,2 | 78,6 | 82,2 | 96,5 | 142 |
| DP Linfocitários > ou = 75% | 98,4 | 93,5 | 96,9 | 96,7 | 94 |
| Amostra Utilizada | 97,2 | 90 | 94,6 | 94,7 | 112 |

Tabela IV: Critérios para o Diagnóstico da Tuberculose Pleural

| | S | E | VPP | VPN | |
|----------------------|------|------|------|------|----------------------------|
| GRANULOMA | 86.1 | 100 | 100 | 77.8 | Critérios Certeza |
| CULTURA BK PRAG. | 40 | 100 | 100 | 54.2 | |
| CULTURA BK LP | 2 | 100 | 100 | 36 | |
| CULTURA BK ESCARRO | 36.8 | 100 | 100 | 40 | |
| ADA | 94.4 | 92.5 | 95.8 | 90.2 | |
| PPD > ou = 10 mm | 73.5 | 61.1 | 83.7 | 45.8 | Critérios Probabilidade |
| LINFÓCITOS > ou =75% | 92.6 | 37.1 | 74.1 | 72.2 | |
| IDADE < 40 ANOS | 75 | 67.5 | 80.6 | 60 | |

Tabela V: Sensibilidade(s), Especificidade(e) Valor Preditivo Positivo (VPP) e Negativo (VPN) Obtidos Com a Associação dos Critérios de Probabilidade para o Diagnóstico da Tuberculose Pleural

| | N | S | E | VPP | VPN | Quiquadrado |
|---|----|------|------|------|------|-------------|
| IDADE < 40 ANOS LINFÓCITOS > ou = 75% | 64 | 90.6 | 69.2 | 92.3 | 75 | 27.29 |
| IDADE < 40 ANOS ADA > ou = 50 U/L | 78 | 98.1 | 96.2 | 98.1 | 96.2 | 69.26 |
| LINFÓCITOS > ou =75% ADA > ou = 50 U/L | 77 | 96.8 | 85.7 | 96.8 | 85.7 | 52.48 |
| IDADE < 40 ANOS PPD > ou = 10 mm | 35 | 96.3 | 75 | 92.9 | 85.7 | 19.60 |
| LINFÓCITOS > ou = 75% PPD > ou = 10 mm | 38 | 100 | 37.5 | 86.1 | 100 | 12.59* |
| ADA > ou = 50 U/L PPD > ou = 10 mm | 46 | 97.2 | 100 | 100 | 90.9 | 40.66 |

* Pequeno Numero de Casos
Frequência Esperada < 5

preditivo positivo e negativo dos critérios de probabilidade para o diagnóstico da tuberculose pleural, tais como: idade menor que 40 anos, número de linfócitos no líquido maior ou igual a 75% de leucócitos e teste tuberculínico reator forte, são capazes de, isoladamente, diferenciar a tuberculose das demais doenças, tomadas como um grupo, mas a especificidade não é suficientemente alta para permitir o diagnóstico com segurança (tabela IV). Por outro lado, as associações destes critérios entre si e com a ADA podem ser úteis, como se observa na tabela V. As associações de critérios da qual a ADA participa foram as que apresentaram maior significância. A análise estatística da combinação de critérios três a três não foi produtiva pelo reduzido número de casos.

Discussão

Neste trabalho verificou-se que 16,4%^{28/170} dos derrames pleurais ficaram sem confirmação diagnóstica, concordando com diversos trabalhos da literatura que admitem que até 20% dos derrames podem ficar sem etiologia determinada^{33,35,61,68,69}. Destes casos, em 53,6%^{15/28} dos pacientes havia forte suspeita clínica de serem secundários a tuberculose. Esta etiologia também predominou em 50,7%^{72/142} dos casos com diagnóstico confirmado, o que já foi constatado por outros trabalhos realizados no Brasil^{44,68,77}.

Como individualmente, é fácil reconhecer o derrame empiemático e o transudato pleural, optamos pela exclusão destes casos da análise dos grupos.

Uma outra opção para a análise dos casos seria o estudo dos derrames pleurais linfocitários. A classificação do derrame como linfocitário não é muito bem definida na literatura médica, considerando-se como tal os líquidos com porcentagem de linfócitos superior a faixa de 70 a 80% dos leucócitos totais^{19,41,49}. Neste trabalho foi escolhido o valor de linfócitos maior ou igual a 75%, à semelhança de outros autores^{51,67}. Constatamos que, além de 4 casos de tuberculose sem informação, outros 5 pacientes seriam excluídos (porcentagem de linfócitos igual a 72%,

TABELA VI: VALORES DA ADA POR DOENÇA. COMPARAÇÃO DE RESULTADOS ENTRE DIFERENTES AUTORES

| Autor Referência Bibliográfica | Limiar da ADA (U/L) | Tuberculose | | Transudato | | Neoplásico | | Emplema Parapneumônio | | Linfomas | | Outros | | | |
|--------------------------------|---------------------|---------------|--------------------------------|------------|------------------------|---------------|-------------------------------|-----------------------|------------------------|----------|------------------------|------------------|--------------------------------|--------------|------------------------|
| | | nº casos | ADA +/- DP (min - max) | nº casos | ADA +/- DP (min - max) | nº casos | ADA +/- DP (min - max) | nº casos | ADA +/- DP (min - max) | nº casos | ADA +/- DP (min - max) | nº casos | ADA +/- DP (min - max) | | |
| ESTE TRABALHO | 50 | 72 15 (*1) | 90,03 - 28,17 66,38 - 25,14 | 17 | 11,86 - 7,3 | 25 | 21,10 - 14,96 | 13 | 95,89 - 57,52 | 0 | — | 7 (*2) | 44,11 - 36,07 | 8 | 23,45 - 8,06 |
| Piras e Colab. (57) | 30 | 21 | 83,04 - 25,51 | 0 | — | 18 | 15,54 - 6,56 | 0 | — | 15 | 17,26 - 7,51 | 0 | — | 0 | — |
| Maritz e Colab. (39) | 40 | 107 | 92,11 - 37,05 | 102 | <30 | 59 15 (*3) | 23,23 - 13,15 34,86 - 14,2 | 44 | 97,57 - 82 | 0 | — | 9 (*4) | 64,3 - 44,95 | 8 | 23,81 - 15,07 |
| Pettersson e Colab. (55) | 50 | 14 5 (*1) | 101,6 - 9,3 83,3 - 7,3 | 6 | 17,2 - 2,7 | 27 | 18,4 - 1,9 | 7 | 40,1 - 23,9 | 8 | 22,2 - 2,5 | 0 | — | 4 (*5) | 105 - 21,3 |
| Ocanã e Colab. (49)*A | 50 | 38 | 93,81 - 29,65 | 0 | — | 17 | 13,2 - 9,66 | 0 | — | 0 | — | 7 (*2) | 36,65 - 30,86 | 12 | 5,91 - 4,7 |
| Strankina e Colab. (74) | 53 | 10 | 116 (76 - 175) | 7 | 16 (6 - 26) | 32 | 20,2 (5 - 40) | 7 | 94 (16 - 222) | 6 | 26,7 (13 - 44) | 2 (*2) 3 (*6) | 44,5 (24 - 65) 19,7 (12-25) | 2 (*5) | 76,5 (46-107) |
| Teo e Chio (76) | 50 | 25 | 88,3 - 25,8 | 15 | 8,0 - 6,5 | 34 | 22,47 - 11,2 | 8 | 45,1 - 26,1 | 7 | 20,7 - 12,7 | 0 | — | 3 (*7) | 38,0 - 3,6 |
| Ocanã e Colab. (48) | 43 | 170 | 83 (43 - 190) | 100 | 0 (0 - 17) | 128 | 8 (0 - 54) | 0 | — | 14 | 14 (0 - 83) | 0 | — | 60 9 (*5) | 5 (0-38) 80 (52-97) |
| Cestari Filho e Colab. (13) | 40 | 37 9 (*1) | 100 - 34 81 - 27 | 6 | 12 - 9 | 14 | 15 - 8 | 8 | 108 - 44 | 5 | 20 - 9 | 0 | — | 3 (*8) | 23 - 9 |

*1 - Tuberculose Provável *2 - Linfoma *3 - Mesotelioma *4 - Linfoma e Leucemia
 *5 - Artrite Reumatóide *6 - Leucemia *7 - Lúpus Eritematoso Sistêmico *8 - Tromboembolismo Pulmonar.
 *A - Líquido Pleural com Linfócitos > ou = 70% dos Leucócitos

70%, 65%, 58% e 2%). O derrame pleural por tuberculose na fase inicial pode não apresentar predomínio de linfócitos^{27, 68, 69}, o que é pouco observado na casuística dos trabalhos brasileiros, pois o tempo entre o primeiro sintoma da doença e o atendimento médico é habitualmente maior que um mês⁴⁰, sendo o tempo médio, no presente estudo, de 38 dias. A utilização desta amostra não nos pareceu razoável, uma vez que os derrames parapneumônicos, por pancreatite, por lúpus eritematoso sistêmico e secundário ao tromboembolismo pulmonar têm frequentemente predomínio de neutrófilos^{27, 35, 68} e o diagnóstico diferencial com a tuberculose nem sempre é fácil, o que levaria a um vício de amostragem.

A dosagem da ADA só foi realizada no líquido pleural, e não concomitantemente no sangue, porque trabalhos anteriores^{26, 30, 39, 55} mostram que a relação entre a concentração no líquido e no sangue não traz subsídios importan-

tes, além de aumentar o custo para o diagnóstico. Já se verificou que a atividade da enzima nos derrames é diferente e independente da concentração sérica²⁶. De modo geral, a enzima tem estado mais elevada no líquido testado (pleural, peritonal, pericárdico e sinovial) do que no sangue, indicando que existe síntese local^{26, 39, 55}. A sensibilidade sérica não é tão boa, provavelmente porque apenas espelhe algo ocorrendo em outro local, através de células que recirculam entre o sangue e a cavidade pleural, por exemplo²; e a especificidade não é ideal, pois outras doenças que alteram o sistema imune podem ter elevação da atividade sérica da ADA.

Os critérios de inclusão nos grupos de doenças foram rígidos, principalmente para o grupo da tuberculose, exce- tuando-se o grupo dos linfomas. A existência de um reduzido número de linfomas com diagnóstico de certeza da lesão pleural obrigaria a inclusão destes em um

grupo maior, da neoplasia ou da miscelânea, mas como é descrito na literatura que estes podem cursar, eventualmente, com alta concentração de ADA^{39, 49, 74} sua análise em separado se fazia conveniente. Nos casos em que o diagnóstico de comprometimento local da pleura não foi confirmado, a possibilidade do derrame ser secundário apenas ao aumento de gânglios do mediastino não pode ser afastada completamente. A comprovação da lesão pleural nos linfomas é dificultada ainda pela raridade com que o derrame se manifesta como lesão inicial, já que na maioria das vezes existe lesão em outro órgão⁶¹, tornando o tratamento indispensável. Nestes casos a possibilidade de se tratar de outra doença, especialmente a tuberculose, foi afastada.

Até a década de 40, estávamos limitados a registrar o comportamento epidemiológico da tuberculose e a tentar explicar sua evolução. Atualmente podemos atuar de forma mais dinâmica contra

a doença, mas o panorama epidemiológico brasileiro pouco se alterou. Houve uma queda da mortalidade pela doença, mas não ocorreu uma diminuição proporcional na incidência e na morbidade^{6, 14, 58}. Com base nos resultados obtidos neste estudo podemos observar que, além de ser a principal causa de derrame pleural, a tuberculose tem mostrado um comportamento muito semelhante nos diversos trabalhos realizados no Brasil.

A idade é significativamente menor nos doentes com tuberculose em relação aos com neoplasia, em países com alta prevalência da primeira. Este parâmetro tem sido valorizado como meio auxiliar para o diagnóstico diferencial dos derrames quando há suspeita destas etiologias^{41, 43, 67}. Nas regiões onde a tuberculose tem menor incidência, e maior número de pessoas chega a idade adulta sem prévio contato com o bacilo, a média de idade dos pacientes com lesão pleural específica é bem mais elevada, em torno de 56 anos^{4, 18, 41, 82}. Após os 40 anos de idade, outras entidades assumem maior destaque, não só pela frequência como pela gravidade^{41, 68}, havendo maior possibilidade de existir lesão neoplásica ou de coexistirem outras doenças, como a insuficiência cardíaca e o tromboembolismo, por exemplo, e a suposição do diagnóstico fica mais difícil.

Uma citologia bem realizada pode ser de grande auxílio ao diagnóstico de um derrame pleural. Isoladamente só é conclusiva nos casos de neoplasia, incluindo os linfomas, mas pode ser muito útil nos casos suspeitos de artrite reumatóide e tuberculose^{45, 63, 28, 47}. Apesar da importância da ausência de células mesoteliais no líquido pleural da tuberculose^{19, 71, 72}, este dado não pôde ser investigado neste trabalho, devido as diferentes definições empregadas nos diversos laboratórios dos hospitais de origem dos pacientes e pela contagem não numérica das mesmas (relatos de poucas, raras, muitas).

O teste tuberculínico pode ser utilizado como um dos critérios de probabilidade da tuberculose pleural^{19, 64, 67}. Em regiões onde é grande a prevalência da

doença, existe um número importante de indivíduos reatores ao teste pela infecção e que não apresentam a doença. Nestas regiões deve-se ter cuidado ao analisar este dado. No Brasil observa-se PPD reator forte em 31% dos adolescentes (até 14 anos) e em quase 50% dos indivíduos entre 20 e 29 anos. Englobando todas as faixas etárias, podemos afirmar que 25% da população brasileira tem infecção pelo bacilo de Koch²⁴.

O limiar discriminatório para o valor da ADA nos trabalhos da literatura, na maioria arbitrariamente determinado, está na faixa de 40 a 50U/1. Neste trabalho utilizamos o valor de 50U/1, apesar de ter sido calculado o quinto percentil, para o grupo da tuberculose, em 41,3 U/1. Escolhemos este valor por ter sido o mais utilizado nos diversos trabalhos^{32, 49, 55, 76} e por não termos observado diferenças importantes quanto a sensibilidade, especificidade e valores preditivos do teste com estes dois valores, que se mantêm acima dos 90%, como se constata nas tabelas II e III.

A tabela VI mostra as médias da ADA com os desvios padrão ou amplitude, por grupo de doença, deste trabalho e de alguns da literatura, que utilizaram o mesmo método de dosagem e amostra semelhante. O resultado obtido está de acordo com o observado por outros autores que fizeram estudos em locais com variada prevalência da tuberculose. Mesmo os trabalhos que utilizaram um método diferente^{1, 7, 32}, ou os com amostra restrita de pacientes^{83, 134, 144, 193, 215} e por isto não incluídos na tabela, concluíram que a atividade da ADA é útil para o diagnóstico diferencial dos derrames pleurais, exceto o de Keimpema e colaboradores²⁹, que estudaram número muito pequeno de casos de tuberculose pleural (5 pacientes), e o estudo de Maartens e Baterman³⁸ no qual houve um erro na seleção da amostra.

Na tabela IV observamos que a dosagem de atividade da ADA mostrou-se mais sensível e com maior valor preditivo negativo que os critérios de certeza utilizados para o diagnóstico da tuberculose pleural, apresentando sensibi-

lidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo maior que todos os critérios de probabilidade.

Elevados valores da concentração de ADA podem ser observados, além dos casos de tuberculose, nos derrames pleurais empiemáticos, em alguns derrames por linfomas e nos secundários a artrite reumatóide^{7, 13, 39, 48, 49, 55, 56, 74, 79}. Nos derrames pleurais purulentos existe uma grande variação da dosagem da enzima (tabela VI), mas o diagnóstico diferencial com a tuberculose é facilmente obtido através dos exames de rotina no líquido pleural.

A lesão pleural é a manifestação mais freqüente da artrite reumatóide, mas muitas vezes um achado radiológico, pois nem todo paciente apresenta derrame volumoso ou sintomático. Predomina no sexo masculino, em pacientes de meia idade (com mais de 45 anos), podendo anteceder, ser simultâneo ou, como é mais comum, surgir nas fases de exacerbações, sendo acompanhado de manifestações articulares e habitualmente associado a nódulos subcutâneos^{5, 8, 17, 20, 36, 60}. O diagnóstico de certeza do comprometimento pleural pela doença nem sempre é fácil, mas uma concentração de glicose menor que 30 mg/dl^{11, 17, 21, 35, 36, 62, 68}, com aumento da desidrogenase láctica, presença de uma citologia sugestiva^{8, 28, 47, 60} e existência de marcadores imunológicos no líquido pleural^{12, 56} associada à presença da doença em outros local, já é suficiente para conclusão sobre a etiologia do derrame. Não existem muitos casos descritos na literatura mundial e a elevação da atividade da ADA presente nestes casos^{32, 50, 55, 74} poderá auxiliar no diagnóstico diferencial do comprometimento pleural por outras colagenoses, especialmente por lúpus eritematoso sistêmico que apresenta dosagem baixa da enzima⁵⁴.

Os derrames por comprometimento linfomatoso da pleura não são freqüentes, surgindo em aproximadamente 15% (7 - 28%) dos pacientes com a doença^{37, 81}. Nem todos os derrames são exsudatos e, quando o são, é comum apresentarem baixa dosagem de proteína no líquido, pois

habitualmente existe hipoproteinemia⁸¹. A concentração de proteína no líquido pleural e a relação desta com o valor sérico foi capaz de diferenciar o grupo de pacientes com linfomas daqueles com tuberculose. Pacientes com doença de Hodgkin, mesmo não tratados e com estágios localizados, exibem um defeito imunológico caracterizado por diminuição da imunidade celular. O tratamento induz a uma imunossupressão que persiste até mesmo nos pacientes em remissão contínua e completa⁵³. Esta queda de defesa, especialmente da mediada por linfócitos T, faz com que a infecção secundária por tuberculose seja uma etiologia possível para o derrame pleural que porventura estes pacientes apresentem. Alguns derrames por linfoma cursam com elevada atividade de ADA no líquido pleural e, quando existe a possibilidade de tuberculose associada, o diagnóstico da infecção pela dosagem da enzima pode ficar comprometida. Nestes casos a combinação da dosagem da atividade da ADA com outros parâmetros, especialmente com o teste tuberculínico, pode ser de grande auxílio, mas talvez não tenha tanta importância clínica quanto para o diagnóstico de outras doenças.

Apesar do conhecimento de que existe elevação da atividade da ADA, em diversos líquidos biológicos e células, em doenças que não a tuberculose, e em alguns relatos de casos isolados^{23, 31, 42, 78}, a especificidade do método para o diagnóstico da tuberculose se mantém elevada pela raridade destas enfermidades ou pela frequência com que cursam com elevação da atividade da enzima. A existência dos falsos positivos não tem desencorajado os autores, de diversos países, a reconhecer a importância da ADA para o diagnóstico da tuberculose, os quais concordam que a elevação da atividade da enzima é útil para, pelo menos, restringir as hipóteses diagnósticas.

A partir da década de 50, coincidindo com o aparecimento da terapêutica específica para a tuberculose, e até os dias de hoje, existe a preocupação em se diferenciar o derrame pleural secundário a neoplasia do por tuberculose^{9, 15, 16, 33, 41, 59,}

⁶⁷. Estas têm sido as principais causas de derrame pleural exsudativo, variando na dependência da incidência das doenças na região estudada. No Rio de Janeiro, quase 70% dos derrames pleurais têm como etiologia uma destas causas^{3, 9}, o que também foi observado nesta amostra (97/142 casos com diagnóstico). A utilidade da ADA para diferenciar o derrame tuberculoso daquele por neoplasia sólida tem sido muito boa, comparável, e muitas vezes superior, a de outros métodos de diagnóstico, como os marcadores tumorais^{46, 65}.

Com relação ao custo dos exames, a dosagem da ADA é relativamente de baixo custo operacional, especialmente se comparada a outros exames realizados de rotina no líquido pleural e que trazem menos informações para a conclusão diagnóstica. A dosagem da enzima tem uma relação entre custo e benefício maior do que, por exemplo, a dosagem de glicose, a pesquisa direta e cultura para fungos e amilase. Calculamos o custo das substâncias para dosagem da atividade da ADA em US\$ 0,13 (treze centavos de dólar americano).

Diante de tais fatos, acreditamos ser viável a proposta de introduzir a dosagem da atividade da ADA como exame de rotina no líquido pleural, especialmente em regiões onde a tuberculose tem elevada prevalência. O diagnóstico definitivo da tuberculose requer o isolamento do *M. tuberculosis*; no entanto, como em todas as áreas da medicina clínica, um somatório de achados pode dar ao diagnóstico de probabilidade suporte suficiente para o tratamento⁸⁰. Kenneth Jones⁷³ desenvolveu um guia para o diagnóstico da doença na infância e, à semelhança da sua proposta, é nossa futura intenção estudar o valor de cada critério para o diagnóstico de probabilidade da tuberculose pleural, o que talvez possa ser estendido às demais localizações em serosas.

Referências Bibliográficas

1. **ABBADÉ, E.H. et al.** - Valor diagnóstico de la Adenosina Deaminasa (ADA) en los líquidos pleurales. *Respiracion*, 1(1): 15-8, 1986. 2. **BAGANHA, M.F. et al.** - Serum and pleural adenosine deaminase.

Correlation with lymphocytic population. *Chest*, 97(3): 605-10, 1990. 3. **BANALES, J.L. et al.** - Adenosine deaminase in the diagnosis of tuberculous pleural effusions. A report of 218 patients and review of the literature. *Chest*, 99(2): 355-7, 1991. 4. **BELL, R.C.; ANDREWS, C.P.** - Pleural effusions: meeting the diagnosis challenge. *Geriatrics*, 40(4): 101-8, 1985. 5. **BERGER, H.W.; MEJIA E.** - Tuberculous Pleurisy. *Chest*, 63(1): 88-92, 1973. 6. **BETHLEM, N.** - Tratamento da tuberculose. *Medicina de Hoje*: 456-68, out, 1980. 7. **BLAKE, J.; BERMAN, P.** - The use of adenosine deaminase assays in the diagnosis of tuberculosis. *S AFR Med J*, 62(1): 19-21, 1982. 8. **BODDINGTON, M.M. et al.** - Cytodiagnosis of rheumatoid pleural effusions. *J Clin Path*, 24: 95-106, 1971. 9. **CACHAPUZ, J.C.B. et al.** - Avaliação dos casos de derrame pleural internados no Hospital Geral de Jacarepaguá - INAMPS, Rio de Janeiro, entre 1975 e 1988. *J Pneumol*, 14(51): 112, 1988. 10. **CAMPOS, H.** - Estatística experimental não paramétrica. 3º ed. Piracicaba: Universidade de São Paulo, 1979. p. 243-6. 11. **CARR, D.T.; LILLINGTON, G.A.; MAYNE, J.G.** - Pleural fluid glucose in systemic lupus erythematosus. *Mayo Clin Proc*, 45: 409-12, 1970. 12. **CECH, P.; MATOSO, L.; NYDEGGER, U.** - Immune complexes in fluid form rheumatoid arthritis patients. *Acta Haematol*, 67: 220-1, 1982. 13. **CESTARI FILHO, F. et al.** - Atividade da adenosina deaminase (ADA) no diagnóstico do derrame pleural. *J Pneumol*, 12(supl): 27, 1986 e *Rev Paul Med*, 105: 276-8, 1987. 14. **CONTROLE DA TUBERCULOSE**; Uma proposta de integração ensino-serviço, 2º ed. Ministério da Saúde, Secretaria Nacional de Programa Especiais de Saúde, Fundação Universitária José Bonifácio e Universidade Federal do Rio de Janeiro, 1989. 102p. 15. **DEUS FILHO, A. et al.** - Aspectos bioquímicos do derrame pleural tuberculoso. *Rev Bras Clin Terap*, XI(5): 349-64, 1982. 16. **DEUS FILHO, A. et al.** - Derrame pleural tuberculoso e lesões pulmonares. *J Pneumol*, 8(2): 75-8, 1982. 17. **DODSON, W.H.; HOLLINGSWORTH, J.W.** - Pleural effusion in rheumatoid arthritis. *New Engl Med*, 275(4): 1337-41, 1966. 18. **EPSTEIN, D.M. et al.** - Tuberculous pleural effusions. *Chest*, 91(1): 106-9, 1987. 19. **FALK, A.** - Tuberculous pleurisy with effusion - diagnosis and results of chemotherapy. *Postgrad Med*, 38: 361-5, 1965. 20. **FAURSCHOU, P.** - Rheumatoid pleuritis and thoracoscopy. *Scand J Respir Dis* 55: 277-83, 1974. 21. **FAURSCHOU, P.; FRANCIS, D.; FAARUP, P.** - Thoroscopic, histological and clinical findings in nine cases of rheumatoid pleural effusion. *Thorax*, 40: 371-5, 1985. 22. **FRANCO, C.A.B. et al.** - Tuberculose extrapulmonar. *ARS CVRaind*: 47-62, agosto, 1984. 23. **GARCIA-MONCO, C.; BERCIANO, J.** - Sarcoidosis meningites, high adenosine deaminase levels in CFS and results of cranial irradiation. *J Neurol Neurosurg and Psych*, 51: 1594-99, 1988. 24. **GERHARDT, G.** - Tuberculose. *RAIDS-FIOCRUZ*; tema 3. 2º ed. Rio de Janeiro, agos-

- to de 1983. 25. GIUSTI, G. - Adenosine deaminase. IN *Methods of Enzymatic Analysis*. New York: H.U. Bergmeyer, Academic Press, 1974. p. 1093-9. 26. HANKIEWICZ, J.; KOTERWA, A. - Adenosine deaminase in effusions. *Mat Med Pol*, 3(36): 180-3, 1978. 27. JAY, S.J. - Diagnosis procedures for pleural disease. In *Symposium on pleural diseases*. *Clin Chest Med*, 6(1): 33-48, 1985. 28. KEAGLE, M.; MARCKS, K.A.; KAISER, J.S. - Cytologic manifestation of rheumatoid arthritis in pleural effusion. *Acta Cytol*, 25(1): 33-5, 1981. 29. KEIMPEMA, A.R.J.; SLAATS, E.H.; WAGENAAR, J.P.M. - Adenosine deaminase activity, not diagnostic for tuberculous pleurisy. *Eur J Respir Dis* 71: 15-18, 1987. 30. KOEHLER, L.H.; BENZ, J.E. - Serum adenosine deaminase: methodology and clinical applications. *Clin Chem*, 8(2): 133-40, 1962. 31. KOSKELA, H.S.; Kujala, P.; Myllyla, V. - Guillain-Barré Syndrome and tularemia pleuritis with high adenosine deaminase activity in pleural fluid. *Infection*, 17(3): 152-3, 1989. 32. KUHN, M.; VONMOOS, C.; LEUENBERGER, P. - Dosage de é adenosine désaminase dans 295 liquides pleuraux. *Rev Mal Resp*, 5: 641-4, 1988. 33. LEUALLEN, E.C.; CARR, D.T. - Pleural effusion - A statistical study of 436 patients. *New Engl J Med*, 252(3): 79-83, 1955. 34. LIGHT, R.W. et al. - Pleural effusions: The diagnosis separation of transudates and exudates. *Am Int Med*, 77(4): 507-13, 1972. 35. LIGHT, R.W. et al. - Pleural effusions. *Med Clin North Am*, 61(6): 1339-52, 1977. 36. LILLINGTON, G.A.; CARR, D.T.; MAYNE, J.G. - Rheumatoid pleurisy with effusion. *Arch Intern Med*, 128: 764-8, 1971. 37. LILLINGTON, G.; JAMPLIS, R.N. - Diagnóstico diferencial das doenças do tórax. 2ª ed. São Paulo: Manoel, 1979. 656p. 38. MARTENS, G.; BATEMAN, E.D. - Tuberculous pleural effusions: increased culture yield with bedside inoculation of pleural fluid and poor diagnostic value of adenosine deaminase. *Thorax*, 46(2): 96-9, 1991. 39. MARTIZ, F.J.; MALAN, C.; ROUX, I. - Adenosine deaminase estimations in the differentiation of pleural effusions. *S Afr Med J*, 62: 556-8, 1982. 40. MARTINS, S.A.S. et al. - Derrame pleural tuberculoso. *Tisio*, 16(s1): 15, 1990. 41. NEVES, D.D. - Estudo do líquido pleural. In Chibante, A.M.S., *Doenças da pleura*. Rio de Janeiro: Revinter, 1992, p. 49-71. 42. NIWA, Y.; KISHIMOTO, H.; SHIMOKATA, K. - Carcinomatous and tuberculous pleural. 47. NOSANCHUK, J.S.; NAYLOR, B. - A unique cytologic picture in pleural fluid from patients with rheumatoid arthritis. *Am J Clin Pathol*, 50: 331-5, 1968. 48. OCANÁ, I. et al. - Adenosine deaminase in pleural fluids. *Chest*, 84(1): 51-53, 1983. 49. OCANÁ, I. et al. - Adenosine deaminase activity in the diagnosis of lymphocytic pleural effusions of tuberculous, neoplastic and lymphomatous origin. *Tubercle*, 67: 141-5, 1986. 50. OCANÁ, I. et al. - Adenosine deaminase activity in rheumatoid pleural effusion. *Ann Rheumatic Dis*, 47: 394-7, 1988. 51. PAKIR, F. et al. - Serous lymphocytic exudate in Iraq: The value of various methods of investigation. *Tubercle*, 58: 101-7, 1977. 52. PATERSON, R.C. - The pleural reaction to inoculation with tubercle bacilli in vaccinated and normal Guinea pigs. *Am Rev Tuberc*, 1: 353-71, 1917. (Apud Silva, L.C.C.). 53. PATRÃO, M. - Doença de Hodgkin - Revisão parte IV; *Imunologia. Arq Bras Med*, 64(3): 172-6, 1990. 54. PETTERSSON, T.; KLOCKARDS, M.; WEBER, T. - Pleural fluid adenosine deaminase in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Chest*, 86(2): 273-4, 1984. 55. PETTERSSON, T.; OJALA, L.; WEBER, T.M. - Adenosine deaminase in the diagnosis of pleural effusions. *Acta Med Scand*, 215: 299-304, 1984. 56. PETTERSSON, T.; KLOCKARS, M.; HELLSTROM, P.E. - Chemical and immunological features of pleural effusions: comparison between rheumatoid arthritis and other diseases. *Thorax*, 37: 354-61, 1982. 57. PIRAS, M.A. et al. - Adenosine deaminase activity in pleural effusions: an aid to differential diagnosis. *Brith Med J*, 2(6154): 1751-2, 1978. 58. PROGRAMA NACIONAL DE CONTROLE DA TUBERCULOSE. Relatório preparado pela Divisão de Pneumologia Sanitária (DNPS) e Companhia Nacional contra a Tuberculose. *Bol CNCT*, 1(1): 5-34, 1987. 59. RAO, N.V. et al. - Needle biopsy of parietal pleura in 124 cases. *Arch Intern Med*, 115: 34-41, 1965. 60. RODNAN, G. - Comitê da American Rheumatism Association; *Introdução às Doenças Reumáticas*, 7ª ed. Reimpressão de *J Am Med Assoc*, 224(5S), 1973. 61. MELAMED, M. - The cytological presentation of lymphomas and related diseases in effusions. *Cancer*, 16: 413-31, 1963. 62. SAHN, S.A. et al. - Rheumatoid pleurisy. *Arch Intern Med*, 140: 1237-8, 1980. 63. SAHN, S.A.; GOOD, J.T. - Pleural fluid in malignant effusions: Diagnostic, prognostic and therapeutic implications. *Ann Int Med*, 108: 345, 1988. 64. SAHN, S.A. - The pleura. *Am Rev Resp Dis*, 138: 184-234, 1988. 65. SHIMOKATA, K. et al. - Cytokine content in pleural effusion. *Chest*, 99(5): 1103-7, 1991. 66. SIEGEL, S. - Estatística não paramétrica para as ciências do comportamento. São Paulo: Mc Graw-Hill do Brasil, 1981. 350 p. 67. SILVA, L.C.C. - Derrame pleural (2ª parte). *J Pneumol*, 3: 23-30, 1977. 68. SILVA, L.C.C. - Derrame pleural. *J Pneumol*, 2: 19-27, 1977. 69. SILVEIRA, I.C. - Manual de Doenças Pleurais. Rio de Janeiro: MEDSI, 1985. 437 p. 70. SPIEGEL, M.R. - Estatística. São Paulo: Mc Graw-Hill do Brasil, 1979. p. 401-45. 71. SPIELER, P. - The cytologic diagnosis of tuberculosis in pleural effusions. *Acta Cytol*, 23(5): 374-9, 1979. 72. SPRIGGS, A.I.; BODDINGTON, M.M. - Absence of mesothelial cells from tuberculous pleural effusions. *Thorax*, 15: 169-71, 1960. 73. STEGEN, G.; HONES, K.; KAPLAN, P. - Criteria for guidance in the diagnosis of tuberculosis. *Pediatrics*, 43(2): 260-3, 1969. 74. STRANKINGA, W.F.M. et al. - Adenosine deaminase activity in tuberculous pleural effusions. A diagnostic test. *Tubercle*, 68: 137-40, 1987. 75. STYBLO, K. - Aspecto sobre la tuberculosis y la infeccion VIH a nivel mundial. *Bol Union Tuberc y Enfermed Respir*, 65(1): 30-5, 1990. 76. TEO, S.K.; CHIO, L.F. - Adenosine deaminase in pleural fluid - An enzymatic test for tuberculous pleural effusion. *Singapore Med J*, 28(3): 220-4, 1987. 77. TOSIN, L.N. - Derrame pleural: 152 biópsias com agulha de Cope. *R Div Pneumol Sanit*, 23(91-92): 139-48, 1980. 78. VIDAL, R.P.; BROQUETAS, J. - High adenosine deaminase activity level in pleural effusion. *Chest*, 90: 625, 1986. 79. VIDAL, R. et al. - Adenosina deaminase (ADA) como marcador de pleuritis tuberculosa. *Bol Union Intern Contra Tuberc*, 61(3): 32, 1986. 80. WEG, J.C. et al. - Diagnostic standards and classification of tuberculosis and other mycobacterial diseases. 14ª ed. *ATS*: 344-58, 1980. 81. WEICK, J.K. et al. - Pleural effusion in lymphoma. *Cancer*, 31(4): 848-53, 1973. 82. YASUHARA, A. et al. - Serum adenosine deaminase activity in the differentiation of respiratory diseases in children. *Clin Chem Acta*, 161: 341-5, 1986.

Methotrexate na Asma Grave

Munir Assaf

Professor Adjunto IV do Departamento de Medicina Clínica da UFF.

Mestre em Pneumologia da Universidade Federal Fluminense

Pulmão-RJ. Vol. 4 - n° 2; 25 à 27, 1994

Resumo

O Autor apresenta sua experiência pessoal de 13 pacientes asmáticos ambulatoriais cushingóides, considerados cortico-dependentes, acompanhados clinicamente e monitorizados funcionalmente após o uso de baixas doses de Methotrexate (MTX). Considera o MTX uma opção de reserva, segura, barata e de indiscutível eficácia no tratamento dos asmáticos graves.

Palavras Chave: Methotrexate, asma grave.

Summary

The author's personal experience in the use of low-dose Methotrexate (MTX) in 13 patients with severe bronchial asthma is presented. All the patients were corticosteroid dependent, had iatrogenic cushing syndrome and were clinically and functionally monitored after the use of low-dose MTX. The author regards MTX as a safe, unexpensive and effective option in the treatment of severe asthma.

Key-Words: Methotrexate, Asthma, severe.

Introdução

Nossa primeira utilização de MTX em 1989, foi baseada no relato de MULLARKEY e Col.^{1,2} que conseguiu uma redução de 36, 5% da dose de prednisona dos asmáticos cortico-dependentes. Nesta ocasião uma de nossas pacientes vinha utilizando 60 a 80mg diários de prednisona, já com vários efeitos colaterais, associando diversas medicações preconizadas para alívio de broncoespasmo em doses crescentes sem obter um resultado satisfatório para sua vida cotidiana. Na prática, o que se observa é o esgotamento das drogas usuais na asma grave sem melhora efetiva desses pacientes. Verificamos como é comum entre os asmáticos trocar, associar, substituir nomes co-

merciais. Esses pacientes possuem um arquivo particular de receitas dos vários médicos que percorrem pela cidade. Tivemos oportunidade de observar mais dois asmáticos portadores de artrite reumatóide, que após serem medicados com 10mg semanais de MTX, suspenderam a corticoterapia antes necessária. Devido a isto, passei da curiosidade literária para a prática médica atuante no uso do MTX.

Em vista da importância e gravidade desses casos, inicialmente apenas observados clinicamente, resolvemos testar o MTX em outros 10 pacientes com avaliação funcional respiratória.

Material e Métodos:

No período de agosto 91 a maio 93 selecionamos 10 asmáticos graves, 4 mulheres e 6 homens, sendo 3 fumantes, cuja idade variou de 25 a 60 anos, cortico-dependentes com dose mínima de 10 a 20mg de prednisona ou similar (dexametasona) há mais de 2 anos, além da freqüente necessidade de doses mais elevadas em ocasião das descompensações.

Todos os pacientes foram submetidos a espirometria antes do início do tratamento com o MTX na dose semanal única de 7,5mg. O aparelho utilizado foi o "PULMONARY FUNCTION ANALYZER - MONAGAN 403", que oferece os seguintes valores: CVF, VEF1, PEAK FLOW e VVM. O MANAGHAN 403, não consta da lista de espirômetros recomendados da ATS (American Thoracic Society)¹⁴. Embora reconheçamos sua margem de erros dos seus valores, não invalida a nossa finalidade fundamental que seria observar mesmo grosseiramente a atuação efetiva do MTX. Não houve interrupção na alteração da corticoterapia em uso pelos pacientes. Realizamos a monitorização mensal através do exame clínico e da notificação do PEAK FLOW (PF) com o "Mini-WRIGHT PEAK FLOW METER" durante o período de 6 meses. Apenas 5 pacientes repetiram a espirometria após 6 meses de MTX (Quadro 1, 2).

Os exames laboratoriais bioquímicos e hematológicos realizados

durante o tratamento de 5 pacientes foram inexpressivos.

Excluímos criteriosamente do estudo os pacientes com passado ou história de doença hepatorenal, hematológica, intestinal, diabetes e alcoolismo importante.

Estamos desenvolvendo o trabalho com mais três casos em andamento.

Comentário:

Uso do MTX em reumatologia, especialmente em artrite reumatóide e psoriásica vem aumentando notavelmente, sendo bastante animador, pois nas doses baixas preconizadas oferece além da boa resposta clínica, poucos para-efeitos em relação ao seu longo período necessário^{3,4,7}.

Na literatura a dose preconizada e comprovadamente eficaz é de 7,5mg a 15mg semanais, tendo sido estendida por Mullarkey e Col.^{1,2} aos asmáticos cortico-dependentes.

A dose para obtermos uma efetividade anti-inflamatória com MTX ou outros antimetabólicos é bem menor que a dose imunossupressiva usada em neoplasias. O objetivo maior a tratar seria o fator inflamatório das vias aéreas, importante na hiperatividade brônquica destes pacientes. O MTX parece inibir a ação do C5a e dos leucotrienos, diminuindo assim a quimiotaxia e o acúmulo dos neutrófilos, e conseqüentemente o componente inflamatório da lesão^{9,10}. Agiria como substituto ou redutor da corticoterapia desses asmáticos graves.

Outras medicações anti-inflamatórias, tais como, azothioprina, 6-mercaptopurina, colchicina, sais de ouro e mais recentemente os inibidores de prostaglandinas apresentaram também resultados variáveis nos asmáticos⁹.

Nove dos dez pacientes monitorizados, apresentaram melhora clínica (diminuição da dispnéia) coincidente com a melhora da ausculta pulmonar de grave resistência aérea, isto é, tempo expiratório longo e ruidoso. Um paciente referiu após três tentativas do uso do MTX, chiado,

tosse e maior desconforto respiratório, embora o PF realizado na residência não mostrou alteração significativa.

Embora exista muita controvérsia na literatura quanto a eficácia e segurança^{6, 8} do MTX, alguns relatos inclusive de rise asmática induzida por esta droga^{5, 13}. Nove dos nossos pacientes

Os parâmetros funcionais analisados revelaram paralelismo mais fidedigno da melhora da hiperatividade brônquica com a monitorização mensal do PF, demonstrando uma elevação média de 80 a 120%, isto é, duplicou ou triplicou o valor anterior.

A CUF, VEF, VEF1/CVF (I. Tiffeneau 80%) VVM, reavaliados em 5 pacientes após 6 meses de MTX, mostraram acréscimo variável de 10 a 30% dos valores anteriores, embora os pacientes referissem maior atividade física com menor desconforto respiratório e espaçamento das intercrises noturnas.

Os para-efeitos descritos são náuseas, estomatite, ulcerações orais, rash

cutâneo pruriginoso, citopenia e lesões intersticiais de fibrose pulmonar^{4, 5}. Embora a dose baixa do MTX usada nos asmáticos na literatura seja tranquilizadora, devemos estar atentos com a interação de outras drogas potencialmente hepatonefrotóxicas, doenças hemato-lógicas, diabéticos e alcoolatras, fazendo-se necessário periódica monitorização bioquímica. Na nossa casuística tivemos um caso apresentando náuseas e rash cutâneo pruriginoso que melhorou com a descontinuidade da medicação.

Recentemente Kane e Col.¹⁵ relataram 12 casos de pneumonia por *Pneumocystis carinii* em pacientes reumatológicos e asmáticos; 10 tinham dose acumulativas acima de 400mg de MTX, sugerindo que após longo período, haveria necessidade de verificar sua possível atuação imunossupressiva, causando possível depressão do linfócito T auxiliar ou CD4 nestes pacientes.

Sendo o MTX um antagonista do

ácido fólico, há evidências que a suplementação de 1 grama de ácido diário, diminui os efeitos colaterais, sem reduzir a sua eficácia terapêutica¹².

Observando-se o aspecto custo-benefício, houve uma redução substancial no consumo diário de broncodilatadores orais e aerosol, corticóides, cetotifeno, cromoglicato e ipatrópio, drogas usualmente indicadas em asma grave.

Apesar de se tratar de um estudo limitado, favorecendo o uso de MTX, não devemos cair na euforia de considerá-lo medicação tradicional anti-asmática.

Conclusão:

Concluimos que embora a indicação do MTX persista controvertida, restrita a esporádicas experiências pessoais, nossa vivência como médico prático atuante, permite uma conclusão provisória animadora e consideramos o MTX uma opção de reserva, segura, barata e de indiscutível efetividade e benefício para os asmáticos graves.

Quadro 1

Evolução do Peak Flow (PF) Durante o uso do MTX

| Nome | Idade | Sexo | Antes do MTX | Durante o MTX | | | | |
|-----------|-------|------|--------------|--|--------|--------|--------|--------|
| | | | | 1º Mês | 2º Mês | 3º Mês | 4º Mês | 5º mês |
| 1- J.A.D. | 55 | M | 185 | 260 | 360 | 330 | 300 | 320 |
| 2- L.A. | 45 | F | 100 | 80 | 120 | 90 | 170 | 320 |
| 3- J.S.D. | 30 | M | 150 | 170 | 190 | - | 230 | 300 |
| 4- R.L. | 35 | M | 120 | - | 300 | 350 | - | 300 |
| 5- I.A. | 49 | F | 100 | 150 | 250 | 120 | 200 | 260 |
| 6- A.R. | 54 | M | 80 | 140 | 160 | - | 120 | - |
| 7- O.D.P. | 57 | M | 100 | - | 120 | - | 130 | 160 |
| 8- H.A. | 60 | M | 60 | 110 | - | 100 | 130 | 140 |
| 9- C.G.S. | 56 | F | 120 | 180 | 110 | 150 | - | 200 |
| 10- A.N. | 25 | F | 160 - | Suspensa a medicação devido a piora clínica. | | | | |

PF = 140-110-140 (na residência)

Quadro 2

Evolução das Provas Funcionais

| | Antes do MTX | | | | | Após 6 Meses do MTX | | | | |
|---------------|--------------|--------|--------|------|--------|---------------------|--------|--------|------|--------|
| | O.D.P | C.G.S. | J.A.O. | H.A. | J.S.O. | O.D.P. | C.G.S. | J.A.O. | H.A. | J.S.D. |
| CVF (L) | 40% | 46% | 62% | 50% | 72% | 47% | 47% | 69% | 57% | 81% |
| VEF1/ CVF (L) | 28% | 25% | 47% | 36% | 46% | 33% | 48% | 63% | 43% | 63% |
| VEF1/CVF (%) | 52% | 40% | 55% | 50% | 48% | 54% | 64% | 65% | 55% | 59% |
| (Tiffeneau) | | | | | | | | | | |
| VVM (L/Min.) | 31% | 20% | 48% | 42% | 38% | 33% | 35% | 59% | 50% | 46% |
| P.F. (L/Seg.) | 98 | 120 | 185 | 61 | 150 | 163 | 200 | 320 | 140 | 300 |

Obs. Os Valores foram relacionados como percentuais dos desvios do normal com exceção do P.F. na qual os valores considerados foram os absoletos

Referências Bibliográficas

1. MULLARKEY, M.F., WEBB, D.R., PARDEE, N.E., Methotrexate in the treatment of steroid-dependent asthma. *Ann Allergy* 1986; 56: 347-50. 2. MULLARKEY, M.F., BLUMENSTEIN, B.A., ANDRADE, W.P., BAILY, G.A., OLASON, I., WETZEL, C.E., Methotrexate in the treatment of corticosteroid-dependent asthma. A double-blind crossover study. *N Engl J Med* 1988; 318: 603-7. 3. MULLARKEY, M.F., LAMMERT, J.K., BLUMENSTEIN, B.A., Long-term methotrexate treatment in corticosteroid-dependent asthma. *Ann Intern Med* 1990; 112: 577-81. 4. KASLOW, J.E., NOVEY, H.S., Methotrexate use for asthma: a critical appraisal. *Ann Allergy* 1989; 62: 541-5. 5. JONES, G., MIERINS, E., KARSH, J., Methotrexate-induced asthma. *Am Rev. Respir. Dis.* 1991; 143: 179-81. 6. ERZURUM, S.C., LEFF, J.A., COCHRAN, J.E., et al. Lack of benefit of methotrexate in severe, steroid-dependent asthma. A doubleblind, placebo-controlled study. *Ann Intern Med* 1991; 114: 353-60. 7. FERTEL, D., WANNER, A., Methotrexate: does it treat or induce asthma? (Editorial). *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 143: 1-2. 8. ANBAR, R.D., HOCH, S., Methotrexate for asthma. *Ann Intern Med.* 1991; 115: 66-67. 9. BARNES, P.J., A new approach to the treatment of asthma. *N Engl J Med* 1989. 321; 22: 1517-1527. 10. VAN DE KERHOF, P.C.M., BAUR, F.W., MAASSEN, D.E., GROUND, R.M., Methotrexate inhibits the leukotriene B4 induced intraepidermal accumulation of polymorphonuclear leukocytes. *Br. J Dermatol* 1985; 113: 25a-5a. 11. COTT, G.R., CHERNIACH, R.M., Steroids and "steroid sparing" agents in asthma (Editorial). *N Engl J Med* 1988; 318: 634-6. 12. MORGAN, S.L., BAGOTT, J.E., VAGHN, W.H., et al. The effect of folic acid supplementation on the toxicity of low-dose methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1990; 33: 9-18. 13. DELCLAUX, B., WHITELOW, W.A., DERENNE, J.P., Methotrexate and asthma. *Chest.* 1993. 104; 4: 1307-1308. 14. NESLON, B.S., GARDER, M.R., CRAPO, O.R., JENSEN, L.R. Performance Evaluation of Contemporary Spirometers. *Chest.* 1990. 97; 2: 287-297. 15. KANE, G.G., ISRAEL, L.H., PETERS, P.S., *Pneumocystis carinii* Pneumonia and Methotrexate Therapy. *Chest.* 1993; 103-6-1923.

Tuberculose e Aids: Uma Associação Perigosa

Hisbello S. Campos*

* Médico do Centro de Referência Prof. Hélio Fraga, FNS, MS.

Endereço para correspondência:

Rua do Catete, 311 / sala 710

22220-001 Rio de Janeiro, RJ

Tel.: 285 3230/285 7737

Pulmão- RJ. Vol. IV - n°2; 28 à 36, 1994

Resumo

O autor aborda as conseqüências epidemiológicas da interação da tuberculose com a Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA ou AIDS), apresentando dados que apontam para o crescimento da primeira na maior parte dos países, graças à expansão da segunda. Discute os mecanismos celulares envolvidos na infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e as razões da queda na efetividade das defesas imunes contra as agressões por microrganismos subsequentes à infecção pelo HIV. Discorre sobre os mecanismos de defesa contra o bacilo tuberculoso (BK), explicando como a doença tuberculosa pode evoluir da infecção pelo BK e o papel facilitador do HIV nesta evolução. Comenta, também, a ação do BK sobre a história natural da AIDS, apresentando evidências de que a concomitância das infecções acelera a evolução de ambas as doenças. Finalmente, apresenta dados sobre a incidência da AIDS no Brasil e sobre as principais doenças a ela associadas no desfecho fatal do infectado pelo HIV, terminando por comentar a necessidade de se investigar o diagnóstico de AIDS nos doentes tuberculosos com apresentações pouco típicas da doença ou com comportamentos de risco para infecção pelo HIV e as condutas propostas pelo Ministério da Saúde para diagnóstico e tratamento da tuberculose no portador de HIV.

Summary

The author presents the epidemiologic consequences of the interaction of

tuberculosis with the Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS), showing data that points out to the increment of the first one on a great number of countries in account of the expansion of the second one. He discusses the cellular mechanisms involved on infection by the human immunodeficiency virus (HIV) and the reasons for the lesser effectivity of the immune defenses against microorganisms following HIV infection. He presents the defense mechanisms against tuberculosis bacilli (BK), explaining how tuberculosis disease can progress from infection and the HIV's role as a facilitator on this process. He also comments BK's interference on AIDS natural history, showing evidences that concurrence of both infections accelerates progression of both diseases on fatal outcome of the HIV-infected individual, commenting the necessity of investigating AIDS among tuberculosis patients presenting atypical forms of the disease or with risk behaviour for HIV infection and presenting the standardization proposed by the Ministry of Health for diagnosing and treating tuberculosis among the HIV+ individual.

Introdução

A tuberculose ainda é um grave problema de Saúde Pública em diversas regiões do mundo. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), aproximadamente um terço da população mundial está infectada pelo *M. tuberculosis* e, a cada ano, entre 8 e 10 milhões de pessoas adoecem e perto de 3 milhões morrem da doença¹. Devido às suas profundas raízes sociais, que ligam a tuberculose à miséria, à fome e a condições desfavoráveis de moradia, ela incide em maiores proporções nas regiões menos desenvolvidas e, em algumas delas, chega a ser responsável por 5 a 15% de todas as causas de morte².

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) ou AIDS, como é internacionalmente conhecida, vem-se alastrando pelo mundo, causando milhares de mortes anualmente. Causada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), compromete o sistema de defesa do organismo do home, debilitando-o e favorecendo a instalação de infecções de todos os tipos que, em geral, levam à morte.

Há evidências cada vez mais fortes de que as pessoas infectadas pelo HIV e pelo bacilo tuberculoso (BK) têm maior risco de desenvolver tuberculose³. É sabido que a taxa de progressão de uma infecção tuberculosa assintomática até doença manifesta aumenta nas pessoas infectadas pelo HIV, o que pode ser representado pelo aumento do número de casos de tuberculose em algumas regiões. A infecção pelo HIV constitui o fator de risco mais importante para a doença tuberculosa observado nos últimos 100 anos nos indivíduos infectados pelo bacilo tuberculoso, e a interação entre ambas as infecções constitui um grave problema sanitário. Enquanto países nos quais já se considerava controlada a tuberculose voltam a apresentar cifras elevadas, outros, onde a tuberculose ainda era um grave problema de Saúde Pública, passaram a apresentar números ainda mais alarmantes da doença.

Considerando que a maioria das infecções pelo HIV ocorrem entre os 15 e 49 anos de idade e assumindo que os riscos de infecção pelo HIV e pelo BK são independentes, a OMS estimou que mais de 4 milhões de pessoas (a maior parte nos países em desenvolvimento), em todo o mundo, estão infectadas por ambos os microrganismos⁴.

Neste artigo, procurou-se comentar as ações celulares envolvidas na defesa imune contra o HIV e contra o BK, enfocando as alterações provocadas por cada um deles e os efeitos resultantes de sua ação conjunta sobre o sistema imunológico. Apresentam-se as repercussões na

epidemiologia da tuberculose causadas pela AIDS e as propostas do Ministério da Saúde para o diagnóstico e tratamento da tuberculose entre os portadores do HIV.

A magnitude da tuberculose e da AIDS

Os dados notificados sobre a tuberculose à OMS pelos países membros representam o resultados das atividades de busca de casos e de notificação dos Programas Nacionais de Controle da Tuberculose. Em muitos casos, eles não refletem adequadamente a verdadeira incidência da doença, em virtude das diversas dificuldades operacionais existentes em muitos países, particularmente nos menos desenvolvidos, nos quais os problemas são maiores. Nos últimos anos, mais de 3,5 milhões de casos vêm sendo notificados anualmente, o que representa 24,6% de aumento em números absolutos e 13,4% de aumento em taxa por 100.000 habitantes, quando comparado ao período de 1983-87⁵. Dos 3.544.506 doentes notificados em 1990, 43% eram do Sudeste Asiático, 26% do Pacífico Oriental, 10% da África, 7% do Oriente Médio, 7% das Américas e 7% da Europa⁶. Enquanto no Sudeste Asiático e no Pacífico Oriental, o incremento no número de casos notificados parece refletir melhora nos sistemas de busca de casos e de notificações, na África, na Europa e nos Estados Unidos da América (EUA), há indícios de que o aumento seja influenciado pela AIDS.

Desde seu reconhecimento, em 1981, entre homens homossexuais nos EUA, a AIDS vem-se caracterizando como uma pandemia, afetando mais de 2,5 milhões de pessoas em todos os continentes⁷. A análise retrospectiva sugere que a disseminação do HIV começou ao final da década de 70 ou no início da de 80, nas Américas, Oceânia e Oeste Europeu, primariamente entre homens homossexuais ou bissexuais, e usuários de drogas intravenosas, em áreas urbanas, e no Caribe e na África Central, entre homens e mulheres com múltiplos parceiros sexuais. As vias fundamentais de transmissão do vírus são a sexual (tanto hetero como homossexual), pelo sangue contaminado

(seja pelo uso compartilhado de seringas e agulhas não adequadamente esterilizadas, seja por exposição acidental do profissional de saúde ao sangue infectado, seja pela transfusão de sangue ou de seus derivados contaminados) e a contaminação do filho pela mãe infectada durante a gravidez e trabalho de parto. O risco de transmissão "social" é inexistente, e isso é muito importante. Um dos maiores êxitos, nos últimos anos, tem sido fazer com que o público compreenda e aceite que atitudes sociais rotineiras, como dar a mão e comer com outra pessoa não favorece a transmissão da doença. Informar e conscientizar a todos que o doente aidético não deve ser isolado, afastado do convívio social, rejeitado por todos, é dever de todos os profissionais de saúde e de mídia. Os meios de comunicação devem ser assessorados e empregados amplamente na divulgação de informação neste sentido. De vez em quando, entretanto, alguns periódicos irresponsáveis e/ou mal-informados publicam material incorreto visando o sensacionalismo, gerando medo e segregação. Um dos maiores problemas ligados à AIDS é que, como os primeiros doentes notificados eram homossexuais e, em menor parte, usuários de drogas intravenosas - 2 grupos segregados pela sociedade - a doença era encarada como "castigo divino". Para muitos, a AIDS é algo como um preço que pagamos por uma má-ção cometida. Este pensamento está cada vez mais restrito, talvez porque esteja aumentando a transmissão heterossexual, mas sobretudo porque a população geral está compreendendo melhor o problema. Quando se compreende algo melhor, não provoca tanto medo.

Graça à divulgação de informação e à disseminação do conhecimento, em alguns países, o crescimento da AIDS vem sendo freiado. Em outros, no entanto, a doença vem assumindo maior significância rapidamente. Os EUA e o Brasil (apesar da subnotificação) são dois dos países com maior número de casos de AIDS. Nos EUA, diversos programas governamentais e não-governamentais vêm sendo desenvolvidos com o intuito de controlar a

doença. Associações de saúde, de grupos homossexuais, de grupos comunitários e outras vêm conseguindo freiar o avanço da AIDS naquele país. Os "Programas de Redução de Risco", criados a partir de 1985, vêm causando decréscimo significativo na incidência de AIDS entre os homens heterossexuais. Paralelamente, outras doenças sexualmente transmissíveis vêm diminuindo consideravelmente. Aqui em nosso país, poucos, e com pouco apoio, vêm lutando contra a doença, contra a estigmatização. Os únicos métodos eficazes para impedir a transmissão do HIV são a mudança de comportamento e o uso de sangue não contaminado. Para isso, é preciso a participação de todos e que todos compreendam que a AIDS não é uma doença de minorias, que ela pode afetar a todos.

Clinicamente, existem 2 estágios na AIDS: o de infecção e o de doença. No primeiro, o indivíduo alberga o vírus em seu organismo, mas não apresenta qualquer sinal clínico ou laboratorial de comprometimento significativo. Ele é rotulado como HIV+ e não como um doente de AIDS, ou aidético. No segundo, além da confirmação laboratorial da infecção pelo HIV, ele apresenta sinais de comprometimento imunológico importante e, conseqüentemente, doenças associadas. Este é o chamado **doente de aids, o aidético**. Segundo o conhecimento atual, cerca de 80 a 90% dos indivíduos infectados pelo HIV terão AIDS ou doenças com ela relacionadas em um prazo de 10 anos. Entretanto, em Biologia não existem certezas absolutas. Um pequeno número de pessoas infectadas seguem sendo HIV+ por mais de 10 anos e não apresentam sintomas de AIDS. Também há indivíduos que, por uma ou outra razão, têm estado sexualmente expostas durante anos a pessoas infectadas - quer dizer, têm estado numa situação na qual, normalmente ter-se-ia transmitido o vírus - e, sem dúvida, não foram infectados e permanecem sendo HIV-.

Atualmente, o HIV está sendo transmitido em todos os continentes e estima-se que, até meados de 1993, mais de 14

Quadro 1 - Estimativas da OMS sobre o nº de casos de infecção pelo HIV e de AIDS em 1993⁷.

| Região | Nº de adultos infectados ¹ (estimado) | Nº de casos de AIDS/adultos ² (estimado) | Casos de AIDS notificados ³ (cumulativo) | Distribuição da infecção pelo HIV/sexo | |
|---------------------------------|--|---|---|--|-----------|
| | | | | M(%) | F(%) |
| Oceânia | > 25.000 | < 5.000 | 3.963 | 85 | 15 |
| América do Norte | > 1 milhão | >300.000 | 249.035 | 85 | 15 |
| Oeste Europeu | 500.000 | > 120.000 | 78.049 | 85 | 15 |
| América Latina e Caribe | 1,5 milhões | >240.000 | 64.048 | 80 | 20 |
| África Sub-Saariana | > 8 milhões | > 1,5 milhões | 210.376 | 45 | 55 |
| Sul e Sudeste Asiático | > 1,5 milhões | > 30.000 | 1.445 | 65 | 35 |
| Leste da Ásia e Pacífico | > 25.000 | 1.000 | 663 | 85 | 15 |
| Leste Europeu e Ásia Central | 50.000 | > 3.000 | 2.850 | 87 | 13 |
| Norte da África e Oriente Médio | > 75.000 | 10.000 | 1.160 | 80 | 20 |
| Total | > 13 milhões | > 2,2 milhões | 611.589 | 60 | 40 |

1 - Incluindo óbitos

2 - Estimativa até junho de 1993 3 - Adultos e crianças, até 4/1/93

milhões de infecções pelo HIV tenham ocorrido^{7,8} (Quadro 1). Apesar de ter sido descrita há apenas pouco mais de 1 década e de, certamente, haver subnotificação de casos, o número de doentes vem crescendo em grande proporção, constituindo grave problema de Saúde Pública em diversos países. Segundo as notificações à OMS, em 1983, foram detectados 4.932 casos em todo o mundo e, até 30 de junho de 1993, 718.894 casos de AIDS haviam sido notificados⁷. Entretanto, segundo estimativas da própria OMS, 2,5 milhões de casos devem ter ocorrido até aquela data. Esta estimativa é baseada nos dados disponíveis sobre a distribuição e a disseminação do HIV pelo mundo e é consistente com os efeitos do subdiagnóstico, da subnotificação e do atraso na notificação dos casos de AIDS. Ainda como consequência desses vieses de notificação, enquanto 50% dos casos notificados provêm dos países desenvolvidos, cerca de 80% dos casos estimados seriam oriundos dos países em desenvolvimento. Segundo as notificações recebidas pela OMS até 25 de junho de 93⁷, os EEUU têm o maior número de casos conhecidos (289.320 até 31/3/93), seguido pela Tanzânia (38.719 até 7/1/93), Brasil (36.481 até 13/4/93), Uganda (34.611 até 1/11/92) e Quênia (31.185 até 1/10/92). A dinâmica na transmissão do HIV vem sofrendo mudanças em número cada vez maior de países, com

a via heterossexual aumentando consistentemente, particularmente em populações com altas taxas de doenças sexualmente transmissíveis e de usuários de drogas intravenosas. As projeções permitem estimar que no ano 2.000 haverá entre 12,2 e 18,3 milhões de infectados e entre 5 a 6 milhões de doentes aidéticos em todo o mundo⁸. Atualmente, a única forma de prevenção da AIDS é evitar a infecção pelo HIV.

Inicialmente, nos países desenvolvidos, os homens estavam mais expostos que as mulheres ao HIV, primariamente como resultado de relacionamento homossexual ou de uso de drogas intravenosas. Entretanto, a medida que a transmissão heterossexual foi se tornando mais comum, a relação entre as proporções de homens e de mulheres infectados pelo HIV é de 3/2 e, por volta do ano 2.000, deve estar próxima a 1/1. O aumento da taxa de infecção entre as mulheres é acompanhado pelo incremento do número de crianças nascidas infectadas pelo vírus. Hoje, acredita-se que cerca de 1 milhão de crianças tenham sido infectadas através da mãe, e elas rapidamente desenvolvem AIDS e morrem - usualmente antes dos 5 anos de idade^{7,9}. (Quadro I)

Dois serotipos de HIV estão reconhecidos - HIV-1 e HIV-2. O primeiro ainda predomina em todo o mundo, embora o segundo tenha se disseminado durante a

década de 80, particularmente no Oeste-Africano⁷. Os modos de transmissão são similares para ambos os vírus e as manifestações clínicas por eles determinadas são indistinguíveis⁷.

A interação BK / HIV e suas conseqüências sobre a patogenia da tuberculose e da AIDS

A infecção pelo HIV determina deterioração lenta e progressiva das respostas imunológicas no homem, especialmente as mediadas por células, permitindo a instalação e o desenvolvimento de diversas doenças infecciosas. Tanto patógenos de baixa agressividade como germes oportunistas podem provocar doenças graves em pacientes imunodeprimidos pelo HIV. A tuberculose é uma dessas complicações possíveis e tem sido considerada uma das mais importantes e frequentes^{3,9}.

Apesar de não definitivamente estabelecido, acredita-se que cerca de 90% das pessoas sem comprometimento imunológico, ao serem infectadas pelo BK, não desenvolvem doença clínica. A efetividade das reações imunes decorrentes da infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* (bacilo de Koch ou BK) é o fator decisivo no desenvolvimento ou não da doença tuberculosa. No organismo humano existe uma imunidade natural que começa a desenvolver-se precocemente com o contato com as micobactérias ambientais. Esta condição, que é exacer-

bada pela vacinação BCG, pode ser suficiente para protegê-lo na eventualidade de uma infecção pelo bacilo de Koch. Rotineiramente, o BK penetra o organismo humano pela via inalatória e alcança porções periféricas do pulmão, de onde pode se alastrar para outras áreas e órgãos (disseminação linfo-hematogênica e broncogênica). As principais características do bacilo tuberculoso - parasita aeróbico estrito, ausência de toxicidade primária, multiplicação lenta, virulência variável e grande quantidade de antígenos - e a complexidade dos mecanismos celulares envolvidos na defesa do organismo humano por ele infectado determinam a maior parte das particularidades da patobiologia e da história natural da tuberculose. Por ser um parasita estrito, sua transmissão geralmente é direta, de pessoa a pessoa; por não ter toxicidade primária, pode permanecer com reduzida atividade metabólica por grande período de tempo no interior das células; como aeróbio estrito, sua atividade metabólica é modulada pela concentração parcial de oxigênio no tecido onde está aninhado; por ter velocidade lenta de multiplicação, é mais vulnerável aos quimioterápicos, que podem ser administrados de modo intermitente; por existirem variações de *M. tuberculosis*, com diferentes potenciais de virulência, há diferentes padrões epidemiológicos da doença e a grande quantidade de antígenos promove grande diversidade de respostas imunes no organismo infectado, algumas das quais são determinantes do dano tissular característico da tuberculose.

Habitualmente, a tuberculose é transmitida por um doente portador da forma pulmonar infectante (bacilífero) para outras pessoas pela via inalatória. Ao tossir, espirrar e até mesmo falar, um bacilífero elimina milhares de gotículas (gotículas de Flügge) que permanecem em suspensão no ar. Por ações físicas (correntes de ar, calor) elas se desidratam, tornando-se ainda menores (gotículas de Wells) e podendo permanecer por várias horas em suspensão. Uma pessoa que respire o ar contaminado por este aerossol pode ina-

lar as gotículas de Wells (em cada uma pode haver de 1 a 4 bacilos) e ser infectado. Embora seja possível ser contaminado por outra via que não a inalatória (manuseio de material infectado com subsequente introdução do bacilo sob a pele durante o ato de coçar, p. ex., ou a injeção de material contaminado), é raro e acidental que isso aconteça. Diversos estudos^{10, 11} demonstram que são os comunicantes de bacilíferos que estão expostos ao maior risco de serem infectados e que o risco de desenvolver doença é maior entre os recentemente infectados do que entre aqueles infectados há mais tempo. O risco de ser infectado pelo BK reflete o número de pessoas doentes numa comunidade, e se estima que um doente bacilífero não descoberto pelo Sistema de Saúde infecte, em média, 10 pessoas por ano¹². A probabilidade de um comunicante de bacilífero ser infectado pode ser reduzida pela aeração/ventilação do ambiente (que reduz a concentração das gotículas infectantes, dispersando-as) e pela ação dos raios ultravioletas do sol (que mata os bacilos), principalmente. Já a principal ação para reduzir o risco de infecção de uma pessoa ser infectada pelo BK no período de 1 ano) na comunidade é a descoberta do doente bacilífero e seu correto tratamento. Assim, elimina-se uma fonte de infecção e, conseqüentemente, a chance de transmissão da doença.

Na primeira vez que o organismo humano é infectado pelo BK (primo-infecção), as tentativas iniciais de defesa do hospedeiro, ainda inespecíficas, são responsabilidade dos mecanismos físicos de defesa do trato respiratório (cílios, reflexo da tosse, etc) e dos polimorfonucleares. A resposta imune celular está baseada em populações celulares de origem medular - linfócitos CD4+ (T4 ou OKT4), CD8+ (T8 ou OKT8), CD4-8- (Tgama/delta) e macrófagos alveolares¹²⁻¹⁶ - e tem início cerca de 2 semanas depois com a fagocitose do bacilo pelo macrófago alveolar. A partir daí, o macrófago secreta a **interleucina 1**, a qual ativa o linfócito OKT4. O linfócito, agora "informado" da estrutura antigênica do BK, passa a

secretar linfocinas visando capacitar o macrófago a destruir o bacilo. As mais importantes são: **interleucina 2**, que induz a quimiotaxia e a estimulação de outros linfócitos OKT4, potencializando a resposta imune; **fator de necrose tumoral**, que destrói as células que contêm o BK ou apresentam seus produtos em sua superfície (mais do que os bacilos em si mesmos)¹³; **fator de inibição da migração de macrófagos**, que imobiliza estas células no local da infecção; **fator de ativação de macrófagos (interferon gama)**, que transforma os macrófagos em células com maior potencial destrutivo e **fator de inibição da multiplicação celular**, que capacita o macrófago a deter a multiplicação bacteriana em seu citoplasma. Os macrófagos expostos ao interferon gama produzem uma 1-hidroxilase ativo 1-hidroxilado (**calcitriol**). Este último, além de regular o metabolismo do cálcio, modula a ativação macrófágica durante a resposta imune mediada por células¹⁴ e é justamente a ativação macrófágica pelo calcitriol que estimula a liberação das outras citocinas potentes contra o BK, como o **fator de necrose tumoral (FNT)**^{13, 15}. Ainda não se conhecem os mecanismos exatos pelos quais os macrófagos inibem a multiplicação micobacteriana, mas estudos recentes indicam que esta ação não depende, como se acreditava, da capacidade dos macrófagos gerarem radicais de oxigênio, extremamente tóxicos para uma grande variedade de microrganismos¹⁶, e sim de outras vias de destruição microbiana, tais como os mecanismos dependentes da arginina para a produção de radicais de óxido nitroso¹⁷. É interessante notar que o próprio *M. tuberculosis* é um potente estimulador da liberação de citocinas pelos macrófagos ativados¹⁵. O principal componente do BK com esta propriedade parece ser a **Lipoarabinomanan (LAM)**¹⁸ e há indícios de que o **fator corda** também a tenha¹⁹.

Em síntese, os linfócitos OKT4 têm a propriedade de reconhecer os antígenos novos presentes na parede celular da micobactéria, reconhecimento este que

está limitado às moléculas da classe II do complexo principal de histocompatibilidade (CPH) e que tem como consequência a ativação celular e a produção de linfocinas. Estas linfocinas atuam diretamente sobre os macrófagos que albergam os bacilos ou indiretamente, estimulando a produção de outros importantes mediadores celulares, conferindo aos linfócitos T4 uma função de "ajuda", que permite aos monócitos e aos macrófagos resistirem ao parasitismo microbiano. Os linfócitos OKT8, por sua vez, respondem aos antígenos estranhos associados às moléculas da classe I do CPH²⁰, lisando diretamente as células que expressam antígenos micobacterianos e, talvez, ampliando também a lise celular através da produção de citocinas^{16,19}. Recentemente, observou-se que outra classe de linfócito T (CD4-8- ou Tgama/delta) também é capaz de reagir aos antígenos micobacterianos *in vitro* através de um mecanismo independente do CPH²¹. Como eles estão presentes na superfície epitelial do pulmão normal, vêm sendo objeto de estudo para elucidar seu papel na defesa do hospedeiro contra as micobactérias.

As ações locais de defesa imune contra o BK determinam processo inflamatório intenso que pode levar à lesão tecidual, com conseqüente formação de granuloma, necrose de caseificação e fibrose, elementos patológicos típicos da lesão tuberculosa provocada pela hipersensibilidade. Num granuloma bem organizado, é possível imaginar um equilíbrio entre a lise dos macrófagos infectados pelos linfócitos T8 e a captação das micobactérias liberadas por novas células monocíticas recrutadas ao local, as quais, sob a influência das linfocinas secretadas pelo linfócitos T4 e Tgama/delta, são ativadas para limitar a multiplicação do *M. tuberculosis*. A probabilidade de uma infecção tuberculosa evoluir para doença é diretamente proporcional à reação de hipersensibilidade que ela determina, ao número de bacilos infectantes e à sua virulência, e inversamente proporcional à resistência natural

e adquirida do hospedeiro (Fórmula de Rich). A resistência natural é geneticamente determinada, enquanto a adquirida é produto de infecções frustradas por micobactérias e é ampliada pela vacinação BCG.

Quando os mecanismos de defesa são suplantados pelos bacilos, a doença poderá ocorrer. Diversos fatores podem interferir na efetividade destes mecanismos: idade (organismos muito jovens e organismos muito idosos têm intensidade menor de resposta imune), estado nutricional (em deficiências nutricionais severas, como no *kwashiorkor*, p. ex., a função dos linfócitos T está comprometida), características genéticas (a resistência natural ao BK é geneticamente definida e tem traços étnicos marcados), doenças neoplásicas, alterações endócrinas (diabetes, p. ex.), alcoolismo, tabagismo, silicose, gastrectomia, viroses (a AIDS é o principal exemplo), uso de medicação imunodepressora, e outros.

Após a infecção pelo HIV há perda progressiva de linfócitos T4 ("helper"), o que conduz ao desenlace fatal do organismo infectado. Na fase inicial da infecção pelo HIV, a replicação viral é significativa, havendo viremia associada à detecção de proteína do core viral p24, a qual decai rapidamente²³. O período de latência clínica que pode ocorrer a seguir é conseqüência das ações imunes específicas que têm lugar, embora a replicação viral possa continuar ocorrendo nos linfonodos neste período de acalmia clínica. Com o passar do tempo, não só o número de "T helper" cai, como a proporção destas células infectadas pelo HIV aumenta. Diversas condições e fatores podem interagir, *in vitro*, aumentando a reprodução viral e a proporção de células infectadas - infecções virais (citomegalovírus, vírus de Epstein Barr, HTLV-I e herpesvírus VI), mitógenos e linfocinas (FNT α , interleucina 6). A imunodepressão associada à infecção pelo HIV envolve tanto a imunidade celular como a humoral, tendo sido detectadas não só conseqüências do comprometimento dos linfócitos CD4+ (não reconhecimento de antígenos solú-

veis, diminuição da produção de linfocinas, ausência de respostas de hipersensibilidade tardia e diminuição numérica de "T helper") como ativação policlonal de linfócitos B, diminuição da capacidade dos macrófagos de atuarem como apresentadores de antígenos e aumento de imunocomplexos circulantes.

Atualmente, a infecção pelo HIV constitui o fator de risco mais importante para a doença tuberculosa observado nos últimos 100 anos nos indivíduos infectados pelo bacilo tuberculoso. Como o HIV está presente no trato respiratório inferior^{22,23}, suas ações antagonizando os mecanismos celulares locais de defesa imune fazem com que o risco de progressão de uma infecção tuberculosa à doença ativa possa ser de 2 a 13 vezes maior nos indivíduos HIV soropositivos (HIV+) do que nos HIV soronegativos (HIV-)^{24, 25, 26}. A infecção pelo HIV compromete ambas as linhagens celulares - linfócitos e macrófagos - envolvidas na defesa contra o BK. Presentemente, acredita-se que os macrófagos possam ser reservatórios do HIV mais importantes que os linfócitos CD4+ a nível dos órgãos²⁷, enquanto os últimos o são no sangue periférico²⁸. Enquanto nos linfócitos, o HIV afeta tanto o número quanto a função das células T4, fator chave para a deficiência imunológica observada na AIDS²⁹, nos macrófagos, o HIV não parece afetar seu número, porém algumas de suas funções efetoras são prejudicadas: fagocitose³⁰ e quimiotaxia (primeiro passo no reconhecimento e destruição de patógenos microbianos)^{31, 32}, principalmente. A medida que a imunossupressão causada pelo HIV progride, a tuberculose pode surgir tanto por reativação de uma infecção anterior (tuberculose de reativação endógena) como em conseqüência de falha nos mecanismos de defesa de uma infecção recente (tuberculose exógena).

Não há qualquer dúvida sobre os efeitos deletérios da infecção pelo HIV sobre a tuberculose, mas o outro lado da moeda também merece ser considerado. Em primeiro lugar, o BK é mais virulento que o *P. carinii* ou o *T. Gondii*, agentes

etiológicos de outras complicações frequentes no aidético - pneumocistose e toxoplasmose. Talvez por esta razão, estudos prospectivos^{33,34} comparando a contagem de CD4+ em pacientes com tuberculose recém-diagnosticada (441 e 326/mm³, respectivamente) com a de pacientes portadores de pneumocistose ou de encefalite por *T. Gondii* (<200/mm³) indicaram que a tuberculose apareceria antes da pneumocistose ou da toxoplasmose, o que está de acordo com o que vem sendo observado na prática clínica. Parece que, de alguma forma, o desenvolvimento de tuberculose ativa em um portador de HIV acelera a progressão da doença subjacente, coerentemente com a maior parte das observações que o diagnóstico de tuberculose precede ou coincide com o de AIDS. Como 1) estudos *in vitro* indicam que os macrófagos infectados pelo HIV transformam-se posteriormente em células multinucleadas que se comportam como verdadeiras fábricas do vírus e 2) os macrófagos são importantes meios de transporte do vírus nas pessoas infectadas pelo HIV, é possível que os efeitos que o BK exerce sobre os macrófagos estimulem a replicação viral *in vivo*³⁵. Outra possibilidade seria através do efeito do BK sobre o CD4+ infectado pelo HIV, já que está demonstrado que a reativação celular induzida pelo bacilo causa a morte da célula^{36,37}, incrementando o ritmo de destruição das células T CD4+. Na verdade, estes mecanismos teóricos não são excludentes e é provável que a progressão da doença seja produto de diferentes mecanismos que atuam como coadjuvantes.

Conseqüências Epidemiológicas da Interação HIV/BK

O impacto da AIDS sobre a situação epidemiológica da tuberculose é diferente nos países desenvolvidos, quando comparado ao seu efeito sobre aqueles em desenvolvimento (eufemismo para designar as regiões sub-desenvolvidas). Nos EEUU, Europa e Austrália, a AIDS é mais observada em homens jovens (20-49 anos) homossexuais, bissexuais ou usuários de drogas intravenosas. Além dis-

so, tanto na Europa como nos EEUU, o percentual da população jovem infectada pelo BK no passado é baixo^{1, 2, 6, 37, 38}. Nessas regiões, o risco de infecção tuberculosa diminuía em cerca de 10 a 14% ao ano, ou seja, era dividido por 2 a cada 5 ou 7 anos, durante os últimos 40 anos³⁸. Conseqüentemente, a prevalência de infecção tuberculosa entre os indivíduos com atualmente entre 20 e 50 anos é baixa - 0,4% entre os com 20 anos e 12% entre os com 50, na Holanda, por exemplo³⁹. Isto posto, particularmente na Europa, é muito baixa a probabilidade de se encontrar jovens infectados pelo HIV que já tivessem sido infectados pelo BK e, por conseguinte, a situação epidemiológica da tuberculose não deverá sofrer deterioração significativa. Nos EEUU, entre 3.039 doentes tuberculosos provenientes de 29 clínicas de 7 áreas metropolitanas, a média de soroprevalência positiva para HIV foi 3%⁴⁰. Ainda nos EEUU, estima-se que o risco anual de reativação endógena da tuberculose, graças a progressão da depressão da imunidade celular, entre indivíduos HIV+ reatores à prova tuberculínica, seja de 7,9%⁴¹.

Na Espanha, por exemplo, a probabilidade de co-infecção pelo *M. tuberculosis* e pelo HIV foi estimada em 0,0465%, superior a dos EEUU (0,0275%) e a da Holanda (0,0193%)⁴². Estima-se que Europa, EEUU, Japão, Canadá, Austrália e Nova Zelândia concorram com menos de 6% dos indivíduos co-infectados pelo HIV e pelo BK¹ (Quadro 2). Já nos países em desenvolvimento, a queda anual do risco de infecção tem sido baixa, da ordem de 1 a 2% nas últimas 4 décadas³⁷. Nestas regiões, onde a prevalência de tuberculose é elevada, as possibilidades são diferentes. A proporção de infectados pelo BK é alta em praticamente todas as faixas etárias e o número absoluto de casos de tuberculose aumentará nos países nos quais a AIDS representa

um sério problema sanitário. Nestes países, a co-infecção é demonstrada pela alta proporção de soroprevalência positiva para HIV entre os portadores de tuberculose ativa.

Dados de diversos países africanos e do Haiti (coletados entre 1985 e 1990) revelaram que ela variava entre 17 e 66%^{4, 43, 44, 45, 46, 47}. (Quadro II).

No Brasil, segundo informe do Programa Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis / AIDS (DST/AIDS)⁴⁸, o número de casos de AIDS notificado a cada ano evoluiu de 40 (entre 1980 e 83) a 14.038 (janeiro de 1992 a 2 de outubro de 93), com o total acumulado de 43.455 doentes (até 2/10/93). Esse número vem crescendo entre as mulheres desde 1986, modificando a razão homem/mulher de 17/1, em 1986, para 5/1, em 1993, e o padrão de transmissão vem acompanhando as mudanças que ocorrem em diversos outros países. Dentre os doentes notificados até o início de outubro deste ano, 59,6% foram contaminados pela via sexual, 27,8% pela sanguínea, 2% foram resultados de contaminação perinatal e 10,7% por outras. Entre eles, 2,8% eram menores que 10 anos, 36,2% tinham entre 10 e 29 anos, 58,3% tinham entre 30 e 60 anos, e 1,9% mais que 60 (0,8% eram de idade ignorada). Se analisada a distribuição apenas dos indivíduos maiores de 15 anos segundo a categoria da exposição, veremos que em cerca de 83,3% deles apenas 1 fator de exposição foi notificado (sexual = 67,3%; usuário de drogas intravenosas = 26,8%; via sanguínea = 5,9%). Dentre o restante (16,7%), 36% foram enquadrados em categorias múltiplas (homo-bissexual/drogas = 74,4%; homo-bissexual/drogas/via sanguínea = 2%; homo-bissexual/via sanguínea = 14,7%; drogas/via sanguínea = 8,8%) e em 64% não foi possível categorizar qual o tipo de exposição responsável pela infecção. A tuberculose foi a terceira doença associada mais comum quando da notificação do caso de AIDS (18,4%), ficando abaixo da candidíase (47,8%) e da pneumonia por *P. carinii* (30,2%). Foram informados, até 02 de outubro de 1993,

Quadro 2 - Distribuição estimada de indivíduos infectados pelo HIV e pelo BK. Janeiro de 1992. Grupo etário: 15-49 anos⁴.

| Região | HIV+ | PPD+* | HIV+ PPD+ | |
|--|---------------|-----------|--------------|------------|
| | (x 1.000) | (%) | (x 1.000) | (%) |
| África ⁽¹⁾ | 6.500 | 48 | 3.120 | 77,8 |
| Américas ⁽²⁾ | 1.000 | 30 | 300 | 7,5 |
| Mediterrâneo Ocidental ⁽¹⁾ | 50 | 23 | 11 | 0,3 |
| Sudeste Asiático ⁽¹⁾ e Pacífico Oriental ⁽³⁾ | 1.020 | 40 | 408 | 10,2 |
| Europa ⁽¹⁾ e outros ⁽⁴⁾ | 1.550 | 11 | 170 | 4,2 |
| Total | 10.120 | 34 | 4.009 | 100 |

* - Infectado pelo BK

(1) - Inclui todos os países associados à OMS

(2) - Inclui todos os países associados à OMS exceto EEUU e Canadá

(3) - Inclui todos os países associados à OMS exceto Japão, Austrália e Nova Zelândia

(4) - Inclui EEUU, Canadá, Japão, Austrália e Nova Zelândia

17.973 (41%) óbitos entre os 43.455 doentes notificados.

Comentários finais

O impacto da pandemia da AIDS sobre a situação epidemiológica da tuberculose é tão grande que, se não definidas e implementadas estratégias adequadas, os meios atuais de controle da tuberculose poderão não ser capazes de conter o aumento do número de casos que vem sendo identificado em diversos países. Nas regiões com grande prevalência de infectados pelo BK e pelo HIV, é fundamental assegurar taxa de cura elevada dos doentes tuberculosos descobertos, particularmente dos bacilíferos, para reduzir o risco de infecção e conter a deterioração da situação epidemiológica dessa doença.

O conhecimento acumulado sobre a associação tuberculose/AIDS permite concluir que: no curso da infecção pelo HIV, a tuberculose costuma se apresentar antes das infecções oportunistas e pode preceder o diagnóstico de AIDS; as formas extrapulmonares e disseminadas de tuberculose são mais frequentes nos HIV+ do que nos HIV-; apesar dos fatos conhecidos sobre sua associação com a AIDS, a tuberculose continua sendo prevenível e curável. Finalmente, nas áreas de alta prevalência de tuberculose, deve-se investigar a presença de tuberculose ativa

Quadro 3 - Indicação de quimioprofilaxia ou de tratamento da tuberculose entre os HIV+⁴⁸.

| "Status" tuberculínico | Radiologia | Bacteriologia (direto ou cultura) | Medida a tomar |
|------------------------|------------------------------------|--|-------------------------------------|
| PPD + | Normal | Não necessita | Quimioprofilaxia |
| | Anormal | | Quimioprofilaxia |
| | Cicatricial | | |
| PPD - | Anormal | Negativa | Repetir investigação bacteriológica |
| | Lesão em atividade (típica ou não) | | Quimioterapia |
| | | Positiva | Quimioterapia |
| | Normal | Não necessário (bacteriol. se sintomático) | Manter acompanhamento |
| | Anormal | Negativa | Repetir investigação bacteriológica |
| | Cicatricial | | Quimioprofilaxia |
| | | Positiva | Quimioterapia |
| | Anormal | Negativa | Quimioterapia |
| | Lesão compatível com TB ativa | Positiva | Quimioterapia |

ou inativa nas pessoas HIV+; suspeitar e pesquisar a presença do HIV nos doentes com tuberculose ativa (particularmente se a doença é grave ou extrapulmonar) ou se a tuberculose se apresenta em indivíduos com comportamento de risco para infecção pelo HIV (parceiro sexual de pessoa HIV+; homossexual masculino; usuários de drogas injetáveis; prostituta(o)s; hemotransfundidos; crianças nascidas de

mães HIV+; parceiro(a)s sexuais de pessoas com comportamento de risco, particularmente aqueles que não usam proteção (preservativo) durante o ato sexual; associação com outra afecção comumente associada à AIDS (Pneumocistose, p. ex.) e quando há comprovação bacteriológica de resistência múltipla aos tuberculostáticos.

As alterações na patobiologia da tu-

berculose decorrentes da concomitância da infecção pelo HIV podem dificultar a investigação diagnóstica da primeira. Por esta razão, o DST/AIDS, em conjunto com a Coordenação de Pneumologia Sanitária do Ministério da Saúde, propôs um roteiro para definir indicações de profilaxia ou de tratamento da tuberculose entre os HIV+ (Quadro 3)⁴⁸.

No Brasil, o tratamento preconizado para o portador de tuberculose HIV+ é o mesmo usado nos tuberculosos HIV- (Esquema 1 = 2RHZ/4RH), porém prolongando-se o período do esquema duplo por mais 3 meses. A duração total do tratamento é, portanto, de 9 meses⁴⁸. Da mesma forma, a vacinação BCG continua indicada para todas as crianças, independentemente de serem HIV+ ou HIV-. A vacina está contraindicada apenas nas crianças HIV+ com sinais e sintomas de AIDS⁴⁸.

Agradecimento: Agradeço à Maria Beatriz C. Campos pela revisão gramatical deste texto.

Referências bibliográficas

1 - Sudre P ten Dam G, Kochi A. Tuberculosis: a global view of situation today. *Bull WHO* 1992; 70: 149-59. 2 - Bulla A. Revisión de la morbilidad y de la mortalidad por tuberculosis en el mundo. *Bol UICTE* 1981; 56: 121-7. 3 - Slutkin G, Leowski J, Mann J. The effects of the AIDS epidemic on the tuberculosis problem and tuberculosis programmes. *Bol UICTE* 1988; 63(2): 22-5. 4 - Raviglione MC, Narain JP, Koshi A. HIV-associated tuberculosis in developing countries: clinical features, diagnosis and treatment. *Bull WHO* 1992; 70(4): 515-26. 5 - World Health Organization. Global Programme on AIDS. The HIV/AIDS Pandemic: 1993 overview. *WHO/GPA/CNP/EVA* 93.1. 6 - Tuberculosis Programme. Division of Communicable Diseases. World Health Organization. Tuberculosis notification update, July 1992. *WHO/TB/92.169*. 7 - World Health Organization. Global Programme on AIDS. The current global situation of the HIV/AIDS Pandemic. 1 July 1993. 8 - Chin J, Sato PA, Mann JM. Projections of HIV infections and AIDS cases to the year 2.000. *Bull WHO* 1990; 69: 1-11. 9 - Murray JF, Garay SM, Hopewell PC, Mills J, Snider GL, Stover DE. Pulmonary complications of the acquired immunodeficiency syndrome: An update. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 504-9. 10 - Rouillon A, Perdrizet S, Parrot R. Transmission of tubercle bacilli: the effects of chemotherapy. *Tubercle* 1975; 57: 275-99. 11 - Grzybowski S, Barnett GD, Styblo

K. Contacts of cases of active pulmonary tuberculosis. *Bull IUAT* 1975; 50: 90-106. 12 - Styblo K. Recent advances in epidemiological research in tuberculosis. *Advances in Tuberculosis Research* 1980; 20: 1-63. 13 - Stanford JL. Avances recientes en la inmunoterapia de la tuberculosis. *Bol UICTE* 1989; 64(1): 12-3. 14 - Rook GAW, Foley NM, Meager A. ¿Cuál es el mediador del componente inmunopatológico de la respuesta inmune a *Mycobacterium tuberculosis*? ¿Es posible neutralizar este componente? *Bol UICTE* 1990; 65(2-3): 25-8. 15 - Rook GAW, Taverne J, Leveton C & Steele J. The role of gamma interferon, vitamin D3 metabolites and Tumor Necrosis Factor in the pathogenesis of tuberculosis. *Immunology* 1987; 62: 229-34. 16 - Flesh IEA, Kaufmann SHE. Attempts to characterize the mechanisms involved in mycobacterial growth inhibition by gamma-interferon activated bone marrow macrophages. *Infect Immunol* 1988; 56: 1464-9. 17 - Rose RM. Inmunología del pulmón en la infección VIH: bases fisiopatológicas para el desarrollo de una tuberculosis en el contexto del SIDA. *Bol UICTE* 1991; 66: 15-20. 18 - Moreno C, Taverne J, Mehler A, Bate CA, Brealey RJ, Meager A, Rook GAW & Playfair JHL. Lipoarabinomanann form *Mycobacterium tuberculosis* induces the production of Tumor Necrosis Factor from human and murine macrophages. *Clin Exp Immunol* 1989; 62: 229-34. 19 - Silva CL, Tincani I, Brandão-Filho SL & Faccioli LH. Mouse cachexia induced by trehalose dimycolate from *Nocardia asteroides*. *J Gen Microbiol* 1988; 76: 240-5. 20 - Kaufmann SHE. *In vitro* analysis of the cellular mechanisms involved in immunity to tuberculosis. *Rev Infect Dis* 1989; 2 (Suppl 2): S448-54. 21 - Janis EM, Kaufmann SHE, Sheartz RH, Pardoll DM. Activation of gamma/delta T cells in the primary immune response to *M. tuberculosis*. *Science* 1989; 244: 713-5. 22 - Dean NC, Golden JA, Evans LA, Wamock ML, Addison TE, Hopewell PC et al. Human immunodeficiency virus recovery from bronchoalveolar lavage fluid in patients with AIDS. *Chest* 1988; 93: 64-7. 23 - Linneman CC Jr, Baughman RP, Frame PT, Floyd R. Recovery of human deficiency virus and detection of p24 antigen in bronchoalveolar lavage fluids from adults patients with AIDS. *Chest* 1991; 132: 10-6. 24 - Sunderam G, McDonald RJ, Maniatis T, Oleske J, Kapila R, Reichman LB. Tuberculosis as a manifestation of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *JAMA* 1986; 256: 362-6. 25 - Rose R. Inmunología del pulmón en la infección VIH: bases fisiopatológicas para el desarrollo de una tuberculosis en el contexto del SIDA. *Bol UICTE* 1991; 66: 15-20. 26 - Styblo K. Impacto de la infección VIH en la epidemiología mundial de la tuberculosis. *Bol UICTE* 1991; 66: 27-33. 27 - Gendelman HE, Orenstein JM, Baca LM, Weiser B, Burger H, Kalter DC et al. The macrophage in the persistence and pathogenesis of HIV infection. *AIDS* 1989; 3: 475-95. 28 - Schnitman SM, Psallidopoulos MC, Lane HC, Thompson L, Baseler M, Massari T et al. The reservoir for HIV-I in human peripheral blood is a T cell that maintains expression of CD4. *Science* 1989; 245: 305-8. 29 - Fauci AS. The human

immunodeficiency virus: infectivity and mechanisms of pathogenesis. *Science* 1988; 245: 305-8. 30 - Spear GT, Kessler HA, Rothberg L, Phair J, Landay AL. Decreased oxidative burst activity of monocytes from asymptomatic HIV-infected individuals. *Clin Immunol Immunopathol* 1990; 54: 184-91. 31 - Smith PD, Ohura K, Masur H, Lane HC, Fauci AS, Wahl SM. Monocyte function in the acquired immune deficiency syndrome. *J Clin Invest* 1984; 74: 2121-8. 32 - Wahl SM, Allen JB, Gartner S, Orenstein JM, Popovic M, Chenoweth DE et al. HIV-I and its envelope glycoprotein down-regulate chemotactic ligand receptors and chemotactic function of peripheral blood monocytes. *J Immunol* 1989; 142: 3553-9. 33 - Miro JM, Malloles J, Catell JM, Buire E, Gellart T, Boriano JM. CD4+ T lymphocyte counts and opportunistic infections (OI) or Kaposi's sarcoma (KS) in Spanish AIDS patients. *Proc 2nd Euro Conf Clin Aspects HIV Infection, March 1990, Brussels, abstract no 43*. 34 - Theuer CP, Hopewell PC, Elias D, Schecter GF, Rutherford GW, Chaisson RE. Human immunodeficiency virus infection in tuberculosis patients. *J Infect Dis* (in press). 35 - Gendelman HE, Orenstein JM, Baca LM, Weiser B, Burger H, Kalter DC, Meltzer MS. Editorial review, the macrophage in the persistence and pathogenesis of HIV infection. *AIDS* 1989; 3: 475-95. 36 - Edwards D, Kilpatrick C. The immunology of mycobacterial diseases. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 1062-71. 37 - Hod P, Pomerantz RJ, Kaplan JC. Pathogenesis of infection with human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1987; 317: 278-86. 38 - Styblo K. Impacto de la infección VIH en la epidemiología mundial de la tuberculosis. *Bol UICTE* 1991; 66: 27-33. 39 - Styblo K. La eliminación de la tuberculosis en Holanda. *Bol UICTE* 1990; 64: 54-61. 40 - Hnath R et al. HIV Seroprevalence in patients attending tuberculosis clinics in the United States. *Proceedings of the VI International Conference on AIDS, San Francisco, California, 20-24 June 1990. Abstrat ThV 726*: 306. 41 - Selwyn PA et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1989; 320: 545-50. 42 - Cayla JA, Jansa JM, Plasencia A, Batalla J, Parellada N. Impacto de la tuberculosis en la nueva definición de SIDA en Barcelona. *Bol UICTE* 1991; 66: 45-7. 43 - Cathebras P et al. Tuberculose et infection par le virus de l'immunodeficiency humaine en République Centrafricaine. *Médecine tropicale* 1988; 48: 401-7. 44 - Standaert B et al. The association of tuberculosis and HIV infection in Burundi. *AIDS research and human retroviruses* 1989; 5: 247-51. 45 - Colebunders RL et al. HIV infection in patients with tuberculosis in Kinshasa, Saire. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 1082-5. 46 - Eriki PP et al. The influence of human immunodeficiency virus infection on tuberculosis in Kampala, Uganda. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 185-7. 47 - Long R et al. Impact of human immunodeficiency virus type 1 on tuberculosis in rural Haiti. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 69-73. 48 - AIDS - Boletim Epidemiológico VI (9): semana epidemiológica 36-39/outubro/93.

Síndrome Intermediária

A primeira vez que tomamos conhecimento da Síndrome Coronária Intermediária, também conhecida como angina instável ("unstable angina"), angina clássica, insuficiência coronária aguda, angina pré-infarto ou angina crescente, foi através de meu amigo-cardiologista e meu cardiologista amigo, Jorge Nader.

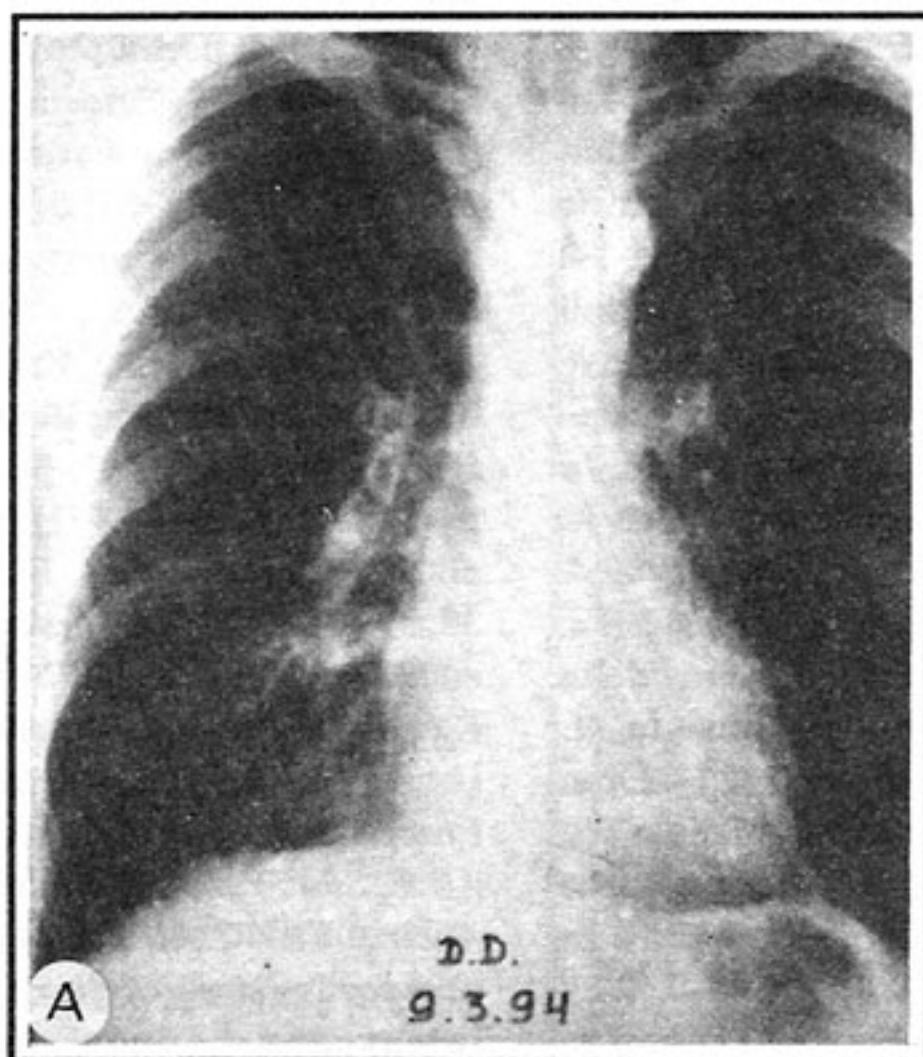
Como todos sabem, na angina verdadeira permanente, ("stable angina") o paciente costuma relatar crises frequentes de dor precordial, com maior ou menor irradiação, que surge espontaneamente ou após esforços, emoções fortes, refeições copiosas e condições atmosféricas adversas como rajadas de ar frio frontais e fortes.

Entre esse estado de angina aguda bem caracterizada ("stable angina") e infarto do miocárdio, existe o quadro de "unstable angina" também conhecido como Síndrome Coronária Intermediária. Tal designação se aplica àqueles pacientes que compõem um grupo de casos com a mesma sintomatologia, que os autores dividem em sub-grupos de prognósticos variáveis: 1) aqueles sujeitos à angina aos menores esforços; 2) os que a referem em repouso ou mesmo durante o sono; 3) casos em que a dor não melhora rapidamente com nitroglicerina; 4) os que

pioram rapidamente nos dias subsequentes, alguns evoluindo para infarto (M. Sokolow e M.B. Mc Ilroy).

O relato dessas duas situações clínicas é para justificar esta publicação. Sempre nos surpreendemos com aqueles pacientes que "nel mezzo el camin di nostra vita" eram grandes fumantes

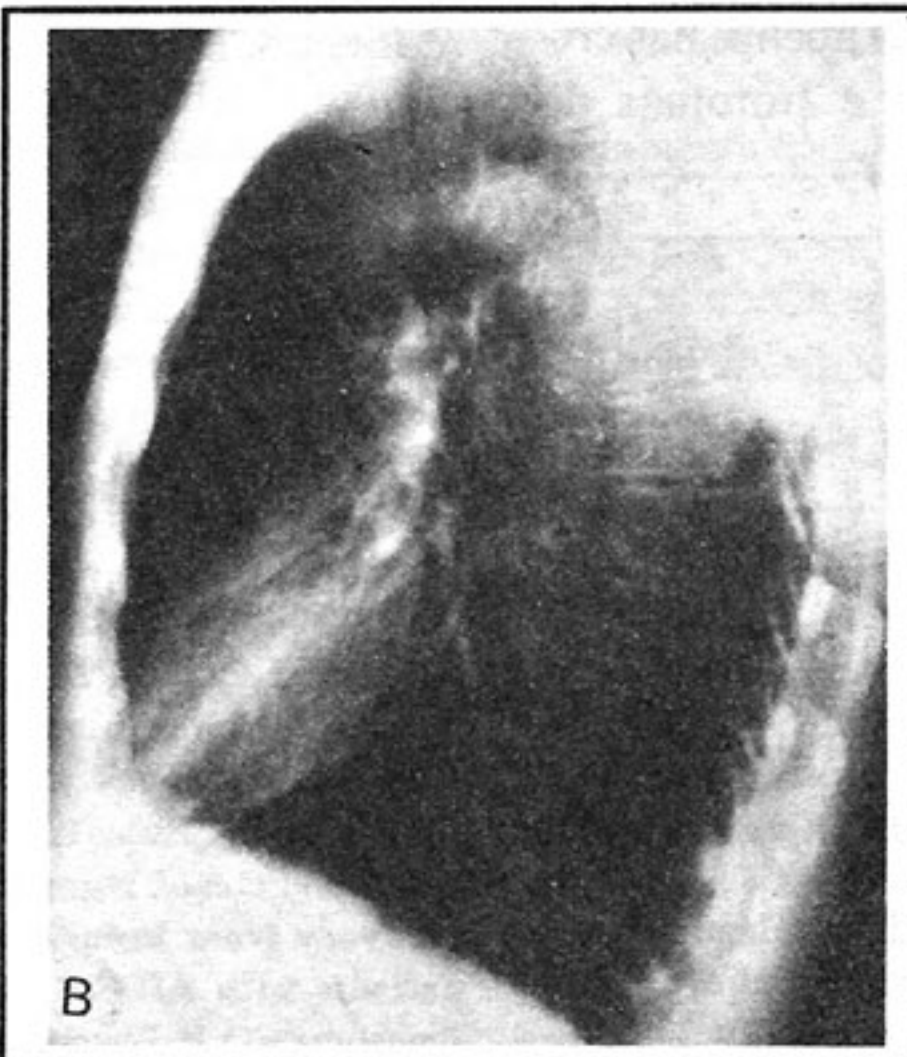
(alguns em cadeia) com discretas "reclamações" respiratórias, meio vagas, pouco enfáticas, desimportantes à primeira análise, como: tosse matinal, com pouca secreção, acompanhada de um certo cansaço. Referiam ainda que, após fumar um cigarro, sentiam-se aliviados, uma vez que após tais crises eliminavam alguma secreção. Na opinião deles, café quente seguido de uma ou duas tragadas tinham ação expectorante. Resfriados estavam se tornando cada vez mais frequentes e duradouros. Também começavam a notar certa dificuldade em caminhar um pouco mais rápido. Subir alguns degraus de escada começava a lhes tornar penoso. Nessas ocasiões, o exame clínico do aparelho respiratório era normal. Suas radiografias exibiam trama broncovascular reduzida, e as hemicúpulas diafragmáticas tornavam-se retificadas, perdendo sua convexidade (enfisema pan-acinar?). Na ocasião, as provas funcionais pulmonares tradicionais eram normais. É nessa hora, que o paciente está entrando na faixa perigosa da doença obstrutiva, embora reversível e por isso "curável" - aquela que propomos denominar de "Síndrome Intermediária da DPOC" por similari-



dade com a "Síndrome Intermediária do Infarto do Miocárdio".

Tal discordância entre a radiologia e a clínica sempre nos surpreendeu. Houve época em que os radiologistas foram duramente criticados pela facilidade com que faziam diagnóstico de enfisema pulmonar, baseados apenas no exame radiológico. Parece que hoje esse pequeno pecado venial nem sempre lhes pode ser imputado. A nosso ver, o que realmente acontece é que, a aparente discrepância entre a clínica, os Raios X e as provas de função pulmonar não existe. Sabe-se hoje que só provas funcionais mais finas, que utilizam aparelhos sofisticados e gás Hélio (injustificadas na prática) realizadas em tais pacientes seriam capazes de revelar precocemente alterações da histoarquitetura broncopulmonar, principalmente no que diz respeito às pequenas vias. Seria quase como exigir um diagnóstico histopatológico baseado num método não invasivo ou diagnosticar um carcinoma "in situ" sem microscópio.

As radiografias de frente e perfil que acompanham o texto são de um paciente portador de "Síndrome Intermediária da DPOC" - 45 anos, fumante há mais de 20, sem queixas respiratórias, com exame



físico normal. O laudo radiológico referia a presença de enfisema pulmonar difuso com formações reticulares comprometendo simetricamente ambas as bases. O aspecto das alterações pulmonares tem se mantido inalterados em todos os controles radiográficos caracterizando lesão intersticial difusa crônica. Observar em A) pobreza de trama e a redução das ima-

gens hilares; em B) é patente a retificação das hemicúpulas diafragmáticas e a hipertransparência ocupando toda a região retroesternal e aumento acentuado do diâmetro antero-posterior.

Nosso intuito, obviamente, está fora de qualquer pretensão, tentando sequer longinquamente descrever uma nova síndrome. Queremos sim, lançar mais um alerta no tratamento da DPOC, isto é, suprimindo profilaticamente o agente etiológico número um, incontestavelmente, o fumo do tabaco. Assim, a síndrome intermediária da DPOC estaria para o pulmão como a Síndrome Coronária Intermediária estaria para o coração. "Si non n'e vero é bene trovato".

Affonso Berardinelli Tarantino
Da Academia Nacional de Medicina

Rio de Janeiro, Maio de 1994

Agora o Doutor tem onde elaborar graficamente suas teses, monografias e artigos científicos .

ALDEIA Editora e Gráfica coloca ao seu dispor os recursos mais modernos da informática, em proveito da melhor apresentação de sua experiência profissional, através da EDITORAÇÃO ELETRÔNICA.

Diagramadores experientes e exímios operadores, aliados a equipamentos de última geração, produzem resultados altamente satisfatórios em apresentação gráfica e com custos compatíveis com a necessidade.

Consulte-nos sempre que precisar.

ALDEIA Editora e Gráfica Ltda.
Rua Cardoso de Moraes, 399 - Sobrado
CEP. 21032-000 - Bonsucesso - Rio de Janeiro - RJ



Fax

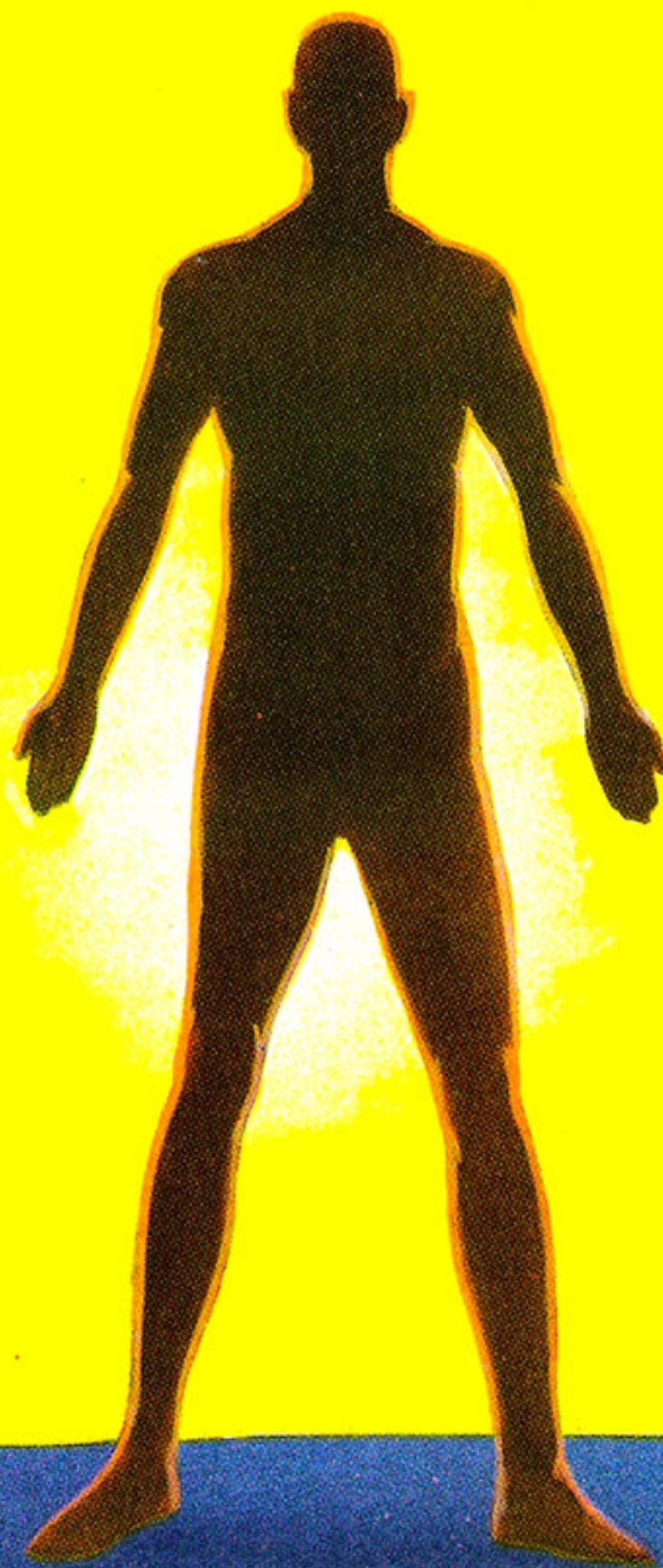
280-2639

Finalmente algo inovador no ca

Uma cefalosporina de 3ª geração para um tipo especial de paciente:

O PACIENTE VULNERÁVEL!

- IDOSOS
- DIABÉTICOS
- URÊMICOS
- CIRRÓTICOS
- DIALISADOS
- PORTADORES DE NEOPLASIAS
- ETC.



Bibliografia - 1 - Vanholder R. *et al.*; "Cefodizime - Enhancement of depressed phagocytosis - associated respiratory burst activity in chronic uremic patients" *Infection* 20(1992) suppl. 1. 2 - Scully B.E *et al.*; "In vitro activity and B-lactamase stability of cefodizime, an aminothiazolyl iminomethoxy cephalosporin" *Antimicrob. Agents Chemother.* 23:907, 1983. 3 - Pascual A *et al.*; "Comparative in vitro activity of cefodizime, cefpirome, carumonam and RU-28965 with other antimicrobials against anaerobes" *J. Antimicrob. Chemother.* 17: 701, 1987. 4 - Frascini F; "Antibiotici a sistema imunitario" 17 th Cong. Naz. Soc. It Chemoter. Venezia, 1991. 5 - Shaio M.F., Chang F; "Influence of cefodizime on chemotaxis and the respiratory burst in neutrophils from diabetics" *J. Antimicrobi. Chemother.* 26:55. 6 - Merlini C *et al.*; "Ex vivo effect of cefodizime on phagocyte function in patients with chronic obstructive lung disease"; 8th Mediterranean Congress of Chemotherapy, Athens, 1992. 7 - Briskier *et al.*; "Elderly patients treatment of lower respiratory tract and urinary tract infections with cefodizime. 17th ICC, Berlin, 1991. 8 - Manciet G. *et al.*; "Efficacy and tolerance of Cefodizime in

NOVO

Amplio espectro das cefalosporinas injetáveis

Uma nova eficácia graças à
cooperação entre o antibiótico e os
mecanismos imunitários do paciente
vulnerável.

NOVO



TIMECEF[®]

C E F O D I Z I M A

A cefalosporina de 3^a geração para o paciente vulnerável

- Amplo espectro antibacteriano, próprio das modernas cefalosporinas^(2,3,9,11,12)
- Coopera com os mecanismos imunitários do paciente vulnerável, favorecendo a resposta à antibioticoterapia^(1,4,5,6)
- Elevados índices de sucesso no tratamento das infecções respiratórias, urinárias e pós-cirúrgicas do paciente vulnerável^(7,8,9,10,13,14)

• DOSE ÚNICA DIÁRIA,
A CADA 24 HORAS,
IM OU IV.



APRESENTAÇÃO
DE 1 E 2 GRAMAS.

SARSA 

elderly patients with lower respiratory and urinary tract infection". Int. Congress. Infect. Dis. Montreal, 1990. **9 - Hofstelter, A.**; Paper presented at the 17th Congress of Chemotherapy, Berlin, Germany, June 1991. **10 - Briskier A et al.**; Paper presented at the 17th Int. Congress of Chemotherapy, Berlin, Germany, June 1991. **11 - Soussy C.J. et al.**; The in vitro activity of cefodizime: a review J. Antimicrob. Chemother. 26(S.C.): 13, 1990 **12 - Watanabe K. et al.**; In vitro and in vivo activity of cefodizime against anaerobic bacteria. Chemotherapy 36(S.C.): 77, 1988. **13 - Piva C.V. et al.**; Severe lower respiratory tract infections treated with cefodizime 2 g once daily or 1 g b.i.d., 17th ICC, Berlin. **14 - Canepa G. et al.**; Cefodizime single daily dose versus two daily doses and versus ceftriaxone single dose in lower respiratory tract infections. 4th Int. Meeting on present and future in therapy of infections, Punta Ala, 1992.

Normas para publicação

- 1.** Os trabalhos enviados à publicação na Revista PULMÃO-RJ, editoriais, conferências, artigos originais, relatos de casos, atualizações, ensaios terapêuticos e notas prévias — devem ser relacionados à pneumologia, inéditos ou originais e redigidos em português. Artigos em outros idiomas somente serão aceitos quando os autores forem estrangeiros ou, se brasileiros, estiverem radicados no exterior.
- 2.** A redação em português deve obedecer à grafia oficial, com a alteração ortográfica determinada pela lei número 5.765, de 18 de dezembro de 1971. As palavras peculiares à linguagem biomédica, não registradas no Pequeno Vocabulário Ortográfico da Língua Portuguesa ou no Novo Dicionário Aurélio, devem seguir a orientação dos dicionários especializados. Os vocábulos da linguagem biomédica ainda não dicionarizados devem ser escritos segundo a grafia de uso mais generalizado, evitando-se, sempre que possível, os neologismos e estrangeirismos desnecessários, ainda não absorvidos pelo nosso idioma, assim como as palavras ou expressões mal formadas. A redação deve ser clara e concisa.
- 3.** Os trabalhos devem ser datilografados em espaço duplo, papel encorpado, e enviados em duas vias (exceto ilustrações).
- 4.** Os artigos originais devem conter, sucessivamente, a) título, com tradução em inglês; b) nome(s) completo(s) do(s) autor(es); c) resumo em português, palavras chave, resumo em inglês, key words; incluindo obrigatoriamente os dados principais da metodologia, resultados e conclusões, sem ultrapassar o limite de 250 palavras; essa norma aplica-se também aos relatos de casos, ensaios terapêuticos e notas prévias; d) introdução, incluindo o objetivo do trabalho; e) material ou casuística e métodos, incluindo a estatística empregada, ou descrição do(s) caso(s); f) resultados; g) discussão ou comentários; h) resumo em inglês (summary); os trabalhos em outro idioma, que não o português ou inglês, devem conter, também, resumo no idioma original; i) agradecimentos, quando pertinentes; j) bibliografia; k) legendas, figuras e quadros
- 5.** É indispensável a citação, no rodapé, do Serviço no qual foi realizado o trabalho, bem como endereço para correspondência.
- 6.** As ilustrações — figuras e gráficos — devem ser apresentadas sob a forma de desenho a nanquim, ou fotografias, que permitam boa reprodução gráfica, e referidas em números arábicos. As respectivas legendas, numeradas, devem constar de folhas separadas, uma para cada ilustração. É indispensável que as ilustrações sejam mencionadas no texto, para melhor escolha do local onde devam ser intercaladas.
- 7.** Tabelas e quadros devem ser referidos em números romanos, seguidos dos respectivos títulos explicativos, e datilografados em folhas separadas do texto, no qual devem ter assinalado o local de entrada. As unidades utilizadas para exprimir as variáveis descritas devem figurar na parte superior de cada coluna e a identificação das abreviaturas no rodapé da tabela ou quadro. Em geral, tabelas e quadros têm finalidade de tornar o artigo mais conciso e, portanto, dispensam sua descrição no texto.
- 8.** Caberá ao Conselho Editorial julgar o excesso de ilustrações, tabelas e quadros, adequando-os às disponibilidades de espaço e devolvendo o trabalho para reformulação, quando necessário.
- 9.** As referências bibliográficas devem ser numeradas por ordem alfabética. Todas as citações mencionadas no texto devem ter sua correspondente referência bibliográfica e vice-versa.
 - a) As citações de artigos em revistas médicas consistirão de: sobrenome do(s) autor(es) (somente a inicial em maiúscula), seguido de inicial(is) do(s) prenome(s) em maiúscula, utilizando-se vírgula apenas para separar os nomes completos dos autores; título do artigo; nome da revista (abreviado segundo regras do World Medical Periodicals); número do volume, seguido de dois pontos; número da página inicial, seguido de vírgula; ano de publicação. Quando existirem duas ou mais revistas com o mesmo nome, indica-se, entre parênteses, o local de sua publicação. A citação do suplemento de determinada revista far-se-á com a abreviação (supl.), após o número do volume.
 - b) A citação de livro deve incluir: autor ou editor(es), este seguido da abreviatura(ed), título do livro, número da edição (quando houver mais de um) e página inicial.
 - c) O capítulo de um livro deverá ser assim citado: autor(es), título do capítulo, ponto. Preposição In, seguida de dois pontos e da citação completa do livro de acordo com o item b).
- 10.** As cartas aos editores devem constituir num comentário ou crítica à metodologia, resultados, conclusões ou bibliografia, porém, não devem representar uma publicação em paralelo. A extensão da carta não deve ultrapassar três páginas datilografadas em espaço duplo e as citações bibliográficas, quando couber, limitadas a 10. A resposta do autor, ao qual a carta será submetida, deve obedecer às mesmas normas.
- 11.** Todos os artigos serão submetidos à apreciação do Editor, Conselho Editorial e um ou mais Revisores Científicos. Somente serão aceitos para publicação os que obedecem às presentes normas quer na apresentação, quer no conteúdo.
- 12.** O envio de matéria para publicação, desde que aceita, implica na transferência do copyright dos autores para a Revista PULMÃO-RJ recebendo o(s) autor(es) 2 (dois) exemplares da revista da PULMÃO-RJ no qual estiver publicado o seu artigo.
- 13.** Os originais somente serão devolvidos mediante solicitação do autor principal.

Revista Pulmão - RJ**Subscription****ANNUAL** US 50.00 Renewal New subscription

Included check payable to

Aldeia Editora e Gráfica Ltda.

Rua Cardoso de Moraes, 399 - Sobrado - CEP 21032-000 - Rio de Janeiro - RJ

Please use only US dollars.

Name

Address

City, State, Zip, Country

Date

Signature

Revista Pulmão - RJ**Assinatura****ANUAL** US 50.00 Renovação Nova subscrição

Anexar cheque no valor do câmbio da data da postagem

(Dólar Comercial) a Aldeia Editora e Gráfica Ltda.

Rua Cardoso de Moraes, 399 - Sobrado - CEP 21032-000 - Rio de Janeiro - RJ

Assinatura válida somente para o território brasileiro

Nome

Endereço

CEP, Cidade, Estado

Data

Assinatura

Revista Pulmão - RJ**Mudança de endereço****ANUAL** US 50.00 Renovação Nova subscrição

Anexar cheque no valor do câmbio da data da postagem

(Dólar Comercial) a Aldeia Editora e Gráfica Ltda.

Rua Cardoso de Moraes, 399 - Sobrado - CEP 21032-000 - Rio de Janeiro - RJ

Assinatura válida somente para o território brasileiro

Nome endereço

CEP, Cidade e Estado

Endereço anterior

Rua e nº

CEP, Cidade e Estado

Assinaturas**Revista
Pulmão -
RJ**

Recebem esta Revista automaticamente todos os associados da SOPTERJ

Se não for este o seu caso, garanta o recebimento da Revista fazendo uma assinatura.

Utilize uma das fichas de assinatura ao lado. Preencha-a

Remeta juntamente com o cheque nominal a Aldeia Editora e Gráfica Ltda.
Rua Cardoso de Moraes, 399
- Sobrado - CEP 21032-000
- Tel.: (Fax) 280-2639 -
Rio de Janeiro - RJ

Serevent

TRATAMENTO DE BASE DA ASMA

INAUGURANDO UMA NOVA ERA NO TRATAMENTO

CONTROLE DOS SINTOMAS
NAS 24 HORAS



Serevent®
Rotadisks



Serevent®
Spray

INFORMAÇÕES PARA PRESCRIÇÃO

Serevent (Xinafoato de salmeterol) Indicações: Tratamento regular de longa duração da obstrução reversível das vias aéreas, na asma (incluindo pacientes com asma noturna e asma induzida por exercícios), bronquite crônica e enfisema. **Posologia e Modo de Usar:** **Adultos: Serevent Spray:** Duas inalações (2 x 25mcg de salmeterol) duas vezes ao dia. Em pacientes com obstrução das vias aéreas mais severa recomenda-se quatro inalações (4 x 25mcg de salmeterol) duas vezes ao dia. **Serevent Rotadisks:** Um receptáculo (bolha), corresponde a 50mcg de salmeterol, duas vezes ao dia. Em pacientes com obstrução mais severa das vias aéreas até 2 receptáculos (2 bolhas) correspondentes a 2 x 50mcg de salmeterol, duas vezes ao dia. Até o presente existem dados insuficientes para recomendar o uso de salmeterol em crianças. **Contra-Indicações:** Hipersensibilidade aos componentes da fórmula. **Precauções:** O salmeterol deve ser prescrito com cautela em pacientes sofrendo de tireotoxicose. Em pacientes que necessitarem de utilizar doses maiores de agonistas β_2 inalatórios (exemplo salbutamol) em adição ao salmeterol, para alívio dos sintomas devem procurar urgente orientação médica. **Efeitos Adversos:** Tremores foram raramente relatados. Isto tende a ser transitório, relacionado a dose e diminui com a continuidade da terapia. Em estudos clínicos, cefaléia e palpitação subjetivas foram também raramente relatados mas a incidência não foi significativamente diferente do placebo. Como ocorre com outras terapias por inalação, deve-se ter em mente o potencial para broncospasmo paradoxical. Se isto ocorrer, a terapia com salmeterol deve ser descontinuada imediatamente e instituída uma terapia alternativa. **Apresentações: Serevent Spray:** é apresentado em cartucho contendo 1 lata com 60 doses + aplicador (acionador). **Serevent Rotadisks:** é apresentado em cartucho contendo 7 rotadiscos + aplicador (Diskhaler).

Glaxo

Glaxo do Brasil S.A.
Pesquisa • Qualidade • Tradição

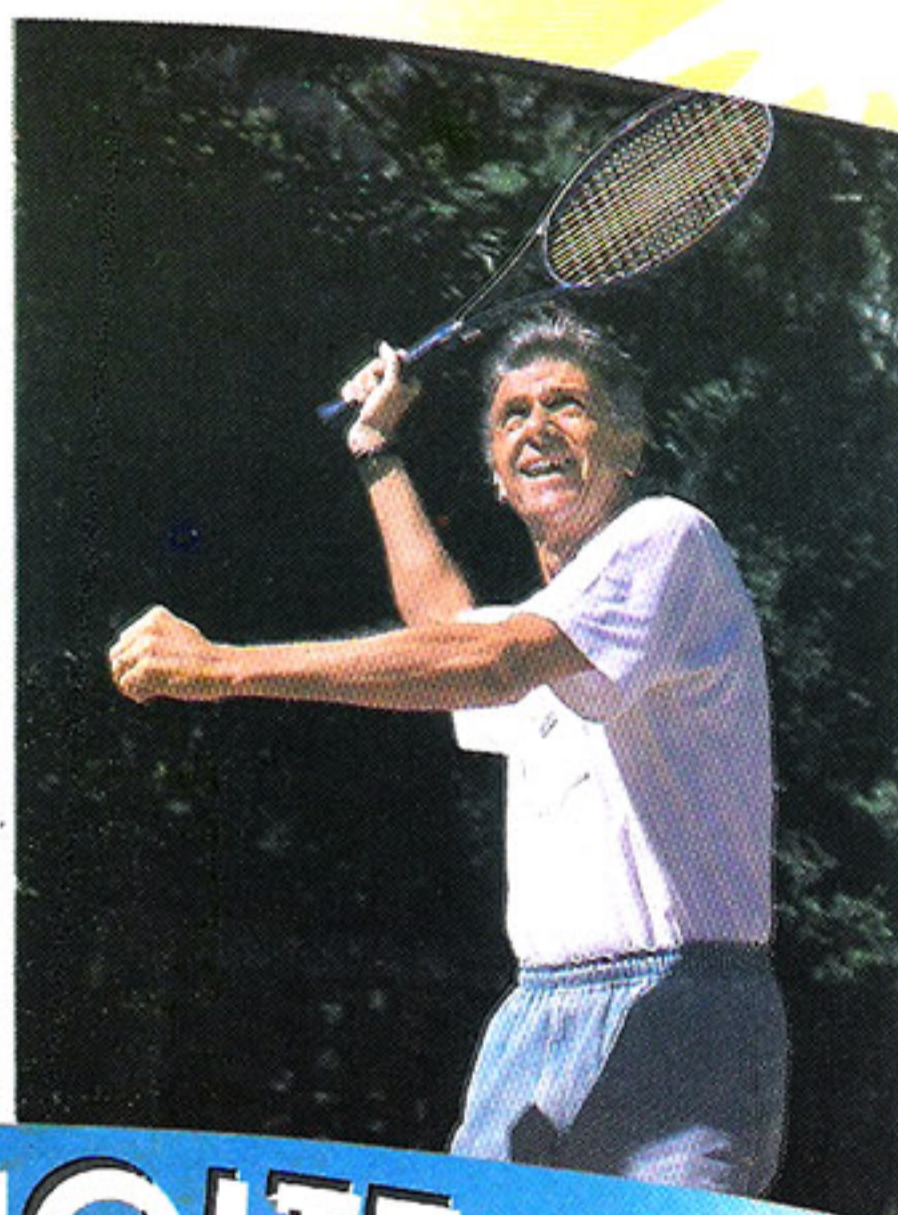
Salmeterol
ent®

**O PRIMEIRO BRONCODILATADOR
QUE PROPORCIONA AÇÃO
EFICAZ E PROLONGADA DURANTE
TODO O DIA,
COM UMA SÓ ADMINISTRAÇÃO**

CADA 12 HORAS

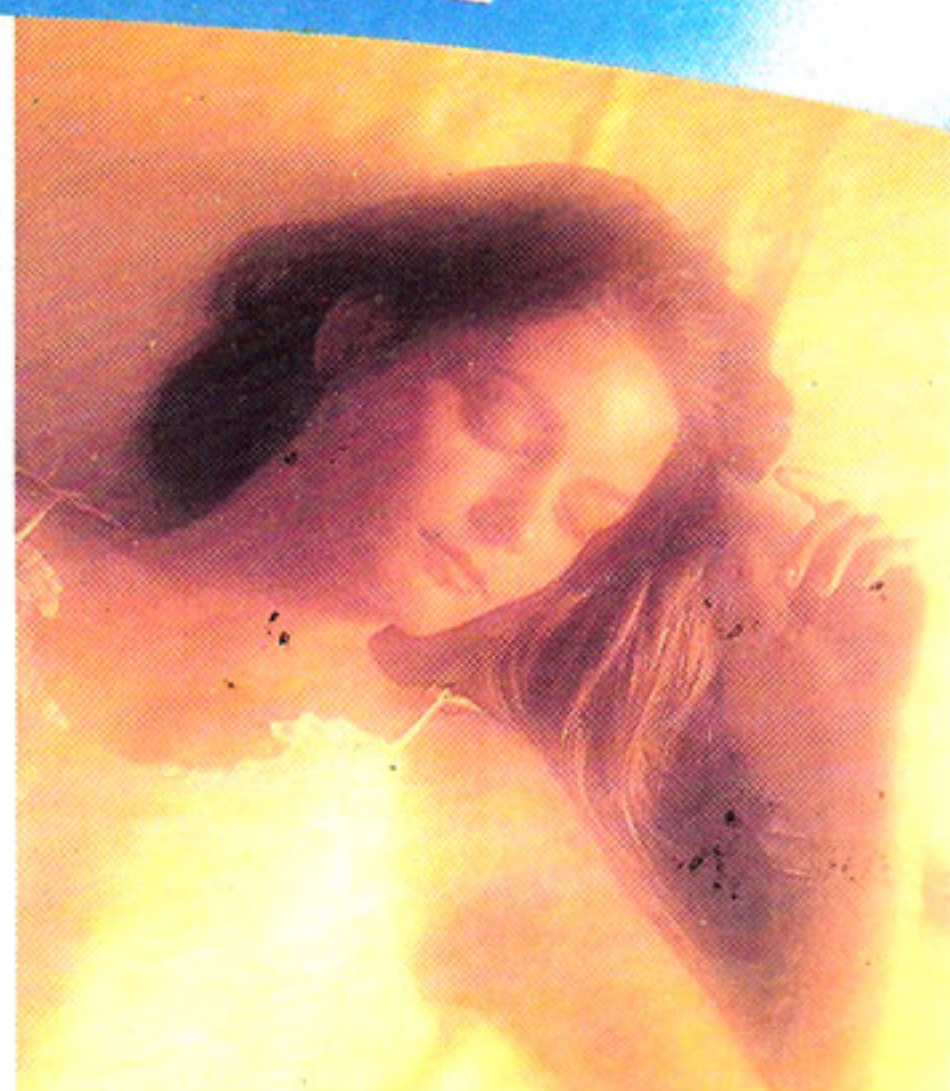
O DA ASMA

DURANTE O DIA



Elimina os sintomas diurnos na maioria dos pacientes (1)

DURANTE A NOITE



Na maioria dos pacientes desapareceram os sintomas noturnos (1)

Zinnat[®]

axetil cefuroxima

O antibiótico desenvolvido para os dias de hoje





- **Maior espectro de ação bactericida**
- **Excelente estabilidade às beta-lactamases**
- **Conveniência posológica (2 vezes ao dia)**
- **Certeza de tratamento**

Apresentação com 16 comprimidos permite o tratamento completo na maioria das infecções.

ZINNAT JÁ É COMERCIALIZADO NOS ESTADOS UNIDOS, INGLATERRA, FRANÇA, ALEMANHA, ESPANHA, HOLANDA, DINAMARCA, SUÍÇA, MÉXICO, VENEZUELA, E OUTROS 20 PAÍSES DE TODO O MUNDO.



POSOLOGIA

| | | |
|-------------------------------------|---|---|
| Dose usual recomendada* | manhã | noite |
| | 250  | 250  |
| Infecções urinárias não complicadas | 125  | 125  |

* Para infecções mais severas ou causadas por germes menos sensíveis, a dose recomendada é de 500mg duas vezes ao dia.

A administração após as refeições aumenta a absorção do produto.

Informações para Prescrição : ZINNAT é o éster l-acetoxietil da cefuroxima, também conhecido como axetil cefuroxima.

INDICAÇÃO : ZINNAT está indicado para tratamento de infecções do trato respiratório inferior, otorrinolaringológicas, urinárias, da pele e tecidos moles, produzidas por bactérias sensíveis à cefuroxima.

CONTRA-INDICAÇÕES : Hipersensibilidade a cefalosporinas.

PRECAUÇÕES : ZINNAT pode, em geral, ser administrado com segurança a pacientes hipersensíveis a penicilinas, embora tenham sido relatadas reações cruzadas com algumas cefalosporinas. Por esta razão recomenda-se especial cuidado a pacientes que tenham sofrido qualquer reação anafilática a penicilinas. A cefuroxima deve ser administrada com precaução durante os primeiros meses de gravidez.

EFEITOS COLATERAIS : Podem ocorrer distúrbios gastrointestinais, como diarreia, náuseas e vômitos, geralmente transitórios e de intensidade leve. Como ocorre com todos os antibióticos de amplo espectro, há possibilidade de desenvolvimento da colite pseudomembranosa. As reações de hipersensibilidade são raras. Têm-se observado eosinofilia e aumentos transitórios dos níveis de enzimas hepáticas.

APRESENTAÇÃO: Comprimidos contendo 125mg e 250mg de cefuroxima, sob a forma de axetil cefuroxima, ambas as concentrações apresentadas em caixas com 16 comprimidos.



Informações adicionais à disposição em nossa Divisão Científica.

Glaxo

GLAXO DO BRASIL S.A.
Pesquisa - Qualidade - Tradição

ZNT 04/91

CEFUROXIMA SÓDICA
ZINACEF[™]

A cefuroxima também é apresentada sob a forma injetável (cefuroxima sódica) com a marca Zinacef 750mg (IM/IV).