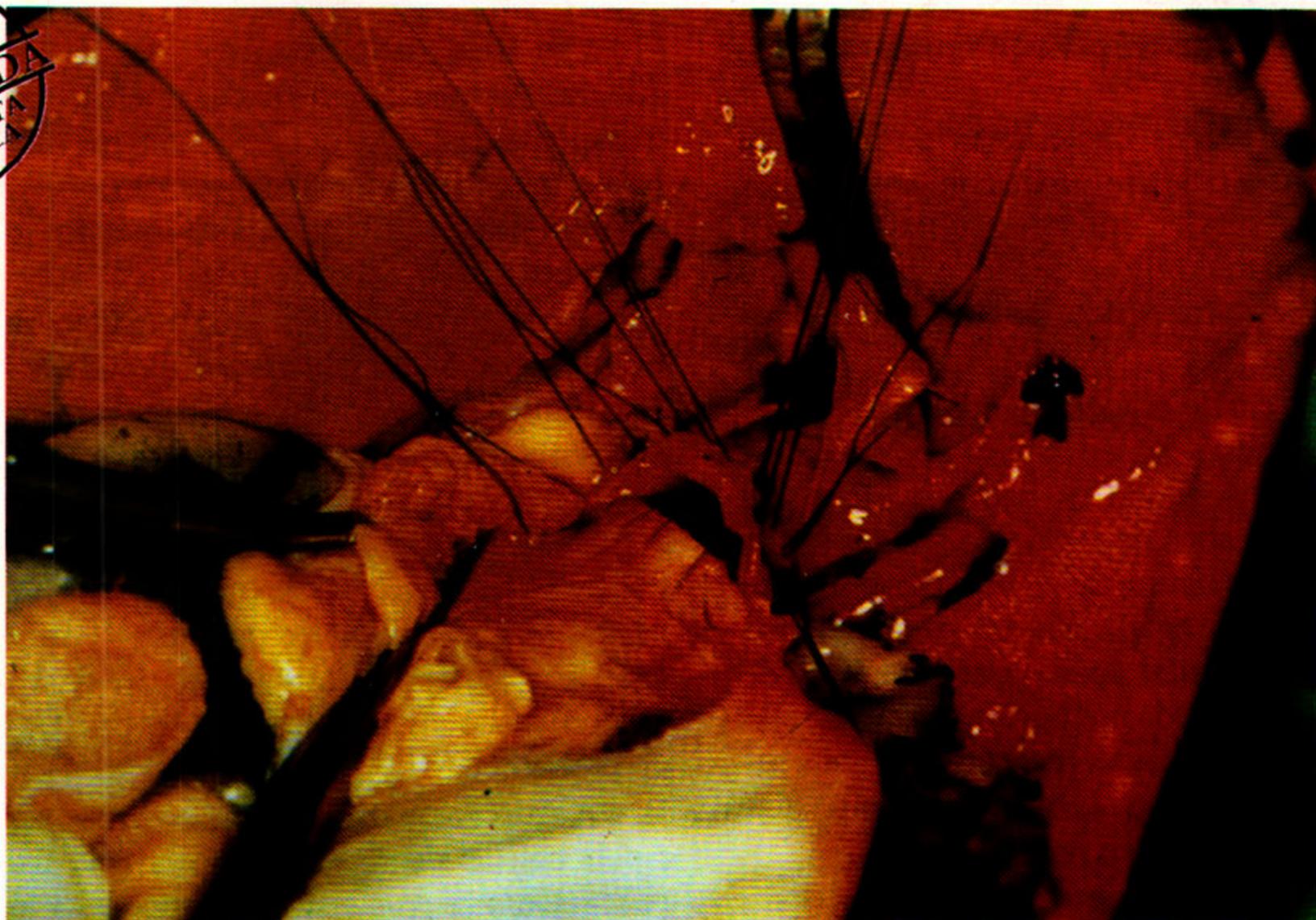


PULMÃO RJ

Publicação Oficial da Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Estado do Rio de Janeiro | Volume 12 | Número 03 | Jul Ago Set | 2003



Originais

Padronização de um teste "in house" para o diagnóstico molecular de TB pulmonar paucibacilar: resultados preliminares
Fonseca-Costa J e cols.

Estudo do agente causal do complexo primário na cidade de Niterói (Brasil)
Zoucas MA

TNF- α e a conversão ao teste tuberculínico: papel dos polimorfismos de base única -238/-308
Oliveira MM e cols.

Aspectos epidemiológicos da tuberculose em São José do Rio Preto- SP, a partir das notificações da doença em um Hospital – Escola (1993 - 1998)
Gazetta CE e cols.

Tequiniin[®]

gatifloxacina 400 mg Oral/IV

**Resistência bacteriana em baixa
Pacientes com alta**

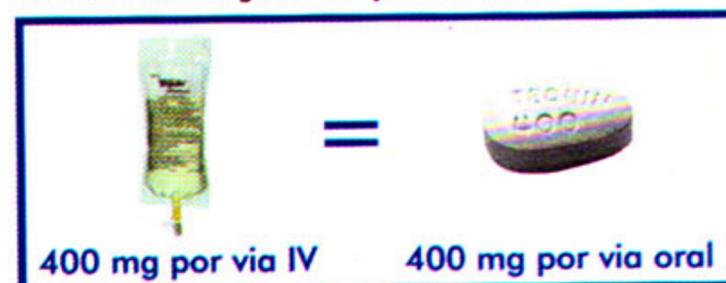


A fluorquinolona C8-metóxi contra infecções respiratórias adquiridas na comunidade (ITR's).

Posologia simplificada

EBABC	PAC	Sinusite Aguda
400mg uma vez ao dia 7 a 10 dias	400mg uma vez ao dia 7 a 14 dias	400mg uma vez ao dia 10 dias

Fácil transição da administração IV para oral



**Implacável com os patógenos
Gentil com os pacientes**





SUMÁRIO

Editorial	111
<i>Marcus Barreto Conde</i>	
Opinião	113
<i>Antonio Ruffino Netto, Gilvan R. Muzi de Souza, Anete Trajman, Marcus B Conde, Afranio L. Kritski, Eleny Guimarães Teixeira</i>	
Estudo da arte	116
Prova tuberculínica cutânea	
<i>Michelle Cailleaux Cezar, Daniel Almeida Melo, Gisele Martins Xavier, Cristiane Salles, Marcus Barreto Conde, Antonio Ruffino Netto</i>	
Atualização	128
O fenômeno <i>booster</i> na avaliação da prova tuberculínica cutânea	
<i>Daniel Almeida Melo, Michelle Cailleaux Cezar, Gisele Martins Xavier, Cristiane Salles</i>	
Original	131
Padronização de um teste "<i>in house</i>" para o diagnóstico molecular de tb pulmonar paucibacilar: resultados preliminares	
<i>Joseane da Fonseca-Costa, Carla Conceição S. Loredó, Thais Façanha Lotfi, Anna Grazzia Marsico, Elizabeth Cortez-Herrera, Fernanda Carvalho de Queiroz Mello, Afranio L. Kritski, Adalberto Rezende Santos</i>	
Original	142
Estudo do agente causal do complexo primário na cidade de Niterói (Brasil)	
<i>Marina Adriani Zoucas</i>	
Original	148
TNF-α e a conversão ao teste tuberculínico: papel dos polimorfismos de base única -238/-308	
<i>Martha Maria de Oliveira, Joseane da Fonseca Costa, Alexandre Silva de Almeida, Lúcia Helena Amim, Carla Conceição Santos Loredó, Marcelo F. Rabahi, Fernanda Carvalho de Queiroz Mello, José Roberto Lapa e Silva, Afrânio Lineu Kritski, Adalberto Rezende Santos</i>	
Original	155
Aspectos epidemiológicos da tuberculose em São José do Rio Preto- SP, a partir das notificações da doença em um Hospital – Escola (1993 - 1998)	
<i>Claudia Eli Gazetta, Angela M.M. Takayanagui, Moacir Lobo da Costa Júnior, Teresa Cristina Scatena Villa, Silvia Helena F. Vendramini</i>	
Revisão	160
Broncoscopia	
<i>Amir Szklo</i>	
Comunicação oficial	169
Recomendações da Assessoria de Pneumologia Sanitária do Estado do Rio de Janeiro para o controle de tuberculose em hospitais gerais	
<i>Rossana Coimbra Brito, Regina Zuim, Regina M. Guedes de Carvalho, Rodrigo Siqueira-Batista, Eduardo Pamplona Bethlem, Ana Alice Teixeira P. Bevilaqua, Afrânio L. Kritski, Lia Selig</i>	
Atualização	174
Testes diagnósticos 2: as propriedades do teste	
<i>Denise Duprat Neves, Ricardo Marques Dias, Antônio José Ledo Alves da Cunha</i>	
Revisão	178
Prevalência de asma e os fatores ambientais	
<i>Celso Taques Saldanha, Clovis Botelho²</i>	
Instruções editoriais	186

EXPEDIENTE**Editor científico**

Marcus B. Conde (RJ)

Secretária

Maria Luiza Varella (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

Editoração e arte

Andréa Vichi (RJ)
(021) 8115-3614

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 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 de 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:** sopterj@ig.com.br**Assinaturas**

Stevenson Gusmão

Tel: (21) 3340-4881 / 9345-9233

Tiragem: 1500 exemplares.**Distribuição:** sócios da SOPTERJ, SBAI, assinantes, bibliotecas das Faculdades e maiores hospitais do Brasil.**Capa:** Aspecto intra-operatório da anastomose brônquica por telescopagem.

Uma extraordinária oportunidade

Marcus Barreto Conde

*Editor Científico da revista Pulmão RJ
Professor Adjunto da Faculdade de Medicina da
Universidade Federal do Rio de Janeiro*

Com este número está terminada a jornada iniciada dois anos atrás de Editor Científico da revista Pulmão RJ. Ao aceitar o convite feito pelo Professor Alexandre Pinto Cardoso, à ocasião recém-eleito presidente da Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Rio de Janeiro (SOPTERJ), eu não tinha muita certeza do que era o trabalho de um editor científico. Por coincidência, estava por acontecer o "Fórum Nacional de Pós-Graduação e Editores Científicos na Área de Saúde" em São Paulo. Com o apoio da SOPTERJ pude comparecer a este encontro, onde tive o imenso prazer de conhecer a Professora Thais Helena A. Thomaz Queluz, editora científica do Jornal de Pneumologia (JP) e cujo trabalho e competência permitiram que o JP fosse indexado no SciELO pouco tempo depois. A partir do contato com a Prof. Thais, bem como com outros editores, pude compreender melhor o que seria a função de um editor científico e quais eram as três exigências mínimas para um periódico científico: (1) um Conselho Editorial selecionado a partir de critérios científicos e não políticos; (2) a implementação de uma política editorial mais rígida com revisão de manuscritos sendo feita de maneira "cega" por pares; (3) a publicação de pelo menos quatro artigos originais (ou seja, com contribuição científica original) por exemplar.

A composição do Conselho Editorial talvez seja o momento mais delicado na estruturação da revista. O Conselho Editorial deve ser atuante, com representatividade nacional e composto por profissionais de reconhecido valor científico.⁽¹⁾ Além disto, os componentes do Conselho devem encontrar nas suas já atribuídas agendas tempo para participar ativamente da captação, elaboração e avaliação de artigos científicos.

Hoje posso dizer com tranquilidade que tive a sorte de contar com a colaboração de profissionais com estas características. Por isto mesmo, após dois anos de trabalho em conjunto, não posso deixar de agradecer publicamente a todos os membros do Conselho, mas, em especial, aos professores Afrânio Lineu Kritski, Antonio Ruffino Netto, José Roberto Lapa e Silva, Marcos Eduardo Paschoal e Sergio Menna Barreto pelo relevante trabalho desenvolvido na revista Pulmão RJ e por representarem, na sua mais pura essência, um verdadeiro Conselho Editorial em Pneumologia e Tisiologia no nosso país.

Assim, com o apoio do Conselho Editorial e do Presidente da SOPTERJ foi possível implementar a segunda medida que faz com que uma publicação se aproxime mais da palavra científica: a revisão "cega" dos manuscritos por pares. Embora esta medida pareça óbvia, alguns autores ainda têm dificuldade em entender que a avaliação é inerente à atividade acadêmica e que a publicação em uma revista científica, é uma atividade acadêmica. Assim, a avaliação "cega ou mascarada" por pares e a política editorial mais rígida devem ser valorizadas e entendidas como um processo de busca de qualidade. Além disto deve se ter em conta que é responsabilidade do editor a publicação de resultados de pesquisas ou mesmo de revisões que podem influenciar o comportamento de médicos e, em última análise, a vida e a saúde de pessoas. Felizmente, foram pouquíssimas às vezes em que os autores não entenderam os comentários e as críticas dos nossos revisores como sugestões cuja finalidade era a de aumentar a qualidade do manuscrito apresentado. Desta forma, aquele que é considerado o maior desafio de

um editor científico, o de tolerar pressão, não foi tão desafiante assim nestes dois anos. ⁽¹⁾ É bem verdade que neste particular tive a fundamental ajuda da fiel "escudeira" Maria Luiza Varella que, na secretaria da revista, fazia o contato com autores e revisores, tornando fácil o que seria um desgastante trabalho do editor. Outro ponto a ser destacado é que vários dos trabalhos enviados para serem avaliados pelo nosso Conselho Editorial certamente teriam sido aceitos para publicação em revistas com classificação CAPES melhor do que a da Pulmão RJ. Este fato, além de demonstrar o carinho dos pesquisadores com a Pulmão RJ e o prestígio do nosso Conselho Editorial, permitiu que atendêssemos a terceira exigência qualificadora de uma publicação científica que é a publicação de pelo menos quatro artigos apresentando resultados originais de pesquisa. É importante ressaltar que na definição de artigos originais não estão incluídos artigos de revisão, relatos de casos, atualizações e exercícios clínicos, o que torna mais difícil a sua captação.

No entanto, além dos aspectos científicos, existe um ponto que embora crítico, nem sempre é levado em conta: o aspecto gerencial de uma revista científica. A revista somente é viável se tiver anunciantes fortes e constantes. Por sua vez, os anunciantes querem que a revista atinja um número grande pessoas (grande tiragem) e tenha qualidade científica, para que seja realmente lida e tenha o nome dos seus produtos associados à credibilidade. Compartilhando integralmente da linha editorial desenvolvida na Pulmão RJ, o professor Alexandre Pinto Cardoso, Presidente da

SOPTERJ, deu o apoio e a autonomia para que a revista alcançasse a qualidade científica e a credibilidade necessárias para uma grande tiragem. Ao mesmo tempo, o próprio presidente se encarregava de tornar a Pulmão RJ economicamente viável a partir um incessante e vitorioso trabalho junto a indústria. Além disto, foi também ele quem trouxe para o nosso time as competentes Andréa Vichi e Vânia Vieira, responsáveis pela editoração e revisão gramatical dos textos da Pulmão, respectivamente.

Desta forma, dois anos depois de ter assumido a editoria da Pulmão RJ tenho a oportunidade de desmentir Lock ⁽²⁾, que citado pela Prof. Queluz⁽¹⁾ dizia "Contente por ser editor? Saiba que você usará todo o seu escasso tempo livre, não pensará em outra coisa, irá perder amigos e não ganhará nenhum". Olhando para trás, somente tenho gratidão pela extraordinária oportunidade de aprendizado técnico e científico, pela chance de me aproximar mais ainda de antigos colaboradores e pela alegria da descoberta de novos amigos.

Concluo esta mensagem desejando sucesso ao novo Editor Científico, a nova Diretoria da SOPTERJ e um feliz 2004 para todos!

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Queluz THAT. Desafios de um editor de revista científica brasileira. Pulmão RJ 2003; 11 (2): 42-44.
2. Lock S. Survive as na Editor. IN: Reece D (ed): How to do it. London: BMJ Publishing 1995:108-12. ■

Usos da prova tuberculínica

Antonio Ruffino Netto^{1,4}, Gilvan R. Muzi de Souza², Anete Trajman^{3,4},
Marcus B Conde^{2,4}, Afranio L. Kristski^{2,4}, Eleny Guimarães Teixeira³

Introdução

A prova tuberculínica (PT) é um dos poucos testes diagnósticos para a tuberculose desenvolvidos no século 19 que ainda é utilizada na atualidade. Sem dúvida, é um método importante para o controle da TB. Contudo, nem sempre o seu uso e a sua interpretação têm sido adequadamente compreendidos na sua globalidade e na sua especificidade, o que resulta na sua sub-utilização e no descrédito da sua aplicabilidade. Uma dificuldade adicional é a confusão na interpretação dos seus resultados.

Em função das controvérsias geradas pelo seu uso, um grupo de especialistas da Rede Brasileira de Pesquisa em Tuberculose-REDE/TB, com experiência de campo e de pesquisa, e com representatividade tanto da academia quanto dos serviços, se reuniu com o objetivo de recomendar de forma consensual as indicações e a interpretação da PT no Brasil. Em resumo, há três situações diferentes nas quais a prova tuberculínica esta indicada: estudos de prevalência, estudos prospectivos de risco (ambos estudos epidemiológicos) e estudos clínicos.

1. Estudos de prevalência

Quando o objetivo é o de estimar a prevalência de pessoas previamente infectadas pelo *M. tuberculosis*, a prova tuberculínica é o principal instrumento de triagem. Nesta situação, ela deve ser aplicada em indivíduos assintomáticos, com risco de exposição prévia ao *Mycobacterium tuberculosis*. Neste caso, é desnecessária a repetição da PT para avaliar a presença do fenômeno *booster*. Tal fenômeno ou efeito foi detalhadamente descrito por Narain⁽¹⁾ em 1968¹. No estudo de prevalência, estamos interessados em saber qual é o número de pessoas já infectadas naquele instante, isto é, qual é a prevalência instantânea dos já infectados (e com a viragem tuberculínica já efetuada).

Hoje, sabemos que o significado do efeito *booster* deve ser interpretado de forma diversa do significado da prova positiva na 1ª aplicação. Portanto, no cálculo da prevalência populacional de infecção pelo *M. tuberculosis*, é adequado utilizar no numerador apenas as pessoas que apresentarem a prova tuberculínica positiva no primeiro teste realizado. Se incluirmos

¹ O fenômeno *booster* tem três possíveis causas: (a) é fruto de vacinação pelo BCG, e a sua frequência é tão maior quanto mais recente a última dose; (b) corresponde a infecções por outras micobactérias, principalmente as não patogênicas; (c) representa infecção muito remota pelo *M. tuberculosis*, não capaz de evocar resposta imune prontamente mas somente após a aplicação de uma segunda dose de tuberculina. Há ainda a possibilidade de que a prova positiva em sua segunda etapa represente a infecção recente pelo *M. tuberculosis*, ocorrida no curto intervalo entre as duas aplicações. Para evitar esta possibilidade, deve-se pesquisar o efeito *booster* em até duas semanas após a primeira etapa. Mais detalhes na revisão de Melo e colaboradores (2)

1. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo
2. Faculdade de Medicina - Universidade Federal do Rio de Janeiro
3. Faculdade de Medicina - Universidade Gama Filho
4. Rede Brasileira de Pesquisa em Tuberculose

Endereço para correspondência: Antônio Ruffino-Neto. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. Av. Bandeirantes, 3900 14049-900 Ribeirão Preto - SP - Brasil. E-mail: aruffino@fmrp.usp.br

também aqueles com efeito *booster* positivo, estaríamos acrescentando no numerador, aquelas pessoas que estão em processo de viragem decorrentes dos fatores já explicitados.

Nos estudos de prevalência, a resposta negativa à PT também é importante, pois mostra a vulnerabilidade à aquisição da infecção pelo indivíduo.

2. Estudos prospectivos de risco

É o caso em que populações são submetidas a estudos longitudinais de *coortes*, com o objetivo de conhecer o risco de infecção no período de realização do estudo. Populações supostamente expostas são freqüentemente submetidas a provas tuberculínicas sucessivas, como os profissionais de saúde e estudantes de Medicina.

Neste caso, a pesquisa do efeito *booster* é fundamental. Em todo estudo do tipo *coorte* populacional no qual se deseja avaliar o risco de infecção a que estão submetidos os participantes, é preciso se ter a certeza que um determinado indivíduo, num determinado instante não era reator (mesmo que a doses repetidas de tuberculina, independentemente de qual a causa da reação positiva) para que eventuais futuras provas positivas não venham a ser falsamente interpretadas como conversão.

Nos estudos de riscos de infecção é fundamental saber discernir se uma PT positiva é decorrente de uma infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* ou seria decorrente da vacinação prévia com o BCG. Há metodologias específicas para se efetuar essa distinção. (3, 4, 5)

3. Em estudos clínicos

Nestes casos, a prova tuberculínica é utilizada como meio auxiliar para o diagnóstico da tuberculose, nos indivíduos com sintomas compatíveis com alguma forma de tuberculose doença (pulmonar ou extra-pulmonar). Seu valor preditivo negativo é superior ao seu valor preditivo positivo, o que significa dizer que a PT é mais útil para afastar a suspeita da doença quando é negativa do que confirmá-la quando é positiva.

Em algumas circunstâncias, pode ser aconselhável a pesquisa do efeito *booster*. Pimenta (1963) (6) testou

a hipótese de Palmer, ou seja, a inespecificidade da PT quando aplicada em altas concentrações em pacientes portadores de lepra e doentes de afecções diversas (1).

Em síntese, para o uso clínico, a pesquisa de efeito *booster* (3) pode ou não ser executada, na dependência do caso clínico. (7)

Conclusão

A prova tuberculínica permanece um instrumento útil para o diagnóstico de infecção prévia pelo *M. tuberculosis*, desde que corretamente indicada, aplicada e interpretada. Quando negativa, permite por um lado reconhecer indivíduos expostos vulneráveis à infecção, e por outro lado tornar menos provável o diagnóstico da doença em indivíduos com suspeita de tuberculose doença.

A prevalência de infecção prévia pelo *M. tuberculosis* deve ser estimada como a porcentagem de provas positivas a uma única dose sobre o total de provas realizadas e lidas.

O efeito *booster* deve ser pesquisado apenas em indivíduos não reatores à primeira dose, principalmente quando PT sucessivas estão programadas para avaliar o risco de infecção posterior. Sua interpretação deve ser realizada com cautela, pois não representa necessariamente infecção prévia pelo *M. tuberculosis*. Sua principal finalidade é a de afastar falsas conversões em provas posteriores, que poderiam ser interpretadas como infecção recente e resultar em tratamento desnecessário com isoniazida.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Narain R. Interpretation of the repeat tuberculin test. *Tubercle* 1968; 49:92.
2. Melo DA, Cezar MC, Xavier GM, Salles CL. e cols. O fenômeno *booster* na avaliação da prova tuberculínica cutânea. *Pulmão RJ* 2003; 12(3):128-130.
3. Camacho LAB, Klein CH. Risco de infecção tuberculosa entre escolares com alta cobertura pelo BCG. *Bol Of Sanit Panam* 1990; 108(2):100-11.

II Aplicou a PT, tuberculina OT diluição 1/1000 em 1437 pessoas em Ribeirão Preto SP (620 pacientes portadores de lepra e 817 portadores de afecções diversas). Quando a PT era negativa para esta diluição, era repetida no mesmo paciente com diluição 1/100; caso fosse novamente negativa, era repetida na diluição 1/10. A conclusão do estudo foi rejeitar a referida hipótese, aceitando que, pelo menos na população estudada, o *Mycobacterium tuberculosis* teria sido o fator determinante essencial à reação tuberculínica, mesmo em altas concentrações

III Ruffino Netto,1972- apresenta também os resultados obtidos na repetição de 1.123 PT efetuadas em pacientes (supeitos de apresetarem tuberculose) nas atividades rotineiras do Serviço de Imunização e Testes Cutâneos do Hospital da Clínicas da FMRP-USP. Os resultados sugerem a repetição da PT em doses crescentes na sua utilização para efeito diagnóstico.

4. Oliveira HMV, Sant'Anna CC. Prova tuberculínica no diagnóstico da tuberculose em crianças: análise dos aspectos quantitativo e qualitativo. *Jornal de Pediatria* 2000; 76(2):115-8.
 5. Ten Dam HG, Hitze KL. Determining the prevalence of tuberculosis infection in populations with non-specific tuberculin sensitivity. *Bull WHO* 1980; 58(3): 475-83.
 6. Pimenta WP. Contribuição para o estudo da inespecificidade da reação de Mantoux em altas concentrações (hipótese de Palmer) em lepromatosos e em doentes de afecções diversas. Tese de Livre-docência apresentada na FMRP-USP. 1963.
 7. Ruffino-Netto A. Repetição da prova tuberculínica na mesma pessoa. *Revista Medicina do CARL e do HCFMRP-USP* 1972; 5(4):205-14. ■
-

Prova tuberculínica cutânea

Tuberculin skin test

Michelle Cailleaux Cezar ¹, Daniel Almeida Melo ¹, Gisele Martins Xavier ¹,
Cristiane Salles ¹, Marcus Barreto Conde ¹, Antonio Ruffino Netto ²

Descritores: prova tuberculínica cutânea.

Keywords: tuberculin skin test.

Histórico

A tuberculina

A avaliação da tuberculina como instrumento para diagnóstico da tuberculose (TB) teve início em Janeiro de 1890, apenas cinco meses após Robert Koch ter anunciado sua descoberta⁽¹⁾. Koch observou que após a injeção intracutânea de grandes quantidades de tuberculina, ocorriam reações gerais no organismo inoculado, tais como: febre, tremores, náuseas e vômitos. Por outro lado, ocorria também uma reação ao nível do foco de infecção tuberculosa. O próprio pesquisador se submeteu à inoculação da tuberculina, observando a evolução de um ponto endurecido e doloroso no ponto da injeção (reação local)⁽²⁾.

Apesar de descrever as duas reações provocadas pela tuberculina nos portadores de lesões tuberculosas (reação geral – confirmava a existência da tuberculose –, e reação local – sua localização), Koch não deu importância maior à reação que sobrevinha no local da injeção⁽²⁾.

No entanto, muito cedo foram observadas reações positivas em indivíduos normais, como acontecera com o próprio Koch, contrastando com o achado de reações negativas em portadores de TB com doença avançada⁽³⁾. Peiper, citado por Carneiro⁽³⁾, fez uma investigação

especial sobre reações tuberculínicas positivas em indivíduos sadios, acarretando por algum tempo certo descrédito para o tuberculino-diagnóstico. Mas entraram em cena os médicos veterinários que de pronto decifraram o pequeno enigma. Em 1932, o Professor Eber demonstrou que 85% de 134 bovinos que reagiram à tuberculina, apresentavam lesões à autopsia e 89% de 113 que não reagiram ao teste, não apresentavam lesões na autopsia⁽⁴⁾. Em relação a esses resultados, Snider chama atenção que, se considerarmos os achados da autópsia como marcadores para presença ou ausência da TB, os dados de Dr. Eber indicam uma sensibilidade de 85% e uma especificidade de 89% para o teste com a tuberculina⁽⁵⁾.

Outro médico veterinário, Leonard Pearson, que trabalhava no laboratório de Koch em 1890, testou um rebanho de 79 animais com a tuberculina OT (*Old Tuberculin*) e encontrou 30 reatores. Esses 30 animais foram sacrificados e a autópsia mostrou lesões tuberculosas em todos eles, embora muitas vezes essas lesões fossem mínimas e clinicamente pouco significativas⁽⁶⁾. Nocard, em 1891, utilizando tuberculina fabricada na França por Roux e baseado na experimentação em bovídeos, concluiu que a tuberculina constituía um meio capaz de detectar a presença da TB.

1. Unidade de Pesquisa em Tuberculose - Universidade Federal do Rio de Janeiro

2. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo

Endereço para correspondência: Antônio Ruffino-Neto. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. Av. Bandeirantes, 3900
14049-900 Ribeirão Preto- SP- Brazil. E-mail: aruffino@fmrp.usp.br

Artigo recebido para publicação no dia 24/10/2003 e aceito no dia 10/12/2003, após revisão.

O método original utilizado por Koch para preparar a tuberculina envolvia o cultivo do *Mycobacterium tuberculosis* (M.tb) em um meio de glicerol enriquecido com caldo de carne. Posteriormente, o material cultivado era concentrado e levado à ebulição. Após filtração com eliminação dos bacilos, o material era submetido a banho-maria até reduzir a 1/10 do seu volume original, resultando na linfa de Koch ou tuberculina bruta⁽⁷⁾. Essa tuberculina recebeu o nome de "Old Tuberculin" (OT) e foi utilizada extensivamente até 1930. Nessa ocasião, já era reconhecida a dificuldade em manter as mesmas características dessa complexa mistura de uma série para outra⁽⁵⁾.

O primeiro produto purificado testado em humanos foi o MA-100, preparado por Masucci e McAlpine (1930)⁽⁸⁾. Florence Seibert, do Instituto Henry Phillips, reconhecendo a necessidade de uma nova tuberculina, de fácil reprodutibilidade, iniciou sua pesquisa nessa área na mesma ocasião que Masucci e McAlpine. Em 1932, Florence Seibert e Munday isolaram um derivado protéico purificado (PPD, do inglês *purified protein derivative*) de baixo peso molecular precipitando filtrado de cultura de Mtb com ácido tricloroacético. Em baixas doses, esse produto se mostrou altamente específico para infecção tuberculosa em cobaias e humanos⁽⁹⁾. O desenvolvimento do PPD, uma tuberculina potente, purificada e estável, foi um importante marco na história da TB⁽⁵⁾. Era grande a expectativa que se tinha em utilizar um produto purificado, julgando que ele seria de melhor qualidade que um produto não purificado. Contudo, observou-se que esta tuberculina freqüentemente desencadeava o fenômeno de *Arthus*.

Em 1941, Seibert e Glenn produziram uma grande quantidade de PPD (lote #49608) a partir de uma única cepa de Mtb. Alíquotas desse lote foram enviadas para o Instituto Nacional de Saúde (NIH, do inglês *National Institute of Health*) para uso em larga escala nos Estados Unidos da América (EUA). Esse PPD padrão ficou conhecido como PPD-S (do inglês *PPD standard*)⁽¹⁰⁾.

A unidade internacional ou unidade de tuberculina (UT) é a atividade biológica representada por 0,000028mg de PPD-S, consistindo de 0,000020mg de PPD mais 0,000008 mg de sal. A potência padronizada para a PT é de 5UT⁽⁷⁾. Uma vez mais, contrariando todas as expectativas, esta tuberculina desencadeava o fenômeno de *Arthus* em maior intensidade que o PPD anterior.

Em 1943, Palmer estudou a resposta a altas doses de tuberculina em estudantes de enfermagem⁽¹¹⁾. O autor demonstrou que a dose de 0,0001mg (5 TU – do inglês *Tuberculin Unit*), provou ser altamente sensível em identificar estudantes com calcificações pulmonares

e/ou infiltrados e reações negativas à histoplasmina, mas não houve relação entre a presença de lesões pulmonares e reações à 250TU (0,005mg de tuberculina). O fator mais importante associado com as reações às altas doses foi a localização geográfica da moradia. Aqueles que moravam no sudeste dos EUA apresentaram reações às doses de 250TU de maneira mais freqüente do que aqueles que moravam no norte ou oeste do país. Amplo inquérito tuberculínico realizado em marinheiros dos EUA demonstrou uma grande variação nas reações à tuberculina, com diferenças marcantes correspondendo à área de residência do recruta⁽¹²⁾. Em todas as áreas geográficas representadas foram encontrados recrutas com extensas reações (>10mm), comumente vistas em pacientes com tuberculose. Em contraste, pequenas reações (<5mm) foram mais freqüentes nos recrutas naturais do Sudeste e menos freqüentes naqueles provenientes do Norte do país. Posteriormente demonstrou-se que essas reações menores foram causadas pela infecção por micobactérias não tuberculosas⁽¹³⁾.

A medida que os estudos em torno da PT foram sendo planejados e executados, ficou claro que deveriam ser desenvolvidos métodos precisos para administração da prova, assim como métodos objetivos para medir o diâmetro das reações⁽⁵⁾.

Em 1955, com o objetivo imediato de selecionar indivíduos para a aplicação da vacina BCG intradérmica, a Organização Mundial de Saúde (OMS) obteve com a contribuição da UNICEF o preparo de grandes partidas de tuberculina purificada, através do *Statens Serum Institut*, de Copenhague, de modo a poder empregar por longos períodos o mesmo material. Essa nova tuberculina deveria ser preparada seguindo a metodologia utilizada para preparação de outras tuberculinas fabricadas previamente pelo mesmo Instituto (RT19-21, RT22)⁽¹⁴⁾. A quantidade preparada deveria ser de pelo menos 500g, quantidade estimada para suprir a demanda mundial de tuberculina por 10 anos. A nova tuberculina recebeu o nome de PPD (do inglês, *purified protein derivative*) RT (do alemão, *renset tuberkulin*) 23, ou seja, PPD-RT23⁽¹⁴⁾.

Prevendo a importância dessa nova tuberculina, Guld e cols. (1958) realizaram um estudo com os objetivos de: (1) padronizar essa nova tuberculina, em substituição ao PPD-S; (2) comparar o RT23 com outras tuberculinas fabricadas previamente pelo *Statens Serum Institut* e (3) examinar diferentes diluições do RT23 preparadas com e sem *Tween* 80. Nas diluições empregadas nas PT, a atividade da PPD acusava variações consideráveis e imprevisíveis, devidas à adsorção rápida da tuberculina, em grande parte pela vidraria em que é

contida. A adição de Tween 80 (detergente não iônico) ao diluente poderia prevenir esse fenômeno. Além de se mostrar mais potente do que a anteriormente utilizada (RT22), essa tuberculina diluída em solução contendo agente estabilizante provocou menos reações locais quando comparada a solução sem esse agente.

Após experimentações em animais e humanos, foi recomendado o emprego de 1 UT de RT23 que corresponde a 0,02mg da substância pura; para o uso em rotina, 0,02mg de RT23 deveria ser diluído em 0,1ml do agente estabilizante Tween 80 cujos resultados correspondiam aos obtidos anteriormente com 5 UT (0,0001mg) da partida RT22 em diluente comum^(14,15). As diluições em diluente estabilizante foram capazes de manter sua atividade durante seis meses, desde que conservadas em temperatura não superior a 20°C, e, que não fossem expostas à luz solar direta nem desnecessariamente à luz solar indireta; nos refrigeradores comuns, em que devem ser conservadas, a temperatura não ultrapassa, em geral, a 10°C⁽¹⁴⁾. Convém referir que 1 UT da RT23 em diluente estabilizante corresponde, praticamente a 3 UT (0,06mcg) da PPD-S em diluente comum, produzida nos Estados Unidos e destinada a servir como padrão internacional.

No Brasil, a partir do XI Congresso Nacional de Tuberculose, realizado em Porto Alegre em novembro de 1961, quando foi apresentado o trabalho da Comissão Técnica da Campanha Nacional Contra a Tuberculose (CNCT) sobre a PT em Saúde Pública, o Serviço Nacional de Tuberculose (SNT) passou a "recomendar a prática dessa prova, padronizada pela OMS, com emprego do PPD em dose única, fraca, em todas as Unidades de luta contra tuberculose no Brasil, de modo a tornar comparáveis os dados procedentes de diversas áreas, obtidos em diferentes épocas, e mesmo a comparação com dados estrangeiros"⁽¹⁶⁾.

Foi então, de acordo com a padronização da OMS, adotada a dose única de 1 UT (0,02mg) de tuberculina RT23, produzida no *Statens Serum Institut*, de Copenhague, em 0,1ml de diluente estabilizante (contendo 0,005% de Tween 80), aplicada por via intradérmica, com critério da leitura quantitativa e com determinado critério de interpretação. As diluições do PPD RT23 distribuído no Brasil passaram a ser feitas no Laboratório de referência da CNCT (Laboratório Central de Tuberculose do Estado da Guanabara), de acordo com as instruções do *Statens Serum Institut*, submetidas a testes de esterilidade e, finalmente, confrontadas com igual diluição procedente desse Instituto, para verificação da

atividade, em provas tuberculínicas simultaneamente executadas no homem⁽¹⁶⁾.

Ainda em 1961, a Comissão Técnica da CNCT elaborou a segunda recomendação da PT em saúde pública, que tinha como principal objetivo a modificação da dose única de 1 UT (0,02mg) para 2 UT em 0,1ml de diluente estabilizante⁽¹⁶⁾. A utilização de 2UT no Brasil permitiria uniformizar o procedimento no continente. A dose de 2UT para fins de saúde pública já vinha sendo utilizada sem inconveniente na maioria dos países da Europa e da América Latina. Da mesma forma que a dose de 1 UT, a de 2UT de RT 23 é também considerada dose fraca, exigida para identificar reações específicas, isto é, alergia induzida pelo Mtb⁽¹⁶⁾. A principal vantagem levantada pela CNCT era que as reações a 2UT eram mais consistentes, mais duras, de bordos mais bem delimitados, tornando a leitura mais fácil e precisa, assim, tendendo a corrigir o erro para menos, resultante da não inclusão, na leitura da periferia menos consistente, mole, das reações a 1 UT.

Imunologia

A PT se fundamenta numa reação imune mediada por células denominada hipersensibilidade tardia (RHT). Esse tipo de resposta imune é o mecanismo de defesa primária contra bactérias intracelulares como a *Listeria monocytogenes* e o Mtb. O modelo animal clássico da RHT é a resposta do cobaio imunizado com antígeno pincelado na pele ou introduzido via intradérmica. Essas reações podem ser induzidas em humanos através do contato e sensibilização com antígenos presentes no meio ambiente ou através da injeção intradérmica de antígenos microbianos em indivíduos sensibilizados por uma infecção prévia, como é o caso da PT⁽¹⁷⁾. Após a infecção pelo Mtb, os linfócitos T (referente a linfócito derivado do Timo) proliferam e se tornam sensibilizados. A sensibilização dessas células usualmente alcança níveis adequados para produzir uma RHT detectável, 2-12 semanas após a infecção inicial pelo bacilo. Essa sensibilidade pode persistir por anos, apesar da reatividade decair com aumento da idade⁽¹⁸⁾.

Após quatro horas da injeção da tuberculina na pele, ocorre o acúmulo de neutrófilos ao redor dos capilares presentes no local da aplicação. Em seguida, neutrófilos migram para o local e, cerca de 12 horas após, pode-se observar no local um infiltrado de linfócitos T e monócitos provenientes do sangue periférico. As células endoteliais que revestem os capilares tornam-se volumosas, com aumento das

organelas biosintéticas, e vazamento de macromoléculas para o plasma. Ocorre a passagem de fibrinogênio para o tecido ao redor da lesão, o qual é transformado posteriormente em fibrina. O depósito de fibrina e, em menor extensão, o acúmulo de linfócitos T e monócitos no espaço extravascular ao redor do local da injeção provoca vermelhidão e endurecimento do tecido ("induração"). A induração cutânea (IC), o marco da RHT, é detectável cerca de 18 horas após a injeção do antígeno e atinge seu máximo entre 24-48 horas. Devido à esta demora na percepção da induração, a reação ao PPD passou a ser chamada de RHT. Essa resposta é chamada tardia porque a reação só se torna evidente após 24-48 horas⁽¹⁷⁾.

O eritema, uma reação inflamatória aguda marcada pela presença de vermelhidão no local da injeção, pode se desenvolver em resposta à um teste antigênico cutâneo. Essa reação é causada pela vasodilatação e congestão dos capilares. Convém assinalar que sozinha essa reação não constitui uma reação positiva⁽⁷⁾.

O PPD tem sido amplamente utilizado como reagente imunológico. Seu principal papel nessa área está em demonstrar a RHT ao antígeno micobacteriano em animais ou no homem, previamente infectados pelo Mtb⁽⁵⁾. Nessas condições, o PPD parece se comportar quase que exclusivamente como um potente estimulador de células T. No entanto, a pequena quantidade desse antígeno utilizada na PT parece não ser suficiente para estimular a imunidade. Fato é que a PT pode ser realizada repetidamente e, em caso positivo, continua sendo diagnosticada infecção recente pela Mtb ou vacinação prévia com BCG. Quando administrado por outras vias sem ser a intradérmica, e em altas doses, o PPD continua se comportando como estimulador exclusivo de células T. Lauchmann e cols. (1986) demonstraram que o PPD acoplado a um hapteno e injetado em animal de laboratório induz a uma fraca produção de anticorpos, mesmo naqueles vacinados previamente com BCG⁽¹⁹⁾. Já Klaussen e cols. observaram uma resposta imunogênica significativa ao administrar doses de PPD acima de 1mg em animais de laboratório. A imunogenicidade do PPD foi independente da vacinação prévia com BCG.

Na tentativa de superar o problema de baixa imunogenicidade do PPD, Bardarov (1990) descreveu um método para aumentar a resposta de anticorpos, porém com resultados aquém do esperado^(5, 20). Na realidade, a produção do PPD implica em uma complexa mistura de componentes protéicos e,

apesar do seu amplo uso, muito pouco se sabe a respeito dos componentes dessa tuberculina responsáveis pelo estímulo das células T.

Métodos de aplicação do teste tuberculínico

Epstein e Escherich foram os primeiros a chamar atenção para o valor da inflamação que aparecia no local da injeção da tuberculina⁽³⁾. Procurou-se distinguir a área de vermelhidão que aparecia na pele no ponto da introdução da agulha (chamada na ocasião de *Stichreaktion*), da área de infiltração subcutânea. A distância entre as duas reações dependia da profundidade de penetração da agulha no tecido subcutâneo. Essa distinção não era geralmente aceita, usando-se apenas o termo *Stichreaktion*, com o qual se designava a reação local resultante da introdução da tuberculina no tecido subcutâneo. Em 1908, Hamburger introduziu pequenas modificações na execução da *Stichreaktion*⁽³⁾. Hamburger realizava a injeção mas procurando ficar perto da pele, penetrando pois muito pouco no tecido subcutâneo. Foi um precursor, portanto, do método intradérmico.

Já um ano antes, Clemens Von Pirquet tivera a idéia de aplicar à pesquisa da sensibilidade tuberculínica, a técnica da escarificação ou cutirreação, que consistia em escarificar apropriadamente a pele e, a seguir, deixar cair algumas gotas de tuberculina no local da escarificação⁽²¹⁾.

Em 1908, Mantoux introduziu seu teste percutâneo mostrando que a intra-dermo reação, feita com uma solução de 1 para 5000 de tuberculina, era positiva em todos os casos que a cutirreação o era, e ainda em outros casos nos quais aquela técnica se mostrava negativa⁽²²⁾.

É importante assinalar a superioridade da intradermoreação de Mantoux sobre a cutirreação de Pirquet e sobre o método percutâneo de Moro. Enquanto que para obter um número razoável de respostas positivas com essas duas técnicas é necessário empregar a tuberculina pura, na técnica de Mantoux gradua-se a quantidade de tuberculina a injetar de acordo com as necessidades, possibilitando praticar reações quantitativas, vantagem que só depois se veio avaliar⁽³⁾.

Pode-se dizer que o tuberculino-diagnóstico foi utilizado inicialmente pelos veterinários, seguidos pelos pediatras. Mais tarde seu uso foi ampliado, resultando em uma melhor compreensão da patologia da tuberculose, em uma avaliação mais perfeita da situação epidemiológica em diferentes épocas, e uma orientação mais segura nos muitos casos que a clínica nos oferece⁽³⁾.

A técnica de Mantoux é a melhor disponível e a mais utilizada atualmente no mundo ⁽²¹⁾. Para a sua execução, a Divisão Nacional de Tuberculose assinala: "É desnecessária a limpeza da pele com álcool. Nos casos de marcada falta de asseio, lavar o braço com água e sabão. Firmar o antebraço esquerdo com uma das mãos. Distender a pele no sentido longitudinal do braço e, com a outra, segurar a seringa carregada. Introduzir superficialmente no terço médio da face anterior do antebraço, na direção do seu maior comprimento, a ponta da agulha, que deve ter o bisel voltado para cima. O recurso à face posterior do antebraço, habitualmente usado pela OMS, também pode ser admitido. Quando o bisel estiver todo introduzido, injetar lentamente 0,1 ml da tuberculina, observando atentamente a graduação" ⁽²³⁾.

Com a produção de novas tuberculinas e com o aparecimento de novas técnicas observou-se um incremento de trabalhos abordando diferentes aspectos da PT ^(24, 25). A PT passou a ser considerada um método valioso para o controle da tuberculose. Evidenciava-se cada vez mais a sua utilidade, tanto para descoberta de casos como para o diagnóstico diferencial ⁽²⁶⁾. Além dos Serviços especializados que a utilizavam em rotina, os serviços gerais, principalmente os pediátricos, começaram a demonstrar interesse em executar a prova nos pacientes sob sua responsabilidade ⁽²⁶⁾.

No entanto, apesar da grande responsabilidade atribuída aos resultados da PT, percebeu-se que erros eram cometidos nas diferentes etapas de sua execução e provavelmente incidindo com maior intensidade por ocasião da leitura ⁽²⁷⁾.

Leitura da prova tuberculínica

Em 1966, o XIII Congresso Nacional de Tuberculose no Brasil já chamava à atenção para necessidade de treinamento adequado do pessoal para a execução da prova tuberculínica, de modo a assegurar resultados fidedignos no levantamento do índice de infecção tuberculosa e a utilização de métodos padronizados de aplicação, leitura e interpretação ⁽²⁸⁾. Estas recomendações são conclusões literais dos trabalhos então apresentados por Ruffino-Netto e cols. e Teruel e cols. ⁽²⁴⁻²⁶⁾.

De maneira semelhante, o Congresso da *Arden House* sobre TB, entre outras recomendações, apresentou a de intensificar as pesquisas para um teste tuberculínico simples e exato que pudesse ser aplicado e lido por pessoas não médicas ⁽²⁹⁾. Naquela ocasião já se previa a ausência de disponibilidade de médicos, tornando-se necessário contar com a colaboração de enfermeiras de saúde pública e auxiliares de

enfermagem ^(24, 25). No entanto, a participação desses elementos implicaria em uma fase de treinamento com o objetivo de padronização do trabalho para reduzir as possibilidades de erro de leitura, uma vez que sempre ocorre, existindo trabalhos que o constataram ^(27, 30).

Em 1967, Ruffino-Netto e cols. publicaram um trabalho onde avaliam os erros cometidos nas leituras da PT quando vários leitores avaliavam a mesma induração. Foram analisados os resultados de 316 reações lidas por um médico previamente padronizado e por duas enfermeiras de saúde pública. No estudo, os autores sugerem como critério de padronização e condição necessária para participar na rotina de leitura da PT, uma concordância de no mínimo 80% nos resultados dos leitores em fase final de treinamento com um leitor treinado, aceitando como leitura concordante uma diferença de até 2mm nos diâmetros das indurações.

No ano seguinte, os mesmos autores publicaram um outro estudo, aonde descrevem um método de avaliação do treinamento de enfermeiras e de visitadoras sanitárias, na execução da PT, através da comparação de leituras, independentes, realizadas pelo grupo em treinamento e por um leitor previamente padronizado. O método foi aplicado na avaliação do treinamento de quatro enfermeiras (através da comparação de 110 resultados positivos ou duvidosos de um total de 315 provas tuberculínicas) e de 10 visitadoras sanitárias (através da comparação de 108 resultados positivos ou duvidosos das provas tuberculínicas), no período de uma semana. ^(24, 25)

Em 1968, a Comissão Técnica da Campanha Nacional Contra Tuberculose (CNCT) recomendou que a leitura da PT fosse feita de 48 a 72 horas após a aplicação. Essa recomendação foi mantida no I Consenso Brasileiro de Tuberculose, ocorrido em Brasília no ano de 1997 ⁽³¹⁾.

Dois anos após a segunda recomendação da CNCT sobre a PT em saúde pública, Ruffino-Netto estudou 793 reações (487 com tuberculina OT – dose 5 UI; 306 com tuberculina PPD-Rt23 dose 1TU), em que as leituras foram feitas por um único leitor, de maneira duplo-cega, 48 e 72 horas após a aplicação e concluiu que as leituras dos diâmetros da induração com 48 ou 72 horas são iguais, para as tuberculinas OT ou PPD-Rt23, nas doses assinaladas ⁽³²⁾.

Anos antes, a OMS efetuou a PT em 18.000 operários têxteis em *Mehalla el Kolra*, Egito, utilizando tuberculina PPD-Rt-19-20-21, sendo as leituras realizadas diariamente, em cinco dias consecutivos após a aplicação. Nesse estudo também foi adotado o mesmo leitor para as leituras sucessivas, sem referência à sua

leitura prévia. Não foi encontrada nenhuma diferença de significado prático entre os resultados das leituras realizadas do segundo ao quinto dia. Aproximadamente todas as reações de tamanho maior ou igual a 6 mm de induração, em qualquer dia (exceto no primeiro), permaneceram maiores ou iguais a 6 mm nos dias subseqüentes, e as que mediam 0-6 mm não excederam 6 mm nos dias posteriores. Assim, se as reações tivessem sido lidas no segundo, terceiro, quarto ou quinto dia, a mesma pessoa teria sido classificada, essencialmente, da mesma forma, como negativa, de acordo com a induração. Importante ressaltar que os autores assinalam que resultados diferentes seriam possivelmente obtidos em outros grupos, com diferentes tipos de sensibilidade tuberculínica, ou testadas com outros tipos de tuberculinas ⁽³³⁾.

Duboczy e Brown investigaram 308 pacientes com TB comprovada, em um hospital de Nova York. Efetivaram a PT utilizando diferentes concentrações de PPD e observaram a evolução da reação durante sete dias, determinando o momento e o tamanho da máxima intensidade da reação. Observaram que as reações atingiram sua máxima intensidade de 24 horas a 7 após a aplicação da injeção, com uma maior porcentagem às 48 horas ⁽³⁴⁾.

A Divisão Nacional de Tuberculose recomenda que "a leitura da PT seja feita dentro de 3 a 4 dias, idealmente 72 horas após a injeção, considerando exclusivamente a área de induração (infiltração). Para a sua execução, toma-se em uma das mãos (geralmente a direita) a régua milimetrada transparente e com a ponta do dedo indicador a outra mão apalpa cuidadosamente, com leve toque, o local da injeção. Se houver induração, delimita-se o contorno e mede-se, em milímetros, o maior diâmetro transverso da área de induração palpável. O resultado da leitura é anotado em milímetros. Se não houver induração sensível à palpação, registra-se zero" ⁽³⁵⁾. O mesmo documento ainda assinala que somente uma boa experiência de leitura quantitativa permite a leitura das reações com exatidão e uniformidade. O observador inexperiente tende, por exemplo, a cometer erro para mais ao ler as reações fortes, por incluir na área de induração o edema que muitas vezes circunda essas reações; ao contrário, pode errar para menos, deixando de incluir na área de induração a parte periférica, menos consistente, mais mole, mais freqüentemente encontrada nas reações fracas.

Embora a recomendação seja para que se efetue sempre a leitura apenas da induração, deve-se assinalar que, no Japão, durante muito tempo se efetuava a leitura através do eritema. Ruffino-Netto,

Lima Filho e Puntel de Almeida, 1973, a partir desta conduta adotada no Japão, efetuaram um estudo com resultados de 4.615 PT feitas com PPD-RT23, dosagem de 1 TU e estudaram a correlação entre diâmetro do eritema em mm (chamado de X) e o diâmetro da induração em mm (chamado de Y). Encontraram a seguinte relação: $Y = -1,10 + 0,73 X$ e também $X = 2,68 + 1,08 Y$.

Chamando-se de Z a variável definida por $Z = X - Y$, foi verificado que esta variável apresentava uma distribuição Normal, com média (m) = 2,99 e variância (s) = 5,84. Ou seja, o eritema é em média igual o tamanho da induração somado em mais 3 milímetros.

Interpretação da prova tuberculínica

A distinção entre reações tuberculínicas que representam infecção pelo Mtb e as que não representam não depende somente do tamanho da reação (induração). A definição de um resultado significativo deve ser baseado em duas importantes considerações: o poder que esse resultado tem para separar, de maneira clara, as reações decorrentes da infecção pelo Mtb, daquelas resultantes de outros fatores. Essa definição é influenciada pela dose, diluição e natureza da preparação da tuberculina utilizada e também pela prevalência relativa da sensibilidade tuberculínica resultante não só da infecção pelo Mtb, mas também de outros fatores presentes na população em estudo. O segundo ponto a ser considerado se refere às reações significativas e não significativas serem falsamente classificadas como representando ou não uma infecção tuberculosa devido a problemas na interpretação da PT ⁽⁵⁾.

As reações decorrentes da infecção pelo Mtb são mais comuns do que aquelas decorrentes de reações cruzadas em pessoas que são contatos de pacientes com TB e naquelas com anormalidades clínico-radiológicas sugestivas de TB. Assim, alguns autores consideram que uma reação de 5mm ou mais, entre indivíduos com contato recente com pacientes portadores de TB ou com lesões sugestivas de TB doença, é suficiente para separar reações significativas das não significativas nesse grupo, com um pequeno percentual de reações falso positivas e negativas ^(36,37). Como a prevalência de TB infecção é alta nesse grupo, o valor preditivo positivo da PT é alto, mesmo se o critério para reação significativa diminuir para 5 mm de induração.

Palmer & Edwads (1967) testaram mais de 5000 pacientes com TB e 96% desenvolveram reação à tuberculina; a reação média foi de 16-17mm e poucas

reações foram < 5mm³⁸. Weg (1988) encontrou resultados da PT ³ 10mm em 90% dos casos de infecção pelo MTb, comprovado pela cultura ⁽³⁹⁾. A realização da PT (utilizando a técnica de Mantoux e PPD-S 5UT ou equivalente) em pacientes com TB pelo mundo demonstrou uma curva de distribuição normal, com extremos de 6 mm a mais de 26 mm e pico de 14 a 15 mm ⁽⁵⁾.

No entanto, em populações aonde a prevalência de TB infecção é baixa, um outro "ponto de corte" será mais apropriado ⁽⁵⁾. Desta forma, em grupos populacionais assintomáticos e sem suspeita clínico-radiológica de TB, que ignorem contato recente com paciente portador de TB pulmonar, sobretudo em áreas aonde as reações cruzadas superam aquelas decorrentes da infecção pelo Mtb, considerar uma reação significativa ³ 5mm poderá resultar em um grande número de casos falso-positivos para a infecção pelo Mtb. Portanto, neste grupo de indivíduos, seria mais apropriado adotar um critério de induração maior (p.ex., ³ 10mm) para reação significativa ⁽⁵⁾.

Confirmando essa impressão, Marmorstein e Scheinhorn (1975) testaram 138 pacientes com TB e 74 pacientes com micobactérias atípicas e observaram que uma reação ³ 10mm ao PPD-S apresentava uma sensibilidade de 91% para o diagnóstico de TB ⁽⁴⁰⁾. As infecções por micobactérias atípicas geralmente resultam em reações cutâneas entre 5 e 10mm, menores do que as infecções por MTb⁵. Nos Estados Unidos, onde as infecções por micobactérias atípicas são comuns, somente 5% das crianças com reação fraca à PT têm infecção tuberculosa. Entretanto, quando se trata de contatos próximos de casos de TB pulmonar, essa mesma reação corresponde à infecção tuberculosa em 50% das crianças ^(41, 42).

Huebner e cols. (1993) assinalam que a utilidade da PT depende da prevalência da infecção pelo MTb e da prevalência relativa de reações cruzadas por micobactérias atípicas ⁽⁷⁾. A tabela 1 mostra a influência da prevalência da infecção no valor preditivo positivo da PT.

Em uma população que apresente uma distribuição unimodal das reações tuberculínicas (figura I), a PT pode assumir uma especificidade de aproximadamente 99%. No entanto, em uma população que apresente um padrão de distribuição diferente, a especificidade dessa prova pode ser menor ou igual a 95%, com o valor exato dependente do critério adotado para definir uma reação positiva. Com especificidade de 95%, o valor preditivo de uma PT positiva é baixo se a prevalência de infecção pelo Mtb for menor ou igual a 10%.

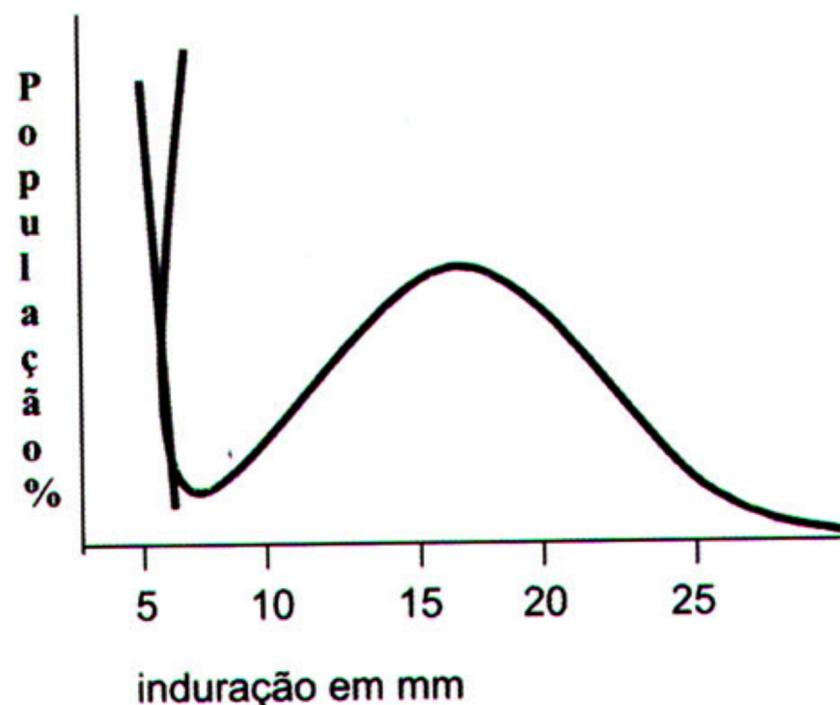
Tabela 1 – Impacto da prevalência da infecção pelo MTb no valor preditivo de uma PT positiva

	Prevalência	Valor preditivo
	0,95	0,99
90	0,99	0,99
50	0,95	0,99
25	0,86	0,97
10	0,67	0,91
5	0,50	0,83
1	0,16	0,49
0,1	0,03	0,10
0,01	0,002	0,09

* Para esses cálculos foi considerada uma sensibilidade de 100% para a PT; esp=especificidade.

FONTE: Huebner R E; Schein M F; Bass J B. The Tuberculin Skin Test. Clin Infet Dis 1993; 17: 971

Figura I - Distribuição das reações tuberculínicas em uma população com baixo percentual de reações cruzadas.



FONTE: Huebner R E; Schein M F; Bass J B. The Tuberculin Skin Test. Clin Infet Dis 1993; 17: 971

Edwards e Edwards (1960) já chamavam à atenção para análise dos padrões de distribuição das reações tuberculínicas. Através da distribuição dos diâmetros dessas reações obtidas em uma população e dispostas na forma de histograma de freqüências relativas, é possível obter diversas informações ⁽⁹⁾. Um primeiro enfoque permite estudar a qualidade técnica com a qual os testes foram interpretados ⁽⁴³⁾. No entanto, o mais importante é a possibilidade de se analisar o comportamento biológico da população face as infecções por micobactérias ⁽⁴⁴⁾.

Os padrões observados variam de região para região em decorrência da maior ou menor prevalência de reações fracas. Quando a prevalência destas é baixa,

o aspecto do histograma é bimodal e bipartido, tal como podemos observar na figura I, adaptada de Edwards & Edwards⁽⁹⁾, o componente da esquerda tem uma moda em torno de 0 a 2 mm caindo logo para a direita, e o componente da direita tem a forma de uma distribuição normal com uma moda ao redor de 18 a 20 mm; há um mínimo de superposição entre os dois componentes. Os histogramas que exibem esse aspecto são expressivos de populações "puras", isto é, infectadas apenas pelo Mtb⁽⁴⁵⁾. Quando a prevalência de reações fracas é alta, o intervalo entre as duas modas é preenchido por um terceiro componente, e o histograma deixa de ser bipartido, podendo ocorrer uma série de padrões intermediários entre esses dois extremos. A experiência acumulada durante muitos anos permite atribuir essas reações fracas à ocorrência de reações cruzadas devidas a infecções por micobactérias atípicas⁽⁴⁴⁾. Os histogramas que exibem esse aspecto são interpretados como expressão de populações "impuras", isto é, infectadas pelo Mtb e outras micobactérias⁽⁴⁵⁾.

De um modo geral, o padrão correspondente a populações "puras" tem sido encontrado nas regiões temperadas e subtropicais e o de populações "impuras" nas regiões tropicais onde o "poder discriminador" da PT seria menor⁽⁴³⁾.

Arantes e cols. (1976) ao estudarem a sensibilidade tuberculínica em 35.680 pessoas residentes no município de Ribeirão Preto, São Paulo, região Sudeste do Brasil, encontraram o aspecto dos histogramas representativos da sensibilidade tuberculínica sugerindo a existência de infecções por micobactérias atípicas nessa área, ao contrário do padrão esperado, que seria aquele correspondente a populações infectadas apenas pelo Mtb⁴⁴.

Conde e cols. (1999) ao estudarem o valor preditivo positivo da pesquisa de B.A.A.R para detecção do Mtb em espécimes respiratórios de pacientes atendidos em um hospital geral, referência para AIDS (do inglês *Acquired Immunodeficiency Syndrome*) localizado na cidade do Rio de Janeiro, Brasil, demonstraram um alto valor preditivo positivo desse exame para detecção do Mtb, porém uma baixa prevalência de micobactérias atípicas. No entanto, os estudos em torno da incidência e prevalência de micobactérias atípicas ainda são escassos não permitindo avaliar com precisão seu impacto na sensibilidade tuberculínica^(46, 47, 48).

Deve-se lembrar também que a vacinação com o Bacilo de Calmette Guèrin (BCG) também leva ao desenvolvimento da sensibilidade tuberculínica⁽²¹⁾. A interpretação dos resultados da PT em pessoas previamente vacinadas é um dilema freqüente para os

profissionais da área da saúde, envolvidos com o controle e tratamento da tuberculose⁽⁴⁹⁾. A sensibilidade tuberculínica decorrente da vacinação pelo BCG é muito variável, sendo influenciada por vários fatores como a cepa e dose infectante de BCG utilizada⁽⁵⁰⁾, a via de administração⁽⁵¹⁾, o fabricante da vacina⁽⁵²⁾, a idade em que ocorreu a vacinação e o intervalo entre a vacinação e a realização da PT^(53, 54, 55, 56).

A vacinação com BCG oral, administrada no Brasil desde 1927, foi sendo paulatinamente substituída pela via intradérmica a partir de 1973⁽⁵⁷⁾. O Laboratório do Instituto Viscondessa de Moraes da Fundação Atauilho de Paiva vem produzindo BCG desde 1927. Amostras da vacina são enviadas ao *Statens Serum Institut*, de Copenhague, credenciado pela OMS, onde são submetidas a testes relativos à esterilidade, número de partículas viáveis, índice de germinação, homogeneidade e opacidade. Estudos em 1969 demonstraram que a cepa brasileira era a mais ativa quando comparada com outras 8 cepas, entre as quais a de Paris e Londres 58, 59.

Lima e cols.⁽⁵⁹⁾, no Rio de Janeiro, compararam a alergia tuberculínica ao PPD RT-23 (2UT) induzida pela vacina BCG Moreau-Rio líquida oral, BCG Moreau-Rio líquida intradérmica (Fundação Atauilho de Paiva-FAP) e BCG liofilizada intradérmica (Glaxo) em 4.341 indivíduos de 1 a 18 anos inicialmente não reatores, internados na FUNABEM. Para a vacina Glaxo, o percentual de reatores fortes foi de 80% no grupo vacinado e de 5% no grupo controle; para a vacina FAP intradérmica, foi de 92% e 8% respectivamente; e para a vacina FAP oral, foi de 35% e 8% respectivamente. A alergia induzida pela vacina FAP intradérmica foi um pouco mais forte do que a vacina Glaxo, e muito mais forte do que a vacina FAP oral, provavelmente devido à maior concentração de unidades viáveis por ml da vacina FAP intradérmica. O tamanho médio da reação tuberculínica foi de 13 ± 6 para a vacina Glaxo, de 16 ± 5 para a vacina FAP intradérmica, de 7 ± 6 para a vacina oral e de 2 ± 4 para o placebo.

No Brasil tem-se estudado a alergia tuberculínica após a vacinação com BCG intradérmico, ou seja, na 10ª semana, e o percentual de reatores fortes tem variado de 60 a 80% entre os escolares⁽⁶⁰⁾. Lima e cols. (1972) encontraram no Rio de Janeiro uma percentagem de 73,9% de reatores fortes no grupo vacinado⁽⁵⁹⁾. Em João Pessoa, região Nordeste do Brasil, Braga e Santos (1973) encontraram 68,7%. No município de São Paulo, Brólio e cols. encontraram em 10% dos 40.980 escolares uma percentagem de 69,3% de reatores fortes e 16,4% de reatores fracos no grupo vacinado⁽⁶⁰⁾.

Tabela 2 - Reação tuberculínica considerada positiva de acordo com os grupos de risco

≥ 5mm	Reações tuberculínicas consideradas positivas	
	≥ 10mm	≥ 15mm
Contactantes de bacilíferos	Estrangeiros de países com alta prevalência (Ásia, África e América Latina)	Ausência de fatores de risco
Radiografia de tórax anormal Pacientes infectados com HIV e outros imunodeprimidos	Institucionalizados Algumas populações de baixa renda Usuários de drogas Portadores de doenças consideradas como risco para progressão da TB infecção para TB doença (diabetes <i>mellitus</i> , nefropatias, silicose, neoplasia, portadores de gastrectomia e <i>bypass</i> jejunoileal). Trabalhadores da área de saúde em locais de risco de TB Crianças contatos de adultos com alto risco de TB	

Fonte: American Thoracic Society (1990).

O quadro abaixo apresenta a recomendação do Ministério da Saúde do Brasil para a interpretação do

resultado da PT baseado no tamanho da induração observada.

Tabela 3 - Interpretação do resultado da PT

Induração	Classificação	Interpretação
< 5 mm	Não reator	Não infectados, anérgicos
5 a 9 mm	Reator fraco	Infectados por Mtb, micobactérias atípicas ou vacinados com BCG
≥ 10mm	Reator forte	Infectados, doentes ou não, vacinados com BCG

Fonte: Brasil. Ministério da Saúde (2002).

Ruffino-Neto e cols. (1976) realizaram um estudo longitudinal avaliando a alergia tuberculínica pós-vacinação com BCG intradérmico e após infecção natural em 2.240 escolares (de 14 escolas) de Ribeirão Preto. Os autores concluíram que: é grande a percentagem de não reatores à PT entre os vacinados dois anos após a vacinação; é grande o risco de infecção entre os escolares de Ribeirão Preto e não há correlação entre o tamanho da induração da PT e o tamanho da cicatriz pós-vacinal com BCG, dois anos após a vacinação. Os autores assinalam que o fator "pertencer a uma determinada escola" interferiu na distribuição dos reatores, além de ter sido encontrada uma grande variabilidade do risco de infecção entre as diferentes escolas. Prova-velmente essa diferença de percentagem de reatores à PT após vacinação com BCG estaria ligada a diferentes riscos de infecção natural pelo Mtb (e,

portanto, aos níveis sócio-econômicos) e não propriamente à vacinação⁽⁶⁰⁾.

A reação provocada pela vacinação com BCG diminuí após os primeiros 5 anos de vacinação e é incomum persistir por mais de 10 anos^(53, 51, 55). No entanto existem poucos dados disponíveis a respeito da reação tuberculínica entre adultos vacinados na infância, o que é um problema clínico freqüente⁽⁴⁹⁾.

Os resultados de um inquérito tuberculínico em uma comunidade de Quebec, Canadá, mostrou que a prevalência de PT com reações (IC) maiores ou iguais a 10 mm em adultos e adolescentes foi similar entre o grupo de vacinados com BCG na infância e os não vacinados. Apesar da prevalência de resultados iguais ou maiores de 10 mm ter sido maior no grupo vacinado após a infância do que naqueles nunca vacinados, o tamanho da reação não foi capaz de distinguir as

reações causadas pela vacinação com BCG daquelas causadas pela infecção pelo Mtb⁽⁴⁹⁾.

Já em um estudo realizado na Dinamarca, de 1949 a 1952, em 3000 escolares, a alergia tuberculínica induzida pelo BCG foi observada até dois anos após a vacinação, verificando que não houve perda na alergia produzida e permanecendo as reações em torno de 15 mm de induração⁽⁶¹⁾. Baily e cols. (1980) demonstraram que se uma pessoa vacinada com BCG intradérmico realizar uma PT após a exposição ao Mtb, e o resultado dessa prova for > 15mm em relação à PT realizada antes da exposição, então esse aumento estará provavelmente relacionado à uma infecção recente pelo Mtb⁽⁶²⁾.

Já foram descritos vários métodos capazes de distinguir a reação tuberculínica provocada pela vacinação com BCG daquela decorrente da infecção pelo Mtb^(66, 67). O consenso geral tem sido considerar que grandes reações em pessoas vacinadas pelo BCG indicam infecção pelo Mtb. O "ponto de corte" para considerar uma reação significativa nessas pessoas pode variar, dependendo da potência da vacina utilizada, o período em que ocorreu a vacinação e a prevalência da TB no local. No entanto, com grande frequência essas informações não estão disponíveis e por isso têm sido considerados como "pontos de corte" valores de induração de 10 ou 15 mm⁽⁵⁾.

Snider assinala ainda que existem diversas razões para não assumir que todas as reações consideradas significativas nos vacinados com BCG sejam devidas à vacinação: 1) a taxa de conversões após vacinação com BCG pode ser bem menor do que 100%; 2) a reação após a vacinação com frequência apresenta um pequeno diâmetro; 3) a sensibilidade tuberculínica diminui ao longo dos anos após a vacinação.

A Divisão para Eliminação da Tuberculose do CDC (*Division of Tuberculosis Elimination – Centers for Disease Control and Prevention, USA*) assinala que a PT está contraindicada em pessoas que tenham sido vacinadas com BCG e que os resultados da PT nessas pessoas devem ser considerados para confirmar ou excluir o diagnóstico de infecção pelo Mtb. Ressalta ainda que o diagnóstico de infecção tuberculosa e o uso de terapia preventiva devem ser considerados em qualquer pessoa vacinada, que apresente a PT com induração \geq 10mm especialmente se uma das seguintes situações estiver presente: a) a pessoa é contato de paciente com TB; b) tenha nascido ou resida em país aonde a prevalência da TB é alta; c) estar continuamente exposta a populações com alta prevalência da TB⁽⁶³⁾.

Em Nova Iorque todos os contatos de pacientes com TB pulmonar (exceto aqueles sem confirmação

bacteriológica e sem doença cavitária) e de pacientes com TB laríngea são submetidos à PT, sendo prevista a repetição dessa prova após um período de 12 semanas para aqueles contatos inicialmente negativos (IC < 5mm)⁽⁶⁴⁾.

A *American Thoracic Society* tem recomendado diferentes "pontos de corte" para os diferentes grupos, independente do estado vacinal com BCG – tabela 2. Esta é uma forma de alterar a sensibilidade e especificidade do teste tornando-o mais acurado em grupos de muito alto, alto e baixo risco.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Koch R.. Fortsetzung der Mitteilungen über ein Heilmittel gegen Tuberculose. *Dtsch Med Wochenschr* 1891; 17:101(translated in *Lancet* 1891; 1:168).
2. Koch R. 1890. Über bacteriologische forschung *Dtsch Med Wochenschr* 16:756 (translated in *Lancet* 1890:2;673).
3. Carneiro JF. Contribuições ao estudo da alergia tuberculínica. *Revista do Serv Nac Tuberculose* 1964; 8:31-41.
4. Marshall CJ. Progress in Controlling Bovine Tuberculosis. *J Am Rev Med Assoc* 1932; 80:625.
5. Snider DE. The tuberculin Test. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125 (3): 108-18.
6. Pearson L. Tuberculin as a Diagnostic Agent. *Med News* 1892; 60:358-9.
7. Huebner RE, Schein MF, Bass Jr JB. The Tuberculin Skin Test. *Clin Infect Dis* 1993; 17:968-75.
8. Masucci P, McAlpine KL. Biochemical of Human Tubercule Bacillus Protein MA – 100 *Proc Soc Exp Biol Med* 1930; 27:661-3.
9. Edwards PQ, Edwards LB. Story of the Tuberculin Test from an Epidemiological Viewpoint. *Am Rev Respir Dis* 1960; 81:1-47.
10. Seibert RB, Glenn JT. Tuberculin Purified Derivative: Preparation and Analyses of a Large Quantity for Standard. *Am Rev Tuberc* 1941; 44:9-25.
11. Palmer CE. Nontuberculous Pulmonary Calcification and Sensitivity to Histoplasmin. *Public Health Rep* 1945; 60:513-20.
12. Edwards LB, Acquaviva FA, Livesay VT, Cross FW, Palmer CE. An Atlas of Sensitivity to Tuberculin, PPD-B and Histoplasmin in the United States. *Am Rev Respir Dis* 1969; 99:1-132.
13. WHO Tuberculosis Research Office. Further Studies of Geographic Variation in Naturally Acquired Tuberculin Sensitivity. *Bull World Health Organ* 1955;12:63-83.
14. Magnusson M, Bentzon WM. Preparation of Purified

- Tuberculin RT 23. Bull World Health Org 1958;19:829-43.
15. Guld J, Bentzon MW, Bleiker MA, Griep WA, Magnusson M, Waaler H. Standardization of a New Batch of Purified Tuberculin (PPD) Intended for International Use. Bull World Health Org 1958; 19:845-951.
 16. Comissão Técnica da Campanha Nacional Contra Tuberculose (CNCT) Ministério da Saúde, Brasília, 1961.
 17. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Celular and Molecular Immunology. W.B. Saunders Company. Philadelphia, EUA1991; P.245.
 18. American Thoracic Society. The Tuberculin Test. Am Rev Respir Dis 198; 1124:356-63.
 19. Lauchmann PJ, Strangeways L, Vyakarnam A, Evan G.. Raising Antibodies by Coupling Peptides to PPD and Immunizing BCG – sensitized animals. Synthetic Peptides as Antigens. Wild Chichester, Ciba Foundation Symp 1986; 119:25-57.
 20. Badarov SS, Kriakov J, Karakashyan A, Sivakova TD, Marko K. Characterization of PPD Protein Antigen in Whole Cell lysado of *Mycobacterium bovis* BCG. FEMS Microbiologist Lett 1990; 7:89-94.
 21. Ruffino-Netto A. Prova tuberculínica. Rev Ass Med Brasil 1979; 25 (7):257-59.
 22. Moussu G, Mantoux C.. Sur l'intradermo-reaction à la tuberculine chez les animaux. C.R. Acad. Science 1908; 149:502.
 23. Comissão Técnica da Campanha Nacional Contra Tuberculose (CNCT): Ação antituberculose a nível periférico. Ministério da Saúde, Brasília, 1974.
 24. Ruffino-Netto A, Teruef JR, Duarte GG. Análise de erros nas literaturas de provas tuberculínicas I. Revista do Serv. Nac. Tuberculose Vol II1967; 43: 350-64.
 25. Ruffino-Netto A, Teruef JR, Duarte GG.. Análise de erros nas literaturas de provas tuberculínicas II. Revista do Serv. Nac. Tuberculose Vol II1967; 43:365-376.
 26. Teruel JR, Gardonyi Carvalheiro CD, Ruffino-Netto A, Favero M, Azevedo Marquins PA. Variação nas leituras de provas tuberculínicas. Revista do Serv NAC Tuberculose Vol II 1967; 44:481-486.
 27. London RG, Lawson Jr RA, Brown J. Variation in Tuberculin Test Reading. Am Rev Respir Dis 1963; 37 (6):852-61.
 28. XIII Congresso Nacional de Tuberculose (1ª Tema Oficial) (Bélem-Pará – 1966). Rev. Serv. Nac. Tuberculose 1966; 10 (40): 477-86.
 29. Horwitz O e Bunch-Christensen K. Correlation between tuberculin sensitivity after 2 months and 5 years among BCG vaccinated subjects. Bull World Health Org 1972; 47:49-58.
 30. Meyer SN, Hougen A, Edwards P. Experimental Error in Determination of Tuberculin Sensitivity. Publ Hlth Rep 1951; 6(18):561-69.
 31. I Consenso Brasileiro de Tuberculose -1997. J. Pneumol 1997; 23 (6): 336-38.
 32. Ruffino-Netto A. Dupla leitura das reações na prova tuberculínica. Rev Serv Nac Tuberculose 1970; 18 (69):33-37.
 33. WHO Tuberculosis Research Office. Tuberculin Reaction Size on Five Consecutive Days. Bull. World Health Org 1955; 12:189.
 34. Duboczy BO, Brown BT. Multiple readings and determination of maximal intensity of tuberculin reaction. Am Rev Resp Dis 1960; 82:60-7.
 35. Comissão Técnica da Campanha Nacional Contra Tuberculose (CNCT). Ministério da Saúde, Brasília, 1968.
 36. Hyde L. Clinical Significance of the Tuberculin Skin Test. Am Rev Respir Dis 1972; 105:453-4.
 37. American Thoracic Society. Previne Therapy of Tuberculosis Infection. Am Rev Respir Dis 1974; 110:371-4.
 38. Palmer CE, Edwards LB. The Tuberculin Test In Retrospect and Prospect. Arch Environ Health 1967; 15:792-808.
 39. Weg JG. Clinical Forms of the Mycobacterial Disease. Jn. Fisherman AP. Pulmonary Diseases and Disorders. 2nd Philadelphia, McGraw-Hill 1988; p. 1843-62.
 40. Marmostein BL, Scheinhorn DJ. The Role of Nontuberculous Mycobacterial Skin Test Antigens in the Diagnosis of Mycobacterial Infections. Chest 1975; 67 (3):320-24.
 41. Jacobs RF, Eisenach KD. Childhood Tuberculosis Adv Pediatr Infect Dis 1993; 8:23-51.
 42. American Academy of Pediatrics. Screening for Tuberculosis in Infants and Children Pediatrics 1994; 93 (1):131-4.
 43. Nyboe J. The Efficacy of the Tuberculin Test. Bull Wld. Hlth Org 1960; 81:1-47.
 44. Arantes RG, Ruffino-Netto A, Nassar J. Interpretação da sensibilidade tuberculínica em população do interior do Estado de São Paulo. Rev Saúde Públ S. Paulo 1976; 10:219-26.
 45. Palmer CE. Experimental and Epidemiologic Basis for the Interpretation of Tuberculin Sensitivity. J. Pediat 1959; 55:413-29.
 46. Barreto JA, Palaci M, Ferrazoli L, Martins MC, Suleiman L, Lorenzo R, Ferreira Jr OC, Riley LW, Johnson Jr WD, Galvão PA. Isolation of *Mycobacterium avium* complex from bone marrow aspirates of AIDS patients in Brazil. J Infect Dis 1993; 68:777-79.
 47. Raviglione MC, Spencer DE, Kochi A. Global

- Epidemiology of Tuberculosis Morbidity and Mortality of a Worldwide Epidemic. *JAMA* 1995; 273:220-26.
48. Shafer RW, Edlin BR. Tuberculosis in Patients infected with human immunodeficiency virus: perspective on the past decade. *Clin Infect Dis* 1996; 22:683-709.
 49. Menzies R, Vissandjee B. Effect of Bacille Calmette-Guerin vaccination on tuberculin reactivity. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:621-25.
 50. Ashley MJ, Siebenmann CD. Tuberculin Skin Sensitivity following BCG vaccination with vaccines of high and low viable counts. *Can Med Assoc J* 1967; 97: 1335-8.
 51. Landis S, Ashley MJ, Grzybowski S. Tuberculin Sensitivity following the intradermal and multiple puncture methods of BCG vaccination. *Can Med Assoc J* 1967; 97:222-5.
 52. Horwitz O e Bunch-Christensen K. Correlation between tuberculin sensitivity after 2 months and 5 years among BCG vaccinated subjects. *Bull World Health Org* 1972; 47:49-58.
 53. Litschitz, M. The value of the tuberculin skin test as a screening test for tuberculosis among BCG-vaccinated children. *Pediatrics* 1965; 36:624-7.
 54. Margus JH, Khassis Y. The Tuberculin sensitivity in BCG vaccinated infants and children in Israel. *Acta Tuberc Pneumonol Scand* 1965; 46:113-22.
 55. Joncas JH, Robitaille R, Gauthier T. Interpretation of the PPD Skin test in BCG-vaccinated children. *Can Med Assoc J* 1975; 113:127-8.
 56. Magnus K, Edwards LB. The effect of repeated tuberculin testing on post-vaccination allergy. *Lancet* 1955; 643-4.
 57. Lee VK, Revisão bibliográfica do teste tuberculínico nos dias de hoje. *Bol Pneum Sanit* 1998; 6(1):58-80.
 58. Lima LL, Geerhardt Filho G, Castro LB, Mesquita JF. Comparação da alergia tuberculínica induzida por três tipos de vacina Ver Div Nac Tuberc 1976; 20:177-215.
 59. Lima LL, Geerhardt Filho G, Castro LB. Ação programada de vacinação BCG intradérmica. Ver Serv Nac Tub 1972; 26:18.
 60. Ruffino-Neto A, Puntel de Almeida MC, Gomio DLS. Alergia tuberculínica pós-vacinação com BCG intradérmico e pós-infecção natural. Ver Div Nac Tub 1976; 20(77):19-27.
 61. Brólio R, Roseburg CP, Saloman G, Bellvomini M, Oshira JH, Nardy SM, Alves HA. Programa desenvolvido na pesquisa da sensibilidade tuberculínica e vacinação pelo BCG intradérmico, em escolares do 1º ano da rede municipal de ensino de São Paulo, durante o ano de 1971. *Rev Serv Nac Tub* 1974; 18:46.
 62. Divisão Nacional de Tuberculose. Vacinação pelo BCG. Bureau de Pesquisa da OMS. Rio de Janeiro (mimeografado) 1970.
 - 63 - Baily GVJ, Narain R, Mayunnath S, Vallishayee RS, Guld J. Trial of BCG vaccines in South India for Tuberculosis prevention; tuberculosis prevention trial. *Madras Indian J Med Res* 1980; 72(5):1-74.
 64. Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis. Division of Tuberculosis Elimination. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, USA. The Role of the BCG vaccine in the prevention and control of tuberculosis in the United States. A Joint Statement by the advisory Council for the Elimination of Tuberculosis and the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR* 1996; 45(RR-4):1-18.
 65. New York City Bureau of Tuberculosis Control. Clinical policies and protocols. 2ed. New York City Department of Health.
 66. Ruffino-Netto A, Lima Filho EC e Puntel de Almeida MC. Estudo da relação eritema- induração na prova tuberculínica-I. *Revista Medicina do CARL e da FMRP-USP* 1973; 6:11-122
 67. Camacho LAB e Klein CH. Risco de infecção tuberculosa entre escolares com alta cobertura pelo BCG. *Bol Of Sanit Panam* 1990; 108(2):100- 1.
 68. Oliveira HMV e Sant'Anna CC. Prova tuberculínica no diagnóstico da tuberculose em crianças: análise dos aspectos quantitativo e qualitativo. *Jornal de Pediatria* 2000;76(2):115-8. ■

O fenômeno *booster* na avaliação da prova tuberculínica cutânea

Booster phenomenon during evaluation of tuberculin skin test

Daniel Almeida Melo ¹, Michelle Cailleaux Cezar ¹,
Gisele Martins Xavier ¹, Cristiane Salles ¹

Descritores: prova tuberculínica cutânea, booster.

Keywords: tuberculin skin test, booster.

Introdução

A proposta internacionalmente aceita, que recomenda a prática de realizar a prova tuberculínica cutânea (PT) de maneira seriada para detecção de infecção recente pelo *Mycobacterium tuberculosis* em população de risco, permitiu observar que as reações à PT podem diminuir ("reversão") ou aumentar em consequência de vários fatores como (1) variabilidade nas técnicas de administração e leitura, (2) a resposta biológica, (3) a reativação de uma resposta de hipersensibilidade do tipo tardia a antígenos micobacterianos (efeito *booster*) ou (4) a infecção recente (conversão).⁽¹⁾

A diminuição da resposta de hipersensibilidade tardia à tuberculina pode ocorrer após um longo período de instalação da infecção tuberculosa.² Assim, pessoas infectadas no passado podem apresentar resultados falso-negativos quando submetidas à PT, sendo erroneamente categorizadas como não reatoras.³ Acrescenta-se o fato de que essa resposta imune, a princípio diminuída, pode ser reativada por PT subseqüentes, fenômeno conhecido como *booster*. Nos casos em que fenômeno

booster apresenta grande magnitude, ele pode falsamente identificar uma pessoa como recém infectada.⁵ Por isso, a prática de realizar a PT em 2 etapas (segunda PT repetida 7 dias após a primeira prova) é indicada em locais aonde este teste é aplicado periodicamente, diminuindo-se assim o risco de que o fenômeno *booster* seja incorretamente interpretado como uma infecção recente pelo *Mtb*.⁵ No Brasil, apesar de haver recomendação para que a PT seja repetida nos contatos até 15 anos de idade não reatores, não existe proposta para que seja pesquisado o fenômeno *booster*, mesmo em se tratando de um país com elevada prevalência de TB.

Os principais estudos realizados avaliando a pesquisa do fenômeno *booster* em inquéritos epidemiológicos têm avaliado principalmente profissionais de saúde ou residentes em asilos.⁵⁻¹⁰ No entanto, o risco de desenvolvimento da TB em indivíduos com uma reação inicial não significativa mas com fenômeno *booster* positivo é pouco conhecido nos contatos de TB, assim como o impacto da avaliação deste fenômeno no percentual de viragem tuberculínica.⁶

1. Unidade de Pesquisa em Tuberculose - Universidade Federal do Rio de Janeiro

Endereço para correspondência: Cristiane Salles. Unidade de Pesquisa em Tuberculose. Hospital Universitário Clementino Fraga Filho. Av. Brigadeiro Trompowski, s/ nº, 4º andar - Ilha do Fundão. Rio de Janeiro, RJ. Brasil. CEP: 21941-590 Fone: (55 21) 2562.2432
Recebido em 10/10/2003 e aceito para publicação, após revisão, em 5/12/2003.

Histórico

O fenômeno *booster* foi originalmente descrito quando pesquisadores começaram a realizar a PT de maneira seriada após a vacinação com BCG em humanos e em cobaias.¹¹⁻¹³ No ano de 1955, Magnus e Edwards publicaram um estudo em que sugeriam que a sensibilidade tuberculínica provocada pela vacinação com BCG permanecia constante por pelo menos 5 anos após a vacinação. No entanto, nessa ocasião, vários pesquisadores preconizavam que a alergia pós-vacinal não persistia, ao contrário, diminuía, chegando a desaparecer com o tempo. Magnus e Edwards realizavam a PT de maneira seriada após a vacinação com BCG e acreditavam ser essa uma explicação plausível para conclusões tão discrepantes. Resolveram então realizar um estudo voltado especificamente para investigar o possível efeito da PT seriada na intensidade e persistência da sensibilidade tuberculínica pós-vacinal. Foram estudados 2 grupos de crianças em idade escolar: um grupo submetido à PT anualmente após a vacinação com BCG e outro com crianças testadas 3 ou 4 anos após a vacinação. O primeiro grupo apresentou reações bem maiores em diâmetros do que o grupo vacinado somente 3 ou 4 anos após a vacinação, sugerindo que a PT aplicada de maneira seriada poderia influenciar a intensidade e persistência da sensibilidade tuberculínica após vacinação com BCG. No entanto, os autores assinalam que o estudo não foi resultado de um experimento clínico sistemático e não abrangeu um número suficiente de crianças.¹¹ Mesmo contendo limitações esse estudo estimulou a realização de outros estudos em torno do assunto.

Na década de 60, foi realizado nos EUA um ensaio clínico de âmbito nacional com o objetivo de estudar a eficácia da isoniazida (H) no tratamento preventivo para TB. Nesse estudo, era realizada PT antes do início do tratamento e 12 meses após. Foi observada uma taxa de "conversão" (viragem tuberculínica) muito alta e, uma das explicações encontradas na ocasião foi a possível ocorrência do fenômeno de *booster* influenciando os resultados.¹⁴ Com objetivo de testar essa hipótese, Ferebee e Mount realizaram um estudo em que retestaram os participantes nos seguintes intervalos: 1, 3 e 6 meses após a primeira PT. Encontraram que, quanto menor o intervalo entre a primeira PT e a subsequente, maior o percentual das aparentes "conversões".¹⁴ Essa hipótese foi posteriormente testada em prisioneiros de uma penitenciária em Illinois, E.U.A. Metade dos prisioneiros foi inicialmente testados com tuberculina e a outra metade somente com diluente. Em seguida, os participantes foram randomicamente selecionados para

um segundo teste, todos com tuberculina, em diferentes períodos (de 1 a 5 semanas após a aplicação da primeira prova). Na segunda prova, o percentual de reatores foi significativamente maior no subgrupo testado inicialmente com tuberculina.¹⁴

Logo após o estudo de Ferebee e Mount, Knight e cols. (1963)¹⁵ apresentaram um trabalho no Congresso da *American Thoracic Society*, que tinha como objetivos: a) confirmar os achados de Ferebee & Mount, citados acima; b) investigar a possibilidade de que, em alguns indivíduos, particularmente naqueles inicialmente não reatores ao PPD-S, a reativação da hipersensibilidade tardia (*booster*) estivesse relacionada com a infecção prévia por micobactérias atípicas. Quatrocentos e nove pacientes de um hospital psiquiátrico foram inicialmente submetidos à PT com PPD-S (5UT) e PPD-B (5UT). A seleção dos locais de aplicação da tuberculina foi feita de maneira randômica. Os pacientes que apresentaram reações menores do que 13mm foram arbitrariamente selecionados para repetir a PT com PPD-S. Os autores observaram que, a sensibilidade prévia com PPD-S ou PPD-B influenciou na ocorrência do fenômeno *booster*. Oitenta e dois por cento dos pacientes testados com as 2 tuberculinas, independente do diâmetro da reação inicial, demonstraram um aumento da reação na segunda PT com PPD-S, sendo que somente 30% desses pacientes, que inicialmente não reagiram à nenhuma das 2 tuberculinas, apresentaram fenômeno *booster* "positivo".

Em 1979, Thompson e cols. realizaram um estudo com o objetivo de determinar a frequência, a magnitude e as causas do fenômeno *booster* em um total de 1.478 profissionais de 10 hospitais dos E.U.A. que eram submetidos à PT de maneira seriada. Além disso, 70% desses profissionais também foram testados inicialmente com PPD-G (para avaliar sensibilidade ao *Mycobacterium scrofulaceum*). Os autores observaram que esse fenômeno ocorreu com maior frequência uma semana após a aplicação da primeira PT e raramente após esses períodos. Assinalam que tal fenômeno foi aparentemente causado pela infecção tuberculosa remota ou pela sensibilização recente ou antiga por uma ou mais micobactérias atípicas. Em áreas endêmicas para essas micobactérias acreditam ter sido a causa mais provável do fenômeno. Com base nos resultados os autores concluíram ser importante a recomendação de uma segunda PT aplicada uma semana após a primeira, em locais aonde essa prova fosse realizada de maneira seriada. Tal medida permitiria separar as reações decorrentes do fenômeno *booster* daquelas causadas por uma infecção recente.⁷ Nessa mesma ocasião Bass e Serio (1981) realizaram estudo semelhante em

profissionais de Saúde e demonstraram a ocorrência de *Booster* em 8,3%, sendo que, a eliminação desses profissionais da restestagem no ano seguinte resultou em um decréscimo na taxa de conversão de 8,7% em 1978 para 2,9% em 1979 ($p < 0,01$).

Nessa época, a prática de realizar duas PT na etapa inicial de um inquérito tuberculínico, em locais aonde essa prova fosse realizada de maneira seriada, passou a ser recomendada por diversos pesquisadores e também pela *American Thoracic Society*.^{6-9,16} No entanto, não existem recomendações na literatura a respeito da pesquisa do fenômeno *booster* entre os contatos de casos de TB pulmonar.

Critérios atuais

Apesar de terem surgido várias definições para o fenômeno *booster*, a mais aceita tem sido a seguinte: "Considera-se a existência de um fenômeno *booster* caso haja um aumento na IC de no mínimo 6 mm em relação à primeira prova e se a induração for maior ou igual a 10 mm".^{1,5} Essa diferença em diâmetros deriva de estudos que demonstraram que a variabilidade biológica na resposta ao teste e as diferenças decorrentes das técnicas de aplicação e leitura, resultam em um desvio padrão de até 3 mm na resposta final a PT.^{17-20,2} Isso significa que quando esse teste é realizado repetidamente, podemos encontrar uma variação de até 6 mm (representando 2 desvios padrões) em 95% dos indivíduos.¹ Tem sido descrita uma frequência maior do fenômeno *booster* em adultos mais velhos, provavelmente por estimulação da resposta imunológica em declínio^{7,21}, e em crianças e adultos jovens, pela reação cruzada com micobactérias atípicas ou vacinação prévia com BCG.¹⁰

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- American Thoracic Society. Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 725-35.
- Menzies, D. Interpretation of Repeated Tuberculin Tests. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 21-51.
- American Thoracic Society. The Tuberculin Test. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124:356-63.
- Gordin FM, Perez-Stable EJ, Flaherty D, Reid ME, Shecter G, Joe L, et al. Evaluation of a Third Sequential Tuberculin Skin Test in a Chronic Care Population. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137:153-7.
- Perez-Stable EJ, Hopewell PC, Flaherty D, Schechter G, Slutkin G. Conversion and Reversion of Tuberculin Reactions in Nursing Home Residents (abstract). *Am Rev Respir Dis* 1986; 133:(A)81.
- Menzies R, Vissandjee B, Rocher I, St Germain Y. The booster effect in two-step tuberculin testing among young adults in Montreal. *Ann Intern Med* 1994; 120:190-98.
- Comstock RG e Woolpert S. Tuberculin conversion: true or false? *Ann Rev Respir Dis* 1978; 118:215-7.
- Thompson NJ, Glasroth LJ, Snider DE, Farer L. The booster phenomenon in serial tuberculin testing. *Am Rev Respir Dis*. 1979; 119:587-97.
- Bass JB, Serio RA. The use of the repeat skin tests to eliminate the booster phenomenon in serial tuberculin testing. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123:394-6.
- Snider DE. The tuberculin Test. *Am Rev Respir Dis*. 1982; 125 (3): 108-118.
- Sepulveda RL, Ferrer X, Latrach C, Sorensen RV. The influence of Calmette-Guérin bacillus immunization on the booster effect of tuberculin testing in healthy young adults. *Am Rev Respir Dis* 1989. 142:24-8.
- Magnus K, Edwards LB. The effect of repeated tuberculin testing on post-vaccination allergy. *Lancet* 1955; 2:613-4.
- Narain R, Nair SS, Rao GR, Chandrasekhar P, Lal P. Enhancing of Tuberculin allergy by previous tuberculin testing. *Bull Wld Hlth Org* 1966; 34:623-35.
- Tolderlund K, Bunch-Christensen K, Waaler H. Development and duration of BCG induced allergy in the guinea-pig. *Bull Wld Hlth Org* 1960; 22:177-84.
- Ferebee SH, Mount WF. Evidence of booster effect in serial tuberculin testing. *Am Rev Respir Dis* 1963; 88:118-9.
- Knight RA, Kabakjian ME, Harris NH. An investigation of the influence of PPD-B hypersensitivity on the booster effect associated with multiple tuberculin tests with PPD-S. *Am Rev Respir Dis* 1963; 88:119.
- Committee on Diagnostic Skin Testing of the American Thoracic Society. The TB skin test. *Am Rev Respir Dis* 1979; 104:769-75.
- Narain, R. Interpretation of the Repeat Tuberculin Test. *Tubercule* 1968; 49:92.
- Atuk NO, Hunt EH. Serial Tuberculin Testing and Isoniazid Therapy in General Hospital Employees. *JAMA* 1971;218 (12): 1795.
- Bryan CS, McVicker S. 1977. Tuberculosis in the Community Hospital: Lessons from a Single Year. *J Sc Med Assoc* 1977; 73: 267.
- Gregg DB, Gibson MS. Employee Tuberculosis Control in a Predominantly Tuberculosis Hospital. *J Sc Med Assoc* 1975; 71:160.
- Slutkin G, Perez-Stable EJ, Hopwell PC. Time Course and boosting of tuberculin reactions of tuberculin reaction in nursing home residents. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134:1048-51. ■

Padronização de um teste "in house" para o diagnóstico molecular de tb pulmonar paucibacilar: resultados preliminares

Standardization of an "in house" PCR-based test for the molecular diagnosis of paucibacillary tuberculosis: preliminary results

Joseane da Fonseca-Costa¹, Carla Conceição S. Loredó¹, Thais Façanha Lotfi¹, Anna Grazia Marsico¹, Elizabeth Cortez-Herrera³, Fernanda Carvalho de Queiroz Mello,¹ Afranio L. Kritski¹, Adalberto Rezende Santos²

RESUMO

Introdução: a amplificação de ácido nucléico (AAN) através da técnica de reação em cadeia da polimerase (*polymerase chain reaction*, PCR) pode ser útil para o diagnóstico da tuberculose. O objetivo deste trabalho foi padronizar um método molecular para o diagnóstico da TB pulmonar paucibacilar (TBP). **Material e métodos:** iniciadores específicos foram usados para amplificação da IS6110 diretamente de amostras clínicas (escarro espontâneo, escarro induzido e/ou lavado broncoalveolar) dos pacientes suspeitos de TBP. **Resultados:** os problemas encontrados durante a padronização foram observados em diferentes passos: i) extração do ADN: a) o uso da resina de sílica foi fundamental para aumentar a sensibilidade do protocolo da PCR. Entretanto, foi observado que, quando a amostra processada era submetida diretamente à amplificação, o uso da resina poderia ser omitido. ii) Condições de amplificação: a) a quantidade de amostra processada utilizada para a amplificação também é um importante fator para o sucesso da PCR e quando uma grande quantidade de amostra processada foi usada ou o tempo armazenagem da amostra foi superior a 30 dias, observou-se uma inibição parcial da amplificação; b) a adição do controle interno (CI) também foi avaliado em nosso sistema. Embora o uso do CI seja importante para monitoramento da inibição, a sua concentração é crítica para a sensibilidade da PCR devido à competição com o ADN alvo. **Conclusões:** estes resultados preliminares demonstram as dificuldades para o desenvolvimento de um teste eficiente de PCR "in house" para o diagnóstico da TBP.

ABSTRACT

Introduction: the nucleic acid amplification (NAA) using *polymerase chain reaction* (PCR) can be useful for tuberculosis (TB). The aim of this paper was to standardize a method for diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis (PTB). **Material and methods:** Specific primers were used for amplification of the IS6110 directly from sputum spontaneous, induced sputum and/or bronchoalveolar lavage of suspected PTB cases. The PCR results were correlated with bacilloscopy and culture. **Results:** the main problems during standardization were observed in different steps: i) handling samples: a) use of silica resin was fundamental for the higher sensitivity of PCR protocol. In Addition, it was noted that, when DNA was prompted amplified after extraction, this step could be omitted. ii) PCR-setup: a) the amount of DNA used for amplification represents other import factor in the success of PCR and as high is the amount of DNA higher could be the inhibition of the reaction; b) addition of an IC was another factor evaluated in our test. Although it's important to monitoring inhibition, concentration of this DNA is critic for PCR sensitivity, because of the competition with the target DNA. **Conclusions:** these preliminary results show the main problems to developing an effective "in house" PCR test for PTB diagnosis.

Descritores: tuberculose, PCR, diagnóstico.

Keywords: tuberculosis, PCR, diagnosis.

Introdução

A tuberculose (TB) ainda é considerada um problema de saúde pública em todo o mundo. A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que entre 2000 e 2020, 1 bilhão de pessoas estarão infectadas pelo *M. tuberculosis*, cerca de 200 milhões desenvolverão a doença ativa e 35 milhões irão a óbito no mundo se não forem identificados novos métodos diagnósticos, novas vacinas, novos medicamentos e desenvolvidas atividades mais apropriadas para um controle eficaz do paciente com TB ativa e seus contatos⁽¹⁾.

No Brasil, em 2001, a Fundação Nacional de Saúde (FUNASA) do Ministério da Saúde (MS) relatou 71.060 casos confirmados, sendo 33.250 (46,8%) destes oriundos da Região Sudeste. No Hospital Clementino Fraga Filho (HUCFF) da Universidade Federal do Rio de Janeiro, anualmente, são diagnosticados cerca de 250 pacientes com TB ativa, 180 com forma pulmonar (60 com baciloscopia positiva), dos quais 25% destes co-infectados pelo HIV⁽²⁾.

Desde a descoberta do *Mycobacterium tuberculosis*, o agente causador da TB, a busca de métodos diagnósticos eficientes e rápidos que possam ser empregados na descoberta da doença com intuito de quebrar a cadeia de transmissão tem sido uma constante. A detecção do agente etiológico através das técnicas bacteriológicas (baciloscopia e cultura para micobactérias) ainda constitui a forma mais segura de diagnosticar a TB. A baciloscopia é uma técnica bastante rápida e simples, pois exige apenas a microscopia direta do material fixado e corado em lâmina. Contudo, a impossibilidade de se distinguir entre as diferentes espécies de micobactérias e outros agentes como *Nocardia* sp, além da necessidade de uma carga entre 5.000 a 10.000 bactérias por mililitro de espécime para que seja considerada positiva, fazem da baciloscopia uma técnica de baixa eficiência, além de restringir a sua utilidade para amostras multibacilares⁽³⁾.

A cultura tem a capacidade de confirmar o diagnóstico em 80 a 85% dos casos de TB pulmonar, no entanto pode levar de 20 a 60 dias para um resultado final. Estas técnicas, embora muito úteis, apresentam

limitações, tais como baixa sensibilidade ou especificidade ou lentidão para se obter o diagnóstico final⁽⁴⁾. Em alguns casos de TB, como nas formas paucibacilares e nos pacientes infectados pelo HIV, a sensibilidade e a especificidade são fatores imprescindíveis para um diagnóstico correto e precoce favorecendo um tratamento efetivo e capaz de diminuir a morbi/mortalidade⁽⁵⁾.

Visto a necessidade de novos métodos diagnósticos para TB, o diagnóstico molecular vem se mostrando muito promissor, pois é um teste rápido (comparado com a cultura) e sensível⁽⁶⁾. A amplificação de ácidos nucléicos (AAN) através da técnica da reação de polimerização em cadeia (*polymerase chain reaction*, PCR) é um método molecular simples, que se baseia na amplificação de uma seqüência específica de um ácido desoxirribonucléico (ADN) alvo. Esta técnica reproduz a replicação do ADN *in vitro*, de um pequeno fragmento. Esse fragmento é amplificado em múltiplas cópias capazes de serem detectadas, por exemplo, em eletroforese em gel de agarose⁽⁷⁾.

Os sistemas chamados "in house" são aqueles desenvolvidos nos laboratórios de pesquisa onde cada grupo utiliza técnicas de extração, amplificação e detecção diferentes. Os sistemas "in house" vêm se mostrando muito promissores, pois o seu custo é relativamente baixo se comparados com os kits comerciais. Algumas seqüências do genoma das cepas do Complexo *M. tuberculosis* têm sido testadas nos sistemas "in house"⁽⁸⁻¹²⁾, dentre as quais, um sistema desenvolvido por Eisenach e cols.⁽⁸⁾, utiliza iniciadores específicos para uma pequena região dentro da seqüência de inserção denominada IS6110⁽¹³⁾, que é específica para o Complexo *M. tuberculosis*⁽⁸⁾. Tendo em vista que, este sistema utiliza ADN alvo que se apresenta em múltiplas cópias no genoma^(14, 15), muito provavelmente este é um sistema mais sensível e, portanto, com grande potencial para diagnóstico de TB através da AAN.

Este estudo tem como objetivo a padronização de um teste molecular "in house" em amostras respiratórias de pacientes com TB paucibacilar utilizando como alvo a seqüência de inserção IS6110.

-
1. Unidade de Pesquisa em Tuberculose (UPT), Instituto de Doenças do Tórax (IDT) da Universidade Federal do Rio de Janeiro
 2. Laboratório de Hanseníase – FioCruz – Rio de Janeiro.
 3. Centro de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CDCT) – FEPPS – Rio Grande do Sul.

Endereço para correspondência: Joseane da Fonseca Costa. Unidade de Pesquisa em Tuberculose – HUCFF – UFRJ. Av. Brigadeiro Trompowsky, s/nº – 4º andar – Ilha do Fundão - Rio de Janeiro – RJ – Brasil. CEP: 21941-590 Tel: (21) 2562-2446 – Fax: (21) 2550-6903 e-mail: joseane@hucff.ufrj.br

Artigo recebido para publicação no dia 05/12/2003 e aceito no dia 29/12/2003, após revisão.

Materiais e métodos

Diagnóstico bacteriológico da tuberculose

O material (escarro, escarro induzido ou lavado) foi recebido pela recepção de amostras e conduzido ao Laboratório de Micobacteriologia do Instituto de Doenças do Tórax/IDT/UFRJ, onde foram realizadas as baciloscopias após coloração pelo método de Ziehl-Nielsen (específico para micobactéria) e descontaminação pelo método da N-acetil-l-cisteína (NALC). O sedimento descontaminado foi ressuspenso em 2,5 μ L de água destilada estéril e aliquoteado em 0,4 μ L para semeadura em Lowestein-Jensen (LJ). O restante foi congelado a -20°C e encaminhado ao laboratório de Genética e Biologia Molecular da Unidade de Pesquisa em TB (UPT) da Divisão de Pesquisa (DP) do IDT/UFRJ. A espécie da micobactéria foi analisada através de testes bioquímicos.

Procedimentos de biologia molecular

As amostras clínicas respiratórias foram recebidas no Laboratório de Genética e Biologia Molecular da UPT/DP/IDT/UFRJ, identificadas, catalogadas e separadas em tubos cônicos (1,5 μ L). Foram realizadas alíquotas duplicadas de 500 μ L. Após a separação, as amostras foram armazenadas a -20°C.

Extração de ADN das amostras clínicas

Após o descongelamento, 500 μ L de amostra foi submetida à centrifugação, por 10 min a 14.000 rpm. O sobrenadante foi descartado e o precipitado, ressuspenso em 50 μ L de NaOH 0,5N e mantido sob agitação constante por 10 min. Posteriormente, 100 μ L de NaH₂PO₄ 1M foram adicionados e a mistura foi centrifugada por 5 min. Novamente, o sobrenadante foi descartado e o precipitado resultante foi ressuspenso em 100 μ L de TE-Triton 1% e mantido sob agitação constante por 10 min. Em seguida, a amostra foi submetida a três ciclos de choque térmico, consistindo de fervura e congelamento rápido. Ao final deste procedimento, a amostra foi mantida a 4°C por 12 horas e submetida à amplificação por PCR.

Para cada extração, um controle negativo da extração (sem ADN) que foi manipulado juntamente com os tubos que continham amostras clínicas para posterior controle de contaminação nesta fase.

Amplificação do ADN micobacteriano por PCR

Foi realizada a amplificação do ADN micobacteriano por PCR utilizando oligonucleotídeos específicos para uma determinada região da seqüência de IS6110, presente nas diferentes espécies do complexo *M.*

tuberculosis, em um volume final de reação de 50 μ L contendo: tampão (20mM Tris-HCl e 50mM KCl), 200mM de dNTPs, 40 pmoles IS1 (sense), 40 pmoles IS2 (antisense), 3mM MgCl₂, 1U Taq polimerase, 100pg de controle interno e 5 μ L de ADN extraído da amostra clínica.

Foram acrescentados um controle positivo, contendo ADN de *M. tuberculosis*, e um controle negativo da reação, contendo água, a cada série de amplificação.

Os tubos foram colocados em um termociclador (Theckne - Genius) e submetidos à amplificação com as seguintes condições de amplificação: trinta ciclos de 94°C por 2 minutos, 66°C por 2 minutos, 72°C por 2 minutos e um ciclo final de 4°C ∞ .

Detecção do produto amplificado

O produto amplificado foi detectado através de eletroforese em gel de agarose 1,5%. Posteriormente, o ADN foi corado com brometo de etídeo e transiluminado em luz ultravioleta para visualização e foto-documentação por técnico que desconhecia o diagnóstico da amostra analisada.

Resultados

Padronização

A padronização da técnica da PCR "in house", utilizando amostras respiratórias, foi realizada usando como técnica-referência a publicada por Rossetti e cols.⁽¹⁹⁾, isto é, as mudanças e variações realizadas na técnica de extração e amplificação foram baseadas na publicação acima.

Processamento das amostras clínicas

As modificações introduzidas no processamento das amostras clínicas visaram, principalmente melhorar o rendimento da PCR e reduzir o custo. Durante a padronização, a resina, originalmente utilizada para a purificação do ADN, foi retirada do protocolo de extração, sem afetar o rendimento. No entanto, quando as amostras permaneceram estocadas por um determinado período de tempo (cerca de um mês ou mais), começaram a apresentar inibição. Após a re-introdução da resina no protocolo, o problema foi contornado. A tabela 1 sumariza as modificações realizadas em comparação à técnica desenvolvida por Rossetti e cols.⁽¹⁹⁾.

Quantidade de amostra clínica a ser extraída

Cinco volumes diferentes (500 μ L, 250 μ L, 100 μ L, 50 μ L e 20 μ L) foram testados para extração das

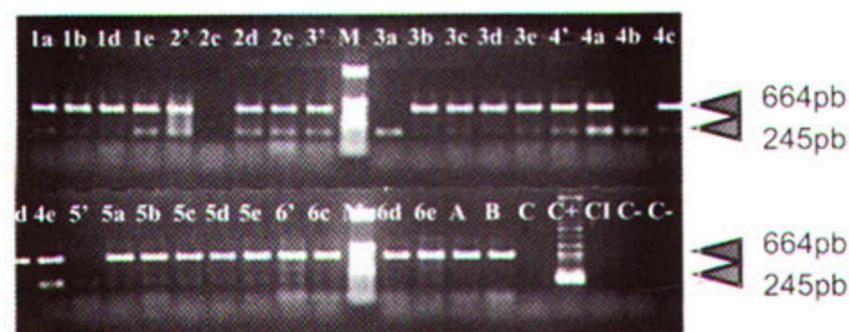
Tabela 1 – Modificações realizadas no protocolo de extração de ADN.

Procedimento	Técnica desenvolvida por Rossetti e cols. (18)	Técnica desenvolvida no Laboratório de Genética e Biologia Molecular - UPT
Quantidade de amostra bruta	500 µL	20 µL (*)
Lavagem	TE 1x	NaOH 0,5N NaH ₂ PO ₄ 1M
Tampão de lise	TE 1x	TE/Triton 1%
Lise física	Fervura (100º C)	Choque Térmico (10 min. 95º C – Gelo Seco/ Etanol 1 min.) 3x
Purificação	Resina	Resina
Lavagem	Etanol 70%	Etanol 70%
Tampão final	TE 1x	NaOH 8mM
Eluição	50º C – 10 min.	55º C – 30 min.

(*) Somente para amostras multibacilares

amostras multibacilares a fim de determinar o menor volume necessário para a detecção de positividade em gel de agarose em comparação com a técnica descrita por Rossetti e cols. (1997). Observou-se que o limite máximo de redução no volume foi de 20% (redução de 500 µL para 20 µL), sem alterar, significativamente, a detecção do alvo após a realização da PCR em comparação com a técnica referência (Figura 1).

Figura 1 – Padronização da quantidade de amostra clínica a ser extraída.



1 e 2: Escarro Espontâneo; 3 e 4: Escarro Induzido; 5 e 6: Lavado Broncoalveolar. *: 500 µL de amostra; a: 250 µL de amostra; b: 100 µL de amostra; c: 50 µL de amostra; d: 20 µL de amostra; e: Técnica Rossetti (1997) - 500 µL; A, B e C: Controle Negativo da Extração M) Marcador - 50 pb.

Figura 2 – Padronização do Controle Interno.



A) *M. tuberculosis* (MTB); B) MTB; C) MTB + CI (10 pg); D) MTB + CI (10 pg); E) CI (10 pg); F) CI (10 pg); G) MTB + CI (1,0 pg); H) MTB + CI (1,0 pg); I) CI (1,0 pg); J) CI (1,0 pg); L) MTB; M) MTB; N) MTB + CI (100 fg); O) MTB + CI (100 fg); P) CI (100 fg); Q) CI (100 fg); R) MTB + CI (10 fg); S) MTB + CI (10 fg); T) CI (10 fg); U) CI (10 fg); Ma) Marcador - 50 pb.

Controle interno

O Controle Interno (CI) foi titulado para utilização juntamente com a amostra clínica de modo a garantir a dupla amplificação (controle/alvo), sem que houvesse interferência no resultado final. A concentração ideal foi a de 100 fg do CI por reação (Figura 2).

Condições de amplificação

As modificações realizadas nas condições de amplificação encontram-se sumarizadas na tabela 2.

Concentração da enzima Taq DNA polimerase

Com os objetivos de otimizar o protocolo de amplificação e reduzir os custos, diferentes concentrações da enzima a ser utilizada para a amplificação foram testadas. Como resultado, a concentração de 2,5 U, proposta no protocolo original pôde ser reduzida para 1,0 U sem a perda da intensidade do sinal e mantendo a amplificação do controle interno sem alterações no resultado (Figura 3).

Padronização da quantidade de amostra processada para realização da PCR

No intuito de evitar problemas de inibição da reação da PCR, diferentes quantidades (10 µL, 5 µL e 2,5 µL) de amostras respiratórias processadas (paucibacilares e multibacilares) foram testadas (Figura 4). Observamos que a utilização de 10 mL de amostra processada resultou em inibição da amplificação enquanto que a utilização de 5 µL e 2,5 µL foi suficiente para a obtenção de um resultado positivo.

Tabela 2 – Modificações realizadas nas condições de amplificação.

Procedimento	Técnica desenvolvida por Rossetti e cols. (18)	Técnica desenvolvida no Laboratório de Genética e Biologia Molecular - UPT
Quantidade de enzima	2,5 unidades	1,0 unidades
Quantidade de amostra processada	10 μ L	5,0 μ L
Temperatura de anelamento	68° C	66° C
Concentração de MgCl ₂	3,0 μ M	3,5 μ M

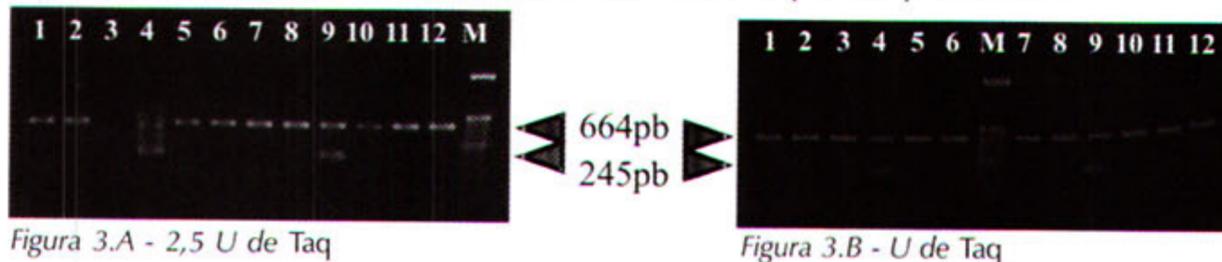
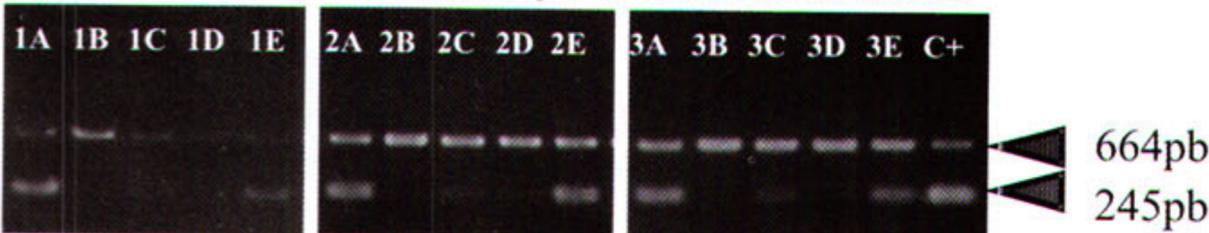
Figura 3 – Padronização da concentração da enzima Taq DNA polimerase.

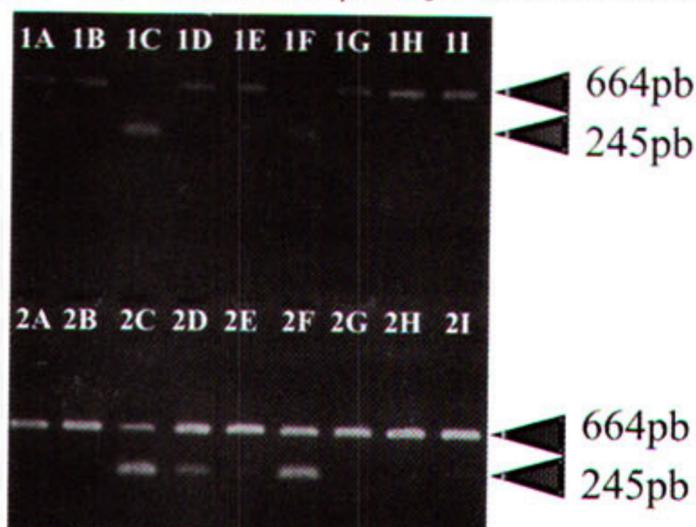
Figura 3.A - 2,5 U de Taq

Figura 3.B - U de Taq

1) Escarro Espontâneo (EE) – Paucibacilar; 2) EE – Paucibacilar; 3) EE – Paucibacilar; 4) EE – Multibacilar; 5) EE – Negativo; 5) Escarro Induzido (EI) – Paucibacilar; 6) EI – Paucibacilar; 7) EI – Paucibacilar; 8) EI – Multibacilar; 9) EI – Negativo; 10) Lavado Broncoalveolar (LBA) – Paucibacilar; 11) LBA – Paucibacilar; 12) LBA – Paucibacilar.

Figura 4 – Padronização da concentração do material clínico extraído.

A) Escarro Espontâneo (EE) – Multibacilar; B) EE – Negativo; C) Escarro Induzido (EI) – Paucibacilar; D) EI – Paucibacilar; E) EI – Multibacilar; 1) 10 mL de amostra extraída; 2) 5 mL de amostra extraída; 3) 2,5 mL de amostra extraída; C+) MTB (Controle Positivo).

Figura 5 – Uso do BSA na amplificação do alvo e do CI.

A) Escarro Espontâneo (EE) – Paucibacilar; B) EE – Paucibacilar; C) EE – Multibacilar; D) Escarro Induzido (EI) – Paucibacilar; E) EI – Paucibacilar; F) EI – Multibacilar; G) Lavado Broncoalveolar (LBA) – Paucibacilar; H) LBA – Paucibacilar; I) LBA – Multibacilar; 1) Amplificação usando BSA; 2) Amplificação sem BSA.

Uso do BSA

Para verificar a possível influência do BSA (Soro Albumina Bovina) na eficiência de amplificação do alvo e do CI, 10 mg de BSA foram acrescentados à reação de amplificação. Observou-se que o BSA diminuía

visivelmente, a eficiência da amplificação (Figura 5).

Temperatura de anelamento e concentração de MgCl₂

A fim de verificarmos as condições de estrigência do sistema, as variáveis: temperatura de anelamento e concentração de MgCl₂ foram testadas individualmente. A temperatura de anelamento foi diminuída de 68°C para 66°C e testamos diferentes concentrações de MgCl₂ (1,5 μ M, 2,0 μ M, 2,5 μ M, 3,0 μ M e 3,5 μ M). Após análise dos resultados, a redução da temperatura de

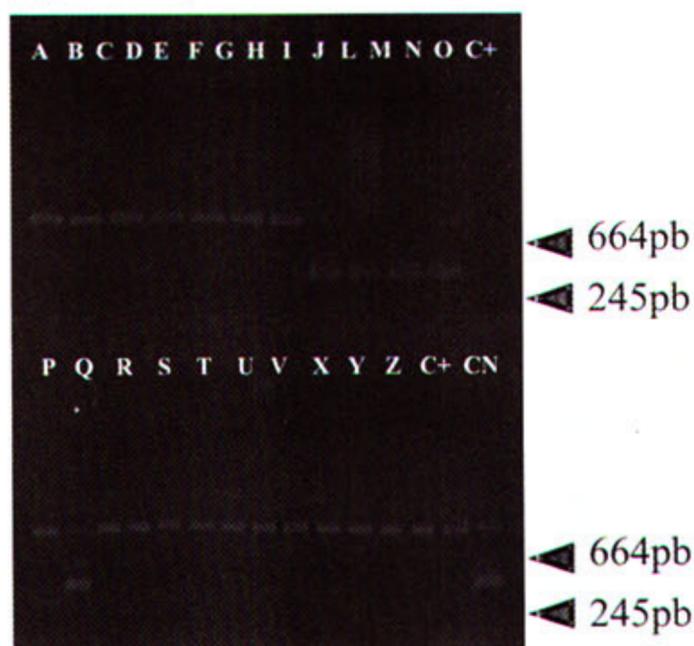
anelamento de 68°C para 66°C, acompanhada do aumento da concentração de MgCl₂ de 3,0 μ M para 3,5 μ M apresentaram um resultado mais satisfatório que nas condições anteriores.

Especificidade dos oligonucleotídeos (iniciadores)

A IS6110 é um elemento de inserção que varia em número de cópias nos organismos pertencentes ao complexo *M. tuberculosis*. Embora este alvo seja específico para o complexo *M. tuberculosis*, o teste de especificidade realizado com ADN de amostras micobacterianas oriundas da ATCC (American Type Culture Collection) mostrou uma nítida positividade da PCR na amostra de *M. flavescens* (Figura 6).

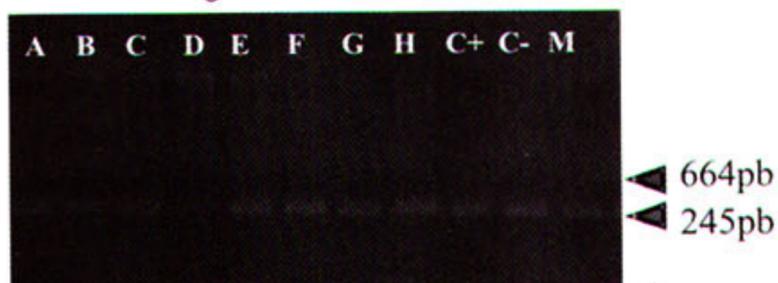
A fim de verificar a possível contaminação da cepa, um segundo teste foi feito utilizando ADN de *M. flavescens* proveniente de diferentes fontes (diferentes isolados clínicos e ATCC) para verificar se haveria amplificação da banda na mesma altura. Nenhum dos novos espécimes testados amplificou o alvo, com exceção da cepa utilizada no experimento anterior (Figura 7).

Figura 6 – Teste da especificidade dos iniciadores para amplificação da seqüência IS6110.



A) *M. abscessus*; B) *M. flavescens*; C) *M. gordonae*; D) *M. chelonae*; E) *M. thermoresistibile*; F) *M. fortuitum*; G) *M. smegmatis*; H) *M. avium*; I) *M. scrofulaceum*; J) *M. triviali*; L) *M. kansasii*; M) *M. nonchromogenicum*; N) *M. pulveris*; O) *M. kansasii* álbum; P) *M. rhodesiae*; Q) *M. xenopi*; R) *M. peregrinum*; S) *M. neoaurum*; T) *M. diernhoferi*; U) *M. malmoense*; V) *M. chitae*; X) *M. bovis* BCG; Y) *M. canettii*; Z) *M. tuberculosis* H37Rv; C+) *M. tuberculosis* MT 14323; CN) Controle Negativo.

Figura 7 – Amplificação do ADN de *M. flavescens* provenientes de diferentes origens.



A) *M. flavescens* (CD5); B) *M. flavescens* (CD601); C) *M. flavescens* (CD640); D) *M. flavescens* (CD601); E) *M. flavescens* (CD31); F) *M. flavescens* (11); G) *M. flavescens* (13); H) *M. flavescens* (ATCC); C+) *M. tuberculosis* MT 14323; C-) Controle Negativo; M) Marcador – 123 pb.

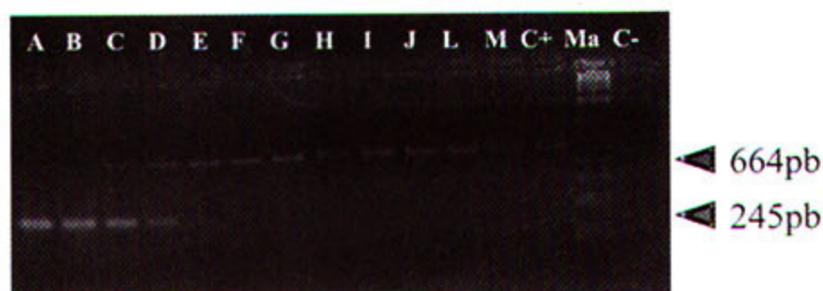
Sensibilidade da PCR baseado na utilização de ADN purificado como alvo

Para a determinação do limite de detecção visual do alvo foram realizadas diluições seriadas com um fator de diluição de 10, variando de 100 ng a 1,0 ag, a partir de ADN extraído de cultura. As diferentes concentrações foram submetidas a PCR e em seguida avaliadas através de eletroforese em gel de agarose. Neste experimento, o produto amplificado se mostrou visível, em gel de agarose, até a diluição de 10 pg (Figura 8).

Eficácia da PCR “in house” na população estudada (nos diferentes tipos de amostras)

A PCR “in house”, após a padronização foi testada em 171 amostras de pacientes paucibacilares. Observou-se que com o método de extração utilizado,

Figura 8 – Sensibilidade de detecção da amplificação de IS6110.



A) 100 ng B) 10 ng; C) 1,0 ng; D) 100 pg; E) 10 pg; F) 1,0 pg; G) 100 fg; H) 10 fg; I) 1,0 fg; J) 100 ag; L) 10 ag; M) 1,0 ag; C+) *M. tuberculosis*; Ma) Marcador – 123 pb; C-) Controle Negativo.

apenas uma amostra mostrou-se inibida na reação de amplificação.

Na atual fase de padronização para o processamento das amostras, utilizando o diagnóstico clínico como padrão-ouro, a sensibilidade e especificidade do PCR “in house” foi de 25,9% e 100%, respectivamente. O PCR “in house” só detectou a presença de ADN do complexo *M. tuberculosis* em amostras onde houve o crescimento micobacteriano na escala acima de 2+. Analisando separadamente, as amostras de escarro induzido (S= 37,5%) apresentaram uma sensibilidade maior quando comparadas com as amostras de escarro espontâneo (S= 16,7%) e LBA (S= 0%).

Discussão

O diagnóstico molecular vem a cada dia se tornando uma importante ferramenta no combate às doenças infecciosas. Dentre os diversos testes moleculares, a PCR, visto sua alta especificidade, sensibilidade e rapidez, vem sendo a técnica de eleição na implementação de kits comerciais e/ou “in house” para detecção do ADN de espécies do complexo *M. tuberculosis* (7, 9, 15-22). Em países em desenvolvimento, onde a prevalência da TB é elevada e a co-infecção com o HIV é prevalente, é de suma importância o desenvolvimento de um teste que seja sensível para a TB paucibacilar, com um custo aceitável, de modo a ser implementado nos postos de saúde e Unidades Hospitalares de Referência. Para esta finalidade, o PCR “in house” mostra-se promissor. Até o presente momento, em nosso estudo, a padronização desta metodologia para utilização em amostras paucibacilares ainda não foi finalizada. Vários foram os problemas encontrados na padronização deste método diagnóstico molecular. Detalhes mínimos como qualidade da H₂O em termos de pH, presença de íons, etc, devem ser considerados desde o preparo dos reagentes até a fase de amplificação. Além disto, observamos que o estabelecimento de um protocolo único para o processamento de diferentes amostras clínicas (paucibacilares, multibacilares, respiratórias ou não)

também foi limitante neste trabalho. As grandes variações em termos de acurácia (sensibilidade e especificidade) e eficiência nos trabalhos que envolvem a PCR "in house", além do alvo é a extração (processamento da amostra), trata-se de uma fase limitante quando se trabalha com amostras paucibacilares.

Além da baixa quantidade de bacilos, a parede da micobactéria também é um fator limitante pois a sua lise é difícil e exige um método mais drástico para que a mesma aconteça. Em nossa padronização da fase de extração, utilizamos uma mistura de protocolos baseados em métodos químicos (TE-Triton) e físicos (choque térmico) para a lise da parede micobacteriana. Este tipo de lise mostrou ser eficaz, não necessitando de uma fase adicional de purificação, podendo este produto ser usado diretamente para futuras amplificações. No entanto, observamos que o armazenamento deste material por algum tempo (um mês), resultou em perda da capacidade de amplificação e conseqüentemente na re-introdução do passo de purificação utilizando a resina. Este processo de purificação do ADN tem como objetivo a redução de fatores inibidores da reação de amplificação. A tentativa de excluir este passo prendeu-se ao fato do custo um pouco elevado, pois esta resina somente é adquirida em forma de kits (R\$ 300,00).

Verificamos que o problema da padronização do processamento das amostras ocorre basicamente depois da extração, quando estocamos por um período longo de tempo. A fim de melhorar a qualidade do ADN recuperado, em amostras paucibacilares, os testes serão repetidos sem a utilização da resina e serão mudadas condições de estocagem da amostra (estocagem a -70°C ou N₂ líquido).

Quantidade de amostra clínica a ser extraída

Com o objetivo de diminuirmos a quantidade de amostras utilizadas para a extração e conseqüentemente diminuirmos a concentração de inibidores presentes, a redução do volume de amostra extraída foi sugerida. Esta padronização foi feita inicialmente em amostras multibacilares obtendo resultado positivo em um volume de 20mL de amostra bruta processada. No entanto, em amostras paucibacilares, esta redução não foi possível pois a concentração do bacilo na amostra bruta é tão baixa que não permitiu esta redução. Nestas amostras torna-se necessário manter, nas reações, um volume de no mínimo de 500 mL de amostra.

Controle interno

O uso de um controle interno (CI) é essencial para o desenvolvimento de um teste molecular⁽²⁴⁾. Os vários

fatores inibidores eventualmente presentes em diferentes tipos de amostras clínicas, freqüentemente interferem na fase de amplificação. Estes fatores podem atuar em diferentes componentes da mistura de reação e promoverem desde uma inibição parcial (diminuição do rendimento), até uma inibição total (ausência de amplificação). Em ambos os casos, o resultado fica comprometido e pode gerar a liberação de resultados falsos negativos. Uma vez que, para a amplificação do CI utilizado em nosso sistema "in house", utilizamos os mesmos iniciadores usados para a seqüência alvo, nosso sistema apresenta uma vantagem quando comparado a outros que utilizam seqüências diferentes para amplificação de seus CI.

A fim de evitar a competição do CI com o ADN alvo, na reação de amplificação, foi realizada uma titulação do CI, inicialmente padronizado para a concentração de uso de 10 pg por reação, concluímos que a concentração de 100fg foi a que melhor reproduziu a amplificação sem apresentar interferência (competição) com o ADN alvo.

Concentração da enzima Taq DNA polimerase

Uma das vantagens do desenvolvimento do sistema "in house" é o seu reduzido custo. Por ser um sistema desenvolvido no próprio laboratório, o preço final (por amostra) para todo o procedimento é menor se comparado com os sistemas comerciais.

Um dos componentes mais caros no desenvolvimento de um sistema de PCR é a enzima utilizada para a amplificação (Taq DNA polimerase). Portanto, a determinação da quantidade mínima necessária para reprodutibilidade da amplificação é de suma importância, pois resulta na diminuição do custo do teste sem alteração do resultado final. Realizamos experimentos utilizando diferentes amostras clínicas (multi e paucibacilar) e testamos duas diferentes quantidades da enzima e verificamos que a utilização de 1,0 U reproduziu os resultados obtidos com 2,5 U, o que representa uma redução de 60% da quantidade inicial utilizada por Rossetti e cols., 1997⁽¹⁹⁾.

Padronização da quantidade de amostra processada para realização da PCR

Além dos fatores conhecidamente envolvidos na inibição da reação de PCR⁽²⁵⁾, a quantidade de amostra adicionada à mistura de reação também influencia na eficiência da amplificação⁽²⁶⁾. Assim, experimentos para a determinação da menor quantidade de amostra capaz de manter o sinal de positividade sem causar inibição, foram realizados nas três diferentes amostras clínicas (EE, EI, LBA).

Os resultados demonstraram que no sistema "in house" a redução da quantidade de amostra extraída utilizada para o PCR foi fundamental para o melhor funcionamento do sistema. Os volumes de 2,5 μ L e 5 μ L de amostra previamente processada (redução de 75 e 50% do volume inicialmente utilizado) apresentaram melhores resultados se comparados com a quantidade de 10 mL de amostra processada, na qual demonstrou diminuição do rendimento na amplificação. Quando a técnica "in house" foi aplicada na amostras dos pacientes recrutados para o estudo, observou-se que somente uma amostra apresentou inibição.

Uso do BSA

Algumas substâncias quando usadas concomitantemente na reação de amplificação apresentam um aumento na qualidade de amplificação⁽²⁷⁾. O BSA é uma destas substâncias. No entanto, no sistema "in house", a introdução do mesmo no protocolo de amplificação não mostrou ser capaz de aumentar a sensibilidade da técnica. Uma das possibilidades de explicação para o efeito negativo apresentado pelo BSA no sistema em questão, prende-se ao fato do mesmo normalmente ser usado, principalmente, em sistemas onde os alvos são genes oriundos de células de mamíferos e não de bactérias, principalmente de um genoma rico em bases nitrogenadas GC. Outras substâncias deverão ser testadas a fim de melhorar a eficiência da amplificação.

Temperatura de anelamento e concentração de MgCl₂

A temperatura de anelamento é uma das etapas mais importante para a amplificação do ADN, pois é a partir dela que se é permitido a hibridação dos iniciadores no ADN alvo e a estringência do sistema⁽²⁸⁾. A temperatura de anelamento baseia-se na TM (temperatura de dissociação) do iniciador, que é uma relação entre a quantidade de nucleotídeos GC e AT. Normalmente, a temperatura de anelamento ideal varia de 2 a 5°C abaixo da TM dos iniciadores.

Em nosso sistema, a TM média é de 65°C, e a utilizada por Rossetti e cols. é de 68°C⁽¹⁹⁾. Experimentos foram realizados comparando 68°C com 66°C e decidimos manter, para este sistema, a temperatura de anelamento de 66°C. Além da temperatura de anelamento, outro fator de suma importância na determinação da estringência do sistema é a concentração de magnésio. O magnésio tem função primordial na qualidade da amplificação, pois a atividade da Taq DNA polimerase (sensibilidade) e o anelamento dos iniciadores (especificidade) ao ADN alvo são

influenciados por ele. A combinação da temperatura de anelamento ideal com a concentração ideal de magnésio faz com que o sistema torne-se mais específico para o diagnóstico.

Especificidade dos oligonucleotídeos (Iniciadores)

Vinte e quatro diferentes espécies de micobactérias, dentre as quais quatro eram membros pertencentes ao complexo *M. tuberculosis* foram submetidas à amplificação a fim de verificar a especificidade do sistema para o complexo *M. tuberculosis*. Além das espécies pertencentes ao complexo, somente *M. flavescens* apresentou amplificação do alvo na mesma altura que as espécies pertencentes ao complexo.

No entanto, após repetirmos o experimento, acrescentando outras sete amostras de *M. flavescens*, de diferentes procedências (diferentes pacientes e ATCC), originárias de pacientes, constatamos que nenhuma delas apresentou amplificação, somente a espécie testada anteriormente, sugerindo uma contaminação da mesma com algum membro pertencente ao complexo *M. tuberculosis*.

As espécies sugeridas por Kent e cols.⁽²⁹⁾, que em seu estudo demonstraram apresentar amplificação com iniciadores específicos para IS6110, em nosso estudo foram incluídos no teste de especificidade e nenhuma delas apresentou amplificação, corroborando os dados de Hellyer e cols.⁽³⁰⁾, o qual, também não obteve amplificação. Estes dados demonstram o potencial deste alvo para o diagnóstico da TB.

Eficácia do "in house"

O Limite de detecção visual, em gel de agarose, do sistema, nesta etapa de padronização, foi testado em uma diluição seriada de ADN de *M. tuberculosis* e estabelecido em 100pg. No entanto, a visualização em gel de agarose é limitada⁽³¹⁾ e tendo em vista a baixa sensibilidade desta técnica após coloração do ADN com brometo de etídeo, a mesma não deve ser usada como critério único para liberação do resultado de diagnóstico molecular. O método de eleição para este fim é a hibridação, pois consegue detectar concentrações mínimas do produto amplificado, chegando a ser cerca de 100 vezes⁽³²⁾ mais sensível que o gel de agarose e capaz de eliminar resultados falso-negativos.

Além do aumento da sensibilidade, a hibridação é uma técnica extremamente específica, pois utiliza um outro oligonucleotídeo específico a uma região interna do produto amplificado que é flanqueado pelos iniciadores. Assim, um sinal positivo na hibridação distingue o real produto amplificado e possíveis

amplificações inespecíficas (falso positivo). Todos os kits comerciais moleculares para o diagnóstico de TB utilizam a hibridação como etapa final para o resultado, demonstrando a sua importância para um resultado seguro. Uma vez que por motivos técnicos não conseguimos padronizar os experimentos de hibridação, a determinação da real sensibilidade do sistema não pode ser alcançada. Esta fase será finalizada futuramente com o processamento das amostras.

Considerações finais sobre o sistema "in house"

Várias são as dificuldades encontradas para a padronização de um método para diagnóstico molecular baseado em PCR. Após a escolha do alvo, além da padronização de todo o protocolo para amplificação, o qual, envolve condições de estrigência (concentração de $MgCl_2$, e temperatura de anelamento), vários outros parâmetros precisam ser estabelecidos como: quantidade de enzima, número de ciclos, concentração dos dNTPs e a inclusão ou não de componentes adicionais (Triton ou DMSO) para melhorar a eficiência e/ou especificidade da reação, respectivamente. Adicionalmente, a padronização da etapa complementar constituída pela hibridação também envolve uma série de etapas e é primordial para a liberação de um laudo diagnóstico laboratorial da presença do material genético do agente etiológico em questão.

Em paralelo, a escolha do tipo de espécime clínico a ser utilizado e posterior protocolo para o processamento adequado da mesma é primordial para o sucesso da aplicação da técnica para diagnóstico.

Outro ponto fundamental é a procedência da amostra. As amostras paucibacilares caracterizam-se por uma baixa concentração bacilar existente na amostra e a fase de extração (processamento da amostra) parece ser limitante. Além da fase de extração, a fase de detecção também é limitante, pois sem o uso de uma técnica sensível o suficiente para que se possa detectar a mínima presença do material amplificado, não é possível realizar um teste diagnóstico eficiente.

Novos testes deverão ser realizados de modo a aumentar a eficiência da extração e da detecção para que este teste diagnóstico seja eficiente nas amostras respiratórias paucibacilares e posteriormente, uma análise de custo-efetividade deverá ser realizada a fim de avaliar a real aplicabilidade desta técnica em condições de rotina em escala piloto, como mais uma ferramenta para auxiliar o clínico no diagnóstico da TB.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WHO. Tuberculosis - World Health Organization. World Health Organization 2000; Fact Sheet 104.
2. Kritski AL, Mello FCQ, Sales CLG, Gonçalves MLC, Anjos-Filho L, Pedra AM, et al. The Impact of the Activities of a Hospital Tuberculosis Control Program, in Rio de Janeiro, Brazil. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2000;161 (3).
3. WHO. World Health Organization. 1994.
4. Johnson S. A strategic plan for the elimination for tuberculosis in the United States. *MMWR* 1989; 70: 281-285.
5. Raviglione MC, Narain JP, Kochi A. HIV-associated tuberculosis in developing countries: clinical features, diagnosis and treatment. *Bulletin of the World Health Organization* 1992; 70 (4): 515-526.
6. Richeldi L, Barnini S, Saltini C. Molecular diagnosis of tuberculosis. *European Respiratory Journal* 1995; 8 (Suppl. 20): 689S-700S.
7. Mullis KB, Faloona FA. Specific synthesis of DNA in vitro via a polymerase-catalyzed chain reaction. *Methods Enzymol* 1987; 155: 335-350.
8. Eisenach KD, Cave MD, Bates JH, Jack T C. Polymerase chain reaction amplification of a repetitive DNA sequence specific for *Mycobacterium tuberculosis*. *The Journal of Infectious Diseases* 1990; 161: 977-981.
9. Lassence Ad, Lecossier D, Pierre C, Cadranel J, Stern M, Hance AJ. Detection of mycobacterial DNA in pleural fluid from patients with tuberculous pleurisy by means of the polymerase chain reaction: comparison of two protocols. *Thorax* 1992; 47: 265-269.
10. Brisson-Noël A, Gicquel B, Lecossier D, Levy-Frebault V, Nassif X, Hance AJ. Rapid diagnosis of tuberculosis by amplification of mycobacterial DNA in clinical samples. *Lancet* 1989; 2(8671): 1069-1071.
11. de Wit D, Steyn L, Shoemaker S, Sogin M. Direct detection of *Mycobacterium tuberculosis* in clinical specimens by DNA amplification. *Journal of Clinical Microbiology* 1990; 28(11): 2437-2441.
12. Patel RJ, Fries JWU, Piessens WF, Wirth DF. Sequence analysis and amplification by polymerase chain reaction of a cloned DNA fragment for identification of *Mycobacterium tuberculosis*. *Journal of Clinical Microbiology* 1990; 28(3): 513-518.
13. Thierry D, Cave MD, Eisenach KD, Crawford JT, Bates JH, Gicquel B, et al. IS6110, an IS-like element of *Mycobacterium tuberculosis* Complex. *Nucleic Acids Research* 1990; 18(1): 188.
14. Cave MD, Eisenach KD, McDermott PF, Bates JH. IS6110: conservation of sequence in the *Mycobacterium tuberculosis* complex and its utilization

- in DNA fingerprinting. *Molecular and Cellular Probes* 1991; 5(1): 73-80.
15. Clarridge-III JE, Shawar RM, Shinnick TM, Plikaytis BB. Large-Scale use of polymerase chain reaction for detection of *Mycobacterium tuberculosis* in a routine Mycobacteriology laboratory. *Journal of Clinical Methods* 1993; 31(8): 2049-2056.
 16. Khoo KK, Meadway J. Fiberoptic bronchoscopy in rapid diagnosis of sputum smear negative pulmonary tuberculosis. *Respiratory Medicine* 1989; 83(4): 335-338.
 17. Noordhoek GT, Kolk AH, Bjune G, Catty D, Dale JW, Fine PE, et al. Sensitivity and specificity of PCR for detection of *Mycobacterium tuberculosis*: a blind comparison study among seven laboratories. *Journal of Clinical Microbiology* 1994; 32(2): 277-284.
 18. Pao CC, Yen TSB, You J-B, A J-SMA, Fiss EH, Chang C-H. Detection and Identification of *Mycobacterium tuberculosis* by DNA amplification. *Journal of Clinical Microbiology* 1990; 28(9): 1877-1880.
 19. Rossetti MLR, Jardim SB, Rodrigues VdFS, Moura AR, Oliveira H, Zaha A. Improvement of *Mycobacterium tuberculosis* detection in clinical samples using DNA purified by glass matrix. *Journal of Microbiological Methods* 1997; 28: 139-146.
 20. Reischl U, Lehn N, Wolf H, Naumann L. Clinical Evaluation of the Automated COBAS AMPLICOR MTB Assay for testing respiratory and Nonrespiratory specimens. *Journal of clinical Microbiology* 1998; 36(10): 2853-2860.
 21. Ausina V, Gamboa F, Gazapo E, Manterola JM, Lonca J, Matas L, et al. Evaluation of the semiautomated Abbott LCx *Mycobacterium tuberculosis* assay for direct detection of *Mycobacterium tuberculosis* in respiratory specimens. *Journal of Clinical Microbiology* 1997; 35(8): 1996-2002.
 22. Tortoli E, Tronci M, Tosi CP, Galli C, Lavinia F, Natili S, et al. Multicenter evaluation of two commercial amplification kits (Amplicor, Roche and LCx, Abbott) for direct detection of *Mycobacterium tuberculosis* in pulmonary and extrapulmonary specimens. *Diagnostic Microbiology and Infection Disease* 1999; 33(3): 173-179.
 23. Bergmann JS, Woods GL. Clinical evaluation of the Roche Amplicor PCR *Mycobacterium tuberculosis* Test for detection of *M. tuberculosis* in respiratory specimens. *Journal of Clinical Microbiology* 1996; 35(5): 1083-1085.
 24. deWit D, Wootton M, Allan B, Steyn L. Simple method for production of internal control DNA for *Mycobacterium tuberculosis* polymerase chain reaction assays. *Journal of Clinical Microbiology* 1993; 31(8): 2204-2207.
 25. Narayanan S. Considerations in the application of selected molecular biology techniques in the clinical laboratory: preanalytical and analytical issues. *Rinsho Byori* 1996; Suppl 103: 262-270.
 26. Erlich HA. PCR Technology, Principles and Applications for DNA Amplifications. New York: Stockton Press; 1989.
 27. Bachmann B, Luke W, Hunsmann G. Improvement of PCR amplified DNA sequencing with the aid of detergents. *Nucleic Acids Research* 1990; 18(5): 1309.
 28. Suggs SV, Wallace RB, Hirose T, Kawashima EH, Itakura K. Use of synthetic oligonucleotides as hybridization probes: isolation of cloned cDNA sequences for human beta 2-microglobulin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1981; 78(11): 6613-6617.
 29. Kent L, McHugh TD, Billington O, Dale JW, Gillespie SH. Demonstration of homology between IS6110 of *Mycobacterium tuberculosis* and DNAs of other *Mycobacterium* spp. *Journal of Clinical Microbiology* 1995; 33(9): 2290-2293.
 30. Hellyer TJ, DesJardin LE, Assaf MK, Bates JH, Cave MD, Eisenach K. Specificity of IS6110-Based amplification assays for *Mycobacterium tuberculosis* complex. *Journal of Clinical Microbiology* 1996; 34(11): 2843-2846.
 31. Kricka LJ. Nucleic Acid Detection Technologies - Labels, Strategies and Formats. *Clinical Chemistry* 1999; 45(4): 453-458.
 32. Lara FJS. Hibridação de ácidos Nucléicos. Ribeirão Preto: Holos Editora e Sociedade Brasileira de Genética; 2002. ■

PredSim® prednisolona



Eficácia da prednisona com a
segurança da prednisolona¹



 Ação efetiva na Artrite
e Lúpus



Consenso Brasileiro de Asma 2002

"...Prednisolona é o corticóide mais
utilizado no tratamento da asma e, por
ter meia-vida intermediária, induz
menos efeitos colaterais..."²

(adaptado do Consenso)

Apresentações

 5mg
10 e 20 comp.  20mg
10 comp.

Posologia média

5mg a
60mg/dia
comprimidos
sulcados

Referência Bibliográfica: 1 - Drug Evaluation: Prednisolone. Englewood, Micromedex, Formato eletrônico, 2001. (International Healthcare Series for Windows, v. 108). 2 - Consenso Brasileiro no Manejo da Asma. J. Pneumol., v.28, p. 9-21, 2002 (supl. 1)

PREDSIM® PREDNISOLONA. INDICAÇÕES: PREDSIM é indicado para o tratamento de doenças endócrinas, osteoarticulares e osteomusculares, reumáticas, do colágeno, dermatológicas, alérgicas, oftálmicas, respiratórias, hematológicas, neoplásicas, e outras, que respondem à terapia com corticosteróides. A terapia corticosteróide hormonal é complementar à terapia convencional. **CONTRA-INDICAÇÕES:** PREDSIM é contra-indicado em pacientes com infecções sistêmicas por fungos, hipersensibilidade a prednisolona ou a outros corticosteróides ou a qualquer componente de sua fórmula. **PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS:** Poderão ser necessários ajustes posológicos durante remissões ou exacerbações da doença em tratamento, resposta individual ao tratamento e exposição do paciente a situações de estresse emocional ou físico, tais como infecção grave, cirurgia ou traumatismo. Poderá ser necessário monitoramento por período de até um ano após o término de tratamento prolongado ou com doses altas de corticosteróides. Insuficiência secundária do córtex supra-renal, induzida por medicamento, pode ser resultante de retirada rápida do corticosteróide, podendo ser evitada mediante redução gradual da dose. O efeito dos corticosteróides é aumentado em pacientes com hipotireoidismo e cirrose. Recomenda-se uso cauteloso em pacientes com herpes simples oftálmico pelo risco de perfuração da córnea. É aconselhável cautela em relação a: caule ulcerativa inespecífica, quando houver possibilidade de perfuração; abscesso ou outra infecção piogênica, diverticulite; anastomoses intestinais recentes; úlcera péptica; corticosteróides aumentam a excreção de cálcio. Considerar a possibilidade de dieta hipossódica e suplementação de potássio, quando os corticosteróides forem utilizados. Os pacientes não deverão ser vacinados contra varíola durante terapia com corticosteróides. A corticoterapia pode alterar a mobilidade e o número de espermatozoides. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** O uso concomitante de fenobarbital, fenitoina, rifampicina ou etidrina pode aumentar o metabolismo dos corticosteróides, reduzindo seus efeitos terapêuticos. O uso concomitante de corticosteróides com diuréticos depletora de potássio pode intensificar a hipocalcemia. O uso podem resultar em aumento da incidência ou gravidade de úlceras gastrointestinais. Os corticosteróides podem reduzir as concentrações plasmáticas de salicilato. Quando os corticosteróides são indicados em diabéticos, pode ser necessário ajuste no hipoglicemiante oral ou na insulina. **REAÇÕES ADVERSAS:** As reações adversas a PREDSIM têm sido do mesmo tipo das relatadas para outros corticosteróides e normalmente podem ser revertidas ou minimizadas com a redução da dose, sendo isto preferível à interrupção do tratamento com o fármaco. Estas incluem: Alterações hidroeletrólíticas; alterações osteoarticulares e osteomusculares; alterações gastrointestinais; alterações dermatológicas; alterações neurológicas; alterações endócrinas; alterações oftálmicas; alterações metabólicas; alterações psiquiátricas. **POSOLOGIA:** Adultos. A dose inicial de PREDSIM para adultos pode variar de 5 a 60 mg diários, dependendo da doença em tratamento. Crianças. A dose pediátrica inicial pode variar de 0,14 a 2 mg/kg de peso por dia, ou de 4 a 60 mg por metro quadrado de superfície corporal por dia, administrados de 1 a 4 vezes por dia. Posologias para recém-nascidos e crianças devem ser orientadas segundo as mesmas considerações feitas para adultos, ao invés de se adotar rigidez estrita aos índices para idade ou peso corporal. Reg. MS nº 1.0093.0207. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Para mais detalhes antes de sua prescrição, favor ler a bula completa do medicamento. Documentação à disposição da classe médica: diretoria médica - biblioteca - caixa postal 18388 - Cep 04626-970 - São Paulo - SP



 Schering-Plough
você pode confiar

Home Page: www.schering-plough.com.br / e-mail: atendimento@schering-plough.com.br
Rua Antonio das Chagas, 1.623 - 2º andar - CEP 04714-002 - São Paulo - SP

Central
de Atendimento

0800-117788
Schering-Plough
www.schering-plough.com.br
atendimento@schering-plough.com.br
Cx. Postal 18388 • CEP 04626-970
Fax 0800-167789

Estudo do agente causal do complexo primário na cidade de Niterói (Brasil)

The study of causal agent of the primary complex in Niterói city (Brazil)

Marina Adriani Zoucas

RESUMO

Introdução: o presente trabalho tem por objetivo estudar a prevalência de histoplasmose como o agente causal de complexo primário na cidade de Niterói (estado do Rio de Janeiro, Brasil). **Métodos:** no período de Janeiro de 1985 a Dezembro de 1986 foram submetidos à necropsia 100 pacientes falecidos por causas diversas e internados nas diversas nas diferentes clínicas do Hospital Antônio Pedro – Universidade Federal Fluminense, localizado em Niterói. Em 34% (34/100) dos casos (todos de Niterói) foram encontrados nódulos e/ou gânglios intra-torácicos compatíveis com complexo primário cuja etiologia foi investigada. Em todos os casos foram utilizadas as colorações de hematoxilina-eosina, ácido periódico de Shiff (P.A.S.), Grocott, mucicarmin e Ziehl-Neelsen. **Resultados:** em 20% (7/34) dos casos estudados foi visualizado somente o *H. capsulatum*. **Conclusão:** o elevado percentual de *H. capsulatum* como agente causal do complexo-primário na amostra estudada sugere que este tipo de micose seja mais freqüente no nosso meio do que se supõe. Este resultado é compatível com os resultados sugeridos através de inquéritos utilizando testes cutâneos com histoplasmina em área endêmicas de histoplasmose.

ABSTRACT

Introduction: the aim of this paper is to study the primary complex of histoplasmosis in the city of Niteroi (state of Rio de Janeiro, Brazil). **Methods:** between January 1985 through December 1986, one hundred deceased patients were patients had died of different causes and were interned in the different clinics of Antonio Pedro Hospital – Federal University of Rio de Janeiro. Intratoraxic nodules and/or adenopaties compatible with the primary complex were found in 34% (34/100) of the cases, all from Niterói, in where their etiology was investigated. The following colorations were used: Hematoxilin-eosine, Periodic Acid of shiff (P.A.S.), Grocott, Mucicarmim and Ziehl-Neelsen. **Results:** of the 20% (7/34) necropsiated cases the visualization of fungus compatible with *H. capsulatum* was found. **Conclusion:** the high percentage of histoplasmosis found as the cause in the sample studied of the primary complex, allows us to conclude that such mycose is much more frequent in our environment than we assumed. The result confirms what has already been suggested through inquiries using cutaneous tests with histoplasmin that Niteroi is an endemic area of histoplasmosis.

Descritores: histoplasmose, complexo primário, micoses sistêmicas.

Keywords: histoplasmosis, primary complex, fungal infections.

Instituto de Doenças do Tórax da Universidade Federal do Rio de Janeiro

Endereço para correspondência: Marina Adriani Zoucas. Avenida Rio Branco, 156 - sala 525 - Centro - Rio de Janeiro – RJ. CEP: 20040-003 - Tel: (21) 2292-8811

Artigo recebido para publicação no dia 29/10/2003 e aceito no dia 19/12/2003, após revisão.

Introdução

A histoplasmose designa duas micoses sistêmicas causadas por variedades distintas do *H. capsulatum*, que acometem o ser humano. Uma é cosmopolita, causada pelo *H. capsulatum* variedade *capsulatum*, e a outra é africana, causada pelo *H. capsulatum* variedade *duboisii*, também conhecida como histoplasmose africana ou *duboisii*. Estas duas formas apresentam diferentes aspectos clínicos e epidemiológicos e diferentes aspectos parasitários do fungo.

A histoplasmose é uma micose cosmopolita e universal cujos maiores focos endêmicos estão nas regiões tropicais e subtropicais. Já foi diagnosticada em mais de 60 países do planeta. Porém, uma área de maior prevalência, talvez a maior do mundo, está situada na região central dos Estados Unidos, onde mais de 80% das pessoas tornam-se infectadas antes da idade adulta ^(1, 2).

No Brasil, diversos inquéritos epidemiológicos com histoplasmina têm sido realizados desde 1949, revelando taxas de 15% a 30% de reatores nas regiões Sudeste, Nordeste e Centro-Oeste, com as taxas mais baixas no Sul e as mais elevadas na Amazônia ^(3, 4). Uma exceção foi o achado de Wanke, em um povoado de pescadores na Ilha Grande (RJ), que encontrou um percentual de reatores de 94% ⁽⁵⁾.

A existência de reatores positivos à histoplasmina, bem como a verificação de várias microepidemias de histoplasmose, o achado do fungo em diversos animais e o seu isolamento no solo, sugerem que a histoplasmose possa ser uma doença mais prevalente do que se imagina no nosso meio, apesar da aparente raridade de relatos de casos.

Em função da disparidade entre o número de pacientes infectados e o de doentes diagnosticados como histoplasmose, além da elevada prevalência de tuberculose no nosso meio, pode ser que nos casos em que o aspecto destas duas doenças é quase indistinguível, como por exemplo na apresentação radiológica do complexo primário, a prevalência de histoplasmose esteja sendo negligenciada. Uma vez que o desconhecimento e o diagnóstico incorreto impedem um tratamento conveniente, esta poderia ser uma causa que contribuísse para o diagnóstico da histoplasmose apenas em sua fase crônica e avançada ou mesmo em necropsias. Em função do exposto, fizemos um estudo com o objetivo de estudar a prevalência de histoplasmose como o agente causal de complexo primário na cidade de Niterói.

Métodos

Foi feita avaliação prospectiva de todos os casos de pacientes falecidos por causas diversas, internados nas diferentes clínicas do Hospital Universitário Antônio

Pedro (Universidade Federal Fluminense), submetidos à necropsia no período de Janeiro de 1985 a Dezembro de 1986.

No serviço de anátomo-patologia do Hospital Universitário Antônio Pedro os pulmões foram removidos, com um deles sendo fixado com formol. Após 48 horas, o pulmão fixado foi sucessivamente cortado até alcançar fatias com espessura aproximada de 0,5 centímetro cada. As lesões encontradas compatíveis com o complexo primário, quer fosse o foco pulmonar, quer fosse o foco ganglionar ou ambos, foram cortadas e as lâminas preparadas para estudo histológico. Estes fragmentos tinham espessura em cerca de 2 milímetros e dimensões aproximadamente de 2 centímetros, para que pudessem ser adequadamente desidratados, submetidos à inclusão e corte. As lesões calcificadas foram submetidas ao processo de descalcificação em ácido nítrico (NO₃) a 5%.

As colorações utilizadas no estudo dos cortes histológicos do complexo primário foram a hematoxilina-eosina e o PAS para o estudo dos aspectos teciduais, o Grocott (impregnação argêntica para fungos) para pesquisa de fungos, a mucicarmin para pesquisa da cápsula de *Cryptococcus neoformans* e o Ziehl-Neelson para pesquisa de bacilo álcool ácido resistente.

Os prontuários clínicos foram consultados para obtenção de dados demográficos e de *causa mortis*.

Resultados

No período de 1985 a 1986 foram submetidos a necropsia 100 pacientes falecidos por causas diversas no Hospital Universitário Antônio Pedro – Universidade Federal Fluminense. Em 34 necrópsias foram encontrados nódulos pulmonares e/ou ganglionares intratorácicos compatíveis com complexo primário e em 20% (7/34) dos casos foi visualizado fungo compatível com *H. capsulatum*. Os dados demográficos podem ser vistos na tabela.

Em 4 casos o nódulo era solitário (2 ganglionares e 2 pulmonares). Em 1 dos casos, o complexo primário estava macroscopicamente calcificado e em 2 casos foi encontrada a presença de nódulo necrótico ossificado (fig. 1). Os 7 nódulos apresentavam necrose caseosa (fig. 2). O tamanho dos nódulos ou focos variou de 2 a 6 milímetros. O fungo encontrava-se em todos os casos estudados sob a forma de pequenas células redondas ou ovais, mostrando a porção central mais pálida em contraste com a parede celular que se apresentava bem mais corada (fig. 3).

Discussão

A magnitude do problema das micoses sistêmicas, em particular a histoplasmose, permanece no Brasil sem



Ketek[®]

Telitromicina

O PRIMEIRO KETOLÍDEO PARA O TRATAMENTO CURTO E EFICAZ
DAS INFECÇÕES DO TRATO RESPIRATÓRIO EM DOSE ÚNICA DIÁRIA.⁽¹⁾



Ketek[®] oferece:

MAIOR EFICÁCIA

Excelentes taxas de cura clínica e bacteriológica.^(1,2,3)

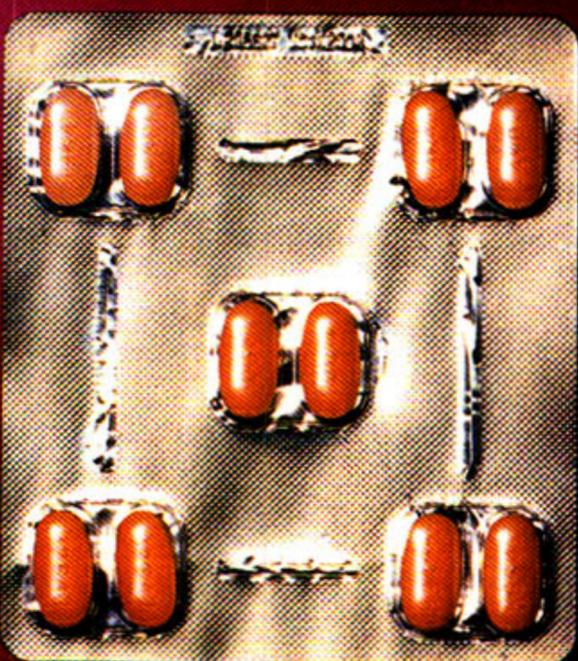
ESPECTRO DE AÇÃO IDEAL

Específico para patógenos respiratórios.^(1,3)

Maior certeza de cura sem prejudicar a flora intestinal.⁽⁹⁾

Baixo índice de recidiva.^(1,4,5,6,7)

1) BALFOUR, J. A. B. & FIGGITT, D. P. Telithromycin. *Drugs*. 61(6):815-31, 2001. 2) ZHANEL, G. G. et al. The ketolides: a critical review. *Drugs*. 62(12): 1771-1804, 2002. 3) BEARDEN, D. T. et al. Telithromycin: an oral ketolide for respiratory infections. *Pharmacotherapy*. 21(10): 1204-1222, 2001. 4) CARBON, C. et al. Telithromycin (HMR 3647), a new once-daily ketolide antimicrobial, provides effective treatment of community-acquired pneumonia. In: *Interscience Conf. Antimicrob. Agents Chemother. (ICAAC)*. 40th, 2000. Toronto, Abstract ... Toronto: ICAAC, 2000. Abs. 2245. 5) ROOS, K. et al. Efficacy and tolerability of a 5-day course of a new ketolide antimicrobial, telithromycin (HMR 3647), for the treatment of acute sinusitis. In: *Interscience Conf. Antimicrob. Agents Chemother. (ICAAC)*. 40th, 2000. Toronto, Abstract ... Toronto: ICAAC, 2000. Abs. 2243. 6) DEABATE, C. A. et al. Oral telithromycin (HMR 3647, 800 mg OD) for 5 days is well tolerated and as effective as cefuroxime axetil.



Em caso de infecções do trato respiratório, quebre o lacre.

MAIOR COMODIDADE

1 vez ao dia. Pode ser ingerido junto com alimentos.
Flexibilidade de horário para iniciar o tratamento.

MAIOR ADESÃO^(3,8)

Curto período de tratamento e baixa incidência de efeitos colaterais.^(1,3)



Av. Marginal do Rio Pinheiros, 5200 - Ed. Atlanta
CEP 05693-000 - São Paulo - SP
www.medicalservices.com.br

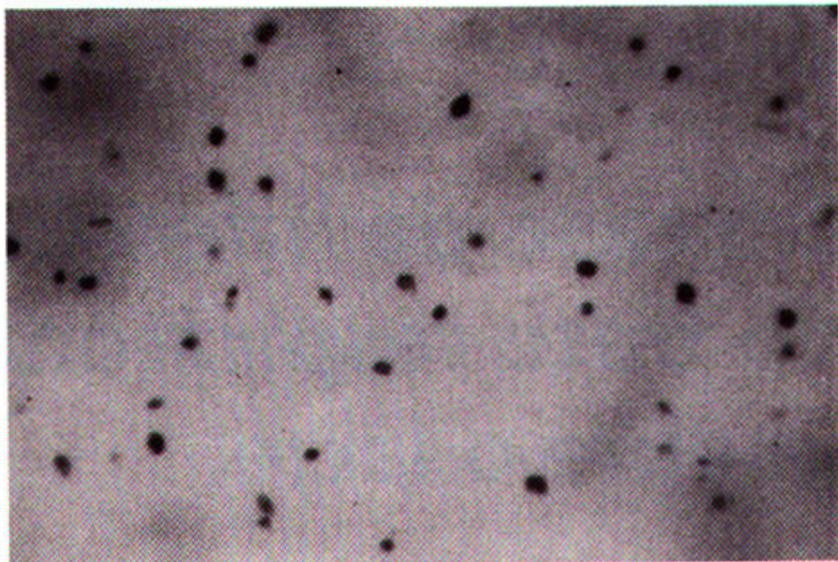
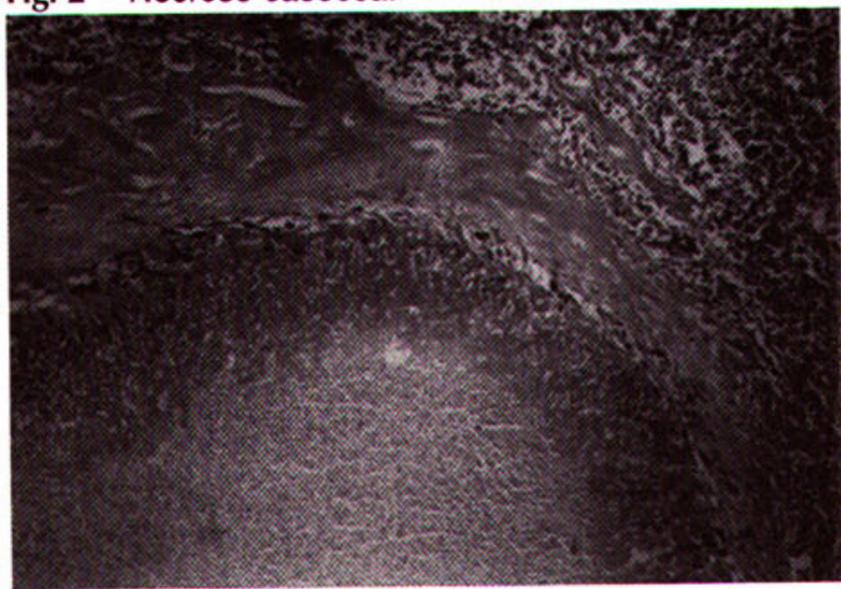
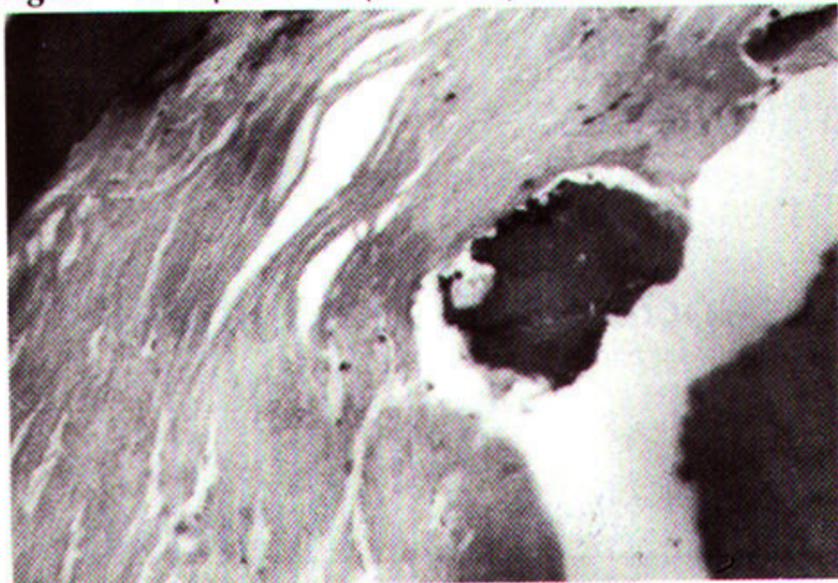


(500 mg BID) for 10 days in adults with acute exacerbations of chronic bronchitis (AECB). In: *Interscience Conf. Antimicrob. Agents Chemother. (ICAAC)*, 40th, 2000. Toronto, Abstract ... Toronto: ICAAC, 2000. Abs. 2228. 7) ZITER, P. et al. Oral telithromycin (HMR 3647; 800 mg OD) for 5 days is well tolerated and as effective as clarithromycin (250 mg BID) for 10 days in group a b-Hemolytic Streptococcal pharyngitis/tonsillitis. In: *Interscience Conf. Antimicrob. Agents Chemother. (ICAAC)*, 40th, 2000. Toronto, Abstract ... Toronto: ICAAC, 2000. Abs. 2229. 8) PECHERE, J. C. et al. Parameters important in short antibiotic courses. *J. Int. Med. Res.*, 28(Suppl 1):3A-12A, 2000. 9) GILBERT, D. N. et al. *The Sanford guide to antimicrobial therapy 2002*. 3.ed. Hyde Park: Sanford, 2002. **Informações para prescrição no corpo desta edição.**

Tabela 1 - Dados demográficos dos casos estudados.

	Gênero		Cor		Idade (média)
	Masc	Fem	B	NB	
Histoplasmose (n= 7)	5	2	4	3	53
*Outras causas (n =27)	19	8	16	11	53
Total	24	10	20	14	53

*2 casos de paracoccidomicose, 1 caso de filariose e 24 casos não identificados; B = branco; NB = não branco.

Fig. 1 - Imagem microscópica de um nódulo necrótico ossificado.**Fig. 2 - Necrose caseosa.****Fig. 3 - H. capsulatum (microscopia ótica)**

ser totalmente conhecida. A dificuldade de se fazer o diagnóstico correto desta micose deve-se, em parte, a dificuldade clínica do diagnóstico entre outras micoses, tuberculose e infecções oportunistas.

Nos pacientes imunocompetentes, 95% dos casos de histoplasmose ocorre sob a forma de infecção subclínica e o restante como histoplasmose pulmonar aguda ou epidêmica com evolução para cura espontânea e com sintomas clínicos semelhantes a uma virose respiratória ⁽⁶⁾. As outras formas de histoplasmose ocorrem como consequência da infecção recente ou remota em hospedeiros que estejam, por algum motivo, comprometidos imunologicamente ou estruturalmente. Pacientes portadores de enfisema centrolobular e bolhoso poderão desenvolver histoplasmose pulmonar crônica, enquanto que os indivíduos que apresentam excesso de fibrinogênese terão o processo de cura por desenvolvimento de um histoplasmoma ou fibrose do mediastino ^(7, 8).

O exame microscópico do complexo de Ghon da histoplasmose muito se assemelha àquele encontrado na tuberculose. As lesões iniciais da histoplasmose são do tipo exudativo, formando uma típica pneumonite. A necrose caseosa ocorre frequentemente, tanto nas lesões pulmonares quanto nas ganglionares ou nos focos à distância.

A presença do granuloma é uma constante. Após a primeira semana ocorre a mobilização do sistema retículo-endotelial com células epitelióides e células gigantes tipo Langhans, formando granuloma que se assemelha ao da tuberculose e de outras micoses sistêmicas, como por exemplo a paracoccidomicose. A maioria das lesões primárias se cura rapidamente por fibrose que pode evoluir com posterior calcificação. Straub e Schwarz acreditam que, em alguns casos, as características estruturais permitem a hipótese de histoplasmose, mesmo sem o achado do fungo. Segundo estes autores, o foco primário da histoplasmose apresentaria uma maior calcificação em seu centro de caráter não homogêneo. É comum a metaplasia óssea da lesão.

Esses mesmos autores referem, no entanto que o complexo primário da histoplasmose, adquirido durante a vida adulta, tem pouca tendência a se calcificar ⁽⁹⁾. No nosso material, 43% (3/7) dos casos apresentaram calcificação e o mesmo número de casos apresentou metaplasia óssea. Verificou-se a presença de necrose caseosa em todos os casos estudados. Em 70% (24/34) não foi possível a identificação do agente etiológico apesar de serem utilizados vários métodos de coloração. O cultivo do material assim como inoculação em cobaias não poder ser realizado já que o material coletado era proveniente de pulmões fixados em formol a 10%.

Um novo aspecto da histoplasmose vem surgindo, relativo a seu caráter urbano, como consequência do crescimento imobiliário e da urbanização, o que vem causando distúrbios no meio ambiente e aumentando o risco à infecção. A forma urbana da histoplasmose ocorre em indivíduos que trabalham em demolições de prédios velhos, em telhados, em forros de residência habitados por aves, em jardinagem, assim como atividades em que se manipule o solo e adubo contaminado pelo fungo. Diversos autores estudaram os principais fatores que contribuem para a histoplasmose urbana ^(10,11).

Nesse trabalho, o achado de 100% dos pacientes residirem no município de Niterói demonstra que cada vez mais o caráter urbano da histoplasmose vem ganhando importância. Essa forma de apresentação da micose é usualmente observada quando nas cidades se mantiverem as condições inerentes ao campo, o que ocorre em Niterói onde existem áreas rurais importantes de permeio às áreas industrializadas.

Agradecimentos

Professora Graça Helena Caldas Teixeira do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Universitário Antônio Pedro - Universidade Federal Fluminense (Niterói), Dr Heitor Paiva do Serviço de Anatomia Patológica do Instituto Nacional do Câncer - INCA - Ministério da Saúde e Professor Gilvan Renato Muzy de Souza da Divisão de Tisiologia e Pneumologia do Instituto de Doenças do Tórax - Universidade Federal do Rio de Janeiro.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Edwards LB, Acquaviva F.A., Livesay V.T., Cross F.W. & Palmer C.E An Atlas Of Sensitivity To Tuberculin, Ppd- B, And Histoplasmin In The United States. *Am Rev Resp Dis* 1969;99:1-132.
2. Edwards PQ, Billings EL. Worldwide pattern of skin sensitivity to histoplasmin. *Am JTropMedHyg* 1971; 20: 288-319.
3. Londero AT, Ramos CD. The states of histoplasmosis in Brazil. *Mycopathology* 1978; 64: 153-5.
4. Oliveira RMZ. Histoplasmose: estudo epidemiológico em área periurbana do município do Rio de Janeiro. Tese de mestrado, Rio de Janeiro, Instituto Oswaldo Cruz, 1985.
5. Wanke B. Histoplasmose. Estudo epidemiológico, clínico e experimental. Tese de Doutorado, Rio de Janeiro, Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro. 1985.
6. Salomon J, Bougnoux ME, Dromer F. An outbreak of acute pulmonary Histoplasmosis in members of a trekking trip in Martinique, French West Indies. *J Travel Med* 2003; 10 (2): 87-93.
7. Goodwin RA, Des Prez RM. Histoplasmosis. *Am.Rev Respir Dis* 1978; 117: 929-56.
8. Goodwin RA, Loyd JE, Des Prez RM. Histoplasmosis in normal hosts. *Medicine* 1981; 60: 231-66.
9. Straub M, Schwarz J. Healed primary complex in Histoplasmosis. *Am J Clin Pathol* 1955; 25: 727- 41.
10. Paula A. Microepidemia de Histoplasmose. *Rev Serv Nac Tuberc* 1959; 3: 11-20.
11. Paula A, Aidé MA. Histoplasmose urbana. *Medicina de hoje* 1977; 3: 677-84. ■

TNF- α e a conversão ao teste tuberculínico: papel dos polimorfismos de base única - 238/-308

TNF- α and tuberculin test conversion: role of single nucleotide polymorphism -238/-308

Martha Maria de Oliveira¹, Joseane da Fonseca Costa¹, Alexandre Silva de Almeida¹, Lúcia Helena Amim¹, Carla Conceição Santos Loredó¹, Marcelo F. Rabahi², Fernanda Carvalho de Queiroz Mello¹, José Roberto Lapa e Silva¹, Afrânio Lineu Kritski¹, Adalberto Rezende Santos⁴.

RESUMO

Introdução: a conversão da prova tuberculínica (PT) cutânea representa infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis*. Acredita-se que indivíduos expostos ao bacilo que apresentem conversão da PT tenham imunidade inata mais eficaz. O objetivo deste trabalho foi avaliar o papel dos polimorfismos de base única no gene de uma das citocinas responsáveis pela imunidade inata, o TNF- α , em profissionais de saúde contatos de pacientes com tuberculose pulmonar. **Material e métodos:** cento e quarenta e dois profissionais da área de saúde foram submetidos a PT em duas etapas e foram avaliados com relação ao alelo -238A e em relação ao alelo -308A. **Resultados:** o alelo -238A foi avaliado em 60 (48 mulheres) profissionais da área de saúde, dos quais 16 foram convertores, enquanto o alelo -308A foi avaliado em 82 indivíduos (67 mulheres), dos quais 22 apresentaram conversão da PT. Houve associação significativa do alelo -238A com a conversão da resposta a PT (15% em convertores / 3% não convertores $p=0,03$) e uma tendência de aumento do alelo -308A no grupo de não convertores da PT (15% em convertores / 24% não convertores $p=0,07$). Também foi observado aumento da frequência do alelo -238A no grupo de mulheres convertoras da PT ($p = 0,03$) e uma tendência de associação entre o alelo -308A e as mulheres não convertoras de PT. **Conclusões:** resultados deste estudo corroboram os dados de literatura de associação dos alelos -238A e -308A com regulação positiva e negativa do gene de TNF- α , respectivamente.

ABSTRACT

Introduction: in tuberculosis (TB), the PPD conversion represents a recent infection. It is believed that in exposed individuals, whose do not convert the PPD response, the innate immunity be more effective. The goal of this study was to evaluate the role of these SNPs in the TNF- α gene, in health care workers exposed to patients with pulmonary TB that presented or not conversion to the PPD response. **Materials and methods:** 142 health care workers were submitted to two steps PT and were analyzed for -238A and -308A alleles. **Results:** a significant association of the -238A allele with PPD conversion was observed among exposed health care workers (15% in converters / 3% non-converters $p=0,03$). In contrast, an increased frequency (15% in converters / 24% non-converters $p=0,07$) of the -308A allele in the group of non-converters in comparison to the converters 24% and 11% respectively, ($p= 0,07$) was also observed. Regarding to the gender, significant increase of the -238A allele frequency was observed among females who converted PPD response and a tendency of association between -308A allele among females who did not converted PPD response was observed. **Conclusions:** the results corroborate with the literature data which associate respectively the alleles -238A and -308A with negative or positive regulation of the TNF- α gene.

Descritores: teste tuberculínico, tuberculose, imunologia.

Keywords: tuberculin skin test, tuberculosis, immunology.

Introdução

A mortalidade e morbidade por tuberculose (TB) é um grande problema de saúde pública. A Organização Mundial Saúde (OMS) tem estimado que até a próxima década, 80 milhões de pessoas irão desenvolver a doença e cerca de 19 milhões evoluirão para o óbito associado à TB ⁽¹⁾. Estas projeções alarmantes são geralmente atribuídas a diversos fatores, tais como: a) a TB ser uma doença de transmissão aérea altamente contagiosa, b) a deterioração das condições sócio-econômicas, principalmente nos grandes centros urbanos, aonde é maior o risco de transmissão do bacilo da TB pelas más condições de moradia e/ou devido à ausência de biossegurança em nível hospitalar, c) a epidemia da Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA, Aids), responsável pelo aumento da morbi/mortalidade e incidência da tuberculose; d) aumento de casos de pacientes portadores de cepas multi-droga resistentes devido a desestruturação dos Programas de Controle de Tuberculose, usualmente associada à elevada taxa de abandono e uso irregular dos medicamentos, e finalmente; e) a baixa efetividade da vacina BCG na prevenção das formas pulmonares da TB, principalmente na população adulta.

Cerca de dois terços da população mundial são susceptíveis a infecção pelo bacilo da TB. A infecção latente por tuberculose é usualmente demonstrada pela positividade na prova tuberculínica (PT) com PPD ⁽²⁾. São escassos os estudos que analisam os fatores associados a ausência de infecção pelo *M. tuberculosis* entre indivíduos expostos (infecção natural) ⁽³⁾. Os pacientes infectados pelo HIV aparentemente apresentam maior taxa de infecção pelo Mtb (conversão ao PPD) do que aqueles não infectados ⁽⁴⁾. A probabilidade de um indivíduo infectar-se depende do tempo de exposição ao paciente bacilífero, da virulência do bacilo da TB, e das características genéticas dos indivíduos infectados.

Provavelmente, nos indivíduos já infectados (primo-infecção) o risco de uma nova infecção é menor (reinfecção exógena). Em uma nova exposição, após uma infecção natural ou induzida pela vacina BCG, a resistência parcial está associada a uma ativação prévia

resposta imunológica ⁽⁵⁾. Entretanto, são escassos os estudos de imunopatogenia sobre este tema ⁽⁵⁾, pois torna-se fundamental, a compreensão dos diferentes mecanismos envolvidos na resposta imune protetora ou não contra *M. tuberculosis*, tanto na primo-infecção como na reinfecção ⁽⁶⁾.

Entre profissionais de saúde que atendem pacientes com TB pulmonar a nível hospitalar, a maior prevalência da TB infecção pode estar relacionada com a maior exposição, principalmente em ambientes sem cuidados de biosegurança ⁽⁷⁾. Nestes profissionais de saúde, a reação positiva a prova tuberculínica é a única indicação de infecção recente ou não e, pode representar a inabilidade do sistema imunológico em conter a invasão dos bacilos a nível alveolar ⁽⁸⁾.

Na TB, a conversão da prova tuberculínica com PPD representa uma infecção recente, sugerindo, portanto, que nos profissionais de saúde expostos, porém não convertidos da resposta ao PPD, a imunidade natural seja mais eficaz. Assim, espera-se que as citocinas envolvidas neste tipo de resposta, tais como o TNF- α esteja sendo normalmente expressas e produzidas em resposta ao estímulo neste grupo. Vários estudos têm demonstrado que polimorfismos dentro da região regulatória de um determinado gene podem estar associados com a regulação positiva ou negativa da expressão gênica levando às diferenças na produção da citocina em questão.

Com relação ao TNF- α , vários polimorfismos de base única (SNPs) têm sido descritos e associados à regulação positiva ou negativa da expressão deste gene, principalmente as SNPs nas posições -238 e -308 dentro da região promotora do mesmo ^(9; 10). Em paralelo, diversos estudos de associação com susceptibilidade à diferentes patologias têm sido reportados, dentre as quais, malária cerebral ⁽¹¹⁾, leishmaniose mucocutânea ⁽¹²⁾ e lupus eritematoso ⁽¹³⁾, e proteção, hanseníase ^(14, 15, 16) entre outras. Contudo, até o momento, nenhum estudo mostrou associação destas SNPs com TB.

O objetivo deste estudo foi avaliar prospectivamente o papel de polimorfismos de base única (SNPs) no gene que codifica para o TNF- α (nas posições -238 e -308), em profissionais de saúde expostos a pacientes

1. Unidade de Pesquisa em Tuberculose, Instituto de Doenças de Tórax, Universidade Federal do Rio de Janeiro.
2. Hospital de Doenças Tropicais Anuar Auad (Goiás), Brasil
3. Laboratório de Hanseníase – Fiocruz.

Endereço para correspondência: Martha Maria de Oliveira. Hospital Universitário Clementino Fraga Filho/ Universidade Federal do Rio de Janeiro (HUCFF/UFRJ), Unidade de Pesquisa em Tuberculose – 4º andar – Av Brigadeiro Trompowsky s/nº. Ilha do Fundão. Rio de Janeiro. Brasil. CEP 21 941-590 Fax : 55 21 550 6903; email: martholiveira@yahoo.com.br
Artigo recebido para publicação em 26/12/2003 e aceito no dia 13/01/2004, após revisão.

com TB pulmonar que apresentaram conversão ou não a resposta à PT.

Material e métodos

Período e Grupo de Estudo

Após assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido, e preenchimento de questionário padronizado os profissionais da área de saúde do Hospital de Doenças Tropicais - Anuar Auadd do Estado de Goiás, Brasil, que participaram do um inquérito tuberculínico realizado no período de Janeiro a Dezembro de 2001 foram incluídos no estudo para investigação sobre a presença de polimorfismos respectivamente nas posições -238 e -308 na região promotora do gene que codifica para o TNF μ de acordo com a resposta a prova tuberculínica como demonstrado no quadro 1.

Técnica da prova tuberculínica (PT)

A PT foi realizada usando a técnica de Mantoux (CDC, 1194). Foi injetado 0,1ml de PPD (purified protein derivative, PPD-Rt 23, 2TU) na face volar do antebraço esquerdo de cada aluno. O PPD-Rt23 (State Serum Institute, Denmark) foi preparado pelo Centro Nacional de Referência para Tuberculose Professor Hélio Fraga (CRPHF) para ser equivalente ao 5UT- PPD padrão. A PT foi aplicada por profissional treinado pelo Ministério da Saúde. A região de endurecimento no sítio de aplicação da PT foi medida pelo método palpatório, 48-72 horas após a injeção.

Uma PT positiva ou reator foi definido como: uma endurecimento medindo ≥ 10 mm, um fenômeno booster positivo ou uma segunda PT (uma semana mais tarde) ≥ 10 mm. Um fenômeno booster positivo foi definido como positivo se a endurecimento da segunda PT foi ≥ 10 mm e mediu, pelo menos, 6 mm a mais do que a endurecimento da primeira PT. Os profissionais de saúde com reações ≥ 10 mm foram considerados positivos ou reatores e não foram retestados. Aqueles com reações < 10 mm foram retestados uma semana mais tarde (CDC, 1194) Considerou-se conversão tuberculínica naqueles profissionais cuja leitura da endurecimento apresentou aumento de 10 mm ou mais em relação ao teste anterior, nos não vacinados com BCG ou aumento de endurecimento igual ou superior a 15 mm, naqueles com história de vacinação com BCG nos últimos dois anos.

Extração de DNA

A extração de DNA foi realizada com base no protocolo descrito no kit comercial (DNAzol Invitrogen Life Technologies, Gaithersburg, MD, USA), adaptado em nosso laboratório para utilização em pequena escala diretamente de sangue total (fresco ou congelado). Em

resumo, após o descongelamento das amostras 300 μ L de sangue foi transferido para um novo tubo ao qual foi adicionado 1 ml mL de NaCl 0.9 %. Após centrifugação o sedimento resultante foi ressuspenso em uma solução hipotônica de TE (20 mM Tris-HCl; 10 mM EDTA) a 4°C e após nova centrifugação o sedimento foi lisado através adição de DNAzol para a liberação do DNA, o qual, foi precipitado em seguida com etanol absoluto. Após a retirada do etanol excedente, a temperatura ambiente, o mesmo foi redissolvido em 50 μ L de 8 mM NaOH. Após a redissolução, a amostra de DNA foi analisada por eletroforese em gel de agarose 1% e coloração com brometo de etídio para verificação de integridade da amostra, sendo posteriormente armazenada a -20 °C.

Amplificação do DNA por PCR e genotipagem

A genotipagem dos polimorfismos dentro do promotor do gene de TNF- α foi feita como descrito por (Wilson e cols., 1992), resumidamente, para a posição -308 após a amplificação da região de interesse (fragmento de 107 pb) foi realizada uma digestão com a enzima NcoI; para a tipagem da mutação na posição -238, após amplificação de um fragmento de 165 pb, o produto amplificado foi submetido a digestão com a enzima BamHI.

Em resumo, aproximadamente 100 ng do DNA extraído foi adicionado a reação de PCR em um volume final de volume de 50 μ L (-308), 40 μ L (TNF -238) consistindo de 50 mM KCl, 10 mM Tris-HCl pH 8.3, 1.5 mM MgCl₂, 200 μ M dNTP, 1.25 U de Taq DNA polimerase (Invitrogen Life Technologies, Gaithersburg, MD, USA) e oligonucleotídeos específicos para cada mutação, 1 μ M para -308 e 12,5 pmol para TNF-238. Todas as misturas foram incubadas por 10 min a 95°C e submetidas a amplificação, sendo trinta e oito ciclos de 94°C por 1 min., 57°C por 1 min e 72°C por 1 min (TNF -308) ou 38 ciclos de 60°C por 30 seg, 72°C por 30 seg, 94°C por 30 seg e 72°C por 7 min (TNF-238).

Avaliação da população estudada em relação a presença dos polimorfismos -238/-308 no gene de TNF- α para detecção dos diferentes polimorfismos

Através da metodologia descrita, após a genotipagem de todas as amostras avaliamos as freqüências (genotípica e alélica) para cada mutação dentro de cada grupo em particular foram calculadas.

Análise Estatística

A significância estatística entre os dados sócio-demográficos, resultados da prova tuberculínica, e as diferenças nas freqüências genotípicas e alélica foi verificada usando o teste χ^2 , com correção de Yates, quando apropriado, ou Fisher's exact teste (Epi Info,

Tabela 1 - Distribuição genotípica das SNPs nas posições -238 and -308 na região promotora do gene de TNF- α nos diferentes grupos.

		convertores n = 16	não convertores n = 44	p = value	OR (IC 95%)
-238	GG	13 (81.2%)	41 (93.2%)	0.18	0.32 (0.04-2.31)
	GA	01 (6.2%)	03 (6.8%)	0.7	0.91 (inválido) ???
	AA	02 (12.5%)	0		
-308	GG	18 (81.8%)	43 (92.2%)	0.3	1.78 (0.47-7.29)
	GA	03 (13.7%)	05 (6.3%)	0.36	1.74 (0.29-9.57)
	AA	01 (4,5%)	12 (1.5%)	0.08	0.19 (0.01-1.59)

GG (homozigoto para alelo G); AA (homozigoto para alelo A); GA (heterozigoto) N (número de indivíduos analisados); p (valor de p) OR (Razão de odds), IC (intervalo de confiança).

Tabela 2 - Frequência alélica dos mutantes -238A e -308A nos grupos de indivíduos convertores e não convertores da resposta ao PPD.

	convertores (%)	não convertores (%)	p = value	OR (IC 95%)
TNF-a -238A (n=57)	15	3	0,03	5.25 (1-30)
TNF-a -308A (n=83)	11	24	0,07	0.40 (1.13-1. 20)

N = número de casos; % = porcentagem de casos.

Tabela 3 - Frequência alélica dos mutantes -238A e -308A no gênero feminino nos grupos de convertores não convertores da resposta ao PPD.

	convertores (%)	não convertores (%)	P = value	OR (IC 95%)
TNF-a -238A (n=48)	19	4	0,03	0,19 (0.99-31)
TNF-a -308A (n=64)	11	25	0,08	2,67 (0.10-1.27)

N = número de casos; % = porcentagem de casos.

versão 6, Centers for Disease Control and Prevention). A magnitude das associações foi estimada como razão de chances (*odds ratio*, OR), usando 95% de intervalo de confiança (IC 95%). O nível de significância estatística adotado foi de 0.05.

Quadro 1 - Determinação dos grupos de estudo.

População Estudada	
Para -238 SNP	Para -308 SNP
PPD convertores N = 16	PPD convertores N = 22
PPD não convertores N = 44	PPD não convertores N = 60

Resultados

Apresentar a parte inicial dos resultados na forma similar ao resumo.

A distribuição dos polimorfismos estudados nas duas posições do gene que codifica para o TNF- α nos grupos convertores e não convertores da resposta a PT foi avaliada com base nas frequências genotípicas e alélicas dentro de cada grupo especificamente. A (tabela

1) mostra as frequências genotípicas observadas na população estudada. Nenhuma diferença estatisticamente significativa foi observada entre os grupos de convertores e não convertores da resposta a PT para nenhum dos genótipos encontrados nas duas posições. Contudo, a homozigose para mutação na posição -238 foi observada somente no grupo de convertores ao PPD, enquanto que a homozigose para na posição -308 foi observada somente em um caso dentre 22 profissionais não convertores.

Na análise da frequência alélica, foi observado um aumento significativo na frequência do alelo -238A no grupo de convertores da resposta a PT quando comparado ao grupo não convertor (tabela 2). Com relação a posição -308, observa-se uma tendência da ocorrência do alelo -308A no grupo de não convertores.

A distribuição das frequências genotípicas e alélicas dos referidos polimorfismos também foi calculada entre os gêneros. A distribuição destas SNPs entre os homens e mulheres dentro de cada grupo ou somente entre os homens, entre os dois grupos não mostrou diferenças

(dados não mostrados). Porém, a distribuição no gênero feminino entre os grupos estudados, mostrou um aumento significativo da frequência do alelo -238A no grupo de convertidores, quando comparado com o grupo de não convertidores da resposta a PT. A mesma análise realizada para a posição -308, ao contrário, mostrou um aumento da frequência do alelo -308A no grupo dos não convertidores, contudo, sem significância estatística ($p = 0,07$).

Discussão

A relação entre polimorfismos e suscetibilidade à doença tem sido reportada para muitos tipos de doenças humanas. Em relação a TB, vários fatores genéticos (entre outros), têm sido relacionados com um risco aumentado para o desenvolvimento da doença ativa após a infecção com *M. tuberculosis*. (polimorfismos nos genes que codificam para IFN γ +874⁽¹⁷⁾; IFN γ R1, VDR⁽¹⁸⁾, TGF β 1⁽¹⁹⁾).

Contudo, nenhum trabalho avaliando o papel de SNPs na população brasileira em associação com TB foi publicado até o momento. Neste contexto, o presente estudo propõe-se a identificar marcadores genéticos presentes no gene que codifica para TNF- α em um grupo de profissionais de saúde expostos a pacientes com TB pulmonar. A imunopatogênese da TB é complexa, e os fatores que influenciam a susceptibilidade ou uma resposta imune protetora precisam ainda ser esclarecidos.

Sabe-se que o TNF- α tem um importante papel na patogênese desta enfermidade: participa da formação do granuloma, induz ativação de macrófagos e tem propriedade imunoregulatória⁽²⁰⁾. Na resposta imune inata que se segue a primo-infecção, esta citocina tem um papel fundamental, estando diretamente envolvida com a indução de ativação de macrófagos alveolares, com conseqüente aumento do *burst* respiratório, aumento da atividade microbicida, conseqüentemente seguido da destruição bacilar. Caso a infecção se instale, ocorre a indução da formação do granuloma, restringindo fisicamente o crescimento e disseminação bacteriana.⁽⁶⁾

Os fatores associados à infecção por TB podem ser inerentes ao hospedeiro: imunidade natural e adquirida, background genético assim como do microorganismo: virulência. Sabe-se que o grau de exposição ao bacilo pode estar diretamente ligado a maior propensão a infecção.

No presente estudo, observou-se uma associação significativa do alelo -238A com a conversão da resposta a PT entre os profissionais de saúde expostos. A frequência do referido alelo entre os convertidores foi de 15% em relação aos não convertidores 3% ($p = 0,03$).

A relação funcional do alelo -238A na regulação da expressão do gene de TNF- α foi descrita por Kaluza e cols em 2000⁽²¹⁾, os quais, mostraram através de estudos *in vitro* a associação deste alelo com uma regulação negativa do gene e conseqüente diminuição na produção da proteína. Com base nesta observação, a hipótese de que a resposta inata nos indivíduos que convertem a resposta à PT é menos eficiente que nos indivíduos que não o fazem, é corroborada pelos resultados apresentados neste manuscrito.

Acreditamos que a resposta inata no grupo de não convertidores foi mais eficaz ao conter a entrada dos bacilos em nível alveolar. Provavelmente devido à regulação negativa da expressão de TNF- α exercida com maior intensidade neste grupo devido a maior frequência do alelo -238A.

Adicionalmente, observou-se uma frequência aumentada na ocorrência do alelo -308A (embora não significativa) entre o grupo de convertidores da resposta a PT quando comparados com os não convertidores 24% e 11% respectivamente, ($p = 0,07$, tendência). Como a presença do alelo -308A está associado ao aumento da expressão do TNF- α ⁽¹⁷⁾, estes resultados sugerem fortemente a hipótese que o TNF- α pode desempenhar um papel central na indução da resposta imune inata na tuberculose, como descrito por Flynn e cols, 2001⁽⁶⁾, os quais, utilizando modelo animal de infecção, demonstraram que esta citocina é uma das mais importantes na formação do granuloma, elemento essencial para contenção da micobactéria no espaço alveolar.

A relação entre conversão da resposta a PT e o gênero têm sido descrita, com resultados controversos. Em 1996, Schwartzman e cols.⁽²²⁾, reportaram um maior risco de conversão à prova tuberculínica entre profissionais de saúde do sexo masculino. No entanto, estudo realizado por Muzy de Souza e cols, (2002)⁽²³⁾, de análise longitudinal de viragem da PT entre profissionais de saúde, mostrou que a conversão tuberculínica foi maior entre médicos e enfermeiros, independente do gênero, com idade inferior a 30 anos e tempo de exposição em local de trabalho.

O aumento significativo do alelo -238A no grupo de mulheres que converteram e uma tendência de associação entre o alelo -308A no grupo de mulheres não convertoras reforça a idéia de que a mulher possa estar mais protegida do que o homem em relação a infecção pelo *M. tuberculosis*.

Uma vez que a resposta imune pós infecção, independentemente do grau de exposição, é controlada por fatores genéticos⁽³⁾, o estudo da variabilidade genética, (principalmente em genes que codificam para

citocinas e seus receptores) e a associação com TB compreende um caminho promissor, pois contribuirão para identificar potenciais marcadores de susceptibilidade e proteção a infecção pelo *M. tb* em um grupo sabidamente propenso a infecção por TB.

Os resultados preliminares obtidos neste estudo para os polimorfismos estudados, estão em concordância com as hipóteses atribuídas com relação ao papel funcional desempenhado por cada alelo mutante. A dicotomia funcional sugerida para cada alelo mutante nas duas posições estudadas do gene que codifica para o TNF- α pode ainda ser reforçada pelo fato de que na população estudada nenhum indivíduo portador dos alelos mutantes nas duas posições simultaneamente foi observado (haplotipo -238A/-308A).

Entretanto, entre as limitações do referido estudo, é importante enfatizar que um número maior de indivíduos para ambos os grupos e (de preferência) de ambos os gêneros devem ser analisados. Adicionalmente, a inclusão de ensaios para a avaliação funcional destes polimorfismos nos diferentes grupos, certamente dará uma grande contribuição para um melhor entendimento da relação entre variabilidade genética e resposta imune inata bem como a caracterização de marcadores genéticos com papel funcional definido na população brasileira.

Agradecimento

Este trabalho recebeu apoio financeiro da FAPERJ (Projeto APQ1).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. <http://www.who.org>, acessado em x/xx/ 2003. Global Tuberculosis Control – Surveillance Planning, Financing. 2002.
2. Huebner RE & Schein MF. The tuberculin skin test. Clin Infect Dis. 1993; 17: 968-75.
3. Casanova JL & Abel L., Genetic Dissection of Immunity to Mycobacteria: The Human Model. Ann. Rev. Immunol 2002; 20: 581-620.
4. Dalcolmo M. Tuberculosis and HIV infection in Brazil — update and overview. TB HIV 1996; Jun–Aug;(11): 26.
5. Crevel RC, Ottenhoff THM, van der Meer, WM. Innate Immunity to *Mycobacterium tuberculosis*. Clinical Microbiol Rev 2002; Apr. Vol .15. n.2: 239-309.
6. Flynn JL & Chan j. Immunology of tuberculosis. Ann. Rev. Immunology. 2001; 19; 93-129.
7. Kritski AL., Muzy GS, Tuberculosis among Health Care Workers in 4 Hospital in Rio de Janeiro, Brazil, 1988-1990. Am Rev Respir Dis. 1992; 143 (4): 103.
8. Weir E & Fisman D. Latent tuberculosis: revised treatment guidelines. Pract Public Health. CMAJ 2003; 28. 169 (9): 937-938.
9. Bayley JP, de Rooij H, van den Elsen PJ, Huizinga TW, Verweij CL. Functional analysis of linker-scan mutants spanning the -376, -308, -244, and -238 polymorphic sites of the TNF- α promoter. Cytokine 2001;14: 316-23.
10. Louis E, Franchimont D, Piron A, et al. Tumour necrosis factor (TNF) gene polymorphism influences TNF- α production in lipopolysaccharide (LPS)-stimulated whole blood cell culture in healthy humans. Clin Exp Immunol 1998; 113: 401-06
11. McGuire W., Hill A.V.S., Allsopp C.E.M., Greenwood B.M., Kwiatkowski K. Variation in the TNF α promoter region associated with susceptibility to cerebral malaria. Nature 1994; 371: 508-511.
12. Cabrera M., Shaw MA, Charles C, Williams H, Caste M, Convit J e Blackwell, JM. Polymorphism in TNF genes associated with Mucocutaneous Leishmaniasis. J. Exp. Med. 1995; Vol. 182: 1259-1264.
13. Wilson AG, Gordon C., di Giovani FC et al. A genetic association between systemic erythematous and tumor necrosis factor alpha. Eur J Immunol 1994; 24:191-195.
14. Santos AR, Almeida AS, Suffys PN, et al. Tumor necrosis factor promoter polymorphism (TNF2) seemed to protect against development of severe forms of leprosy in a pilot study in Brazilian patients. Int J Lepr 2000; 68: 325-7.
15. Hajeer AH. & Hutchinson V. Influence of TNF- α gene Polymorphisms on TNF- α production and Disease. Human Immunology 2001; 62: 1191-1199.
16. Santos AR, Suffys PN, Vanderborght PR, Moraes MO, Vieira LM, Cabello PH, et al. Role of tumor necrosis factor- α and interleukin-10 promoter gene polymorphisms in leprosy. J Infect Dis 2002; 186 (11):1687-91.
17. Wilson A G, di Giovine FS, Blakemore A I F, Duff G W. Single base polymorphism in the human tumor necrosis factor (TNF) alpha gene detectable by *NcoI* restriction of PCR product. Hum Mol Gen 1992; 1:353.
18. Lio D, Marino V, Serauto A, Gioia V, Scola L, Crivello A, et al. Genotype frequencies of the +874 T \rightarrow A single nucleotide polymorphism in the first intron of the interferon-g gene in a sample of Sicilian patients affected by tuberculosis. European Journal of Immunogenetics 2002; 29: 371-374.
19. Wilkinson RJ, Liewelyn M, Toossi z, Patel P, Pasvol G,

- Lalvani A, et al. Influence of vitamin D deficiency and vitamin D receptor polymorphisms on tuberculosis among Gujarati Asians in west London: a case-control study. *Lancet* 2000; 355: 618-21.
20. Niimi T, Sato S, Sugiura Y, Yoshinouchi T, Akita K, Maeda H, et al. Transforming growth factor-beta gene polymorphism in sarcoidosis and tuberculosis patients. *Int J Tuberc Lung Dis*, Jun; 6(6):510-5.
21. Algood HMS, Chan J, Flynn J. Chemokines and tuberculosis. *Cytokine & Growth Factor Reviews* 2003; 14: 467-477.
22. Kaluza W., Reuss E., Grossmann S et al. Different transcriptional activity and in vitro TNF- α production in psoriasis patients carrying the TNF- α 238A promoter polymorphism. *J. Invest. Dermatol* 2000;114:1180-1183.
23. Wilson A G, Symons JA, McDowell TL, McDevit HO, Duff GW. Effects of a polymorphism in the human tumor necrosis factor alpha promoter on transcriptional activation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1997;94: 3195-3199.
24. Schwartzman K, Loo V, Pasztor J, Menzies D. Tuberculosis infection among health care workers in Montreal. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; v.154: 1006-1012.
25. Muzy de Souza, Gr Carvalho, ACC Cravo, R Furukawa, L DeRiermet, K Conde MC, Lapa e Silva JR e Kritski AL. Viragem da prova tuberculínica entre profissionais da área de saúde em um hospital universitário, referência para AIDS, no Rio de Janeiro, Brasil. *Pulmão RJ* 2002; VOL 11 (2). ■

"Informações resumidas do produto"

KETEK[®] (telitromicina). **Indicações:** tratamento de infecções causadas por cepas suscetíveis, incluindo as cepas resistentes de *S. pneumoniae*, e os patógenos atípicos nas condições específicas listadas abaixo, em pacientes com 18 anos de idade ou mais, exceto em amigdalite/faringite, nas quais KETEK[®] é indicado para pacientes com 13 anos de idade ou mais: pneumonia adquirida na comunidade causada por *S. pneumoniae*, incluindo as cepas resistentes à penicilina e eritromicina, *H. influenzae*, *H. parainfluenzae*, *M. catarrhalis*, *C. pneumoniae*, *L. pneumophila* e/ou *M. pneumoniae*, exacerbação bacteriana aguda da bronquite crônica causada por *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *H. parainfluenzae*, *M. catarrhalis*, *S. aureus*, *C. pneumoniae*, e/ou *M. pneumoniae*, sinusite aguda causada por *S. pneumoniae*, incluindo cepas resistentes à penicilina e eritromicina, *H. influenzae*, *H. parainfluenzae*, *M. catarrhalis* e/ou *S. aureus* e amigdalite/faringite causada por *S. pyogenes* em pacientes com 13 anos de idade ou mais. **Contra-indicações:** pacientes com hipersensibilidade à telitromicina, a qualquer dos agentes antibacterianos macrolídeos ou a qualquer componente da fórmula; a administração concomitante da telitromicina com as seguintes substâncias está contra-indicada: cisaprida, pimozida, astemizol e terfenadina (ver item interações medicamentosas). **Gravidez e lactação:** a telitromicina não deve ser utilizada durante a gravidez, a não ser que os benefícios esperados à paciente superem os possíveis riscos fetais. **Precauções:** assim à paciente superem os possíveis riscos fetais. A telitromicina não deve ser utilizada durante a lactação, a não ser que os benefícios esperados à paciente superem os possíveis riscos fetais. **Precauções:** assim como ocorre com praticamente todos os agentes antibacterianos, a diarreia, particularmente se for grave, persistente e/ou com sangue, durante ou após o tratamento com a telitromicina, pode ser provocada por colite pseudomembranosa. Em caso de suspeita de colite pseudomembranosa, deve-se interromper imediatamente o tratamento com KETEK[®] e devem-se instituir medidas de suporte e/ou tratamento específico nestes pacientes. A telitromicina pode ter o potencial de prolongar o intervalo QTc no eletrocardiograma em alguns pacientes, o que pode resultar em risco aumentado para arritmias ventriculares, incluindo "torsades de pointes". Portanto, a administração de telitromicina deve ser evitada em pacientes com prolongamento congênito do intervalo QTc, com hipopotassemia não corrigida (≤ 3 mmol/L (mEq/L)), hipomagnesemia, bradicardia (< 50 bpm) e/ou em pacientes recebendo agentes antiarrítmicos classe IA (ex. quinidina e procainamida) ou classe III (ex. dofetilida). Nos estudos clínicos, o efeito no intervalo QTc foi pequeno (média de aproximadamente 1 mseg). Nos estudos clínicos de comparação, os efeitos foram semelhantes àqueles observados com a claritromicina. Nenhum dos pacientes em qualquer grupo desenvolveu variação do intervalo QTc > 60 mseg. Não houve nenhum relato de "torsades de pointes" ou de outras arritmias ventriculares sérias ou de síncope relacionada ao programa clínico e nenhum risco foi identificado nos sub-grupos de pacientes. A telitromicina pode causar efeitos indesejáveis que podem reduzir a capacidade para a conclusão de determinadas atividades. Os pacientes devem ser advertidos para avaliarem como reagem ao uso deste medicamento antes de dirigirem ou operarem máquinas. Relataram-se exacerbações de miastenia gravis com diversos antibióticos, incluindo a telitromicina. Os relatos incluíram rápido início de insuficiência respiratória aguda em pacientes miastênicos tratados para infecções do trato respiratório com telitromicina. Deve-se ter precaução quando se administrar telitromicina em pacientes com miastenia gravis. **Interações medicamentosas:** não existe nenhuma interação com alimentos. **Efeito de outros medicamentos sobre a telitromicina:** "in vitro", a telitromicina é uma inibidora da CYP3A4. A administração concomitante de medicamentos metabolizados principalmente por essas enzimas pode causar aumento das concentrações plasmáticas, possivelmente resultando em aumento de eventos adversos. Portanto, solicita-se cautela durante a administração concomitante de outros medicamentos que sejam substratos para a CYP3A4. A telitromicina é uma inibidora moderada da CYP2D6. A telitromicina é metabolizada principalmente pelo citocromo P450 3A4 (CYP3A4) e em menor extensão pelo citocromo P450 1A (CYP1A). As concentrações plasmáticas máximas da cisaprida (um agente com potencial para aumentar o intervalo QT) no estado de equilíbrio foram aumentadas em 70% quando administrada concomitantemente com doses repetidas de telitromicina, resultando em aumento significativo do QTc. Portanto, a administração concomitante de telitromicina e cisaprida é contra-indicada. A telitromicina aumenta as concentrações plasmáticas da digoxina. Os níveis plasmáticos foram aumentados 21% em voluntários sadios. Não houve nenhuma alteração significativa nos parâmetros do ECG e nenhum sinal de toxicidade por digoxina foi observado. Contudo, a monitorização do nível de digoxina sérica deve ser considerada durante a administração concomitante de digoxina e telitromicina. Estatinas: quando a sinvastatina foi administrada concomitantemente ao KETEK[®], houve um aumento de 5,3 vezes na C_{max} da sinvastatina e de 8,9 vezes na AUC da sinvastatina, um aumento de 15 vezes na C_{max} da sinvastatina ácida e de 12 vezes na AUC da sinvastatina ácida. A interação observada é em média da mesma ordem de magnitude daquela observada com a eritromicina. Deve-se ter cautela quando da administração concomitante de KETEK[®] em pacientes tratados com sinvastatina. Em particular, os pacientes devem ser cuidadosamente monitorizados para se detectar qualquer sinal ou sintoma de miopatia, visto que o risco de miopatia pode ser aumentado. Com base nos resultados destes estudos, nas propriedades farmacocinéticas de outras estatinas e nas interações relatadas para outras estatinas devido à inibição do CYP3A4, portanto, semelhante com lovastatina, uma menor interação com a atorvastatina, portanto, devendo-se empregar precauções semelhantes. Não se sabe se a pravastatina e a fluvastatina são metabolizadas pela CYP3A4, portanto, não é esperada nenhuma interação. Não há nenhuma interação farmacocinética clinicamente relevante entre telitromicina e teofilina (administrada como formulação de liberação prolongada). Entretanto, a administração não é esperada nenhuma interação. Não há nenhuma interação farmacocinética clinicamente relevante entre telitromicina e teofilina (administrada como formulação de liberação prolongada). Estudos de interação com doses múltiplas de itraconazol e cetoconazol em voluntários de ambos os fármacos deve ser separada por um intervalo de uma hora, para diminuir os efeitos gastrointestinais semelhantes. Estudos de interação com doses múltiplas de itraconazol e cetoconazol em voluntários jovens, dois inibidores da CYP3A4, mostraram que a concentração plasmática máxima de telitromicina aumentou respectivamente 22% e 51% e a AUC respectivamente 54% e 95% quando administrada concomitantemente às duas drogas. A meia-vida terminal da telitromicina permaneceu inalterada tanto na presença do itraconazol quanto do cetoconazol. Estas alterações farmacocinéticas da telitromicina não necessitam de ajuste posológico, já que a exposição à telitromicina se mantém dentro de um intervalo bem tolerado. Não existe evidência de interação farmacodinâmica ou farmacocinética da telitromicina com a varfarina em voluntários sadios. Com base no estudo de interação farmacocinética/farmacodinâmica, KETEK[®] não interferiu no efeito antiovoletório dos contraceptivos orais contendo etinil-estradiol e levonorgestrel. Não existe interação clinicamente relevante da telitromicina com a ranitidina e antiácidos contendo hidróxido de alumínio e magnésio. Não existe interação farmacocinética da telitromicina com a paroxetina, um substrato da CYP2D6. A administração concomitante da telitromicina com o midazolam intravenoso ou oral resultou em um aumento de 2 e 6 vezes, respectivamente, na AUC do midazolam devido à inibição do metabolismo do midazolam dependente da CYP 3A4. Os pacientes devem ser monitorizados com a administração concomitante do midazolam e o ajuste posológico de midazolam deve ser considerado, se necessário. Deve-se ter precaução no uso de outros benzodiazepínicos que sejam metabolizados pela CYP3A4 (ex. triazolam e, em menor extensão, alprazolam). É improvável a interação com a telitromicina para aqueles benzodiazepínicos não metabolizados pela CYP3A4 (temazepam, nitrazepam, lorazepam). KETEK[®] tem demonstrado diminuir a C_{max} em 34% e a AUC do sotalol em 20%, devido à diminuição da absorção. Durante a administração concomitante de rifampicina e KETEK[®] em doses repetidas, a concentração plasmática máxima e a AUC de KETEK[®] foram reduzidas em 79% e 86%, respectivamente. Quando metoprolol foi administrado com KETEK[®], houve aumento de aproximadamente 38% na concentração plasmática máxima e na AUC do metoprolol; contudo, não houve efeito algum na meia-vida de eliminação do metoprolol. A exposição de KETEK[®] não é alterada com a administração concomitante de dose única de metoprolol. O efeito da telitromicina sobre os medicamentos a seguir não foi estudado, porém, tem-se relatado com os macrolídeos: derivados alcalóides do ergot (tais como ergotamina e diidroergotamina): vasoconstrição grave ("ergotismo") com possível necrose das extremidades quando da associação de antibióticos macrolídeos e alcalóides do ergot vasoconstritores. Até que dados adicionais sejam obtidos, não é recomendada a administração de KETEK[®] com estes fármacos. Pimozida, astemizol, terfenadina: os macrolídeos alteram o metabolismo destes fármacos e aumentam seus níveis séricos, podendo resultar em prolongamento do intervalo QT e arritmias cardíacas, incluindo taquicardia ventricular fibrilatória ventricular e "torsades de pointes". Por analogia, a administração concomitante da telitromicina e qualquer um destes fármacos é contra-indicada. **Outras interações:** fármacos metabolizados pelo citocromo P450 tais como: quinidina, carbamazepina, ciclosporina, hexobarbital, disopiramida e fenitoína; elevação dos níveis séricos destes fármacos podem ser observados quando concomitantemente administrados com a telitromicina. **Reações adversas:** diarreia, náusea, vômito, dor gastrointestinal, flatulência, constipação, anorexia, monilíase oral e estomatite, erupção cutânea, urticária, prurido, aumento das enzimas hepáticas (TGP, TGO e fosfatase alcalina), icterícia colestática, vertigem, cefaléia, sonolência, insônia, nervosismo, parestesia, eosinofilia, alterações do paladar, visão embaçada, monilíase vaginal, eczema, câimbras musculares, exacerbação de miastenia gravis, rubor, arritmia atrial, hipotensão, bradicardia. As seguintes reações adversas foram relatadas em casos isolados: hepatite, eritema multiforme e edema facial. **Posologia:** KETEK[®] pode ser administrado com ou sem alimentos, e os comprimidos de KETEK[®] devem ser ingeridos inteiros com quantidade suficiente de água. Na exacerbação bacteriana aguda da bronquite crônica, na sinusite aguda e na amigdalite/faringite: utilizar 800 mg via oral (2 comprimidos), uma vez ao dia por 5 dias; para pneumonia adquirida na comunidade, 800 mg via oral (2 comprimidos), uma vez ao dia por 7 a 10 dias. A segurança e eficácia da telitromicina em crianças menores de 13 anos de idade ainda não foram estabelecidas. Não é necessário ajuste posológico em pacientes idosos, quando baseado na idade isoladamente. Não é necessário ajuste posológico em pacientes com insuficiência renal leve ou moderada. No caso de insuficiência renal severa (clearance de creatinina < 30 mL/min), a dose deve ser reduzida à metade (400mg uma vez ao dia). Para pacientes sob hemodiálise, nos dias de diálise, KETEK[®] deve ser administrado após a sessão de diálise. Não é necessário ajuste posológico em pacientes com insuficiência hepática leve, moderada ou severa, a menos que a função renal esteja gravemente prejudicada. **Composição e apresentações:** comprimidos revestidos: embalagens contendo 10 e 14 comprimidos. Cada comprimido revestido contém telitromicina 400 mg e excipientes q.s.p. - 1 comprimido (amido de milho, celulose microcristalina, polividona K25, croscarmellose sódica, estearato de magnésio, lactose monohidratada, macrogol 8000, hipromelose, talco, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho). **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.** Registro no MS: nº 1.1300.0324. Data da revisão: 12/03/03. "Para maiores informações antes de sua prescrição, favor ler a bula completa do produto".

Aspectos epidemiológicos da tuberculose em São José do Rio Preto- SP, a partir das notificações da doença em um Hospital – Escola (1993 - 1998)

The tuberculosis epidemiological aspects in São José do Rio Preto – SP, from 1993 - 1998 in a Hospital - School

Claudia Eli Gazetta¹, Angela M.M.Takayanagui², Moacir Lobo da Costa Júnior²,
Teresa Cristina Scatena Villa², Silvia Helena F. Vendramini¹

RESUMO

Introdução: o objetivo deste estudo foi analisar os aspectos epidemiológicos da tuberculose em pacientes notificados pelo Núcleo de Vigilância Epidemiológica da FUNFARME, São José do Rio Preto-SP. **Material e Método:** foram coletados dados das seguintes variáveis: características sócio-demográficas, características da doença e preenchimento das fichas. **Resultados:** foram estudadas 604 fichas de notificação preenchidas no período de 1º de Janeiro de 1993 a 31 de Dezembro de 1998. Foram incluídos para análise 604 casos. Entre os pacientes do gênero masculino predominou como profissão “trabalhador da construção civil” 13%, (59 do total de 457); e entre pacientes do gênero feminino predominou a ocupação “do lar”, 46%, (67 do total de 146). A média de idade em ambos os grupos foi de 55,62%, extremos entre 20 e 40 anos. A forma clínica de maior frequência foi a pulmonar, 72,4%, (477 do total de 658). O motivo de procura foi por apresentação espontânea em 48,8% (295 casos do total de 604). A comorbidade mais freqüente foi da AIDS, 58,6%, (260 do total de 444). **Conclusão:** a análise dos dados sugere a necessidade da expansão do Programa de Controle da Tuberculose (PCT) nos serviços em nível primário de atenção à saúde, tornando-se oportuno conhecer precocemente os casos de co-infecção de tuberculose e HIV pela vigilância epidemiológica. A importância de treinamentos para a equipe que trabalha com o preenchimento dessas informações fica evidente.

ABSTRACT

Introduction: The purpose of this study was to analyze the epidemiological aspects of tuberculosis in patients registered in the FUNFARME surveillance service. **Material and Method:** data were collected from the following variables: the demographic characteristics, the disease characteristics and the complete fulfilling of the registered cards. **Results:** sixty and four registered cards filled in the period of January, 1 to December, 31 were observed. A total of 604 cases were included for analysis. Among men, constructor workers, 13% (59 out of the total 457) was the profession mostly found; among women, was the housekeepers, 46% (67 out of the total 146). The mean age in both groups was 55,62%, the lowest age 20 years and the highest, 40 years. The most common clinical characteristic was the pulmonary, 72.4% (477 out of the total 658). The motive was spontaneous visit for the first presentation, 48.8% (295 cases out of the total 604). The most frequent comorbidity was AIDS, 58.6% (260) out of the total 444). **Conclusion:** data analysis suggests the importance of extension of the Control Program of Tuberculosis (CPT) in the primary services of health care; being effective to notice earlier the tuberculosis and HIV co-infections by the epidemiological surveillance. Adequate training of the team charged for the task of fulfilling the cards should be pointed out.

Descritores: tuberculose, epidemiologia, notificação.

Keywords: tuberculosis, epidemiology, surveillance.

Introdução

O recrudescimento da tuberculose tem sido objeto de diferentes trabalhos ao redor do mundo. Dentre as explicações apresentadas para o fenômeno, encontra-se a associação da doença com a AIDS. Esta última causa alterações imunológicas que propiciam o aparecimento da tuberculose ⁽¹⁾.

Um terço da população mundial já está infectada pelo *Mycobacterium tuberculosis* ⁽²⁾. O número anual de casos novos chega a 8,7 milhões. Entre 1997 e 1999, a taxa de crescimento foi de 6% ao ano, sendo que 80% das incidências concentram-se em 22 países ⁽²⁾. O Brasil, com 116.000 casos novos por ano, ocupa a 15ª posição nesse "ranking". Quanto ao número de mortes pela doença, estima-se que ocorram anualmente 1,9 milhões. Destes, cerca de 350.000 estão associados à AIDS e 98% se dão em países em desenvolvimento ⁽²⁾.

No Brasil, o número de casos notificados de tuberculose situa-se entre 80 e 90 mil novos casos por ano ⁽²⁾. Foram 82.249 registros em 2000: 38.690 no Sudeste, 23.196 no Nordeste, 9.281 no Sul, 5.901 no Norte e 3.522 no Centro-Oeste. O coeficiente de incidência nacional para todas as formas de tuberculose foi de 48,4/100.000 habitantes ⁽²⁾.

Segundo dados estatísticos relativos à região de São José do Rio Preto, apresentados pela Divisão Regional de Saúde – DIR – XXII, foram notificados 355 casos de tuberculose em 2002; com coeficiente de incidência de 26,1/100.000. Especificamente no município de São José do Rio Preto, ao longo do mesmo ano, foram registrados 135 casos – 108 da forma pulmonar e 27 da extrapulmonar; coeficiente de incidência de 34,69/100.000. Esses resultados permitem classificar a tuberculose como terceira doença oportunista mais comumente associada à AIDS notificada no município.

Há perspectiva de aumento do número de casos, não só pela integração com a epidemia de AIDS, mas também pela associação de outros fatores, como o aparecimento de cepas resistentes às drogas atuais e tratamentos inadequados ou incompletos ⁽³⁾.

Em 1991 foi criado o Núcleo de Vigilância Epidemiológica do Hospital de Base, que faz parte da Fundação Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto (FUNFARME). A função deste núcleo, considerado centro de referência especializado para

assistência à saúde de pessoas de vários municípios do Estado de São Paulo e de outros Estados da Nação, é notificar os casos de doenças infecciosas à Secretária Municipal de Saúde e encaminhar os pacientes para os serviços de referência de suas cidades de origem, para que lá continuem o tratamento. Os pacientes residentes em São José do Rio Preto são tratados no Núcleo de Gestão Assistencial 60 e no Serviço de Atendimento Especializado ⁽⁴⁾.

Esta pesquisa teve como objetivo descrever os aspectos epidemiológicos da tuberculose diagnosticados no Núcleo de Vigilância Epidemiológica do Hospital de Base de São José do Rio Preto. Tem como finalidade obter subsídios para elaborar e propor ações que contribuam para o controle e combate da tuberculose nesse município.

Material e métodos

Trata-se de um estudo epidemiológico retrospectivo e descritivo. Foi realizado por meio de informações coletadas das fichas de notificação epidemiológica dos pacientes portadores de tuberculose registrados pelo Núcleo de Vigilância Epidemiológica da FUNFARME, da cidade de São José do Rio Preto, no período de 1993 a 1998.

Caracterização do Município

O município de São José do Rio Preto está localizado no norte do estado de São Paulo, a 480 Km da capital do Estado. Classificado como município de médio porte, registra uma população de 374.745 habitantes e um alto nível de urbanização (95%). A população economicamente ativa é de 141.876 pessoas e quase metade da população possui uma renda de 1 a 3 salários mínimos ⁽⁵⁾.

População e instrumento para coleta de dados

Os dados estudados são referentes à população portadora de tuberculose, cujos casos foram notificados pelo Núcleo de Vigilância Epidemiológica da FUNFARME durante o período de 1993 a 1998. Este serviço funciona junto ao Hospital de Base da Fundação Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto.

A pesquisa foi realizada a partir do levantamento de dados de 604 fichas de notificação de tuberculose

1. Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – Universidade de São Paulo

2. Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo

Endereço para correspondência: Cláudia Eli Gazetta. Rua Jair Martins Mil Homens, 277- Bairro Nova Redentora- São José do Rio Preto- SP Brasil - CEP: 15.090-080 Tel. 17- 2277167/ Cel. 17- 96012912. E-mail: cgazetta@uol.com.br.

Recebido para publicação em 12/11/2003 e aceito no dia 15/12/2003, após revisão.

padronizadas pelo Centro de Vigilância Epidemiológica Prof. Alexandre Vranjac, da Secretaria de Estado da Saúde. Quanto à coleta das informações, esta se deu pela elaboração de um banco de dados, que se baseou no programa EPI INFO versão 6.0.4 b e teve itens adaptados a partir da ficha de notificação compulsória.

As variáveis trabalhadas são referentes às características pessoais e sócio-demográficas dos portadores de tuberculose, às características da doença e ao preenchimento das fichas de notificação.

Resultados

Variáveis relacionadas às características pessoais e sócio-demográficas dos portadores de tuberculose:

A respeito da distribuição dos 604 casos de tuberculose notificados, o ano de 1997 apresentou números superiores àqueles registrados nos quatro anos anteriores. Esse crescimento ocorreu, provavelmente, em decorrência da contratação de uma equipe de saúde em tempo integral. Observa-se ainda um aumento das internações com suspeita de tuberculose.

Os dados demonstraram que houve um percentual elevado de casos para o sexo masculino. Obtém-se, assim, uma razão de 3:1 entre os sexos masculino e feminino. Proporção esta corroborada pelos dados da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo ⁽⁶⁾.

Quanto à faixa etária da amostra levantada, pode-se notar que do total de 604 casos notificados de tuberculose atendidos no Hospital de Base, 336 pessoas (55,6%) incluem-se na faixa etária entre 20 e 40 anos. Esse fato comprova a incidência entre adultos e pode ser verificado na Tabela 1.

Nota-se um aumento do número de casos entre os idosos acima de 60 anos. Embora os autores refiram não existir uma diferença significativa entre a tuberculose nesse grupo etário e em adultos jovens, acreditam ser importante considerar as características específicas da doença nos primeiros. Estas, por sua vez, não devem ser menosprezadas no momento do diagnóstico e do tratamento, já que podem contribuir para a diminuição do risco de morte e dos danos a esses pacientes ⁽⁷⁾.

Em relação à ocupação das pessoas registradas pelo Núcleo de Vigilância Epidemiológica de São José do Rio Preto, destaca-se a ausência desta informação em 175 fichas (29%). Entre as ocupações relatadas, foram mais freqüentes para o sexo masculino: trabalhadores da construção civil (13%) e aposentados (12,5%). No item "outros" (27%) estão incluídos os trabalhadores do comércio, da indústria e autônomos. Para o sexo feminino predominaram: as "do lar" (46,%) e aposentadas (7,5%). Esses dados são explicitados na Tabela 2.

É alta a incidência de tuberculose entre trabalhadores do setor informal da economia. A oferta de baixos salários e habitual exigência de um elevado número de horas de serviço ocasiona desgaste físico e emocional. Soma-se a isso uma freqüente irregularidade na alimentação, condições precárias de moradia e dificuldades de acesso a serviços de saúde, resultando em adoecimento ⁽⁸⁾.

Observa-se ainda na tabela 2, que 25 presidiários (4,1%), de um total 604, eram oriundos de dois estabelecimentos penal, Instituto Penal Agrícola, com regime semi-aberto, e, Centro de Detenção Provisória – CDP, do município de São José do Rio Preto.

Tabela 1 - Distribuição dos casos de tuberculose notificados pelo Núcleo de Vigilância Epidemiológica da FUNFARME de São José do Rio Preto, no período de 1993 a 1998, segundo idade e ano de notificação.

IDADE	ANO										TOTAL			
	1993		1994		1995		1996		1997		1998		N	%
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%		
0 - 10	3	2,9	2	2,4	2	3,1	3	2,6	21	13,1	5	6,2	36	6
10 - 20	6	5,7	3	3,6	1	1,5	4	3,5	1	0,6	2	2,5	17	2,8
20 - 30	30	28,8	27	33	24	37,5	32	28,3	31	19,3	16	20	160	26,5
30 - 40	33	31,7	26	31,7	19	29,7	38	33,6	39	24,2	21	26,2	176	29,1
40 - 50	12	11,5	11	13,4	4	6,2	18	16	30	18,6	12	15	87	14,4
50 - 60	4	3,8	9	11	7	11	11	9,7	17	10,6	13	16,3	61	10,1
60 e mais	15	14,4	4	4,9	7	11	7	6,2	21	13	11	13,8	65	10,7
Sem Informação	1	1	-	-	-	-	-	-	1	0,6	-	-	2	0,4
TOTAL	104	100	82	100	64	100	113	100	161	100	80	100	604	100

N = número de casos; % = porcentagem de casos.

Tabela 2 - Distribuição dos casos de tuberculose, notificados no Núcleo de Vigilância Epidemiológica da FUNFARME de São José do Rio Preto, no período de 1993 a 1998, segundo ocupação e sexo.

OCUPAÇÃO	SEXO						TOTAL	
	Masculino		Feminino		Ignorado		N	%
	N	%	N	%	N	%		
Do lar	2	0,4	67	46	-	-	69	11,4
Aposentado	57	12,5	11	7,5	-	-	68	11,2
Trab. Constr. Civil	59	13	-	-	-	-	59	9,7
Trabalhador Rural	39	8,5	1	0,7	-	-	40	6,6
Presidiário	25	5,4	-	-	-	-	25	4,1
Menor	11	2,4	8	5,4	-	-	19	3,1
Motorista	11	2,4	-	-	-	-	11	2
Outros*	123	27	15	10,3	-	-	139	23
Sem informação	130	28,4	44	30,1	1	100	175	29
TOTAL	457	100	146	100	1	100	604	100

*Outros: trabalhadores do comércio, autônomo e indústria; N = número de casos; % = porcentagem de casos.

Tabela 3 - Distribuição dos casos de Tuberculose notificados pelo Núcleo de Vigilância Epidemiológica da FUNFARME de São José do Rio Preto, no período de 1993 a 1998, segundo formas clínicas e sexo.

FORMAS DE TUBERCULOSE	SEXO				TOTAL			
	Masculino		Feminino		Ignorado		N	%
	N	%	N	%	N	%		
Pulmonar	363	72,3	113	72,9	1	100	477	72,4
Ganglionar	48	9,6	14	9	-	-	62	9,3
Outras	47	9,4	11	7,2	-	-	58	8,8
Pleural	23	4,5	3	1,9	-	-	26	3,9
Óssea	7	1,4	7	4,5	-	-	14	2,1
Meningítica	8	1,6	3	1,9	-	-	11	1,9
Vias Urinárias	3	0,6	2	1,3	-	-	5	0,8
Sem Informação	3	0,6	2	1,3	-	-	5	0,8
TOTAL	502	100	155	100	1	100	658	100

N = número de casos; % = porcentagem de casos.

Variáveis relacionadas às características da doença

A visualização da Tabela 3 evidencia o predomínio da tuberculose pulmonar como forma clínica, correspondendo a 477 (72,4%) dos 604 casos de tuberculose notificados pelo Núcleo de Vigilância Epidemiológica da FUNFARME no período de 1993 a 1998.

Do total encontrado para as formas clínicas de tuberculose (658), destaca-se que um mesmo paciente pode ter apresentado mais de uma forma da doença, somando um total maior do que os 604 casos notificados.

A tabela 3 observa-se, que 477 casos (72,4%) estão relacionados a forma clínica pulmonar da doença, no gênero masculino e feminino.

No estado de São Paulo, a forma clínica mais freqüente foi a pulmonar, que correspondeu a cerca de 80% do total de casos notificados. Outro ponto de destaque é que, entre os pacientes de forma pulmonar e maiores de 15 anos, aparecem entre 18% e 24% de baciloscopias não realizadas a cada ano ⁽⁶⁾.

Com respeito às formas extrapulmonares, a mais encontrada neste estudo foi a ganglionar. Tal fato poderia ser decorrente de um aumento na capacidade diagnóstica, já que os casos de tuberculose são descobertos em nível hospitalar e contam com diversos recursos, e também poderiam estar relacionadas ao maior número de associação com AIDS, que no estudo representa 58,6% dos 604 casos.

Na Tabela 4, descrevem-se os casos de tuberculose conforme o motivo de procura dos pacientes pelo serviço no período de 1993 a 1998. Casos de apresentação espontânea correspondem ao maior percentual (48,8%) e são seguidos por aqueles em que se diagnostica a AIDS (22,2%).

As ações para o controle da tuberculose no Brasil têm como meta diagnosticar pelo menos 90% dos casos estimados e curar pelo menos 85% dos diagnosticados. A expansão das ações de controle se dará no âmbito da atenção básica, atingindo 100% dos municípios ⁽⁹⁾.

Em nível hospitalar, pôde-se evidenciar que os serviços de menor complexidade não estão fazendo o

Tabela 4 - Distribuição dos casos de tuberculose notificados pelo Núcleo de Vigilância Epidemiológica da FUNFARME de São José do Rio Preto, no período de 1993 a 1998, segundo motivo de procura pelo serviço e ano de notificação.

MOTIVO DE PROCURA PELO SERVIÇO	1993		1994		1995		1996		1997		1998		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Espontânea	41	39,4	41	50	33	51,6	54	47,8	78	46,6	51	63,8	295	48,8
AIDS	31	29,8	25	30,8	17	26,6	34	30	22	13,7	5	6,2	134	22,2
Outros motivos	19	18,3	10	12,2	9	14	15	13,2	21	13	5	6,2	79	13
Encaminhados por outro serviço de saúde	10	9,6	4	4,9	3	4,7	6	5,3	32	19,9	16	20	71	11,8
Controle de comunicantes	-	-	-	-	-	-	-	-	6	3,7	-	-	6	1
Sem informação	3	2,9	2	2,4	2	3,1	4	3,5	5	3,1	3	3,7	19	3,1
TOTAL	104	100	82	100	64	100	113	100	161	100	80	100	604	100

diagnóstico dos sintomáticos respiratórios. Os encaminhados por outros serviços de saúde somaram 71 casos (11%). Esses números demonstram a baixa resolutividade das Unidades Básicas de Saúde do município e da região. Elas são deficientes na descoberta de casos pela baciloscopia de escarro em sintomáticos respiratórios, uma das ações mais básicas e importantes do programa, assim como o tratamento e o controle.

Destaca-se que apenas 1% dos casos notificados, procuraram o serviço por serem comunicantes. Esses resultados evidenciaram a necessidade de se rever o tipo de atenção que os serviços de saúde estão prestando, pois o controle dos comunicantes é uma estratégia eficaz, utilizada em saúde pública para interromper a cadeia de transmissão da doença.

Como se pode visualizar na Tabela 5, o resultado da baciloscopia de escarro, provavelmente determinou os diagnósticos em 298 casos (49,3%) com baciloscopia positiva; em 25,5% não houve a confirmação; e em 15,5% o exame apresentou-se negativo. Destaca-se que em 9,9% dos casos não foi realizado a baciloscopia. Observou-se que 50% utilizaram-se do exame radiológico para o diagnóstico, isto poderia estar ocorrendo devido a facilidade na sua realização o que diminui o número de baciloscopia positiva e provavelmente por ser rotina do serviço os exames de baciloscopia e radiológicos em todos pacientes suspeitos de tuberculose.

Em um estudo semelhante ⁽¹⁰⁾, encontraram-se 58,7% dos casos com baciloscopia positiva, enquanto

25,1% apresentaram baciloscopia negativa e 13,9% não realizada. No Brasil, no período de 1981 a 1990 a variação foi de 59,3% a 52,2% ⁽¹¹⁾.

A Tabela 6 abrange o período de 1993 a 1998 e ilustra os casos de tuberculose distribuídos segundo doenças associadas. Dentre estas, percebe-se que a AIDS apresentou índices elevados nos anos de 1993 (69,4%), 1995 (72,4%) e 1996 (66,3%).

Vários trabalhos têm atentado para o fato de a infectividade do bacilo da tuberculose ser 10 vezes maior em indivíduos portadores do HIV. Dentre estes, aqueles previamente infectados pelo *Mycobacterium tuberculosis* são acometidos pela doença em maior proporção, pela reativação de um foco endógeno latente. Os sintomas ou sinais desta podem aparecer, em casos desse tipo, antes dos da imunodeficiência ^(12, 13, 14, 15, 16).

O município de São José do Rio Preto apresentou, no ano de 2002, um coeficiente de incidência de AIDS de 45,1/100.000 habitantes. Esses índices classificam o município em 2º lugar no Brasil e em 1º lugar no Estado de São Paulo ⁽¹⁷⁾.

No ano de 2002, em relação à associação entre tuberculose e HIV positivo, na DIR – XXII, à qual pertence o município de São José do Rio Preto, foram diagnosticados 355 casos de tuberculose, 71 (20%) destes também HIV positivo. No município de São José do Rio Preto, no mesmo ano, o total de casos notificados foi de 135, sendo 38 (28,15%) HIV positivo.

Tabela 5 - Distribuição dos casos de tuberculose notificados pelo Núcleo de Vigilância Epidemiológica da FUNFARME de São José do Rio Preto, no período de 1993 a 1998, segundo o resultado da baciloscopia de escarro e ano de notificação.

BACILOSCOPIA	1993		1994		ANO 1995		1996		1997		1998		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Positivo	56	53,3	50	61	21	32,8	33	29,2	94	58,4	44	55	298	49,3
Negativo	30	28,6	18	22	9	14,1	42	37,2	40	24,8	15	18,8	154	25,5
Em Andamento	2	1,9	2	2,4	1	1,6	1	0,9	1	0,6	-	-	7	1,2
Não Realizado	8	7,7	5	6,1	6	9,4	23	20,4	11	6,8	7	8,8	60	9,9
Sem Informação	8	7,7	7	8,5	27	42,2	14	12,4	15	9,3	14	10,5	85	14,1
TOTAL	104	100	82	100	64	100	113	100	161	100	80	100	604	100

Tabela 6 - Distribuição dos casos de tuberculose notificados pelo Núcleo de Vigilância Epidemiológica da FUNFARME de São José do Rio Preto, no período de 1993 a 1998, segundo doenças associadas e ano de notificação.

DOENÇAS ASSOCIADAS	1993		1994		ANO 1995		1996		1997		1998		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
AIDS	41	69,4	43	68,3	34	72,4	59	66,3	60	53,5	23	31,1	260	58,6
Alcoolismo	4	6,8	5	7,9	4	8,5	14	15,7	14	12,5	15	20,3	56	12,6
Diabetes	3	5,1	5	7,9	1	2,1	4	4,5	6	5,4	6	8,1	25	5,6
Doença Cardiovascular	4	6,8	2	3,2	3	6,4	4	4,5	6	5,4	8	10,8	27	6,1
Outras doenças	7	11,9	8	12,7	5	10,6	8	9	26	23,2	22	29,7	76	17,1

É importante esclarecer que, na Tabela 5, os dados segundo doenças associadas são múltiplos, significando que a um mesmo caso podem corresponder uma ou mais doenças.

As doenças associadas à tuberculose, como diabetes e alcoolismo, tiveram um aumento na proporção de casos, principalmente o alcoolismo, atingindo o percentual de 20,3% em 1998. Esses dados mostram a necessidade das equipes do Programa de Controle da Tuberculose (PCT) trabalharem de forma integrada a outros programas de saúde - como os de atenção ao adulto (diabetes, hipertensão, etc.) -, aos Núcleos de Apoio Psico-Social (NAPS) - para o seguimento de doentes etilistas crônicos - e a outros setores sociais que ofereçam diferentes formas de apoio social.

Características relacionadas ao preenchimento das fichas

A distribuição dos casos de tuberculose, segundo a ausência de preenchimento dos dados da ficha de

notificação, no período de 1993 a 1998, pode-se verificar que os quesitos relacionados à identificação das fichas - número da ficha e número de prontuário - foram preenchidos em apenas 0,3% e 3,3% dos casos, respectivamente. Ao contrário do que ocorreu na análise da identificação dos pacientes, as informações a respeito do endereço, não foram dadas em 111 casos (18,4%). Esses números influenciam nas ações propostas pelo DOTS.

Observou-se, ainda, o não-preenchimento dos itens que especificavam: a ocupação em 176 casos; a escolaridade em 569, o tratamento atual em 122, a internação em 187 e a saída do hospital em 170. Tais achados evidenciam falhas no sistema de vigilância epidemiológica da instituição estudada. Entre os 604 casos estudados, há um percentual relativamente alto de não-preenchimento de itens que fornecem dados essenciais para a identificação do paciente portador de tuberculose.

Uma possível explicação para o problema do não-preenchimento de determinados itens das fichas de

notificação pode estar relacionada ao fato de estas fichas serem preenchidas a partir dos dados do prontuário do doente, registros que nem sempre contêm tais informações.

Discussão

As informações obtidas a partir da presente pesquisa permitiram estabelecer um perfil epidemiológico dos casos de tuberculose notificados pelo Núcleo de Vigilância Epidemiológica da FUNFARME, no período de 1993 a 1998. Além disso, puderam ser evidenciados problemas que podem estar influenciando as ações atualmente em desenvolvimento no PCT desta instituição.

O estudo mostrou que o início do tratamento, deuse até sete dias após a internação, ficando evidente e preocupante o tempo em que o paciente fica internado no hospital sem iniciar tratamento, considerando que, 49,3% dos internados tinham baciloscopia positiva. A alta transmissibilidade da tuberculose, principalmente em locais como as instituições de saúde, representa um risco de contagiosidade para os outros pacientes e profissionais de saúde.

Acredita-se que esteja ocorrendo um importante viés no sistema da saúde. As Unidades Básicas não estão detectando os casos, seja pela dificuldade de acesso aos serviços, seja por não estarem integradas ao programa de controle. A consequência disso é que os pacientes passam a procurar o hospital, algumas vezes em condições clínicas extremamente afetadas. Entretanto, uma análise a respeito da organização do serviço no município, no que tange às ações do programa de controle da tuberculose em São José do Rio Preto, é questão para ser melhor estudada ou pesquisada no futuro.

Baseado nos princípios que norteiam as diretrizes do Sistema Único de Saúde - universalidade, equidade e integralidade -, considera-se que todo cidadão possui direitos iguais perante o SUS, devendo ser atendido conforme as suas necessidades. A organização de serviços de forma regionalizada e hierarquizada em níveis de complexidade crescente e disposta em uma área geográfica delimitada também faz parte desses preceitos.

Por oferecer uma maior complexidade de assistência à saúde, o Hospital de Base, não conta com Programa de Controle de tuberculose, encaminhando os pacientes de para os serviços de nível primário de atendimento do município e da região, a fim de darem continuidade ao tratamento e acompanharem os casos.

Os altos índices de internação para confirmação do diagnóstico (40,6%), revelam a precariedade da

atenção, neste contexto, das Unidades Básicas de Saúde (UBS). Consideradas a porta de entrada do sistema de saúde, as UBS deveriam prestar, de forma organizada, ações padronizadas pelo Programa de Controle da Tuberculose no diagnóstico, tratamento e controle da doença.

Sendo assim, a atenção primária à saúde constituiu-se, de modo geral, numa estratégia de organização do primeiro nível de atenção do sistema de saúde. Ela alicerça-se na possibilidade de satisfazer os problemas de saúde de cada população e organizar os níveis de atenção de forma a minimizar os custos econômicos e sociais de suas necessidades. O enfoque, nesse contexto, está numa estratégia de operacionalização de atenção primária de saúde o mais clara possível.

A Unidade Básica de Saúde deve ser constituída como uma instância de prestação de assistência mais global. Deve, ainda, ser inovadora e tecnologicamente moderna; envolver ações promocionais, preventivas e curativo-reabilitadoras de forma integrada e por meio da vigilância da saúde. As intervenções do Programa Saúde da Família também conformam uma totalidade que engloba os sujeitos do sistema e suas inter-relações com os ambientes naturais e sociais.

Por meio do PSF, o município de São José do Rio Preto está descentralizando as ações do Programa de Controle da Tuberculose. Essa prática cria estratégias adequadas das mesmas e possibilita a conscientização de todos os envolvidos na questão de prevenção, diagnóstico precoce e tratamento supervisionado da tuberculose.

Este estudo permitiu uma reflexão sobre a necessidade de se repensar a prática da assistência de controle e combate da tuberculose. Buscou salientar a importância de fazê-lo de forma integrada e de desenvolver a vigilância epidemiológica com equipes adequadamente preparadas e conscientes da complexa questão da saúde pública.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Plano nacional de controle da tuberculose. Brasília (DF); 1999. 184 p.
2. Sanchez A, Cruz FAAS, Rocha ALC, Marques AMC, Rosemberg AM, Queiroz AMD, et al. Juntos na luta contra a tuberculose. Bol Pneumol Sanit 2002;10(2):05-12.
3. Ruffino-Netto A. Avaliação de excesso de caso de tuberculose atribuídos a infecção HIV/AIDS: ensaio preliminar. Rev Saúde Pública 1995;29 (4):279-82.
4. Gazeta CE. Aspectos epidemiológicos da tuberculose em São José do Rio Preto-SP, de 1993 a 1998, a partir das notificações da doença em um hospital

[dissertação]. Ribeirão Preto: Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto-USP; 1999.

5. São José do Rio Preto. Prefeitura Municipal. Conjuntura Econômica de São José do Rio Preto. 2003.
6. São Paulo. Secretaria de Estado da Saúde. Divisão de Tuberculose. Documento informativo: a tuberculose no Estado de São Paulo. São Paulo: C.V.E. Prof^o Alexandre Vranjac; 1998.
7. Vendramini SHF, Villa TCS, Gonzales RIC, Monroe AA. Tuberculose no idoso: análise do conceito. Rev Latino-Americana Enferm 2003;11(1): 96-103.
8. Almeida FN, Rouquayrol MZ. Fundamentos metodológicos da epidemiologia. In: Rouquayrol MZ. Epidemiologia e saúde. 4^aed. Rio de Janeiro: Medsi; 1994. p157-83.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas Públicas. Departamento de Atenção Básica. Manual Técnico para o controle da Tuberculose: Caderno de Atenção Básica – 6. 6^a ed. Rev. e ampl. Brasília. 2002; 62 p.
10. Watanabe A, Ruffino-Netto. O perfil epidemiológico dos casos de tuberculose notificados, em hospital terciário Ribeirão Preto –São Paulo. Bol Pneumol Sanit 2001; 9(1):19-34.

11. Brasil. Ministério da Saúde. Coordenação Nacional de Pneumologia Sanitária. Reunião de avaliação operacional e epidemiológica do programa de controle da tuberculose. Bol Pneumol Sanit 1993; (n^o especial): 9-90.
12. Braun MM, Cote TR, Ralkin CS. Acquired Immunodeficiency Syndrome and extrapulmonary tuberculosis in the United States. Arch Intern Med 1990;150(9):1913-6.
13. Garcia MLG, Gómez JLV, Sancho MCG, Álvarez RAS, Zacarias F, Amor JS. Epidemiologia del SIDA y la tuberculosis. Bol Oficina Sanit Panam 1994; 116(6):546-65.
14. Centers for Disease. Control and prevention tuberculosis morbidity: United States 1992. Mon sur 1993; 42:703-4.
15. Braun MM. Trends in death with tuberculosis during the AIDS. JAMA 1993; 269(22):2865-8.
16. McKenna MT. The fall after the rise: tuberculosis in the United States, 1991 Through 1994. Am J Publ Health 1998; 88(7):1059-63.
17. Brasil. Ministério da Saúde. Coordenação Nacional de DST/AIDS. Bol Epidemiol AIDS 2002; Abril – Dez. ■

BULA RESUMIDA: SPIRIVA® (Brometo de tiotrópio). USO ADULTO. FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES: Cápsula contendo pó para inalação: embalagem com 30 cápsulas. Cápsula contendo pó para inalação: embalagem com 10 e 30 cápsulas acompanhada de HANDIHALER®. **COMPOSIÇÃO** Cada cápsula para inalação contém: Tiotrópio 18 mcg (Correspondente a 22,5 mcg de brometo de tiotrópio monodratado). **INDICAÇÕES:** Tratamento de manutenção de pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), incluindo bronquite crônica e enfisema, da dispnéia associada e para a prevenção de exacerbações. **CONTRA-INDICAÇÕES:** Pacientes com história de hipersensibilidade à atropina ou a seus derivados, p.ex. ipratrópio ou oxitrópio, ou a qualquer componente que faça parte da sua formulação. **PRECAUÇÕES:** SPIRIVA® é um broncodilatador de manutenção de dose única diária e não deve ser utilizado para o tratamento de resgate em episódios agudos de broncospasmo. Após a administração de SPIRIVA® em pó para inalação podem ocorrer reações de hipersensibilidade imediatas. Assim como outros fármacos anticolinérgicos, SPIRIVA® deve ser utilizado com cautela em pacientes com glaucoma de ângulo fechado, hiperplasia prostática ou obstrução do colo vesical. Medicamentos inalatórios podem provocar o aparecimento de broncospasmo paradoxal. Assim como outros fármacos excretados predominantemente por via renal, a administração de SPIRIVA® deve ser monitorada cuidadosamente em pacientes com comprometimento moderado a grave da função renal (depuração de creatinina ≤ 50 ml/min). Os pacientes devem ser instruídos quanto à correta administração das cápsulas de SPIRIVA®. Eles devem ser alertados no sentido de evitar o contato do fármaco com os olhos. Dor ou desconforto nos olhos, visão embaçada, visão de halos ou imagens coloridas em associação com olhos avermelhados decorrentes de congestão conjuntiva e edema de córnea podem ser sinais de glaucoma de ângulo fechado. Desenvolvendo-se quaisquer desses sintomas, os pacientes devem procurar um especialista imediatamente. Soluções mióticas não são consideradas um tratamento efetivo. SPIRIVA® não deve ser utilizado mais do que uma vez ao dia. As cápsulas de SPIRIVA® devem ser usadas somente com o HANDIHALER® que acompanha o produto. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** Não há estudos para se recomendar o uso concomitante de tiotrópio com outros medicamentos anticolinérgicos. Embora não se tenham realizado estudos para avaliar eventuais interações medicamentosas, o tiotrópio em pó para inalação tem sido utilizado concomitantemente com outros fármacos sem terem sido observadas manifestações de reações adversas associadas ao fármaco. Incluem-se broncodilatadores simpaticomiméticos, metilxantinas, esteróides orais e inalatórios, comumente utilizados no tratamento de DPOC. **REAÇÕES ADVERSAS:** Os efeitos indesejáveis relacionados abaixo foram atribuídos à administração de SPIRIVA® baseando-se em fatos razoáveis que sugerem uma relação causal. As frequências indicadas abaixo relatam incidências independentes da avaliação de causalidade em qualquer caso individual. A informação é baseada em 4 estudos clínicos envolvendo 906 pacientes tratados com SPIRIVA® durante um período de até 1 ano. **Trato gastrointestinal** – 14%: secura da boca, em geral leve e frequentemente resolvida com a continuidade do tratamento. Entre 1% e 10%: constipação. **Sistema respiratório** – Entre 1% e 10%: tosse e irritação local, incluindo irritação da garganta (similar a outras terapias inalatórias). **Sistema cardiovascular** – Entre 0,1% e 1%: taquicardia. Além disso, relataram-se, normalmente em pacientes suscetíveis, casos isolados de taquicardia supraventricular e de fibrilação atrial associadas ao uso de tiotrópio. **Sistema urinário** – Entre 0,1% e 1%: dificuldade de urinar e retenção urinária (em homens com fatores de predisposição). **Reações alérgicas** – Entre 0,1% e 1%: reações de hipersensibilidade incluindo casos isolados de angioedema. A maioria das reações adversas mencionadas acima podem ser atribuídas às propriedades anticolinérgicas de SPIRIVA®. Podem ocorrer outros efeitos anticolinérgicos como visão embaçada e glaucoma agudo. Assim como ocorre com outras terapias inalatórias, pode ocorrer broncospasmo paradoxal. **POSOLOGIA:** A dosagem recomendada é a inalação do conteúdo de uma cápsula de SPIRIVA® uma vez ao dia, com o auxílio do HANDIHALER®, sempre no mesmo horário. As cápsulas de SPIRIVA® não devem ser deglutidas. Pacientes idosos podem utilizar SPIRIVA® nas doses recomendadas. Pacientes com função renal comprometida podem utilizar SPIRIVA® nas doses recomendadas. Entretanto, assim como com outros fármacos excretados predominantemente por via renal, o uso de SPIRIVA® deve ser monitorado cuidadosamente em pacientes com comprometimento moderado a grave da função renal. Pacientes com função hepática comprometida podem utilizar SPIRIVA® nas doses recomendadas. A segurança e a eficácia de tiotrópio, pó para inalação, não foram estabelecidas em pacientes pediátricos e, portanto, SPIRIVA® não deve ser utilizado em crianças. **Observação:** as cápsulas de SPIRIVA® não devem ser expostas (no blister ou no HANDIHALER®) a temperaturas superiores a 25°C, isto é, elas não devem ser expostas à luz e ao calor. **SUPERDOSAGEM:** Altas doses de SPIRIVA® podem levar a sinais e sintomas anticolinérgicos. Entretanto, não ocorreram reações adversas anticolinérgicas sistêmicas após inalação de dose única de até 282 mcg de tiotrópio por voluntários sadios. Observou-se conjuntivite bilateral em associação com secura da boca, após repetidas inalações de doses únicas diárias de 141 mcg de tiotrópio, em voluntários sadios, que foram resolvidas durante o tratamento. A única reação adversa atribuída ao tiotrópio, em estudos com múltiplas doses em pacientes com DPOC recebendo uma dose diária máxima de 36 mcg de tiotrópio durante quatro semanas, foi secura da boca. A ocorrência de intoxicação aguda, devido à ingestão oral de cápsulas de tiotrópio é improvável, devido à baixa biodisponibilidade oral. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.** **ATENÇÃO:** Este produto é um novo medicamento e, embora as pesquisas realizadas tenham indicado eficácia e segurança quando corretamente indicado, podem ocorrer reações adversas imprevisíveis ainda não descritas ou conhecidas. Em caso de suspeita de reação adversa, o médico responsável deve ser notificado. Resp. Técn.: Farm. Laura M. S. Ramos, CRF-SP n^o 6.870. **SPIRIVA® cápsulas:** MS-1.0367.0137. Fabricado por: Boehringer Ingelheim Pharma KG Ingelheim am Rhein, Alemanha. **HANDIHALER®:** MS-10036780001. Fabricado por: RPC Formatec Mellrichstadt – Alemanha. Importado e distribuído por: Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda. Rod. Regis Bittencourt (BR116), km 286 - Itapeverica da Serra – SP. CNPJ/MF n^o 60.831.658/0021-10. (ref.: BPI 0251-01 20011128). VERSÃO: SPIR-030425-1

Broncoscopia

Bronchoscopy

Amir Szklo

Descritores: broncoscopia, diagnóstico

Keywords: bronchoscopy, diagnosis

“Uma vez tendo vivido a experiência de ver uma criança após aspirar uma pequena pedra as 16 h, ter esta pedra retirada pela broncoscopia as 18 h, voltar para seu lar as 20 h, mesmo que a broncoscopia fosse 10 vezes mais difícil de realizar do que realmente o é, eu continuaria a fazê-la apenas para ter este resultado”

G. KILLIAN

Introdução

A frase acima é de Gustav Killian, um otorrinolaringologista, considerado o “pai da broncoscopia,” que no ano de 1897 fez o primeiro exame direto das vias aéreas abaixo das cordas vocais e retirou um osso que estava no brônquio principal direito de uma fazendeira. O aparelho usado era um tubo metálico, iluminado pela luz solar que era refletida por espelhos. Este procedimento teve grande impacto, uma vez que naquela época os pacientes que aspiravam qualquer tipo de corpo estranho, estavam condenados a permanecer cronicamente doentes com infecções pulmonares de repetição até a morte, que ocorria geralmente em 1 ano.⁽¹⁾

Em 1898, em um congresso alemão de otorrinolaringologia, Killian apresentou o caso da fazendeira e chamou o procedimento de “broncoscopia direta”⁽¹⁾. Estava criado um dos mais fascinantes procedimentos da Medicina Moderna. Este procedimento era capaz de atingir um órgão totalmente inatingível naquela época, fazer diagnósticos de doenças

que antes não eram diagnosticadas, tratar outras que não eram tratáveis, sem a necessidade de internação do paciente e sob anestesia local.

Três fatores impulsionaram o desenvolvimento da broncoscopia: o advento da eletricidade, da anestesia tópica e novos instrumentos de inspeção dos brônquios^(1,2). Um dos maiores responsáveis pelo desenvolvimento de novos instrumentos foi Chevalier Jackson, professor de Otorrinolaringologia da University of Pittsburgh. Este médico, em 1899, a partir de esofagoscópios e uretroscópios abertos desenvolveu a maioria dos instrumentos de broncoscopia rígida que conhecemos hoje^(1,2). O segundo grande avanço no equipamento de broncoscopia se deve a Shigeto Ikeda que, em 1964, desenvolveu a partir de um gastroscópio, o broncoscópio flexível de fibras óticas, que conseguia atingir brônquios secundários antes inatingíveis com o aparelho rígido⁽¹⁾.

O exame broncoscópico

Em um inquérito via correio, com 871 pneumologistas americanos que realizavam broncoscopia, o

Setor de Broncoscopia. Instituto de Doenças do Tórax da Universidade Federal do Rio de Janeiro

Endereço para correspondência: Amir Szklo. Rua Xavier da Silveira 45/801- Rio de Janeiro- RJ CEP: 22061-010 TEL/FAX: 21-2522-7934. E-mail: amir@hucff.ufrj.br

Artigo recebido para publicação no dia 06/10/2003 e aceito no dia 01/12/2003, após revisão.

American College of Chest Physician (ACCP) verificou que havia uma grande variação nos locais de realização do exame. (Tabela 1) (ACCP) ⁽³⁾

Tabela 1 - Local de realização dos exames de broncoscopias (ACCP) ⁽³⁾

Local do exame	N (%)
Centro cirúrgico	431 (49%)
Quarto do paciente	484 (56%)
Consultório medico	96 (11%)
Sala de Broncoscopia	150 (17%)
Unidade de terapia intensiva	22 (2 %)

Como pode ser observado, uma grande parte dos exames realizados nos Estados Unidos da América (EUA) são realizados fora de uma sala preparada especialmente para realizar uma broncoscopia. No Brasil este fato também acontece. Porém, os riscos são maiores no nosso meio em função da rotineira falta de equipamentos de segurança para realização do exame. Embora em teoria o exame de broncoscopia possa ser realizado em qualquer local do hospital, deve ser ressaltado que exames invasivos somente devem ser realizados em locais com adequadas normas de segurança, como a presença de equipamentos e medicações necessários para atendimento de uma parada cardíaca, oxigênio, aspirador, monitor cardíaco, oxímetro de pulso e enfermagem treinada para auxiliar no exame. ⁽¹⁾

O preparo do paciente

O paciente que irá ser submetido a um exame de broncoscopia tem que estar no mínimo em 4 horas de jejum absoluto. Tem que apresentar telerradiografias e/ou tomografias de tórax de pelo menos 10 dias antes do exame. Na história clínica deve ser pesquisada a presença de discrasia sanguínea bem como todos os medicamentos utilizados pelo paciente nos últimos 10 dias que antecedem o procedimento. Nos exames eletivos e com indicação de biopsia também devem ser solicitados os seguintes exames laboratoriais: dosagem sérica de uréia, creatinina, tempo de atividade de protrombina, tempo parcial de tromboplastina e contagem de plaquetas.

Há atualmente uma tendência a se solicitar a assinatura do paciente em um termo de consentimento para procedimentos invasivos, onde constam os possíveis riscos do procedimento, em linguagem que possa ser compreendida por não médicos. É de fundamental importância que o procedimento seja detalhadamente explicado ao paciente e que todas as suas dúvidas sejam esclarecidas. Este procedimento simples pode ser a diferença entre um exame tranquilo ou não. Pacientes

que irão realizar o procedimento em regime ambulatorial devem estar sempre acompanhados de um responsável.

Sedação e anestesia

O anestésico mais usado em broncoscopia é a xilocaína que pode ser usada na dose máxima de 400 mg ⁽¹⁾. Inicialmente é utilizada a xilocaína a 10% em spray (libera 10 mg de xilocaina por aplicação) para anestésiar a orofaringe. Em seguida, com xilocaína líquida a 2% sem vasoconstritor, é anestesiado o restante da árvore brônquica. A anestesia da árvore brônquica pode ser feita de três maneiras diferentes.

1. Usando uma cânula de Hollinguer, através de laringoscopia indireta, instila-se 3 ml de xilocaína na traquéia;

2. Realizando uma punção da cartilagem cricóide com uma agulha de insulina e instilando 3 ml de xilocaína;

3. Usando o próprio aparelho de broncoscopia para instilar a xilocaína enquanto se avança no exame ⁽⁴⁾.

No setor de Broncoscopia do Instituto de Doenças do Tórax (IDT) do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) é utilizada de rotina a punção transcricóide por ser mais simples, cômoda para o paciente (pois é realizada após a sedação) e segura ⁽²⁾. Na sedação é utilizado o midazolam na dose de 2,5 mg endovenoso, cujo efeito é revertido ao final do exame com 0,5 mg de flumazenil endovenoso. Pode ainda ser utilizada a morfina na dose de 2 mg intravenoso quando o paciente tem um reflexo de tosse exacerbado. A atropina para diminuir as secreções tem sido cada vez menos utilizada, pois seus efeitos colaterais são maiores que os benefícios ⁽⁴⁾.

A suplementação de oxigênio é sempre feita de rotina por cateter nasal a 3 litros por minuto.

Os aparelhos

Existem dois tipos de broncoscópios, o aparelho rígido e o aparelho flexível de fibras óticas.

O aparelho rígido, também chamado de broncoscópio aberto, tem hoje suas indicações limitadas devido ao advento do aparelho flexível. Ele é praticamente o mesmo aparelho desenvolvido por Chevalier Jackson com alguns melhoramentos, como a substituição da iluminação, que era feita por uma lâmpada e hoje em dia é feita por uma fibra luminosa ⁽¹⁾. As limitações técnicas do broncoscópio aberto são: (1) necessidade de anestesia geral (onde se utiliza a mesma via que o anestesista); (2) impossibilidade de ser realizado em pacientes com instabilidade da coluna cervical; (3) difícil realização (se não impossível) em

pacientes entubados; (4) poucas escolas ainda treinam médicos nessa técnica.

O broncofibroscópio, também conhecido como aparelho fechado, tem poucas limitações técnicas. Talvez uma das mais importantes dela seja seu uso na vigência de hemoptise maciça, pois o sangue, ao sujar a lente, impede a visualização do exame e os coágulos obstruem o canal de aspiração ⁽¹⁾

Indicações

Existem dois grupos principais de indicações do exame de broncoscopia. A primeira é a indicação diagnóstica e a segunda é a indicação terapêutica.

1. Indicações diagnósticas de broncoscopia flexível

A principal indicação da broncoscopia é o diagnóstico e estadiamento das neoplasias malignas de pulmão. O exame informa ao cirurgião a distância da lesão da carina principal, informação importantíssima para o planejamento cirúrgico. Através da biopsia das lesões visíveis é possível diagnosticar o tipo histológico do tumor. Pode-se ainda realizar punção transbrônquica com agulha de Wang em linfonodos mediastinais, demonstrados pela tomografia computadorizada, para obtenção de material que, quando positivo, pode tornar desnecessária a realização de mediastinoscopia. ^(1, 5)

Outras indicações de broncofibroscopia são: (1) infiltrado pulmonar difuso ao RX de tórax; (2) abscesso pulmonar; (3) durante a investigação de casos de tosse crônica (quando já se afastou todas as outras possíveis causas); (4) estridor; (5) hemoptise (diagnosticar o sítio de sangramento); (6) estadiamento das neoplasias de esôfago; (7) suspeita de fistula esôfago-brônquica; (8) massas de mediastino a esclarecer; (9) acompanhamento de anastomoses de cirurgias de traquéia e de ressecção de parênquima pulmonar; (10) autofluorescência; (11) ultra-som endobrônquico.

2. Indicações diagnósticas de broncoscopia rígida

A única indicação diagnóstica remanescente da broncoscopia rígida é quando se necessita um fragmento de biopsia maior ou mais profundo, já que a pinça de biopsia do aparelho rígido é maior. ^(1, 6)

3. Indicações terapêuticas de broncoscopia flexível ⁽¹⁾

- aspiração de secreções e tampões de secreções da árvore brônquica;
- retirada de corpo estranho;
- intubação oro-traqueal.

4. Broncoscopia intervencionista

Neste tipo de exame podem ser utilizados os

aparelhos flexível ou o rígido. Corresponde aos exames que realizam técnicas como laser, crioterapia, eletrocautério, terapia fotodinâmica, braquiterapia, colocação de stents.

A broncoscopia intervencionista no Brasil já é realizada em alguns centros, apesar dos custos constituírem-se em um fator limitante. Um aparelho de laser para broncoscopia está custando US\$ 250.000, acrescido a isso o cateter que dura em média 3 procedimentos e que custa US\$ 1500. Cada stent custa entre US\$ 400 e US\$1000, o que torna o procedimento bastante oneroso para os nossos padrões.

5. Eletrocautério

É um excelente substituto do laser, sobretudo em centros com menos recursos financeiros como os países em desenvolvimento. Seu custo é infinitamente menor que o laser tendo quase o mesmo poder resolutivo.

A principal indicação do uso endobrônquico do eletrocautério é no tratamento paliativo do câncer de pulmão sendo usado para desobstruir grandes brônquios e traquéia. Pode ser usado também em estenoses benignas. O princípio da técnica é a passagem de corrente elétrica através de um cateter introduzido pelo canal do broncofibroscópio flexível (que deve ser isolado ou com a ponta de plástico), que queima o tecido que pode ser retirado com a ajuda de uma pinça.

Para esse procedimento a maioria dos autores prefere o aparelho rígido, pois por ser aberto torna mais fácil a retirada do tecido queimado, além de ventilar melhor o paciente. Fica também mais fácil aspirar o sangue e a fumaça causada pelo procedimento. Esta técnica pode ser associada ao uso do plasma de argônio para coagular sangramentos na árvore brônquica quando se vê diretamente o local do sangramento. Uma vez desobstruído o brônquio ou traquéia pode-se no mesmo tempo colocar um stent ^(7, 8).

Contra-indicações

As únicas contra-indicações do eletrocautério é a presença de marca-passo no paciente ou quando a obstrução é por compressão e não pelo tumor endobrônquico ^(7,8).

Laser

Indicações

São as mesmas do eletrocautério, sendo que não há a necessidade do broncofibroscópio ser isolado.

Na cirurgia por laser o poder da energia liberada pelo laser é aplicado através de um cateter para queimar os tecidos ressecando tumores endobrônquicos ou

estenoses benignas. No mercado há vários tipos de laser, porém o mais usado é o Nd-YAG (*neodymium-yttrium aluminium garnet*), pois tem os efeitos mais previsíveis sobre o tecido humano^(7, 9).

Crioterapia

Na crioterapia se aproveita a temperatura extremamente baixa de alguns materiais criogênicos, como o nitrogênio líquido e o óxido nitroso, causam em contato com o tecido humano. O gás líquido é liberado por um "crioprobe", que alcança em sua extremidade distal 40°C negativos. O efeito no tecido tumoral só é percebido horas ou dias após o procedimento. Também é possível usar a crioterapia para retirar corpos estranhos congelando-se a ponta do *crioprobe* ao corpo estranho puxando-o para fora da árvore brônquica.

As contra-indicações são o uso em tecido crio-resistente como cartilagem e fibrose^(7, 10).

Stent

A palavra stent é uma homenagem ao dentista britânico Charles R. Stent, que no século passado inventou um material para fixar e moldar dentes. Desde então seu nome vem sendo dado a vários compostos usados para segurar os tecidos no lugar em anastomoses e pontes.⁽⁷⁾

Existem hoje mais de 20 tipos diferentes de stents e que usam diversos materiais, porém podemos dividi-los em dois grandes grupos: os metálicos e os de silicone.

As indicações da colocação do stent são:

- Estenose maligna ou benigna das vias aéreas;
- Malacia (traqueal ou brônquica);
- Fístulas para a pleura ou esôfago.

A escolha do tipo do stent depende da experiência do examinador e da patologia em questão. Geralmente em estenoses benignas de traquéia usa-se o stent de silicone, que tem a vantagem de ser facilmente removível caso necessário, porém é nessa facilidade que reside sua maior fraqueza, o deslocamento do local em que foi colocado pode gerar, em algumas ocasiões insuficiência respiratória, devendo o stent ser retirado imediatamente por broncoscopia. Outra desvantagem é que os stents de silicone somente podem ser colocados com broncoscópico rígido. Por outro lado uma vantagem é a possibilidade de serem feitos sob medida para um determinado problema.⁽⁷⁾

Os stent metálicos são mais fáceis de serem colocados, podendo-se usar o broncofibroscópico, migram com menor facilidade, porém são quase impossíveis de serem retirados uma vez colocados. Outra desvantagem é que em doenças malignas o tumor

pode crescer para dentro do stent voltando a ocluir a via aérea.

Em resumo, não existe o stent ideal, devendo-se usar o que melhor se adaptar à necessidade do paciente e à estrutura do sistema de saúde.^(7, 11)

Braquiterapia

Braquiterapia vem da raiz grega *brachy*, que significa perto. É um método de radioterapia onde se libera a radiação bem próximo do tumor, dentro do brônquio.

Isso é feito colocando-se um cateter dentro ou bem próximo do tumor por onde se libera "sementes radioativas". Este cateter é colocado por broncoscopia podendo utilizar o laser ou o eletrocautério para construir um túnel dentro da lesão tumoral onde se instala o cateter.⁽⁷⁾

As contra-indicações do método são pequenas, naqueles pacientes que não tem condições clínicas para realizar uma broncoscopia e naqueles que já se submeteram ao tratamento no mesmo lugar nos últimos seis meses. Não existe consenso em relação à dose a ser usada.⁽⁷⁾

Ultra-sonografia endobrônquico

É uma técnica em que é usado o ultra-som para visualizar a parede da árvore traqueobrônquica e as estruturas adjacentes. Não confundir esta técnica com aquela que utiliza ultra-som através do esôfago para visualizar as estruturas mediastinais, principalmente linfonodos.

O ultra-som endobrônquico pode ser de dois tipos: 1) setorial que utiliza transdutores de 7,5 MHz acoplados à ponta de um broncoscópico especialmente desenhado para isso; 2) transdutores de 2,8 a 3,2 mm de diâmetro com 12 ou 20 MHz que são introduzidos através do canal de trabalho do broncoscópico. Estes últimos, os mais utilizados, são cobertos por um balão que é inflado com água no momento do exame. Qualquer um dos transdutores necessita de uma unidade geradora de ultra-som convencional.⁽¹²⁾

O E.B.U.S. pode ser usado para estudar os linfonodos mediastinais, estadiamento de câncer do esôfago e se existe invasão de grandes vasos pelo tumor. Pode ainda verificar a profundidade da invasão da parede do brônquio pelo tumor.

Não existem contra-indicações do método, a não ser aquelas da broncoscopia. Lembrar que quando usamos o transdutor com balonete seu uso fica limitado, pois, em lesões de traquéia ao inflar o balonete pode se interromper totalmente a passagem de ar para o paciente.^(7, 12)

Autofluorescência

O *Laser Imagig Fluorescence Endoscope* (L.I.F.E.) talvez seja o aparelho mais promissor de todos os novos aparelhos e técnicas.

A técnica se baseia no fenômeno físico da fluorescência, no qual, um objeto submetido a um feixe de luz de um determinado tamanho de onda, emite imediatamente um feixe de luz de um tamanho de onda maior.

Usando-se a broncoscopia convencional podemos diagnosticar cerca de 30% das displasias e carcinoma *in situ*. Usando-se o equipamento L.I.F.E. podemos alcançar cerca de 78% de diagnóstico destas lesões iniciais. O aparelho consiste em uma fonte de luz monocromática de 442 nm de tamanho, acoplada a um sistema digitalizado de duas câmeras 30.000 vezes mais potentes que o sistema convencional que gera uma imagem de coloração diferente no local da displasia ou carcinoma *in situ*, pois a célula displásica emite uma luz de comprimento de onda diferente da célula normal.

Este sistema vem sendo utilizado com sucesso em paciente com alto risco de câncer de pulmão como grandes fumantes, porém, mais estudos são necessários para que o sistema entre na rotina diagnóstica.

Não existem contra-indicações, a não ser as mesmas de um exame de broncoscopia convencional^(7, 13).

Terapia Fotodinâmica

Esta técnica consiste na injeção endovenosa de um composto fotossensibilizador e após um tempo de espera, submete-se à lesão endobrônquica a uma iluminação por luz de um laser de 630nm de tamanho de onda, que causa a morte das células tumorais. Após dois dias de espera faz-se uma broncoscopia de "toailete" para retirar os restos tumorais. Esta técnica foi liberada nos Estados Unidos da América (EUA) e alguns países europeus apenas para tratar cânceres que não se estendam além da parede do brônquio.⁽⁷⁾ As contra-indicações são para portadores de porfiria e alergia ao composto fotossensibilizador. Outro fator limitante é a foto-dermatite solar que a técnica pode causar até 6 semanas após a injeção da substância fotossensibilizadora.

Broncoscopia no centro de terapia intensiva(CTI) e centro cirúrgico

Um dos locais onde a broncoscopia é mais solicitada é o CTI. Por dois motivos: o primeiro é para desfazer atelectasias causadas por secreção e o outro é para diagnóstico bacteriológico de pneumonia associada à ventilação mecânica (PAVM). É rotina nas unidades de terapia intensiva quando se suspeita de doença

infecciosa, realizar o que no CTI se convencionou chamar de "reculturar" o paciente, que consiste geralmente de hemocultura, urinocultura e broncoscopia com coleta de lavado broncoalveolar (LBA). Esta rotina não se sustenta cientificamente.

A literatura médica mundial sobre PAVM é bem clara, somente estando indicado o LBA em paciente com febre ou hipotermia, secreção traqueal purulenta, leucopenia ou leucocitose **associado** a novas imagens de condensação ao RX de tórax ou piora das já existentes, ou seja, na ausência de imagens radiológicas pulmonares não se justifica o LBA mesmo que o paciente tenha muita secreção traqueal purulenta⁽¹⁴⁾. Em alguns serviços de terapia intensiva acontece justamente o oposto, faz-se apenas aspirado traqueal, fato que também não tem sustentação científica.

Diversos trabalhos mostram que o aspirado traqueal tem uma sensibilidade e especificidade bem inferior ao LBA, portanto somente se justifica fazer um aspirado traqueal se não se dispõe de broncoscopia⁽¹⁴⁾. Já no centro cirúrgico a broncoscopia é muito útil para as intubações de pacientes com a via aérea de difícil acesso. Nesta ocasião quando o procedimento é eletivo não devemos induzir a anestesia e sim tentar a intubação com anestesia local e sedação podendo para isso usar o propofol ou o midazolam endovenoso.

Limpeza e Esterilização

A infecção causada por um broncoscópio contaminado é uma das mais temidas complicações do método. Ela se deve a diversos fatores:

- Esterilização inadequada do aparelho (a mais freqüente);
- germes albergados em local inacessível à limpeza como, por exemplo, alguma lesão no canal de biopsia;
- contaminação do aparelho após a esterilização efetiva que geralmente ocorre quando se guarda o aparelho em uma maleta contaminada.

A rotina de limpeza e esterilização de broncoscópios do setor de Broncoscopia no IDT/HUCFF consiste do seguinte:

- aspiração de solução de detergente enzimático e limpeza externa (com o auxílio de uma gaze) do aparelho;
- limpeza do canal de biopsia com uma escova limpa e o enxágüe com água filtrada sob pressão (utilizando pistola de água especial para este fim);
- secagem do aparelho;
- imersão total do aparelho (após teste de impermeabilidade com aparelho próprio para este fim) em solução de glutaraldeído por 30 minutos;

- enxágüe do aparelho com água filtrada sob pressão seguido de nova secagem;
- guarda do aparelho em posição vertical.

É importante salientar que ao se fazer a limpeza do aparelho, todas as suas peças removíveis tem que ser limpas individualmente removendo-as do aparelho⁽¹⁵⁾.

Conclusão

A broncoscopia é um método seguro, eficaz, facilmente disponível. Todavia, é um método ainda desconhecido em toda sua potencialidade e principalmente em suas limitações como método diagnóstico e terapêutico. Parte da responsabilidade desse desconhecimento deve-se à falta de treinamento adequado nos hospitais universitários onde o procedimento é realizado.

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Prakash UBS. Bronchoscopy. 2a ed. Philadelphia. Lippincott-Raven 1997; 547.
2. Becker HD, Marsh BR. History of the rigid bronchoscope In: Bollinger CT, Mathur PN. Interventional Bronchoscopy 1a ed. Karger 2000; 2-15.
3. Prakash UBS, Offord KP, Stubbs SE. Bronchoscopy in North America: The ACCP Survey. Chest 1991; 100: 1668-75.
4. Webb AR, Fernando SS, Dalton HR, Arrowsmith JE, Woodhead MA, Cummin AR. Local anesthesia for fiberoptic bronchoscopy: transcricoid injection or the "spray as you go" technique?. Thorax 1990; 45:474-477.
5. Minai OA, Dasgupta A, Metha AC. Transbronchial needle aspiration of central and peripheral lesions. In: Bollinger CT, Mathur PN. Interventional Bronchoscopy 1a ed. Karger 2000; 66-79.
6. Beamis JF. Modern use of rigid Bronchoscopy In: Bollinger CT, Mathur PN. Interventional Bronchoscopy 1a ed. Karger 2000; 22-30.
7. Bollinger CT, Mathur PN. ERS/ATS statement on interventional pulmonology. Eur Respir J. 2002; 19: 356-373.
8. Sutedja G, Bollinger CT. Endobronchial electrocautery and argon plasma coagulation. In: Bollinger CT, Mathur PN. Interventional Bronchoscopy 1a ed. Karger 2000; 120-132.
9. Cavaliere S, Dumon JF. Laser bronchoscopy In: Bollinger CT, Mathur PN. Interventional Bronchoscopy 1a ed. Karger 2000; 108-119.
10. Vergnon JM, Mathur PN. Cryotherapy for endobronchial disorders. In: Bollinger CT, Mathur PN. Interventional Bronchoscopy 1a ed. Karger 2000; 133-145.
11. Freitag L. Tracheobronchial stents. In: Bollinger CT, Mathur PN. Interventional Bronchoscopy 1a ed. Karger 2000; 171-186.
12. Becker HD, Herth F. Endobronchial Ultrasound of the Airways and the mediastinum In: Bollinger CT, Mathur PN. Interventional Bronchoscopy 1a ed. Karger 2000; 80-95.
13. Nakhosteen JA, Khanavkar B. Autofluorescence bronchoscopy: The laser imaging fluorescence endoscope. In: Bollinger CT, Mathur PN. Interventional Bronchoscopy 1a ed. Karger 2000; 236-242.
14. Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2002; 165: 897-903.
15. Cufes DA, Gordon SM, Metha AC. Infection Control in the bronchoscopy suites. Am J Respir Crit Care Med. 2003; 167:1050-56. ■

Recomendações da Assessoria de Pneumologia Sanitária do Estado do Rio de Janeiro para o controle de tuberculose em hospitais gerais

Statement of Pneumologia Sanitária do Estado do Rio de Janeiro for tuberculosis control in general hospitals

Rossana Coimbra Brito ^(1, 2), Regina Zuim ⁽¹⁾, Regina M. Guedes de Carvalho ⁽¹⁾, Rodrigo Siqueira-Batista ^(1, 2, 3), Eduardo Pamplona Bethlem ^(1, 4), Ana Alice Teixeira P. Bevilaqua ⁽¹⁾, Afrânio L. Kritski ⁽⁵⁾, Lia Selig ^(1, 2)

Descritores: tuberculose, controle, hospitais.

Keywords: tuberculosis, control, hospitals.

Introdução

A tuberculose (TB) é uma doença infecto-contagiosa causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, cujo tratamento é realizado basicamente em ambulatório. ⁽¹⁾ As medidas profiláticas mais efetivas para a moléstia são o diagnóstico precoce dos indivíduos com doença pulmonar em atividade e o pronto início de tratamento correto. ⁽²⁾ É sabido que, para o adequado controle da TB, é necessário a busca dos sintomáticos respiratórios. Entende-se por sintomático respiratório todo indivíduo com tosse produtiva, por mais de três semanas ⁽³⁾ e sua identificação é de responsabilidade de todas as unidades de saúde e de todos os profissionais de saúde, mesmo

os que não tenham função diretamente ligada à área de atendimento ao paciente com tuberculose.

Na atualidade, apesar das poucas indicações para a internação de doentes com TB, não raramente questões relativas ao mau funcionamento do sistema de saúde, e a falta de informação da população, têm contribuído para que um grande número de casos tenha sua "porta de entrada", no sistema de saúde, através dos hospitais gerais. Habitualmente os pacientes que procuram os hospitais têm quadros clínicos mais graves, ou de mais difícil diagnóstico como, também, casos de abandono, recidiva e com co-morbidades, em especial a Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (AIDS). Este

1. Assessoria de Pneumologia Sanitária, Centro de Vigilância Epidemiológica, Secretaria de Estado de Saúde – RJ
2. Faculdade de Medicina de Teresópolis – Fundação Educacional Serra dos Órgãos (FESO)
3. Setor de Clínica Médica, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro
4. Escola de Medicina e Cirurgia, Universidade do Rio de Janeiro (UNIRIO)
5. Unidade de Pesquisa em Tuberculose, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro

Endereço para Correspondência: Secretaria de Estado de Saúde – RJ. Centro de Vigilância Epidemiológica – Assessoria de Pneumologia Sanitária. Rua México 128, 4º andar – Sala 411 - Castelo – Rio de Janeiro – RJ CEP.: 20031-142

Artigo recebido para publicação em 10/12/2003 e aceito no dia 29/12/2003, após revisão.

conjunto de fatores torna as instituições hospitalares de grande importância na condução, diagnóstico e tratamento dos pacientes com tuberculose.

Neste sentido, os hospitais gerais devem possuir estrutura física, administrativa e de recursos humanos para a identificação e acompanhamento dos doentes com TB (suspeita ou confirmada), levando-se em consideração os aspectos de biossegurança capazes de garantir o bom desempenho da instituição — proporcionando o correto fluxo de notificações e referências —, com prejuízo mínimo para os profissionais de saúde e para os demais pacientes sujeitos à infecção pelo *M. tuberculosis*, no ambiente hospitalar. Abre-se, assim, espaço para que sejam levantados questionamentos sobre a organização de um sistema de controle de tuberculose nos nosocômios, com vistas à otimização do seu funcionamento.

A apresentação das recomendações da Assessoria de Pneumologia Sanitária da Secretaria de Estado de Saúde (SES-RJ) para o controle de tuberculose, nos hospitais gerais, é o objetivo do presente manuscrito. Pretendemos com esta iniciativa contribuir para a discussão do problema da tuberculose em hospitais no nosso meio.

Indicações para internação de pacientes com tuberculose (Ministério da Saúde, 2002)

A orientação nacional para tratamento em regime hospitalar dos pacientes com tuberculose é a seguinte: ⁽³⁾

- (1) casos de meningoencefalite tuberculosa;
- (2) indicações cirúrgicas em decorrência da tuberculose;
- (3) complicações graves da tuberculose;
- (4) intolerância medicamentosa incontrolável em ambulatório;
- (5) intercorrências clínicas e/ou cirúrgicas graves;
- (6) estado geral que não permita tratamento em ambulatório e em casos sociais, como ausência de residência fixa ou grupos com maior possibilidade de abandono, especialmente se for um caso de retratamento ou falência — as indicações sociais serão restritas aos hospitais de referência para esta finalidade.

Recomendações específicas

I - Indicação de internação

As indicações de internação devem se ater às situações previstas e normatizadas pelo Ministério da Saúde. Os hospitais gerais são importante elo no sistema de saúde para o tratamento de muitas das situações clínicas descritas. Muitas vezes, somente o hospital geral - e não o hospital de referência para TB - possui recursos

materiais e um corpo de especialistas para intervenção, em muitas destas situações, como, por exemplo, recursos cirúrgicos de urgência e exames complementares indispensáveis para a condução do caso. Portanto, o hospital geral não deve se omitir em sua função, levando a situações conhecidas de recomendações para que pacientes só sejam internados em hospital de referência. Para tanto, devem estar preparados para receber o paciente com TB, especialmente o bacilífero, conforme as linhas descritas a seguir.

II - Diagnóstico

Todas as unidades hospitalares devem estar aptas a realizar exames de baciloscopia e de cultura para micobactérias. Em caso de não possuírem os exames necessários ao diagnóstico de situações mais difíceis, a orientação preconizada é a de encaminhamento do paciente às Unidades de Saúde de referência para tais procedimentos.

Em hospitais gerais, a baciloscopia deve ser considerada exame de urgência e, portanto, realizada imediatamente, quando o paciente sintomático respiratório, ou sob suspeita de tuberculose pulmonar, for atendido em Unidade de Emergência, ou procurar o hospital para internação eletiva, ou para consulta por outro motivo. Recomenda-se que o resultado do exame baciloscópico do escarro esteja disponível em um período máximo de duas horas, para aquele paciente que tenha indicação de internação. O pronto diagnóstico de TB, com a correta condução do caso nestas situações, minimiza o risco de transmissão do *M. tuberculosis* para outros pacientes e profissionais de saúde.

III - Biossegurança

Medidas administrativas

As medidas administrativas são consideradas as mais efetivas, no que se refere a biossegurança em ambientes hospitalares. ^(4,5) Consistem em atividades voltadas para todas as etapas relacionadas à condução dos sintomáticos respiratórios e dos pacientes com TB pulmonar diagnosticado no ambiente hospitalar. Dentre estas atividades, encontram-se medidas voltadas para a identificação precoce de pacientes sintomáticos respiratórios, agilizando seu fluxo dentro da unidade hospitalar, diminuindo, assim, o tempo de exposição dos demais pacientes e profissionais de saúde às partículas infectantes. ⁽⁶⁾

Recomendamos que essas medidas administrativas sejam individualizadas em cada unidade, respeitando as características locais e os recursos disponíveis.

Para um bom encaminhamento dessas medidas, recomendamos para cada unidade de saúde, com

notificação de mais de 30 pacientes com TB pulmonar por ano, a criação de Comissão de Tuberculose, composta por profissionais de saúde dos vários setores implicados no controle da doença. Considera-se fundamental a participação dos segmentos descritos a seguir: Comissão de Controle de Infecção Hospitalar, Serviços de Pneumologia, Epidemiologia e Infectologia, Laboratório de Bacteriologia ou Micobacteriologia, Serviço de Farmácia, Divisão de Enfermagem e a Direção Geral do Hospital. A participação de quaisquer outros grupos interessados deve ser estimulada.

Esta Comissão deverá ser coordenada por um dos setores envolvidos, que promoverá reuniões, com a freqüência que considerar necessária, para discutir e encaminhar soluções de problemas relacionados ao atendimento da tuberculose no hospital. Os profissionais envolvidos nesta atividade poderão, ou não, estar envolvidos em outras atividades administrativas ou assistenciais. A necessidade de profissionais exclusivamente contratados para esta atividade deverá ser examinada individualmente em cada unidade. Como exemplo de unidades que necessitem desta estruturação em suas comissões, temos: unidades com elevada carga anual de casos de TB ativa (notificação superior a 100 casos) e/ou com elevada carga de contágio dos profissionais de saúde.

A OMS, outros organismos internacionais e, mais recentemente, o Comitê Nacional Assessor Técnico de TB, do Ministério da Saúde, sugerem que, antes da adoção das medidas de prevenção da TB, em unidades hospitalares, sejam realizados estudos que avaliem a magnitude da TB em cada unidade de saúde.

As medidas administrativas planejadas pela Comissão de Tuberculose deverão ser colocadas em prática pelos vários setores envolvidos no atendimento ao paciente, preferencialmente através da elaboração consensual de um manual específico para a unidade de saúde. Além de serem consideradas as medidas mais efetivas para a redução de riscos de contaminação em ambiente hospitalar, a criação de Comissão de Tuberculose auxilia e influencia em todas as etapas do atendimento ao sintomático respiratório.⁽⁶⁾

Exemplos de medidas que podem fazer parte das atividades da Comissão de Tuberculose:

(1) Treinamento e sensibilização dos profissionais que atuam na recepção dos pacientes no ambulatório, ou no setor de internação, para a detecção e encaminhamento para atendimento prioritário do paciente sintomático respiratório.

(2) Viabilização, junto ao laboratório de Bacteriologia, ou Micobacteriologia, da execução de baciloscopia de urgência para pacientes candidatos à

internação nas portas de entrada do hospital, e sintomáticos respiratórios já internados (de uma forma ideal, o exame deve ser realizado de urgência, com resultado disponível em até duas horas, tendo como tempo máximo sugerido para a disponibilização do resultado de 24 horas).

(3) Elaboração de normas referentes ao isolamento e/ou à internação de pacientes - com TB, ou sintomáticos respiratórios - no hospital.

(4) Promoção do correto fluxo de medicamentos e informações.

(5) Realização da vigilância dos casos internados com diagnóstico ou suspeita de tuberculose, zelando pelo seu correto encaminhamento clínico e adoção de medidas de biossegurança.

(6) Organização de palestras, cursos e outras formas de divulgação dos problemas relacionados à tuberculose em ambiente hospitalar.

(7) Promoção do agendamento de pacientes em unidades ambulatoriais;

(8) Revisão de fluxo de ar das áreas de risco do hospital, estudando soluções de engenharia e ventilação.

Medidas de Engenharia

Todas as áreas consideradas de risco para transmissão da doença devem ser avaliadas por profissionais qualificados em biossegurança, com o objetivo de determinar as condições de ventilação adequadas para sua utilização.

São consideradas áreas de maior risco: locais pouco ventilados, como ambulatório e sala de espera para atendimento de pacientes com tuberculose pulmonar, quartos para precauções de transmissão aérea (isolamento respiratório), sala de broncoscopia, de escarro induzido, de necropsia, laboratório de bacteriologia, setor de emergência e setor de radiologia.⁽⁴⁻⁶⁾ Podem ser vistas, também, como áreas de risco em potencial para a transmissão de *M. tuberculosis*, os ambulatórios e a sala de espera para atendimento de Clínica Médica, Infectologia (AIDS) e Pneumologia.⁽⁶⁾

As áreas de risco devem ter ventilação adequada com pressão negativa, isto é, o fluxo de ar deve ser direcionado para fora do ambiente. A pressão negativa pode ser conseguida através de abertura de janelas no ambiente, com ventiladores direcionando o ar para fora. Deve-se ter atenção para que os ventiladores sejam colocados no nível das janelas e para que o fluxo de ar não fique direcionado para outros setores da unidade e sim para parte externa. Exaustores também podem ser utilizados para obter-se pressão negativa no ambiente e, independente do uso de ventilador ou exaustor, a porta deve sempre permanecer fechada.

Ventiladores de teto não são eficazes, estando seu uso contra-indicado.

Aparelhos de ar condicionado só deverão ser instalados em condições adequadas de biossegurança, que inclui a instalação de exaustores, ou, preferencialmente, filtros especiais (HEPA). Este procedimento só deverá ser realizado com estudo de fluxo dos aparelhos, feito por profissionais qualificados.

No caso de ambulatório utilizado para o atendimento de pacientes com TB, é importante que o fluxo de ar proporcionado pelo ventilador permaneça entre o paciente e o profissional que está prestando atendimento, na altura de sua mesa e direcionado para a janela.⁽⁷⁾ Salas de espera de risco podem ser colocadas em ambientes completamente abertos, como varandas.

As áreas de risco em potencial devem ser bem ventiladas. Janelas abertas e ventiladores são úteis. Porém, as principais modificações proposta para estas áreas dizem respeito às medidas administrativas, ou seja, agendamento do paciente, detecção precoce de sintomáticos respiratórios, entre outras.

Medidas de Proteção Individual

Em áreas de risco fechadas ou com a presença de pacientes bacilíferos, recomendamos que o profissional de saúde permaneça todo o tempo com máscara N95 (classificação em que a letra "N" caracteriza máscaras projetadas para uso em ambientes sem partículas de óleo e o número "95" o nível de eficácia, em percentual, na filtração de partículas em suspensão com até 0,3 µm de diâmetro).⁽⁶⁾ Durante a utilização, a máscara deverá estar perfeitamente adaptada ao rosto, o que pode ser prejudicado quando o usuário possui barba ou bigode — os pêlos impedem a perfeita adesão da máscara à face.

As máscaras N95 devem ser usadas durante todo tempo em que o profissional está no mesmo ambiente que o paciente com baciloscopia positiva (bacilífero), ou sob elevada suspeita de eliminarem, através da tosse, bacilos da TB. Estas máscaras devem ser distribuídas para cada profissional individualmente. O profissional de saúde deve zelar por sua máscara, que permanece eficaz na proteção por algumas semanas ou meses, caso não haja perda de sua integridade, por exemplo, se molhada, umedecida, ou dobrada inadequadamente.

As máscaras cirúrgicas (comuns) também têm seu papel no controle da doença, reduzindo a dispersão de partículas no momento em que são geradas. Devem ser oferecidas, com orientação sobre o seu uso, para todos os pacientes sabidamente bacilíferos e para os sintomáticos respiratórios ainda em investigação para TB, que tenham necessidade de compartilhar o mesmo

ambiente com outros pacientes e/ou profissionais de saúde. Não se prestam, entretanto, para proteção para quem a utiliza.

O oferecimento de lenços de papel e a orientação para que o paciente leve a mão à boca ao tossir também são importantes na redução da transmissão.

IV - Porta de entrada

A unidade de saúde, especialmente o hospital geral, deve ter especial preocupação com a porta de entrada do paciente. Todo paciente candidato à internação deve ser interrogado sobre a presença de sintomas respiratórios e no momento em que seja caracterizado como sintomático, deverá realizar baciloscopia, de preferência antes do procedimento de internação.

O laboratório de bacteriologia do hospital deve estar apto a realizar a baciloscopia e deve estar sensibilizado para as solicitações de urgência desse tipo de exame, principalmente quando o paciente se encontra na porta de entrada para internação, em emergências (aqui o resultado deverá ser fornecido em até duas horas), ou já internado em enfermarias, expondo outros pacientes e profissionais de saúde ao risco de contaminação.

V - Fluxo de pacientes no hospital

Diante de um sintomático respiratório devemos proceder de urgência a baciloscopia de escarro. Em caso de baciloscopia negativa, continuar investigação individualizada. Em caso de baciloscopia positiva:

(1) Paciente na porta de entrada para internação e emergência - orientar, iniciar tratamento antimicrobiano, considerar acompanhamento ambulatorial, se não houver indicação precisa para internação naquele momento. Notificar e encaminhar o paciente para unidade de saúde com tratamento de TB mais próxima de sua residência com quantidade de medicamentos suficiente para manter o tratamento até que seja absorvido pela unidade onde fará acompanhamento ambulatorial. Proceder a vigilância do caso após 30 dias do encaminhamento (contato telefônico com a unidade para a qual o paciente foi referenciado, para verificar sua inclusão no Programa de Controle da Tuberculose - PCT);

(2) Paciente em enfermaria - orientar, iniciar tratamento antimicrobiano e considerar alta para acompanhamento ambulatorial, se não houver indicação precisa para que o paciente permaneça internado naquele momento. Notificar e encaminhar o paciente para unidade de saúde que realize tratamento de TB mais próxima de sua residência com quantidade de medicamentos suficiente para manter o tratamento até que seja absorvido pela unidade onde fará

acompanhamento ambulatorial. Proceder a vigilância do caso 30 dias após o encaminhamento (contato telefônico com a unidade para a qual o paciente foi referenciado, para verificar sua inclusão no PCT).

Na impossibilidade de alta, transferir o paciente para quarto individual (isolamento respiratório) e continuar tratamento e/ou investigação individualizada. O isolamento deverá ser mantido até que o paciente apresente pelo menos três baciloscopias negativas, realizadas a partir de quinze dias após o início do tratamento.

Em caso de não existir isolamento, ou vaga no isolamento respiratório do hospital, tentar transferência o mais rápido possível para hospital com isolamento ou hospital de referência de TB.

Não sendo possível esta transferência, deve-se adotar medidas para minimizar riscos de transmissão (desligar aparelho de ar condicionado, abrir janelas, evitar a alocação do paciente com TB próximo de pacientes imunocomprometidos, oferecer máscara cirúrgica ao paciente, máscara N 95 para profissionais de saúde e restringir a entrada de pessoas no ambiente). Apesar da utilização de todas estas medidas, é importante lembrar que não há garantia de sua eficácia em relação à proteção dos pacientes e dos profissionais expostos ao risco.

VI - Fluxo de informação e referência

Todo paciente ao receber o diagnóstico de TB deve ser notificado. A Comissão de Controle de TB dos hospitais gerais deve disponibilizar fichas de notificação de tuberculose nos diversos setores. Recomendamos que o fornecimento de medicamentos seja condicionada a presença da receita médica e à notificação.

É importante que o núcleo de vigilância, de epidemiologia e/ou Comissão de Tuberculose do hospital centralize e faça o controle de qualidade das notificações. Este mesmo setor deverá zelar pela referência do paciente para o Programa de Controle de Tuberculose (PCT) na Unidade de Saúde Primária mais próximo de sua residência.

O hospital deverá encaminhar as notificações ao Programa de Controle de TB-PCT municipal. A notificação, além de importante instrumento de vigilância epidemiológica, servirá para cálculo para a manutenção do abastecimento de medicamentos no hospital. Este controle deverá ser realizado em conjunto com um farmacêutico responsável.

VII - Programas de Controle de Tuberculose Hospitalar

Hospitais que pretendam realizar acompanhamento ambulatorial de pacientes com diagnóstico de TB

deverão estruturar-se para tal, procedendo de forma adaptada à realidade local, criando um Programa de Controle de Tuberculose Hospitalar (PCTH). Neste caso, o hospital deverá cumprir todas as recomendações para funcionamento de um PCT, como numa unidade de atendimento primário, incluindo busca de faltosos e controle de comunicantes. As recomendações para o funcionamento de um PCT encontram-se publicadas no Plano Estratégico e Recomendações do Programa de Controle de Tuberculose do Estado do Rio de Janeiro, 1999.⁽⁸⁾

Para maiores informações

Consultar o Site da Assessoria de Pneumologia Sanitária da SES-RJ: http://www.saude.rj.gov.br/Tuberculose/oque_e.shtml.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kritski AL, Conde MB, Muzy de Souza GR. Tuberculose - Do Ambulatório à Enfermaria. 3ª ed. Rio de Janeiro, Atheneu 2002; 171-207.
2. Oliveira PC, Nunes CP, Oliveira JM. Tuberculose. In: Siqueira-Batista R, Gomes AP, Santos SS, Almeida LC, Figueiredo CES, Bedoya Pacheco SJ. Manual de Infectologia. Rio de Janeiro, Revinter 2003; 350-356.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Manual Técnico para o controle da Tuberculose: cadernos de atenção básica. 6ª ed. Ver, ampl. Brasília, Ministério da Saúde 2002; 62.
4. Centers for Disease Control and Prevention – CDC. Guidelines for Preventing the Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in Health-Care Facilities. MMWR 1994; 43 (No.RR-13): 1-131.
5. World Health Organization – WHO. Guidelines for Preventing the Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in Resource-Limited Settings, 1999.
6. Gonçalves MLC. Transmissão nosocomial de tuberculose: diminuindo o risco. Bol Pneum Sanit 2001; 9(2): 21-26.
7. Curso de Programa de Controle de Tuberculose: aula 04 – Biossegurança. Consultado a partir do site da Assessoria de Pneumologia Sanitária as SES-RJ – http://www.saude.rj.gov.br/Tuberculose/oque_e.shtml.
8. Plano Estratégico e Recomendações do Programa de Controle de Tuberculose do Estado do Rio de Janeiro – SES-RJ, 2001-2002. Site: http://www.saude.rj.gov.br/Tuberculose/oque_e.shtml ■

Testes diagnósticos 2: as propriedades do teste

Diagnostic tests 2: the test properties

Denise Duprat Neves ⁽¹⁾, Ricardo Marques Dias ⁽¹⁾,
Antônio José Ledo Alves da Cunha ⁽²⁾

Descritores: diagnóstico, sensibilidade, especificidade, valor preditivo, curva ROC.

Keywords: diagnosis, sensibility and specificity, predictive value, ROC curve.

Introdução

Para avaliar a utilidade de novos testes devemos questionar: 1) se os resultados são provenientes de um estudo válido; 2) quais são as propriedades do teste; e 3) quão úteis serão os resultados na prática clínica. No primeiro artigo desta série discutimos a primeira pergunta acima, relacionada à validade dos estudos de teste diagnóstico. Se os resultados foram obtidos por meio de um estudo válido, o passo seguinte será avaliar o poder discriminatório do teste, ou seja, qual o seu desempenho na identificação da doença. A acurácia de um teste é geralmente descrita através da sensibilidade e especificidade, consideradas características do teste diagnóstico. Neste artigo vamos descrever e discutir a aplicação destas e de outras propriedades habitualmente utilizadas em estudos de testes diagnósticos.

Propriedades dos testes diagnósticos

As propriedades de testes diagnósticos são, geralmente, calculados a partir da distribuição de frequência em tabela de contingência 2X2, conforme

descrito na tabela 1. O diagnóstico deve ser estabelecido por um padrão de referência, também conhecido como padrão ouro, adequado e realizado de forma independente do teste em estudo ^(1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8).

Tabela 1 – Tabela de contingência para cálculo das propriedades dos testes diagnósticos.

Resultado do teste	Diagnóstico	
	doente	não doente
positivo	a	b
negativo	c	d

Onde:

a = verdadeiro positivo

b = falsos positivos

c = falsos negativos

d = verdadeiro negativo

a+b = testes positivos

c+d = testes negativos

a+c = doença presente

b+d = doença ausente

1. A sensibilidade (S) e especificidade (E) são características do teste diagnóstico e valorizadas quando se solicita um teste ou quando estamos avaliando seu

1. Hospital Universitário Gaffrée e Guinle - UNI-RIO

2. Instituto de Puericultura Mastargão Gesteira - Universidade Federal do Rio de Janeiro

Endereço para correspondência: Denise Duprat Neves. Rua Mariz e Barros 775, Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, DEMESP, Pneumologia, Tijuca, Rio de Janeiro, Brasil. CEP 20270-004. E-mail: dduprat@unirio.br. Tel: 55 021 2569 7610 – ramal 304.
Artigo recebido para publicação em 03/9/2003 e aceito no dia 13/10/2003, após revisão.

desempenho. A sensibilidade, $S = (a / a+c) \times 100$, calcula a probabilidade de um teste dar um resultado positivo quando a pessoa submetida a ele é verdadeiramente doente. A especificidade, $E = (d / b+d) \times 100$, expressa a probabilidade de um teste apresentar um resultado negativo quando a pessoa examinada não está doente. A partir destes dois valores poderemos calcular os demais, caso não venham descritos no estudo.

Testes com alta sensibilidade, caso negativo, ajudam a excluir, "descartar", o diagnóstico. São úteis na investigação inicial, busca de casos, principalmente de doenças graves ou tratáveis. Como exemplo, podemos citar o teste de ELISA anti-HIV realizado nos doadores de sangue. Por outro lado, quando é importante não ter resultados falso-positivos, daremos ênfase a uma alta especificidade, que são testes úteis para confirmar um diagnóstico caso seja positivo. Como exemplo de testes específicos podemos citar a cultura para pesquisa de *M. tuberculosis* e o exame histopatológico identificando células malignas.

Devemos destacar que não há possibilidade de um teste diagnóstico apresentar sensibilidade e especificidade de 100% ao mesmo tempo, pois estas propriedades variam inversamente dentro de uma determinada faixa de valores.

2. A *acurácia* (A) representa a utilidade do teste como um todo, expressando os resultados verdadeiros na amostra, e sendo calculada por: $A = (a+d / a+b+c+d) \times 100$. É útil na comparação do rendimento de testes, pois resume a um número os resultados verdadeiros obtidos com o teste. No entanto, não é ideal para escolha ou utilização de testes diagnósticos, uma vez que não individualiza as características do teste, a sensibilidade e a especificidade. Uma acurácia de 90% pode ser obtida com uma sensibilidade de 97% e especificidade de 83% ou vice-versa.

3. *Valor preditivo* é uma probabilidade condicional que expressa a probabilidade da doença estar ou não presente, em função de determinado resultado. É a maneira pela qual utilizamos os testes diagnósticos na prática. O valor preditivo positivo (VPP) = $(a / a+b) \times 100$, permite estimar a probabilidade de um indivíduo ser verdadeiramente doente, uma vez que o resultado do teste tenha sido positivo. O valor preditivo negativo (VPN) = $(d / c+d) \times 100$, revela a probabilidade do indivíduo não estar doente, dado que seu teste tenha tido um resultado negativo.

Estamos agora "olhando" a tabela de contingência pela direção dos resultados. Assim, estes valores dependem não só da sensibilidade e especificidade, mas também da prevalência da doença na amostra.

Quanto mais rara a doença, maior a certeza de que um teste negativo indique a sua ausência, e menor a probabilidade de um teste positivo indicar sua presença (tabela 2).

Tabela 2 – Mesmo teste aplicado em populações com diferente prevalência de doença.

Teste	Doença		Teste	Doença	
	+	-		+	-
Diagnóstico			Diagnóstico		
+	19	99	+	57	2
-	1	1881	-	3	38

Vamos supor um teste com sensibilidade e especificidade iguais a 95%. Aplicando este teste para busca de casos em pessoas assintomática, digamos em um shopping ou numa praça, a prevalência de doença será menor do que 1%. Assim teremos um VPP=16,1% e VPN de 99,9%. Agora vamos aplicar este mesmo teste em pacientes de um ambulatório de referência, onde buscamos confirmar o diagnóstico. Neste grupo existe uma maior probabilidade dos indivíduos testados estarem doentes, digamos que uma prevalência de 60%. Neste grupo o mesmo teste apresenta um VPP de 96,6% e o VPN de 92,7%. Sendo assim, os resultados obtidos em um estudo não devem ser utilizados genericamente. A prevalência da doença pode variar em função da região geográfica de atuação ou mesmo do local de atendimento, se na rede de atendimento primária ou em um hospital de referência.

4. A *Prevalência* (Prev) mede a frequência da doença na população estudada, sendo calculada por: $Prev = (a+c / a+b+c+d) \times 100$. A prevalência da doença, associada a dados da história e exame físico, pode influenciar a nossa crença na presença de determinada doença e, em algumas situações, pode ser utilizada como a probabilidade pré-teste de sua presença. Quando conhecemos as características do teste, podemos calcular os valores preditivos para qualquer prevalência, através das seguintes fórmulas, baseadas no teorema de Bayes: $VPP = S \cdot Prev / S \cdot Prev + (1-E) \cdot (1-Prev)$ e $VPN = E \cdot (1-Prev) / (1-S) \cdot Prev + E \cdot (1-Prev)$.

5. As *Razões de verossimilhança* (LR, do inglês "*Likelihood Ratio*") são também chamadas de razão ou índice de probabilidade. É uma razão, de duas proporções, que expressa quantas vezes determinado resultado, positivo ou negativo, surge mais nos doentes do que nos não doentes. As fórmulas para seu cálculo são: da razão de verossimilhança positiva (LR+) = $\{a / (a+c)\} / \{b / (b+d)\}$ ou $S / (1-E)$, expressando a probabilidade de teste positivo nos doentes em razão do mesmo resultado nos não doentes, e a da razão de

verossimilhança negativa (LR-) = $\{c/(a+c)\} / \{d/(b+d)\}$ ou $(1-S) / E$. Estas têm se tornado a maneira preferida de se expressar a utilidade e de se comparar testes diagnósticos.

Uma LR maior do que 1 irá aumentar a probabilidade da presença da doença, assim como uma LR menor do que este valor diminui esta chance. Quando a probabilidade pré-teste se encontra entre 30 a 70%, testes com LR+ maior do que 10 praticamente confirmam a presença de doença. Uma razão de verossimilhança positiva de 50, por exemplo, significa que a chance da doença estar presente é 50 vezes maior diante de um resultado positivo do que a chance antes de conhecermos o resultado do teste. Seu uso possui a vantagem de poder ser utilizado seqüencialmente, sendo que a probabilidade pós-teste após a utilização de um teste passa a ser utilizada como probabilidade pré-teste de outros testes. Pode ser calculada, ainda, para diferentes valores discriminatórios, no caso de testes com resultado em valores contínuos. Sua utilização na prática será discutida em maiores detalhes no próximo artigo desta série.

A curva ROC

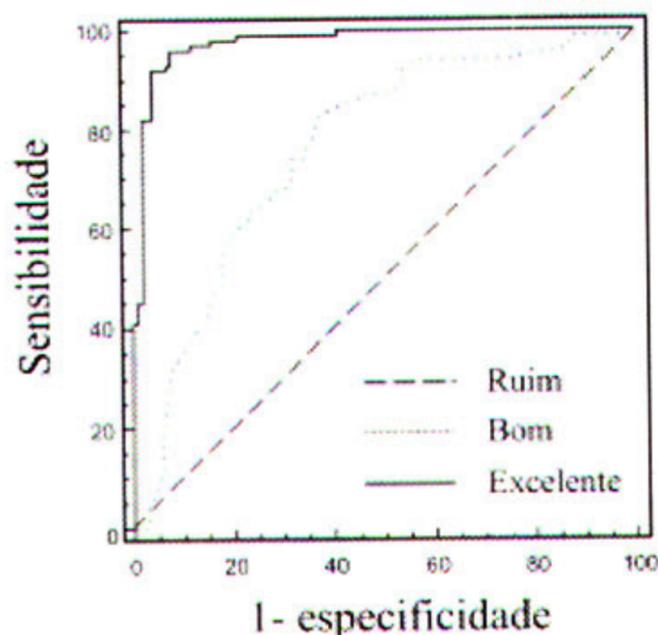
Quando realizamos um teste diagnóstico queremos saber sobre a presença ou ausência de doença, uma resposta dicotômica. No entanto, muitos testes têm como resultado valores contínuos. É necessário, portanto, determinar um valor discriminatório que distingue o normal do anormal. Esta não é uma medida simples e para alguns testes existe uma faixa de normalidade e para outros uma faixa indeterminada, conhecida como "zona cinza". A curva ROC ("receiver operating characteristic"), desenvolvida nos anos 50 para avaliação de sinais de radar, tem sido utilizada, nas últimas duas décadas, para determinar o melhor valor discriminatório em testes diagnósticos.

A curva ROC é construída pelos pontos que correspondem a sensibilidade, no eixo do "X" ou vertical, e 1-especificidade, no eixo do "Y" ou horizontal, para cada valor observado na amostra⁽⁹⁾, figura 1. A tabela gerada deve conter no mínimo cinco pontos diferentes de valores discriminatórios, sendo preferível, além do valor que permite obter a maior acurácia (menor número de falsos resultados), a descrição daqueles que correspondem a sensibilidade e a especificidade de 90%, 95% e 99%⁽⁴⁾. Permite, assim, escolher o valor discriminatório na dependência da necessidade clínica. Se o teste for utilizado na busca de casos entre assintomáticos ("screening") devemos escolher um valor que permita uma alta sensibilidade. Os casos positivos deverão ser

confirmados por outro teste. Este, por sua vez, deverá ter uma alta especificidade⁽¹⁰⁾.

A tendência da sensibilidade e especificidade variarem inversamente dentro de uma determinada faixa de valores dificulta, não só, a tarefa de se determinar o melhor valor discriminatório, mas também a de se comparar o desempenho dos testes diagnósticos. A medida da área abaixo da curva (AUC) ROC pode ser útil neste aspecto. Testes com bom poder discriminatório apresentam curvas que se aproximam do eixo vertical, demonstrando que à medida que a sensibilidade aumenta, existe pouca ou nenhuma perda da especificidade. O teste perfeito, tem uma área igual à unidade. Curvas podem ser comparadas em relação à linha diagonal, bissetriz entre os eixos, que representa um teste não capaz de diferenciar os dois grupos. Quando a variável em estudo tem este comportamento, a área abaixo da curva se aproxima de 0,5. Como regra geral, de maneira acadêmica, o seguinte sistema de classificação foi proposto: excelente se entre 1 e 0,90, bom de 0,90 a 0,80, regular de 0,80 a 0,70, ruim de 0,70 a 0,60 e falho quando entre 0,60 e 0,50.

Figura 1 – A curva ROC e comparação entre testes.



A comparação entre dois ou mais testes pode ser visual (figura 1), mas existem testes estatísticos para se comparar a área abaixo da curva, para dados pareados ou não, utilizando testes paramétricos ou não^(11,12).

Como escolher um teste diagnóstico?

Como visto, a valorização de maior sensibilidade ou especificidade depende do contexto para o qual o teste será aplicado. Testes com sensibilidade de 95% e especificidade de 80% podem ser adequados para diagnosticar pacientes daltônicos, por exemplo. Por outro lado, testes para busca de casos de doenças com

graves conseqüências, como o “teste do pezinho” para o diagnóstico de hipotireoidismo congênito ou o teste para HIV nos doadores de sangue, devem ser altamente sensíveis. Estes testes possuem, em contrapartida, um baixo valor preditivo positivo, necessitando de um outro teste que confirme a presença da doença.

O progresso e a tecnologia dos novos testes diagnósticos vem valorizando o poder de identificar doenças, tornado os testes mais sensíveis. Por outro lado, o que está cada vez mais raro é a palavra “patognômico”, ou seja, característico de determinada doença, a distinguindo de outras. Individualmente, para o paciente, e coletivamente, para os serviços de saúde, a especificidade é provavelmente mais importante.

Compreensão destes parâmetros na prática clínica

Um outro aspecto a ser avaliado é o como os médicos recebem e utilizam esta informação. Geralmente existe uma dificuldade em transferir para a prática os resultados de estudos científicos. Pesquisa realizada com 300 médicos americanos, de 50 especialidades, sobre como utilizam testes diagnósticos, mostrou que poucos conhecem ou utilizam a metodologia Bayesiana (3%), curva ROC ou LR (1% cada). Embora mais de 80% afirmassem que utilizam a sensibilidade e especificidade em algum momento da decisão clínica ou na avaliação de novos métodos, o faziam de modo informal⁽¹³⁾.

Cabe ao pesquisador traduzir, tentar fazer sentido, como um determinado teste “funciona” em determinada população, e explicitar o contexto ao qual ele se aplica. Médicos preferem algorítmicos simples, especialmente quando disponíveis em computadores, do que entender, interpretar e manusear os parâmetros descritos (S, E, VPs e LRs).

Devido a dificuldade de compreensão e aplicação pelos médicos dos resultados obtidos em estudos sobre testes diagnósticos, vários procedimentos tentam simplificar a utilização destes. É o que será discutido no próximo artigo desta série.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. *Epidemiologia Clínica: elementos essenciais*. 3 ed. Porto Alegre: Artes Médicas; 1996.
2. Jaeschke R, Guyatt G, Sackett DL. *Users' guides to the medical literature*. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What were the results and will they help me in caring for my patients? *JAMA* 1994; 271(9):703-7.
3. Greenhalgh T. How to read a paper: Papers that report diagnostic or screening tests. *Br Med J* 1997; 315:540-543.
4. Altman DG, Bland JM. *Statistics Notes: Diagnostic tests 1: sensitivity and specificity*. *Br Med J* 1994;308:1552.
5. Gambino R. The misuse of predictive value - or why you must consider the odds. *Ann Ist Super Sanita* 1991; 27(3):395-9.
6. Altman DG, Bland M. *Diagnostic tests 2: predictive values*. *Br Med J* 1994;309:102.
7. Medronho RA, Carvalho DM, Bloch KV, Luiz RR, Werneck GL. *Epidemiologia*. São Paulo: Atheneu; 2002.
8. Irwig L, Bossuyt P, Glasziou P, Gatsonis C, Lijmer J. Evidence base of clinical diagnosis: Designing studies to ensure that estimates of test accuracy are transferable. *Br Med J* 2002;324:669-71.
9. Altman DG, Bland M. *Diagnostic tests 3: receiver operating characteristic plots*. *Br Med J* 1994; 309:188.
10. Griner PF, Mayewski RJ, Mushlin AI, Greenland P. Selection and interpretation of diagnostic tests and procedures. *Ann Inter Med* 1981; 94:555-600.
11. Zweig MH, Campbell G. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clin Chem* 1993; 39:561-77.
12. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the Areas Under Two or More Correlated Receiver Operating Characteristic Curves: A Nonparametric Approach. *Biometrics* 1988; 44:837-45.
13. Reid MC, Lane DA, Feinstein AR. Academic calculations versus clinical judgements: practicing physicians' use of quantitative measures of test accuracy. *Am J Med* 1998; 104:374-80. ■

Prevalência de asma e os fatores ambientais

Prevalence of asthma and the environmental factors

Celso Taques Saldanha¹, Clovis Botelho^{1,2}

Descritores: asma, fatores ambientais, prevalência, mudanças climáticas.

Keywords: asthma, environmental factors, prevalence, climate change.

Introdução

A asma é definida como uma doença de provável origem genética, cuja característica principal é a hiperreatividade brônquica (HRB) a diversos estímulos, que se manifesta através de episódios recorrentes de obstrução das vias aéreas, reversíveis espontaneamente ou com uso de medicações específicas⁽¹⁾. Sua patogenia ainda é controversa; porém, aceita-se a existência da HRB como substrato patológico das manifestações encontradas nos indivíduos acometidos, tendo uma gama variada de fatores desencadeantes conhecidos: processo alérgico, infecções respiratórias, fatores endógenos, poluentes atmosféricos e as variáveis climáticas^(2, 3, 4).

Sabe-se que a prevalência da asma está aumentando nos últimos anos e questiona-se quais seriam as causas para esse incremento. Fatores genéticos foram apontados como uma das prováveis causas desse aumento, levando em consideração que indivíduos com HRB têm apresentado, através de estudos epidemiológicos, associação com história clínica de doenças alérgicas (rinites, asma e eczemas) em um de seus familiares^(5, 6).

Estudo realizado na Alemanha, onde foram avaliadas crianças e adolescentes de duas cidades situadas no Oeste e no Leste, encontrando maior prevalência de asmáticos na região Ocidental do país,

mais poluída. Como os habitantes de ambas as cidades possuem a mesma etnia, o aumento da frequência da asma verificada nos últimos anos é muito grande para ser explicado somente pela participação genética, ficando a hipótese de que os fatores ambientais justificariam as diferenças encontradas⁽⁷⁾.

Uma outra hipótese para explicar o aumento da prevalência da asma e que tem suscitado interesse crescente entre diversos pesquisadores, é a associação inversa com as infecções na infância. Com a melhoria das condições sanitárias e dos programas de imunização nos países mais desenvolvidos notou-se declínio em muitas doenças infecciosas e, concomitantemente, aumento na prevalência de doenças atópicas^(8, 9, 10, 11). Por outro lado, sabe-se que as viroses respiratórias são grandemente responsáveis pelo desencadeamento das crises asmáticas, principalmente em crianças menores de cinco anos, sendo de maior importância o vírus sincicial respiratório^(8, 12, 13, 14, 15).

O aparelho respiratório de crianças até os oito anos de vida apresenta crescimento do número de alvéolos em até 10 vezes desde o nascimento e do número médio de gerações brônquicas, à custa dos bronquíolos distais. A criança é bastante predisposta ao desenvolvimento das infecções respiratórias, justificando-se maior prevalência na faixa etária de 0 a

1. UNIC

2. Universidade Federal do Mato Grosso.

Endereço para correspondência: Clovis Botelho. Rua Dr. Jonas Correa da Costa, 210 - CEP 78030-510 - Cuiabá/MT. Fone 065 637-7539. E-mail: fbotelho@terra.com.br

Artigo recebido para publicação no dia 04/12/2003 e aceito no dia 05/01/2004, após revisão.

5 anos, chegando a possuir alta demanda nos serviços de saúde, ambulatorial e hospitalar ^(16, 17, 18, 19).

O mecanismo da asma induzida por infecções virais inclui efeitos diretos e indiretos. São efeitos diretos: dano epitelial, redução das respostas dos beta-receptores, sensibilização de terminações nervosas sensoriais vagais, produção de citoquinas e cininas. São efeitos indiretos: estimulação de anticorpos IgE vírus específicos e respiração bucal ⁽²⁰⁾.

Apesar de conhecida a associação entre algumas infecções viróticas e a asma, foi demonstrada menor prevalência de asma entre crianças que apresentaram infecções pelo sarampo, quando comparadas com crianças vacinadas e que não contraíram a doença ⁽¹¹⁾. Recentemente, também, mostrou-se associação inversa entre asma brônquica e reação positiva ao teste tuberculínico (PPD) ⁽¹⁰⁾. Martinez e cols. ⁽²¹⁾ (1999) relatam que a ocorrência de infecção por vírus sincicial respiratório vem diminuindo nos últimos anos, enquanto a prevalência de atopia está aumentando.

Uma das possíveis explicações para esses fatos relatados seria as alterações imunológicas sofridas pelas crianças durante o seu desenvolvimento. Sabe-se que ocorre tendência intra-útero que as células imunológicas são direcionadas à produção de células Th₂ (imunidade humoral), e estas ativarão os linfócitos B para a produção de IgE (desenvolvimento de condições atópicas). No entanto, alguns eventos no pós-parto (infecções virais) podem regular para menos esta tendência a uma resposta Th₂ e ativação de resposta Th₁ (imunidade celular) e, conseqüentemente, redução no desenvolvimento de atopia ^(4, 10).

Reforçando esses dados, em estudo realizado na China, onde foi avaliada a relação entre resposta à tuberculina (resposta Th₁) após a vacinação BCG e o subseqüente desenvolvimento de atopia, foi identificado que as crianças com maior resposta à tuberculina após BCG tinham menos probabilidades de desenvolver atopia, de acordo com a dosagem de IgE total ⁽²²⁾. A infecção por tuberculose estimula a produção de células Th₁ e, conseqüentemente, inibe o desenvolvimento das células Th₂. Porém, o vírus sincicial respiratório, associado freqüentemente a quadros de sibilância em lactentes, pode estar relacionado a atopia, por estimular diretamente a produção de células Th₂ ^(3, 6, 8, 23, 24). Compreende-se, portanto, que todo ser humano nasce com predominância de células Th₂; entretanto, devem ocorrer modificações nos primeiros anos de vida que alteram esse predomínio Th₂, pois somente 10 a 20% dos indivíduos acabam desenvolvendo atopia ⁽²⁾.

Na tentativa de explicar o aumento da prevalência da asma destaca-se, neste momento, a ação dos fatores

genericamente denominados "ambientais", que são, provavelmente, os responsáveis pelo aumento da sua prevalência, tendo importância na complexidade e na interação entre os diversos estímulos, justificando tal incremento nas taxas de morbidade e mortalidade da asma verificada nas pesquisas das últimas décadas ^(6, 8). Pode-se levantar a hipótese de que existam interações entre poluentes, agentes irritantes e alérgenos do ar que intensificam e modulam o desenvolvimento da atopia e o aparecimento dos sintomas apresentados pelos indivíduos asmáticos ⁽²⁵⁾.

A seguir, descreve-se a influência da poluição ambiental e das mudanças climáticas na asma.

Poluição ambiental

A poluição ambiental interna (*indoor*) é fator determinante no aumento da incidência de doença alérgica, já que cerca de 90% do tempo de um indivíduo passa-se em ambientes fechados ⁽²⁶⁾. De uma maneira geral, os poluentes são classificados em duas categorias ⁽²⁷⁾: a) Poluentes primários (emitidos diretamente pelas fontes de emissão); b) Poluentes secundários (formados através da reação química).

Galvão e Saldiva ⁽²⁷⁾ referem que os poluentes são classificados ainda entre extradomiciliares (monóxido de carbono, dióxido de enxofre, dióxido de nitrogênio, hidrocarbonetos, fluoretos e material particulado) e intradomiciliares (contaminantes biológicos do ar representados principalmente pelas bactérias esporos de fungos, epitélio de animais, ácaros e polens, fumaças de cigarro e produtos de combustão de óleos e gases). Entre os poluentes primários e intradomiciliares a fumaça do cigarro figura como poluente interno mais comum e o fumante passivo está claramente associado com risco aumentado de infecções do trato respiratório inferior em crianças, sendo que estas são importantes como fator de risco para o desenvolvimento posterior da asma e ainda que o fumo passivo tem efeito direto na etiologia da asma ^(20, 28).

SIH ⁽²⁹⁾ (1997) atribui a poluição atmosférica como uma das hipóteses levantadas para explicar o aumento da incidência e prevalência de asma, uma vez que há aumento da responsividade brônquica em crianças expostas a ambientes com altos níveis de dióxido de enxofre (SO₂), ozônio (O₃) e dióxido de nitrogênio (NO₂).

Ao estudar a relação entre o número de consultas diárias para asma no pronto-socorro de um hospital pediátrico na cidade do México e os níveis de poluição do ar na cidade, foi mostrado que o nível de exposição ao ozônio (O₃) atmosférico esteve significativamente associado ao número de consultas de emergência para asma ⁽³⁰⁾.

Comparando crianças de 7 a 14 anos residentes na grande São Paulo, região com poluentes no ar provenientes de fontes móveis e Piracicaba (poluentes no ar produzidos pela queima da palha de cana de açúcar) com Batatais e Tupã/SP, com pouca poluição do ar proveniente dessas fontes, verificou-se que doenças alérgicas e infecciosas foram mais prevalentes nas regiões da grande São Paulo e Piracicaba, onde existem alterações mais evidentes do meio ambiente ⁽²⁹⁾.

Foi observado aumento do número de internações por crises de asma em crianças no hospital da Santa Casa do Rio Grande do Sul/RS, entre 1983-1992, e uma das prováveis hipóteses foi a qualidade do ar no ambiente intradomiciliar e extradomiciliar, sendo que no período de 1986 a 1989 foram verificadas concentrações de enxofre em suspensão na região em níveis acima dos padrões de qualidade do ar estabelecidos pelo Conselho Nacional do Meio Ambiente ⁽¹⁹⁾.

O ozônio (O₃), óxidos de nitrogênio (NO e NO₂), SO₂, CO, hidrocarbonetos e material particulado são citados como os poluentes mais importantes com reconhecido efeito maléfico sobre o aparelho respiratório ^(30, 31, 32, 33). O ozônio (O₃) é um poluente oxidante que se forma na atmosfera a partir da reação do oxigênio molecular (O₂) com o oxigênio atômico (O[•]), este se forma através de reação fotoquímica do NO₂. Os óxidos de nitrogênio (NO e NO₂) têm como principal fonte de produção a emissão de veículos automotores, sendo outras fontes como a combustão do gás de cozinha e o fumo de cigarro. O ambiente externo é a sua principal fonte; porém, o nível de concentração é mais elevado nos interiores das casas ^(20, 34).

O dióxido de enxofre (SO₂) é um poluente produzido pela queima de combustível fóssil, veículos automotores e subprodutos de processos industriais. A hidratação do SO₂ na mucosa leva a formação de íons e ácidos: $SO_2 + H_2O = H_2SO_3 + O_2 \rightarrow H_2SO_4$. Estes compostos tem potencial elevado para causar irritação brônquica e conduzir a broncoconstrição reflexa ^(35, 36).

Material particulado é uma mistura de substâncias, incluindo partículas sólidas e líquidas, partículas de origem biológica, tais como esporos de fungos e polens, e outros de tamanho variável, sendo que as partículas de tamanho respirável têm diâmetro abaixo de 10 micra (PM₁₀). As indústrias, os veículos, e a queima de madeira, carvão ou outros produtos enchem a atmosfera com material particulado ^(20, 34). As partículas maiores são as mais observadas, por exemplo, na fumaça negra; as menores ou PM₁₀, (partículas menores que 10 micra de diâmetro) ficam retidos nas vias aéreas superiores e podem ser depositadas na árvore traqueobrônquica. Apresentam, ainda, como característica importante a

capacidade de transportar gases em sua superfície até as porções mais distais das vias aéreas ^(33, 34, 37).

Tabela 1 - Diâmetro das partículas e locais que alcançam nas vias aéreas.

VIAS AÉREAS	Diâmetro das partículas
Cavidade nasal até traquéia	20 a 60µm
Brônquios Primários e Secundários	10 a 20µm
Bronquíolos respiratórios	4 a 10µm
Alvéolos	Menor que 3µm

Fonte: Mori e cols., 1993 ⁽³²⁾.

A principal fonte de monóxido de carbono (CO) encontra-se nos veículos automotores. Com exceção dos fumantes, que possuem suas próprias fontes emissoras de CO, os demais habitantes dos grandes centros urbanos têm no trânsito urbano a sua grande fonte deste poluente ⁽³³⁾, além da grande emissão através das queimadas (combustão da biomassa) ⁽³⁸⁾. A toxicidade do CO se deve à sua propriedade de alta afinidade pela heme da hemoglobina e da mioglobina, competindo com o oxigênio ⁽³⁴⁾.

Concentrações aumentadas de ozônio (O₃), óxidos de nitrogênio (NO e NO₂), SO₂ e material particulado (PM₁₀) tem sido associados com declínio em vários parâmetros da função pulmonar, susceptibilidade às infecções respiratórias e hiper-reatividade brônquica ^(39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47).

Poluentes ambientais e asma

Os poluentes do ar atuam sobre a asma de várias maneiras ^(43, 48, 49):

- Pelo efeito irritante direto nas vias aéreas desencadeando a resposta imediata;
- Na indução dos mecanismos específicos e não específicos da hiper-reatividade brônquica;
- Ou na reação inflamatória das vias aéreas e na modulação da resposta atuando como um "gatilho" imunológico no desencadeamento das crises.

Além disso, os poluentes podem alterar a permeabilidade epitelial, pois estudos *in vitro* têm mostrado redução da função ciliar e aumento da liberação de mediadores pró-inflamatórios pelas células epiteliais quando expostos aos poluentes ⁽³⁴⁾. Devalia e cols. ⁽⁵⁰⁾ demonstraram que a exposição das vias aéreas aos poluentes aumenta a permeabilidade do epitélio, diminui a função ciliar e aumenta a liberação de mediadores pró-inflamatórios pelas células epiteliais. Estudos mais recentes mostraram alterações ciliares brônquicas e liberação de DL-08 após exposição ao óleo diesel em humanos. Huaux e cols. ⁽⁵¹⁾ mostraram que no processo inflamatório, causado por inalação de

poeira, ocorre o envolvimento do sistema imunológico (leucócitos, polimorfonucleares, monócitos, linfócitos, eosinófilos e as citoquinas).

Fatores climáticos

Dentre os vários fatores desencadeantes da asma as alterações climáticas merecem destaque, principalmente as mudanças bruscas de temperatura, como acontece durante o período do inverno, freqüentemente relacionadas ao início de crises de broncoespasmos^(2, 3, 13, 36, 52, 53, 54, 55).

Sabe-se que o clima é a resultante do somatório dos múltiplos fatores meteorológicos, incluindo temperatura, velocidade dos ventos, pressão barométrica e umidade relativa do ar. O clima é capaz de afetar as partículas aéreas circulantes na atmosfera, pois quando acontece uma inversão térmica com estagnação do ar, há uma acentuada elevação da concentração dos poluentes aéreos com efeitos deletérios sobre a saúde.

Nesta situação, estas alterações climáticas podem aumentar a duração da exposição aos poluentes ao impedir sua dissipação, sendo verificado efeito aditivo da mortalidade em pacientes asmáticos^(13, 34, 56). *Pastorino e cols.*⁽¹³⁾ relatam que em crianças abaixo de quatro anos, as mudanças climáticas e as infecções respiratórias agudas (IRA) são os mais freqüentes fatores desencadeantes da crise de asma. Ressalta-se, ainda, que como as vias aéreas estão continuamente expostas ao ar ambiente, é esperado que os pacientes asmáticos apresentem crises de asma na ocorrência de variações climáticas^(56, 57). Exemplo disso, ao correlacionar a distribuição das crises asmáticas com fatores meteorológicos locais, *Sologurem e cols.*⁽⁵⁸⁾ constataram a relação da umidade relativa do ar com asma brônquica em adultos.

Outra forma de explicar a influência do clima na dinâmica da asma está centrada na característica imunológica da doença, pois as alterações climáticas locais influenciam na concentração dos alérgenos respiratórios. A presença da alergia é um fator de grande importância no desenvolvimento da asma infantil, sendo que aproximadamente 90% das crianças asmáticas são atópicas, isto é, tem uma pré-disposição hereditária para a mediação da IgE, sendo que os alérgenos derivados dos ácaros domiciliares e dos fungos, entre outros, têm papel fundamental⁽⁵⁹⁾.

Os ácaros com o seu ciclo de vida relacionado às condições ambientais têm a temperatura e a umidade relativa do ar, as variáveis climáticas mais importantes para o seu desenvolvimento, constituindo ainda maior fonte de alérgenos respiratórios, principalmente, o gênero *Dermatophagoides*^(60, 61, 62, 63). O ácaro

Dermatophagoides pteronyssinus apresenta distribuição nas habitações de todas as partes do mundo, e nos EUA os *Dermatophagoides farinae* têm sido considerados importantes aeroalérgenos naquelas regiões com longo período de clima seco⁽⁶⁴⁾.

Há um pequeno número de ácaros em regiões de grande altitude, pois nessa área há um decréscimo na umidade relativa do ar⁽⁶¹⁾. *Filardi*⁽⁶⁵⁾ cita que a umidade relativa do ar acima de 40% é um fator decisivo para o desenvolvimento de ácaros, assim como as variações estacionais, mostrando também que em regiões de altitudes elevadas a incidência de ácaros é quase nula; porém, na região de Bogotá (Colômbia), com 2.000 metros de altitude foram encontradas importantes concentrações de ácaros. *Mello*⁽⁶⁴⁾, refere que a umidade relativa do ar abaixo de 70% faz com que o ácaro progressivamente perca água, precipitando sua morte por dissecação.

Em um estudo realizado no Serviço de Alergia e Imunologia do Hospital de Servidor Público Estadual de São Paulo (HSPE) observou-se que 85% dos pacientes com asma e/ou rinite alérgica apresentavam como queixa, a piora dos sintomas com a exposição à poeira domiciliar, na qual o ácaro constitui o principal alérgeno detectado⁽⁶⁴⁾.

Outros agentes biológicos presentes no ar, com maior concentração no ambiente interno (domicílios) são os fungos, estando dependentes das inúmeras variáveis climáticas, tais como: temperatura, precipitação das chuvas, ventos e umidade relativa do ar⁽⁶⁴⁾. Os fungos, através de seus esporos constituem também fontes desencadeadoras importantes de crises de asma em indivíduos predispostos. Crescem em temperatura acima de 30°C, umidade relativa do ar com mais de 50%, e são encontrados no fim do verão e outono com estações onde predominam ventos quentes, quando as formas esporuladas são abundantes e facilmente transportadas e grandes precipitações pluviométricas⁽³²⁾.

Harries⁽⁶⁶⁾ mostrou associação de indivíduos que tinham crises graves de asma depois de grandes chuvas, com o crescimento de um fungo saprófita, sendo que esse microorganismo crescia e inundava o ambiente apenas em condições meteorológicas muito especiais (chubaradas). No Brasil os fungos mais importantes relacionados à asma são os *Cladosporium*, *Penicilium*, *Aspergillus*, *Mucor*, *Rhodotorula*, *Rhizopus*, e com menor importância, a *Alternaria*, em contraste com sua prevalência nos países do Hemisfério Norte^(55,67). Regiões geográficas com temperatura e umidade relativa do ar elevada favorecem o crescimento de fungos; por outro lado, as chuvas reduzem a concentração atmosférica de polens.

Num mesmo país podem existir variações na prevalência da asma por motivos geográficos e como exemplo tem-se que a incidência de alergia no sul da França é de 30%, mas a prevalência de asma alérgica é muito maior nas terras baixas em comparação com os Alpes, mostrando, portanto, que essas diferenças é devido a uma menor concentração de ácaros domésticos encontrados em altitudes maiores que 1.500 metros e ainda que as crianças asmáticas tinham melhor controle das suas crises de férias nos Alpes, mesmo com o ar frio e o exercício ⁽⁶⁸⁾.

Também a concentração de polens no ar atmosférico está relacionada com as crises de asma e características climáticas do local estudado. A polinose, denominada genericamente febre do feno, é uma doença alérgica estacional devida à sensibilização por polens alergizantes que se encontram no ar durante a época de polinização de determinadas plantas, produzindo rinoconjuntivite e/ou asma brônquica ^(69,70). Com caráter sazonal, localiza-se principalmente nas regiões de clima temperado, sendo que no Brasil foram descritos casos de polinose na cidade de Curitiba (PR), desencadeando em alguns desses pacientes com asma brônquica, tendo ainda como principal sensibilizante o *Lolium multiflorum* (azevém), cujos sintomas clínicos iniciavam em Setembro e persistiam até Fevereiro ⁽⁷¹⁾. Em Caxias do Sul (RS), foi relatada uma estação polínica bem definida, que se iniciava em Setembro e prosseguia até Janeiro, pois nos outros meses do ano a quantidade de pólen no ar era insignificante ⁽⁷²⁾.

Em contraste com o Brasil, cujo clima predominante é tropical, apesar da flora abundante, porém com poucos polens no ar, estima-se que nos EUA, ocorra uma frequência de aproximadamente 7% da população com a doença dos polens, atribuindo-se um importante papel à temperatura, à umidade do ar e às chuvas ^(73,74).

Possivelmente existe efeito aditivo dos vários fatores climáticos e dos poluentes ambientais na gênese da asma e no desencadeamento das crises. *Zuccolotto e cols.* ⁽⁷⁵⁾ referem que alterações climáticas (mudanças de temperatura), além de irritantes atuam por mecanismos não bem conhecidos, provavelmente devido a hiper-reatividade colinérgica através do aumento de sensibilidade nos receptores situados nas vias aéreas.

Durante o inverno é que acontecem as maiores mudanças bruscas de temperatura, com aparecimento de crises de resfriados e gripes, importantes desencadeantes das crises asmáticas. Sabe-se que o resfriamento rápido, maior que 10°C do ar inalado é capaz de desencadear experimentalmente, crise de

broncoespasmo. Nessas ocasiões, o somatório das variáveis ambientais, que estão aumentadas devido à precipitação dos poluentes, seja determinante para a manutenção da hiper-atividade brônquica nos indivíduos com maior vulnerabilidade aos fatores climáticos ⁽⁵⁵⁾.

A explicação para a influência dos fatores climáticos na asma talvez resida na própria fisiopatologia do indivíduo asmático. Nos asmáticos, receptores do epitélio da parede brônquica (receptores de irritantes) podem ser ativados por diferentes estímulos, incluindo aí os climáticos, originando reflexo vagal brônquico capaz de levar a obstrução, sendo que o sistema parassimpático e os mastócitos estão provavelmente interligados e que a acetilcolina facilita a degranulação dos mastócitos liberando mediadores capazes de estimular os receptores irritantes do sistema parassimpático do vago ^(55,76,77).

Resumindo, as variáveis climáticas têm influência nos indivíduos atópicos pelas seguintes razões:

- ação direta irritante do frio e umidade sobre a mucosa respiratória;
- ação sobre o sistema neurovegetativo de regulação da temperatura do corpo, variando o nível de reatividade do organismo e favorecendo a hiper-sensibilidade e, conseqüentemente, a crise de asma;
- favorecimento das infecções virais, principalmente, respiratórias;
- aumento da quantidade de mofo ou fungos e da população de ácaros, tornando a poeira domiciliar muito mais alergizante;
- modificação das condições de vida, principalmente das crianças, prejudicando a prática de esportes e brincadeiras ao ar livre, mantendo-as em casa, agasalhadas em contato íntimo com a poeira domiciliar.

Conclusão

No estado de Mato Grosso, por ser voltado principalmente para as atividades agrícolas, evidenciou-se acelerado programa de ocupação do cerrado e da Amazônia mato-grossense, registrando índices alarmantes de desmatamento e de queimadas das florestas, com repercussões sociais graves na região, sob o ponto de vista das mudanças climáticas, uma vez que 56% das chuvas locais e regionais dependem das florestas ⁽⁷⁸⁾.

O efeito das atividades das queimadas da biomassa no meio ambiente global não é bem entendido; porém, *Prins e cols.* ⁽⁷⁹⁾ relatam o importante impacto dessas atividades na superfície terrestre e na atmosfera, além de outras interações biogeoquímicas através da emissão de gases.

Kaufman e cols.⁽³⁸⁾ concluíram que a combustão da biomassa tropical abrange cerca de 80% da que é queimada globalmente, sendo responsável por 10-30% do total de CO produzido; e quando emitida nos trópicos, região de forte radiação solar, ocorrem processos químicos troposféricos, que interagindo com o radical OH, reduzem substancialmente a eficiência oxidativa (purificante) da atmosfera, aumentando o tempo de vida e concentração de muitos outros gases.

Nas regiões de combustão de biomassa ocorre, também, a formação de ozônio em concentrações tão altas como nas outras regiões do mundo altamente poluídas através de outras fontes⁽³⁸⁾.

Prins e cols.⁽⁷⁹⁾ (1998) observaram concentração elevada de ozônio nas proximidades das cidades de Cuiabá e Alta Floresta (MT) e altas concentrações de fumaças provenientes das atividades das queimadas das florestas, sendo que os mesmos mantos de fumaça presentes em Alta Floresta também eram detectados posteriormente em Cuiabá.

Foram realizadas medidas das emissões de gases e partículas de aerossol nas queimadas das florestas em Cuiabá/MT e Natal/RN, no período de 1990 a 1995, e revelada uma relação direta com a concentração de ozônio, sendo que em 1995 a concentração de ozônio foi mais alta devido ao auge da combustão da biomassa em Cuiabá / MT, nesse mesmo período⁽⁷⁹⁾.

É oportuno ressaltar que nos anos de detecção de altas concentrações de ozônio, a região de Cuiabá sempre foi superior à de Natal (RN), devido aos maiores focos de combustão de biomassa verificada na região e com isso, muito provavelmente, os poluentes, liberados pela combustão da biomassa, exercem efeitos nos perfis da temperatura, ciclo das chuvas, degradação do solo, efeitos na biota, animais e nas pessoas⁽³⁸⁾; criando, provavelmente, condições favoráveis ao desencadeamento da asma brônquica sendo que estudos têm confirmado influência dessas variáveis ambientais nas crises asmáticas⁽¹⁵⁾.

Assim, a degradação ambiental, decorrente das queimadas existentes no estado de Mato Grosso e, acrescido de suas características meteorológicas peculiares (temperaturas elevadas com quedas bruscas em determinada época do ano; velocidades dos ventos reduzidas na maior parte do ano; baixa umidade relativa do ar no período seco; e alta umidade relativa do ar no período chuvoso), muito provavelmente estejam influenciando na dinâmica da asma, principalmente nas crianças menores de 5 anos, em que o convívio domiciliar é uma constante.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. SBPT/ III CONSENSO BRASILEIRO NO MANEJO DA ASMA. J Pneumol 2002; 1-28.
2. Naspitz C K. Asma Brônquica. In: Manual de Alergia e Imunologia II / Sociedade Brasileira de Pediatria – Comitê de Alergia e Imunologia. Rio de Janeiro 1995; 61.
3. Camelo-Nunes I, Solé D, Naspitz CK. Fatores de Risco e Evolução Clínica da Asma em Crianças. J Pediatr 1997; 7:151-60.
4. Von Mutius E. A asma e bronquite sibilante. A atopia na infância. Anais Nestlé 2000; 60:1-11.
5. Rullo VEV, Rizzo MCV, Solé D, Naspitz CK. Broncoprovocação Específica em Crianças Asmática. Rev Bras Alerg Imunopatol 1996; 19:263-71.
6. Fiore RW, Comparsi ABR, Loss CO, Krawczyk J, Pampanelli KB, Fristcher CC. Variação na prevalência de asma e atopia em um grupo de escolares de Porto Alegre, Rio Grande do Sul. J Pneumol 2001; 27:237-42.
7. Duhme H, Weiland SK, Rudolph P, Wienke A, Kramer A, Keil U. Asthma and allergies among children in West and East Germany: a comparison between Münster and Greifswald using the ISAAC phase I protocol. Eur Respir J 1998; 11:840-7.
8. Guirau LMB, Solé D, Naspitz CK. Avaliação da hiperreatividade brônquica inespecífica em crianças com idade inferior a 24 meses. J Pediatr 1997; 73:37-42.
9. ISAAC – The International Study of Asthma and Allergies in Childhood. Steering Committee. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Eur Respir J 1998; 12:315-35.
10. Sorensen RV, Porch MC. Alergia e infecção. In: Nutrição, Imunidade e Infecção na Infância. São Paulo: Nestlé Brasil Ltda. 2001; 4: 29-31.
11. Crater D D, Heise S, Perzanowski M, Herbert R, Morse C G, Hulse T C, Platt-Mills T. Asthma hospitalization trends in Charleston, South Carolina, 1956 to 1997: twenty-fold increase among black children during a 30-year period. Pediatrics 2001; 108: 97-104.
12. Caldeira Reis F J. Asma – fatores de risco. J Pediatr 1997; 73:139-40.
13. Pastorino AC, Accioly AP, Lanzellotti R, Camargo MCD, Jacob CMA, Grumach AS. Asma – aspectos clínico-epidemiológico de 237 pacientes de um ambulatório pediátrico especializado. J Pediatr 1998; 74:49-58.
14. Vieira VG, Fontoura MA, Menezes R, Nöer C, Campos C, Proença A. Análise de 4 anos do programa de educação à criança asmática do hospital das clínicas de Porto Alegre. J Pneumol 2000; 26 (suplemento 3):15.
15. Trippia SMG, Rosário Filho N, Ferrari FP. Aspectos

- clínicos da asma na criança: análise de 1009 pacientes de um ambulatório especializado. *Rev Bras Aler Imunopatol* 1998; 21:75-82.
16. Botelho C, Barbosa LSG, Barros MD. Sintomas respiratórios e tabagismo passivo em crianças – 2ª Parte. *J Pneumol* 1989; 15:15-8.
 17. Correia AL, Macedo AG, Silva AMC, Silva COS, Botelho C. Infecção Respiratória Aguda (IRA) em crianças menores de cinco anos e períodos climáticos. *Pulmão RJ* 2002; 11:191-6.
 18. Duarte DMG, Botelho C. Perfil clínico de crianças menores de cinco anos com infecção respiratória aguda. *J Pediatr* 2000; 76: 207-12.
 19. Zhang L, D'Avila NEM, Santos JCD, Ferruzzi ENH, Chitolina J, Costa MMG. Tendência das hospitalizações por asma em crianças. *J Pediatr* 1999; 75:245-55.
 20. SBPT/ II CONSENSO BRASILEIRO NO MANEJO DA ASMA. *J Pneumol* 1998; 173-276.
 21. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med* 1995;332:133-8.
 22. Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. *Science* 1997; 285:77-9.
 23. Larsen GL. Mortality for asthma in children. *N Engl J Med* 1992; 326: 1540-5.
 24. Rosário Filho NA. Prevenção das doenças atópicas. 51º Curso Nestlé de Atualização em Pediatria. Sociedade Brasileira de Pediatria. Rio de Janeiro 1994; 192-5.
 25. Campos H S. Asma: um problema global. *J Pneumol* 1993; 19: 123-8.
 26. Pope AM, Patterson R, Burge H. Indoor Allergens. Washington DC: National Academy Press 1993; 35p.
 27. Galvão CES, Saldiva PH. Rinite alérgica e poluição ambiental. In: Castro, F F M. Rinite Alérgica; Modernas abordagens para uma clássica questão/ São Paulo. Lemos Editorial 1997;178-190.
 28. Murray A B, Morrison B J. Passive smoking and the seasonal difference of severity of asthma in children. *Chest* 1988; 94: 701-8.
 29. Sih T. Vias aéreas inferiores e a poluição. *J Pediatr* 1997; 73:166-70.
 30. Romieu I, Meneses F, Sienra-Monge JJ, et al. Effects of urban air pollutants on emergency visits for childhood asthma in Mexico City. *Am J Epidemiol* 1995; 141: 456-3.
 31. Fernandez-Caldas E, Fox RW. Environmental control of indoor air pollution. *Med Clin North Am* 1992; 76:935-51.
 32. Mori CJ, Mello LM, Jardim RF, Mello JF. Asma Brônquica: Controle Ambiental é Eficaz? *J Pneumol* 1993; 19:169-74.
 33. Braga ALF, Saldiva PHN. Poluição e saúde. *J Pneumol* 2001; 27 (suplemento):10-6.
 34. Castro HA. O pulmão e o ambiente: os poluentes do ar e seus efeitos no aparelho respiratório. *J Pneumol* 2001; 27 (suplemento): 3-9.
 35. Peters A, Goldstein I F, Beyer U, Franke K, Heinrich J, Dockery D W, et al. Acute health effects of exposure to high levels of air pollution in Eastern Europe. *Am J Epidemiol* 1996; 144: 570-81.
 36. Gouveia N, Fletcher T. Respiratory diseases in children and outdoor air pollution in São Paulo, Brazil: a time series analysis. *Occup Environ Med* 2000; 57: 477-83.
 37. Solé D. Poluição e doenças respiratórias. *J Pediatr* 1997; 73:143-4.
 38. Kaufman YJ, Hobbs PV, Kirchhoff VWJH, Artaxo P, Remer LA, Holben BN. Smoke clouths and radiation-Brazil (SCAR-B) experiment. *J Geoph Res* 1998; 103: 31, 783-808.
 39. Santana JC B, Barreto SSM, Carvalho PRA. Fatores associados com asma aguda grave na infância – aspectos epidemiológicos e clínicos. *J Pediatr* 1997; 73:324-34.
 40. Arossa W, Spinaci S, Bugiani M, Natale P, Bucca CG. Changes in Lung function of children after an air pollution decrease. *Arch Environ Healt* 1987; 42: 170-4.
 41. Soleral HR. Air pollution and respiratory diseases in children in São Paulo – Brasil. *Social Sci & Med* 1989; 29: 954-64.
 42. Queiros M, Bonito-Vitor A, Costa-Pereira A, Maia J C. Childhood asthma and outdoor air pollution in Oporto area. *Allergol Immunopathol.* 1990; 18: 291-5.
 43. Pierson CW, Koenig JQ. – Other environmental factors. In: Bierman CW, Pearlman, DS (eds.) – Allergic Diseases from Infancy to Adulthood. 2ª ed. W. B. Saunders 1988; 178-90.
 44. Pereira PM, Saldiva PHN, Sakae RS, Böhm GM, Martins MA. Urban Levels of Air Pollutions Increase Lung Responsiveness in Rats. *Environm Res* 1995; 69: 96-101.
 45. Schwartz J, Dockery DW, Nears LM, Wypif D, Ware JH, Spengler JD, et al. Acute effects of summer air pollution on respiratory symptom reporting in children. *Amer J Respir Critical Care Med* 1994; 150: 1234-42.
 46. Schwartz J. Air Pollutions and hospital admission for respiratory disease. *Epidemiology* 1996; 7:20-8.
 47. Barba TFR, Barba CAS, Solé D, Naspitz CK. Bronco-provacação inespecífica com metacolina em crianças antes e durante a queima dos canaviais em Catanduva-SP. *J Pediatr* 1998; 74: 228-32.
 48. Rossi JA. Orientação do tratamento da asma. *J Pneumol* 1993; 19:185.
 49. Mori JC, Chikamori T, Aun WT, Mello JF. Asma brônquica e higiene ambiental. *J Pneumol* 1991;17: 26-32.
 50. Devalia JL, Rusznak C, Wang J, Khair OA, Abdelaziz MM,

- Davies RJ. Air pollutants and respiratory hypersensitivity. *Toxicol Letter* 1996; 86: 169-76.
51. Huaux F, Louahed J, Hudspith B, Meredith C, Delos M, Renauld JC, et al. Role of interleukin-10 in the lung response to silica in mice. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1989; 18: 51-9.
 52. Emerson F, Janólio FSC, Mendes KAP, Silva SC. Medicina e psicanálise: uma visão diferenciada sobre a asma. *Caderno de Asma, Alergia e Imunologia* 2000;12: 3-17.
 53. Guo YL, Lin YC, Sung FC, Huang SL, Ko YC, Lai JS, et al. Climate, traffic-related air pollutants, and asthma prevalence in middle-school children in Taiwan. *Environ Health Perspect* 1999; 107: 1001-6.
 54. Kotaniemi JT, Pallasaho P, Sovijarvi AR, Laitnen LA, Lundback B. Respiratory symptoms and asthma in relation to cold climate, inhaled allergy and irritants: a comparison between northern and southern Finland. *J Asthma* 2002; 39: 649-58.
 55. Wong GW, Ko FW, Lau TS, Li ST, Hui D, Pang SW, et al. Temporal relationship between air pollution and hospital admissions for asthmatic children in Hong Kong. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 565-9.
 56. Sartor F, Snacken R, Dermith C, Walckiers D. Temperature, ambient ozone levels and mortality during summer, 1994, in Belgium. *Environ Res* 1995; 70: 105-13.
 57. Schmitzberger R, Rhomberger K, Büchele H, Puchegger R, Schimitberger-Nazmer S, et al. Effects of air pollution on the respiratory tract of children. *Pediatr Pneumol* 1993; 15: 68-74.
 58. Solugurem MJJ, Cunha ACR, Gonçalves FG, Borges JP, O'Connell JL, Gonilda LC, et al. Estudo da ocorrência de correlação entre crises de asma e fatores meteorológicos. *J Pneumol* 1996; 22(suplemento1): 4.
 59. Silva P. Internações por asma e de lactante com sibilos (1997 a 1998) num dos maiores hospitais do país. *J Pneumol* 2002; 28 (suplemento 3): 2.
 60. Geller M. Alergia aos ácaros no Rio de Janeiro análise prospectiva em 700pacientes com asma e rinite. *JBM* 1996; 71: 164-9.
 61. Junior AJP, Mendonça FA, Flores FC, Ribeiro JC, Fernandes GSS, Silva IF, et al. Ácaros da poeira domiciliar. *JBM* 2002; 83:18.
 62. Esteves PC, Rosário-Filho N A, Trippia S G, Callefe L G. Sensibilização atópica em escolares e adultos de Curitiba, Paraná. *Rev Bras Aler Imunopatol* 1999; 22:156-9.
 63. Feld L, Lima BC, Costa E. Sensibilização a alérgenos inaláveis em pacientes com alergia respiratória na cidade do Rio de Janeiro: comparação entre asma brônquica e ambiente isolado. *Rev Bras Aler Imunopatol* 2001; 24:59-64.
 64. Mello JF. Aeroalérgenos e como controlar o ambiente domiciliar. In: Negreiros, B; Ungier, C. *Alergologia Clínica*. Rio de Janeiro: Atheneu; 1995; 97-105.
 65. Filardi C. Ácaros. In: Negreiros B, Ungier C. *Alergologia Clínica*. Rio de Janeiro: Editora Atheneu 1995; 93-105.
 66. Haries MG, Lacey J, Tee RD, Caytey GR, Taylor AJ. Didymella Exitials and later summer asthma. *Lancet* 1985; 1(8437): 1063-66.
 67. Kulhl S. Aeroalérgenos e outros alérgenos ambientais. In: Naguawa, S. M.; Gershwi, M. E. *Segredos em Alergia e Imunologia* 2002; 1: 45-56.
 68. Cochrane GM, Ress PJ. Epidemiologia da asma. In: *Atlas Colorido Da Asma*. Barcelona (Espanha): Wolfe Medical Publications Ltd. 1995; 9-18.
 69. Vieira FM. Existe polinose no Brasil Tropical? *Rev Bras Aler Imunopatol* 2002; 25: 71-2.
 70. Kurtz J A T. A presença de polinose na região do planalto médio Rio Grande do Sul. *Rev Bras Alerg Imunopatol* 1998;21:196-201.
 71. Rosário Filho N. A. Análise de 50 casos de polinose por gramíneas. *Rev Bras Aler Imunopatol* 1987; 10: 25-32.
 72. Vieira FAM, Negreiros EB. Epidemiologia da polinose na população de algumas cidades do estado do Rio Grande Sul. *Rev Bras Alerg Imunopatol* 1989; 12:73.
 73. Mendes E. Imunopatologia. In: *Alérgenos Tropicais*. São Paulo: Sarvier; 1986; 227-39.
 74. Vieira FAM. Polinose no Brasil. In: Negreiros B, Ungier C. *Alergologia Clínica*. Rio de Janeiro: Editora Atheneu 1995; 106-111.
 75. Zuccolotto SMC, Kobnigir MEBA. Asma. In: Marcondes E, Sucupira ACLS, Saito M I. *Pediatria em Consultório*. Savier. 1988; 284-96.
 76. Grumach AS, Sampaio PL. Doenças alérgicas respiratórias. In: Marcondes E. *Pediatria básica*. 8ª ed. São Paulo; Savier; 1992; 755-761.
 77. Casas Vila C, Encheberria VA, Encheverri MS, Bizcarret AC, Martin MAM, Guruzeta IP, et al. Factores Ambientales Y asma en la población infantil de Viscaia. *Esp Pediatr* 1988; 25: 401-4.
 78. Sette DM. O Holorritmo e as Interações Trópico – Extratropical na Gênese do Clima e as Paisagens do Mato Grosso. São Paulo: Videolar, 2000. 1 disco compacto (74 minutos).
 79. Prins EM, Feltz JM, Menzel WP, Ward DE. An overview of goes – 8 diurnal fire and smoke results for (Scar-B) and 1995 fire season in south America. *J Geoph Res* 1998; 103:31,821-35. ■

Cisto broncogênico simulando asma brônquica em criança

Bronchogenic cyst resembling asthma in children

Jorge Montessi ¹, Marta Cristina Duarte ²,
Monique Corrêa e Castro de Sá ³, Maria Teresa Martins Ferrari

RESUMO

O cisto broncogênico é a lesão cística mais comum do mediastino. Algumas de suas manifestações clínicas ocorrem por compressão das vias aéreas. Uma forma incomum de apresentação é o caráter recorrente dos sintomas obstrutivos, assemelhando-se a asma brônquica. Os autores relatam e discutem caso de cisto broncogênico simulando asma em uma criança, onde a retirada da lesão possibilitou a remissão completa dos sintomas.

ABSTRACT

The bronchogenic cyst is the most common cystic injury of the mediastinum. Some of its clinical manifestations occur due to the compression of the aerial ways. An uncommon form of presentation is the recurrent character of the obstructive symptoms, resembling the asthma. The authors relate and discuss a case of bronchogenic cyst simulating asthma in a child, where the surgical removal of the injury made possible the complete remission of the symptoms.

Descritores: cisto broncogênico, asma.

Keywords: bronchogenic cyst, asthma.

Introdução

O cisto broncogênico, embora relativamente raro, é a lesão cística mais comum do mediastino. Estima-se sua incidência em 6 a 15% das massas mediastinais primárias ⁽¹⁾. Parte dos casos são diagnosticados após os 15 anos de idade. As regiões subcarinal e paratraqueal representam os sítios mais acometidos, seguidos pela localização periesofageana e hilar ^(1, 2).

Em recém nascidos e crianças pequenas causam sintomas compressivos precocemente, representando ameaça de vida quando comprometem estruturas vitais

⁽³⁾. Não raramente o diagnóstico ocorre por ocasião da ultra-sonografia pré-natal, de radiografias de tórax de rotina ou de investigações relacionadas ao aparelho digestivo e coração ⁽³⁾. Complicações incluem infecção, ruptura, sangramento, compressão de estruturas adjacentes e malignização ⁽⁴⁾.

Relato de caso

Paciente do sexo feminino, três anos e oito meses de idade, com quadro clínico compatível com asma brônquica, dispnéia intensa acompanhada de tosse seca

1. Serviço de Cirurgia do Tórax do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF).
2. Serviço de Pneumologia do Hospital Monte Sinai (Juiz de Fora/MG).
3. Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF).

Endereço para correspondência: Monique Corrêa e Castro de Sá. Avenida Getúlio Vargas 604 – apto 1101, Centro - Juiz de Fora/M.G. CEP: 36013-010. E-mail: monique.sa@bol.com.br.

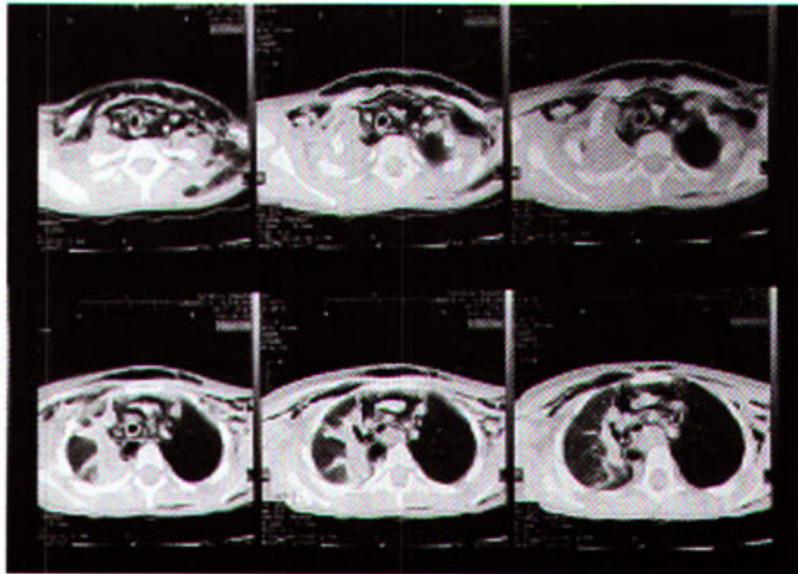
Artigo recebido para publicação em 01/12/2003 e aceito no dia 30/12/2003, após revisão.

e sibilância. Ao ser internada foi inicialmente tratada com terbutalina e prednisona, ocorrendo progressiva melhora dos sintomas. Após dois dias a paciente evoluiu com enfisema subcutâneo na região cérvico-torácica e febre baixa que cedeu com uso de antipirético. Segundo relato da família as crises de asma eram freqüentes e ocorriam há cerca de dois anos e meio.

Na ocasião, foi realizada broncoscopia que mostrou compressão extrínseca em terço inferior da traquéia e brônquio principal esquerdo. Solicitou-se, então, tomografia computadorizada de tórax que revelou presença de pneumomediastino e volumosa massa mediastinal sugestiva de cisto broncogênico compressivo, situado nas adjacências do brônquio fonte esquerdo e carena (fig. 1). A ressonância nuclear magnética complementou a propedêutica, reforçando a suspeita da tomografia.

A paciente foi tratada cirurgicamente com ressecção do tumor através de toracotomia posterior com preservação muscular. O exame macroscópico e o exame anatomopatológico confirmaram a presença do cisto broncogênico. Nenhuma medida específica foi tomada para o tratamento do pneumomediastino, que se regrediu espontaneamente no pós-operatório. A paciente está há dois anos e sete meses totalmente assintomática. Depois da remoção do cisto não houve recorrência do quadro clínico que simulava asma brônquica.

Fig. 1 - Tomografia computadorizada de tórax com volumosa massa sugestiva de cisto broncogênico.



Discussão

O cisto broncogênico resulta do desenvolvimento anômalo do intestino ventral anterior durante o primeiro trimestre da vida embrionária. De tamanhos variados, os cistos podem ser múltiplos ou solitários, uni ou poliloculados. Histologicamente apresentam-se como lesões císticas revestidas por epitélio respiratório, possuindo

em suas paredes glândulas mucosas, tecido elástico, tecido muscular e cartilagem. Os cistos mediastinais são principalmente subcarinais ou paratraqueais, graças à sua proximidade com traquéia e esôfago freqüentemente se tornam sintomáticos.

Por sua vez, os cistos intrapulmonares são mais comuns nos lobos inferiores. Também existem relatos de localizações como septo interatrial, pericárdio, cissura interlobar, espaço subpleural, região cervical, retroperitônio e abdome⁽⁵⁾. A ocorrência simultânea de outras máis-formações (v.g. seqüestração pulmonar, dextrocardia, *pectus excavatum*, lobulação pulmonar incompleta ou supranumerária) não é evento raro⁽³⁾.

Difícilmente causam sintomas exuberantes e por vezes são identificados como anormalidades radiográficas isoladas⁽⁷⁾. Existem poucos dados na literatura relacionando a presença da lesão com a asma brônquica⁽⁸⁾. A sintomatologia, na maior parte dos casos, é causada por infecção local ou comprometimento de estruturas adjacentes⁽⁵⁾.

Na casuística de Ribet e cols., 70,8% das crianças e 60% dos adultos eram sintomáticos⁽⁴⁾. Dor torácica e disfagia são queixas importantes em adultos⁽⁶⁾. Nas crianças a maioria dos sintomas ocorre por compressão das vias aéreas ou esôfago, fato mais comum nos cistos próximos à carina⁽⁷⁾. A compressão dos brônquios, geralmente em decorrência de rápida distensão causada por mecanismo valvular, pode ocasionar estenose brônquica ou pneumonias de repetição em recém natos⁽⁷⁾. Tosse e hemoptise são ocasionais, ocorrendo com maior freqüência em crianças mais velhas e em adultos⁽⁷⁾.

Aktogu e cols. descrevem síndrome da veia cava superior, tamponamento cardíaco, compressão traqueal, pneumotórax, pleurisia e pneumonia em uma série de 30 pacientes⁽⁵⁾. Comunicação entre o cisto e as vias aéreas, embora incomum, é mais provável na presença de infecção. A evolução para carcinoma ou sarcoma, bem como a presença de adenoma brônquico no interior do cisto não são freqüentes⁽³⁾.

Johnston e cols.⁽⁸⁾ relatam caso raro, semelhante ao aqui descrito, onde a compressão parcial da traquéia e brônquios resultou em sintomas obstrutivos recorrentes que simularam asma brônquica. Segundo os autores também ocorreu remissão completa dos sintomas após ressecção da lesão. Lazar e cols. descrevem estridor em neonato ocasionado pela presença de volumoso cisto broncogênico próximo à carina⁽⁹⁾. Em alguns pacientes a obstrução da via aérea é severa a ponto de provocar insuficiência respiratória,

com necessidade de suporte ventilatório e ressecção cirúrgica de urgência ⁽¹⁰⁾.

A radiografia do tórax nas incidências pósterio-anterior e perfil e a esofagografia são recursos suficientes para estabelecer a hipótese diagnóstica ^(4, 5). Esclarecimentos adicionais são obtidos através da tomografia computadorizada e de ressonância magnética. A imagem típica é de lesão cística única, bem delimitada, de tamanho variado, encontrada no mediastino médio próximo à carena ⁽⁶⁾. Quando o cisto está infectado ou possui alguma secreção em seu interior, assume aspecto de tumor sólido ou apresenta nível hidroaéreo; em certos casos há deslocamento de estruturas mediastinais, imagem de atelectasia ou hiperinsuflação distal à lesão ⁽¹⁰⁾. Em pacientes selecionados, a punção transbrônquica com agulha fina complementa o estudo broncoscópico e auxilia no diagnóstico diferencial ⁽⁶⁾.

A ressecção cirúrgica é o método de escolha para o tratamento, já que estabelece diagnóstico histológico definitivo, alivia os sintomas e previne o aparecimento de complicações associadas ^(1, 3, 5). O procedimento tradicional é a toracotomia aberta com retirada total da lesão ⁽¹⁾.

Ressecções parciais eventualmente são necessárias, por exemplo, quando se observam aderências importantes ^(1,3). Nos cistos periféricos, a ressecção pulmonar localizada é a mais utilizada, mas a lobectomia ou até a pneumonectomia são opções vantajosas em se tratando de cistos muito volumosos ou associados a intensas alterações parenquimatosas ⁽⁴⁾. Procedimentos paliativos ou temporários, como punção e aspiração transparietal, transbrônquica ou transmediastinal são úteis para redução da pressão local, proporcionando melhora dos sintomas e incremento da função pulmonar ⁽¹⁰⁾. Alguns autores utilizam a remoção por toracoscopia, técnica segura quando não existem complicações pré-operatórias ou aderências importantes ^(4, 5).

O prognóstico a longo prazo de pacientes assintomáticos é impreciso. A maioria dos autores defende a ressecção cirúrgica precoce devido ao risco de complicações. Nos casos sintomáticos, assim como no presente relato, a intervenção cirúrgica possibilita a cura da lesão e remissão completa do quadro clínico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Suen HC, Mathisen DJ, Grillo HC, et al. Surgical management and radiological characteristics of bronchogenic cysts. *Ann Thorac Surg* 1993; 55: 476-81.
2. St-Georges R, Deslauriers J, Duranceau A, Vaillancourt R, Deschamps C, Beauchamp G, Page A, Brisson J. Clinical spectrum of bronchogenic cysts of the mediastinum and lung in the adult. *Ann Thorac Surg* 1991; 52: 6-13.
3. Cateletto ME. Bronchogenic cyst. *eMedicine Journal* 2001 Aug; 2(8): 2-9.
4. Ribet ME, Copin MC, Gosselin B: Bronchogenic cysts of the mediastinum. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995 May; 109(5): 1003-10.
5. Aktogu S, Yuncu G, Halilcolar H: Bronchogenic cysts: clinicopathological presentation and treatment. *Eur Respir J* 1996 Oct; 9(10): 2017-21.
6. Patel SR, Meeker DP, Kirby TJ, Rice TW. Presentation and management of bronchogenic cysts in the adult. *Chest* 1994; 106: 79-85.
7. Phillipart A. Benign mediastinal cysts and tumors. *Pediatric Surgery* 1998; 5th edition.
8. Johnston SR, Adam A, Allison DJ, Smith P, Ind PW. Recurrent respiratory obstruction from a mediastinal bronchogenic cyst. *Thorax* 1992; 47: 660-2.
9. Lazar RH, Younis RT, Bassila MN. Bronchogenic cysts: a case of stridor in the neonate. *Am J Otolaryngol* 1991; 12(2): 117-21.
10. Lippmann M, Solit R, Goldberg SK, Najjar D. Mediastinal bronchogenic cyst. A cause of upper airway obstruction. *Chest* 1992; 102: 1901-3. ■

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 (SOPTER) 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, 4º andar, Unidade de Pesquisa em Tuberculose - Ilha do Fundão - CEP: 21941-590 - Rio de Janeiro, RJ - Brasil. Fone: (21) 2562-2426.



Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia

SEPS - Entrepra 714 / 914 - Sul - Bloco E - Sala 116
Fone: (61) 245-6218 - Telefax: (61) 245-1030 - CEP: 70390-145 - Brasília - DF

Ficha de Inscrição para Novo Sócio

Dados Pessoais

Código

Nome: _____

Sexo: M F Data de nascimento: ___/___/___

Endereço residencial: _____

Bairro: _____ CEP: _____

Cidade: _____ UF: _____ DDD: _____ Tel.: _____ Fax: _____

Local de trabalho: _____

Endereço profissional: _____

Bairro: _____ CEP: _____

Cidade: _____ UF: _____ DDD: _____ Tel.: _____

End. para correspondência: Residencial Profissional CRM _____ UF: _____

Endereço eletrônico: _____

Formação

Nome da Instituição: _____

Ano: _____

	Especialidade	Nome da Instituição	Cidade	Ano de conclusão
Residência médica				
Mestrado				
Doutorado				
Especialização				
Pós-doutorado				
Outros				

Profissionalização

• Tem título de especialista na SBPT? Sim Não Ano: _____

• Especialidade em exercício:

Pneumologia Cirurgia Torácica Outra _____

Envolvimento no Ensino Médico

Faculdade: _____ Cargo: _____

Área de pesquisa: _____

Há interesse em vinculação a algum dos departamentos da SOPTERJ?

Sim Não Especificar: Pneumologia infantil Cirurgia torácica Endoscopia Resp.

Assinatura do Proponente

Assinatura do Secretário da SBPT

Data: ___/___/___



UM NOVO MUNDO ESTÁ SE ABRINDO PARA O TRATAMENTO DA DPOC

Uma vez ao dia
SPIRIVA[®]
Brometo de tiotrópio
Abra e respire

- ▲ Desenvolvido especificamente para o tratamento de manutenção da DPOC
- ▲ Alívio dos sintomas por 24 horas, com uma dose inalada uma vez ao dia^{1,2}
- ▲ Melhora a função pulmonar^{1,3,4}
- ▲ Reduz a dispnéia, as exacerbações e o uso de β -agonistas de curta duração^{1,3}
- ▲ Melhora a qualidade de vida^{1,3}
- ▲ Apresenta bom perfil de segurança e é bem tolerado^{1,3}

Referências: 1. Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2002;19:217-224. 2. Calverley PMA, Towse LJ, Lee A. The timing of dose and pattern of bronchodilatation of tiotropium (TIO) in stable COPD. *Eur Respir J* 2000;16(Suppl 31):56S. 3. Vincken W, Noord JA van, Greefhorst APM, et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. *Eur Respir J* 2002;19:209-216. 4. Donohue JF, Noord JA van, Bateman ED, et al. A 6-month, placebo-controlled study comparing lung function and health status changes in COPD patients treated with tiotropium or salmeterol. *Chest* 2002;122(1):47-55.



Trabalhamos pela vida

