

Diagnóstico sorológico da tuberculose pulmonar na infância

Serological diagnosis of pulmonary tuberculosis in children

Clemax Couto Sant'anna⁽¹⁾, Leila de Souza Fonseca⁽²⁾,
Maria Helena Feres Saad⁽³⁾, Mônica Antônia Saad Ferreira⁽²⁾.

RESUMO

Introdução: o diagnóstico bacteriológico da tuberculose (TB) pulmonar na infância é difícil pois a doença cursa com pequeno número de bacilos. O objetivo deste estudo foi contribuir para o diagnóstico de tuberculose pulmonar na infância através de método sorológico. **Material e métodos:** empregou-se teste ELISA para pesquisa de anticorpos IgG anti PPD, em soros de 48 crianças e adolescentes de 0 a 13 anos, sendo: 29 com tuberculose pulmonar (Grupo 1) e 19 não tuberculosos, assintomáticos, comunicantes de pacientes tuberculosos (Grupo 2). **Resultados:** o valor médio da densidade óptica do Elisa no Grupo 1 foi 0,11 e no Grupo 2, 0,03. Estes resultados permitiram calcular a sensibilidade do teste em 52% [IC. 0.37-0.73] e a especificidade em 95% [IC. 0.87-1.00]. A análise do desempenho do teste em relação às formas radiológicas, mostrou que nas crianças do Grupo 2, cujas radiografias de tórax eram normais, o valor médio do Elisa foi 0,026; nas do grupo 1, com forma gânglio-pulmonar, encontrou-se 0,080, com a forma radiológica pulmonar, 0,099 e com padrão miliar, 0,172 ($p < 0,001$), apontando para maior positividade do ELISA nas formas mais extensas de tuberculose. **Conclusão:** o teste sorológico permitiu boa discriminação entre doentes e não doentes, face à sua elevada especificidade e, por sua moderada sensibilidade, poderia contribuir para o diagnóstico de tuberculose pulmonar em crianças, em casos selecionados através de diagnóstico clínico-radiológico e epidemiológico.

ABSTRACT

Introduction: the bacteriologic diagnosis of pulmonary tuberculosis (TB) in children is difficult because the bacillary population is small in this group of patients. The aim of this study was to contribute for the diagnosis of childhood pulmonary tuberculosis. **Material and methods:** it was used an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) to detect IgG antibodies anti PPD in sera of 48 children and adolescents, ranging in age between 0 and 13 years. The series was divided into 2 groups: 29 children with pulmonary tuberculosis (Group 1) and 19 asymptomatic children, without pulmonary tuberculosis, contacts of patients with pulmonary tuberculosis (Group 2). **Results:** the average value for ELISA optical density in Group 1 was 0.11 and in Group 2 it was 0.03. These results determined test sensitivity = 52% [CI. 0.37-0.73] and specificity = 95% [CI. 0.87-1.00]. Analysis of the test performance when related to radiological patterns showed that in Group 2 children, i.e., with normal chest radiograms, the average value for ELISA was 0.026; in Group 1, children with primary complex it was 0.08, children with pulmonary involvement it was 0.099 and children with miliary tuberculosis it was 0.172, showing higher positive test results in extensive forms of tuberculosis. **Conclusion:** the serologic test allows a good discrimination between sick and healthy children. Because of its high specificity and considering its moderate sensibility, it could contribute to the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children, in select cases by means of clinical and radiological and epidemiological findings.

Descritores: tuberculose, diagnóstico, ELISA, criança

Keywords: tuberculosis, diagnosis, ELISA, child

Introdução

Há grande dificuldade de se estabelecer o diagnóstico da tuberculose pulmonar (TB) na infância pela impossibilidade, na maioria dos casos, de se comprovar bacteriologicamente a doença que aliás, em geral, cursa com pequeno número de bacilos. Por outro lado, a obtenção de espécimes clínicos, cujo principal é o escarro, praticamente só é possível em crianças após a idade escolar.

Ainda hoje, na prática o que se dispõe para diagnosticar TB em crianças é um conjunto de dados indiretos, como: história clínica, achados radiológicos, história epidemiológica de contato com adulto tuberculoso e interpretação da prova tuberculínica^(1,2).

Devido a limitações técnicas e econômicas os métodos de diagnóstico sorológico em TB, ainda são experimentais e um de seus problemas é a ocorrência de falsos positivos entre pessoas não doentes.

O método de ELISA - ensaio imunológico ligado à enzima - é uma das técnicas sorológicas mais estudadas desde a década de 1970^(3,4).

O diagnóstico sorológico da tuberculose recebeu grande contribuição com a identificação de anticorpos monoclonais de micobactérias permitindo isolar antígenos bacterianos específicos.

A utilização de PPD como antígeno em ELISA tem sido descrita em tuberculose. Os anticorpos pesquisados, geralmente são os da classe IgG, cuja elevação mais marcada costuma ocorrer em pacientes com doença em atividade. A especificidade do ELISA na tuberculose infantil é superior à encontrada em adultos e está em torno de 95 a 100%^(4,5).

Essa elevada especificidade encontrada na infância, possivelmente, se deve ao fato de que a criança por ter vivido menos tempo que os adultos, teve menos oportunidade de contato com o *M. tuberculosis* e com outros microorganismos antigenicamente relacionados, permitindo a detecção de resposta humoral pelo ELISA⁽⁴⁾.

Através de antígenos mais purificados, como o extrato de membrana plasmática de *M. tuberculosis* H17RV ou do antígeno 60 (A60) foram descritos resultados favoráveis, principalmente em localizações extra-pulmonares de tuberculose⁽⁶⁾. Daniel et al⁽⁷⁾ começaram a empregar ELISA para detecção de

anticorpos ao antígeno 5 e houve confirmação bacteriológica de TB em 17 crianças do grupo 1, através do isolamento de *M. tuberculosis* (método de Loewstein-Jensen) a partir de amostras de lavado gástrico, buscando discriminar indivíduos infectados pela micobactéria de doentes.

O presente estudo, realizado ao final da década de 1990, foi o primeiro em nosso meio a estudar exclusivamente em crianças, o papel do ELISA no diagnóstico da tuberculose pulmonar⁽⁸⁾.

Pacientes e Métodos

Estudo transversal, com coleta prospectiva de dados, realizado com 48 crianças e adolescentes, de famílias de baixa renda, de ambos os sexos, com idades variando de 0 a 13 anos, divididas em 2 grupos: 1) tuberculosos (n = 29) e 2) não tuberculosos (n = 19).

O diagnóstico de tuberculose foi feito com base em dados clínicos, radiológicos, epidemiológicos e evolutivos. O principal critério de inclusão no estudo foi: quadro de pneumonia com evolução igual ou superior a 15 dias, sem resposta à antibioticoterapia para germes comuns, associado à história de contato com adulto tuberculoso e/ou teste tuberculínico reator forte.

O grupo 2 foi constituído por crianças saudáveis, assintomáticas, com radiografia de tórax normal, contatos de adultos tuberculosos, mediante consentimento informado de seus responsáveis.

O teste tuberculínico com PPD foi aplicado e lido segundo Normas do Ministério da Saúde⁽⁹⁾. Foi realizada pesquisa de anticorpos da classe IgG anti-PPD Rt23 na concentração de 10 µg/ml, pelo método ELISA, com conjugado anti-IgG galactosidase na diluição de 1/1000 (Biosys, Compiègne, France) em todas as crianças, de ambos os grupos. O soro de cada paciente, devidamente identificado, foi mantido congelado até a realização do teste, realizado de acordo com a técnica descrita por Engvall & Perlman modificada^(3,10).

A leitura do teste foi realizada por densidade óptica (DO) a 405 m, com cut off = 0.09 que corresponde a média mais 2 desvios padrão (d.p.) do valor de DO obtido no grupo 2 (crianças normais)⁽⁸⁾. O resultado do teste só foi conhecido pelos pesquisadores após o diagnóstico final de cada caso

(1) Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira da UFRJ.

(2) Instituto de Microbiologia Paulo Góes da UFRJ.

(3) Instituto Oswaldo Cruz - Laboratório de Hanseníase.

Resumo da tese de doutorado em Doenças Infecciosas e Parasitárias (UFRJ) do primeiro autor.

Correspondência: Clemax Couto Sant'Anna

Rua Sá Ferreira 159, ap. 402 - Copacabana - cep: 22271-100. Rio de Janeiro, RJ

Email: clemax@vetor.com.br • Fax: 21 2590 4891

Artigo recebido para publicação no dia 18/02/2002 e aceito no dia 28/06/2002, após revisão.

incluído na amostra.

Os dados obtidos foram tabulados e analisados empregando-se o programa EPIINFO 5, calculando-se médias e desvios-padrão e considerando-se o nível de significância do valor de $p < 0,05$.

Resultados

No grupo 1, havia 8 (27,6 %) pacientes menores de 1 ano; 13 (44,8 %) de 1 ano a 3 anos e 11 meses; 7 (24,1%) de 4 anos a 9 anos e 11 meses e 1 (3,4 %) com mais de 10 anos. Dez (34,5%) eram do sexo

Tabela 1 - Valores médios de densidade óptica (DO) do teste ELISA, em relação à idade, teste tuberculínico, situação vacinal com BCG, nos Grupos 1 e 2 e, em relação ao padrão radiológico no Grupo 1.

Variável	n	ELISA (média da DO.)	p	n	ELISA (média da DO.)	p
	Grupo 1			Grupo 2		
Idade						
< 1 ano	8	0.151		1	0.030	
1 a 3 anos e 11 meses	13	0.091		5	0.021	
4 a 9 anos e 11 meses	7	0.103		13	0.028	n.s
≥ 10 anos	1	0.161	n.s			
Teste tuberculínico						
Não reator	12	0.106		1	0.030	
Reator fraco	3	0.213		5	0.021	
Reator forte	12	0.079	n.s	13	0.028	n.s
Vacinação BCG						
Sim	13	0.139		6	0.023	
Não	12	0.088	n.s.	8	0.033	n.s
Padrão radiológico						
Pneumônico	12	0.099				
Gânglio pulmonar	9	0.080				
Miliar	8	0.172	<0.05			

masculino e 19 (65,5 %), do feminino.

O grupo 2 foi constituído por 4 (21,1 %) crianças menores de 1 ano; 8 (42,1%) com idades entre 1 ano e 3 anos e 11 meses e 7 (36,8 %) com mais de 10 anos. Havia 12 (63,2 %) crianças do sexo masculino e 7 (36,8 %) do sexo feminino.

No grupo 1, havia 12 (41,4 %) crianças não reatoras ao teste tuberculínico; 3 (10,3 %) reatoras fracas e 12 (41,4 %) com teste reator forte. Não havia informação em 2 (6,9 %) pacientes. Neste grupo, havia 13 (44,8 %) pacientes que não haviam recebido vacina BCG; 12 (41,4 %) haviam sido vacinados e faltava esta informação em 4 (13,8 %) doentes.

No grupo 2, havia 1 (5,3 %) criança não reatora ao teste tuberculínico; 5 (26,3 %) reatoras fracas e 13 (68,4 %) reatoras fortes. Neste grupo, havia 6 (31,6 %) crianças não vacinadas com BCG, 8 (42,1%) vacinadas e faltava informação em 5 (26,3 %).

A análise dos dados clínicos e laboratoriais em relação aos valores médios do ELISA nos dois grupos está descrita na tabela 1. Verificou-se uma diferença significativa entre os níveis de ELISA e às formas radiológicas de tuberculose no grupo 1, cujos valores mais elevados foram encontrados nos casos de TB miliar.

Os valores médios obtidos na leitura por DO do teste ELISA foram: no grupo 1, 0,11 (d.p. = 0,10) e no grupo 2, 0,03 (d.p. = 0,03).

O cálculo da sensibilidade e da especificidade do método ELISA adotando-se o cut-off de 0,09, mostrou: sensibilidade = 52% (IC = 0,37 - 0,73) e especificidade = 95% (IC = 0,87 - 1,00).

Discussão

A formação dos dois grupos de estudo, visou estabelecer comparação entre duas populações, isto é, doentes e não doentes. Além disso, o grupo 2, foi composto por contatos de adultos tuberculosos, dentre os quais haveria infectados pelo *M. tuberculosis* que, possivelmente, responderiam ao teste ELISA como falso positivos.

No grupo 1, metade dos pacientes era reatora ao teste tuberculínico, a maioria com teste reator forte. No entanto chama a atenção, que em 41,4 % dos doentes, o teste foi não reator. Várias causas são aceitas para a anergia cutânea ao PPD: desnutrição grave, fase imediatamente após a viroses sistêmicas, falhas na aplicação e na leitura do teste, PPD fora do prazo de validade, além de outras⁽¹¹⁾. Como nenhuma dessas condições foi evidenciada em nossa casuística, pode-se supor que a negatividade ao teste tenha sido conseqüente, na maioria das vezes, à gravidade da doença.

No grupo 2, a quase totalidade das crianças era

reatora ao teste tuberculínico, achado compatível num grupo de contatos de adultos tuberculosos.

O número de pacientes vacinados com BCG e o de não vacinados, foi praticamente igual, com ligeiro predomínio de vacinados no grupo 2. Deve ser assinalado que Barrera et al⁽¹²⁾ em estudo sorológico de TB, não encontraram efeito significativo na produção de anticorpos, avaliados por ELISA, em crianças previamente vacinadas com BCG. A vacinação BCG não influenciaria a produção de anticorpos, logo o valor diagnóstico do teste não diminui se a criança foi previamente vacinada. No entanto, crianças com idade inferior a quatro meses, vacinadas com BCG apresentariam altos níveis de ELISA por oito a 12 semanas, em decorrência da vacinação, o que limitaria o método nesse grupo etário^(4,5,13).

Não se encontrou correlação com idade, teste tuberculínico e vacinação BCG, uma vez que os testes estatísticos não foram significantes, à semelhança dos resultados obtidos em crianças por de Alde et al⁽¹⁴⁾. O estudo dos valores médios de DO, segundo a classificação radiológica, mostra que houve variação, desde valores baixos - 0,026 - nas crianças com radiografia normal (Grupo 2) a valores intermediários - 0,080 e 0,099 - respectivamente, nas formas gânglio-pulmonar e pneumônica e elevados - 0,172 - na forma miliar ($p < 0,001$), sugerindo relação de maior gravidade de TB com títulos mais elevados de ELISA, o que já tivemos a oportunidade de relatar⁽¹⁰⁾.

Deve ser destacado que o alto valor de especificidade alcançado no presente estudo, o foi, num grupo de pacientes supostamente com TB, a julgar pelos critérios habitualmente empregados na infância que não se restringem à positividade bacteriológica dos casos^(1,2). Assim, o valor do ELISA nos pacientes estudados, foi o de afastar falsos positivos. Contudo a sensibilidade foi baixa, o que levaria ao achado de falsos negativos, se empregado independentemente de outros critérios já referidos na literatura⁽¹⁾.

Nossos resultados de sensibilidade e especificidade são semelhantes aos de Barrera et al⁽¹²⁾, na Argentina. Outro trabalho argentino em crianças descreve sensibilidade de 85% e especificidade de 100%, empregando o antígeno 5 de Daniel⁽¹⁴⁾. Embora os autores tenham usado antígeno mais purificado do que o PPD pôr nós empregado, os resultados foram semelhantes, do ponto de vista de especificidade.

Por outro lado, Rosen⁽¹⁵⁾, na África do Sul, estudando crianças, obteve baixos valores de sensibilidade (20,7 %) e de especificidade (39,5 %) desestimulando o emprego do método.

Concluindo, a utilização do ELISA como método

de diagnóstico de tuberculose pulmonar na infância, poderia ser proposta em casos previamente selecionados por critérios clínicos, radiológicos e epidemiológicos. Como principais vantagens, destaca-se que é um método rápido e de custo acessível em países em desenvolvimento⁽⁸⁾. O emprego de anticorpos monoclonais abre a perspectiva de melhores resultados do diagnóstico sorológico da TB, a julgar por trabalhos mais recentes^(5,6,13,16).

Agradecimentos

Aos Profs. José Uéleres Braga, Afrânio Kritski, Dr. Mario José Marques e Dra. Marilene Rocha Santos e às Profas. Maria José Conceição e Léa Camillo-Coura pela orientação e apoio técnico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sant'Anna CC. Aspectos atuais da tuberculose em crianças e adolescentes. Sociedade Brasileira de Pediatria. Coreios da SBP ano 8 n.º 1: 5-12, jan, fev, mar, 2002
2. Alves R, Marques AM, Sant'Anna CC. Tuberculose na infância: aspectos gerais. Pulmão RJ 9: 54-60, 2000.
3. Engvall E, Perlman P. Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA): quantitative assay of immunoglobulin G. Immunochem 1971; 8: 871-4.
4. Martire TM. Métodos rápidos de diagnóstico In: Sant'Anna CC. Tuberculose na infância e na adolescência. Rio de Janeiro, Atheneu, 2002 p. 95-109.
5. Zheng YJ, Wang RH, Lin YZ, Daniel TM. Clinical evaluation of the diagnostic value of measuring IgG antibody to 3 mycobacterial antigen preparations in the capillary blood of children with tuberculosis and control subjects. Tuber Lung Dis 1994; 75: 366-70
6. Delacourt C, Gobin J, Gaillard JL, de Blic J, Veron M, Scheinmann P. Value of ELISA using antigen 60 for the diagnosis of tuberculosis in children. Chest 1993; 104: 393-8.
7. Benjamin RG, Daniel TM. Serodiagnosis of tuberculosis using the enzyme-linked immunoabsorbent assay (ELISA) of antibody to M.tuberculosis antigen 5. Am Rev Resp Dis 1982; 126: 1013-6.
8. Sant'Anna CC, Ferreira MAS, Fonseca LS. Evaluation of a serological method (ELISA) for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children. Int J Tuberc Lung Dis 1999; 3: 744.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Manual de normas para o controle da tuberculose. Brasília, FNS; 1988
10. Sant'Anna CC, Fonseca LS, Saad MHF. Relação entre o diagnóstico sorológico (ELISA) e a gravidade da tuberculose pulmonar na infância. Rev Soc Bras Med Tropical 2001; 34: 531-535.
11. Marques R. Imunidade e hipersensibilidade. In: Sant'Anna CC, Bethlem N. Tuberculose na infância, 2a.ed. Rio de Janeiro, Cultura Médica, 1988
12. Barrera L, Miceli I, Ritacco V, Torrea G, Broglia B, Botta R et al. Detection of circulating antibodies to purified protein derivative by enzyme - linked immunosorbent assay: its potential for the rapid diagnosis of tuberculosis. Pediatr Infect Dis 1989; 8: 763 - 7.
13. Lopez de Arcila C, Arcila-Castano LE, Sosa de Martinez C, Perez-Fernandez L, Garcia-Latorre E. Antibody response to Mycobacterium tuberculosis antigens in children with pulmonary tuberculosis and in BCG vaccinates non tuberculous pediatric patients. Rev Latinoam Microbiol 1995; 37: 161-9.
14. Alde SLM, Piñasco HM, Pelosi FR, Budani HF, Palma-Beltran OH, Gonzales-Montaner LJ. Evaluation of an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using an IgG antibody to M.tuberculosis antigen 5 in the diagnosis of tuberculosis in children. Am Rev Resp Dis 1989;139: 748-51.
15. Rosen EU. The diagnostic value of an enzyme - linked immune sorbent assay using adsorbed mycobacterial sonicates in children. Tubercle 1990; 71: 127 - 30
16. Harrington III JJ; Ho JL; Lapa e Silva JR; Conde MB; Kritski AL; Fonseca LS, Saad MHF. Mycobacterium tuberculosis lipid antigen: use of multi-antigen based enzyme immunoassay for free and complex dissociated antibodies. Int J Tuber Lung Dis 2000; 4:1-7. ■

hipertensão pulmonar associada tem levado à idéia de que o conceito de irreversibilidade da hipertensão pulmonar idiopática deveria ser reexaminado. Também existem relatos, apesar de raros, de remissão espontânea. Entretanto, hoje em dia ainda se considera a HPP uma doença progressiva e incurável.⁽²¹⁾

As estratégias atuais de tratamento clínico da HAP contemplam, além de medidas gerais, fármacos com ação vasodilatadora, anti-proliferativa e anticoagulantes.

Medidas gerais e complementares no tratamento da HAP

Atividades física: restrição de atividade física vigorosa, pelo risco de dispnéia intensa, dor anginosa (isquemia de ventrículo direito) e síncope (impossibilidade de aumentar o débito cardíaco). Permitir exercícios leves, de lazer, nos limites da tolerância.

Peso: é aconselhável a manutenção do peso o mais próximo do ideal. Drogas anorexígenas estão, obviamente, contra-indicadas. Não obstante, os anorexígenos relacionadas com HAP tenham sido os derivados anfetamínicos, aminorex, fenfluramina, dexfenfluramina e a associação fentermina-fenfluramina, é prudente que se evite toda a inibição do apetite por drogas, até uma definição mais clara sobre os mecanismos de atuação deste tipo de drogas na HAP.⁽²²⁾

Evitar excessos e procedimento não essenciais, que costumam ser mal-tolerados por pacientes com HAP. Situações de tensão emocional. Procedimentos odontológicos e pequenas cirurgias devem ser consultados previamente. Cirurgias maiores eletivas constituem um problema a ser analisado individualmente.

Medicação concomitante: evitar sempre que possível medicações que possam aumentar a pressão arterial pulmonar, como descongestionantes nasais vasoativos e beta-bloqueadores, ou que possam estar associadas a mecanismos desencadeadores, como aqueles que contenham anfetaminas e outros agonistas alfa-adrenérgicos. Antiinflamatórios inibidores da ciclooxigenase - que interferem na produção de prostaciclina - têm sido associados a HAP neonatal e aumentam a vasoconstrição hipóxica.⁽²³⁾

Anticoncepção: gravidez, como qualquer condição que aumente a demanda cardiorespiratória, é mal tolerada em pacientes com HAP e aumenta em muito o risco de mortalidade peri-parto.⁽²⁴⁾ Assim, está formalmente indicada a adoção de medida contraceptiva eficaz. Os anticoncepcionais hormonais são conhecidos fatores de risco para tromboembolia venosa (TEV). Como a trombose faz parte do quadro vascular nas HAP idiopáticas, seria prudente não se favorecer a presença

de fatores de risco de TEV. Ademais, tromboembolia pulmonar agravaria o quadro de HAP, mesmo quando não participando de sua patogenia. Comparando os riscos, a gravidez confere risco maior, assim tem sido preconizado o uso de anticoncepcionais orais de baixa teor hormonal.⁽²⁵⁾ O risco de TEV intercorrente fica diminuído, desde que as pacientes estejam em uso de anticoagulante cumarínico. A possibilidade de anticoncepcionais hormonal serem fatores diretos de risco para HAP foi aventada em relatos de casos,^(26,27) sem referências adicionais consistentes.

Função endócrina: revisão e regularização da função endócrina, principalmente da tireóide. Estados de hipotireoidismo e, principalmente, de hipertireoidismo têm sido relacionados com HAP.^(28,29)

Diuréticos: indicados em casos de sintomas congestivos. Os diuréticos devem ser empregados com cautela, para evitar uma redução acentuada da pré-carga do ventrículo direito. O objetivo é impedir hipervolemia que agrave a dilatação do ventrículo direito, sem reduzir o retorno venoso e a pressão venosa central, essenciais para o enchimento do ventrículo direito e adequado débito cardíaco. Furosemida, inicialmente 20-40 mg ao dia, sob periódico controle clínico, laboratorial e, se possível, ecocardiográfico. A espironolactona, um antagonista da aldosterona, em doses preconizadas, 25-50 mg, 3-4 vezes ao dia, pode ser usada se houver ascite.^(21,25, 30,31)

Agentes inotrópicos positivos: como a insuficiência ventricular direita na HAP é devida ao aumento da pós-carga, usualmente com manutenção da contratilidade, os agentes inotrópicos positivos, como os glicosídeos cardíacos, não teriam indicação automática. Mas não estão sempre contra-indicados. Em casos com insuficiência ventricular direita podem ser testados, tendo havido evidência de que possam melhorar o débito cardíaco e produzir redução de aminas simpaticomiméticas. Os digitálicos podem ser empregados em casos de insuficiência ventricular esquerda e para compensar os efeitos inotrópicos negativos quando do uso de antagonistas dos receptores dos canais de cálcio, mesmo em ausência de descompensação ventricular franca. Há riscos de toxicidade digitálica, principalmente em havendo desequilíbrio hidroeletrólítico e hipoxemia, como sabidamente acontece no cor pulmonale. Em resumo, os digitálicos não estão formalmente indicados nem contra-indicados. Descompensações agudas podem ser tratadas com dobutamibna, dopamina ou norepinefrina, nas doses recomendadas, assim como vasodilatadores de ação imediata, como nitroprussiato e adenosina.^(21,25,30-33)

Oxigenoterapia: o emprego de oxigênio, em casos de HPP e HAP associada, segue duas indicações básicas: suplementar à hipoxemia eventualmente presente e como vasodilatador. Hipoxemia decorrente de HAP pode ser leve, devido à [1] dessaturação do sangue venoso misto pelo aumento da diferença artério-venosa de oxigênio, pela redução do débito cardíaco sistêmico, [2] redução da capacidade de difusão pulmonar, pelo remodelamento e obstrução do vascular pulmonar, com redução da superfície de trocas gasosas, [3] possível dispersão da relação V/Q pelo remodelamento vascular, mais acentuada ou grave pelo [4] shunt direita-esquerda, decorrente de abertura do forame oval, e de intensidade variável pela [5] dessaturação durante o sono. Assim, a oxigenioterapia suplementar está indicada em casos de hipoxemia objetiva, conforme o caso, na movimentação durante o dia, atividade doméstica, caminhadas necessárias, durante o sono ou em condições de baixa pressão parcial de oxigênio, como em vôos comerciais em grandes altitudes. A meta será obter e manter uma saturação arterial de oxigênio acima de 90%. A hipoxemia por shunt costuma ser refratária. Não obstante, a oxigenioterapia na HAP não tem aceitação unânime para melhorar a qualidade de vida ou a sobrevida, como acontece em casos de insuficiência respiratória crônica.^(25, 30, 31, 33,34)

Paralelamente, o oxigênio é um vasodilatador pulmonar seletivo. Administração em uma concentração de 100%, produz vasodilatação arterial pulmonar, independente do diagnóstico, da oxigenação de base ou da função ventricular direita. O emprego de oxigenioterapia prolongada, dentro do plano terapêutico, com o objetivo de exercer ação vasodilatadora merece consideração, mesmo sem ter indicação ainda padronizada para tal fim.⁽³⁵⁾

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fishman AP. A century of pulmonary hypertension. In: Rubin LJ, Rich S, eds. Primary pulmonary hypertension. New York: Marcel Dekker, 1977:1-17.
2. Fishman AP. Pulmonary hypertension - Beyond vasodilator therapy (Editorial). *N Engl J Med* 1998; 338:321-2.
3. Dresdale DT, Schultz M, Michtom RJ. Primary pulmonary hypertension. 1. Clinical and haemodynamic study. *Am J Med* 1951; 11:686-705.
4. Peacock AJ. Primary pulmonary hypertension. *Thorax* 1999; 54:1107-18.
5. Fishman AP. Clinical classification of pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 2001; 22:385-91.
6. Heath D, Edwards JE. The pathology of hypertensive pulmonary vascular disease. *Circulation* 1958;18:533-47.
7. Wagenvoort CA, Wagenvoort N. Primary pulmonary hypertension: a pathologic study of the lungs in 156 clinically diagnosed cases. *Circulation* 1970; 42:1163-84.
8. Tuder RM, Cool CD, Yeager M, Taraseviciene-Stewart L, Bull TM, Voelkel NF. The pathobiology of pulmonary hypertension. *Endothelium. Clin Chest Med* 2001; 22:405-18.
9. Michelalakis ED, Weir EK. The pathobiology of pulmonary hypertension. Smooth muscle cell and ion channels. *Clin Chest Med* 2001; 22:419-32.
10. Herve P, Humbert M, Sitbon O, Parent F, Nunes H, Legal C, Garcia G, Simonneau G. Pathobiology of pulmonary hypertension. The role of platelets and thrombosis. *Clin Chest Med* 2001; 22:451-8.
11. Stein PD, Sabbah HN, Anbe DT. Performance of the failing and non failing right ventricle of patients with pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1979; 44:1050-5.
12. Newman JH, Wheeler L, Lane KB. Mutation in the gene for bone morphogenetic protein receptor II as a cause of primary pulmonary hypertension in a large kindred. *N Engl J Med* 2001; 345:319-24.
13. Thomson JR, Machado RD, Pauciulo MW. Sporadic primary pulmonary hypertension is associated with germline mutations of the gene encoding BMPRII, a receptor of the TGF-beta family. *J Med Genet* 2000; 37:741-5.
14. Yeager MF, Voelkel NF, Tuder RM. Mutational analysis of endothelial cell TGF-beta receptor type II in plexiform lesions of patients with primary pulmonary hypertension (abstract). *Circulation* 1999;100: I-158.
15. Thomas AQ, Gaddipati R, Newman JH, Loyd JE. Genetics of primary pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 2001; 22:477-91.
16. Voelkel NF, Cool C, Taraseviciene-Stewart L, Geraci MW, Yeager M, Bull T et al. Janus face of vascular endothelial growth factor: The obligatory survival factor for lung vascular endothelium controls precapillary artery remodeling in severe pulmonary hypertension. *Crit Care Med* 2002; Suppl (5):S251-S256.
17. Wanstall JC, Jeffery TK. Recognition and management of pulmonary hypertension. *Drugs* 1998;56:989-1007.
18. Peacock AJ. Primary pulmonary hypertension. *Thorax* 1999; 54:1107-18.
19. Hoeper MM, Galiè N, Simonneau G, Rubin LJ. New

- treatment for pulmonary arterial hypertension. *Am Respir Crit Care Med* 2002; 165:1209-16.
20. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2001; 345:1465-72.
 21. Gaine SP, Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *Lancet* 1998; 352:719-25.
 22. Abenhaim L, Moride Y, Brenot F, Rich S, Benichou J, Kurz Xavier, et al. Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996; 335:609-16.
 23. Manchester D, Margolis HS, Sheldon R. Possible association between maternal indomethacin therapy and primary pulmonary hypertension of the newborn. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 126:467-73.
 24. Nelson DM, Main E, Crafford W, Ahumada GG. Peripartum heart failure due to primary pulmonary hypertension. *Obstet Gynecol* 1983; 62:Suppl: 58S-63S.
 25. Naeije R, Vachiéry JL. Medical therapy of pulmonary hypertension. Conventional therapies. *Clin Chest Med* 2001;22:517-25
 26. Oakley C, Somerville J. Oral contraceptives and progressive pulmonary vascular disease. *Lancet* 1968;1:890-3
 27. Kleiger RE, Boxer M, Ingham RE, Harrison DC. Pulmonary hypertension in patients using oral contraceptives: A report of six cases. *Chest* 1976; 69:143-7.
 28. Curnock AL, Dweik RA, Higin BH, Saadi HF, Arroliga AC. High prevalence of hypothyroidism in patients with primary pulmonary hypertension. *Am J Med Sci* 1999; 318:289-92.
 29. Marvisi M, Brianti M, Marani G, Del Borello R, Bortesi ML, Guariglia A. hyperthyroidism and pulmonary hypertension. *Respir Med* 2002; 96:215-20.
 30. Rubin LJ (chairman). Primary pulmonary hypertension. ACCP Consensus Statement. *Chest* 1993; 104:236-50.
 31. Barst RJ. Medical therapy of pulmonary hypertension. An overview of treatment and goals. *Clin Chest Med* 2001; 22:509-15.
 32. Rich S, Seidnitz M, Dodin E. Short-term effects of digoxin. Patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest* 1998; 114:787-92.
 33. MacNee W. Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1994. 150: 833-52 (part one); 1158-68 (part two).
 34. Dantzker DR, Bower JS. Mechanisms of gas exchange abnormality in patients with chronic obliterative pulmonary vascular disease. *J Clin Invest* 1979; 64:1050-5
 35. Roberts DH, Lepore JJ, Maroo A, Semigran MJ, Ginns LC. Oxygen therapy improves cardiac index and pulmonary vascular resistance in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2001; 120:1547-55. ■
-