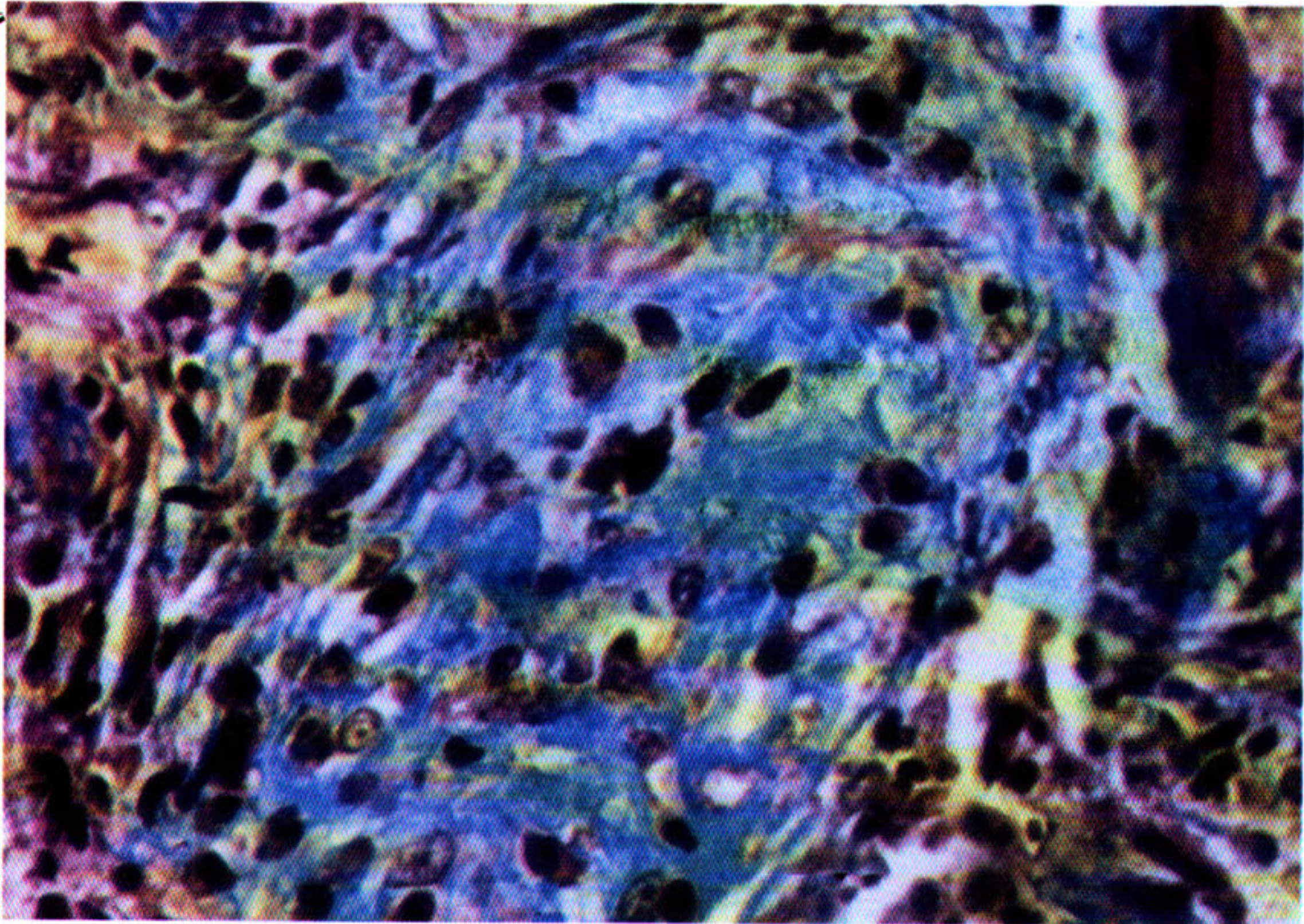


PULMÃO RJ

ISSN 1415-4315



Publicação Oficial da Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Estado do Rio de Janeiro Volume 11 Número 03 Jul Ago Set 2002



Variação da capacidade residual funcional e da capacidade inspiratória após o uso do broncodilatador

Menna-Barreto SS e cols.

Perfil de citocinas e células imunológicas em pacientes com tuberculose pleural co-infectados ou não pelo HIV

Trajman A e cols.

Efeitos adversos hepáticos durante o tratamento da tuberculose em um hospital geral referência para Aids, RJ, Brasil

Salles CG e cols.

Diagnóstico sorológico da tuberculose pulmonar na infância

Sant'anna CC e cols.

1 COMPRIMIDO AO DIA SINGULAIR®*

(MONTELUCASTE SÓDICO, MSD)



O controle efetivo dos sintomas
a partir do primeiro dia

Reduz a inflamação nas
pequenas e grandes vias aéreas¹

Melhora substancialmente
a qualidade de vida do paciente²



Crianças de 2 a 5 anos de idade

1 comprimido mastigável de 4 mg
sabor cereja, diariamente ao deitar

Crianças de 6 a 14 anos de idade

1 comprimido mastigável de 5 mg
sabor cereja, diariamente ao deitar

Pacientes a partir de 15 anos de idade

1 comprimido de 10 mg, diariamente ao deitar

Apresentações:
caixas com 10 ou 30 comprimidos

Bula Resumida: SINGULAIR (Montelukaste sódico, MSD). **INDICAÇÕES:** profilaxia e tratamento crônico da asma em adultos e pacientes pediátricos a partir de 2 anos de idade. **CONTRA-INDICAÇÕES:** hipersensibilidade a qualquer componente do produto. **PRECAUÇÕES:** SINGULAIR não é indicado para reverter o broncoespasmo em crises agudas de asma: os pacientes devem ser aconselhados a ter disponível medicamento de resgate adequado. A terapia com SINGULAIR pode ser mantida durante as exacerbações agudas de asma. SINGULAIR não deve substituir abruptamente os corticosteróides inalatórios ou orais e a redução gradual da dose desses medicamentos deve ser feita sob supervisão médica. SINGULAIR não deve ser utilizado como monoterapia para tratamento do broncoespasmo induzido por exercício; o esquema profilático usual com betagonistas inalatórios deverá ser mantido e esses pacientes devem ter à mão o betagonista inalatório de curta duração de resgate. Pacientes sabidamente sensíveis à aspirina devem continuar a não utilizá-la, bem como anti-inflamatórios não esteróides, enquanto estiverem tomando SINGULAIR. Foi relatada raramente eosinofilia sistêmica com SINGULAIR, algumas vezes com características clínicas de vasculite compatível com síndrome de Churg-Strauss e geralmente associada à redução da corticoterapia oral. Os médicos devem ficar atentos à presença de eosinofilia, exantema vasculítico, piora dos sintomas pulmonares, complicações cardíacas e/ou neuropatia nesses pacientes. Não se estabeleceu relação causal entre SINGULAIR e essas afecções subjacentes. SINGULAIR deve ser administrado com cautela a nutrízes, pois não se sabe se ele é excretado no leite materno. Nos estudos clínicos não foram observadas diferenças nos perfis globais de segurança e de eficácia de SINGULAIR em pacientes com 65 anos de idade ou mais e pacientes mais jovens. SINGULAIR somente deverá ser administrado a gestantes quando for absolutamente necessário. Pacientes com fenilcetonúria devem ser informados de que os comprimidos mastigáveis de 4 mg e 5 mg contêm o equivalente a 0,674 e 0,842 mg de aspartame, respectivamente. **REAÇÕES ADVERSAS:** as reações adversas que ocorreram nos estudos clínicos, com incidência maior do que a observada com o placebo, independentemente de uma relação de causalidade, foram: a) em pacientes adultos e adolescentes (incidência \geq 1%): astenia, fadiga, febre, dor abdominal, trauma, dispepsia, gastroenterite infecciosa, dor de dente, tontura, cefaléia, congestão nasal, tosse, *influenza*, erupções cutâneas, aumento de AST e ALT, piúria; b) em pacientes de 6 a 14 anos de idade (incidência \geq 2%): diarreia, laringite, faringite, náuseas, otite, sinusite e infecção viral; c) em pacientes com 2 a 5 anos de idade (incidência \geq 2%): rinorréia, otite, otalgia, bronquite, dor nas pernas, sede, espirros, erupções cutâneas e urticária. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** SINGULAIR pode ser administrado com outros medicamentos usados rotineiramente para a profilaxia e o tratamento crônico da asma. Não é recomendado ajuste posológico de SINGULAIR, porém monitoração clínica adequada é aconselhável quando indutores potentes do citocromo P-450, como o fenobarbital ou a rifampicina, forem administrados concomitantemente. **POSOLOGIA:** para pacientes de 2 a 5 anos de idade, 1 comprimido mastigável de 4 mg diariamente ao deitar; para pacientes com 6 a 14 anos de idade, 1 comprimido mastigável de 5 mg diariamente ao deitar; e para pacientes a partir de 15 anos de idade, 1 comprimido de 10 mg diariamente ao deitar. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

Referências bibliográficas: 1. Bjerner L. History and future perspectives of treating asthma as a systemic and small airways disease. *Respir Med* 2001;95:703-719. 2. Reiss TF, Chervinsky P, Dockhorn RJ et al. Montelukast, a Once-Daily Leukotriene Receptor Antagonist, in the Treatment of Chronic Asthma: A Multicenter, Randomized, Double-blind Trial. *Arch Intern Med* 1998;158:1213-1220.

Nota: antes de prescrever, recomendamos a leitura da Circular aos Médicos completa, para informações detalhadas sobre o produto.

* Marca registrada de Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, EUA.

MC 072/02

03-2003-SGA-02-BR-072-J



SUMÁRIO

Editorial	121
<i>Marcus B. Conde</i>	
Opinião	124
<i>Antonio Ruffino Netto</i>	
A palavra do presidente	126
<i>Alexandre Pinto Cardoso</i>	
Original	127
Varição da capacidade residual funcional e da capacidade inspiratória após o uso do broncodilatador	
<i>Sergio Saldanha Menna-Barreto, Maria Angela Fontoura, Eduardo Tochetto Lemes, Laura Weigert Menna-Barreto.</i>	
Original	132
Perfil de citocinas e células imunológicas em pacientes com tuberculose pleural co-infectados ou não pelo HIV	
<i>Anete Trajman, Marcia Teresa Carreira Teixeira Belo, Eleny Guimarães Teixeira, Marcia P. Oliveira, Ricardo Granato, Mario Monjardim Castello Branco, Claude Pirmez.</i>	
Original	138
Efeitos adversos hepáticos durante o tratamento da tuberculose em um hospital geral referênciã para Aids, RJ, Brasil	
<i>Cristiane G. Salles, Valéria M.C. Rezende, Marcus B. Conde, Gilvan R. Muzy de Souza, Neio L. Boechat, Afrânio L. Kritski.</i>	
Original	145
Diagnóstico sorológico da tuberculose pulmonar na infância	
<i>Clemax Couto Sant'anna, Leila de Souza Fonseca, Maria Helena Feres Saad, Mônica Antônia Saad Ferreira.</i>	
Revisão	150
Abordagem terapêutica da hipertensão arterial pulmonar (1ª parte)	
<i>Sérgio Saldanha Menna-Barreto, Carlo Sasso Faccin, Angela Beatriz John, Laura Weiger Menna-Barreto.</i>	
Relato de Caso	155
Doença de Castelman: forma localizada	
<i>Vitorio Moscon Puntel, Joselia Nepomuceno da Fonseca, Ricardo Kalil Laviola, Jaime Veras Côrreia, Thierry Serejo Júnior.</i>	
Relato de Caso	158
Tuberculose endobrônquica	
<i>Giovanni Antonio Marsico, Dircêo Edson de Azevedo.</i>	
Carta dos leitores	163
Instruções editoriais	164

E X P E D I E N T E**Editor científico:**

Marcus B. Conde (RJ)

Secretária:

Cristiane Matoso de Melo (RJ)

Secretaria da revista

Divisão de Tisiologia e Pneumologia - Instituto de Doenças do Tórax (IDT) do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho - Universidade do Brasil/UFRJ. Av. Brigadeiro Trompowsky, s/nº, 3º andar, SME da Pneumologia. Ilha do Fundão. Rio de Janeiro, RJ. Brasil. CEP: 21941-590
Fone: (21) 2562-2633

Jornalista responsável:Vania Vieira (RJ)
MTb 7576**Diagramação e arte:**Andréa Vichi (RJ)
(0xx21) 3353-3921**Conselho Editorial:**

Afrânio L. Kristki (RJ)
Alexandre Pinto Cardoso (RJ)
Antônio Monteiro da Silva Chibante (RJ)
Antonio Ruffino Netto (SP)
Carlos Alberto Guimarães (RJ)
Carlos Alberto de B Franco (RJ)
Carlos H Boasquevisque (RJ)
Domenico Capone (RJ)
Eduardo Bethlem (RJ)
Hélio Ribeiro de Siqueira (RJ)
José Manoel Jansen (RJ)
José Roberto Lapa e Silva (RJ)
Julia Ignez Salem (AM)
Marcos Eduardo Paschoal (RJ)
Margareth Pretti Dalcomo (RJ)
Maria do Patrocínio T Nunes (SP)
Miguel Abdon Aidê (RJ)
Ricardo Marques Dias (RJ)
Rogério Rufino (RJ)
Rui Haddad (RJ)
Sergio Menna Barreto (RS)
Silvana Spindola de Miranda (MG)
Terezinha Miceli Martire (RJ)

Diretoria da SOPTERJ**Presidente:** Alexandre Pinto Cardoso**Vice-presidente:** Thiers Marques Monteiro**Capital e Baixada Fluminense:**

Decio S. Horta Jr

Niterói e Região dos Lagos:

Cyro T.S. Júnior

Região Serrana:

Ruy Alberto Kux

Região norte:

Luiz Clóvis P. Soares

Região sul:

Jacyr A. Abbud Filho

Secretário-geral:

Rogério Rufino

Segundo-secretário:

Epaminondas Belo Neto

Tesoureiro:

João Gonçalves Pantoja

Secretário para assuntos científicos:

Antonio M.S. Chibante

Secretário de divulgação:

Marcus Barreto Conde

Comissão de câncer de pulmão:

Marcos Eduardo Paschoal

Comissão terapia intensiva e**ventilação mecânica:**

Arthur Vianna

Comissão de imagem:

Amarino Filho

Comissão de DPOC:

Arnaldo Noronha Filho

Comissão de doença intersticial pulmonar:

Eduardo Bethlem

Comissão de doença do sono:

Flávio Magalhães

Comissão de tuberculose:

Gilvan Muzy

Comissão de fisiopatologia pulmonar:

Paulo Roberto Chauvet

Comissão de educação médica continuada:

Ricardo Marques Dias

Comissão de asma brônquica:

Ronaldo Nascentes

Departamento de cirurgia torácica:

Rui Haddad

Comissão de doenças ocupacionais e poluição:

Ângela Ferreira

Comissão de doenças da pleura:

Denise Duprat Neves

Comissão de infecção:

Margareth Dalcomo

Comissão de honorários médicos:

Agnes Kosa Teixeira

Departamento endoscopia respiratória:

João Pantoja

Presidente do conselho deliberativo:

Miguel Abdon Aidê

Membros do conselho fiscal:

Claudia Henrique Costa

Arthur Vianna

Denise Duprat Neves

SOPTERJ:Rua da Lapa, 120/grupos 301 e 302
Centro - 20021-180 - Rio de Janeiro - RJ**Fax:** (21) 3852-3677**E-mail:** sopsterj@bol.com.br
sopsterj@ig.com.br**Tiragem:** 1500 exemplares.**Distribuição:** sócios da SOPTERJ, SBAI, assinantes, bibliotecas das Faculdades e maiores hospitais do Brasil.**Capa:** Bronquiolite proliferativa.

A relação entre a iniciativa privada e a academia

Os últimos anos assistiram um grande aumento na produção científica no Brasil. Em 1981, os autores brasileiros de todas as áreas da ciência publicaram cerca de 2.000 trabalhos científicos em revistas indexadas, enquanto no ano de 1999 este número chegou à casa das 10.000 publicações. O número de profissionais que obtém doutorado anualmente também aumentou de 500 em 1980, para mais de 6.000 no ano 2000. Na classificação de países baseada em Ciência e Tecnologia, embora o Brasil não se encontre entre os 22 países considerados avançados cientificamente, ele já saiu do grupo dos países em desenvolvimento como a Argentina, e é agora classificado como um dos 24 países cientificamente proficientes, juntamente com a Índia e a China. Neste grupo estão os países cuja base científica é considerada sólida, porém ainda de pequeno porte.

É importante lembrar que a eficiência do sistema de Ciência e Tecnologia de um país é considerado um dos itens associado ao desenvolvimento sócio-econômico deste país. No entanto, embora o Brasil tenha um índice de publicações científicas semelhante ao da Coreia, este país registra 30 vezes mais patentes do que o Brasil. Vários são os motivos para esta defasagem. Segundo estudiosos do assunto, um dos motivos é que em nosso país ainda há o predomínio do modelo vertical de integração entre a Ciência e a Tecnologia. Neste modelo haveria uma defasagem entre a geração de conhecimento e a utilização da tecnologia. Em várias partes do mundo este modelo vertical foi substituído pelo modelo circular de integração também chamado de círculo virtuoso. O círculo virtuoso, que tem como exemplo a integração

entre o vale do Silício e a Universidade de Stanford permite que haja uma ponte entre a academia e o setor privado.

A verdade é que, enquanto nos EUA 80% dos profissionais que obtém o doutorado vão para o setor industrial privado, no Brasil isto ocorre somente em cerca de 10% dos casos. Embora alguns setores do Brasil como a agricultura, a construção de hidroelétricas e a prospecção de petróleo já utilizem o modelo circular a algum tempo, na área da biomedicina este ainda está sendo iniciado. Entretanto, em todo o mundo, a integração entre as instituições acadêmicas e a indústria privada na área da biomedicina vem ganhando força. Nos Estados Unidos, na Europa e na Ásia, grandes companhias farmacêuticas começam a construir novos e grandes laboratórios em locais próximos às Universidades⁽¹⁾. Cientes de que os hospitais universitários refletem a perfeita integração do ambiente acadêmico com a prestação de serviços qualificados, a indústria farmacêutica vem investindo largamente em estudos clínicos em hospitais universitários em todo o mundo.

No Brasil, a integração entre a iniciativa privada e a academia no setor biomédico também começa a ser delineada através de propostas de construção de hospitais privados próximos à Universidade e da integração de setores da indústria farmacêutica com hospitais universitários para a realização de estudos clínicos ou *clinical trials*. A verdade é que a investigação clínica tem condições de desempenhar um importante papel no sistema nacional de Ciência e Tecnologia na área da saúde, sobretudo em um país em que a carreira acadêmica tem remuneração aviltante e os hospitais

universitários vêm sendo sucateados há décadas. A satisfação científica de participar de um estudo clínico bem delineado, a possibilidade de um incremento da produção científica, além das possíveis melhorias institucionais que podem advir desta integração, são tentadoras aos profissionais que atuam nos hospitais universitários.

No entanto, é importante que se tenha atenção a alguns fatos. Primeiro, a parceria entre a empresa privada e a instituição pública é geralmente estabelecida através de um contrato. Segundo Drazen, este simples fato é suficiente para mudar a relação entre o pesquisador e a indústria do campo científico para o da prestação de serviços comerciais⁽²⁾. Além disto, muitas vezes, o investigador que conduzirá o estudo financiado pela indústria farmacêutica não é o autor intelectual do mesmo, não participou do seu delineamento epidemiológico e nem participará da análise estatística final⁽²⁾.

Outro fato que deve ser analisado, é que, em grande parte das vezes, a independência científica dos investigadores que participaram do estudo não é garantida. Um exemplo de falta de independência científica ocorreu com Nancy Olivieri, uma hematologista canadense que foi processada por uma grande indústria farmacêutica, acusada de quebra de contrato, por tentar divulgar os dados de uma pesquisa clínica cujos resultados foram considerados lesivos pela empresa financiadora, aos seus interesses⁽²⁾.

Outro aspecto que deve ser observado cuidadosamente pelos pesquisadores em estudos clínicos financiados pela indústria farmacêutica, refere-se ao deslocamento das prioridades científicas da área acadêmica para a área comercial. Além disto, a segurança dos indivíduos arrolados no estudo, as questões relacionadas a privacidade dos pacientes e os possíveis conflitos de interesse entre o pesquisador e a sua instituição, são questões que devem constantemente estar sendo consideradas e supervisionadas pelos comitês de ética das instituições.

Preocupados com os resultados de trabalhos científicos desenvolvidos em um ambiente de pesquisa cada vez mais dominado por interesse privados, o *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE) reviu em 2001 os requerimentos necessários para submissão e publicação de ensaios terapêuticos

em periódicos biomédicos.⁽³⁾ Nesta revisão ficou estabelecido que para que o resultado de um estudo clínico possa ser considerado para publicação, o papel desempenhado pela empresa financiadora na pesquisa deve estar claramente divulgado no manuscrito. Além disto, o grupo de pesquisadores deve ter sua independência em relação aos financiadores garantida, deve ter participado ativamente do desenho e da condução do estudo, deve ter acesso independente ao banco de dados e, sobretudo, deve ter controle sobre as decisões relacionadas à publicação dos resultados. No mesmo ano, um editorial publicado no *New England Journal of Medicine* e assinado por 13 editores científicos das mais significativas publicações em Medicina do mundo discute de forma clara e objetiva as relações entre a academia e a indústria.⁽⁴⁾ A adoção destas regras editoriais reduziu o número de publicações de resultados de estudos clínicos nas revistas com política editorial rígida. Ainda em 2001, também a *Association of American Medical Colleges* publicou um guia de recomendações que deveriam nortear o comportamento dos pesquisadores em relação a indústria na pesquisa biomédica⁽⁵⁾.

No Brasil, embora vários estudos clínicos financiados pela indústria farmacêutica venham sendo desenvolvidos em hospitais universitários, esta discussão parece ainda não ter tomado corpo. Assim como em todo o mundo, talvez seja interessante que as instituições acadêmicas envolvidas com pesquisa discutam este assunto de forma clara e objetiva, procurando estabelecer as bases para esta colaboração. A exemplo da *Association of American Medical Colleges*, talvez seja também a hora das Sociedades Médicas Brasileiras incluírem este tema nas suas pautas de discussão. Do ponto de vista editorial, parece ter chegado o momento dos conselhos editoriais das revistas científicas brasileiras se posicionarem com relação às normas estabelecidas pelo *International Committee of Medical Journal Editors* desde 2001 para este tema.

Concluindo, talvez seja este o momento de se iniciar uma discussão sobre os interesses dos pesquisadores, dos Hospitais Universitários e das Instituições de Ciência e Tecnologia na integração com a indústria e com a iniciativa privada, estabelecendo de forma clara e consensual as regras e condições para esta parceria.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Moses III H, Braunwald E, Martin JB, Thier SO. N Eng J Med 2002; 347(17): 1371-5.
 2. Drazen JM. N Eng J Med 2002; 347 (17): 1362-3.
 3. International Committee of Medical Journal Editors. Uniforms requirements for manuscripts submitted to biomedical journals: updated October 2001. Acessado em 30/10/2002 no site <<http://www.icmje.org/>>
 4. Davidoff F, DeAngelis CD, Drazen JM, Hoey J, Hojgaard L, Horton R et al. Sponsorship, authorship and accountability. N Eng J Med 2001; 345 (11):825-7.
 5. Task Force of Financial Conflicts of Interest in Clinical Research. Protecting subjects, preserving trust, promoting progress - policy and guidelines for the oversight of individual financial interests in human subjects research. Washington, D.C.: Association of American Colleges, December 2001. ■
-

Tipos de conhecimentos e exercício da Medicina

Antonio Ruffino Netto

Professor Titular de Medicina Social- FMRP-USP

Tem-se entendido o processo de conhecimento como sendo aquele pelo qual o homem (ser pensante) intui os seres que o cercam, sonoriza estes seres no seu interior, reflete sobre os mesmos e externa tais reflexões através de várias formas de expressão, sejam elas escrita, falada, gesticulada; sejam através de conceitos, obras de arte, como pinturas, pauta musical, mímica, etc.

Algumas filosofias, definem ainda o "ser" como sendo tudo o que aparece para quem procura. Para quem nunca está procurando nada, é como se os seres não existissem; para aqueles que vivem procurando, evidentemente o encontro sempre ocorre.

Quando estes seres são passíveis de experimentação, o processo de interação poderá resultar nos conhecimentos tipo popular (também chamado do senso comum ou bom senso) ou científico (quando se utilizou a metodologia científica na sua elaboração).

Quando estamos interagindo somente com idéias (imateriais por excelência) e portanto não passíveis de experimentação, o processo resultará em conhecimentos tipo filosófico (se a abordagem foi essencialmente racional) ou teológico (quando abordagem foi inspiracional ou orientado pela fé).

Embora não totalmente consensual, poder-se-ia assinalar as principais características destes tipos de conhecimento, quais sejam:

Popular: valorativo, reflexivo, assistemático, verificável, falível, inexato;

Científico: real (factual), contingente, sistemático, verificável, falível, aproximadamente exato;

Filosófico: valorativo, racional, sistemático, não verificável, infalível, exato;

Teológico: valorativo, inspiracional, sistemático, não verificável, infalível, exato.

Observe-se que a diferença fundamental entre **popular x científico** é a utilização ou não da sistematização na forma de sua aquisição, ou seja, a metodologia científica; no caso do conhecimento **filosófico x teológico**, a diferença é que o primeiro é essencialmente racional, enquanto o segundo é inspiracional, isto é, trabalha pela fé.

A metodologia científica consiste numa série de etapas a serem galgadas, partindo-se de um questionamento que poderá levar (ou não) à formulação de conjecturas explicativas, isto é, de hipóteses; disponibilidade de recursos técnicos sensíveis e específicos para registrar os dados empíricos do mundo a ser estudado, indicadores adequados para captar as variações ocorridas. Através dessas etapas, iremos testar a referida hipótese ou responder à questão formulada. Esta síntese resumida do que se entende por metodologia científica, poderia dar margem a uma discussão mais ampla do ponto de vista epistemológico (o que não é objeto deste texto e tampouco é da competência do seu autor).

Segundo Mário Bunge, uma hipótese testada e não rejeitada chama-se "princípio" ou "postulado"; um conjunto de postulados, chama-se "teoria"; um conjunto de teorias chama-se "ciência". Evidentemente a condição fundamental para se fazer ciência é trabalhar com hipóteses que sejam refutáveis.

Feitas estas colocações, voltemos ao título deste texto. Percebe-se de imediato que o exercício da Medicina (entendida como tecnologia que envolve conjunto de conhecimentos das áreas do saber científico da ciências naturais, tais como física, química, biologia, bioquímica, biofísica, patologia, etc., assim como das áreas das ciências culturais, como demografia, sociologia, psicologia social, economia, história, etc.), além de

envolver conhecimentos da esfera essencialmente científica, envolve também obrigatoriamente outros tipos de conhecimentos como o popular (senso-comum ou bom senso), o filosófico, o teológico, etc..

Deve-se acrescentar também o conhecimento mítico, que é o mais primitivo existente, que consolida a existência humana e cuja coerência está nos sentimentos e não na lógica. Além deste, também poderíamos mencionar o conhecimento artístico.

Portanto, exercer a Medicina significa estar aberto à possibilidade que outros tipos de conhecimento possam existir e que estes (tendo sempre existido), continuamente influenciaram a vida do paciente desde

o seu nascimento. Mesmo que o médico quisesse se pautar somente fundamentado sobre os conhecimentos científicos (como se isso fosse possível e fosse este médico uma exceção dentre os seres humanos), ele deveria lembrar que o paciente quando procura pela assistência médica, não é apenas um "teórico ambulante" em processo de ampliação de novas teorias científicas, mas sim alguém que é resultado e síntese de um conjunto grande de interações de conhecimentos que se acumularam em sua vida pregressa e que está agora à procura de uma solução para os problemas materializados no seu corpo, sejam eles científicos ou não.

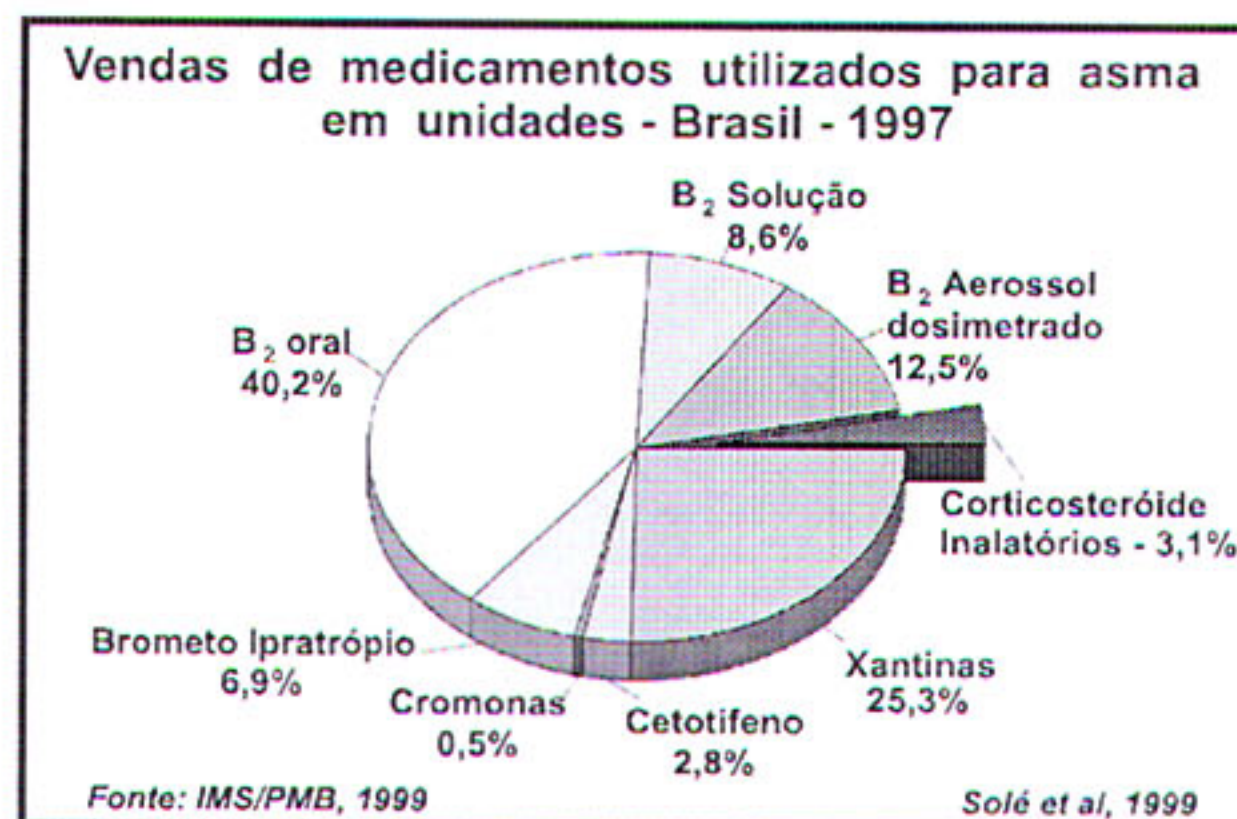
Controle da asma: desafio que pode ser vencido

Alexandre Pinto Cardoso
Presidente da SOPTERJ

A asma brônquica é um complexo sintomático cuja prevalência no Brasil alcança, entre crianças e adolescentes a taxa de 15 %, segundo estudo do ISAAC Brasil, e tem cifras semelhantes estimadas em adultos. É uma situação clínica de alta morbidade e inaceitável mortalidade global. No entanto, este grave problema poderá doravante ter seu manejo e controle equacionados, e se todos nos esforçarmos, poderemos reduzir seu impacto como grande causa de agravo à saúde.

A razão de tanto entusiasmo decorre não só de quem está acostumado a travar grandes lutas, embora nem sempre saia vitorioso, mas porque hoje temos um simplificado e de fácil entendimento Guia Nacional, materializado no nosso Consenso no Manejo e Tratamento da Asma na sua versão 2002, uma portaria ministerial obtida por trabalho

conjugado das Sociedades Profissionais de especialidades com especial destaque para a SBPT, a SBAI e a SBP e, ainda, técnicos do Ministério da Saúde que acaba de normatizar em portaria a inclusão da asma nos CIDs.



Até breve!

Varição da capacidade residual funcional e da capacidade inspiratória após o uso do broncodilatador

Variation of functional residual capacity and inspiratory capacity with bronchodilator

Sergio Saldanha Menna-Barreto⁽¹⁾, Maria Angela Fontoura⁽²⁾,
Eduardo Tochetto Lemes⁽¹⁾, Laura Weigert Menna-Barreto⁽¹⁾.

RESUMO

Introdução: a resposta aos broncodilatadores (BD) aferida através do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) já está universalmente estabelecida, porém as variações dos volumes pulmonares como critérios de responsividade aos BD precisam ser melhor avaliadas. **Métodos:** os pacientes foram divididos em dois grupos: Distúrbio Ventilatório Obstrutivo (DVO) e Normais (N), pela espirometria e classificados segundo o Consenso Brasileiro de Espirometria de 1996. Posteriormente foram subdivididos em responsivos ao BD (RBD) e não responsivos (NRBD). Todos realizaram medidas dos volumes pulmonares: Volume Residual (VR), Capacidade Residual Funcional (CRF), Capacidade Inspiratória (CI) através da pletismografia. **Resultados:** foram estudados 429 pacientes, 172 normais e 257 com distúrbio ventilatório obstrutivo. Os pacientes normais apresentaram uma variação média na CRF de 120ml, no VR de 115ml e na CI de 50ml com BD ($p < 0,05$). Os pacientes com DVO apresentaram variação média na CRF de 263ml, no VR de 271ml e na CI de 185ml ($p < 0,05$). Entre os pacientes DVO com RBD pela espirometria encontrou-se variação média na CRF de 387ml, no VR de 287ml e na CI de 295ml ($p < 0,001$). Entre os pacientes DVO NRBD pela espirometria, a CRF variou 180ml, o VR 140ml e a CI 111ml ($p < 0,004$). **Conclusões:** pacientes DVO RBD pelo VEF1, tiveram variações médias da CRF, do VR e da CI superiores ao limite superior do intervalo de confiança de 95% (IC 95%) da variação dos volumes dos pacientes normais. Entretanto, nos pacientes com DVO NRBD pelo VEF1 apenas a variação média da CI ultrapassou o limite superior do IC95% dos pacientes normais (100ml), indicando que apesar de não haver resposta ao BD pelo VEF1 (critério de fluxo), houve resposta ao BD pela CI (critério de volume).

ABSTRACT

Introduction: the response to bronchodilators (BD) measured on the forced expiratory volume on the 1 second (FEV1) is already universally established, but the variations of pulmonary volumes as responsiveness criteria to BD need to be better assessed. **Methods:** patients were divided in two groups (obstructive ventilatory disturb (OVD) and normal) on the spirometry and were classified according to the 1996's Brazillian Guidelines. These groups were subdivided in responsive to the BD (RBD) and non responsive (NRBD). All patients were submitted to pulmonary volumes measurements (residual volume-RV, functional residual volume-FRC, and inspiratory capacity-IC) on the plethysmography. **Results:** we studied 429 patients, 172 normal and 257 with obstructive disorder. The normal patients presented a medium variation of 120ml on the FRC, 115ml on the RV, and 50ml on the IC with the BD ($p < 0,05$). The obstructive patients presented a medium variation of 263ml on the FRC, 271ml on the RV, and 185ml on the IC ($p < 0,05$). Among the patients with OVD-RBD by the spirometry was found a medium variation of 387ml on the FRC, 287ml on the RV, and 295ml on the IC ($p < 0,001$). Among the patients with OVD-NRBD by the spirometry was found a medium variation of 180ml on the FRC, 140ml on the RV, and 111ml on the IC ($p < 0,004$). **Conclusion:** patients with obstructive ventilatory disorder RBD on the FEV1 had superior variations of the FRC, RV and IC compared to the volumes of normal patients. However in patients with OVD NRBD on the FEV1 only the IC exceeded the superior limit of normal patients (100ml), indicating that even though there was no response to the BD on the FEV1 (flow criteria), there was response to the BD on the IC (volume criteria).

Descritores: capacidade inspiratória, capacidade residual funcional, broncodilatadores, distúrbio respiratório obstrutivo.

Keywords: inspiratory capacity, Functional residual capacity, bronchodilators, obstructive ventilatory disturb.

Introdução

A ATS (*American Thoracic Society*)⁽¹⁾ e o CBE (Consenso Brasileiro de Espirometria)⁽²⁾ recomendam a avaliação da CV e do VEF1 antes e após o broncodilatador (BD) simpaticomimético para testar a resposta a este fármaco. Cabe salientar que a inspiração profunda exigida pela manobra pode alterar o calibre das vias aéreas⁽³⁾.

Em pacientes com limitação reversível das vias aéreas, o BD pode melhorar a função pulmonar através do aumento da condutância durante a respiração corrente, reduzindo a hiperinflação dinâmica. A redução na CRF, manifestada por aumento da CI ocorre porque, em pacientes cuja CRF é dinamicamente determinada, a broncodilatação aumenta o fluxo expiratório do volume de ar corrente (VAC) levando o paciente a respirar em baixos volumes pulmonares. Este efeito não pode ser avaliado pelo VEF1, mas pode ser inferido por alterações na CI, pois a CPT não altera substancialmente⁽⁴⁾.

Em outras palavras, nos pacientes obstrutivos, a CRF pode estar aumentada com CPT normal. O aumento da resistência ao fluxo, que é acentuada durante a expiração, causa alçaponamento e aumento da CRF. Com o uso do BD deve haver queda da resistência e redução da CRF⁽⁵⁾. A magnitude desta variação não tem sido valorizada, assim como as variações na CI que se desloca em sentido contrário da

CRF. Alguns pacientes demonstram um aumento no fluxo durante a expiração forçada, mas em outros a única resposta é a variação nos volumes estáticos⁽⁶⁾⁽⁷⁾.

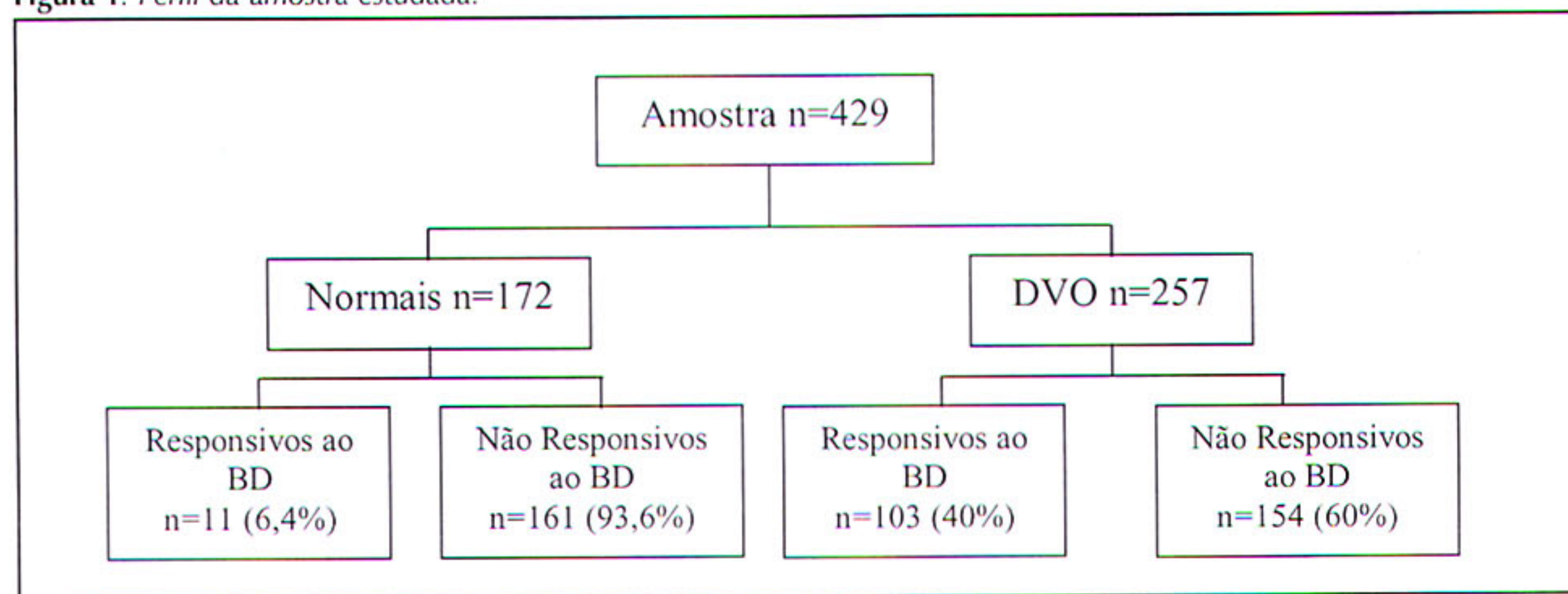
A CI é determinada pelo grau de hiperinsuflação, força dos músculos inspiratórios e extensão da carga mecânica intrínseca destes músculos. A CI também dá informações sobre a posição do volume corrente na curva pressão-volume do sistema respiratório: quanto menor a CI, mais próximo o VAC (Volume de Ar Corrente) é da CPT e do extremo superior alinear da relação pressão-volume⁽⁸⁾. Nos pacientes com perda do recolhimento elástico, a expiração forçada pode ocasionar colapso parcial das vias aéreas e pode assim cancelar a última parte da resposta ao BD⁽⁹⁾.

O presente estudo pretende verificar se a resposta ao BD entre pacientes normais é diferente da resposta ao BD em pacientes com DVO em relação à CRF, VR e CI. Além disso, o estudo avalia se pacientes com DVO responsivos ao BD pelo VEF1 são também responsivos ao BD pela CRF, VR e CI, e se pacientes com DVO não responsivos ao BD pelo VEF1 também não são responsivos ao BD pela CRF, VR e CI.

Objetivos

Estudar a variação da CRF, do VR e da CI após o uso do broncodilatador, comparando a variação dos volumes pulmonares com as variações do fluxo aéreo.

Figura 1. Perfil da amostra estudada.



(1) Faculdade de Medicina da UFRGS. Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

(2) Unidade de Fisiologia Pulmonar do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Apoio CNPq: programas de bolsa de iniciação científica e produtividade em pesquisa.

Correspondência: Sergio Saldanha Menna-Barreto

Serviço de Pneumologia do HCPA, rua Ramiro Barcelos, 2350 - sala 2050

CEP 90035-003 - Porto Alegre.

e-mail: smenna@zaz.com.br

Artigo recebido para publicação no dia 03/06/2002 e aceito no dia 20/10/2002, após revisão.

Material e Métodos

Pacientes

Foram analisados retrospectivamente as espirometrias e os volumes pulmonares de 429 pacientes com 18 anos ou mais, submetidos à análise funcional pulmonar na Unidade de Fisiologia Pulmonar do Serviço de Pneumologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) no ano de 2000.

A amostra incluiu tanto pacientes com doença pulmonar obstrutiva previamente definida, como pacientes assintomáticos em avaliação pré e pós-operatória e/ou com outras patologias não respiratórias.

Curva fluxo-volume e volumes pulmonares

As curvas fluxo-volume foram realizadas no espirômetro Masterscreen da marca Jaeger, com controle de temperatura e umidade ambiental, utilizando como previstos a tabela de Crapo⁽¹⁰⁾. Os volumes pulmonares foram medidos pela técnica da pletismografia em equipamento da mesma marca, utilizando a tabela de previstos de Crapo para o VR, a CRF e a CPT⁽¹¹⁾.

Após a obtenção dos valores basais dos exames, todos os pacientes utilizaram salbutamol spray na dose de 400mcg, com intervalo de 20 minutos para repetir os exames.

Avaliação dos exames

Selecionou-se para o estudo pacientes com espirometrias normais e pacientes com alterações obstrutivas, sendo divididos em 2 grupos: Obstrutivos e Normais, classificados de acordo com Consenso Brasileiro de Espirometria de 1996(2). O grupo Obstrutivo foi subdividido em responsivo e não responsivo a broncodilatadores, a partir de critérios do mesmo Consenso e baseado na variação do VEF1. O CBE considera responsivo ao BD pacientes obstrutivos com variação de 200ml e 7% do previsto no VEF1 após o BD.

As diferenças pré-BD e pós-BD da CRF, VR e CI foram obtidas subtraindo-se os valores encontrados pré-BD dos valores pós-BD. À média dessas diferenças chamou-se "média de resposta ao BD".

Estatística

A significância estatística das diferenças entre os grupos e a resposta ao broncodilatador foi analisada através do teste t de student para amostras independentes, considerando estatisticamente significativo valores de $p < 0,05$. O grupo de pacientes normais foi usado para determinar a variação volumétrica esperada ao broncodilatador. O intervalo de confiança corresponde ao quanto um paciente normal pode variar a sua resposta ao BD sem sair da normalidade. Portanto

pacientes que apresentam resultados superiores aos valores máximos do IC de 95% do grupo de normais, têm a resposta ao BD estatisticamente diferente da resposta de pacientes normais. Logo, estes pacientes são considerados respondedores ao BD pelos critérios de volumes pulmonares (CRF, VR e CI.). Comparou-se os valores da CRF, VR e CI encontrados no grupo Normal com os valores encontrados no grupo Obstrutivo e seus subgrupos (responsivos ao BD e não responsivos ao BD).

Aplicou-se também o teste t de student para amostras emparelhadas dentro de cada grupo e subgrupo, a fim de verificar a significância estatística dos valores encontrados em cada grupo.

Resultados

A amostra ficou constituída de 429 pacientes, 51,5% do sexo masculino, com média de idade de 52 ± 15 anos (variação de 18 a 91), com índice de massa corporal de 26 Kg/m² em média (tabela 1 e 2).

Encontrou-se 172 (40%) pacientes com espirometria e pletismografia normais e 257 (60%) pacientes com doença ventilatória obstrutiva, sendo que destes, 40% eram responsivos ao BD (tabela 3).

No nosso grupo amostral de normais a média de resposta ao BD pelo CRF foi de 120ml, com IC 95% de 47ml a 193ml ($p=0,01$), pelo VR foi de 115ml, com IC 95% 40ml a 190ml ($p=0,03$) e pela CI foi de 50ml, com IC 95% 0ml a 100ml ($p=0,049$). No grupo com pacientes com DVO, a média de resposta ao BD pelo CRF foi de 263ml, com IC 95% de 195ml a 330ml ($p < 0,001$), pelo VR foi de 271ml, com IC 95% 201ml a 342ml ($p < 0,001$) e pela CI foi de 185ml, com IC 95% 135ml a 235ml ($p < 0,001$). No grupo com pacientes com DVO não responsivos ao BD pelos critérios da espirometria (VEF1), a média de resposta ao BD pelo CRF foi de 180, com IC 95% de 91ml a 270ml ($p < 0,001$), pelo VR foi de 140ml, com IC 95% 47ml a 233ml ($p=0,004$) e pela CI foi de 111ml, com IC 95% 55ml a 270ml ($p < 0,001$). Pacientes com DVO responsivos ao BD obtiveram uma média de resposta ao BD pelo CRF de 387ml, com IC 95% de 287ml a 486ml ($p < 0,001$), pelo VR foi de 369ml, com IC 95% 471ml a 567ml ($p < 0,001$) e pela CI foi de 295ml, com IC 95% 207ml a 384ml ($p < 0,001$) (tabela 4).

Pacientes com DVO responsivos ao BD pelos critérios do VEF1, também se mostraram responsivos ao BD pelos critérios dos volumes pulmonares, ou seja, as variações médias em ml da CRF, do VR e da CI após o uso de BD ultrapassaram o limite superior do IC de 95% da CRF, do VR e da CI do grupo de pacientes normais ($p < 0,001$).

No grupo de pacientes com DVO não responsivos

ao BD pelo VEF1, as médias de resposta ao BD pelo VR e pela CRF mostraram-se dentro da variação de resposta ao BD de pacientes normais. Assim consideramos este grupo não responsivo ao BD pelos critérios de volume VR e CRF. Entretanto, a média de resposta ao BD da CI mostrou-se superior ao IC de 95% do grupo Normal, indicando que apesar de não haver resposta ao BD pelos critérios de VEF1 (fluxo aéreo), houve resposta ao BD pelos critérios da CI (volume).

Tabela 1 - Características da amostra de pacientes normais.

PACIENTES (n=172)	MÉDIA	VARIÇÃO	SEXO
IDADE (anos)	45,16	18-80	
PESO (Kg)	68,46	45-117	
ALTURA (cm)	162,55	143-186	
IMC (Kg/m ²)	26,00	17,75-45,49	
FEMININO			91(52,9%)
MASCULINO			81(47,1%)

Tabela 2 - Características da amostra de pacientes com DVO.

PACIENTES (n=257)	MÉDIA	VARIÇÃO	SEXO
IDADE (anos)	57,12	19-91	
PESO (Kg)	68,29	29-122	
ALTURA (cm)	162,05	135-186	
IMC (Kg/m ²)	26,00	14,18-44,27	
FEMININO			117(45,5%)
MASCULINO			140(54,5%)

Tabela 3 - Frequência de responsividade ao BD nos pacientes com DVO.

GRAU DE DVO	Nº DE CASOS	R (%) *	NR (%) **
INCIPIENTE	72 (16,8%)	18,1	81,9
LEVE	101 (23,5%)	43,6	56,4
MODERADO	59 (13,8%)	54,2	45,8
GRAVE	25 (5,8%)	56,0	44,0
TOTAL	257 (100%)	103(40%)	154(60%)

* Responsivos

** Não Responsivos

Tabela 4 - Média de resposta ao BD e intervalo de confiança.

VOLUMES	NORMAIS (n=172)	DVO (n=257)
CRF (ml)	120 (47-193) *	263 (195-330) *
VR (ml)	115 (40-190) *	271 (201-342) *
CI (ml)	50 (0-100) *	185 (135-235) *

Tabela 5 - Médias das respostas ao BD e intervalo de confiança nos pacientes com DVO.

VOLUMES	DVO NR (n=154)	DVO R (n=103)
CRF (ml)	180 (91-270) *	387 (287-486) *
VR (ml)	140 (47-233) *	469 (371-567) *
CI (ml)	111 (55-170) *	295 (207-384) *

* p < 0,05 NR - Não responsivo R - Responsivo

Discussão

Testes de reversibilidade da obstrução ao fluxo aéreo são feitos de rotina nos laboratórios de função pulmonar, sendo utilizado o VEF1 e a CVF para caracterizar a resposta⁽²⁾. A objeção teórica ao uso da expiração forçada para avaliar a resposta ao broncodilatador está relacionada com o efeito da manobra inspiratória plena, que precede a medida do VEF1⁽³⁾. Ainda que os índices de fluxo mostrem alterações maiores, os volumes também podem responder à terapia broncodilatadora⁽¹²⁾. Após o BD, a CPT geralmente permanece inalterada, o VR e CRF podem cair, o que resulta em um aumento da CV. Também pode ocorrer elevação da CI, o que reflete redução da hiperinsuflação dinâmica, sem que haja mudança significativa do VEF1⁽¹³⁾.

Nossos dados indicam uma variação significativamente diferente na CRF, VR e CI, após o BD, entre os pacientes com espirometrias normais e os pacientes com espirometrias obstrutivas. Estabelecemos os limites de confiança da normalidade para cada parâmetro com base no grupo de normais, a fim de estimar os limites da flutuação natural. Os pacientes obstrutivos, responsivos ao BD (de acordo com o CBE), apresentaram também uma variação superior aos normais na CRF, VR e CI e os não responsivos, mostraram uma variação superior aos normais somente na CI (não no VR ou CRF). Estes achados reforçam as observações de outros autores de que, mesmo sem variação de fluxo, pode-se ter alterações ao nível do volume por efeito do BD.

Ramsdell e Tisi⁽⁶⁾ observaram que alguns pacientes, por efeito do BD, demonstraram um aumento no fluxo durante a manobra expiratória forçada e em outros a única resposta foi a alteração nos volumes estáticos. Ele estudou 241 pacientes com obstrução das vias aéreas, analisando o quanto as alterações na CV e CRF poderiam revelar uma broncodilatação não demonstrada pelos fluxos expiratórios (VEF1 e FEF25-75). Ocorreu queda significativa na Raw em 129 pacientes e 46 destes tinham um aumento significativo na CV (465ml +/- 43) e queda na CRF (763ml +/- 78), sem alteração nos fluxos.

O trabalho de Woolcock e Reed⁽¹⁴⁾ em pacientes asmáticos tratados mostrou um aumento na CV acompanhado de uma queda na CRF.

Ayres e colaboradores⁽¹⁵⁾ estudaram 134 pacientes e notaram alterações agudas na CV e CRF, sem alterações de fluxo, após a inalação do isoproterenol.

Pellegrino e colaboradores⁽⁴⁾ estudaram o efeito do BD em 78 pacientes obstrutivos, encontrando uma resposta detectada pela CI em 2/3 dos pacientes.

Gimeno et al.⁽⁹⁾ analisaram 51 pacientes com enfisema, observando que a CI aumentou sem a melhora correspondente no VEF1. Reversibilidade pela pletismografia e espirometria (CI e VEF1) foi observada em 20 pacientes e apenas pela CI em 11 pacientes.

Rodrigues e Perreira⁽⁸⁾, analisando a resposta ao BD pela CVL, CVF, VVM (Ventilação Voluntária Máxima) e Teste da Caminhada, em 50 pacientes com DPOC ou Asma, encontraram o aumento da CI como a melhor separação para a resposta ao BD, com valor preditivo positivo de 91%.

Conclusões

Os resultados mostraram que:

- No grupo com DVO responsivo ao BD pelo VEF1, as variações médias da CRF, do VR e da CI ultrapassaram o limite superior do grupo com espirometria normal.

- No grupo com DVO não responsivo ao BD, apenas a variação média da CI ultrapassou o limite superior do grupo com espirometria normal, indicando que apesar de não haver resposta ao BD pelo VEF1 (critério de fluxo), houve resposta ao BD ao nível da CI (critério de volume).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Thoracic Society: Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1202-18.
2. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. I Consenso Brasileiro sobre Espirometria. *J Pneumol* 1996; 22: 105-64.
3. Gibson GJ. Tests of mechanical function. In: Gibson GJ. *Clinical tests of respiratory function*. 2nd ed. Chapman & Hall Medical; 1996.
4. Pellegrino R et al. Assessing the reversibility of airway obstruction. *Chest* 1998; 114: 1607-12.
5. Wanger J. Lung Volumes. In: Wanger J. *Pulmonary Function Testing - A Practical Approach*. 2ª Ed., Williams & Wilkins Company, 1996.
6. Ramsdell JW, Tisi G. Determination of bronchodilatation in the clinical pulmonary function laboratory. *Chest* 1979; 76 (6): 622-28.
7. Belman M et al. Inhaled Bronchodilators Reduce Dynamic Hyperinflation during Exercise in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 967-75.
8. Rodrigues R, Pereira CAC. Resposta a broncodilatador na espirometria: que parâmetros e valores são clinicamente relevantes em doenças obstrutivas. *J Pneumol* 2000; 27(1): 35-47.
9. Gimeno F et al. Pletismographic parameters in the assessment of reversibility of airways obstruction in patients with clinical emphysema. *Chest* 1993; 104: 467-70.
10. Crapo RO, Morres AH, Gardner RN. Reference spirometric values using techniques and equipment that meet ATS recommendations. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123: 659-664.
11. Crapo RO, Morres AH, Clayton PD. Lung volumes in healthy nonsmoking adults. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1982; 18: 419-425.
12. Ruppel GL. *Manual of Pulmonary Function Testing*. 7a ed. Mosby; 1998.
13. Tantucci C et al. Effect of salbutamol on dynamic hyperinflation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 1998; 12: 799-804.
14. Woolcock AJ, Reed J. Lung volumes in exacerbations of asthma. *Am J Med* 1966; 41: 259-73.
15. Ayres JM et al. Bronchial component in chronic obstructive lung disease. *Am J Med* 1974; 57: 183-91. ■

Perfil de citocinas e células imunológicas em pacientes com tuberculose pleural co-infectados ou não pelo HIV

Cytokine and immune cell profile pleural tuberculosis in patients with and without HIV co-infection

Anete Trajman,^(1,2) Marcia Teresa Carreira Teixeira Belo,^(1,2) Eleny Guimarães Teixeira,^(1,2) Marcia P. Oliveira,^(2,3) Ricardo Granato,⁽⁴⁾ Mario Monjardim Castello Branco,^(1,2) Claude Pirmez^(2,3)

RESUMO

Introdução: a tuberculose pleural tem uma evolução benigna, mesmo quando associada à infecção pelo HIV. Com o objetivo de compreender os mecanismos imunológicos envolvidos neste fenômeno, nós comparamos as concentrações de citocinas e subgrupos de células imunológicas no líquido e tecido pleural de pacientes com tuberculose pleural com e sem infecção pelo HIV. **Material e métodos:** foram incluídos 42 pacientes com o diagnóstico de tuberculose pleural, dos quais 12 infectados pelo HIV. A análise imunohistoquímica do tecido pleural foi realizada em 21 pacientes utilizando os seguintes anticorpos monoclonais: anti-CD4, anti-CD8, anti-delta TCR, anti-perforina e anti-FasL. A concentração de citocinas (IL-2, IL-4, IL-10, IL-12 e IFN-) foi medida pelo método ELISA no líquido pleural de 29 pacientes. **Resultados:** a mediana das proporções de células CD8+ e perforina+ foi superior nos pacientes infectados pelo HIV. A proporção de células CD4+, FasL+ e delta-TCR+ foram semelhantes nos dois grupos. A IL-4 foi indetectável em todos os pacientes. Três de nove pacientes infectados pelo HIV apresentaram uma concentração de IL-2 superior a 40 pg/ml (p=0,02). **Conclusões:** as concentrações de IFN-, IL-10 e IL-12 foram semelhantes nos dois grupos. A citotoxicidade mediada pela perforina e a IL-2 parecem ter um papel importante na proteção contra o Mycobacterium tuberculosis nos estádios iniciais da infecção pelo HIV. As células CD8+ do tecido pleural podem ser uma fonte alternativa de síntese de IFN- em pacientes com tuberculose pleural co-infectados pelo HIV.

ABSTRACT

Introduction: pleural tuberculosis (TB) has a benign course whether associated or not to HIV infection. To understand the immune mechanisms involved in this phenomenon, we compared cytokine concentrations and subsets of immune cells in the pleural fluid/tissue from patients with TB pleurisy with and without HIV co-infection. **Material and methods:** forty-two patients diagnosed with pleural TB were included, twelve of whom were HIV-infected. Immunohistochemical analysis of pleural tissue was performed in 21 patients using the following monoclonal antibodies: anti-CD4, anti-CD8, anti-delta TCR, anti-perforin and anti-FasL. Cytokine (IL-2, IL-4, IL-10, IL-12 and IFN-) concentration was measured by the ELISA method in the pleural fluid of 29 patients. **Results:** the median proportions of CD8+ and perforin+ cells were higher in HIV-infected patients. The proportions of CD4+, FasL+ and delta-TCR+ cells were similar in both groups. IL-4 was undetectable in all patients. Three out of nine HIV-infected patients had IL-2 concentration over 40 pg/mL (p=0.02). **Conclusion:** the concentrations of IFN-, IL-10 and IL-12 were similar in both groups. Perforin-mediated cytotoxicity and IL-2 may play an important role in protection against Mycobacterium tuberculosis in the early stages of HIV infection. Pleural CD8+ cells may be an alternative source for IFN- in HIV-infected patients with tuberculosis.

Descritores: citocinas, HIV, Mycobacterium tuberculosis, perforina, pleurite, linfócitos.

Keywords: cytokines, HIV, Mycobacterium tuberculosis, perforin, pleurisy, lymphocytes.

Introdução

A infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* se apresenta de forma diversa, podendo se manifestar apenas por prova tuberculínica positiva em indivíduos saudáveis, traduzindo uma infecção latente, até por doença disseminada, eventualmente fatal. As diferentes formas de apresentação desta infecção são conseqüência do tipo de resposta imune do hospedeiro. A tuberculose pleural é um modelo clínico e imunológico de resistência natural contra a infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis*, já que um número considerável de pacientes pode apresentar regressão espontânea do derrame pleural.⁽¹⁾ Uma resposta imune local, potente e efetiva foi demonstrada no pleuris tuberculoso,^(2,3) sugerindo que a mesma é a responsável pela eliminação do bacilo.

Em pacientes imunocompetentes, a secreção de IFN-, TNF-, IL-10 e IL-12 está aumentada no líquido pleural quando comparada ao sangue, enquanto a IL-2, IL-4 e IL-5 são indetectáveis.^(2,3) Por esta razão, a dosagem da concentração do IFN- no líquido pleural tem sido proposta como um método alternativo para o diagnóstico da tuberculose pleural.⁽⁴⁾

Em pacientes infectados pelo HIV, a história natural da tuberculose pleural é similar à observada em indivíduos soronegativos.⁽⁵⁾ Entretanto, os mecanismos imunoreguladores envolvidos neste fenômeno são mal conhecidos.

Os mecanismos específicos de defesa contra o *M. tuberculosis* constituem um fenômeno complexo que envolve uma variedade de células e seus produtos. Entre estes, linfócitos citotóxicos CD8+ mediados por perforina/granzima,⁽⁶⁾ citocinas do tipo Th1⁽⁷⁾ e linfócitos gama-delta+⁽⁸⁾ parecem desempenhar um papel importante. Stenger e colaboradores,⁽⁹⁾ em elegante experimento, demonstraram que, *in vitro*, dois diferentes tipos de linfócitos citotóxicos (células CD4-CD8- e células CD4-CD8+) podem lisar macrófagos que contêm o *M. tuberculosis*. Enquanto as células CD4-CD8- utilizam a resposta Fas-FasL, a resposta citotóxica das células CD4-CD8+ é mediada por mecanismos grânulo-dependentes e resultam em morte do bacilo intracelular. Um importante componente destes grânulos citotóxicos é a perforina, que promove a lise da célula alvo através da indução da formação de poros.

Com o objetivo de contribuir para o entendimento dos mecanismos de proteção envolvidos na resposta imune de pacientes com tuberculose pleural infectados pelo HIV, nós comparamos diferentes tipos de células imunológicas no fragmento pleural e a concentração de citocinas no líquido pleural de pacientes com tuberculose pleural com e sem a co-infecção pelo HIV.

Métodos

Desenho do estudo e pacientes

Foi realizado um estudo transversal entre abril de 1996 e outubro de 1998, no Serviço de Clínica Médica da 7ª Enfermaria do Hospital Geral da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro, que presta atendimento secundário para a população carente do município. Todos os pacientes que obtiveram o diagnóstico final de tuberculose pleural neste período foram incluídos no estudo, que obteve aprovação do comitê de ética do Hospital.

Diagnóstico da tuberculose

Todos os pacientes foram submetidos à toracocentese com biópsia pleural para fins de diagnóstico, após assinarem o termo de consentimento informado. O líquido pleural foi processado para análises bioquímica e citológica e para cultura em meio de Lowenstein-Jensen. Uma porção do fragmento tecidual foi fixada em formol, incluída em parafina, corada pela hematoxilina-eosina para avaliação histopatológica, e pelo método de Wade para pesquisa de bacilo ácido-álcool resistente (BAAR). As lâminas foram avaliadas quanto à presença de granulomas, necrose caseosa, células gigantes multinucleadas e células epitelióides e quanto à presença de BAAR. Outra porção da biópsia foi enviada para cultura para o *M. tuberculosis*. Os pacientes com tosse produtiva também foram submetidos à bacterioscopia e cultura do escarro. De acordo com os critérios do Ministério da Saúde do Brasil,⁽¹⁰⁾ o diagnóstico final foi o de tuberculose quando a bacterioscopia do líquido ou do escarro foi positiva, quando a cultura para o *M. tuberculosis* no líquido ou no escarro foi positiva ou ainda quando se evidenciaram granulomas com ou sem necrose caseosa ao exame histopatológico. De acordo com o Consenso Brasileiro de Tuberculose (1997),⁽¹¹⁾ os pacientes com febre por

(1) Departamento de Medicina, Universidade Gama Filho

(2) Fundação Técnico-Educacional Souza Marques

(3) Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular, Instituto Oswaldo Cruz, FIOCRUZ

(4) Hospital Geral da Santa Casa da Misericórdia, Rio de Janeiro, BRAZIL.

Correspondência: Anete Trajman

Rua Macedo Sobrinho 74/203 - Humaitá, Rio de Janeiro 22271-080 Brasil

Artigo recebido para publicação no dia 31/07/2002 e aceito no dia 05/11/2002, após revisão.

mais de duas semanas, que apresentavam um derrame pleural exudativo com efusão linfocitária e que responderam ao tratamento com as drogas tuberculostáticas também foram incluídos no estudo e receberam o diagnóstico de probabilidade de tuberculose pleural.

Sorologia anti-HIV

Todos os pacientes foram submetidos à sorologia anti-HIV utilizando dois testes de segunda geração (ELISA, Abott e Roche). Quando positivo, um teste de imunofluorescência foi realizado para confirmar a infecção pelo HIV.

Imunohistoquímica

Uma terceira porção de tecido pleural foi embebido em OCT (Tissue Tek, Miles Inc., Elkhart, USA) e estocado a -70°C . Todos os espécimes foram codificados e fixados em acetona por 20 minutos. Após secagem, as lâminas foram coradas pela técnica de imunoperoxidase por avidina-biotina (Vecstatin Elite, Vector Laboratories, Burlingame, USA), utilizando os seguintes anticorpos monoclonais: anti-CD4, anti-CD8, anti-receptor de célula T delta (-TCR), anti-perforina e anti-FasL. As diluições e origem dos anticorpos estão discriminadas na tabela I. As lâminas foram incubadas com anticorpo monoclonal primário durante uma hora à temperatura ambiente, exceto para anti-FasL e anti-perforina, que foram incubados por uma noite a -4°C . Além disso, uma lâmina foi usada como controle negativo da reação.

As células positivas foram contadas sobre um total de 300 células por um patologista que desconhecia o status HIV dos pacientes. As células positivas foram expressas em percentagem. A relação CD4/CD8 no sítio da lesão foi calculada.

Medida da concentração das citocinas

O líquido pleural foi centrifugado a 2500 rpm e o sobrenadante foi separado para medir a concentração de citocinas. Para a IL-2, IL-4 e IL-10, foi utilizado um kit ELISA quantitativo (Biotrak assays, Amersham Life Science, Buckinghamshire, UK). As concentrações de IFN- γ e IL-12 foram medidas por um teste ELISA utilizando anticorpos monoclonais humanos anti-IL-12 (que reconhece a fração p40) e anti IFN- humano (Pharmigen, San Diego, CA). As amostras foram testadas em duplicata e o valor médio foi calculado. A sensibilidade dos kits era de 5 pg/ml para IFN- γ , IL-2, IL-4 e IL-12 e 0,1 pg/ml para IL-10.

Estatística

O teste de Wilcoxon foi usado para comparar médias e o teste do qui-quadrado para comparar proporções.

Resultados

Um total de 42 pacientes recebeu o diagnóstico final de tuberculose pleural no período do estudo. A idade mediana foi de 33 (13-80) anos; 28 pacientes eram da raça negra e 14 eram brancos. Apenas 5 pacientes eram mulheres, já que a maior parte dos pacientes eram provenientes de uma enfermagem masculina. A prevalência da infecção pelo HIV foi de 29%. Treze dos trinta e sete pacientes do sexo masculino estavam infectados pelo HIV, enquanto todas as pacientes do sexo feminino eram soronegativas. A tuberculose pleural foi a primeira manifestação da infecção pelo HIV em todos os pacientes.

O diagnóstico de tuberculose pleural foi baseado em critério histopatológico em 25 pacientes, em cultura positiva do líquido pleural em 7 pacientes e em critérios clínicos em 10 pacientes, dos quais 3 estavam infectados pelo HIV.

A imunohistoquímica foi realizada em espécimes pleurais de 21 pacientes, dos quais 7 eram soropositivos. Nos outros pacientes, não havia fragmento pleural bem preservado disponível. A percentagem mediana das células positivas nos dois grupos está apresentada na tabela II. A mediana da proporção das células CD8+ e perforina+ foi significativamente maior nos pacientes infectados pelo HIV. A relação CD4/CD8 foi menor no sítio de doença nos pacientes HIV+ (1,33 0,52 versus 2,08 0,95, $p=0,007$). Isto se deveu principalmente ao aumento das células CD8+. A mediana da percentagem de células CD4+, FasL+ e -TCR+ foi similar nos dois grupos.

As células CD8+ estavam presentes principalmente na periferia dos granulomas, nos dois grupos. Ao contrário, as células CD4+ estavam dispersas nas lesões granulomatosas. Os grânulos de perforina estavam presentes na periferia das células positivas.

O ELISA para as citocinas foi realizado em 29 pacientes, dos quais 9 estavam infectados pelo HIV. Foram detectados níveis elevados de IL-10, IL-12 e IFN- γ , e as concentrações medianas foram similares nos dois grupos (tabela III). A concentração de IL-4 foi inferior ao nível de sensibilidade do método (5 pg/ml) em todos os pacientes. Apenas 3 dos 9 pacientes infectados pelo HIV, tiveram a concentração de IL-2 superior a 40 pg/ml ($p=0,002$), embora não houvesse diferença entre as concentrações medianas nos dois grupos (24 pg/ml x 1 pg/ml $p=0,25$).

Discussão

A tuberculose ainda é um grave problema de Saúde em todo o mundo^(1,2). No Rio de Janeiro, a tuberculose pleural é a forma extra-pulmonar mais comum em

pacientes soronegativos, enquanto a adenite tuberculosa é a forma mais comumente associada à infecção pelo HIV.⁽¹³⁾ Entretanto, a prevalência da infecção pelo HIV entre os pacientes com tuberculose pleural foi alta em outra série do mesmo serviço (30%).⁽⁵⁾

A imunopatogenia da tuberculose ainda não é completamente conhecida. O papel das diferentes células e citocinas foi bem estudado em camundongos com deleção de genes específicos. Camundongos deficientes em perforina, granzima e células T gama-delta+,⁽¹⁴⁾ parecem ser capazes de responder eficientemente ao *M. tuberculosis*, embora as células que expressam estas moléculas também contribuam na resposta protetora.^(8,9) Inversamente, camundongos que apresentam deficiência em IFN- γ ,⁽⁷⁾ IL-6⁽¹⁵⁾ e IL-12⁽¹⁶⁾ apresentam tuberculose disseminada ou letal. Embora as células CD4+ estejam predominantemente envolvidas na resposta imune protetora, células gama-delta e células citotóxicas CD8+ também parecem ter importante papel complementar. Linfócitos citotóxicos CD8+ de pulmão de camundongos infectados pelo *M. tuberculosis* expressam perforina e lisam macrófagos.⁽¹⁷⁾ Em humanos, o papel dos diferentes subtipos de células

imunológicas e seus produtos é mais difícil de ser estudado. Os pacientes infectados pelo HIV representam um modelo de depressão imunológica, nos quais, uma resposta imune alternativa ao *M. tuberculosis* parece estar ativa.

No presente estudo, foram avaliados os diferentes subtipos de células imunológicas e as concentrações de citocinas no sítio da lesão tuberculosa em pacientes infectados pelo HIV e comparamos com pacientes imunocompetentes. Infelizmente, a carga viral e a contagem de células CD4 do soro de nossos pacientes não estavam disponíveis. No entanto, a tuberculose foi a primeira e única manifestação da infecção pelo HIV, sugerindo que eles não apresentavam uma depressão imunológica avançada. A tuberculose pleural ocorre freqüentemente em pacientes com contagem de células CD4 no sangue entre 200 e 350 células/mm³.⁽¹⁸⁾ Os resultados demonstram que nestes pacientes, também no sítio da lesão tuberculosa, não há uma diminuição significativa da contagem de células CD4+. A redução da relação CD4/CD8 se deveu à infiltração de células CD8+.

Tabela 1 - Anticorpos monoclonais utilizados para imunohistquímica

Anticorpo	Origem	Código	Diluição
CD4	Becton Dickson Mountain View, CA, USA	6320	1:80
CD8	Becton Dickson Mountain View, CA, USA c	7350	1:80
TCR-1	T Cell Sciences Cambridge, MA, USA	TA2061	1:50
FasL	Pharmigen San Diego, CA, USA	65320C	1:50
Perforina	Kamiya Biomedical Co Tukwila, WA, USA	MC550	1:50
Anticorpo de cabra anti-IgG de camundongo		Sigma Immuno	
Chemical St. Louis, MO, USA		B7401	1:50

Tabela 2 - Valores medianos das percentagens de células positivas no tecido pleural de acordo com o status HIV

Célula	HIV+ (n=7)	HIV- (n=14)	Valor do p	IC 95%
CD4+	41 (23-62)	45 (33-61)	0,55	-18 a 10
CD8+	35 (30-41)	25 (14-48)	0,01	3 a 18
TCR+	7 (0-11)	9 (1-30)	0,40	-11 a 4
FasL+	7 (2-23)	6 (0-15)	0,71	-5 a 9
Perforina+	32 (13-50)	20 (7-34)	0,02	3 a 21

IC 95%: intervalo de confiança de 95% para as diferenças entre as medianas

Tabela 3 - Valores medianos das concentrações de citocinas no líquido pleural de acordo com o status HIV

Citocina	HIV + (pg/ml) n=9	HIV - (pg/ml) n=20	Valor do p	IC 95%
IFN-	360 (0-1386)	296 (0-1448)	0,88	- 2,78 a 360
IL-2	24 (0-76)	1 (0-24)	0,25	0 a 47
IL-4	Não detectável	Não detectável	-	-
IL-10	76 (42-118)	67 (4-118)	0,36	- 16 a 36
IL-12	89 (30-256)	90 (0-174)	0,76	- 78 a 113

IC 95%: intervalo de confiança de 95% para as diferenças entre as medianas

Outros autores descreveram que, em pacientes com tuberculose ganglionar, o número de células CD8+ no linfonodo permanece inalterado a despeito do status HIV. Ao contrário, outros demonstraram que o número de células CD4+ nos locais de doença encontra-se diminuído em pacientes infectados pelo HIV com depressão imunológica avançada.^(19,20)

Nossos achados parecem refletir características específicas da história natural da infecção tuberculosa na Aids em nosso país. Com efeito, a tuberculose pleural é uma manifestação inicial da infecção pelo HIV no Brasil, enquanto a tuberculose ganglionar é uma manifestação mais tardia, ocorrendo em pacientes com disfunção imunológica avançada.⁽²¹⁾ Nos estágios iniciais da supressão imunológica, a citotoxicidade mediada por células CD8+ poderia ser um mecanismo alternativo para suprir a disfunção das células CD4+.

Nós também observamos um aumento na proporção de células perforina+ em pacientes com tuberculose infectados pelo HIV. Esse achado sugere que a citotoxicidade mediada pela perforina pode desempenhar um importante papel na resistência ao *M. tuberculosis* durante os estágios iniciais da infecção pelo HIV.

Há poucos trabalhos na literatura avaliando o papel das citocinas do líquido pleural na resposta imune do hospedeiro. Barnes e colaboradores⁽²⁾ descreveram que o RNA mensageiro de IFN-, IL-2 e IL-10 estava aumentado no líquido pleural e no soro de pacientes imunocompetentes com tuberculose pleural. Além disso, a concentração de IFN- estava aumentada no líquido pleural, enquanto que IL-2 e citocinas Th2 foram indetectáveis. O mesmo grupo demonstrou o aumento da concentração de IL-12 no líquido pleural de pacientes com tuberculose quando comparada com seus soros ou com líquidos pleurais de natureza maligna. Em nosso estudo, confirmamos que as citocinas IFN-, IL-10 e IL-12 são localmente secretadas na tuberculose pleural, enquanto IL-4 é indetectável. Entretanto, em contraste com os achados de Barnes e colaboradores⁽²⁾, a IL-2 foi detectada em alguns líquidos pleurais de nossos pacientes, embora em pequenas quantidades. Ademais, demonstramos que o padrão de produção destas citocinas é similar independentemente da co-infecção pelo HIV, embora não possamos excluir um modesto aumento nas concentrações de IL-2 em pacientes soropositivos.

O IFN- é secretado por uma variedade de células, incluindo as CD4+, as células dendríticas CD8+ e as células destruidoras naturais (NK). O reservatório natural de IFN- na tuberculose pleural é o linfócito CD4+.⁽²²⁾ Entretanto, camundongos com deficiência de células

CD4 têm níveis normais de IFN- quatro semanas após a infecção pelo *M. tuberculosis*, e os linfócitos CD8+ são a fonte de IFN- nestes animais.⁽²³⁾ No sítio de doença, tanto as células CD4+ quanto as células CD8+ sintetizam IFN- nos camundongos. Da mesma forma, de acordo com os nossos resultados, os linfócitos CD8+ podem ser os responsáveis pela produção de IFN- no espaço pleural de pacientes infectados pelo HIV.

Em resumo, a secreção de IFN- e outras citocinas do tipo Th1 no espaço pleural de pacientes infectados pelo HIV com tuberculose é comparável à dos pacientes imunocompetentes. Os linfócitos CD8+ parecem ter um papel importante na resistência ao *M. tuberculosis* durante os estágios iniciais da infecção pelo HIV, tanto pela secreção de interferon, quanto pelos mecanismos citotóxicos mediados pela perforina. A IL-2 pode ainda representar um mecanismo protetor alternativo em pacientes infectados pelo HIV.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Roper WH, Waring JJ. Primary serofibrinous pleural effusion in military personnel. *Am Rev Tuberc* 1995;71: 616-34.
2. Barnes PF, Lu S, Abrams JS, Wang E, Yamamura M, Modlin RL. Cytokine production at the site of disease in human tuberculosis. *Infect Immun* 1993;61:3482-9.
3. Zhang M, Gately, Wang E, Gong J, Wolf SF, Lu S, Modlin RL, Barnes PF. Interleukin-12 at the site of disease in tuberculosis. *J Clin Invest* 1994;93:1733-9.
4. Kim YK, Lee SY, Kwon SS, Kim KH, Moon HS, Song JS, Park SH. Gamma-interferon and soluble interleukin 2 receptor in tuberculous pleural effusion. *Lung* 2001;179(3):175-84.
5. Wongtim S, Silachamroon U, Ruxungham K, Udompanich V, Limthongkul S, Charoenlap P, Nuchprayoon C. Interferon gamma for diagnosing tuberculous pleural effusions. *Thorax* 1994;54(10):921-4.
6. Trajman A, Belo Neto E, Belo MTCT, Teixeira EG, Selig L, Ferrari G, Branco MM. Pleural tuberculosis and HIV co-infection. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997;1:498-501.
7. Cooper AM, D'Souza C, Frank AA, Orme IM. The course of *Mycobacterium tuberculosis* infection in the lungs of mice lacking expression of either perforin- or granzyme-mediated cytolytic mechanisms. *Infect Immun* 1997;65:1317-20.
8. Cooper AM, Dalton DK, Stewart TA, Griffin JP, Russell DG, Orme IM. Disseminated tuberculosis in interferon gamma gene-disrupted mice. *J Exp Med* 1993;178:2243-7.

9. Stenger S, Mazzacaro RJ, Uyemura K, Cho S, Barnes PF, Rosat JP, Sette A, Brenner MB, Porcelli SA, Bloom BR, Modlin RL. Differential effects of cytolytic T cells subsets on intracellular infection. *Science* 1997;276:1684-7.
10. Ministério da Saúde, Fundação Nacional de Saúde, Centro Nacional de Epidemiologia, Coordenação Nacional de Pneumologia Sanitária. Manual de Normas para o Controle da Tuberculose, 1995, 4ª edição, p.11.
11. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. I Consenso Brasileiro de Tuberculose. *J Pneumol* 1997;23:279-346.
12. Dye C, Scheele MS, Dolin P, Pathania V, Raviglione MC. Consensus statement. Global burden of tuberculosis. Estimate incidence, prevalence, and mortality by country. *JAMA* 1999;282:677-86.
13. Soares ECC, Oveira MFM, Dias SMO, Pio YE, Oliveira YR, Lauria LM e cols. Situação epidemiológica da tuberculose no município do Rio de Janeiro. *Pulmão RJ* 2002; 11 (2):51-6.
14. Saunders BM, Franl AA, Cooper AM, Orme IM. Role of gamma delta T cells in immunopathology of pulmonary *Mycobacterium avium* infection in mice. *Infect Immun* 1998;66:5508-14.
15. Ladel CH, Blum C, Dreher A, Reifenberg K, Kopf M, Kaufmann SH. Lethal tuberculosis in interleukin-6-deficient mutant mice. *Infect Immun* 1997;65:4843-9.
16. Cooper AM, Magram J, Ferrante J, Orme IM. Interleukin-12 (IL-12) is crucial to the development of protective immunity in mice intravenously infected with *Mycobacterium tuberculosis*. *J Exp Med* 1997;186(1):39-45.
17. Serbina NV, Liu CC, Scanga CA, Flynn JL. CD8+ CTL from lungs of *Mycobacterium tuberculosis*-infected mice express perforin and lyse infected macrophages. *J Immunol* 2000;165(1):353-63.
18. Jones BE, Young SMM, Antoniskis D, Davidson PT, Kramer F, Barnes PF. Relationship of the manifestations of tuberculosis to CD4 cell counts in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am Rev Resp Dis* 1993;148:1292-7.
19. Müller H and Krüger S. Immunohistochemical analysis of cell composition and in situ cytokine expression in HIV- and non-HIV-associated tuberculous lymphadenitis. *Immunobiol* 1994;191:354-68.
20. Trajman A, Belo MTC, Teixeira EG, Neto EB, Spector N, Castello Branco MM. Pleural tuberculosis is an early manifestation of HIV disease in Brazil. X Intern Conf AIDS, Yokohama, Japan, 1994;vol.2, pp.165, abstract PB0673.
21. Shimokata K. Cytokines and local cellular immunity. *Nagoya J Med Sci* 1997;60:101-8.
22. Caruso AM, Serbina N, Klein E, Triebold K, Bloom BR, Flynn JL. Mice deficient in CD4 T cells have only transiently diminished levels of IFN-gamma, yet succumb to tuberculosis. *J Immunol* 1999;162:5407-16.
23. Feng CG, Bean AGD, Hooi H, Briscoe H, Britton WJ. Increase in gamma interferon-secreting CD8+, as well as CD4+, in T cells in lungs following aerosol infection with *Mycobacterium tuberculosis*. *Infect Immun* 1999;67(7):3242-7. ■

Efeitos adversos hepáticos durante o tratamento para tuberculose em hospital geral referência para Aids, RJ, Brasil

Hepatic adverse effects anti-tuberculosis treatment in a general hospital, Rio de Janeiro, Brasil

Cristiane G. Salles⁽¹⁾, Valéria M.C. Rezende⁽¹⁾,
Marcus B. Conde⁽¹⁾, Gilvan R. Muzy de Souza⁽¹⁾,
Neio L. Boechat⁽¹⁾, Afrânio L. Kritski⁽¹⁾

Resumo

Introdução: a frequência de efeitos adversos hepáticos e os fatores associados com a sua ocorrência em um hospital universitário referência para Aids e tuberculose não é completamente conhecida. **Métodos:** foi realizado um estudo tipo caso-controle com o objetivo de medir prevalência de efeitos hepáticos adversos (EAH) em pacientes sob tratamento medicamentoso anti-tuberculose (TB) e de fatores associados à sua ocorrência. **Resultados:** foram analisados 588 prontuários médicos de pacientes que fizeram uso de esquema anti-TB com isoniazida, rifampicina e pirazinamida, acrescido ou não de etambutol, atendidos no período de janeiro de 1994 a dezembro de 1995. EAH foi observado em 40 (6,8%) casos. Foram pareados 200 casos para o grupo controle. Na análise univariada dos grupos caso e controle não houve diferença estatisticamente significativa entre a ocorrência de EAH e os seguintes parâmetros: a idade, gênero, esquema inicial de tratamento anti-TB, a história prévia de hepatopatia e/ou presença de alcoolismo. Entretanto, a ocorrência de EAH esteve significativamente associada a hospitalização no momento do diagnóstico da TB, a presença de síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA/AIDS), a forma disseminada da TB, a apresentação radiográfica atípica da TB pulmonar, a sorologia positiva para hepatite a vírus B e/ou C, e a evolução clínica desfavorável ao tratamento. Na análise multivariada, somente a hospitalização e o diagnóstico de SIDA permaneceram associados significativamente a EAH. **Conclusões:** em um Hospital Universitário, referência para AIDS e TB, a presença de Aids, de imagem radiológica de TB pulmonar atípica e a TB disseminada estão associados a uma maior taxa de EAH.

Abstract

Introdução: the frequency of hepatic adverse effects and factors associated with its occurrence in an University Hospital, reference for AIDS and tuberculosis (TB) is not completely known. **Methods:** a case-control study was conducted to assess the prevalence of hepatic adverse effects of patients using anti-TB treatment and the factors associated with its occurrence. **Results:** 588 medical charts of TB patients receiving anti-TB treatment with isoniazid, rifampin, pirazinamide, with or without ethambutol attended between January, 1994 and December, 1995 were analyzed. HAE was observed in 40 (6.8%) patients. Two-hundred patients were included as control group. Using univariate analysis to evaluate case and control groups no statistically difference was found between HAE and the following variables: age, gender, anti-TB treatment, liver disease in the past and/or alcohol abuse. However, HAE was significantly associated with hospitalization at the time that TB diagnosis was made, immunosuppression, disseminated TB, radiographic atypical presentation of pulmonary TB, seropositivity for B and C hepatitis and clinical unfavorable evolution. In multivariate analysis only hospitalization and Aids were associated to HAE. **Conclusion:** in a University Hospital, reference for TB and AIDS, the presence of Aids, radiographic atypical presentation of pulmonary TB and disseminated form of TB were associated with higher prevalence of HAE.

Descritores: tuberculose; infecção pelo HIV; efeitos adversos; hepatite; mortalidade.

Keywords: tuberculosis; HIV infection; adverse effects, hepatitis, mortality.

Introdução

A tuberculose (TB) continua representando um sério problema de saúde pública em nível mundial, sobretudo nos países em desenvolvimento. Apesar da eficácia comprovada dos antimicrobianos disponíveis, a hepatotoxicidade induzida pelos medicamentos considerados de primeira linha como a isoniazida (H), rifampicina (R) e pirazinamida (P), tem limitado seu uso em determinadas populações⁽¹⁾.

É estimado que 5% dos pacientes com TB atendidos em hospitais gerais venham a apresentar reação adversa grave aos medicamentos anti-TB⁽²⁾. Cerca de 4% e 18% dos pacientes em tratamento para TB necessitam modificar o seu esquema terapêutico devido à ocorrência de efeitos adversos, sendo a hepatotoxicidade é o mais freqüente⁽³⁾. Os mecanismos responsáveis pela ocorrência destes efeitos adversos ainda não estão totalmente esclarecidos⁽⁴⁻⁷⁾.

A co-infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, outras doenças sistêmicas graves, desnutrição, alcoolismo, alterações no metabolismo hepático de acetilação e estado de infecção pelo vírus da hepatite B e C têm sido incriminados como fatores preditores à ocorrência de efeitos adversos mais graves e ao desenvolvimento da hepatite medicamentosa⁽⁸⁾.

Nas últimas décadas, observou-se um aumento de toxicidade hepática entre os pacientes com TB infectados pelo HIV, principalmente na fase SIDA^(3,6,10-13).

Em países em desenvolvimento, nos grandes centros urbanos com elevada prevalência de co-infecção TB/HIV e baixa qualidade nas atividades de controle de tuberculose em hospitais, são escassos os estudos sobre a frequência de efeitos adversos hepáticos e os fatores associados à sua ocorrência⁽¹⁴⁾.

Em nosso meio, num estudo que analisou o relato de diversas instituições, entre pacientes infectados pelo HIV e submetidos ao tratamento anti-TB, a hepatite foi relatada em 2,8% a 26% dos casos, ocorrendo com maior frequência naqueles com baixo peso e na forma de tuberculose miliar grave⁽¹⁵⁾.

Em razão dos pacientes infectados pelo HIV utilizarem concomitantemente diversos medicamentos,

torna-se difícil estabelecer qual(is) o(s) medicamento(s) anti-TB é (são) o(s) responsável(is) pelo efeito adverso^(12,13). As outras causas de hepatite, como hepatite viral ou a hepatite granulomatosa, também são relatadas com maior frequência entre os pacientes com TB, na fase SIDA^(10,13,15,16).

Em função do exposto foi realizado um estudo caso-controle no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro (HUCFF/UFRJ), centro de referência para atendimento de pacientes com TB e/ou com SIDA/AIDS, com o objetivo de avaliar retrospectivamente a ocorrência das reações hepáticas indesejáveis/hepatotoxicidade e a evolução clínica dos pacientes infectados e não infectados pelo HIV, submetidos ao tratamento anti-TB padronizado pelo Ministério da Saúde do Brasil.

Pacientes e métodos

Retrospectivamente foram analisados os prontuários médicos de pacientes submetidos ao tratamento anti-TB atendidos no período de 01 de janeiro de 1994 a 31 de dezembro de 1995, no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), centro de referência para atendimento de SIDA/AIDS.

Foram incluídos no estudo pacientes com diagnóstico de certeza ou probabilidade de TB e tratados inicialmente com esquema contendo R, H e Z, acrescidos ou não de E, acompanhados até a alta, cura, abandono, óbito ou transferência.

Foram excluídos do estudo os pacientes que:

a) não utilizaram esquema RHZ ou RHZE; b) fizeram uso de esquema padronizado em dose inadequada para o peso; c) apresentaram diagnóstico de micobacteriose não tuberculosa; d) utilizaram tratamento anti-TB por período inferior a 30 dias; e) apresentaram icterícia antes do início do tratamento anti-TB e, f) nos seus prontuários médicos as informações foram consideradas insuficientes.

Definição de termos

a) Critério de TB: pacientes que receberam

(1) Divisão de Tisiologia e Pneumologia do Instituto de Doenças do Tórax (IDT) do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

Correspondência: Cristiane Gomes Salles

Unidade de Pesquisa em Tuberculose do Instituto de Doenças do Tórax - Hospital Universitário Clementino Fraga Filho
Av. Brig. Trompowsky s/n - Ilha do Fundão, 4º andar. Rio de Janeiro, Brasil.

CEP: 21 941-590

Tel: 55 21 550 69 03; Email: upt@hucff.ufrj.br

Artigo recebido para publicação no dia 14/02/2002 e aceito no dia 20/10/2002, após revisão.

diagnóstico pelo médico assistente e foram notificados à Secretaria Municipal de Saúde da cidade do Rio de Janeiro. TB pulmonar referiu-se a doença restrita ao pulmão e TB extra-pulmonar quando foi citado apenas sítio extra-pulmonar. Foi considerada TB disseminada quando a doença pulmonar foi associada a pelo menos uma forma extra-pulmonar ou quando foi identificada doença simultaneamente em dois sítios extra-pulmonares. O critério de TB de probabilidade foi resultante da análise dos dados epidemiológicos, clínicos e radiológicos evolutivos, porém sem confirmação bacteriológica ou histopatológica posterior.

b) Esquemas de Tratamento: o tratamento preconizado para os casos novos de todas as formas de TB pulmonar e extrapulmonar, exceto a meningite, foi o esquema encurtado contendo R, H, Z com duração de seis meses: 2RHZ/4RH. Nos pacientes soropositivos HIV, era preconizado o esquema de 9 meses: 2RHZ/7RH. Nos casos de re-tratamento de recidivantes ou retorno após abandono foi indicado o esquema de primeira linha acrescido de E: 2RHZE/4RHE. Em todos os esquemas, a dose dos medicamentos utilizados foi adequada ao peso dos pacientes.

c) SIDA/AIDS: Os critérios diagnósticos utilizados foram os Critérios de OPAS/Caracas - 1989 ou os do *Center of Diseases Control*⁽¹⁸⁾ modificado, e o critério excepcional segundo o Ministério da Saúde⁽¹⁹⁾ de acordo com o caso.

d) Hepatotoxicidade: os critérios utilizados foram a presença de náuseas, vômitos e/ou icterícia surgidos após o início do tratamento anti-TB associadas às alterações laboratoriais, como o aumento mínimo de 3 vezes o valor normal, ou valores pré- tratamento quando disponíveis, das transaminases (TGO e TGP), além do aumento das bilirrubinas de no mínimo 2,5 vezes os valores de referência⁽¹⁾.

e) História de hepatopatia prévia: obtida através de relatos no prontuário médico quando presente. Incluiu o relato de hepatite e/ou icterícia no passado.

f) Hepatite viral: Pesquisa positiva de antígenos e/ou anticorpos no soro para os vírus da hepatite B e/ou C.

g) Alcoolismo: história de alcoolismo com ou sem referência a dose de álcool utilizada.

h) Co-morbidades: outras patologias como Diabetes Mellitus, insuficiência renal crônica, doenças colágeno-vasculares e neoplasias malignas eram computadas quando estavam citadas nos

prontuários.

i) Uso de drogas: todo o medicamento utilizado concomitante ao esquema anti-Tb quando citado.

j) Padrão Radiológico: foram anotadas as alterações radiológicas em parênquima pulmonar descritas por ocasião do diagnóstico de TB.

k) Prova de função hepática: valores considerados normais: TGO e TGP- até 40UI; bilirrubina total- até 1,0mg/dl; bilirrubina direta- até 0,3 mg/dl; fosfatase alcalina- até 350mg/d.

l) Considerado caso: paciente com TB que evoluiu com hepatotoxicidade.

m) Considerado controle: paciente com TB que, no mesmo período de estudo, não apresentou hepatotoxicidade até o final do tratamento antimicrobiano.

Análise dos Dados

A análise estatística das variáveis contínuas foi realizada como o teste t de Student ou Kruskal-Wallis e das variáveis categóricas o teste qui-quadrado ou o exato de Fisher de acordo com a situação. O intervalo de confiança estipulado foi o de 95% e foram consideradas as diferenças < 0,05 (provas bicaudais). As análises foram realizadas com o software estatístico Epi Info 6.04 (análise univariada) e o programa STATA for Windows 7.0 (análise multivariada).

Resultados

Durante o período do estudo, foram notificados ao Serviço de Epidemiologia do HUCFF da UFRJ 588 casos de TB que fizeram uso de RHZ com ou sem E. Entre eles, 298 casos de TB foram relatados em 1994 e 290 em 1995. Hepatotoxicidade foi observada em 6,8% (40/588) dos pacientes.

Dos 548 pacientes sem hepatotoxicidade (potenciais controles), excluímos 18 que utilizaram esquema RHZ acrescido ou não de etambutol por período inferior a 30 dias; 10 tratados ambulatorialmente fora do HUCFF; 5 sem informação apropriada nos prontuários médicos e, 2 portadores de micobacteriose não tuberculosa. Entre os 540 casos restantes, 200 deles foram alocados aleatoriamente como controles após pareamento pelo período do diagnóstico da TB, com tempo superior a 30 dias em relação ao paciente caso.

A distribuição dos pacientes de acordo com os dados demográficos e esquema utilizado pode ser vista na tabela 1.

Tabela 1 - Distribuição dos pacientes em relação ao gênero, idade, esquema de tratamento e hospitalização de acordo com a ocorrência de hepatotoxicidade.

Variáveis	Grupo de Estudo		"Odds ratio" IC (95%)	Valor de P
	Casos (n=40)	Controles (n=200)		
GÊNERO				
Masculino	27	125	0,80	0,549
Feminino	13	75	0,36<OR<1,75	
IDADE				
Média em anos (+/-desvio padrão)	36,1 (+/-15,7)	37,6 (+/- 13,8)		0,248
ESQUEMA				
RHZ	38	196	2,58	0,262
RHZE	2	4	0,31<OR<17,45	

IC: intervalo de confiança.

A hepatotoxicidade ocorreu em 75% dos pacientes nas primeiras seis semanas de tratamento, com uma média 37,7 dias (SD +/- 44,2 dias). Os valores encontrados da transaminases (TGO e TGP), bilirrubina total, bilirrubina direta e fosfatase alcalina estão descritos na tabela 2.

Tabela 2 - Valores das provas de função hepática nos pacientes com hepatotoxicidade.

Prova	Valor médio	Valor máximo	Desvio padrão
TGP (n= 40)	182,9	600	+/- 158,3
TGO (n=40)	291	1360	+/- 335,8
Bb TOTAL (n=39)	5,5	25,0	+/- 5,0
Bb DIRETA (n=37)	3,6	17,0	+/- 3,7
FOSFATASE ALCALINA (n=33)	327	999	+/- 221,2

TGO : transaminase glutâmico oxaloacética; TGP : transaminase glutâmico-pirúvica; Bb : bilirrubina; N : valores normais; UI : unidades internacionais.

Em 35 casos (87,5%) foi necessária a suspensão do esquema anti-TB devido a hepatotoxicidade. No seguimento, o tempo médio sem tratamento foi de cinco dias (SD +/-7,5 dias), sendo que em 80% dos pacientes o tratamento foi suspenso por período superior a sete dias. Dos 35 pacientes que suspenderam o esquema, 23 (66%) iniciaram um esquema alternativo de tratamento; 9 (26%) reiniciaram o mesmo esquema (RHZ), e 3 (8%) evoluíram para o óbito. Após a suspensão do esquema RHZ, os esquemas alternativos mais utilizados foram E, S e etionamida (Et) (12 casos) e E, S, Et e Z (5 casos).

Entre os 32 pacientes que recomeçaram o tratamento anti-TB, em 3 (10%) casos ocorreu novamente hepatotoxicidade. Dois destes 3 pacientes reiniciaram o mesmo esquema (RHZ), porém o suspenderam em definitivo após o reaparecimento da icterícia, fazendo uso então de EE. O outro paciente fez uso de esquema RPEE, sem H, após a constatação, pela re-introdução, de que esta seria a droga responsabilizada pela hepatotoxicidade.

Na evolução do tratamento antimicrobiano anti-TB, entre os 35 pacientes que suspenderam o tratamento com esquema RHZ, 17 (48,5%) evoluíram para óbito (12 que usaram esquemas alternativos, três

que não utilizaram nenhum esquema e evoluíram para óbito rapidamente pela própria gravidade da apresentação, e dois casos em que o esquema RHZ havia sido reintroduzido), 10 para cura (sete que usaram esquemas alternativos e três que reintroduziram RHZ) e oito abandonaram o tratamento (quatro que usaram esquemas alternativos e quatro que usaram o mesmo esquema).

Entre os 17 casos que evoluíram para o óbito no grupo de hepatotoxicidade, a TB foi considerada a responsável em 4 (23,5%) casos.

Na tabela 3, observa-se que, além do paciente estar internado quando do diagnóstico da TB, a evolução desfavorável (óbito e abandono) esteve associada significativamente ao grupo de pacientes com hepatotoxicidade. A análise de cada forma clínica de TB isoladamente mostrou uma maior associação da forma disseminada da TB à hepatotoxicidade. Além disso, houve uma tendência dos pacientes com tratamento de prova para TB a apresentarem hepatotoxicidade.

A telerradiografia de tórax foi realizada em 91% (217/240) dos pacientes. Entre estes pacientes, anormalidade na telerradiografia do tórax foi identificada em 77% (184/240), sendo 75% no grupo controle (150/

200) e 85% (34/40) no grupo caso ($p > 0,05$). Entre as anormalidades observadas na telerradiografia de tórax, a presença de infiltrado pulmonar difuso e anormalidade no terço inferior do pulmão estiveram significativamente associadas à ocorrência de hepatotoxicidade. Entretanto, a presença de derrame pleural esteve significativamente associada a ausência de hepatotoxicidade.

Setenta e dois por cento (174/240) dos pacientes realizaram sorologia pelo método de ELISA para a detecção de anticorpos anti-HIV, sendo 68% (136/200) dos pacientes pertencentes ao grupo controle e 95% (38/40) ao grupo de pacientes que apresentaram hepatotoxicidade. O teste anti-HIV foi positivo em 38,7% (93/240) dos pacientes, com 67,5% (27/40) dos casos e 26% (66/200) dos controles ($p < 0,009$). Todos estes pacientes preenchem critérios para o diagnóstico de SIDA. Em 77 (97%) deles o diagnóstico de SIDA foi caracterizado pelo critério OPAS/Caracas. Em somente

dois pacientes, o diagnóstico de SIDA foi obtido pelo critério excepcional proposto pelo Ministério da Saúde do Brasil.

A sorologia para hepatite vírus foi realizada em 31% (74/240) pacientes, sendo 25% (50/200) entre os controles e 60% (24/40) entre os casos ($P = 0,0004$). Entre os 124 pacientes que realizaram teste sorológico para hepatite B e/ou C, ela foi positiva em 50 (40%). Entre os 24 pacientes do grupo caso, 16 apresentaram sorologia positiva para hepatite C, oito para hepatite B e três para a dupla infecção. Entre os 50 pacientes do grupo controle, em 11 a sorologia foi positiva para hepatite C, em nove para hepatite B e em três para a hepatite B e C.

Na análise multivariada foram candidatas à seleção do modelo as seguintes variáveis: gênero, idade, hospitalização, TB disseminada e AIDS. As variáveis que continuaram associadas à hepatotoxicidade foram apenas a hospitalização e a AIDS.

Tabela 3 - Possíveis fatores associados a ocorrência de hepatotoxicidade

VARIÁVEIS	GRUPO DE ESTUDO		"ODDS RATIO" IC (95%)	Valor de P
	Casos (n°40)	Controles (n°200)		
Hepatopatia prévia Sim Não	4 36	20 180	1,00 0,27<OR<3,39	0,593
Alcoolismo Sim Não	4 36	29 171	0,66 0,18<OR<2,14	0,450
Doenças colágeno-vasculares Sim Não	2 38	9 191	1,12 0,00<OR<5,96	0,574
Diabetes <i>Mellitus</i> Sim Não	0 40	15 185	0,00 0,00<OR<1,67	0,059
Insuf renal crônica Sim Não	0 40	5 195	0,00 0,00<OR<6,05	0,398
Hepatite viral Sim Não	27 13	23 50	4,52 1,84<OR<11,26	0,0002
Aids/SIDA Sim Não	27 13	62 138	4,62 2,10<OR<10,28	0,000013
TB disseminada Sim Não	21 19	40 160	4,42 2,04<OR<9,63	0,00001*
Acometimento Pleural Sim Não	2 38	32 168	0,28 0,04<OR<1,27	0,069
Infiltrado pulmonar difuso Sim Não	11 29	29 121	2,00 (0,80<OR<4,93)	0,0974
Infiltrado de terço inferior Sim Não	10 24	21 129	2,56 (0,97<OR<6,67)	0,0306
Hospitalização* Sim Não	35 5	94 106	7,89 (2,78<OR<24,20)	0,0000287
Evolução Desfavorável** Sim Não	27 12	55 120	4,91 (2,19<OR<1,16)	0,000118

*: paciente estava internado quando o diagnóstico de TB foi efetuado.

** : evolução desfavorável = óbito e abandono do tratamento antimicrobiano

Discussão

No presente estudo foi observada uma elevada taxa (6,8%) de hepatotoxicidade associada ao uso dos medicamentos anti-TB em pacientes atendidos em hospital geral referência para AIDS e TB. Esta taxa foi superior aquela observada (0,3 a 4,0%) entre pacientes atendidos ambulatorialmente, infectados ou não pelo HIV^(1,2,20-23). Entretanto ela foi similar ao referido (4,0 a 8,1%) nos estudos que incluíram pacientes, infectados

pelo HIV ou com sorologia positiva para hepatite B e/ou C, atendidos em hospitais gerais^(10,15,24,25).

Recentemente, em nosso meio, já foi relatada menor taxa de efeitos adversos aos antimicrobianos anti-TB em pacientes infectados pelo HIV atendidos em hospital geral, com a adoção do esquema anti-retroviral de elevada eficácia (*highly active antiretroviral therapy-HAART*). Pois com estes esquemas, ocorreu uma mudança do perfil de pacientes infectados pelo HIV

atendidos nestes hospitais: a) aumento da sobrevida e b) menor prevalência de situações clínicas indicativas de fase avançada de imunossupressão^(10,15,24,25).

Em nosso estudo, a hepatotoxicidade ocorreu nas primeiras seis semanas de tratamento em 75% dos casos. Estes resultados são concordantes com a maioria dos relatos, pois a maioria das reações hepáticas ocorreu nas primeiras 12 a 16 semanas^(2,27,28).

Em nossa série, não foi encontrada uma associação significativa entre o gênero feminino ou idade avançada e a ocorrência de hepatotoxicidade. Estes resultados diferem da maioria dos autores^(2,10,29,16,22). Provavelmente, esta diferença decorre do fato de que no período em que os pacientes foram atendidos, era elevada a taxa de infecção pelo HIV (32,9%) e as proporções de pacientes do gênero feminino ou de idade avançada eram menores do que o relatado entre os casos de TB notificados à Secretaria Municipal de Saúde da cidade do Rio de Janeiro ou nas outras séries.

Do mesmo modo, não observamos associação significativa entre o relato de doença hepática prévia e alcoolismo como referido por vários autores^(16,22,29). Neste estudo retrospectivo, os pacientes não foram entrevistados de modo padronizado. Portanto, é de se supor que as informações sobre uso abusivo de álcool e/ou história de doença hepática prévia não tenham sido investigadas corretamente.

Em nossa casuística, observamos uma elevada proporção (35%) de pacientes com efeitos adversos hepáticos que tiveram seu esquema antimicrobiano substituído quando comparada ao referido (6%) por outros autores^(29,30). Provavelmente, esta conduta foi utilizada em razão do quadro clínico grave da maioria dos pacientes atendido num hospital geral de referência para AIDS e TB. Apesar disso, a taxa de mortalidade (42,5%; 17/40) encontrada neste estudo foi bem superior (6 a 12,8%) ao mencionado na literatura^(2,15,22,31,32). A mortalidade foi maior entre os pacientes que fizeram uso de esquema alternativo. Apesar da evolução desfavorável (óbito ou abandono) estar significativamente associada à ocorrência de hepatotoxicidade, outras condições clínicas que não a TB foram responsáveis pelo óbito em 77% dos casos, como citado em outras séries^(10,15,24).

A hepatotoxicidade parece ter ocorrido mais frequentemente entre pacientes imunodeprimidos, como referido pela maioria dos autores^(15,22,24,29,31). Ela esteve significativamente associada a pacientes que necessitaram hospitalização, condição clínica de SIDA, a forma disseminada da TB, ou a imagens na telerradiografia do tórax características de imunodepressão avançada (lesão bilateral reticular

intersticial ou localizada no terço inferior do pulmão).

Apesar do viés de seleção em nossa amostra, pois houve maior solicitação de teste sorológico para hepatite entre os pacientes incluídos no grupo caso, a presença de hepatite B e ou C manteve-se significativamente associada à evolução com efeitos adversos hepáticos. A elevada taxa de hepatite viral observada em nossa casuística foi similar a relatada na literatura^(25,33,34).

Na análise multivariada foram candidatas à seleção do modelo as seguintes variáveis: gênero, idade, hospitalização, TB disseminada e AIDS. As variáveis que continuaram associadas à hepatotoxicidade confirmaram a sua maior ocorrência nos pacientes imunodeprimidos: hospitalização quando do diagnóstico de TB e paciente na fase AIDS.

Concluindo, em nosso hospital foi observado:

- uma elevada taxa de hepatotoxicidade (6,8%);
- uma também alta taxa de mortalidade (42,5%) entre estes pacientes, principalmente naqueles que fizeram uso de esquemas alternativos não contendo R e H;
- a hepatotoxicidade ocorreu mais entre os pacientes que foram hospitalizados, com TB disseminada, com apresentação radiológicas atípica de TB e com diagnóstico de Aids/SIDA;
- pacientes com derrame pleural por TB tenderam a não evoluir com hepatotoxicidade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. I Consenso Brasileiro de Tuberculose - 1997. J de Pneumol 1997; 23 (6): 279-346.
2. Costa P A; Pessoa C L; Behrsin R F; Silva Jr C T; Kritski A L; Teixeira L A C. Avaliação de efeito colateral aos tuberculostáticos em ambulatório de referência para tuberculose. J Pneumol 1998; 24 (1): S 155.
3. World Health Organization. Global Tuberculosis Programme. TB/HIV. A Clinical Manual. Genève, Switzerland, stabilimento tipográfico Ferrero s.r.l., 1996
4. Girling D J. Efectos adverso de los medicamentos antituberculosos. Boletin de la Unión International Contre la Tuberculosis 1984; 593: 153-64.
5. Kaplowitz, N. Drug-induced hepatotoxicity. Ann of Internal Med 1986; 104: 826-39.
6. Ozick L A; Jacob L; Comer G M; Lee T; Bem-Zvi J; Donelson S; Felton C P. Hepatotoxicity from isoniazid and rifampin in inner-city Aids patients. Am J Gastroenterol 1995; 90 (11): 1978-80.
7. Ungo J R; Ashink D; Hollender E S; Ryan S D; Bernstein D; Albanese A P; Pitchenick A E. Anti-tuberculosis drug induced hepatotoxicity: the possible role of hepatitis

- viruses. *Am J Resp Crit Care Med* 1996; 153(4): A410.
8. American Thoracic Society. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. *Am. J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1359-74.
 9. Chaisson R E; Schechter G F; Thever C P; Rutherford F W; Echenberg D F; Hopewell P C. Tuberculosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am Rev Resp Dis* 1987; 136: 574-6.
 10. Chaisson R E; Slutkin G. Tuberculosis in human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1989; 159 (1):96-100.
 11. Slutkin G; Schechter G F; Hopewell P C; The results of 9 month isoniazid-rifampin therapy for pulmonary tuberculosis under program conditions in San Francisco. *Am Rev Resp Dis* 1988;138: 1622-4.
 12. White D A & Gold J W M. Medical management of AIDS patients in: the Medical Clinics of North America. W B Saunders 1992; 76(1): 121-71.
 13. Ungo R J; Jones D; Ashkin D; Hollender E S; Berstein D; Albanese A P; Pitchenik A E. Anti-tuberculosis drug induced hepatotoxicity: the role of hepatitis C virus and the immunodeficiency virus. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1871-6.
 14. Soares ECC, Oliveira MFM, Dias SMO, Pio JE, Oliveira JR, Lauria LM, Cavalcante SC, Durovni B. Situação epidemiologia da tuberculose no município do Rio de Janeiro. revisão dos casos notificados 1995 a 2000. *Pulmão RJ* 2002; 11 (2): 57-63.
 15. Kritski AL, Lapa e Silva JR, Conde MB. Tuberculosis and HIV: Renewed Challenge. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1998; 93(3): 417- 21.
 16. Garg S K; Dhand R; Malik S K; Kalra P H; Gupta V K; Shukla V K; Lal R. Single dose kinetics and isoniazid in wellnourished and malnourished patients of tuberculosis. *Intern J Clin Pharmacol Ther Tox* 1988; 26 (8): 417-20.
 17. Working Group on AIDS Case Definition. Pan American Health Organization/PAHO. Caracas, February 20-2, 1989.
 18. Centers for Disease Control and Prevention.1993. Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *Morbidity Mortal Weekly Rep* 1992; 41 (RR-17): 1-18.
 19. Ministério da Saúde do Brasil. Revisão Nacional da definição dos casos de AIDS em adultos. Brasil, 1992.
 20. Baciewicz A M; Self T H; Bekemeyer W B. Update on rifampin drug interactions. *Arch Intern Med* 1987; 147: 556-8.
 21. Ormerod L P; Skinner C; Wales J. Hepatotoxicity of antituberculosis drug. Editorials. *Thorax* 1996; 51:11-3.
 22. Kritski AL, Conde MB, Muzy de Souza GR. Tuberculose. Do ambulatório à enfermaria. 2 Edição. Ed Atheneu 2000. 303 p.
 23. Fiúza de Melo, F AA; Cícolo, C R; Valery, M I. Hepatite relacionada a drogas anti-tuberculose em pacientes internados. Revisão de 23 casos. Secretaria de Saúde de São Paulo, Brasil, 1981. Mimeografado, 19pp.
 24. Small P M; Schechter G F; Goodman P C; Saude M A; Chaisson R E; Hopewell P C. Treatment of tuberculosis in patients with advance human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1991; 324: 289-94.
 25. Türktas H; Ünsal M; Tülek N; Örüç. Hepatotoxicity of antituberculosis therapy (rifampin, isoniazid and pyrazinamide) or viral hepatitis. *Tuberc and Lung Dis* 1994; 75: 58-60.
 26. Kritski AL; Mello FCQ; Salles CLG; Gonçalves MLC; Anjos Filho L; Pedra A; Loredó C; Curtinhas K; Brito Z; Martins M; Pereira M; Conde MB;Muzy de Souza G. The impact of the activities of a hospital tuberculosis control program in Rio de Janeiro, Brazil. *Amer Crit Care Med* 2000; 161 (3): A 646.
 27. Combs D L, O'Brien R J, Geiter L J. USPHS Tuberculosis Short Course Chemotherapy Trial 21: Effectiveness Toxicity and Acceptability. *Ann Intern Med* 1990; 112: 397-06
 28. Gronhagen-Riska C; Hellstrom P E; Froseth B. Predisposing factors hepatitis induced by isoniazid-rifampin treatment of tuberculosis. *Am Rev Resp Dis* 1978; 118: 461-6.
 29. Jones B E; Oyata M; Antoniskis D; Sian S; Wang F; Mercado AA; Davidson P T; Barnes P A. A prospective evaluation of antituberculosis therapy in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1499-02.
 30. Isselbacher K J; Brauwald E; Wilson J D; Martin J M; Fauci A S; Kasper D L. In: Harrison's. Principles of internal Medicine. Thirteen edition, New York: McGraw Hill; 1994. p1473-7.
 31. Coordenação Nacional de Pneumologia Sanitária - CENEPI/FNS/ms. Plano Nacional de Controle da Tuberculose. Mimeografado, 47pp, 1998.
 32. Bethlem N; Bethlem E P; Muzy G R. In: Bethlem N, ed. Pneumologia, 4a edição. São Paulo. Editora Ateneu; 1996. p 421-30.
 33. Pande J N; Singh S P N; Khilnani G C; Tandon R K. Risk factors for hepatotoxicity from antituberculosis drugs: a case -control study. *Thorax* 1996; 51: 132-6.
 34. Kumar A; Misra P K; Mehotra R A J; Govil Y C; Rana G S. Hepatotoxicity of rifampin and isoniazid. Is it all drug-induced hepatitis? *Am Rev Resp Dis* 1991; 143: 1350-2. ■

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 cutt-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. ■
-

Doença de Castleman: forma localizada

Castleman's disease: localized form

Vitorio Moscon Puntel⁽¹⁾, Joselia Nepomuceno da Fonseca⁽²⁾,
Ricardo Kalil Laviola⁽²⁾, Jaime Veras Côrreia⁽¹⁾, Thierry Serejo Júnior⁽¹⁾.

RESUMO

A doença de Castleman é uma proliferação linfóide gigante de caráter benigno e causa ainda desconhecida. Acomete preferencialmente o mediastino e a região cervical, predominando histologicamente o tipo hialino-vascular. Relatamos um caso de localização intra - torácica, para-vertebral esquerda em um paciente assintomático.

ABSTRACT

Castleman's disease is a benign massive proliferation lymphoid of unknown cause. Affect usually mediastinum and the neck, prevailing histologically the hialine-vascular type. We report a case of thoracic presentation of the disease in an asymptomatic patient.

Descritores: Doença de Castleman, hiperplasia linfonodal benigna.

Key-words: Castleman's disease, lymphonodal hyperplasia benign.

Introdução

A Doença de Castleman tem sido definida como um grupo heterogêneo de desordens proliferativas raras de caráter benigno e causa desconhecida.⁽¹⁾ Foi descrita por Castleman em 1954, em um paciente com um tumor mediastinal volumoso, definido, na época, como hiperplasia linfóide angiofolicular benigna. Vários anos após, Keller, Hochholzer e Castleman caracterizaram a doença.⁽¹⁾

Duas formas histológicas da doença são descritas:⁽¹⁾ o tipo hialino - vascular; ⁽²⁾ o tipo constituído por células plasmocitárias. O tipo hialino-vascular é o encontrado em 90% dos casos.⁽²⁾ Superposição das duas formas descritas pode ocorrer, definindo o chamado tipo misto da Doença de Castleman.⁽¹⁾

Relato de caso

Paciente do gênero feminino, 55 anos, branca, tabagista de 60 maços /ano, assintomática respiratória, foi submetida a telerradiografia torácica para avaliação de Hipertensão Arterial Sistêmica. No exame foi constatada uma massa no hemitórax esquerdo (Figura 1). A tomografia computadorizada de tórax mostrou que a massa se localizava na região do mediastino posterior, para-vertebral esquerda, com plano de clivagem em relação às estruturas do mediastino, com intensa impregnação heterogênea pelo meio de contraste (Figura 2). A ressonância magnética confirmou os achados da tomografia computadorizada e não demonstrou invasão do canal medular pela massa (Figura 3).

(1) Hospital Vita - Centro Universitário de Volta Redonda.

(2) Hospital Vita.

Correspondência: Vitorio Moscon Puntel

Rua Santa Júlia, 21 - Bairro Niterói - Volta Redonda - CEP 27283-460

vpuntel@uol.com.br

Artigo recebido para publicação no dia 29/05/2002 e aceito no dia 30/08/2002, após revisão.

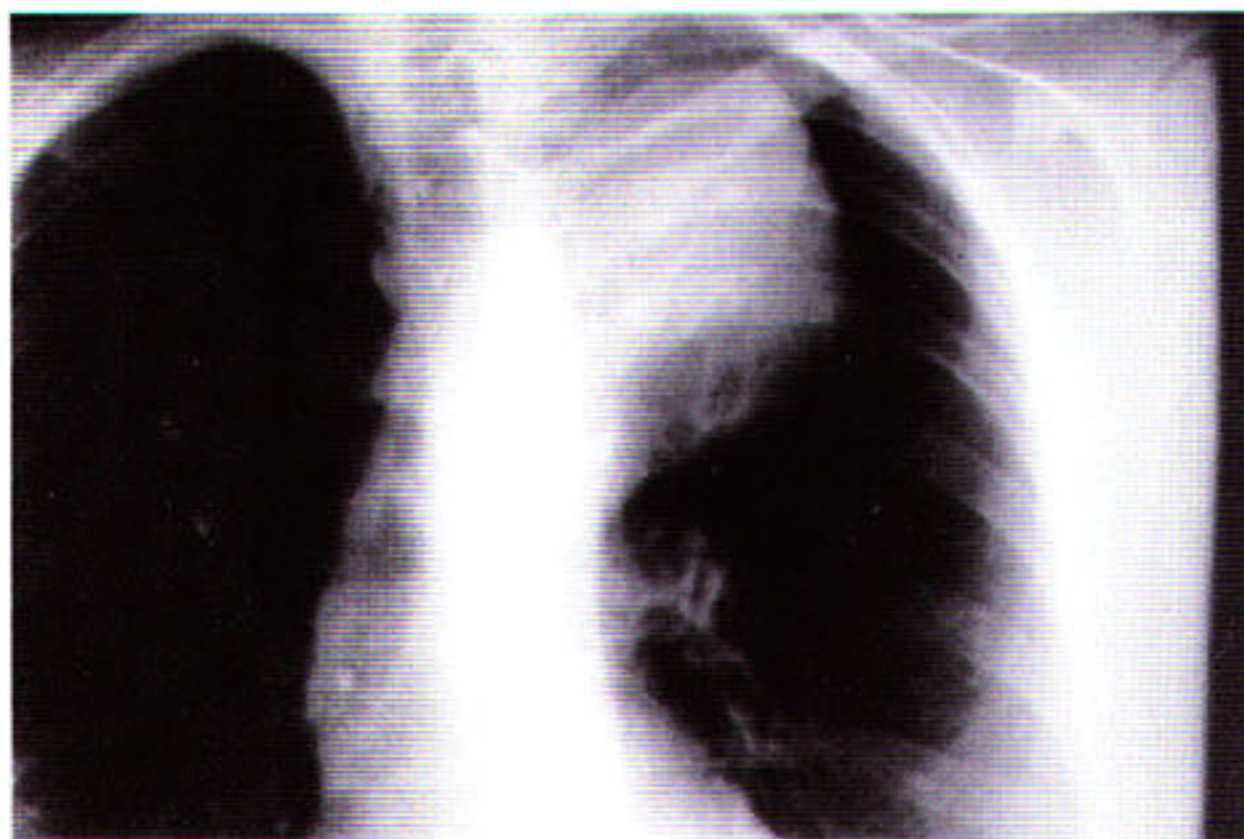


Figura 1 - RX de tórax em PA mostrando massa mediastinal.

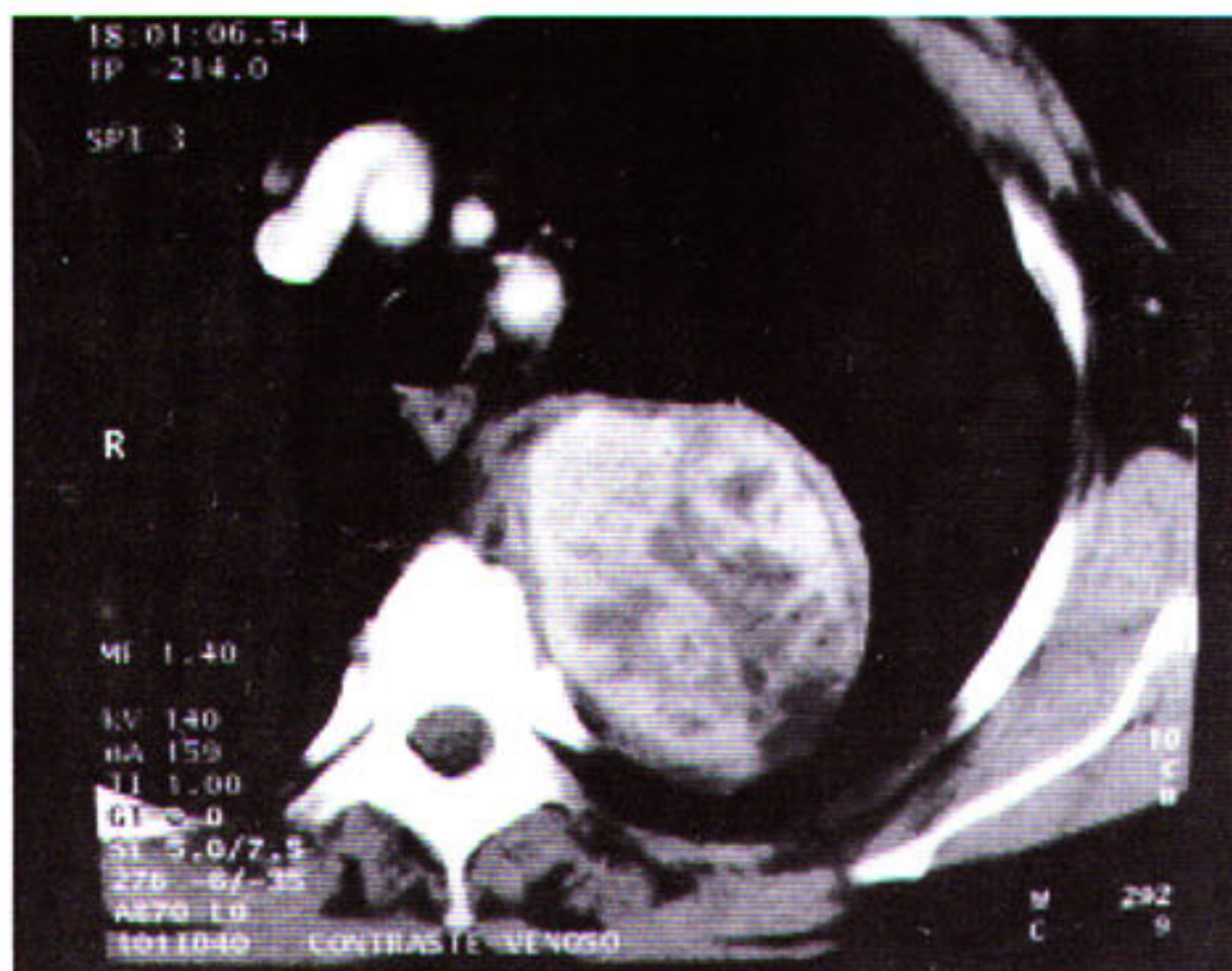


Figura 2 - TC de tórax mostrando massa captante de contraste em goteira para - vertebral esquerda.

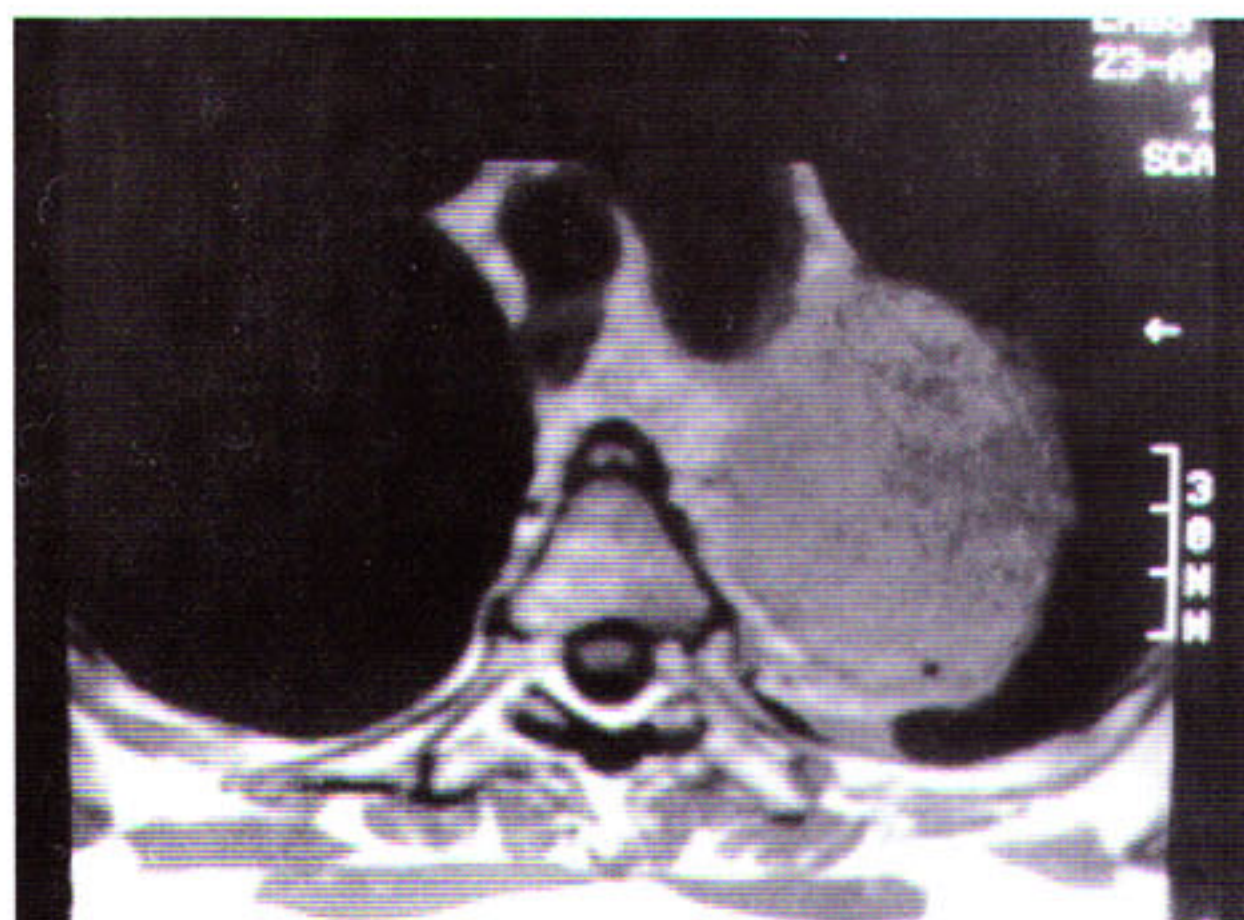


Figura 3 - RM não evidenciou comprometimento do canal medular pela referida massa.

A paciente foi então submetida à toracotomia axilar vertical esquerda para ressecção de massa tumoral de aproximadamente 8,0 cm de diâmetro, aderida a goteira para-vertebral. Os exames histopatológico e imuno-histoquímico definiram o diagnóstico de doença de Castleman, forma

hialino-vascular.

A paciente encontra-se no 13º mês pós-operatório, assintomática, sem evidências clínico-radiológicas de recidiva da doença.

Discussão

A Doença de Castleman é uma proliferação linfóide benigna que na forma solitária acomete, preferencialmente, o mediastino.⁽³⁾ Pode acometer ainda as regiões cervical, axilar, inguinal e abdominal.⁽¹⁾ Apresenta dois tipos histológicos: o hialino-vascular e o plasmocitário. Pode se apresentar nas formas localizada ou multicêntrica.⁽²⁾ A forma localizada é mais comum em indivíduos na terceira década de vida enquanto a forma multicêntrica tem maior incidência na sexta década de vida. O tipo hialino-vascular é o mais comum.⁽¹⁾

As manifestações clínicas na forma localizada são pouco expressivas e os sintomas são geralmente relacionados à compressão traqueobrônquica. Na forma multicêntrica a sintomatologia é sistêmica e polimórfica.⁽³⁾

A fisiopatologia ainda não está bem elucidada. Tem sido relatado que a Interleucina-6 (IL-6) pode ter um papel importante na gênese do quadro clínico das duas formas da doença.⁽¹⁾ Tem sido vinculada também às disproteinemias e a proliferação excessiva de células B de caráter policlonal.⁽³⁾

Os exames de imagem ajudam no diagnóstico e na procura de linfonodos comprometidos. Na telerradiografia de tórax se apresenta como uma grande massa lobulada linfonodal, bem delimitada, de difícil diagnóstico diferencial com os linfomas.

Na tomografia computadorizada de tórax é observada uma massa bem delimitada, captante do meio de contraste, demonstrando hipervascularização. Em lesões grandes podemos observar calcificação central, puntiforme ou irregular.⁽⁴⁾ Pode-se encontrar linfonodos com diâmetro de até 7 cm, de localização hilar, mediastinal superior ou posterior.⁽¹⁾

O diagnóstico diferencial inclui doenças como o neurofibroma, o schwannoma e os tumores carcinóides. Em pacientes com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA, AIDS), o tipo plasmocitário pode estar associado ao sarcoma de Kaposi e deve ser diferenciado da hiperplasia folicular hipervascular.⁽⁴⁾ A doença de Hodgkin faz diagnóstico diferencial com a doença de Castleman, no entanto, deve-se estar atento a possibilidade da ocorrência das duas doenças de forma simultânea em um mesmo linfonodo⁽⁵⁾.

O tratamento de escolha nas formas localizadas é a remoção cirúrgica do tumor, com elevada taxa de cura. Nos casos de forma multicêntrica, em que a ressecção cirúrgica não é possível, a terapia utilizada é a corticoterapia, a quimioterapia e a radioterapia. No entanto, os resultados não são satisfatórios e a sobrevida média é de 26 meses com os vários tipos de tratamento.⁽¹⁾

Conclusão

A doença de Castleman, embora rara, deve fazer parte do diagnóstico diferencial das massas mediastinais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Borges MB e cols. Doença de Castleman multicêntrica: relato de caso. *Revista Brasileira de Medicina* 1999; 56.
2. Oliario A e cols. Malattia di Castleman a localizzazione mediastinica. *Minerva Chirurgica* 1995; 50 (9): 789-91.
3. Madi K e cols. Doença de Castleman : quatro localizações atípicas. *Pulmão RJ* 2000; 9 (4): 48-54.
4. Moon WK e cols. Mediastinal Castleman Disease: CT Findings. *Journal of Computer Assisted Tomography* 1994; 18 (1): 43-6.
5. Drut R, Larregina A. Angiofollicular Lymph Node Transformation in Hodgkin's Lymphoma. *Pediatric Pathology* 1991; 11(6): 903-8. ■

Tuberculose endobrônquica

Endobronchial tuberculosis

Giovanni Antonio Marsico⁽¹⁾, Dirceu Edson de Azevedo⁽²⁾.

RESUMO

Apresentamos um caso de tuberculose endobrônquica em uma mulher com 49 anos de idade. Em virtude da alta incidência de tuberculose infecção/doença em nosso meio e das seqüelas que pode causar, os autores enfatizam a importância do exame endoscópico do aparelho respiratório no diagnóstico, tratamento e seguimento das lesões endobrônquicas.

ABSTRACT

A case of endobronchial tuberculosis is presented in a 49-year-old women patient. Considering the high tuberculosis infection/disease prevalence in our environment and the potential sequelae of this kind of tuberculosis, the authors emphasize the importance of the respiratory endoscopic examination for the diagnosis, treatment, and follow-up of endobronchial lesions.

Descritores: tuberculose endobrônquica, broncoplastia, broncoscopia.

Key words: endobronchial tuberculosis, bronchoplasty, bronchoscopic.

Introdução

O comprometimento da árvore brônquica pela tuberculose foi reconhecido por Morton desde 1689, quando relatou a ulceração causada no brônquio por um bronquiólito. Antes do advento da quimioterapia da tuberculose, o estudo realizado em 1000 cadáveres mostrou que 42% tinham a árvore traqueobrônquica comprometida pela doença. Nos últimos anos, em virtude do desenvolvimento das drogas tuberculostáticas, houve diminuição na incidência de tuberculose pulmonar e conseqüentemente no acometimento da traquéia e dos brônquios. Outros aspectos a serem ressaltados são: a) o diagnóstico de tuberculose endobrônquica frequentemente é

retardado; b) a evolução com estenose brônquica pode ocorrer apesar do tratamento correto; c) não é infreqüente o diagnóstico errôneo de asma brônquica ou de carcinoma brônquico^(1, 2, 3).

A tuberculose endobrônquica incide em 10% a 37% dos doentes com tuberculose pulmonar ou ganglionar. Chung e Lee verificaram que em 1938 casos de tuberculose pulmonar, 114 (5,8%) evoluíram com tuberculose endobrônquica. Contudo, acreditam que a incidência seria maior se todos os pacientes tivessem sido submetidos, de rotina, ao estudo com broncoscopia⁽²⁾.

No tratamento das estenoses brônquicas, resultantes da tuberculose endobrônquica, existem

(1)Serviço de Cirurgia de Tórax do Hospital Municipal do Andaraí e do Instituto de Doenças do Tórax - UFRJ

(2)Serviço de Cirurgia Torácica do Hospital Municipal do Andaraí-RJ

Correspondência: Giovanni Antonio Marsico

Hospital Municipal do Andaraí - Cirurgia Torácica, sétimo andar

Rua Leopoldo 280, Andaraí - Rio de Janeiro CEP 21541-170

Tel. 25757035

E-mail: marsicog@gbl.com.br

Artigo recebido para publicação no dia 15/02/2002 e aceito no dia 21/06/2002, após revisão.

algumas opções para restaurar a continuidade da luz, tais como: broncoplastia, raio laser, dilatação ou colocação de órteses metálicas. Os autores realizam a revisão da literatura e apresentam um caso de tuberculose endobrônquica que evoluiu com estenose brônquica durante o tratamento.

Relato do caso

Mulher, 49 anos, cor branca e não fumante, procurou o Hospital Municipal do Andaraí-RJ com queixa de dispnéia aos médios esforços. Relatava o término do tratamento para tuberculose pulmonar há um mês, tendo feito uso de rifampicina, isoniazida e pirazinamida durante seis meses. A radiografia do tórax, realizada no início do tratamento, mostrava somente infiltrado no terço superior do pulmão esquerdo. A radiografia atual, evidenciava atelectasia total do pulmão esquerdo (Fig.1). No exame broncoscópico foi encontrado estenose total do brônquio principal esquerdo, localizada há cerca de 0,3 cm da carina principal, com características de processo cicatricial crônico. O exame histopatológico das biópsias realizadas nessa região revelou fibrose. O estudo com tomografia computadorizada mostrou pulmão colapsado, porém, sem comprometimento parenquimatoso importante. Na reconstrução helicoidal foi verificado que a estenose no brônquio principal esquerdo iniciava-se na sua emergência e apresentava 1 cm de extensão (Fig. 2). O restante da árvore brônquica foi considerada normal. Com o diagnóstico de estenose brônquica cicatricial, resultante de tuberculose endobrônquica, foi indicada toracotomia para realização de broncoplastia.

Com tubo orotraqueal de luz única e sob anestesia geral, a paciente foi posicionada em decúbito lateral

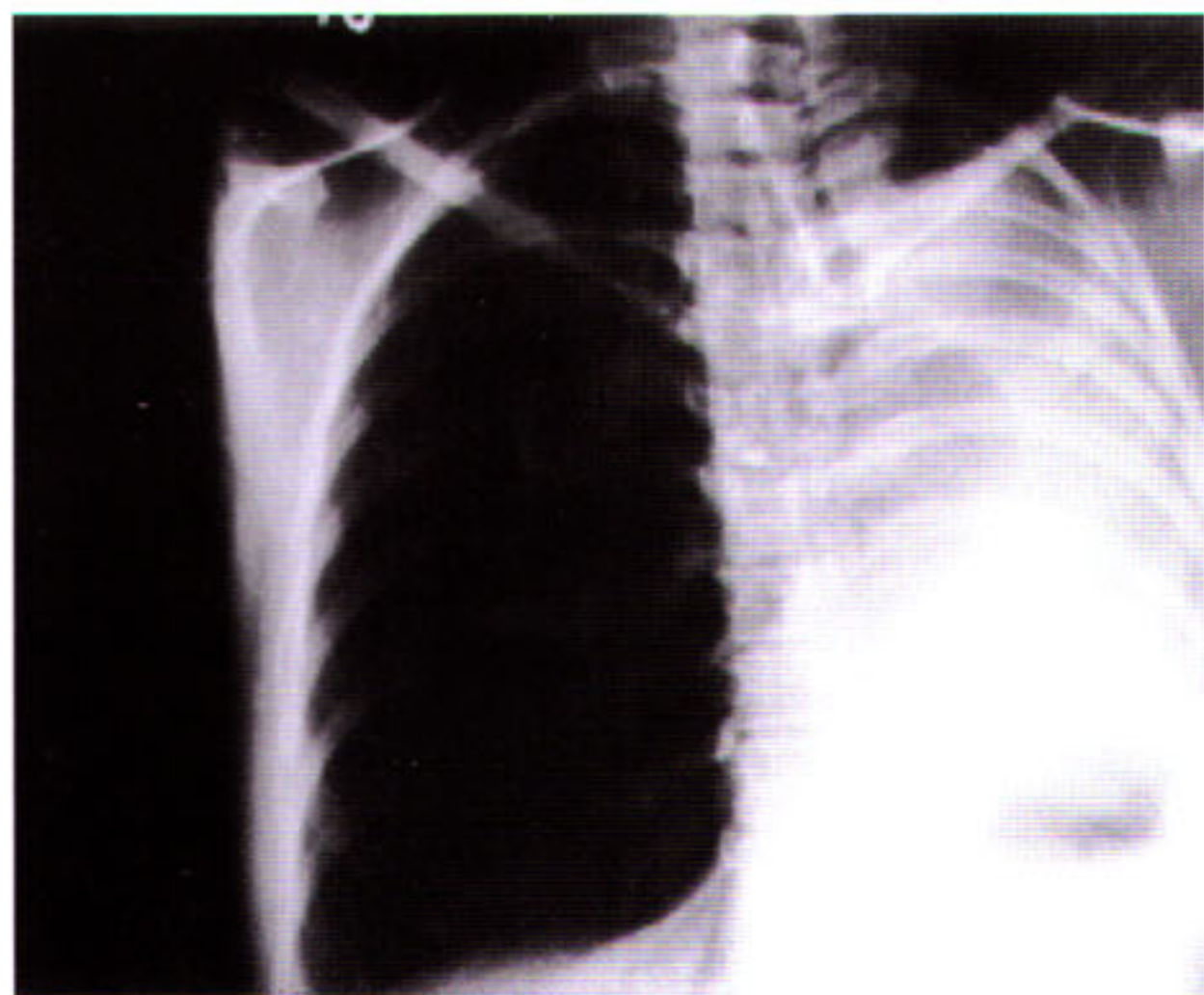


Figura 1 - Atelectasia total do pulmão esquerdo. Um mês após o término do tratamento para tuberculose pulmonar.

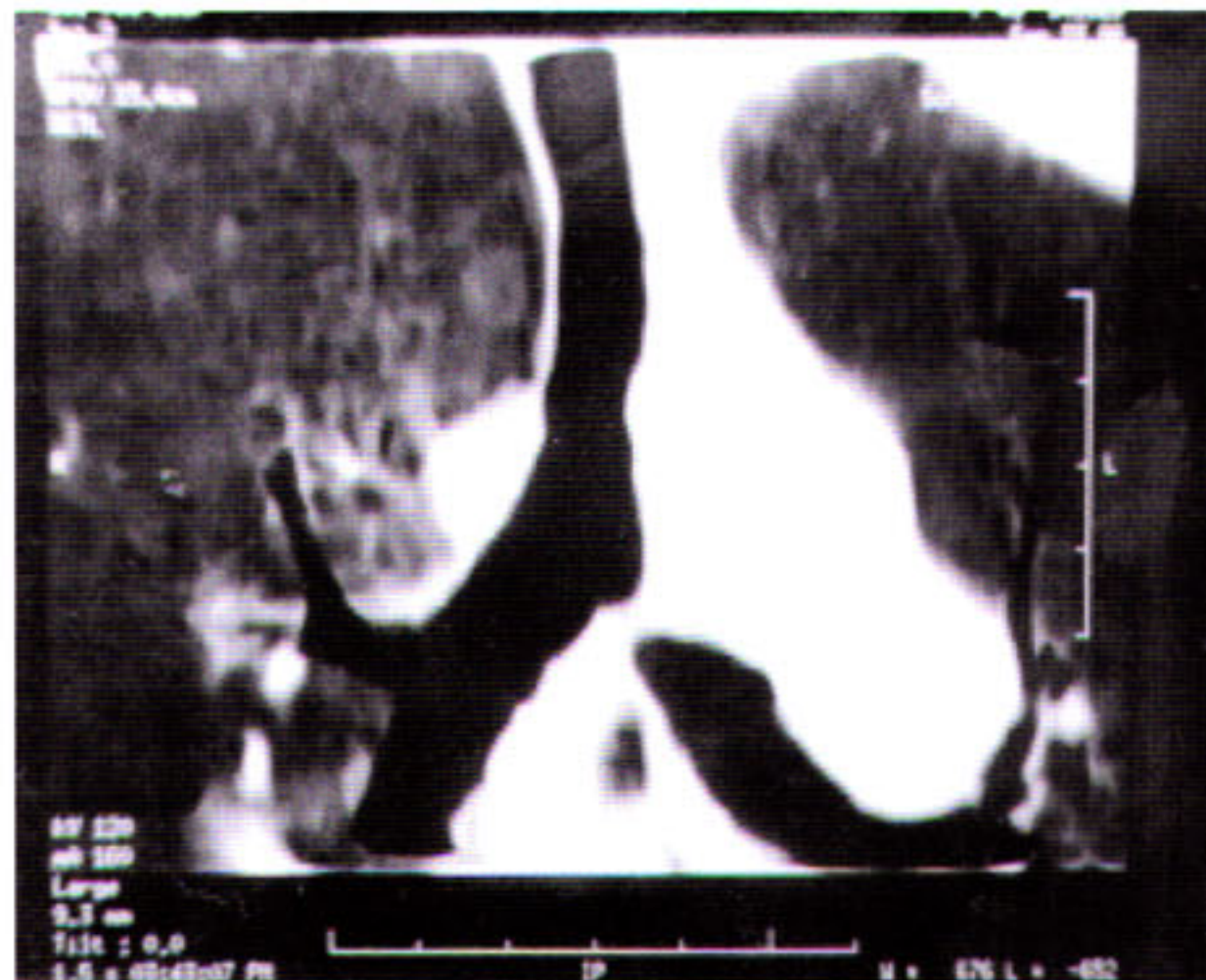


Figura 2 - Tomografia computadorizada mostra estenose total do brônquio principal esquerdo na sua emergência e aspecto normal na sua continuidade.

direito e submetida à toracotomia póstero-lateral esquerda. Após acessar a cavidade pleural pelo quarto espaço intercostal, foi verificado que o pulmão encontrava-se livre, atelectasiado e normal quanto ao aspecto e a sua consistência. Após o isolamento da artéria pulmonar esquerda e do brônquio principal esquerdo até a sua emergência, procedemos a mobilização do arco aórtico. Em seguida identificamos externamente a estenose localizada no brônquio principal esquerdo, com 1cm de extensão, iniciada a 0,3 cm da carina principal. Procedemos a ressecção da área estenosada e anastomose término-terminal do brônquio principal na traquéia com pontos simples de fio poliglicólico 0000. A expansão pulmonar ocorreu imediatamente, preenchendo totalmente a cavidade pleural (Fig. 3). O dreno tubular em selo d'água, deixado na cavidade pleural, foi retirado no quinto dia de pós-operatório.

A paciente evoluiu sem intercorrências e obteve

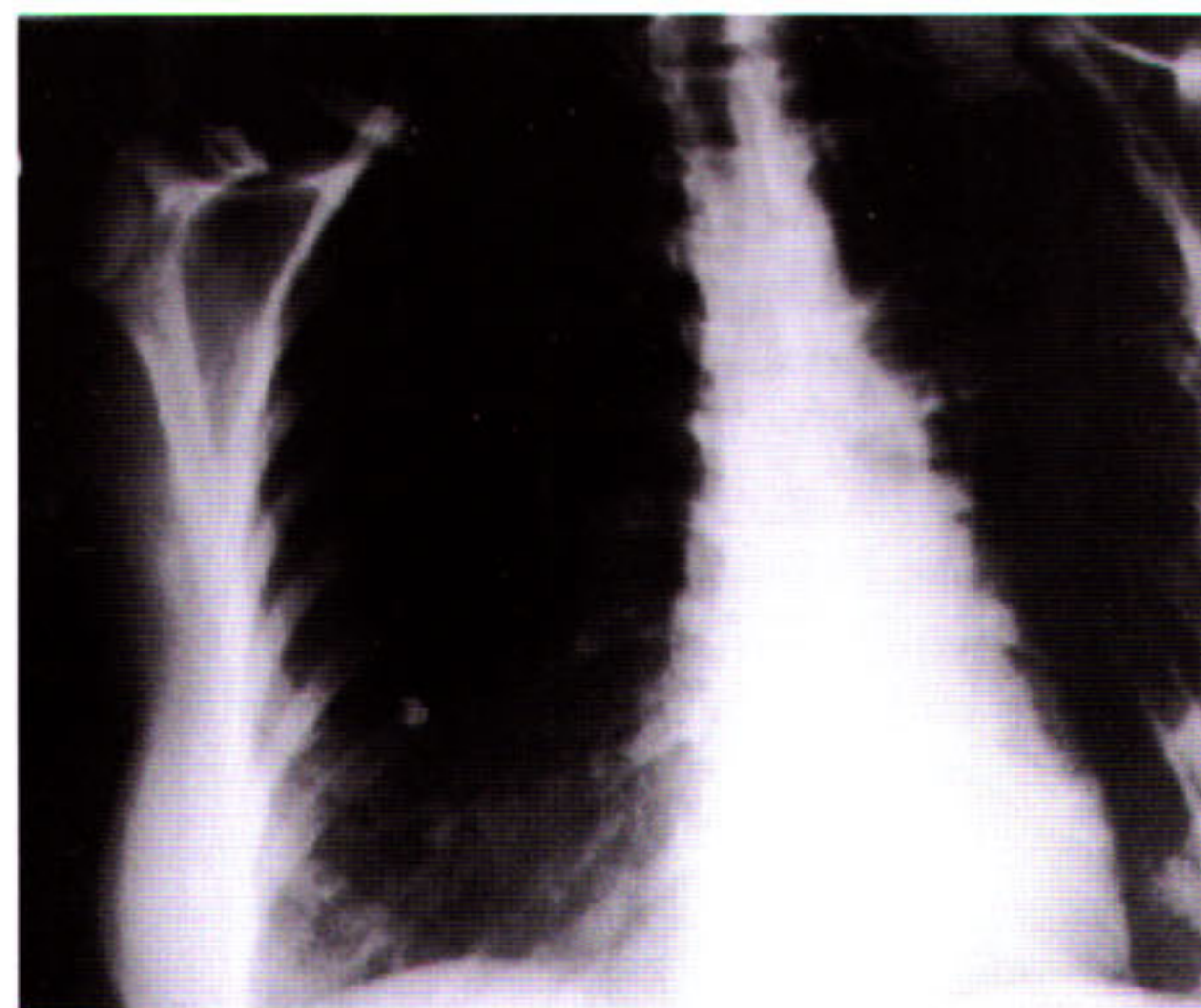


Figura 3 - Radiografia no primeiro dia de pós-operatório com o pulmão esquerdo totalmente expandido.

alta hospitalar no décimo dia de pós-operatório. O laudo histopatológico do segmento brônquico ressecado foi de fibrose. No sétimo mês de acompanhamento a paciente foi submetida a broncofibroscopia, na qual foi verificado que a luz do brônquio principal esquerdo era praticamente normal. O estudo tomográfico realizado nessa mesma época confirmou os achados (Fig. 4).

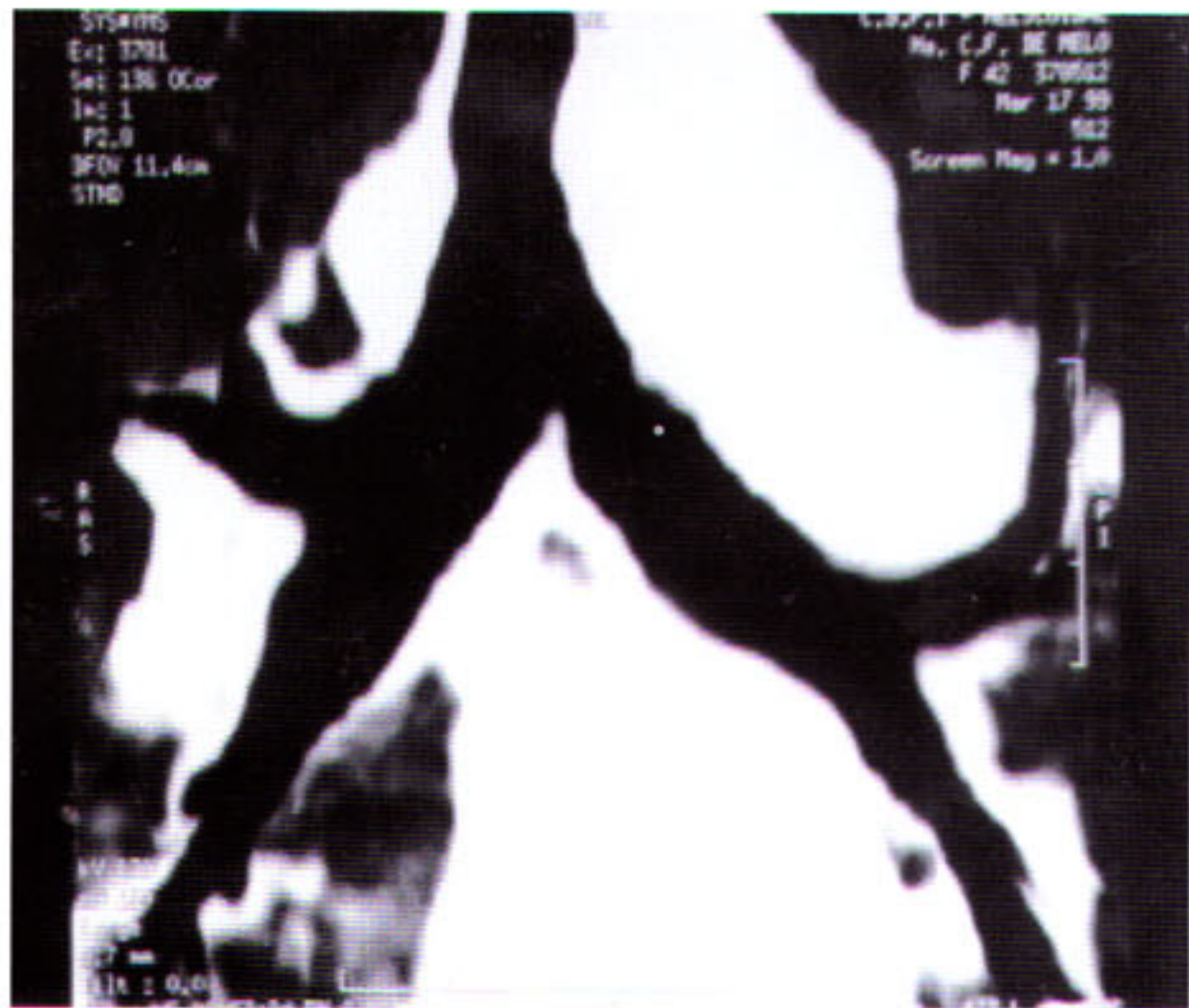


Figura 4 - Sete meses após a correção cirúrgica, o corte tomográfico mostra a restauração da luz no brônquio principal esquerdo.

Discussão

A patogênese do comprometimento endobrônquico pela tuberculose não está completamente esclarecida, assim como o porque de alguns pacientes terem essa propensão. Contudo, alguns mecanismos são descritos:

a) Implantação direta do bacilo na parede brônquica, principalmente, com a disseminação da infecção através dos brônquios que drenam o foco parenquimatoso. A teoria é reforçada pela frequência com que a tuberculose endobrônquica incide na região oposta a que é feita a drenagem;

b) propagação direta através da erosão e infiltração no brônquio por linfonodos mediastinais ou peribrônquicos comprometidos, esta forma é mais freqüente em crianças;

c) disseminação pela via hemática e pela rede linfática existente ao redor dos brônquios, esta é a maneira menos comum (2, 4, 5).

Os doentes com tuberculose pulmonar que evoluem com alterações radiológicas que evidenciam redução volumétrica devem ser submetidos a broncoscopia, o exame tem por finalidade descartar a forma endobrônquica. Geralmente, o diagnóstico de tuberculose endobrônquica é aventado quando os pacientes são submetidos a broncoscopia, em virtude da suspeita clínica de obstrução proximal das vias aéreas,

pela tosse crônica inexplicável, hemoptise ou sibilo localizado. Na ausculta pulmonar, o sibilo localizado sugestivo de obstrução brônquica foi encontrado em 15% a 20% dos pacientes. A dispnéia costuma estar presente somente naqueles com colapso pulmonar significativo. Foi verificado que as mulheres são acometidas em maior número. Uma das hipóteses para justificar tal preferência, seria que devido aos costumes sócio-culturais as mulheres expectoram menos, o que justificaria a maior facilidade de contaminação da mucosa brônquica favorecida pela secreção mais rica em bacilos. Em pacientes infectados pelo vírus HIV, a incidência de tuberculose endobrônquica é rara (5, 6, 7, 8, 9).

Em virtude dos vários mecanismos patogênicos existentes, a evolução clínica da tuberculose endobrônquica é variável. O seu curso é alterado na dependência da interação existente entre a ação da micobactéria, dos tuberculostáticos e a imunidade do hospedeiro. Chung e Lee⁽²⁾, baseados nos achados endoscópicos de 166 pacientes, sugerem sete subtipos de classificação para a tuberculose endobrônquica: caseosa ativa, edematosa com hiperemia, fibroestenótica, tumoral, granular, ulcerativa e bronquite inespecífica. Podem coexistir dois ou mais subtipos e a classificação é feita de acordo com aquele que predomina. No curso da doença não é incomum a transformação de uma forma de apresentação da tuberculose endobrônquica em outra. No estudo histopatológico a lesão inicial corresponde a infiltração linfocitária da submucosa com eritema e edema de mucosa, que constitui a tuberculose endobrônquica com bronquite inespecífica. Na evolução da lesão, pode ocorrer necrose caseosa e ser encontrado granuloma tuberculoso na superfície da mucosa.

Quanto aos aspectos radiológicos, o estudo realizado em 121 pacientes com tuberculose endobrônquica mostrou que 71 (58,7%) apresentavam infiltração pulmonar parenquimatosa, 24,8% redução volumétrica do pulmão, 10 (8,3%) com lesão cavitária e 10 (8,3%) sem lesão radiológica evidente. Portanto, radiografia de tórax normal não exclui doença endobrônquica, principalmente, se existe discrepância entre os sintomas e a radiografia de tórax (6).

O diagnóstico de tuberculose endobrônquica é firmado pelos achados endoscópicos, estudo histopatológico da biópsia e/ou o achado de bacilo ácido-álcool resistente no fragmento. Cabe ressaltar o fato da pouca importância que é dada ao papel da broncoscopia no estudo da linfopatia tuberculosa intratorácica ocasionada pela erosão brônquica. As lesões endoscópicas com aspecto necrótico,

inflamatório, hiperemia, edemaciadas e friáveis podem ser confundidas com o carcinoma brônquico (2, 7, 10).

Lee e cols. (6), relataram que o achado endoscópico mais freqüente, em 121 pacientes com tuberculose endobrônquica, foi a hipertrofia da mucosa com estreitamento da luz brônquica em 43%. Ip e cols. (7), encontraram com mais freqüência tecido de granulação gelatinoso branco, comumente espesso, que bloqueava a luz brônquica. Relatam que a remoção é difícil até por sucção e as alterações descritas foram consideradas como típicas. A pseudomembrana formada, responsável pela estenose cicatricial, pode ser removida durante broncoscopia, juntamente com a secreção espessa e aderente encontrada ao redor da abertura brônquica parcial. As alterações são capazes de causar atelectasia.

Wang (11) encontrou no estudo broncoscópico de 102 pacientes com tuberculose endobrônquica, congestão e edema de mucosa como o achado mais comum em 36,2% dos casos. Hipertrofia com estreitamento da luz brônquica em 29,4%, erosão e ulceração em 15,7%, estenose cicatricial 14,7% e granuloma 3,9%. Em cada indivíduo obteve três amostras durante a broncoscopia: lavado, escovado e biópsia. O diagnóstico de tuberculose endobrônquica, somente com o escovado, foi obtido em 76 pacientes, com o lavado brônquico 8, biópsia da lesão 6, lavagem e escovado 7 e com escovado e biópsia 5. Portanto, com o escovado o diagnóstico foi possível em 86% dos pacientes.

Contrariando a expectativa, a comprovação diagnóstica bacteriológica no exame de escarro na tuberculose endobrônquica é pequena, em torno de 15%. Embora a razão não esteja bem estabelecida, a justificativa seria que alguns doentes não expectoram, enquanto que em outros, presume-se que a eliminação seja dificultada pelo acúmulo de muco localizado no brônquio proximal onde exista tecido de granulação endobrônquico. Outros fatores a serem considerados são: presença de pólipos endobrônquicos ou úlcera edematosa, ambos causando oclusão parcial ou total do brônquio de drenagem. Nestas condições e nas lesões pulmonares não cavitárias, a pesquisa de bacilo ácido-álcool resistente no escarro, também, costuma ser negativa na maior parte dos casos. A ulceração na mucosa brônquica facilita a identificação do bacilo. Assim como o lavado brônquico colhido durante a broncoscopia aumenta o rendimento diagnóstico (2, 3, 7, 12).

O uso de corticosteróides, com o objetivo de minimizar ou evitar as seqüelas da tuberculose endobrônquica é controverso quanto aos seus resultados. Alguns acreditam que é provável que traga algum

benefício se utilizado no estágio inicial da doença, quando o mecanismo predominante é o de hipersensibilidade. Porém para a maioria dos autores é ineficaz, principalmente, na fibrose extensa já estabelecida (3, 5).

A estenose traqueobrônquica surge como complicação a partir de dois a seis meses da ação do bacilo de Koch na mucosa. A seqüela da tuberculose endobrônquica varia em função da extensão da lesão, quando ulcerada profunda larga hiperplástica, provavelmente, resultará em severa estenose brônquica. O acompanhamento com broncoscopia deverá ser realizado a longo prazo. O estudo em 11 pacientes, mostrou que somente um não evoluiu com estenose brônquica, mesmo sendo submetidos a tratamento correto (3, 4, 7).

Segundo Chung e Lee (2), o resultado da terapêutica de cada subtipo de tuberculose endobrônquica, com exceção do tipo tumoral, pode ser previsto pelo acompanhamento endoscópico nos três primeiros meses de tratamento. No tipo tumoral é aconselhável o acompanhamento mesmo após o término do tratamento, porque a estenose brônquica é capaz de surgir tardiamente.

A broncoplastia está indicada quando apesar do uso dos tuberculostáticos ocorre estenose brônquica progressiva e o paciente possui condições clínicas de suportar o procedimento. Evita a progressão da tuberculose endobrônquica e preserva a função pulmonar. Outras alternativas pouco utilizadas seriam: a) dilatação com balão, que não têm aplicação nas estenoses longas; b) stent metálico expansível, que uma vez inserido não pode ser retirado; c) vaporização com laser, que implica em custo caro, exige pessoal experiente e risco de perfuração (13, 14, 15).

O diagnóstico de tuberculose endobrônquica em nossa paciente foi realizado na fase tardia da doença, um mês após o término do tratamento e com a fibrose já bem estabelecida. O estudo foi realizado porque foi possível a comparação com as radiografias do início do tratamento, quando então apresentava somente infiltrado pulmonar no ápice pulmonar esquerdo. A tomografia computadorizada foi fundamental para estudar, a montante da estenose, o brônquio principal esquerdo a árvore brônquica e a viabilidade do pulmão atelectasiado.

A finalidade do tratamento cirúrgico, na tuberculose endobrônquica que evolui com estenose, é preservar o parênquima pulmonar e melhorar a função pulmonar. A escolha do procedimento é definida pela localização, extensão e severidade da estenose. Após a secção do brônquio afetado a inspeção cuidadosa é

necessária para assegurar anastomose em região não comprometida pela doença. A ressecção pulmonar está reservada apenas aos casos em que a árvore brônquica e o parênquima distal a estenose encontram-se comprometidos^(14, 16, 17).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Auerbach O. Tuberculosis of the trachea and the major bronchi. *Am Rev Tuberc* 1949; 60:604-20.
 2. Chung HS, Lee JH. Bronchoscopic Assessment of the Evolution of Endobronchial Tuberculosis. *Chest* 2000; 117:385-92.
 3. Smith LS, Schillaci RF, Sarlin RF. Endobronchial tuberculosis: serial fiberoptic bronchoscopy and natural history. *Chest* 1987; 91:644-47
 4. Kim YH, Lee KS, Cung Yt. Serial fiberoptic bronchoscopic observations of endobronchial tuberculosis before and early after antituberculosis chemotherapy. *Chest* 1993; 103:673-77.
 5. Mariota S, Masullo M, Guidi L, Aquilini M, Pabini R, Bisetti A. Tracheobronchial involvement in 84 cases of pulmonary tuberculosis. *Monaldi Arch Chest Dis* 1995; 5:356-9.
 6. Lee JH, Park SS, Lee DH, et al. Endobronchial tuberculosis: clinical and bronchoscopic features in 121 cases. *Chest* 1992; 102:990-4.
 7. Ip MS, So SY, Lam WK, Mok CK. Endobronchial tuberculosis revisited. *Chest* 1986;89:727-30.
 8. Alamé T, Dierckx P, Carlier S, Sergysels R. Lymph node perforation into the airway in AIDS-associated tuberculosis. *Eur Respir J* 1995; 8:658-60.
 9. Hoheisel G, Chan BK, Chan CH, et al. Endobronchial tuberculosis: diagnostic features and therapeutic outcome. *Respir Med* 1994; 88:593-7
 10. Arantes AA, Ribeiro PC, Lima FS, Franco CAB. Tuberculose endobrônquica. *J Pneumol* 1998; 24:54-6.
 11. Wang SY. Endobronchial tuberculosis. Report of 102 cases *Chest* 1994; 105(6): 1910-3.
 12. Altin S, Cikrikçioğlu S, Morgül M, Ozyurt H. 50 Endobronchial Tuberculosis cases Based on Bronchoscopic Diagnosis. *Respiration* 1997; 64:162-4.
 13. Chung HS, Hyun IG, Han SK. Bronchoscopic electrocautery for airway obstruction in the tumorous type of endobronchial tuberculosis. *Tuberc Respir Dis* 1991; 38:347-56
 14. Hsu H-S, Hsu W-H, Huang B-S, Huang M-S. Surgical Treatment of Endobronchial Tuberculosis. *Scand Cardiovasc J* 1997; 31:79-82.
 15. Sawada S, Fujiwara Y, Furui S, et al. Treatment of tuberculous bronchial stenosis with expandable metallic stents. *Acta Radiol* 1993; 34:263-5.
 16. Kato R. et al Broncoplastic procedures for tuberculous bronchial stenosis *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106:1118-21.
 17. Caligiuri PA, Banner AS, Jenki RJ. Tuberculous mainstem bronchial stenosis treated with sleeve resection. *Arch Intern Med* 1984; 144:1302-3. ■
-

Prova tuberculínica: interferência do tamanho do frasco na potência da solução

A literatura tem registrado que os frascos que armazenam a solução de tuberculina adsorvem o princípio ativo da solução, podendo levar portanto ao seu enfraquecimento, mesmo nos siliconizados^(1,2,3).

Waller e col.⁽⁴⁾ (1958) mostram que a intensidade da adsorção depende do tamanho do frasco, da potência da solução, da temperatura na qual é armazenada, da duração e da extensão do contato entre a solução e a superfície interior do frasco.

Até 1998, a tuberculina utilizada no Brasil era oriunda do *Statens Serum Institut* (SSI), Copenhagem, Dinamarca, e distribuída gratuitamente pela Organização Mundial da Saúde. A Fundação Ataufo de Paiva e o Centro de Referência Hélio Fraga do Rio de Janeiro eram os responsáveis pela diluição da solução e à distribuição dos frascos de 5,0 ml. Com a privatização do SSI, a tuberculina passou a ser vendida para diferentes países, com intermediação de laboratórios particulares, e disponibilizada em frascos de tamanhos distintos. Os de maior volume com 5ml e os de menor volume com 1,5ml, com cerca de 50 doses e 10 doses respectivamente.

A prova tuberculínica é ainda hoje importante instrumento para diagnóstico da infecção latente pelo *M. tuberculosis*, e desta forma amplamente utilizada tanto para estudos de prevalências quanto para estudos que avaliam o risco de infecção. Muitas publicações destacam a ocorrência de erros da prova tuberculínica por diferenças das técnicas de aplicação e leitura.

Estas informações, constituem um alerta para os pesquisadores que venham a estudar o risco de infecção tuberculosa em estudos longitudinais, assim como para os que pretendam estabelecer comparações entre

prevalências em estudos transversais. Alterações nos tamanhos das endurações, antes de significarem infecção pelo *M. tuberculosis*, poderão apenas indicar erros de leitura e/ou de interpretação devido a utilização de tuberculinas com potências diferentes.

Antonio Ruffino Netto

Departamento de Medicina Social da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto- USP- e-mail: aruffino@fmrp.usp.br

Afrânio Lineu Kritski

Programa de Controle da Tuberculose do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Instituto de Doenças do Tórax, UFRJ - e-mail: akritski@ig.com.br

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Carneiro JF. Contribuições ao estudo da alergia tuberculínica. *Revista do Serviço Nacional de Tuberculose* 1964; 8: 31-86.
2. Magnus K. Instability of the potency of tuberculin dilutions. A second report. *Amer.Rev.Tuberc.* 1956; 74: 297.
3. Ruffino-Netto A. Prova tuberculínica. *Revista da Ass. Med. Brasileira* 1979; 25:257-259.
4. Waaler H, Guld J, Magnus K e Magnusson M. Adsorption of tuberculin to glass. *Bull Wld Hlth Org.* 1958; 19: 783-98. ■

Instruções editoriais

1-*Características da revista*

A Pulmão RJ, órgão oficial da Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Estado do Rio de Janeiro (SOPTERJ), é uma revista cujo objetivo é a divulgação de trabalhos científicos que contribuam para um melhor entendimento de todos os aspectos referentes às Ciências Pneumológicas. Trata-se de uma publicação trimestral, registrada na base de dados Lilacs da Bireme e na Excerpta Médica, distribuída a todos os sócios da SOPTERJ e da Sociedade Sul-Americana de Broncoscopia, bem como às bibliotecas das Faculdades de Medicina e dos maiores hospitais do país.

2-*Instruções para os autores*

Os manuscritos devem ser encaminhados em disquete, utilizando o editor de texto Word, versão 6.0 ou superior, redigidos em português, datilografados em espaço duplo, com letra de tamanho 12, fonte do tipo Arial, margens de 2,5 cm, marginação completa, numeração desde a primeira página no centro da margem inferior, acompanhado de uma cópia impressa de boa qualidade. Na etiqueta do disquete devem constar o título do manuscrito e o nome do primeiro autor. Manuscritos em outros idiomas somente serão aceitos quando os autores forem estrangeiros ou, se brasileiros, estiverem radicados no exterior. Os trabalhos científicos que se enquadrarem nas características editoriais da revista serão avaliados para publicação por dois revisores, especialistas na área de conhecimento do artigo, que permanecerão anônimos.

3-*Categorias e forma dos manuscritos*

a) *Artigos originais*

Devem descrever uma investigação original em qualquer dos aspectos das Ciências Pneumológicas. Toda abreviatura utilizada no manuscrito deve ser definida no texto na primeira vez em que for empregada, aparecendo entre parênteses em seguida ao termo ou texto que ela abrevia. O artigo original deve apresentar as páginas de título, de resumo e de *abstract*, bem como as tabelas, as figuras e as referências bibliográficas em folhas separadas, com seus conteúdos dispostos como é mostrado a seguir:

• *Página de título*

A página de título, numerada como página 1, deve

conter o título do trabalho (não excedendo 100 caracteres) em português e em inglês, e um título resumido ou *running title* (não excedendo 50 caracteres) somente em português, bem como o nome dos autores e a principal afiliação de cada um. O nome do autor para quem a correspondência deve ser enviada deve estar claramente assinalado e acompanhado do endereço completo, incluindo o código de endereçamento postal (CEP), o telefone (incluindo o código de área), o fax e o endereço eletrônico ou e-mail. Na página de título da cópia impressa, o nome dos autores e as afiliações devem ser omitidos.

• *Resumo*

Resumo em português, de forma estruturada, com *introdução, métodos, resultados e conclusões*, dividido em quatro parágrafos com cada uma destas informações (Ann Intern Med 1987; 106:598-604), com texto não ultrapassando 250 palavras. Ao final da página listar o máximo de seis descritores ou palavras chaves, não necessariamente iguais às palavras do título, de acordo com o *Medical Subjects Headings - Mesh*.

• *Abstract*

Esta folha deve conter as versões em inglês do resumo do trabalho e dos descritores (*keywords*).

• *Texto do manuscrito*

O texto do manuscrito deve ser disposto, a partir da folha de número 4, na seguinte ordem:

>> Introdução, incluindo o objetivo do trabalho.

>> Material e métodos; incluindo o desenho epidemiológico, as definições, as considerações éticas em trabalhos envolvendo humanos e o tratamento estatístico utilizados.

>> Resultados

>> Discussão

>> Agradecimentos

>> Referência bibliográfica; utilizando as citações em seqüência ou sistema seqüencial. Neste sistema as citações são numeradas na ordem de aparecimento no texto e listadas nesta mesma ordem ao final do manuscrito. O número de cada citação deve aparecer de preferência um pouco acima da linha do texto, entre parênteses, e seu tamanho deve ser um a dois pontos menor que o do texto. As regras para a composição da lista de referências bibliográficas devem seguir o *Estilo Vancouver*, conforme definidas pelo *International*

Committee of Medical Journal Editors (Ann Intern Med 1997; 126:36-47). O formato geral consiste em sobrenome do(s) autor(es) com a primeira letra em maiúsculo, separada das iniciais dos prenomes somente por espaço, e dos autores por vírgula. Quando o número de autores for maior que seis, apenas os seis primeiros devem ser listados, seguidos de et al. Após o nome do autor, ponto; o título do trabalho, ponto; o nome do periódico, com sua abreviatura padronizada internacionalmente e sem destaque tipográfico seguida do ano da publicação, ponto e vírgula; volume, dois pontos; caso seja suplemento ou número, colocar entre parênteses antes dos dois pontos; o número da primeira página e da última, separado por um hífen, omitindo os dígitos duplicados.

Exemplo:

You CH, Lee KY, Chey RY, Menguy R. Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea, bloating and vomiting. *Gastroenterology* 1980; 79: 311-4.

A citação de livro deve incluir: autor (es) [ou editor(es)]. Título. Local da publicação: editora; ano. Número de páginas.

Exemplos:

Livro com autor: Rosner B. *Fundamentals of Biostatistics*. 4a ed. Belmont: Duxbury Press; 1995. 682 p.

Livro com editores: Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor, editores. *The pharmacological basis of therapeutics*. 8a ed. New York: Pergamon; 1990. 1811 p.

Capítulo de livro: Cummings SR, Browner WS, Hulley SB. *Conceiving the Research Question*. In: Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady D, Hearst N, Newman TB. *Designing Clinical Research*. 2a ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p 17-23.

Trabalhos em congressos e conferências (*abstracts*) devem incluir: autor (es) do *abstract*. Título do *abstract* [*abstract*]. In: editores. Título da publicação ou nome da conferência; data do início e fim da conferência; local. Local da publicação: editor; data da publicação. Página. Número do *abstract*.

Exemplos:

Dixon OS, Fiser RT, Derdak S. Effect of high frequency cyclic deformation on human lung fibroblasts [*abstract*]. In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*; 2001 May 18-23; San Francisco, California; 2001. p 471. Abstract A471.

b) Revisões, atualizações

Serão realizadas a convite do Conselho Editorial.

Revisões ou atualizações enviadas também poderão ser consideradas para publicação. O manuscrito deve ter no máximo 30 páginas, 4 figuras ou gráficos e 90 referências. A formatação da folha de título e da folha de referências bibliográficas deve seguir o modelo do Artigo Original. Não é necessário resumo.

c) Relato de casos

Relatos de casos devem conter o máximo de 5 páginas, 3 ilustrações, 4 autores e 10 referências. A formatação da folha de título e da folha de referências bibliográficas deve seguir o modelo do Artigo Original. O Resumo em português e em folha separada deve ser em parágrafo único, com texto não ultrapassando 150 palavras, com o máximo de seis descritores ou palavras chaves (de acordo com o *Mesh*) ao final da página. O *Abstract*, em folha separada, deve conter as versões em inglês do resumo e dos descritores (*keywords*)

4-Cartas à redação

Serão consideradas cartas comentando ou criticando matéria publicada anteriormente no *Pulmão RJ* ou algum tema relacionado às Ciências Pneumológicas que seja de interesse, a critério do Conselho Editorial. A carta deve conter até 3 páginas e o número máximo de 5 referências.

5-Tabelas e figuras

Devem ser em preto e branco. A numeração, em número arábico, e as legendas, devem ser datilografadas ao pé de cada ilustração. Nas fotografias, o título do trabalho e o nome do primeiro autor devem constar no verso. As fotografias digitalizadas devem ter no mínimo 300 dpi de resolução e a extensão TIF.

Os trabalhos devem ser acompanhados de uma carta assinada por todos os autores transferindo os direitos autorais do manuscrito para Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Estado do Rio de Janeiro (SOPTERJ) e assinalando de forma clara a categoria do manuscrito (exemplo: artigo original ou artigo de revisão, etc).

Os manuscritos devem ser encaminhados para:

Prof. Marcus B. Conde

Divisão de Tisiologia e Pneumologia - IDT - Hospital Universitário Clementino Fraga Filho
Av. Brigadeiro Trompowski, s/ nº, 3º andar, SME da Pneumologia. Ilha do Fundão. Rio de Janeiro, RJ. Brasil.
CEP: 21941-590

CONTROLE
DA ASMA

A ASSOCIAÇÃO CERTA
NO TRATAMENTO
DA ASMA

EXIGE

SEGURANÇA
DO PACIENTE

ESCOLHA DO
INALADOR

SERETIDE®

XINAFOATO DE SALMETEROL / PROPIONATO DE FLUTICASONA

SIMPLIFICA O TRATAMENTO DA ASMA

ESCOLHA
O INALADOR.
ESCOLHA
A MELHOR
DOSE.

NOVO
SERETIDE® SPRAY

XINAFOATO DE SALMETEROL / PROPIONATO DE FLUTICASONA



25/50 µg 25/125 µg 25/250 µg

2 INALAÇÕES
X AO DIA

DISKUS



50/100 µg 50/250 µg 50/500 µg

1 INALAÇÃO
X AO DIA

FLEXIBILIDADE TERAPÊUTICA COM
LIBERDADE DE ESCOLHA DO
INALADOR E DA DOSAGEM MAIS
ADEQUADA PARA CADA TIPO DE
PACIENTE.

SERETIDE® - Xinafoato de salmeterol / Propionato de fluticasona - **Apresentações:** SERETIDE é apresentado em dois inaladores distintos: SERETIDE DISKUS e SERETIDE SPRAY sem CFC. SERETIDE DISKUS é apresentado na forma de pó, acondicionado em um dispositivo plástico em forma de disco, contendo um strip com 60 doses. Possui as seguintes apresentações: 50/100 µg; 50/250 µg; 50/500 µg. **Composição:** Cada dose contém: SERETIDE DISKUS 50/100 xinafoato de salmeterol 72,5 µg (equivalente a 50 µg de salmeterol); propionato de fluticasona 100 µg. SERETIDE DISKUS 50/250 xinafoato de salmeterol 72,5 µg (equivalente a 50 µg de salmeterol); propionato de fluticasona 250 µg. SERETIDE DISKUS 50/500 xinafoato de salmeterol 72,5 µg (equivalente a 50 µg de salmeterol); propionato de fluticasona 500 µg. **Excipiente:** Lactose qsp 1 dose. SERETIDE SPRAY sem CFC é um aerossol para inalação, consistindo de uma suspensão de salmeterol e propionato de fluticasona no propelente HFA134a (sem CFC). A suspensão está contida em um recipiente de liga de alumínio lacrado com uma válvula medidora, contendo 120 doses. Possui as seguintes apresentações: 25/50 µg; 25/125 µg; 25/250 µg. **Composição:** Cada dose contém: SERETIDE SPRAY 25/50 xinafoato de salmeterol 36,3 µg (equivalente a 25 µg de salmeterol); propionato de fluticasona 50 µg; propelente HFA134a qsp 75 µg. SERETIDE 25/125 SPRAY xinafoato de salmeterol 36,3 µg (equivalente a 25 µg de salmeterol); propionato de fluticasona 125 µg; propelente HFA134a qsp 75 µg. SERETIDE SPRAY 25/250 xinafoato de salmeterol 36,3 µg (equivalente a 25 µg de salmeterol); propionato de fluticasona 250 µg; propelente HFA134a qsp 75 µg. **Indicações:** SERETIDE® está indicado no tratamento das doenças obstrutivas reversíveis do trato respiratório, incluindo asma, em adultos e crianças. **Doses recomendadas:** Adultos e adolescentes acima de 12 anos: SERETIDE DISKUS: Uma inalação de 50/100, 50/250 ou 50/500 µg de salmeterol/propionato de fluticasona, duas vezes ao dia. SERETIDE SPRAY sem CFC: Duas inalações de 25/50, 25/125 ou 25/250 µg de salmeterol/propionato de fluticasona, duas vezes ao dia. Crianças acima de 4 anos: SERETIDE DISKUS: Uma inalação de 50/100 µg de salmeterol/propionato de fluticasona, duas vezes ao dia. **Contra-indicações:** O uso de SERETIDE® é contra-indicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer componente da fórmula. O controle das doenças obstrutivas reversíveis das vias respiratórias deve ser acompanhado de um programa continuado e a resposta do paciente deve ser monitorada clinicamente pelos testes de função pulmonar. **Precauções:** SERETIDE® não deve ser usado no alívio dos sintomas agudos. Nesta circunstância deve ser utilizado um broncodilatador de rápida ação (salbutamol, por exemplo). Os pacientes devem ser avisados para manter sua medicação de alívio sempre disponível. Quando a dose usual de SERETIDE® torna-se ineficaz no controle das doenças obstrutivas reversíveis das vias respiratórias, o paciente deve ser reavaliado pelo médico e, caso seja necessário, a administração sistêmica de esteróides e/ou antibióticos, em casos de infecção, deve ser efetuada. O tratamento com SERETIDE® não deve ser suspenso abruptamente. Como toda e qualquer medicação que contenha corticosteróides, SERETIDE® deve ser administrado com cautela a pacientes portadores de tuberculose pulmonar ou quiescente, e também a pacientes portadores de tireotoxicose. Efeitos sistêmicos podem ocorrer com quaisquer corticosteróides inalatórios, especialmente quando altas doses são prescritas por longos períodos. Estes efeitos são menos prováveis de ocorrer do que com corticosteróides orais. Alguns efeitos sistêmicos prováveis incluem supressão adrenal, retardando no crescimento de crianças e de adolescentes, diminuição na densidade óssea, catarata e glaucoma. **Reações adversas:** Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis, tais como: irritação na garganta, candidíase (sapinho) na boca e na garganta e palpitações. **Superdosagem:** Não existem relatos de superdosagem com o uso de SERETIDE®. Os sintomas de superdosagem para o salmeterol são tremor, enxaqueca e taquicardia. A inalação de propionato de fluticasona em doses muito acima daquelas recomendadas pode levar a supressão temporária da função adrenal. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

gsk
GlaxoSmithKline

Construindo a história do tratamento da asma
Estrada dos Bandeirantes, 8464 - Jacarepaguá
Rio de Janeiro - RJ - CEP 22783-110
www.gsk.com.br
www.respirando.com.br

Linha Respiratória

Construindo a história do tratamento da asma

SIM
0800 253388