

## Este número da Pulmão-RJ

**Denise Duprat Neves**

*Editor Científico da revista Pulmão RJ  
Professora Adjunta de Pneumologia da UNIRIO*

Neste número estamos dando um destaque especial aos derrames pleurais, pois apresentamos 3 diferentes artigos originais sobre o rendimento de importantes parâmetros para o diagnóstico auxiliar das principais causas de derrame no nosso meio – a adenosina desaminase (ADA) para o diagnóstico da tuberculose, o antígeno carcinoembrionário (CEA) no diagnóstico da neoplasia e a relação da bilirrubina no diagnóstico diferencial entre transudatos e exsudatos.

A dosagem da atividade da ADA em diversos líquidos orgânicos tem comprovado a sua utilidade e deve fazer parte da rotina de investigação da causa do derrame pleural, especialmente em nosso país, onde a prevalência da tuberculose é elevada. O Consenso Brasileiro de Tuberculose recomenda o seu uso, contudo, ainda são muito poucos os serviços que estão aptos a realizar o exame de rotina. Sua implementação depende mais de vontade do que de disponibilidade de material e substâncias necessárias para a realização da dosagem. Vamos cobrar a implantação deste método em nossos locais de trabalho.

O CEA é um conhecido marcador tumoral, especialmente útil no diagnóstico de adenocarcinomas. Este é o tipo histológico mais freqüentemente encontrado nas metástases pleurais e, portanto, sua pesquisa tem sido realizada de rotina na investigação de derrames pleurais, especialmente nos pacientes idosos quando a neoplasia é uma causa freqüente. Alguns estudos demonstraram valores falsos positivos do CEA em derrames infecciosos, especialmente empiemas e tuberculose. No estudo apresentado por Cyro T. da Silva Junior e colaboradores, apesar da tuberculose ser a principal causa de derrame pleural na amostra, somente um caso apresentou valor considerado falso-positivo. Esta contribuição é importante, pois traz evidências de que o CEA pode

manter a sua especificidade como teste diagnóstico mesmo em áreas de alta prevalência da tuberculose.

O critério de Light e colaboradores, foi publicado em 1972 e até hoje persiste como o padrão ouro para diferenciar transudato de exsudato pleural. Após os primeiros estudos sobre o valor do colesterol neste diagnóstico diferencial, diversos artigos foram publicados fazendo uma “releitura” destes critérios ou sugerindo outros novos. Este é um tema bastante interessante, mas que discutiremos em outra ocasião. A relação da bilirrubina no líquido pela dosagem sérica é um destes critérios e foi avaliado por Carlos Leonardo C. Pessoa e colaboradores em uma casuística nacional.

Temos ainda uma avaliação original sobre a contribuição de “Marcadores de diferenciação endócrina para o diagnóstico do carcinoma de pequenas células extrapulmonar”, que a princípio, também pode ser utilizado nos carcinomas de origem pulmonar. A utilização dos marcadores identificados como tendo melhor rendimento como auxiliar na classificação tumoral em carcinoma de pequenas células ou não, merece ser investigada nos tumores pulmonares. As perspectivas são promissoras.

Estudos de análise de custos são difíceis, especialmente quando temos de levar em conta não só o custo financeiro, mas também o social e o sofrimento humano (muito mais difícil de se quantificar). O artigo de opinião sobre o custo do DPOC nos faz pensar inclusive sobre a importância da prevenção e a necessidade de um diagnóstico precoce, quando ainda algo de realmente efetivo pode ser feito. Estas atitudes não vêm merecendo a devida atenção da maioria dos médicos e das autoridades de saúde.

As Diretrizes Curriculares Nacionais dos Cursos de Graduação da área de Saúde, de agosto de 2001,

estabelecem que os alunos devam “conhecer os princípios da metodologia científica, possibilitando-lhe a leitura crítica de artigos técnicos-científicos e a participação na produção de conhecimentos”. Essa parece ser uma das grandes novidades da educação médica atual, como destacado no artigo de Gilberto P. Cardoso e colaboradores. Os autores descrevem como vem sendo introduzida e valorizada nos novos currículos médicos uma disciplina que enfatiza a formação científica.

Na UNIRIO as disciplinas de Iniciação Científica são obrigatórias e ministradas nos primeiros períodos do curso de graduação. A experiência tem sido boa e em breve estaremos avaliando a contribuição desta na formação dos alunos. Nossa impressão é de que este conhecimento “precoce” tem uma influência positiva no aprendizado – os alunos são capazes de buscar ativamente a informação necessária, estão aptos a ler criticamente esta e mostram desejo em participar de pesquisas. Talvez o que falte é um estímulo maior dos professores para que tudo isto possa ocorrer durante o restante da sua formação.

É com o intuito de familiarizar os médicos e os alunos de todos os níveis com a metodologia científica que criamos este espaço na revista. O último artigo da série sobre Testes Diagnósticos traz comentários sobre as regras de predição clínica e análise multivariada. A metodologia de modelagem não é simples, contudo, devido a sua grande utilidade prática é conveniente entendermos um pouco mais sobre este assunto. Aqueles que se interessarem pelo tema encontraram uma maior abordagem sobre este no artigo de Katz MH, com o título de “Multivariable Analysis: a primer for readers of medical research”, publicado no *Ann Intern Med* 2003;138(8):644-50. Esta série está terminando, mas é nossa intenção manter na revista artigos sobre metodologia. Colabore com artigos ou envie sugestões de temas.

No artigo de atualização, Agnaldo José Lopes e colaboradores desenvolvem comentários específicos sobre as formas de apresentação da Aspergilose pulmonar. Esta doença pode ter diferentes meios para se confirmar o diagnóstico, evoluir de maneira distinta e a conduta terapêutica é diversa para as variadas

formas de apresentação. A leitura do artigo nos ajudará a reconhecer a presença e estabelecer a conduta adequada para esta doença multifacetada.

Mauro Zamboni e colaboradores apresentam um caso de histoplasmoze cavitada, outra micose pulmonar que pode se manifestar de maneira variada e, as vezes, pouco comum como descrevem os autores. A presença de imagem de hipertransparência anular pode ser a apresentação radiológica de diversas doenças pulmonares, mas em nosso meio a tuberculose deve ser sempre lembrada. O paciente do caso apresentado chegou a ser tratado como tal. Os autores discutem as semelhanças e diferenças entre estas duas doenças granulomatosas de origem infecciosa.

A linfangioleiomiomatose é uma doença rara e no caso relatado neste numero foi diagnosticada em paciente infectada pelo HIV, o que dificulta ainda mais o seu reconhecimento. Por ser a pneumonia por *P. Carinii* tão freqüente em pacientes com AIDS, esta é a principal hipótese diagnóstica em pacientes com pneumotórax e em casos que apresentem cistos na TCAR. Os autores fazem uma discussão sobre o diagnóstico diferencial, tornando a leitura bastante informativa.

Temos ainda mais dois textos para reflexão. O apresentado por Alexandre Pinto Cardoso que comenta algumas “invasões bárbaras” no campo da prática médica, a partir da estória apresentada em um premiado filme (*Les invasion barbares*, de Denys Arcand produzido no Canadá em 2003). Em outra crônica, de Luiz Carlos Vivas, iremos conhecer os últimos momentos de um personagem que foi orientado, por seu médico, a caminhar. Isto poderia ocorrer com qualquer um de nós. Nos textos médicos, é habitual chegarmos as mesmas conclusões, e conseqüentemente, esta será semelhante entre a maioria dos leitores. Como esses não são artigos técnicos, podem despertar diferentes sentimentos, pensamentos e imagens em cada leitor. Aproveitem.

Todos saímos ganhando quando compartilhamos nossas idéias. Vamos comentar e discutir os artigos publicados; apresentem a sua experiência, seja ela semelhante ou discordante da apresentada por outros, pois só assim poderemos estabelecer as melhores práticas na nossa área de atuação. ■

# O preço da DPOC

**Hisbello S. Campos**

Médico do Centro de Referência Professor Hélio Fraga, MS

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é uma das principais causas de doença e de morte em todo o mundo, representando um custo econômico e social significativo. Ela cobra seu preço de maneira perversa e democrática, enviando a fatura para os doentes e suas famílias, para governos e para a sociedade. No núcleo familiar, provoca preocupação, limita a vida social e o lazer; compromete o orçamento e abrevia a vida. No campo profissional, reduz a produtividade, antecipa a aposentadoria, é causa de pagamentos de pensões e de benefícios. Na área do Sistema de Saúde, motiva atendimentos repetidos em Pronto-Socorros, em ambulatórios e é causa freqüente de hospitalizações, o que provoca despesas elevadas para governos e sociedade. Finalmente, o preço máximo: a vida humana. Segundo estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS), ocorreram 2,74 milhões de mortes por DPOC no ano 2000 em todo o mundo<sup>1</sup>. Em nosso país, em média, 84 mortes por DPOC foram notificadas a cada dia em 1998.

Acompanhando o aumento no consumo de cigarros, especialmente nos países em desenvolvimento, e entre mulheres e idosos, a DPOC é a única, dentre as principais doenças do mundo, que vem crescendo em prevalência e em mortalidade. Em 1990, ela ocupava o 12º lugar no ranking das causas de *anos de incapacitação ajustados pela idade* (*disability-adjusted life years - DALYs*). Com a estreita relação entre o tabagismo e a DPOC, e sabendo-se que, atualmente, 1,1 bilhão de pessoas fumam regularmente<sup>2</sup> e que, em 2025, esse número deverá chegar a 1,6 bilhão<sup>3</sup>, estima-se que, em 2020, ela esteja ocupando o 5º lugar entre as DALYs e o terceiro como causa de morte<sup>4</sup>. Outro fator responsável pelo incremento no número de doentes é o envelhecimento

da população. As estimativas das Nações Unidas são de que a população com mais de 60 anos dobrará nos próximos cinquenta anos. Atualmente, uma em cada dez pessoas tem 60 ou mais anos de idade; em 2050, uma em cada três estará nessa faixa etária<sup>5</sup>.

Uma doença como a DPOC agrega gastos elevados com seu tratamento e redução da produtividade. Os primeiros incluem desde o gasto com remédios pelo doente até o custo de implantação/manutenção das unidades de saúde disponíveis para atendê-lo. Os últimos, os prejuízos com sua baixa produtividade e morte prematura, além dos gastos com pensões e benefícios. Como resultado dessa equação, temos o custo que a DPOC determina. Para a avaliação econômica do impacto que ela determina, duas parcelas devem ser consideradas: os *custos diretos*, que incluem despesas médicas e não-médicas associadas à doença e os *custos indiretos*, que refletem as perdas causadas pela cessação ou pela redução da produtividade causadas por adoecimento ou por morte<sup>6</sup>. As despesas médicas diretas são aquelas geradas pela prevenção, pelo tratamento e pela reabilitação (serviços hospitalares, atendimento médico, remédios e testes diagnósticos). As despesas diretas não-médicas incluem os gastos com transporte de ida e de volta ao local de atendimento, aluguel/compra de equipamento e serviços utilizados em casa (nebulizador, cadeira de rodas, dietas especiais, acompanhante). Os custos indiretos incluem os gastos com programas de prevenção e as perdas com a baixa produtividade dos doentes e, por vezes, com a de seus responsáveis.

Globalmente, combinando a prevalência da doença com seu impacto, a DPOC promove gastos da ordem de US\$ 1.522 por doente por ano, quase três vezes o custo *per capita* da asma. Para os planos de

saúde, o gasto *per capita* é 2,5 vezes maior do que com os doentes sem DPOC (US\$ 8.482 vs US\$ 3.511)<sup>6</sup>. Nos EUA, ela representa um custo aproximado de US\$ 30 bilhões por ano<sup>7</sup>, sendo que a metade é gasta com cuidados médicos e tratamento. Consultas médicas e atendimentos em Pronto-Socorros respondem por 17,3% dos custos diretos com a doença<sup>6</sup>. Em 1993, o custo total da doença, estimado em US\$ 23,9 bilhões, foi dividido em US\$ 14,7 bilhões gastos com tratamento; US\$ 4,7 bilhões com os custos indiretos do adoecimento e US\$ 4,5 bilhões com a mortalidade prematura<sup>8</sup>. Avaliação norte-americana dos gastos com doenças estimou que, no ano 2000, cada doente tenha custado US\$ 11.841/ano, comparado com os US\$ 4.901 gastos, em média, com todos os doentes<sup>9</sup>. Estimativas do Reino Unido, de 1996, orçaram em £846 milhões (£1.154/doente/ano) o custo médico da doença. Deste total, £402 milhões (47,5%) foram gastos com remédios, £207 milhões (24,5%) com oxigenoterapia ambulatorial, £151 milhões (17,8%) com hospitais e os restantes 10,2% com cuidados primários<sup>10</sup>. Na Suécia, os gastos diretos com a doença, em 1991, foram estimados em £115 milhões e os indiretos em £152 milhões<sup>11</sup>. O impacto da DPOC sobre a força de trabalho é também significativo. Num inquérito norte-americano realizado em 1994 estimou-se que a perda de produtividade causada pela doença tenha representado prejuízo da ordem de US\$ 9,9 bilhões e o desemprego de 366.600 trabalhadores naquele ano<sup>12</sup>. No Reino Unido, a DPOC responde por 10% dos dias de trabalho perdidos<sup>13</sup>.

Indiscutivelmente, a DPOC é uma doença prevalente e pode tornar o indivíduo inválido representando altos custos com seu tratamento e grande impacto sobre a sociedade, sobre os familiares e sobre os planos de saúde. Pode provocar ausência ao trabalho de, pelo menos, duas pessoas: o doente e um seu familiar, que deve ficar em casa para cuidar dele. Ou seja, a produtividade perdida é dobrada. Como a DPOC é responsável por tão grande impacto financeiro, sendo particularmente alto seu custo indireto, é útil dimensionar criteriosamente o custo das medidas para preveni-la. Está comprovado que investir recursos em programas contra o tabagismo é custo-efetivo em termos de gastos médicos por ano de vida ganho. Uma avaliação internacional de 310 estudos sobre intervenções para deixar de fumar indicou que o custo médio da sociedade era de aproximadamente £17.000 por ano de vida ganho<sup>14</sup>. Outra avaliação indicou que a razão custo-benefício era da ordem de £212 a £873 por ano de vida ganho<sup>15</sup>. Ainda são poucos e limitados os estudos sobre a relação custo-benefício de diferentes

alternativas medicamentosas (incluindo beta 2 agonistas, anticolinérgicos, teofilinas e corticosteróides). No entanto, é provável que o uso adequado da medicação reduza o custo total da doença, reduzindo o número de exacerbações. A suplementação domiciliar de oxigênio é, usualmente, o item mais caro no tratamento ambulatorial de enfisematosos que requerem essa forma de tratamento<sup>16</sup>. Análises financeiras revelam que o uso de concentradores de oxigênio é mais barato que o emprego de cilindros de oxigênio<sup>17</sup>. Programas educacionais e de reabilitação pulmonar também são intervenções economicamente atrativas. Avaliação canadense indicou que essas ações aumentam o custo do tratamento em \$11.597 dólares canadenses<sup>18</sup>. A cirurgia redutora de volume (CRV) é uma outra alternativa terapêutica para o tratamento do enfisema grave. Seu custo ainda é alto, tendo sido estimado pelo governo norte-americano que, se largamente adotado, representaria uma despesa superior a US\$ 6 bilhões nos primeiros anos<sup>19</sup>. Num estudo que analisou os custos hospitalares associados a CRV em 52 doentes nos EUA, eles variaram entre US\$ 11.712 e US\$ 121.829 (custo médio = US\$ 30.976 e custo mediano = US\$ 19.771). O custo estava associado ao tempo de permanência no hospital e às complicações<sup>20</sup>. Noutro estudo, avaliando um único hospital, as despesas variaram entre US\$ 20.032 e US\$ 75.561 (mediana = US\$ 26.669)<sup>21</sup>. Possivelmente, os custos serão reduzidos à medida que o tempo de permanência e as taxas de complicação diminuíam. O transplante pulmonar é outra alternativa cirúrgica para o enfisema grave. É ainda mais caro que a CRV. Estudos que avaliaram seu custo estimaram que variariam entre US\$ 110.000 e mais de US\$ 200.000 pelo resto da vida do transplantado<sup>22,23</sup>. Apesar de o transplante de pulmão permitir ganhos significantes na função pulmonar em doentes com formas avançadas de enfisema pulmonar, seu emprego ainda está limitado a um grupo selecionado de candidatos e seus resultados são influenciados por numerosas complicações no pós-operatório.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Centers for disease control and prevention. Trends in ischemic heart disease mortality United States, 1980-1988. *MMWR* 1992;41:548-56.
2. World Health Organization. World Health Report, 1999. Geneva: World Health Organization; 1999. Available from: URL: <http://www.who.int/whr/1999/en/report.htm>
3. World Bank. Curbing the epidemic: governments and the

- economics of tobacco control. [access 1999]. Available from: URL: <http://www1.worldbank.org/tobacco/reporst.htm>
4. Murray CJL, Lopez AD, eds. *The Global Burden of Disease: A comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020*. Cambridge: Harvard University Press; 1996.
  5. Administration on aging. [access 2003 mar]. Available from: URL: <http://www.aoa.gov/aoa/statsagepop2050.html>
  6. Fiedman M, Hilleman DE. Economic burden of chronic obstructive pulmonary disease. Impact of new treatment options. *Pharmacoeconomics* 2001;19(3): 245-54.
  7. American Lung Association Fact Sheet: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). [access 2001 jan]. Available from: URL: <http://www.lungusa.org>
  8. Sullivan SD, Ramsey SD, Lee TA. The economic burden of COPD. *Chest* 2000;117(2):5S-9S.
  9. Ruchlin HS, Dasbach A. An economic overview of chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacoeconomics* 2001;9(6):623-42.
  10. National Health Service Executive. *Burdens of disease: a discussion document*. Leeds, (United Kingdom); Department of Health; 1996.
  11. Lofdahl CG. Cost development of obstructive airway disease in Sweden. *Eur Respir J* 1996;6:113-5.
  12. Sin DD, Stafinski T, Ng YC, Bell NR, Jacobs P. The impact of COPD on work loss in the US – a review. *Am Rev Respir Crit Care Med* 2002;165:704-7.
  13. Barnes PJ. *TiPS* 1998;19:415-23.
  14. Tengs TO, Adams ME, Pliskin JS, Safran DG, Siegel JE, Weinstein MC, Graham JD. Five hundred life saving interventions and their cost-effectiveness. *Risk Anal* 1995;15:369-90.
  15. Parrott S, Godfrey C, Raw M, West R, McNeill A. Guidance for commissioners on the cost effectiveness of smoking cessation interventions. *Thorax* 1998;53(Suppl 5):S1-S38.
  16. Petty TL, O'Donohue Jr WJ. Further recommendations for prescribing reimbursement, technology development, and research in long-term oxygen therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:875-7. [Presented at Fourth Oxygen Consensus Conference; 1993 oct 15-19; Washington, DC].
  17. Pelletier-Fleury N, Lanoe JL, Fleury B, Fardeau M. The cost of treating COPD patients with long-term oxygen therapy in a French population. *Chest* 1996;110:411-6.
  18. Goldstein RS, Gort EH, Guyatt GH, Feeny D. Economic analysis of respiratory rehabilitation. *Chest* 1997;112:370-9.
  19. Gentry C. Second opinion: why Medicare covers a new lung surgery for just a few patients. *Wall Street Journal* 1998; June 29.section A, p1.
  20. Elpern EH, Behner KG, Klontz B, Warren WH, Szidon JP, Kesten S. Lung volume reduction surgery: an analysis of hospital costs. *Chest* 1998;113:896-9.
  21. Albert RK, Lewis S, Wood D, Benditt JO. Economic aspects of lung volume reduction surgery. *Chest* 1996;110:1068-71.
  22. Gartner SH, Sevick MA, Keenan RJ, Chen GJ. Cost-utility of lung transplantation: a pilot study. *J Heart Lung Transplant* 1997;16:1129-34.
  23. Al MJ, Koopmanschap MA, van Enckevort PJ, Geertsma A, van der Bij W, de Boer WJ, TenVergert EM. Cost-effectiveness of lung transplantation in the Netherlands: a scenario analysis. *Chest* 1998;113: 124-30. ■

# Iniciação científica em medicina: uma questão de interesse para todas as especialidades

**Gilberto Perez Cardoso<sup>1</sup>, Cyro Teixeira da Silva Junior<sup>2</sup>,  
José Manoel da Silva Gomes Martinho<sup>2</sup>, Raphael Joaquim Teles Cyrillo<sup>3</sup>**

*<sup>1</sup>Professor Titular de Medicina Interna da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense, <sup>2</sup>Professores Adjuntos da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense, <sup>3</sup>Médico formado pela UFF. Bolsista do CNPQ de Iniciação Científica.*

Ultimamente tem havido um enorme interesse em torno da formação científica do médico, não só no Brasil, mas também no mundo todo, tem ocorrido uma maior preocupação em fornecer-lhe uma melhor formação científica, especialmente na graduação. Muitas faculdades de medicina no exterior e, agora no Brasil, caminham para introduzir em seus currículos uma disciplina (a princípio sob a forma de disciplina optativa) que enfatize a formação científica. Essa, ao lado das habilidades tradicionais que se espera que o profissional desenvolva (incluindo as vertentes humanística e psicológica), parece ser uma das grandes novidades da educação médica atual.

Springer e Baer<sup>1</sup> demonstraram a importância do assunto por meio do seu trabalho, que consistiu no envio de um questionário em 1998, aos diretores de 143 escolas médicas dos EUA, Canadá e Porto Rico. Deles foram respondidos 97% e constatou-se que a metodologia científica era ensinada em 33% das escolas, epidemiologia em 98%, estatística em 96% e treinamento em avaliação crítica de literatura médica em 44%. Os autores chamaram a atenção para o fato de que o conhecimento da habilidade em realizar pesquisas está se tornando cada vez mais importante na graduação médica e que a leitura e avaliação críticas da literatura médica tornaram-se um valioso método de educação continuada. Destacaram ainda que treinamento em pesquisa durante a graduação torna-se cada vez mais importante.

O trabalho desses autores vem oferecer dados para solidificar um conceito atual: o médico, desde sua fase de estudante, se vê às voltas com uma grande e heterogênea quantidade de informações. Muitas vezes o que lhe é apresentado em folhetos e em palestras (até mesmo em congressos e encontros) como “científico” pode não o ser, daí a necessidade do médico atual dominar o método científico e poder utilizar essa poderosa ferramenta ao analisar trabalhos publicados e apresentados.

Nem todos, entretanto, concordam com tal ponto de vista. Yamamoto<sup>2</sup>, por exemplo, acha exagerado o tempo destinado na escola médica para atividades de iniciação científica, podendo este ser melhor aproveitado, segundo ele, em outras atividades. Este autor vê o tempo do médico como muito limitado e o trabalho de ler e resumir artigos científicos deveria, na sua opinião, estar a cargo somente de especialistas e de editores de revistas sérias, em quem se deveria confiar. Para ele, ainda, a atividade de pesquisa na graduação não deveria se tornar obrigatória, permanecendo optativa.

Essa controvérsia faz pensar imediatamente na tese defendida por alguns, de que deveriam coexistir na escola médica, dois tipos de docentes: um que ensinaria clínica, não se dedicando à pesquisa; outro que se dedicaria à pesquisa e à vida acadêmica. Tal é, por exemplo, a opinião emitida por Galanti<sup>3</sup>. Este autor acha importante a coexistência, numa faculdade de

medicina, de dois tipos de docentes: um que ensina clínica, mas não se dedica à pesquisa; outro que dedica bastante tempo de sua vida acadêmica à investigação. Para ele, as faculdades de medicina têm a obrigação de propiciar iniciação científica aos seus alunos e também de estimular a atividade de investigação não só aos docentes de cadeiras básicas, mas principalmente aos de disciplinas clínicas. Assinala que até 1989, a Universidade do Chile só doutorava investigadores em áreas básicas, quando foi criado um doutorado em Ciências Biomédicas. Alertou para a necessidade de se criar um doutorado em pesquisa clínica, desse modo, poderia ser fomentada a iniciação científica e aumentada a produção científica da escola médica.

A questão é polêmica, pois o ensino da medicina, tradicionalmente, está muito ligado ao hospital e à vertente assistencial. O ensino médico do passado só contemplava a assistência hospitalar e as aulas. Com o tempo, a situação se tornou complexa: os ambientes de ensino se diversificaram, surgiram o ensino na emergência, no CTI, no posto de saúde e em diversos outros ambientes. A pesquisa clínica vem se intensificando, mas ainda encontra uma certa resistência no meio docente médico brasileiro para se consolidar, pelo menos em algumas instituições. O meio médico docente, valoriza muito as atividades assistenciais e muito pouco as de pesquisa. Estas atividades são vistas como perda de tempo e alguns docentes, mais radicais, acham que o pesquisador clínico “foge” do dia a dia assistencial se “escondendo” na pesquisa. O tempo gasto com investigação científica é classificado como “desperdício”. Afinal, nessa visão, o que interessa mesmo é a enfermagem funcionar, as aulas serem dadas...

Modernamente, contudo, sabemos da extraordinária importância da pesquisa para o bom ensino e a boa assistência. No estágio em que se encontram, em média, as faculdades de medicina brasileiras, seria um pouco de exagero se exigir atividades intensas de pesquisa para todo o corpo docente, embora já haja instituições que tenham tal meta. Desvalorizar essas atividades, entretanto, é estacionar e nenhuma universidade que pretenda se desenvolver pode cometer tal equívoco.

Não são poucos os que opinam a favor da implantação de programas de incentivo à pesquisa científica ao nível de graduação nas faculdades de medicina. Reyes<sup>4</sup>, por exemplo, além de ser favorável, lamenta a ainda pouca participação de alunos de graduação em medicina no Chile em projetos de pesquisa. Para ele, o trabalho final de curso, em geral uma revisão bibliográfica, deveria ser substituído por

uma pesquisa experimental, valendo créditos, indispensáveis à colação de grau.

Outra opinião favorável a essa tese vem de Lima-Gonçalves<sup>5</sup>, que defende um maior envolvimento dos médicos com a pesquisa, processo que, segundo ele, deveria se iniciar na faculdade de medicina. Analisando citações de cientistas brasileiros no ISI (Institute for Scientific Investigation), entre 1981 e 1993, observou que 37,4% delas eram ligadas à área médica, superando inclusive as das áreas de Química e Física. Portanto, tal proposta deveria ser incentivada, buscando-se a inserção dos alunos de graduação médica nessa atividade.

Existe uma percepção, pelo menos no campo qualitativo, de que o médico que dedicou-se anteriormente à pesquisa científica seria dotado de uma melhor capacidade de juízo crítico, o que o auxiliaria não só na feitura do diagnóstico, como também na análise para tomadas de decisões no campo profissional, posteriormente. Fora de dúvida é que os alunos de medicina que buscam a iniciação científica se destacam em suas atividades profissionais e preferem a carreira acadêmica.

Nesse aspecto, Jacobs e Cross<sup>6</sup> comentam sobre a experiência em iniciação científica que ocorre na Faculdade de Medicina da Universidade de Stanford, nos Estados Unidos. Os estudantes são precocemente estimulados a fazer pesquisa. Uma classe de graduandos do último período e professores responderam a questionário para avaliar o valor da experiência em pesquisa para o aluno e a satisfação do professor com a atividade. Responderam ao questionário 73% dos estudantes e 80% dos professores. Noventa por cento dos estudantes envolveram-se em pesquisa, 75% destes a publicaram, sendo que 45% como autores principais, e 52% deles apresentaram as pesquisas feitas em eventos científicos. Todos opinaram que a experiência os ensinou a formular questões, rever literatura e analisar dados; 79% deles disseram-se satisfeitos com a experiência; 94% admitiram a possibilidade de reestruturar seu currículo para se dedicarem mais à pesquisa; 75% disseram que a experiência foi motivante e 60% pretendiam seguir carreira acadêmica. A maioria dos professores aprovou a experiência. Os projetos variaram de temas desde biologia molecular até investigações de custo/benefício e envolvendo ética médica. Segundo os autores, pelo questionário percebe-se que a experiência ajudou a incorporar as seguintes atitudes: fazer perguntas; avaliar dados; usar novas técnicas; desenvolver metodologia; rever literatura criticamente; escrever manuscritos de artigos; incorporar atitudes para conduta de pesquisa responsável. Para os professores, os estudantes

contribuíram em: coleta de dados; assistência técnica; análise de dados; desenvolvimento de metodologia; geração de idéias; publicação e apresentação das pesquisas. Os autores assinalam ainda que os alunos que se envolveram em pesquisa tenderam a escolher a carreira acadêmica numa proporção três vezes maior do que aqueles que não o fizeram.

Jennett, Hunter e Baumer<sup>7</sup> também destacaram essa tendência, atalhando que escolas médicas com acentuado perfil de pesquisa e programas de residência médica que enfatizam pesquisa (tendo como preceptores clínicos-pesquisadores) graduam residentes e médicos práticos que participam freqüentemente de pesquisa médica e até que se ligam à carreira acadêmica, contudo, quanto maior o envolvimento na prática médica, menor seria o interesse do profissional acerca da investigação científica. Destacam ainda que haveria dois momentos de grande interesse em pesquisas na formação dos médicos: antes do ingresso na faculdade e durante a residência médica. Ainda segundo eles, especialistas tenderiam a se envolver mais com pesquisa do que generalistas.

Na Universidade Federal Fluminense estamos desenvolvendo pesquisas para avaliar o impacto da implantação do programa de iniciação científica (ocorrida em 1996) sobre o futuro profissional dos médicos por nós formados. É possível ainda que o pouco desenvolvimento, especialmente em nosso país, da pesquisa clínica em comparação com a básica nas escolas médicas, seja um dos fatores de pouca motivação de estudantes de medicina a aderirem a programas de iniciação científica.

É nesse sentido que Shine<sup>8</sup> reclama de um maior incentivo das faculdades de medicina para a pesquisa clínica, o que resultaria em benefícios para a formação médica. Enfatiza ainda esse autor que a avaliação dessas pesquisas deveria seguir normas diversas das adotadas para a área básica. Isso, infelizmente, ainda não fazemos no Brasil. Há organismos de fomento à pesquisa no Brasil que misturam avaliação de pesquisa clínica com a pesquisa básica em medicina, privilegiando o segundo tipo. Há uma tendência a se escolherem avaliadores para projetos de pesquisa clínica dentre pesquisadores de ciência básica, o que provoca distorções e desestímulo aos que pretendem dedicar-se à pesquisa clínica.

Ainda se relacionando a esses aspectos, Galanti<sup>3</sup> também reclama da falta de doutoramento de pesquisadores em área clínica na Universidade do Chile. Para ele, a pesquisa clínica precisaria ser estimulada, inclusive inserindo alunos de graduação em seus projetos.

Sobre a experiência com o oferecimento desses programas, é interessante o relato de Leighton, Orrego e Vargas<sup>9</sup>. Nessa publicação, informam a preocupação com o tema na Universidade Católica do Chile que oferece, desde 1950, um programa curricular de formação científica para estudantes de graduação em medicina, baseado na experimentação e na aprendizagem científica ao lado do professor-pesquisador, em pequenos grupos de alunos. Tal programa é oferecido como disciplina optativa do curso médico, semestral, a partir do terceiro ano médico ocupando uma tarde semanal.

Orientado pelo professor, o aluno escolhe um tema para investigação, prepara o projeto de pesquisa, faz a investigação, analisa e discute os resultados, tabula-os, apresenta-os numa reunião final da disciplina e elabora um manuscrito para publicação. Segundo ainda os autores, 47% dos alunos inscritos no curso médico, por período, participam da disciplina e 20% deles continuam por mais 1 a 2 semestres. Ainda é interessante observar que 72,2% dos temas escolhidos para investigação envolviam material biológico e 27,8% eram pesquisas com humanos, diretamente. É notável a constatação de que os estudantes que cursaram a disciplina, em sua maioria, hoje são professores.

Outra experiência interessante é relatada por Montes<sup>10</sup>. Em seu trabalho, descreve a implantação do novo currículo médico da faculdade de medicina da USP (Universidade de São Paulo) e da criação da disciplina de Iniciação Científica. Poucas aulas teóricas iniciais, sobre método científico, avaliação crítica de literatura, ética e legislação sobre pesquisa em humanos e em animais, com a maior parte do tempo dedicada à elaboração de um protocolo de pesquisa com grupos que tenham linha consolidada. A disciplina não objetiva formar pesquisadores. Tal programa foi implantado em 1998 porque chegou-se à conclusão de que quem convive com bons pesquisadores, embora não se dedicando a tal tarefa depois, tende a tornar-se líder. Em parte porque adquiriu capacidade de análise, em parte porque aprendeu a expressar-se tendo por base informações sólidas. A disciplina tem caráter formativo e atenta mais para a aprendizagem do que para o ensino, ainda segundo o autor. A implantação da disciplina no novo currículo decorreu da experiência positiva a partir da inserção de alunos de iniciação científica nos laboratórios médicos da USP a partir de 1996.

Na Universidade Federal Fluminense (UFF), junto com as modificações introduzidas com a implantação do novo currículo, em 1995, foi criado um Programa de Iniciação Científica, que se iniciou no primeiro

**Tabela 1** - Características da disciplina de Iniciação Científica em 3 Faculdades de Medicina.

Instituição	Tipo de disciplina	Periodicidade	Início	Horário Semanal
UCC - Chile	Optativa	Semestral	5º período	1 tarde
USP - Brasil	Optativa	Semestral	1º período	1, 2 ou 3 tardes
UFF - Brasil	Optativa	Semestral	2º período	6 horas

período de 1996. Consta o Programa de 7 disciplinas de Iniciação Científica em Medicina e do Trabalho de Conclusão de Curso. As disciplinas são optativas, podendo ser cursadas a partir do 2º período do curso médico até o 8º período. O aluno que se inscreve pela primeira vez no Programa o faz na disciplina Iniciação Científica I (IC 1), esteja em que período estiver do curso médico, desde que do segundo ao oitavo; a disciplina IC I tem como atividades seminários semanais, com um professor-tutor, em que são discutidos metodologia da pesquisa, pesquisa qualitativa, pesquisa quantitativa, bioestatística, ética em pesquisa, pesquisa bibliográfica, pesquisa em bancos de dados, comunicação do fato científico. Ao mesmo tempo, o aluno escolhe um professor, que pode ser de qualquer setor da universidade, com o qual trabalhará concomitantemente, elaborando um pequeno protocolo de pesquisa. Ao final do período/semestre, o aluno apresenta para uma banca de professores, tendo os colegas na assistência, o protocolo elaborado, quando se espera que tenha incorporado o conteúdo dos seminários e as orientações de seu professor-orientador.

Caso aprovado na disciplina, poderá se inscrever, no período seguinte, na IC II e assim sucessivamente, até quando estiver no 8º período. Ao cursar as disciplinas IC II e subsequentes, fica sob a supervisão do orientador, desenvolvendo seu projeto, sempre submetendo seus resultados a uma banca, ao fim de cada período. O Trabalho de Conclusão de Curso inicia-se no 9º período, com o internato, também sob orientação de um professor, constituindo pré-requisito para a formatura e colação de grau. O aluno que iniciou uma pesquisa na disciplina de IC poderá dar continuidade a esta, daí se originando o Trabalho de Conclusão de Curso.

Outro relato interessante é o de Fagundes-Pereyra e Petroianu<sup>11</sup> que elaboraram um trabalho consistindo de questionário para avaliar o interesse por pesquisa

científica em estudantes de medicina na Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais. Avaliaram 60 estudantes (10 de cada série do curso médico), que responderam a questionário sobre a importância da pesquisa na sua formação médica. Destes, 90% demonstraram interesse em pesquisa, 97,3% acham importante e 95% gostariam de realizar trabalhos. Só 33% já haviam participado de pesquisas e somente 7% as publicaram. Como obstáculos, citaram: falta de orientação, falta de estímulo institucional e falta de estrutura física adequada. Como os alunos estão interessados nas investigações, concluiu-se que elas não ocorrem por causa das falhas relacionadas.

Em que pese a importância que vem sendo dada à nova tendência, que começa a ser adotada em vários cursos médicos, uma revisão da literatura médica mundial e nacional mostra que muito pouco, até o momento, se publicou sobre a questão. Menos ainda, conforme veremos a seguir, se pesquisou sobre esse importante tema, que introduz um aspecto novo na formação médica.

As tabelas 1 e 2 mostram alguns aspectos comparativos entre programas de iniciação científica ministrados em 3 instituições diferentes, a partir de dados publicados nos dois primeiros casos e ainda não publicados, no caso da UFF: os dados citados são, respectivamente, os da Universidade Católica do Chile – Leighton, Orrego e Vargas<sup>9</sup>, os da Faculdade de Medicina da USP – Montes<sup>10</sup> e os da Universidade Federal Fluminense - Cardoso e cols.

Observamos que nas 3 instituições a disciplina de Iniciação Científica é optativa, semestral, ocupando, segundo a instituição, tempo variável da carga horária semanal (tabela 1). Na USP o aluno pode iniciar seus estágios já no primeiro período, na UFF a partir do segundo e, no Chile, a partir do quinto período. O

**Tabela 2** - Modelo do Programa de Iniciação Científica segundo dados obtidos em 3 instituições.

Instituição	Modelo	Participação dos alunos (% do total possível)	Continuidade por mais de 1 semestre	Percentual de Projetos Biológicos	Percentual de Projetos em Humanos
UCC	Orientador + Projeto + Apresentação + Publicação	47%	Sim (20%)	72,2%	27,8%
USP	Palestras teóricas + Projeto	?	Sim (?)	?	?
UFF	Seminários + Projeto + Apresentação	32%	Sim (?)	30%	70%

percentual de alunos interessados na disciplina parecer significativo (47% na UCC e 32% na UFF), embora não haja dados quantitativos publicados em relação à USP. Em todos os programas é possível a continuidade de estágios por vários semestres, embora na UFF a disciplina termine no 8º período. Nessa instituição o aluno prepara, no 9º, 10º, 11º e 12º (internato), um trabalho de conclusão de curso, para o que colaborou o estágio na disciplina de Iniciação Científica.

Quanto aos resultados e benefícios que se poderiam esperar do funcionamento de tal programa, há alguns registros na literatura. A tabela 2 procura resumir essas experiências para nossa apreciação.

Como podemos verificar, há uma tendência a envolver os alunos de graduação das escolas médicas cada vez mais em programas de pesquisa e iniciação científica e isso corresponde a uma expectativa por parte dos estudantes, seja numa escola médica de grande infra-estrutura para pesquisa (Stanford), seja numa que ainda aspire a possuir uma infra-estrutura mais adequada (F. Ciências Médicas de MG e UFF). Evidentemente, grande parte dos trabalhos dos alunos norte-americanos é publicada em revistas de impacto. Em nosso meio, as dificuldades de publicação são bem maiores e o estímulo para tal ainda não chegou ao desejável.

Por fim, é importante destacar que a literatura mundial sobre educação médica, dizendo respeito especificamente ao tema “iniciação à pesquisa científica em medicina” é pobre. Há poucas pesquisas sobre o tema.

Dimitroff e Davis<sup>12</sup> fizeram uma revisão recente na literatura, buscando pesquisas em educação médica. De um total de 3.689 artigos selecionados em revistas indexadas, no período de 1975 a 1994, escolheram aleatoriamente 773. Os temas mais freqüentes abordavam currículo, ensino e avaliação. Apenas 353 (45%) dos selecionados eram relatos de pesquisas. Desses 353, somente 22 (6,2%) usavam controles nos experimentos. Encontraram poucos trabalhos adotando metodologia científica. Sobre o tema “pesquisa na graduação em medicina” nenhum trabalho com metodologia científica foi encontrado nesse levantamento pelos autores.

Interessados no tema, optamos por realizar pesquisas educacionais sobre a influência da implantação da Disciplina de Iniciação à Pesquisa Científica em Medicina da UFF, após a introdução da nova disciplina em seu currículo, ocorrida em 1996. No momento duas linhas de investigação estão em andamento, com resultados que breve esperamos ver publicados.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

1. Springer JR, Baer LJ. Instruction in research-related topics in U.S. and Canadian Medical Schools. *J Med Educ* 1988;63:88-90.
2. Yamamoto LG. The role of research in medical education. *Hawaii Medical Journal* 1999;58:25-6.
3. Galanti N. Investigación científica en clinica. *Rev Med Chil* 1993;121:321-4.
4. Reyes H. Reflexiones sobre la responsabilidad de las universidades en la formación científica de nuestros profesionales. *Rev Med Chil* 1995;123:773-6.
5. Lima-Gonçalves E. Pesquisa e ensino em educação médica. *Rev Hosp Clin Fac Med Univ São Paulo* 1995;50:339-43.
6. Jacobs CD & Cross PC. The value of medical student research: the experience at Stanford University School of Medicine. *Medical Education* 1995;29:342-6.
7. Jennett P, Hunter KL, Baumber JS. Medical school MD graduates' Activities in research and teaching. *Proceeding of the Annual Conference on Research in Medical Education* 1988;27:270-5.
8. Shine KI. Encouraging clinical research by physician scientists. *JAMA* 1998;280:16:1442-4.
9. Leighton F, Orrego H, Vargas L. Introducción práctica del estudiante de medicina a la investigación biomédica. *Educ Med Salud*, 1981;15:219-31.
10. Montes GS. Da Implantação de uma disciplina de iniciação científica ao currículo nuclear na graduação em medicina na USP. *Rev Bras Cardiol* 2000;2:70-7.
11. Fagundes-Pereyra WJ, Petroianu A. Interesse de estudantes de medicina por pesquisa científica. *Rev Bras Educ Méd* 2000;24:9-13.
12. Dimitroff A, Davis WK. Content analysis of research in undergraduate medical education. *Academic Medicine* 1996;71:60-7. ■

# Antígeno carcinoembrionário pleural: casuística do Hospital Universitário Antônio Pedro (1993-1998)

*Pleural carcinoembryonic antigen in Antonio Pedro University  
Hospital from 1993 to 1998*

Cyro Teixeira da Silva Junior<sup>1</sup>, Gilberto Perez Cardoso<sup>1</sup>,  
Ana Cristina Oliveira Braga<sup>2</sup>, Vera Lucia R. Belchior<sup>3</sup>,  
Elza B. de Souza<sup>3</sup>, Leonídia Vieira Antunes<sup>3</sup>,  
Maria Marta Alves Barbosa<sup>3</sup>, Rosa Maria Ribeiro Vieira<sup>3</sup>,  
Regina Lucia Caetano Gomes<sup>3</sup>

## RESUMO

**Introdução:** o estudo do antígeno carcinoembrionário pleural (CEA-L), exemplo de marcador tumoral, teve como objetivo avaliar a importância de sua dosagem para o diagnóstico diferencial da síndrome do derrame pleural. **Material e métodos:** realizada 80 dosagens de CEA no líquido pleural de 80 pacientes admitidos no Hospital Universitário Antônio Pedro, entre os anos de 1993 e 1998, para avaliação da causa do derrame pleural. Para dosagem do CEA pleural foi utilizado um kit comercial imunoenzimático - kit MEIA. Características diagnósticas do teste no limiar crítico discriminativo com eficiência máxima. **Resultados:** para o diagnóstico de adenocarcinoma, com limiar discriminativo >20ng/mL, no líquido pleural, a sensibilidade foi de 70%, a especificidade de 90%, o valor preditivo positivo de 80%, o valor preditivo negativo de 90% e eficiência do teste de 90% (p<0,001), numa prevalência de 22,5%. **Conclusões:** a dosagem do CEA-L é útil como auxílio diagnóstico de derrame pleural maligno, especialmente o adenocarcinoma pleural.

**Descritores:** antígeno carcinoembrionário (CEA), derrame pleural, marcador tumoral.

## ABSTRACT

**Introduction:** carcinoembryonic antigen (CEA) is an oncofetal glycoprotein used as a cancer marker. The aim was to reassess the diagnostic value of CEA in the pleural fluids of various diseases, both in benign and malignant. **Material and methods:** 80 patients admitted in Antonio Pedro University Hospital from 1993 to 1998, for diagnostic evaluation of pleural effusions. CEA was determined in pleural fluid according to a commercial automated microparticle enzyme immunoassay (MEIA) in pleural liquid (L-CEA). **Results:** for the diagnosis of pleural adenocarcinoma, with an optimum cut-off value of >20ng/mL, the L-CEA showed a sensitivity of 70% with 90% specificity, positive predictive value of 80%, negative of 90% and accuracy of 90% in a prevalence of 22.5%. The distribution was significant (p<0.001). **Conclusion:** L-CEA determination was of clinical usefulness in differential diagnosis of malignant and benign pleural effusion, mainly pleural adenocarcinoma.

**Key words:** carcinoembryonic antigen CEA, pleural effusions, tumor marker.

1. Laboratório de Pesquisa em Líquido Pleural, Disciplina de Pneumologia, Universidade Federal Fluminense, Niterói, Rio de Janeiro.

2. Chefe do Serviço de Broncoscopia do Hospital Universitário João de Barros Barreto, Universidade Federal do Pará.

3. Laboratório de Imunopatologia do Hospital Universitário Antônio Pedro, Universidade Federal Fluminense.

**Endereço para correspondência:** Professor Dr. Cyro Teixeira da Silva Junior, Rua da Conceição 13/210, Centro - Niterói - Rio de Janeiro CEP: 24020-080. E-mail: ctsilvajunior@predialnet.com.br

Artigo recebido para publicação no dia 11/03/2004 e aceito no dia 26/03/2004, após revisão.

## Introdução

Derrame pleural é uma síndrome que pode ter como causas doenças torácicas ou extra-torácicas. Classicamente, um líquido pleural pode ser classificado como transudato ou exsudato, de acordo com vários critérios encontrados na literatura<sup>1</sup>.

As doenças malignas são exemplos de causas freqüentes de exsudato pleural. Carcinomas bronco-gênicos, especialmente os adenocarcinomas, linfomas e carcinoma de mama constituem em várias séries publicadas na literatura, 75,0% das causas de derrame pleural maligno<sup>1</sup>.

Os exames mais sensíveis, decorrentes dos procedimentos indicados para investigar a causa de um derrame pleural maligno, após suspeita clínica e imagética, são a citopatologia do líquido pleural e o histopatológico pleural. Outros exames disponíveis, que podem auxiliar no diagnóstico, são os marcadores tumorais. O antígeno carcinoembrionário (CEA) é um exemplo<sup>1</sup>.

O CEA é um antígeno associado a tumor, descrito a partir de 1965, porém sua primeira dosagem, no líquido pleural, data de 1975<sup>2</sup>. Em 1988, a dosagem do CEA, foi um projeto de pesquisa do Curso de Pós-Graduação em Pneumologia da Universidade Federal Fluminense (UFF), e a partir da defesa de tese de um dos autores passou a fazer parte da rotina de investigação da síndrome do derrame pleural no Serviço de Pneumologia do Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP)<sup>2</sup>.

O objetivo do presente estudo foi avaliar a importância da dosagem do antígeno carcinoembrionário para o diagnóstico diferencial da síndrome do derrame pleural, especialmente, o de causa maligna por adenocarcinoma.

## Material e métodos

a) Características do local do estudo: o estudo foi realizado no Ambulatório de Pesquisa em Pleurologia, situado no HUAP, vinculado à UFF, município de Niterói, Estado do Rio de Janeiro. O funcionamento do Ambulatório teve início no ano de 1985, com finalidade de pesquisar as doenças pleurais e de treinar pós-graduandos nos procedimentos de toracocentese e biópsia pleural com agulha de Cope, em estreita correlação com o projeto de pesquisa necessário para a conclusão de curso.

b) Delineamento e período do estudo: a presente pesquisa foi classificada como método de estudo epidemiológico primário, observacional, do tipo transversal, com a finalidade de diagnóstico<sup>3</sup>. Classifica-se também na categoria de um estudo prospectivo<sup>3</sup>,

realizado com pacientes que procuraram espontaneamente ou referenciados o ambulatório, entre os anos de 1993 a 1998.

c) Pacientes: para a pesquisa foram selecionadas 80 (oitenta) dosagens de CEA, realizadas no líquido pleural (CEA-L) de 80 pacientes, obedecendo a critérios de exclusão.

d) Critérios de exclusão: líquidos pleurais de pacientes com infecção pelo HIV, ou apresentando a síndrome de imunodeficiência adquirida, insuficiência renal crônica, hemotórax, terapia anticoagulante e trombolítica, presença de fibrina, e àqueles em que o diagnóstico ficou indeterminado, apesar de exaustivamente investigados.

e) Pleurograma: todos os pacientes compareceram ao ambulatório, após diagnóstico clínico e por imagem de síndrome de derrame pleural, para realização de procedimentos e exames mínimos necessários que esclarecessem a causa da síndrome existente.

A classificação de transudato ou exsudato foi realizada através da relação líquido pleural/soro de desidrogenase láctica e proteínas totais, além do gradiente de albumina.

O diagnóstico de tuberculose pleural foi confirmado através dos exames de histopatológico pleural, adenosina desaminase e cultura para Micobactérias no líquido pleural.

O diagnóstico de linfomas através do exame de histopatológico, convencional e especializado, em gânglios cervicais ou de mediastino, e citometria de fluxo no líquido pleural.

O diagnóstico dos diversos tipos de carcinoma bronco-gênico foi confirmado através dos exames de citopatologia e/ou histopatológico pleural.

O diagnóstico de infarto pulmonar foi confirmado através da evolução clínica, imagética e negatividade no líquido pleural para outras causas.

Empiema pleural pelos marcadores bacteriológicos, glicose e desidrogenase láctica pleural, em relação às dosagens séricas.

Um paciente teve o diagnóstico laboratorial de quilotórax confirmado após dosagens pleurais e séricas de triglicerídeos e colesterol, além do aspecto do líquido pleural e do sobrenadante após centrifugação.

f) Método de dosagem: as amostras de líquido pleural para dosagem de CEA, foram coletadas em frascos padronizados, sem anticoagulante, seco e estéril. Antes de serem testadas sofreram macro-centrifugação, após retração completa do coágulo, retirada da parte celular e bolhas. Clareamento em caso de turvação. Em caso de estocagem, ficaram armazenadas em refrigerador por até 24 horas entre 2 a 8 graus C e,

após este período, em freezer a – 20 graus C, onde permanecem estáveis por até 12 meses para dosagem do CEA-L.

Quando transportadas, as amostras foram embaladas e rotuladas de acordo com as regulamentações nacionais e internacionais aplicáveis, referentes ao transporte de amostras clínicas e agentes biológicos.

A determinação quantitativa do CEA-L foi realizada através do ensaio imunoenzimático de micropartículas (MEIA)<sup>4</sup>, presente no *kit* Abbott AxSYM<sup>®</sup>. O MEIA é uma técnica desenvolvida pelo *Abbott Laboratories*<sup>®</sup> onde a enzima fosfatase alcalina atua sobre o fluorocromo 4 metil-umberiferil fosfato. Utilizando como suporte sólido micropartículas, permite tanto pesquisa de antígenos como de anticorpos.

O princípio utilizado é a clivagem enzimática de substratos fluorescentes. O *kit* utilizado possui reagentes, calibradores e controles. A embalagem de reagente possui um frasco com conjugado anti-CEA (camundongo, monoclonal). A precisão do ensaio foi determinada como descrito no *National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)*.

As amostras de pacientes com um valor de CEA excedendo 500ng/μL, foram diluídas manualmente para quantificação da concentração. A sensibilidade de teste do ensaio foi calculada pelo fabricante do *kit*, como sendo maior do que 0,5ng/μL, o que representa a menor concentração determinável de CEA que pode ser diferente de zero. O volume de amostra necessário para executar um único teste CEA no sistema MEIA é de no máximo 150μL. Congelamentos e descongelamentos repetidos das amostras foram evitados.

g) Análise estatística: os parâmetros de sensibilidade, especificidade e eficiência das dosagens, foram utilizados para caracterizar, quantitativamente o rendimento do exame do CEA-L. O limiar de reatividade (limiar crítico discriminativo ou LD) foi escolhido a partir do cálculo de eficiência máxima do

exame, a partir de valores diferentes de sensibilidade e especificidade, determinados a partir de diferentes valores de CEA-L (método do contra-balanço). Para avaliar a probabilidade de diagnóstico de adenocarcinoma pleural com o exame do CEA-L, foi calculado os valores preditivos do teste com o Teorema de Bayes, isto é, utilizando a prevalência da doença (probabilidade pré-teste) no cálculo estatístico<sup>3,5</sup>.

Como se tratou de uma pesquisa clínica-laboratorial-diagnóstica, a técnica estatística utilizada, e adequada, consistiu na comparação de dois grupos de pacientes: grupo I (com diagnóstico de síndrome de derrame pleural maligno tendo como causa principal adenocarcinoma pleural) e grupo II (grupo controle, com diagnóstico de síndrome de derrame pleural por outras causas). Com esta finalidade um teste não-paramétrico de significância, o teste do qui-quadrado de Pearson, sem a correção de Yates, devido ao tamanho da amostra, foi aplicado para testar a hipótese de que os erros com falsos positivos e falsos negativos ocorreram por mera casualidade, isto é, os valores observados não diferiram dos valores esperados por chance de amostragem.

No grupo I, os testes padrão áureo utilizados para fins de diagnóstico definitivo foi o histopatológico pleural e/ou a citopatologia para células neoplásicas.

Os resultados da pesquisa, decorrentes das análises estatísticas, foram embasados nos dados da casuística disponíveis em uma planilha do *software* Excel MS 2000<sup>®</sup>. O valor de qui-quadrado foi obtido mediante o manuseio do *software* MedCalc.

O valor de p foi estabelecido em 5% para a probabilidade de erro alfa. Limites de confiança a 95%, foi estabelecido para os indicadores de características do diagnóstico do CEA-L.

## Resultados

No total de 80 líquidos pleurais testados, os limites de dosagem do CEA-L encontrados para os grupos I e II, após confirmação diagnóstica nos 80 pacientes discriminados por grupos estão resumidos na tabela 1. A tabela 2 resume a estatística descritiva da idade dos pacientes dos dois grupos estudados.

Após análise das diversas acurácias (eficiências) encontradas do teste do CEA-L, para o diagnóstico de adenocar-

**Tabela 1** – Resultados das dosagens quantitativas do CEA-L, método MEIA, em 80 pacientes com síndrome de derrame pleural.

Diagnóstico	Número de pacientes	Limites de CEA-L (ng/mL)
Adenocarcinoma	18	0,6 – 807,0
Carcinoma epidermóide	3	15,4 – 24,4
Carcinoma indiferenciado	1	1,1
Linfomas	3	0,6 – 2,7
Tuberculose	42	0,2 – 20,9
Transudatos	5	0,1 – 1,6
Outros	8	0,7 – 2,4

$\chi^2 = 43, 1723$  ( $p < 0,001$ )

Fonte: Laboratório de Pesquisa em Líquido Pleural, Disciplina de Pneumologia, UFF; Laboratório de Imunopatologia, HUAP, UFF.

**Tabela 2** – Estatística descritiva da idade dos 80 pacientes com derrame pleural maligno e outras causas para dosagem do CEA-L.

Parâmetros	Derrame maligno	Derrame por outras causas
Limites (anos)	18 – 79	8 – 84
Média de idade (anos)	59,14	49,56
Erro padrão	2,81	2,12
Desvio padrão	14,60	20,45
Coefficiente de variação (%)	24,68	41,26

$t = 0,007719$  ( $p < 0,05$ )

Fonte: Laboratório de Pesquisa em Líquido Pleural, Disciplina de Pneumologia, UFF; Laboratório de Imunopatologia, HUAP, UFF.

**Tabela 3** – Resultados das características diagnósticas do exame do CEA-L, método MEIA, para diagnóstico de adenocarcinoma pleural, em 80 pacientes com síndrome de derrame pleural. Limiar de reatividade >20 ng/mL (MEIA).

Características diagnósticas	Resultados (%)	Intervalo de confiança (95%)
Sensibilidade	70,0	60,0 – 80,0
Especificidade	90,0	83,5 – 96,5
Valor preditivo positivo	80,0	71,2 – 88,7
Valor preditivo negativo	90,0	83,5 – 96,5
Eficiência / Acurácia	90,0	83,5 – 96,5
Prevalência da doença	22,5	13,3 – 31,6

Fonte: Laboratório de Pesquisa em Líquido Pleural, Disciplina de Pneumologia, UFF; Laboratório de Imunopatologia, HUAP, UFF.

\* MEIA: Ensaio Imunoenzimático de Micropartículas.

cinoma pleural pelo método de MEIA, para diversos valores arbitrados de limiar crítico discriminativo, observou-se que no valor de 20ng/mL, o exame do CEA-L possuía eficiência máxima.

As características quantitativas que validam o exame do CEA-L, nesta casuística, para o diagnóstico de adenocarcinoma pleural, com LD >20 ng/μL estão resumidas na tabela 3, com seus respectivos intervalos de confiança a 95% de probabilidade.

Utilizando o teste do qui-quadrado, para avaliar a significância dos resultados entre o grupo dos derrames pleurais malignos e não malignos, encontrou-se o valor de 43,17 ( $p < 0,001$ ).

## Discussão

Com a necessidade de re-estruturação dos cursos de Pós-Graduação *Stricto Sensu*, da Universidade Federal Fluminense, foi criado o Laboratório de Pesquisa em Líquido Pleural. Com a nova estrutura, vinculada à Disciplina de Pneumologia, e já contando com apoio de equipamentos doados pela Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação, exames especializados, e incluídos em projetos de pesquisa, não são realizados no laboratório geral de assistência do HUAP. Outros laboratórios de excelência em assistência, pesquisa e ensino da UFF, como o Laboratório de Imunopatologia, colaboram com a nova estrutura.

## Marcadores tumorais

Os marcadores tumorais são macromoléculas produzidas predominantemente por células neoplásicas. A detecção pode ser realizada em amostras diversas como células, biópsias de tecido, sangue ou líquido orgânico<sup>6</sup>.

Uma variedade de substâncias foi qualificada como marcadores tumorais, incluindo antígenos oncofetais, proteínas placentárias, hormônios, enzimas, metabólitos de catecolaminas e outras espécies moleculares. Classicamente, os marcadores tumorais são produzidos por células neoplásicas e liberados na corrente sanguínea. Entretanto, esses marcadores podem ser produzidos por tecidos locais invadidos pelo tumor em resposta a invasão direta ou mudanças metabólicas induzidas pelo tumor<sup>6</sup>.

Assim, o conceito mais preciso de marcador tumoral é: uma substância biológica que expressa alterações celulares e moleculares associadas à transformação maligna.

Existem vários critérios de classificação. O proposto por Schwartz<sup>7</sup>, em 1993, classifica os marcadores tumorais em: a) *intermediários ou precoces* que expressam alterações celulares e moleculares antes do aparecimento da malignidade; e b) *marcadores tumorais diagnósticos*: presentes em associação com a malignidade.

Os marcadores tumorais diagnósticos podem ser úteis no manejo clínico dos pacientes com câncer, auxiliando nos processos de diagnóstico, estadiamento, avaliação de resposta terapêutica, detecção de recidivas e prognóstico.

Os marcadores tumorais diagnósticos podem ser úteis no manejo clínico dos pacientes com câncer, auxiliando nos processos de diagnóstico, estadiamento, avaliação de resposta terapêutica, detecção de recidivas e prognóstico.

## Outros testes imunológicos para dosagem do CEA

As primeiras pesquisas sobre CEA na literatura internacional utilizavam como técnica de dosagem o radioensaio<sup>2</sup>. As primeiras dosagens no Laboratório de Imunopatologia do HUAP foram pela técnica de *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA), cujo substrato forma um produto colorimétrico, e possui elevada sensibilidade e especificidade, rapidez, custo baixo, objetividade de leitura e possibilidade de adaptação a diferentes graus de automação<sup>2,8</sup>.

Os autores não encontraram na literatura pesquisada dosagens de CEA-L pela técnica de MEIA para comparação de resultados.

Outras técnicas ou testes imunológicos para dosagem de marcadores tumorais, tais como a quimioluminescência e a imunofluorimetria a tempo resolvido, também estão disponíveis comercialmente, mas com ausência de pesquisas em nosso meio para parâmetros diagnósticos no líquido pleural<sup>9,10</sup>.

### **Idade dos pacientes**

A média de idade dos pacientes com derrame pleural maligno foi de 59,14 anos com limites de 18 e 79 anos, desvio padrão de 14,6 e coeficiente de variação de 24,68%. A média de idade dos pacientes com derrame pleural por outras causas foi de 49,56 anos com limites de 8 e 84 anos, desvio padrão de 20,45 e coeficiente de variação de 41,26%.

A comparação da média de idade dos dois grupos pelo teste t de Student fornece um resultado de  $t = 0,0077$ , o que determinou a conclusão de  $p < 0,05$ . Os resultados obtidos estão de acordo com a literatura pesquisada, que apresenta valores de idade maiores nos casos de neoplasias<sup>11,15</sup>.

### **Limiar crítico discriminativo e parâmetros de validade**

As características diagnósticas do exame do CEA-L, na presente pesquisa, dosado pelo ensaio enzimático de micropartículas (MEIA), para o diagnóstico de adenocarcinoma pleural, estão resumidas na tabela 3.

Para valorizar uma dosagem de CEA no líquido pleural devemos lembrar as doenças que elevam seu valor sem haver malignidade, isto é, são casos de falso-positivo do exame: empiema pleural, doença hepática, pancreatite, tabagismo, doenças crônicas em geral e alguns relatos isolados de tuberculose, que devem ser excluídas antes de se pensar em malignidade, o que faz aumentar muito o valor preditivo positivo do exame<sup>11</sup>. No presente estudo, somente um caso de tuberculose pleural ultrapassou o limite de reatividade determinado.

O limiar de reatividade (ponto de corte) utilizado para distinguir derrames neoplásicos de derrames não neoplásicos, na maioria das vezes, são arbitrariamente definido pelos autores, o que acarreta mudanças na sensibilidade e especificidade do exame pesquisado. Existe duas técnicas estatísticas para definir um limiar de reatividade de um exame: o do contra-balanço, utilizado na pesquisa atual, cujo valor escolhido é determinado pela acurácia máxima calculada, ou pelo estudo da área sob uma curva ROC (*receiver operating characteristics curve*)<sup>5</sup>.

Um trabalho<sup>12</sup> utilizando um ponto de corte maior para CEA-L (40ng/mL), apesar da sensibilidade bastante diminuída, a especificidade foi máxima (100%). Utilizando um ponto de corte menor (5,0ng/mL) o exame alcançou máxima sensibilidade, reduzindo a especificidade do exame para 91,4%.

A maior parte dos estudos, *apud* Braga e colaboradores<sup>2</sup>, recomendam que o ponto de corte para diferenciação de derrames benignos e malignos seja 10ng/mL. Estudos comparativos dosando o CEA-L em pacientes com derrame pleural, mesmo que o diagnóstico de malignidade já estivesse estabelecido, foram importantes para determinar esse ponto de corte. A maioria desses estudos indica que usando ponto de corte 10ng/mL são excluídas praticamente todas as doenças benignas onde o CEA-L está elevado.

Na presente casuística, escolhemos o ponto de corte pelo método do contra-balanço, como sendo de 20ng/mL, o que pode ter reduzido a sensibilidade para o diagnóstico, mas selecionou a acurácia (eficiência) máxima do exame. Somente um paciente com tuberculose pleural apresentou dosagem quantitativa de 20,9ng/mL para o CEA-L.

Os resultados encontrados no estudo atual estão de acordo com vários outros, mas com técnicas de dosagem por radioimunoensaio ou ELISA<sup>13,14,15</sup>.

Concluimos que a dosagem do CEA-L é útil como auxílio diagnóstico de derrame pleural maligno, especialmente do adenocarcinoma pleural.

### **Agradecimentos**

Os demais autores desejam agradecer o Prof. Dr. Cyro Teixeira da Silva Junior pela orientação e cálculos da análise estatística necessária à apresentação da pesquisa. Seus conhecimentos sobre o tema "Estatística Médica" estão se tornando ferramentas valiosas para a agilização da publicação dos diversos artigos originais oriundos de nosso árduo trabalho no dia a dia na Universidade Federal Fluminense.

### **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Neves DD, Silva Junior CT, Chibante AM. Derrame pleural. In: Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Estado do Rio de Janeiro. Pneumologia: prática e atual. Rio de Janeiro: Revinter; 2001. p185-99.
2. Braga ACO. Estudo do antígeno carcinoembrionário no diagnóstico dos derrames pleurais [dissertação]. Niterói (Rio de Janeiro): Universidade Federal Fluminense; 1990.
3. Menezes AMB. Epidemiologia das doenças respiratórias. 1a. ed. Rio de Janeiro (RJ): Revinter; 2001.
4. Bonjean S, Cristoferi M, Ratibondi S. Analytical

- contribution of CEA MEIA IMX. J Nucl Med Allied Sci 1990;34(4 Suppl):261-70.
5. Soares JF, Siqueira AL. Introdução à estatística médica. 2a ed. Belo Horizonte (MG): Coopmed; 2002.
  6. Silva Junior CT, Cardoso GP. Endocrine expression in bronchogenic carcinoma. Rev Port Pneum 2003;IX (2):109-15.
  7. Schwartz MK. Cancer markers. In: De Vita Jr VT, Hellman S, Rosemberg SA. Cancer: principles and practices of oncology. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1993. p531-42.
  8. Maiolini R, Bagrel A, Chavance C, Krebs B, Herbeth B, Masseyeff R. Study of an enzyme immunoassay kit for carcinoembryonic antigen. Clin Chem 1980;26(12):1718-22.
  9. Lin J, Yan F, Ju H. Noncompetitive enzyme immunoassay for carcinoembryonic antigen by flow injection chemiluminescence. Clin Chim Acta 2004;341(1-2):109-15.
  10. Matsumoto K, Yuan J, Wang G, Kimura H. Simultaneous determination of alpha-fetoprotein and carcinoembryonic antigen in human serum by time-resolved fluoroimmunoassay. Anal Biochem 1999;276(1):81-7.
  11. Ryu JS, Lee HJ, Cho JH, Han HS, Lee HL. The implication of elevated carcinoembryonic antigen level in pleural fluid of patients with non-malignant pleural effusion. Respirology 2003;8(4):487-91.
  12. Villena V, Lopez-Encuentra A, Echave-Sustaeta J, Martin-Escribano P, Ortuno-de-Solo B, Estenoz-Alfaro J. Diagnostic value of CA 72-4, carcinoembryonic antigen, CA 15-3, and CA 19-9 assay in pleural fluid. A study of 207 patients. Cancer 1996;78(4):736-40.
  13. Hernandez L, Espasa A, Fernandez C, Candela A, Martin C, Romero S. CEA and CA 549 in serum and pleural fluid of patients with pleural effusion. Lung Cancer 2002;36(1):83-9.
  14. Miedouge M, Rouzaud P, Salama G, Pujazon MC, Vincent C, Mauduyt MA, Reyre J, Carles P, Serre G. Evaluation of seven tumour markers in pleural fluid for the diagnosis of malignant effusions. Br J Cancer 1999;81(6):1059-65.
  15. Ferrer J, Villarino MA, Encabo G, Felip E, Bermejo B, Vila S, Orriols R. Diagnostic utility of CYFRA 21-1, carcinoembryonic antigen, CA 125, neuron specific enolase, and squamous cell antigen level determinations in the serum and pleural fluid of patients with pleural effusions. Cancer 1999;86(8): 1488-95. ■

# Inserir Bula resumida do SPIRIVA

Atenção! Retirar fio de marcação do box.

# Rendimento da dosagem da adenosina desaminase para o diagnóstico da tuberculose pleural em região de alta prevalência da doença

*Accuracy of adenosine deaminase in the diagnosis of tuberculous pleurisy in region of high prevalence of disease*

Alexandre Curvelos Caldas<sup>1</sup>,  
Denise Duprat Neves<sup>2</sup>, Ricardo Marques Dias<sup>3</sup>

## RESUMO

**Introdução:** a tuberculose é a causa mais freqüente de derrame pleural em adultos no Brasil. Como existe dificuldade para o diagnóstico de certeza, temos por objetivo verificar o valor da adenosina desaminase (ADA) como teste diagnóstico para a tuberculose pleural, em área com alta prevalência desta doença. **Material e métodos:** estudamos 73 pacientes consecutivos com diagnóstico confirmado, 32 com tuberculose (TB) e 41 com outras causas (NTB): 14 parapneumônicos, 12 transudatos, 9 neoplasias e 6 de outras etiologias. A dosagem da ADA foi pela técnica de Giusti. Calculamos a sensibilidade e especificidade determinando o valor discriminatório de maior acurácia por meio da curva ROC. **Resultados:** não existe diferença entre o grupo TB e NTB com relação ao sexo. A média de idade é menor no grupo TB (34 anos - DP 16). O percentual de linfócitos é mais elevado no grupo TB, sendo a diferença especialmente maior para os derrames parapneumônicos. A ADA possui média maior no grupo TB e, considerando o valor discriminatório de 30U/L, a sensibilidade foi de 96,6% e a especificidade de 87,8%. **Conclusões:** a dosagem da ADA é um método útil e de baixo custo para o diagnóstico de probabilidade da tuberculose pleural, em áreas de alta prevalência desta doença.

**Descritores:** *sensibilidade e especificidade, tuberculose, derrame pleural, adenosina desaminase.*

## ABSTRACT

**Introduction:** in Brazil, tuberculosis is the major cause of pleural effusion in adults. The diagnosis of this form of tuberculosis is not easily made. Our objective was to verify accuracy of adenosine deaminase (ADA) for the diagnosis of pleural tuberculosis in area of high prevalence of this disease. **Material and methods:** we studied 73 consecutive patients with confirmed diagnosis, 32 with tuberculosis (TB) and 41 with others causes (NTB): 14 parapneumonic, 12 transudates, 9 malignant and 6 from other causes. ADA dosage was done by Giusti' techniques. Sensibility and Specificity was calcuted after the identification of best accuracy cut off by ROC curve. **Results:** Considering gender, there was no difference between TB and NTB groups. The age was lower in TB group (34 years - SD 16). Percentage of lymphocytes was greater in TB, but the difference is specialty greater for parapneumonics. ADA have higher median in tuberculosis, and considering 30U/L as cut off value, the sensibility was 96.6% and the specificity was 87.8%. **Conclusions:** ADA dosage show usefulness and low cost for the diagnosis of probability of tuberculous pleural effusion in area of high prevalence of this disease.

**Keywords:** *sensibility and specificity, tuberculosis, pleural effusion, adenosine deaminase.*

1. Médico formado pela UNIRIO.
2. Prof. Adjunta de Pneumologia na UNIRIO
3. Prof. Titular de Pneumologia na UNIRIO

**Endereço correspondência:** Denise Duprat Neves. Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, DEMESP, Pneumologia. Rua Mariz e Barros, 775 Tijuca, 20270-004 Rio de Janeiro - RJ. Tel: 55 21 2569 7610 – ramal 304. E-mail: dduprat@unirio.br  
Artigo recebido para publicação no dia 09/03/2004 e aceito no dia 25/03/2004, após revisão.

## Introdução

A tuberculose pleural é responsável por aproximadamente 40% dos derrames exsudativos em adultos em nosso país<sup>1</sup>. Por isso, esta causa deve sempre ser investigada em nossa população.

O diagnóstico definitivo pela identificação do bacilo (por baciloscopia, cultura do líquido ou do fragmento pleural) nem sempre é possível, já que nesta localização a doença se manifesta com a presença de poucos bacilos<sup>1</sup>. O encontro do granuloma, com ou sem a necrose caseosa em fragmento de pleura parietal, sugere tuberculose, já que aproximadamente 90% dos granulomas pleurais, mesmo os inespecíficos, são de origem tuberculosa.

As limitações destes testes diagnósticos vem motivando a pesquisa de novos métodos com maior rentabilidade. A cultura pelo método radiométrico (como o BACTEC<sup>®</sup>), o imunoensaio enzimático (ELISA), a cromatografia gasosa e a pesquisa de ácido nucléicos (como a reação de polimerase em cadeia), são exames com boa perspectiva futura, porém ainda pouco disponíveis, de alto custo, ou com eficácia não comprovada<sup>2,3,4,5</sup>.

A dosagem da lisozima, gama interferon, ADA e suas isoenzimas são técnicas relativamente novas que podem ajudar no diagnóstico não bacteriológico, especialmente nas formas que acometem as serosas. Até o momento a dosagem da ADA tem se destacado como teste útil, de baixo custo operacional e com maior suporte na literatura para auxílio no diagnóstico da tuberculose pleural<sup>1,4,5,6,7</sup>.

O objetivo deste estudo foi verificar o valor da ADA como teste diagnóstico em pacientes residentes em área com alta prevalência da tuberculose.

## Materiais e métodos

Trata-se de um estudo transversal para avaliação de um teste diagnóstico, realizado em área de alta prevalência da tuberculose (município do Rio de Janeiro – Brasil).

Todos os pacientes incluídos na investigação assinaram um termo de consentimento pós-informado, concordando com a utilização do líquido pleural, que é retirado de rotina, para a dosagem da ADA. O termo de consentimento e o projeto de pesquisa foram aprovados pela Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG).

## Crítérios de elegibilidade

Foram incluídos todos os pacientes em investigação de derrame pleural, que se submeteram

a punção-biópsia pleural no serviço de Pneumologia do HUGG. Excluímos os pacientes que apresentavam alterações no líquido pleural (como grumos ou turvamento), descongelamento acidental, pouco material, longo período de estocagem (maior do que 6 meses), ausência de diagnóstico de certeza e existência de material prévio.

## Rotina de exames laboratoriais e critérios para o diagnóstico

Realizamos os seguintes exames de rotina: a) no sangue periférico - proteínas, glicose, desidrogenase láctica (LDH) e colesterol; b) no líquido pleural - exames bioquímicos (glicose, proteína, LDH e colesterol), bacteriológicos (BAAR, GRAM, cultura para germens inespecíficos), leucometria e citologia. Pesquisa de antígeno carcinoembrionário (CEA), amilase, proteína C reativa, exames imunológicos, provas de atividade reumática e outros quando necessários, ou seja, se houvesse suspeita clínica ou permanesse sem diagnóstico após exames iniciais. A biópsia da pleura foi realizada com agulha de Cope, sendo retirados em média 3 fragmentos para exame histopatológico. As culturas para Micobactéria, do líquido e do fragmento foram solicitadas sempre que possível e enviadas ao Laboratório de Referência do Estado Noel Nutts, pois não é realizada pela rotina do hospital. Foram ainda solicitados PPD e telerradiografia de tórax PA e perfil, pré e pós-punção. A critério do médico assistente, para elucidação diagnóstica, outros exames foram também solicitados.

Os líquidos utilizados nas dosagens foram coletados antes do início de qualquer tratamento específico e avaliados sem o conhecimento prévio do diagnóstico.

Os pacientes foram classificados em grupos de acordo com a causa do derrame em tuberculose (TB) e outras causas (NTB).

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

O grupo não tuberculose (NTB) inclui pacientes com derrames pleurais de outras causas, como:

transudado (não inflamatório), sempre que preenchidos os critérios de Light e colaboradores<sup>8</sup>; neoplasia (segunda causa mais freqüente em nosso meio e de diagnóstico nem sempre fácil na prática, com os exames de rotina), parapneumônico e empiema (outra causa infecciosa comum), dentre outras. Todos estes diagnósticos seguiram os critérios recomendados na literatura médica<sup>1,4</sup>.

### **Rotina de estocagem e método de dosagem da ADA**

Os líquidos pleurais, livre de hemólise e sem anticoagulante, foram centrifugados a 1.000 x g por 15 minutos, logo após a coleta, e o sobrenadante aliqotado em vários frascos de Eppendorf de 2,5mL e armazenadas a -20°C. O uso de vários tubos se justifica, pois com o descongelamento do material, há perda de atividade. Sabemos pela literatura que os líquidos podem permanecer congelados, sem perda da atividade, por pelo menos 6 meses. Seu transporte até o laboratório, onde foram realizadas as dosagens, foi feito em recipientes que garantiam uma baixa temperatura.

Para dosagem da ADA utilizamos a técnica de Giusti<sup>9</sup>, um método artesanal pois o "kit" comercial disponível não foi validado. Esta técnica baseia-se na dosagem da amônia liberada pela transformação hidrolítica irreversível da adenosina em inosina catalisada pela enzima. A amônia forma, na presença de fenol em solução alcalina, um derivado indofenol com intensa cor azul. Esta reação é catalisada pelo nitroprussiato de sódio e pode ser quantificada por espectrofotometria. Os resultados foram expresso em U/L.

### **Análise estatística**

A diferença entre médias foi avaliada pelo teste t de Student e de proporções pelo qui-quadrado, considerando valores significativos quando  $p < 0,05$ .

Calculamos a sensibilidade e especificidade, determinando o valor discriminatório de maior acurácia por meio da curva ROC (receiver operating characteristic curve).

## **Resultados**

Foram excluídos da pesquisa 9 pacientes, dos quais cinco possuíam duas punções (dois com tuberculose, dois transudatos e uma neoplasia), dois em que não possível um diagnóstico de certeza e dois pacientes com diagnóstico provável de tuberculose.

Os 73 pacientes estudados foram divididos em dois grupos: 32 pacientes (43%) com tuberculose pleural confirmada e 41 pacientes (57%) com outros diagnósticos: 14 (19%) eram infecciosos, 12 (16%)

eram transudatos, 9 (12%) foram metástases, e 6 pacientes (8%) com outros diagnósticos como hemotórax, quilotórax, pancreatite, síndrome de Dressler, doença hepática ou renal.

Destes selecionados, 5 (6,8%) eram HIV positivos, dos quais 4 pertenciam ao grupo com tuberculose e um apresentava neoplasia.

A população estudada inclui 25 mulheres, das quais apenas 7 (28%) tinham tuberculose pleural. Dos 48 homens estudados 25 (52%) tinham tuberculose. Esta diferença não foi significativa ( $p=0,0855$ ).

O grupo da tuberculose pleural apresentou média de idade de 34 anos (DP 16), com amplitude de 16 a 71 anos. No grupo sem tuberculose, a média de idade foi de 53 anos (DP 18) com idade variando de 18 a 86 anos. Houve diferença estatística significativa ( $p=0,0001$ ) entre a média de idade dos pacientes do grupo TB para o NTB, sendo esta diferença mais evidente entre o grupo da tuberculose com o da neoplasia e do transudato. Não houve diferença entre o grupo da tuberculose e os com derrames parapneumônicos ( $p=0,097$ ).

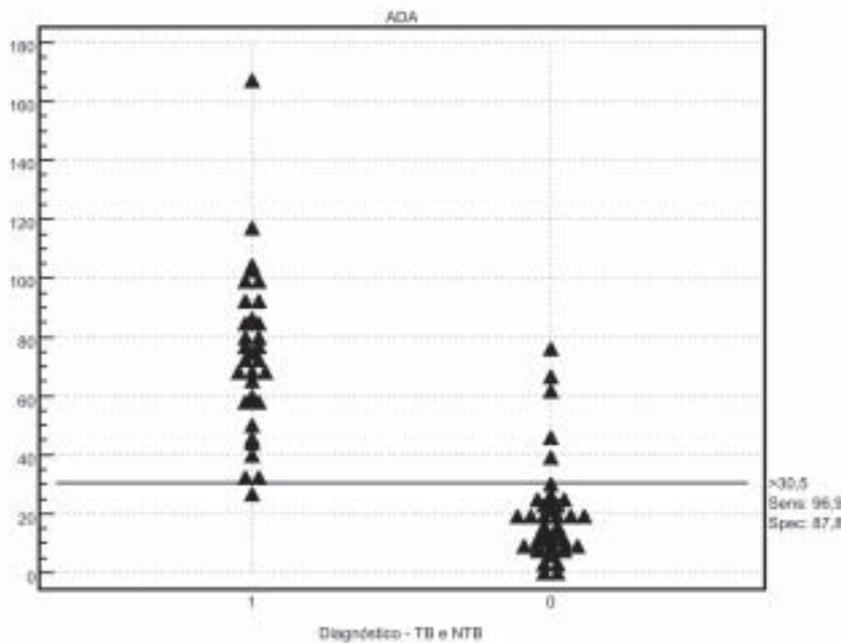
Com relação à leucometria, houve predomínio de linfócitos no líquido pleural tuberculoso, havendo diferença significativa entre o grupo TB e NTB ( $p=0,0007$ ), principalmente se compararmos especificamente o grupo de tuberculose com os parapneumônicos ( $p < 0,0001$ ). Essa diferença, entretanto, não foi significativa quando comparamos a leucometria do grupo com tuberculose com os grupos da neoplasia e transudato ( $p > 0,05$ ).

A ADA apresentou mediana de 73,7U/L, média de 74,5U/L e desvio padrão de 28,2U/L. O intervalo de confiança a 95% (IC95%) da média para os pacientes com tuberculose ficou entre 64,3U/L a 84,7U/L. O grupo sem tuberculose apresentou mediana de 15,7U/L, média de 19,8U/L com desvio padrão de 16,8U/L, e IC95% entre 10,9U/L a 25,1U/L. Uma diferença significativa entre os dois grupos foi observada ( $p < 0,0001$ ).

Pela curva ROC, com valores da ADA  $> 26$ U/L, o teste alcançou 100% de sensibilidade e 85,4% de especificidade. Quando elevamos o valor para 30U/L, a sensibilidade cai para 96,9% e a especificidade aumenta para 87,8%. Se aumentarmos ainda mais o valor discriminatório para 40U/L, a sensibilidade cai mais 6 pontos percentuais indo para 90,6%, enquanto a especificidade aumenta para 90,2%.

Usando como valor discriminatório ADA  $> 30$ U/L encontramos 6 resultados falso positivos. Destes, 4 eram parapneumônicos, um transudato e uma

**Figura 1** – Valores individuais da atividade da ADA no grupo TB e NTB.



pancreatite. Os valores individuais, no grupo TB e NTB, podem ser visto na figura 1.

**Discussão**

A ADA, uma enzima importante na proliferação e diferenciação dos linfócitos, é encontrada em grande parte das células do corpo. Como teste diagnóstico para a tuberculose pleural possui, segundo dados da literatura, boa sensibilidade (90% a 100%) e especificidade um pouco mais baixa (83% a 97%), sendo que o valor discriminatório usado para o diagnóstico varia se 33 a 60U/L<sup>10,11</sup>.

Esse método já é aceito como critério de probabilidade desde o final da década de 90, inclusive recomendado pelo Consenso Brasileiro de Tuberculose<sup>12</sup>. A literatura mostra que não existe qualquer diferença no emprego da ADA entre pacientes HIV positivos e HIV negativos, especialmente com relação a sensibilidade<sup>13</sup>. No entanto, possui algumas limitações. Uma delas é a possibilidade de estar aumentada em outras causas de derrame como empiema, artrite reumatóide, em alguns linfomas e leucemias, e em poucos casos das demais neoplasias<sup>10,11</sup>.

Apesar do nosso estudo confirmar sua boa sensibilidade e especificidade para o diagnóstico da tuberculose pleural em nossa região, ainda não existem evidencias que sustente seu uso como único ou principal método diagnóstico. Por sua alta sensibilidade pode ser utilizado para excluir o diagnóstico de tuberculose frente a uma dosagem baixa da enzima,

como propõe Ferrer e cols<sup>14</sup>, e outros exames na busca do diagnóstico estão indicados. Não deve ser usada como uma alternativa à biópsia pleural ou à cultura, mas de forma coadjuvante, colaborando para o diagnóstico dos 10 a 20% de pacientes em que a biópsia pleural é falso negativa<sup>13</sup>, dando maior subsídio ao diagnóstico de probabilidade.

Quando escolhemos um valor mais baixo da ADA para discriminar os dois grupos, aumentamos a sensibilidade em detrimento da especificidade. Em populações com alta prevalência de tuberculose, esse teste possui um valor preditivo positivo alto, ao passo que em países com baixa incidência da doença, o valor preditivo positivo cai,

aumentando a probabilidade de resultados falso positivos.

A área abaixo da curva de ROC foi de 0,963 para a ADA, 0,771 para idade e 0,748 para os linfócitos. Isso nos mostra, como dito anteriormente, que a ADA é um bom parâmetro para o diagnóstico de probabilidade, tendo melhor desempenho que a idade e da leucometria, variáveis consideradas quando classificamos os doentes como tuberculose provável.

A idade do paciente mostrou-se uma importante ferramenta para a distinção entre o derrame pleural neoplásico ou do transudato para o tuberculoso, já que os dois primeiros acometem caracteristicamente pacientes com idade mais elevada. Valdes e col<sup>15</sup>, avaliaram o rendimento da ADA em pacientes jovens em área de alta prevalência da tuberculose, observando que todos os pacientes jovens (idade < 35 anos) com resultados falsos positivos da ADA tinham empiema, facilmente diferenciados dos derrames por tuberculose.

A análise da leucometria mostrou também grande utilidade na distinção entre o derrame tuberculoso, com predomínio de linfócitos, e o parapneumônico ou empiemático, onde predominam os neutrófilos. Diversos autores sugerem a associação da ADA com a leucometria como uma forma de excluir os empiemas, causa mais freqüente de resultado falso positivo da ADA<sup>16,17,18</sup>.

Observamos uma maior freqüência de derrames, especialmente da tuberculose, no sexo masculino. A tuberculose pleural acomete aproximadamente 3,5 homens para cada mulher, fato que é descrito na

literatura<sup>10,13</sup>. Esse dado, entretanto, não tem valor como critério de probabilidade para o diagnóstico diferencial dos derrames pleurais.

Existe um interesse pela avaliação das isoenzimas da ADA, mas os resultados ainda são controversos<sup>19,20</sup>. A isoenzima ADA<sub>1</sub> é encontrada em todas as células, enquanto a ADA<sub>2</sub> é encontrada nos macrófagos e monócitos, justificando assim o aumento da ADA<sub>2</sub> em fluidos biológicos que contém microorganismos infectando macrófagos. Por isso, é importante estabelecer se o aumento da ADA pleural é decorrente de aumento da ADA<sub>1</sub> ou da ADA<sub>2</sub>, podendo assim diferenciar a tuberculose de outras causas e reduzindo o número de resultados falso positivos.

Concluimos que a dosagem da ADA é um método útil e de baixo custo para o diagnóstico de probabilidade da tuberculose pleural devendo fazer parte da rotina de investigação da causa do derrame pleural em área de alta prevalência da tuberculose.

#### **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICA**

1. Neves DD, Chibante AMS, Silva Júnior CT. Derrame Pleural. In: Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Estado do Rio de Janeiro. *Pneumologia - Aspectos práticos e atuais*. Rio de Janeiro: Revinter; 2001. p. 185-200.
2. Frye MD, Sahn SA. Diagnosis and management of tuberculous pleural effusions. [CD-ROM]; 1998. [cited 2000 November]. Available from: URL: <http://www.uptodate.com>
3. Light RW. Establishing the diagnosis of tuberculous pleuritis. *Arch Intern Med* 1998;158:1967-8.
4. Chibante AMS. *Doenças da pleura*. Rio de Janeiro: Revinter; 1992.
5. Roth BJ. Searching for tuberculosis in pleural space. *Chest* 1999;116:3-5.
6. Villegas MV, Labrada LA, Saravia NG. Evaluation of polymerase chain reaction, adenosine deaminase and interferon- $\gamma$  in pleural fluid for the differential diagnosis of pleural tuberculosis. *Chest* 2000;118(5):1355-64.
7. Gakis C. The low cost of the adenosine deaminase assay [letter, comment]. *Chest* 1996;110(5):1376-7.
8. Light RW, Macgregor MI, Luchsinger PC, Ball WC Jr. Pleural effusions: The diagnosis separation of transudates and exudates. *Am Int Med* 1972;77(4):507-13.
9. Giusti G. Adenosine deaminase. In: Bergmeyer HU. *Methods of enzymatic analysis*. New York: Academic Press; 1974. p. 1093-9.
10. Bañales JL, Pineda PR, Fitzgerald M, Rubio H, Selman M, Salazar-Lezama M. Adenosine deaminase in the diagnosis of tuberculous pleural effusions: a report of 218 patients and review of the literature. *Chest* 1991;99(2):355-7.
11. Ena J, Vallis V, Oteyza CP, Salamanca RE. Utilidad y limitaciones de la adenosina desaminasa en el diagnóstico de la pleuresía tuberculosa. Estudio metaanalítico. *Med Clin (Barc)* 1990;95:333-5.
12. I Consenso Brasileiro de Tuberculose. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *J Pneumol* 1997;23(6):281-342.
13. Riantawan P, Chaowalit P, Wongsangiem M, Rojanaraweewong P. Diagnostic value of pleural fluid adenosine deaminase in tuberculous pleuritis with reference to HIV coinfection and bayesian analysis. *Chest* 1999;116:97-103.
14. Ferrer JS, Munoz XG, Orriols RM, Light RW, Morell FB. Evolution of idiopathic pleural effusion: a prospective, long-term follow-up study. *Chest* 1996;109:1508-13.
15. Valdes L, Alvarez D, San José E, Juanatey JR, Pose A, Valle JM, Salgueiro M, Suarez JR. Value of adenosine deaminase in the diagnosis of tuberculous pleural effusions in young patients in a region of high prevalence of tuberculosis. *Thorax* 1995;50:600-3.
16. Oliveira HG, Rossatto ER, Prolla JC. Pleural fluid adenosine deaminase and lymphocyte proportion: clinical usefulness in the diagnosis of tuberculosis. *Cytopathology* 1994;5(1):27-32.
17. Burgess LJ, Maritz FJ, Roux I, Taljaard JFF. Combined use of pleural adenosine deaminase with lymphocyte/neutrophil ratio. Increased specificity for the diagnosis of tuberculous pleuritis. *Chest* 1996;109(2):414-9.
18. Ocaña I, Martinez-Vázquez JM, Ribera E, Segura RM, Pascual C. Adenosine deaminase activity in the diagnosis of lymphocytic pleural effusions of tuberculous, neoplastic and lymphomatous origin. *Tubercle* 1986;67:141-5.
19. Carstens ME, Burgess LJ, Maritz FJ, Taljaard JJ. Isoenzymes of adenosine deaminase in pleural effusions: a diagnostic tool? *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2(10):831-5.
20. Pérez-Rodríguez E, Walton IJP, Hernandez JJS, Pallares E, Rubi J, Castro DJ, Nuovo GD. ADA1/ADAp ratio in pleural tuberculosis: an excellent diagnostic parameter in pleural fluid. *Respir Med* 1999;93:816-21. ■

# Dosagem de bilirrubina para classificar transudato e exsudato pleural

## *Bilirubin dosage to separation of transudates from pleural exudates*

Carlos Leonardo Carvalho Pessoa<sup>1</sup>, Cyro Teixeira da Silva Junior<sup>2</sup>, Gilberto Perez Cardoso<sup>3</sup>, Nicolau Pedro Monteiro<sup>4</sup>

### RESUMO

**Introdução:** distinção entre exsudatos e transudatos caracteriza-se por ser a primeira etapa na investigação da síndrome de derrame pleural. Essa diferenciação é realizada através da análise bioquímica do líquido pleural. O critério de Light é o mais utilizado nesta classificação, mas alguns casos, especialmente os transudatos, podem ser classificados incorretamente. O objetivo é avaliar a utilidade do critério de Meisel, relação entre a bilirrubina total do líquido pleural e a do soro (Bb-L/Bb-S), para separar exsudatos e transudatos pleurais. **Material e métodos:** estudo prospectivo com casuística composta por 71 pacientes, com idades entre 9 e 81 anos, atendidos no Ambulatório de Pesquisa em Pleurologia da Universidade Federal Fluminense, Cidade de Niterói, Rio de Janeiro, entre março de 1996 e março de 2000. Quadro clínico, imagem e o critério de Light para diagnóstico final. **Resultados:** quarenta e cinco (63%) indivíduos do sexo masculino e 26 (37%) do sexo feminino. Quarenta e um (58%) casos de tuberculose, 11 (15,5%) adenocarcinomas, 3 (4,2%) tromboembolismo pulmonar, 2 (3%) derrames parapneumônicos, 3 (4,2%) empiemas, 3 (4,2%) linfomas e 8 (11%) transudatos. De acordo com o critério de Meisel, a relação Bb-L/Bb-S quando  $\geq 0,6$  caracteriza um derrame pleural exsudativo. Para o diagnóstico de exsudatos pleurais, obteve-se: sensibilidade: 89%, especificidade: 75%, valor preditivo positivo: 97%, valor preditivo negativo: 46%, acurácia: 87% ( $p < 0,001$ ). **Conclusão:** conclui-se que o critério de Meisel é um método auxiliar na diferenciação de derrames pleurais transudativos e exsudativos.

**Descritores:** derrame pleural, exsudato, transudato, critério de Meisel, bilirrubina pleural.

### ABSTRACT

**Introduction:** the first step in the diagnostic study of a pleural effusion is to classify as a transudate or exudate. Light's criteria is the mostly used, but incorrectly classify some cases, especially transudates. For this reason, different alternative criteria has been proposed. The aim of this study was to evaluate usefulness of pleural fluid/serum bilirubin ratio (Meisel's criteria) as a method to differentiate transudates and pleural exudates. **Material e methods:** a prospective study. The casuistic was composed of 71 patients between 9 and 81 of age, admitted between March 1996 and March 2000. The standard manner in which transudates have been separated from exudates is by the Light's criteria, associated with clinical and radiological characteristic. Meisel's criteria in separation of exudates from transudates were evaluated. **Results:** forty-five were males (63%) and 26 females (37%). Forty-one (58%) cases of pleural tuberculosis, 11(15.5%) malignant effusions, 3 (4.2%) pulmonary infarction, 2 (3%) parapneumonic effusions, 3 (4.2%) empyemas, 3 (4.2%) lymphoma 8 (11%) transudates. According to the Meisel's criteria, considering  $\geq 0.6$  being a exsudates diagnosis, the characteristics obtained were: sensibility 89%; specificity 75%; positive predictive value 97%; negative predictive value 46 %; accuracy 87% ( $p < 0,001$ ). **Conclusion:** the Meisel's criteria is helpful as an auxiliary tool to the differentiation of pleural effusions in transudates and exsudates.

**Keywords:** pleural effusion, transudate, exudates, Meisel's criteria, pleural bilirubin.

## Introdução

Inúmeras doenças torácicas e extra-torácicas constituem-se em possíveis causas dos derrames pleurais, o que explica a elevada freqüência desta síndrome. As causas de derrames pleurais variam de acordo com a área geográfica estudada<sup>1,2</sup>.

Quando as superfícies pleurais não são comprometidas pela doença primária, o derrame caracteriza-se por ser transudativo e neste caso, não são necessários procedimentos diagnósticos mais invasivos, recorrendo-se apenas ao procedimento de toracocentese<sup>2</sup>.

Em contraste, um exsudato resulta de doenças que comprometem a superfície pleural e assim procedimentos diagnósticos mais invasivos (biópsia pleural, pleuroscopia e toracoscopia) podem ser necessários, objetivando definição da causa da síndrome<sup>2</sup>.

Inúmeros estudos foram realizados com o objetivo de identificar parâmetros que discriminem os líquidos pleurais em transudativos e exsudativos<sup>3,4,5</sup>.

Em razão de sua alta sensibilidade em identificar exsudatos, o critério de Light<sup>6</sup> tornou-se o mais utilizado na classificação bioquímica dos líquidos pleurais, embora a especificidade de tal método seja menor que sua sensibilidade.

O critério de Meisel<sup>7</sup> sugere que a divisão da concentração da bilirrubina total do líquido pleural pela concentração total no soro, quando resultasse maior ou igual a 0,6 classificaria um derrame como exsudato pleural.

Justifica-se uma pesquisa, com casuística própria, sobre este critério bioquímico para se classificar derrames pleurais, em razão da importância de tal distinção, que constitui-se como a primeira etapa visando a definição da causa da síndrome do derrame pleural.

O objetivo do presente estudo foi avaliar os parâmetros diagnósticos do critério de Meisel para classificar transudato e exsudato pleural.

## Materiais e métodos

A presente pesquisa clínica se classifica como um estudo primário, observacional, do tipo transversal, prospectivo, com a finalidade de diagnóstico<sup>2</sup>.

Pacientes provenientes do Ambulatório de Pesquisa em Pleurologia do Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP), vinculado à disciplina de Pneumologia da Universidade Federal Fluminense (UFF), no período entre março de 1996 e dezembro de 2000.

Os exames foram realizados no Laboratório de Pesquisa em Líquido Pleural da Disciplina de Pneumologia da UFF. No soro realizaram-se exames bioquímicos: dosagem de glicose, desidrogenase láctica, proteínas totais, albumina e bilirrubina total. No líquido pleural dosou-se glicose, desidrogenase láctica, proteínas totais, albumina, adenosina desaminase (ADA) pelo método de Giusti e Galanti desenvolvido no próprio laboratório, antígeno carcinoembrinário (CEA) pelo método de ELISA e bilirrubina total<sup>2</sup>.

A dosagem quantitativa de bilirrubina total foi realizada através do método colorimétrico de ponto final, cujo princípio é a reação de acoplamento da bilirrubina com ácido sulfanílico diazotado formando um complexo de coloração vermelha (Sims-Horn). Adicionais características do teste são a utilização de reagente líquido, linearidade até 15 mg/dL (Técnica Macro) e 45 mg/dL (Técnica Micro), comprimento de onda de 520nm (500 a 540nm)<sup>3</sup>.

Realizaram-se exames de microbiologia com pesquisa de bacilos álcool ácido resistentes, realizado pela técnica de Kinyoun em líquido pleural citocentrifugado, com 5000U de heparina/10mL de material. Cultura de Micobactérias em meio sólido de Löwenstein e Jensen, com material heparinizado (5000U/10mL de líquido pleural). Exame direto para fungos com KOH a 20%. Cultura para fungos em meios de Sabouraud e seletivo para fungos. Coloração pelo método Gram; cultura em meios convencionais para

1. Doutorando em Pneumologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro. Mestre em Pneumologia pela Universidade Federal Fluminense. Professor Adjunto da disciplina de Pneumologia da Universidade Iguacu. Professor da disciplina de Pneumologia aplicada a Fisioterapia das Faculdades Integradas Bennett.

2. Professor Adjunto da disciplina de Pneumologia da Universidade Federal Fluminense. Responsável pelo Laboratório de Pesquisa em Líquido Pleural da Disciplina de Pneumologia do Departamento de Medicina Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense.

3. Professor Titular do Departamento de Medicina Clínica da Universidade Federal Fluminense. Doutor em Endocrinologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro.

4. Professor Adjunto da disciplina de Pneumologia da Universidade Federal Fluminense. Doutor em Pneumologia pela Universidade Federal de São Paulo.

**Endereço para correspondência:** Cyro Teixeira da Silva Junior. Rua da Conceição 13/210, Centro - Niterói - RJ CEP 24020-080, E-mail: ctsilvajunior@predialnet.com.br

Artigo recebido para publicação no dia 09/03/2004 e aceito no dia 29/03/2004, após revisão.

bactérias gram positivas e gram negativas; antibiograma com discos contendo antibióticos selecionados em concentrações específicas<sup>2</sup>.

Leucometria total e diferencial (coloração com corante de Wright, após colheita em frascos contendo EDTA)<sup>2</sup>.

Citopatologia para pesquisa de células neoplásicas pela técnica de Papanicolau, após fixação em álcool do material sedimentado após macrocentrifugação. Colheita em frascos contendo 5000U de heparina/10mL de material. Pesquisa qualitativa de células mesoteliais (coloração pela técnica de Papanicolau; anticoagulante: heparina)<sup>2</sup>.

Fragmentos de biópsia pleural obtidos, com técnica convencional utilizando-se agulha tipo Cope com exame histopatológico convencional, após fixação em formol a 20% e coloração pela hematoxilina-eosina<sup>2</sup>.

Os soros avaliados eram sempre não hemolisados para afastar resultados falsos na técnica de colorimetria<sup>3</sup>. Todas as dosagens foram efetuadas pelo mesmo técnico, orientado por um bioquímico supervisor. Quando os exames não podiam ser realizados imediatamente, o sangue e os líquidos pleurais centrifugados, protegidos da luz, eram mantidos em refrigerador a -4,0°C, no máximo por 48 horas.

Os derrames foram considerados neoplásicos, quando se detectou a presença de células de origem maligna na citologia ou evidências do seu tipo histológico à biópsia pleural. Os linfomas foram diagnosticados por análise histopatológica de gânglios cervicais ou torácicos.

O diagnóstico de tuberculose pleural foi considerado quando se observou a pesquisa de bacilos álcool ácido resistentes ou a cultura para *Micobactérias* positiva. A demonstração de granuloma caseoso de células epitelióides em fragmento pleural também foi considerada diagnóstica, assim como, a dosagem quantitativa de adenosina desaminase pleural acima de 40U/L, associado ao quadro clínico e de imagem do paciente e quando as demais análises laboratoriais eram compatíveis com a doença<sup>2</sup>.

Derrames eram considerados como conseqüentes a tromboembolismo pulmonar quando presentes em portadores de quadros clínicos, imagem e laboratoriais, compatíveis com a doença em questão, associados a exames negativos quanto as demais doenças investigadas<sup>2</sup>.

Foram considerados empiemas, aqueles derrames que acompanhavam quadros de pneumonias, com aspecto purulento ou não, com glicose abaixo de 30 mg%, DLH elevada maior do que 1000 U/L<sup>2</sup>.

Quanto aos derrames parapneumônicos que, como o próprio nome evidencia, ocorrem também

conseqüentes ao estabelecimento de pneumonias, são em geral, menores que os empiemas, não possuem aspecto purulento e têm características bioquímicas e citopatologia contrárias às supracitadas para os empiemas<sup>2</sup>.

Insuficiência renal foi diagnosticada quando se detectou aumento dos níveis de uréia e creatinina com evidências clínicas de sobrecarga líquida, associado a exames complementares específicos para essa síndrome<sup>2</sup>.

Insuficiência cardíaca congestiva foi diagnosticada com cardiomegalia, edema de membros inferiores e resposta ao tratamento com digitálicos e diuréticos, associado a exames complementares específicos para essa síndrome<sup>2</sup>.

Todos os pacientes, exceto em casos de óbito por derrame pleural maligno, eram acompanhados no ambulatório por tempo mínimo de seis meses.

O padrão áureo para o diagnóstico de exsudato pleural foi o critério de Light em concordância com a causa da síndrome do derrame pleural.

### **Análise estatística**

Os dados foram colocados em uma planilha do *Software Microsoft Excel*, versão 2000, onde constava dados de cada líquido pleural estudado no laboratório: o nome do paciente, idade, sexo, relação bilirrubina total no líquido pleural/soro, critério de Light e diagnóstico do paciente, comprovado com os vários exames necessários para o diagnóstico final de síndrome do derrame pleural.

A partir da tabela matriz os dados foram agrupados em uma tabela de contingência 2 x 2 e submetidos a tratamento estatístico, utilizando o limiar crítico discriminativo (limiar de reatividade ou *cut off point*) da relação de bilirrubina maior ou igual a 0,6 para o cálculo de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN), prevalência, índice de eficiência ou acurácia (A)<sup>8</sup>.

Para os resultados desse estudo sobre o valor do teste diagnóstico em estudo, relação bilirrubina pleural/soro para o diagnóstico de exsudato pleural, foi estabelecido o limite de confiança de 95%, para os índices de sensibilidade, especificidade, VPP, VPN, prevalência e eficiência do teste<sup>8</sup>.

Um teste não-paramétrico de significância, o teste do qui-quadrado de Pearson, sem a correção de Yates, devido ao tamanho da amostra, foi aplicado para testar a hipótese de que os erros com falsos positivos e falsos negativos ocorreram por mera casualidade, isto é, os valores observados não diferiram dos valores esperados por chance de amostragem<sup>9</sup>. O valor de qui-quadrado foi

obtido mediante fórmula estatística que relaciona somente as freqüências observadas em uma tabela quádrupla.

O valor de  $p$  foi estabelecido em 5% para a probabilidade alfa.

## Resultados

Setenta e um pacientes foram avaliados sendo 45 pacientes do sexo masculino (63%) e 26 pacientes do sexo feminino (37%), com limite de idade entre 9 e 81 anos.

A tabela 1, resume a casuística de acordo com os diagnósticos finais: 63 derrames pleurais exsudativos (89%), incluindo 41 casos de tuberculose pleural (58%); 11 (15,5%) adenocarcinomas; 3 (4,2%) tromboembolismo pulmonar; 3 (4,2%) empiemas; 3 (4,2%) casos de linfomas; 2 (3%) derrames parapneumônicos e 8 (11%) transudatos, incluindo 7 pacientes (87%) com insuficiência cardíaca congestiva e 1 (13%) por insuficiência renal.

No que diz respeito às dosagens de bilirrubina total, utilizando-se a relação bilirrubina total do líquido pleural/bilirrubina total do soro  $\geq 0,6$  como diagnóstico de derrame pleural exsudativo, obteve-se sensibilidade de 89%, especificidade de 75%, valor preditivo positivo de 97%, valor preditivo negativo de 46% e acurácia de 87% (tabela 2).

**Tabela 1** – Causas dos derrames pleurais comprovadas pelo pleurograma, quadro clínico e de imagem em 71 pacientes.

Causas	Número de casos	Prevalência (%)
Transudatos	8	11,0
Insuficiência cardíaca congestiva	7	87,0
Insuficiência renal crônica	1	13,0
Exsudatos	63	89,0
Tuberculose	41	58,0
Adenocarcinoma	11	15,5
Tromboembolismo pulmonar	3	4,2
Empiema pleural	3	4,2
Linfomas	3	4,2
Parapneumônico	2	3,0

Fonte: Ambulatório de Pesquisa em Pleurologia, UFF, 1996-2000.

**Tabela 2** - Parâmetros da relação bilirrubina pleural/soro (critério de Meisel), método colorimétrico de ponto final, para o diagnóstico de exsudato pleural, na casuística de 71 líquidos pleurais.

Parâmetros	Índice (%)	IC 95%
Sensibilidade	89	81,1 – 96,6
Especificidade	75	45,0 – 105,0
Valor Preditivo Positivo	97	91,9 – 101,2
Valor Preditivo Negativo	46	19,1 – 73,3
Eficiência	87	79,6 – 95,1
Prevalência	89	81,4 – 96,1

Fonte: Ambulatório de Pesquisa em Pleurologia, UFF, 1996-2000.  
IC95% = Intervalo de confiança de 95,0% ( $p < 0,001$ , qui-quadrado).

Na análise da casuística com o teste qui-quadrado de Pearson, obteve-se um valor extremamente elevado, o que assegura um valor de  $p < 0,001$ , na comparação entre o grupo de exsudatos pleurais e o grupo de transudatos pleurais.

## Discussão

Precisa e rápida análise de um líquido pleural é fundamental para um manejo adequado do paciente portador de síndrome de derrame pleural. A capacidade de corretamente determinar se um derrame é exsudativo ou transudativo com uma toracocentese inicial é importante. Uma análise incorreta pode aumentar, significativamente, o número de procedimentos, exames diagnósticos e custos financeiros na avaliação do paciente.

A origem de derrames transudativos e exsudativos é incerta. Classicamente, assume-se que o líquido pleural origina-se de capilares pleurais. Há um fluxo contínuo de líquido através do espaço pleural. Os exsudatos usualmente envolvem algum tipo de inflamação da pleura e comprometem a vascularização pulmonar e pleural, o que não ocorre em relação aos transudatos, onde o endotélio microvascular encontra-se intacto<sup>10</sup>.

O critério de Light e colaboradores<sup>6</sup>, publicado em 1972, detectou através de um estudo retrospectivo, sensibilidade de 99% para classificar corretamente transudatos e exsudatos. Apenas 2 (de 150 pacientes) foram classificados equivocadamente através desse critério, 1 paciente (de 47 avaliados com transudatos) com insuficiência cardíaca congestiva e 1 (dos 103 exsudatos) com derrame pleural maligno. Inúmeros estudos prospectivos não foram capazes de reproduzir os resultados de Light e colaboradores, iniciando-se, então, pesquisas complementares buscando dados que comparassem o critério de Light, na distinção entre exsudatos e transudatos pleurais.

Um dos vários critérios testados foi o da bilirrubina total que os autores do presente estudo denominaram de Critério de Meisel, pela primeira vez avaliado por Meisel e colaboradores<sup>7</sup> em 1990. Por meio deste, o autor obteve sensibilidade de 96% e especificidade de 83%, resultados superiores aos detectados posteriormente em outro estudo<sup>11</sup>.

O Critério de Meisel foi o selecionado por ser uma alternativa não dispendiosa, eficaz em estudos anteriores e, finalmente, por não haver relatos de outros estudos a respeito de tal critério no Brasil.

No estudo atual (tabela 2) encontrou-se sensibilidade de 89%, especificidade de 75%, valor preditivo positivo de 97%, valor preditivo negativo de

46% e acurácia de 87%, com  $p < 0,001$ , características inferiores às observadas por Meisel, porém superior aos parâmetros diagnósticos da relação bilirrubina-L/bilirrubina-S da pesquisa de Burgess e colaboradores<sup>11</sup> para classificação de exsudato pleural: sensibilidade de 81%, especificidade de 61%, valor preditivo positivo de 81%, valor preditivo negativo de 60% e acurácia (eficiência) do teste de 75%.

A variabilidade observada nos diversos estudos pode ser explicada pelas diferenças nas causas de derrame pleural avaliados e pelo tamanho das amostras.

Concluimos que o critério de Meisel (relação bilirrubina total pleural/bilirrubina total soro) é método útil como auxiliar na classificação de derrames pleurais em exsudatos e transudatos. Respeitando seus parâmetros de validade, deve ser utilizado como método adicional na classificação correta entre líquidos pleurais transudativos e exsudativos.

### **Agradecimentos**

À Maritza da Silva Rosa pelo auxílio em relação aos recursos de informática e banco de dados do laboratório. À Roberta Suarez Pessôa pela colaboração na elaboração das tabelas.

### **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Light RW. Pleural diseases. 3a. ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1995.
2. Neves DD, Silva Junior CT, Chibante AM. Derrame pleural. In: Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Estado do Rio de Janeiro. Pneumologia: Prática e Atual. Rio de Janeiro: Revinter; 2001. p.185-199.
3. Henry JB. Clinical diagnosis & management by laboratory methods. 18th. ed. New York: W.B. Saunders; 1995.
4. Yilmaz A, Tunaboyu IK, Akkaya E, Bayramguder B. A Comparative analysis of the biochemical parameters used to distinguish between pleural exudates and transudates. *Respirology* 2000;5(4):363-7.
5. Metintas M, Alatas O, Alatas F, Colak O, Ozdemir N, Erginel S. Comparative analysis of biochemical parameters for differentiation of pleural exudates from transudates Light's criteria, cholesterol, bilirubin, albumin gradient, alkaline phosphatase, creatine kinase, and uric acid. *Clin Chim Acta* 1997;264(2):149-62.
6. Light RW, Macgregor I, Luchsinger PC, Ball WC JR. Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates. *Ann Intern Med* 1972;77:507-13.
7. Meisel S, Shamiss A, Thaler M, Nussinovitch N, Rosenthal T. Pleural fluid to serum bilirubin concentration ratio for the separation of transudates from exudates. *Chest* 1990;98:141-4.
8. Griner PJ, Mayewski RJ, Mushlin AI, Greenland P. Selection and interpretation of diagnostic tests and procedures. *Ann Intern Med* 1981;94:453-600.
9. Armitage P, Berry G. Statistical methods in medical research. 3rd Ed. London: Blackwell Science; 1994. 620p.
10. Broaddus VC, Light RW. What is the origin of pleural transudates and exudates? *Chest* 1992;102:658-9.
11. Burgess LJ, Maritz FJ, Talgarard JF. Comparative analyses of the biochemical parameters used to distinguish between pleural transudates and exudates. *Chest* 1995;107:1604-9. ■

# Marcadores de diferenciação endócrina para diagnóstico do carcinoma de pequenas células extra-pulmonares

## *Markers of endocrine differentiation in extra - pulmonary small cell carcinoma*

Cyro Teixeira da Silva Junior <sup>1</sup>,  
Gilberto Perez Cardoso <sup>2</sup>, Mauro Zamboni <sup>3</sup>

### RESUMO

**Introdução:** estudos recentes confirmam a natureza endócrina do carcinoma indiferenciado de pequenas células do pulmão bem como das suas apresentações extra-pulmonares. O objetivo do estudo foi comparar a utilidade da Protein Gene Peptide 9.5 (PGP 9.5) com a enzima enolase neurônio específica (NSE), o hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) e a calcitonina na diferenciação endócrina do carcinoma indiferenciado de pequenas células extra-pulmonares. **Material e métodos:** análise de dados primários não publicados. A técnica imunohistoquímica utilizada foi através do método da peroxidase-antiperoxidase (PAP) utilizando anticorpos PGP 9.5; NSE; ACTH e calcitonina. O teste de Mc Nemar foi estatisticamente significativo com  $p \leq 0.05$ . O coeficiente de correlação de Spearman foi utilizado para se estabelecer os níveis de concordância entre as variáveis ordinárias mais sensíveis. **Resultados:** as sensibilidades do PGP 9.5; NSE; ACTH e calcitonina foram 79,3%; 93,1%; 3,4%; e 6,8%, respectivamente. A análise com o teste de Mc Nemar não mostrou diferença entre as sensibilidades do PGP 9,5 e a NSE ( $p = 0,2888$ ). A distribuição foi significativa ( $p < 0,0001$ ) quando se comparou o PGP 9.5 com o ACTH e a calcitonina. O coeficiente de correlação de Spearman calculado para indicar o grau de associação entre PGP 9.5 e a enzima NSE foi  $-0,139$  ( $p = 0,4620$ ). **Conclusão:** o PGP 9.5 e a enolase neurônio específica são similares para a diferenciação, através da imunohistoquímica pelo método da peroxidase-antiperoxidase, do carcinoma de pequenas células extra-pulmonares.

**Descritores:** carcinoma de pequenas células, neoplasias pulmonares.

### ABSTRACT

**Introduction:** recent studies have confirmed the endocrine nature of small cell lung cancer and extra-pulmonary small cell carcinoma. The aim of this study was comparison of the usefulness of protein gene peptide 9.5 (PGP 9.5) with neuron-specific enolase (NSE), adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and calcitonin to endocrine differentiation of extra-pulmonary small cell carcinoma by immunohistochemistry. **Material and methods:** analysis of not published primary date. Immunohistochemistry (peroxidase antiperoxidase) using antibodies to PGP 9.5, NSE, ACTH and calcitonin. Sensitivity of tumor markers. Mc Nemar test statistically significant with  $p$  less than or equal to 0.05. Spearman coefficient of correlation was used to establish levels of agreement among ordinal variables more sensitivities. **Results:** the sensitivity of PGP 9.5, NSE, ACTH and calcitonin were 79.3%, 93.1%, 3.4%, 6.8% respectively. The analysis with Mc Nemar test showed no difference between the sensitivity of PGP 9.5 and NSE ( $p = 0, 2888$ ). Comparison between PGP 9.5 with ACTH and calcitonin, the distribution was significant ( $p < 0, 0001$ ). Spearman rank correlations was  $-0, 139$  ( $p = 0, 4620$ ) for PGP 9.5 versus NSE. **Conclusion:** PGP 9.5 and neuron-specific enolase are similar to diagnostic endocrine differentiation by immunohistochemistry (peroxidase-antiperoxidase method) in small cell carcinoma extra-pulmonary.

**Key words:** carcinoma, small cell, lung neoplasms.

## Introdução

Do ponto de vista do estadiamento e do tratamento, os carcinomas brônquicos são classificados em dois grandes grupos: a) carcinoma não pequenas células (NSCLC), e b) carcinoma de pequenas células, com características neuroendócrinas (SCLC).<sup>1</sup> Isto porque esses dois grupos de neoplasias possuem diferentes comportamentos biológico e prognóstico, além de estarem associados a diferentes respostas terapêuticas.

Os carcinomas classificados como não pequenas células apresentam heterogeneidade fenotípica, e a cura e a sobrevida dos pacientes portadores dessa neoplasia estão diretamente associadas à sua ressecabilidade cirúrgica. Por esta razão, a subclassificação precisa do tipo celular é menos importante do que o diagnóstico diferencial entre carcinoma brônquico de pequenas células e carcinoma brônquico de não pequenas células.<sup>2</sup>

Qual a importância prática em se determinar tal fenótipo?

Estudos de Gazdar<sup>3</sup> e colaboradores e de Silva Junior e Cardoso<sup>4</sup> demonstraram que o fenótipo neuroendócrino associa-se a uma melhor resposta à quimioterapia e a uma melhora na sobrevida nos pacientes com carcinoma pulmonar de pequenas células. Demonstraram também que alguns dos carcinomas brônquicos são pequenas células, que apresentam diferenciação neuroendócrina, são mais agressivos e com disseminação mais precoce do que os que não apresentam tal diferenciação. Tais conclusões somente foram possíveis após o desenvolvimento da técnica de imuno-histoquímica (IHQ).

Os carcinomas de pequenas células também podem ocorrer em outros órgãos, com as mesmas características morfológicas daqueles que acometem os pulmões. Carcinomas de pequenas células já foram diagnosticados no esôfago, cólon, laringe, glândulas salivares, pâncreas, colo uterino, estômago, timo, próstata, bexiga, pele, seios paranasais, endométrio, mama e vesícula biliar.<sup>5</sup>

A enzima enolase neurônio específica (NSE), está sendo mais estudada como expressão do fenótipo neuroendócrino dos carcinomas brônquicos porque é o marcador tumoral mais sensível para caracterizá-lo. Além disso, ela é capaz de diferenciar os seus

mimetizadores mais freqüentes no diagnóstico histopatológico convencional que são o carcinoma da mama e os linfomas.<sup>6</sup>

O objetivo do estudo foi comparar PGP 9.5 (Protein Gene Peptide 9.5) com a enolase neurônio específica, o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e a calcitonina, por meio da imuno-histoquímica, para o diagnóstico de diferenciação endócrina do carcinoma de pequenas células extra-pulmonar.

## Material e métodos

Delineamento: estudo secundário correspondendo a revisão não sistemática, conduzida a partir do estudo primário publicado por Springall e colaboradores<sup>5</sup>.

Os dados primários de vinte e nove pacientes com carcinoma de pequenas células extra-pulmonares, caracterizados quanto ao seu sítio primário, subtipo histológico, imuno-histoquímica para NSE, PGP 9.5 e peptídeos específicos - ACTH e calcitonina foram selecionados.

A técnica imuno-histoquímica utilizada pelos pesquisadores foi aquela denominada por peroxidase-antiperoxidase (PAP), e a intensidade da imunorreatividade dos marcadores foi graduada, como dados nominais, em negativa (-), fraca (+), moderada (++) ou forte (+++).

Análise estatística: os dados de todos os casos descritos por Springall e colaboradores<sup>5</sup>, foram transferidos para planilha eletrônica do *software Microsoft Excel*<sup>®</sup> 2000, com a finalidade de estudo estatístico analítico não publicado<sup>7</sup>.

O resultado do teste com a PGP 9.5 foi considerado o padrão áureo para comparação com os demais exames. Os resultados pareados foram analisados conservando os pares, a partir da colocação deles nas quatro células de uma tabela de contingência 2 x 2.

A significância estatística foi avaliada pelo teste de Mc Nemar<sup>8</sup>, uma modificação alternativa para o teste do Qui-quadrado para analisar amostras emparelhadas com  $n \geq 25$ . A sensibilidade de cada exame foi determinada com seus respectivos intervalos de confiança de 95 % estimado pela fórmula baseado no teorema binomial. A correlação entre o exame

<sup>1</sup>Professor Adjunto do Departamento de Medicina Clínica da Universidade Federal Fluminense. Disciplina de Pneumologia. TE SBPT.

<sup>2</sup>Professor Titular do Departamento de Medicina Clínica da Universidade Federal Fluminense. Doutor em Endocrinologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro.

<sup>3</sup>Pneumologista do S. de Tórax do Hospital do Câncer – INCA/MS. Mestre em Medicina pela Universidade Federal Fluminense. TE SBPT.

**Endereço para correspondência:** Cyro Teixeira da Silva Junior. Rua da Conceição 13/210, Centro - Niterói - RJ CEP 24020-080, E-mail: ctsilvajunior@predialnet.com.br

Artigo recebido para publicação no dia 15/03/2004 e aceito no dia 31/03/2004, após revisão.

mais sensível com o padrão áureo foi calculada através do coeficiente de Spearman ( $r_s$ ). Os testes estatísticos mencionados foram calculados utilizando-se o programa *MedCalc*.

## Resultados

Dos 29 casos de carcinoma de pequenas células extra-pulmonares descritos no estudo original de Springall e colaboradores<sup>5</sup>, 22 (75,8%) eram de esôfago, 2 (6,8%) de laringe, 2 (6,8%) de estômago e 2 de cólon (6,8%) e 1 (3,4%) de bexiga.

Os subtipos histológicos encontrados pelos autores incluíam: o tipo "oat cell" ou de pequenas células, misto entre pequenas células e células intermediárias e pequenas células combinadas com escamoso e/ou diferenciação endócrina.

Todos os subtipos histológicos encontrados no cólon e na laringe eram de pequenas células. Nos dois pacientes com o tumor no estômago, um era misto e o outro combinado. Nos 22 pacientes com o tumor no esôfago, 14 eram do subtipo misto (63,6%), 7 eram do subtipo pequenas células - "oat cell" (31,8%) e 1 paciente com subtipo combinado (4,5%).

Somente o caso com tumor combinado no esôfago possuía diferenciação escamosa, glandular e carcinóide.

A sensibilidade dos diversos marcadores para diferenciação endócrina nos casos de tumores de pequenas células extra-pulmonares, foram resumidos na tabela 1.

**Tabela 1** – Sensibilidades dos marcadores de diferenciação endócrina pesquisados pela técnica imuno-histoquímica de peroxidase-antiperoxidase nos 29 casos de carcinoma de pequenas células extra-pulmonares.

Marcador	Sensibilidade (%)	Intervalo de confiança 95%
Protein Gene Peptide 9.5	79,3	64,6 – 94,0
Enolase Neurônio Específica	93,1	83,8 – 102,2
ACTH *	3,4	-3,1 – 9,9
Calcitonina	6,8	-2,3 – 15,9

Fonte: Springall DR, et al. *J Pathol* 1986; 150: 151-162.

\* Hormônio Adrenocorticotrófico

**Tabela 2** – Significância estatística da comparação entre a técnica de PGP 9.5 com os demais marcadores para diferenciação endócrina nos 29 casos de carcinoma de pequenas células extra-pulmonares.

Marcadores comparados com PGP 9.5 *	$\chi^2$	Valor de p
NSE **	1,1250	0,2888
ACTH ***	20,0455	< 0,0001
CALCITONINA	18,0500	< 0,0001

Fonte: Springall DR, et al. *J Pathol* 1986; 150: 151-162.

\* Protein Gene Peptide 9.5

\*\* Enolase Neurônio Específica

\*\*\* Hormônio adrenocorticotrófico

A significância estatística avaliada pelo teste de Mc Nemar foi resumida na tabela 2.

O coeficiente de correlação de Spearman, calculado para indicar o grau de associação entre PGP 9.5 e a enzima NSE foi de -0,139 com valor de p igual a 0,4620 e intervalo de confiança a 95% de -0,481 e 0,240.

## Discussão

As técnicas de imuno-histoquímica detectam moléculas (antígenos) teciduais. É de grande valor nos diagnósticos anátomo-patológicos e na investigação científica<sup>9</sup>. O mecanismo básico é o reconhecimento do antígeno por um anticorpo primário associado a diversos tipos de processos de visualização.

O reconhecimento do antígeno por um anticorpo primário pode ser de uma maneira direta - o anticorpo primário é diretamente marcado, geralmente por substância fluorescente ou enzima, ou indireta - o anticorpo primário serve como antígeno para um segundo anticorpo (secundário) de outra espécie animal marcado<sup>9</sup>.

Atualmente estão disponíveis um grande número de anticorpos para uso em tecidos fixados em formol e incluídos em blocos de parafina, permitindo posterior estudo dos blocos arquivados por longos períodos<sup>9</sup>. Além de definição da histogênese de neoplasias morfológicamente indiferenciadas, imunofenotipagem de neoplasias já classificadas pela morfologia e identificação de produtos de síntese das células

neoplásicas, especialmente tumores endócrinos, outras indicações para a IHQ são a pesquisa de marcadores prognósticos, auxílio na diferenciação entre neoplasias e estados reacionais, e detecção de antígenos de agentes infecciosos<sup>9</sup>.

A sensibilidade da PGP 9.5 como marcador pan-neuro-endócrino na imunorreação foi de 79,3%. A sensibilidade da NSE como marcador de expressão de fenótipo neuro-endócrino na imunorreação foi de 93,1%. A sensibilidade do ACTH e da calcitonina como marcadores tumorais endócrinos presentes na imunorreação foi de 3,4% e 6,8%, respectivamente.

Quando NSE, ACTH e calcitonina foram comparados, pelo teste de Mc Nemar, com a PGP 9.5, somente ACTH e calcitonina obtiveram diferença, estatisticamente significativa para diagnóstico imuno-histoquímico do carcinoma de pequenas células extra-pulmonares. Ambos com sensibilidades muito pequenas em relação a PGP 9.5 e NSE.

Vários estudos da literatura mencionam que a sensibilidade de diagnóstico da NSE e da PGP 9.5, por imuno-histoquímica, dos carcinomas de pequenas células da bexiga, esôfago e outras localizações são semelhantes ao da localização pulmonar<sup>10,11</sup>.

Coifman e colaboradores<sup>12</sup>, em pesquisa realizada no Brasil, concluíram que a calcitonina plasmática não é um marcador tumoral útil no acompanhamento dos tumores de pulmão, porém somente 21,4% (12/56) dos pacientes pesquisados eram do tipo carcinoma indiferenciado de pequenas células.

Gross<sup>13</sup> também chegou à conclusão anterior, mas enfatizou que a associação de diversos marcadores séricos é importante para a identificação de pacientes com pior sobrevida.

A secreção de ACTH ectópico está associada, como manifestação paraneoplásica a tumores malignos, geralmente o carcinoma indiferenciado de pequenas células do pulmão ou os tumores carcinóides, e tem como manifestação clínica a síndrome de Cushing<sup>14</sup>.

Mori e colaboradores<sup>15</sup> estudaram dez casos de carcinoma de pequenas células do esôfago com imuno-histoquímica para ACTH e calcitonina. As sensibilidades encontradas foram 60% e 30%, respectivamente.

Baldi e colaboradores<sup>16</sup> concluíram que mesmo as neoplasias não pequenas células com marcadores neuroendócrinos positivos na imuno-histoquímica, devem ser considerados como carcinomas de células não pequenas com diferenciação neuroendócrina, mesmo que não tenham as características histológicas das neoplasias neuroendócrinas.

O coeficiente de correlação de Spearman ( $r_s$ ) calculado para indicar o grau de associação entre PGP 9.5 e a enzima NSE foi de  $-0,139$  ( $p = 0,4620$ ; IC 95%:  $-0,481 - 0,240$ ). Sua magnitude varia entre  $-1$  (correlação perfeita negativa) e  $+1$  (correlação perfeita positiva), passando pelo valor  $0$  (ausência de correlação), sendo interpretada do mesmo modo que o coeficiente de correlação de Pearson<sup>8</sup>. O valor de  $r_s$  igual a  $-0,139$  conduz a interpretação da magnitude da força de associação como sendo negativa e pequena, com nível de significância, estatisticamente, não

significativo. Não foram encontrados na literatura consultada, dados para comparação.

A significância estatística da presente pesquisa foi demonstrada pelo ponto de corte do valor de  $p$ . Por outro lado, um resultado é significativo clinicamente, e importante, se o intervalo de confiança para o parâmetro de interesse difere do valor especificado na hipótese nula por uma quantidade considerada, clinicamente, relevante. Assim, o intervalo de confiança é um complemento do nível de significância.

Análise da tabela 1 concluiu que o marcador enolase neurônio específica, além de ser significativa, estatisticamente, é importante do ponto de vista da significância clínica para diagnóstico de diferenciação endócrina dos carcinomas de pequenas células extra-pulmonares.

As informações decorrente da presente pesquisa possuem relevância clínica e validade externa, sendo capaz de melhorar a vida dos pacientes, porque respondem de forma afirmativa às seguintes perguntas sugeridas por Slawson e Shaughnessy<sup>17</sup>: a) está a informação voltada para a solução de um problema específico? b) a intervenção proposta pelos resultados da investigação é factível? c) se a investigação é verdadeira, acarretará uma mudança significativa na prática clínica?

Segundo Wannmacher e Fuchs<sup>18</sup>, por relevância clínica, entende-se a avaliação de desfechos importantes para os pacientes derivados dos fatos em vez da "autoridade" ou de impressões da experiência clínica. Desfechos importantes decorrentes do presente trabalho são: complementação diagnóstica, durante o estadiamento, da diferenciação endócrina de um carcinoma de pequenas células extra-pulmonares, com extensão a qualquer carcinoma brônquico; avaliação em pesquisas, com delineamentos próprios e do impacto da diferenciação endócrina na sobrevida dos pacientes.

A utilidade de uma informação pode ser medida pela seguinte relação<sup>18</sup>: utilidade de informação = (relevância x validade)/trabalho.

Um editorial do Dr. Klaus L. Irion<sup>19</sup>, iniciou-se com a seguinte pergunta: "é preciso mudar o destino do paciente com carcinoma brônquico. Existe alguma alternativa além do diagnóstico precoce e de não fumar?". As conclusões do presente estudo respondem que sim.

Podemos concluir que o diagnóstico por imuno-histoquímica da diferenciação endócrina dos carcinomas de pequenas células extra-pulmonares é semelhante para PGP 9.5 e NSE, mas não para o ACTH e a calcitonina. A diferenciação endócrina dos carcinomas de pequenas

células extra-pulmonares é semelhante aos carcinomas pulmonares de pequenas células.

### Comentários

Existem três maneiras gerais para o uso de dados existentes: análise de dados secundários, estudos suplementares e revisões sistemáticas. O uso criativo de dados primários é uma forma eficaz para pesquisadores, com tempo e recursos financeiros limitados, começarem a responder questões de pesquisa importantes de forma rápida e eficiente.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Zamboni M. Câncer do Pulmão. In: Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Estado Rio de Janeiro. Pneumologia: Aspectos práticos e atuais. 1a. ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2001. p. 313-19.
- Ulbrich-Kulczynski JM. Estudo imuno-histoquímico de 473 casos de carcinomas não de pequenas células do pulmão. [Tese]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 1997.
- Gazdar AF, Kadoyama C, Venzon D. The association between histologic type and neuroendocrine differentiation on drug sensitivity of lung cancer cell lines. *J Natl Cancer Inst* 1992;13:191-6.
- Silva Junior CT, Cardoso GP. Endocrine expression in bronchogenic carcinoma. *Rev Port Pneumol* 2003;IX(2):109-15.
- Springall DR, Ibrahim NBN, Rode J. Endocrine differentiation of extra-pulmonary small cell carcinoma demonstrated by immunohistochemistry using antibodies to PGP 9.5, neuron-specific enolase and the c-flanking peptide of human pro-bombesin. *J Pathol* 1986;150:151-62.
- Banner BF, Warren WH, Gould VE. Cytomorphology and marker expression of malignant neuroendocrine cells in pleural effusions. *Acta Cytol* 1986;30(2):99-104.
- Levine DM, Berenson ML, Stephan D. Statistics for Managers Using Microsoft<sup>®</sup> Excel (Updated Version). 1a. ed. New York: Prentice Hall Inc; 1998.
- Doria Filho U. Introdução à bioestatística. 6ª edição. Rio de Janeiro: Elsevier; 2003.
- Reis MM. Técnicas imuno-histoquímicas. In: Reis MM, editor. Testes imunológicos. 1a. ed. Porto Alegre: AGE; 1998. p. 52-4.
- Chuang CK, Liao SK. A retrospective immunohistochemical and clinicopathological study of small cell carcinomas of the urinary tract. *Chang Gung Med J* 2003;26(1):26-33.
- Ermisch B, Schwechheimer K. Protein gene product (PGP) 9.5 in diagnostic (neuro-) oncology. An immunomorphological study. *Clin Neuropathol* 1995;14(3):130-6.
- Coifman R, Weforte RV, Kasamatsu TS, Fukushima L, Santoro I, Jamnik S, Vieira JG, Castro ML. Monomeric plasmatic calcitonin and hypercalcemia in lung cancer patients. *Rev Assoc Med Bras* 1997;43(2):105-8.
- Gross JL. Marcadores tumorais séricos em pacientes com carcinoma de pulmão não pequenas células [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 1999.
- Terzolo M, Reimondo G, Ali A, Bovio S, Daffara F, Paccotti P, Angeli A. Ectopic ACTH syndrome: molecular bases and clinical heterogeneity. *Ann Oncol* 2001;12 Suppl 2:S83-7.
- Mori M, Matsukuma A, Adachi Y, Miyagahara T, Matsuda H, Kuwano H, Sugimachi K, Enjoji M. Small cell carcinoma of the esophagus. *Câncer* 1989;63(3):564-73.
- Baldi A, Groger AM, Esposito V, Di Marino MP, Ferrara N, Baldi F. Neuroendocrine differentiation in non-small cell lung carcinomas. *In Vivo* 2000; 14(1):109-14.
- Slawson DC, Shaughnessy AF. Obtaining useful information from expert based sources. *BMJ* 1997;314 947-49.
- Wannmacher L, Fuchs FD. Conduta terapêutica embasada em evidências. *Rev Assoc Med Bras* 2000;46(3):237-41.
- Irion KL. Diagnóstico precoce do câncer de pulmão. *Radiol Bras* 2002;35(3):III-IV. ■

# Aspergiloses pulmonares

## *Pulmonary aspergillosis*

Agnaldo José Lopes<sup>1</sup>, Ursula Jansen<sup>2</sup>, Domenico Capone<sup>3</sup>, José Manoel Jansen<sup>4</sup>.

**Descritores:** *Aspergillus*, aspergilose broncopulmonar alérgica, aspergiloma, infecção pulmonar.

**Key words:** *Aspergillus*, allergic bronchopulmonary aspergillosis, aspergilloma, pulmonary infection.

### Introdução

As relações do homem com o meio ambiente têm sido objeto de estudos tanto de médicos quanto de ecologistas. A natureza tem sido generosa, fornecendo vários recursos para as necessidades básicas do homem; entretanto, algumas vezes, pode interferir na homeostasia, levando a doenças.

Os fungos, sabe-se muito bem, povoam a Terra nos mais variados microambientes, o solo, as águas, a superfície de vegetais e animais, aí incluído o homem. Há aproximadamente 250.000 espécies de fungos conhecidas, porém não mais que 200 delas estão relacionadas a doenças humanas. Estes agentes patogênicos normalmente têm vida livre no ambiente e não dependem do homem ou de animais hospedeiros intermediários para sobreviver. Praticamente em todos os casos, as micoses humanas dependem de uma fonte exógena e são adquiridas através de inalação ou implante traumático.

Aspergilose é a designação de um grupo de doenças de seres humanos e de animais, causadas por espécies termotolerantes de fungos do gênero *Aspergillus*<sup>1</sup>, considerado o mais comum existente em nosso planeta. Apesar de descrita em 1842 por Hughes Bennett<sup>2</sup>, só no século passado é que a doença ganhou

notoriedade. Agora, cada vez mais, a aspergilose vem ganhando uma posição de destaque dentre as afecções pulmonares de natureza infecciosa, não só no paciente imunocompetente, mas em especial no imunossuprimido.

### O *Aspergillus*

#### Descrição

O gênero *Aspergillus*, validado pelo botânico florentino Micheli, em 1729, engloba atualmente mais de 200 espécies. Destas, não mais que uma dezena são reconhecidamente patogênicas para o homem. Em aproximadamente 95% dos casos, as aspergiloses pulmonares são causadas pelo *A. fumigatus*. Entretanto, outras espécies têm sido relatadas como causas de doença em humanos, incluindo: *A. niger*, *A. flavus*, *A. orizea*, *A. terreus*, *A. clavatus*, *A. niveus* e *A. nidulans*<sup>3</sup>.

O aspergilo possui micélio vegetativo com hifas hialinas septadas, variando de 3 a 12µm (Figura 1). As hifas se ramificam dicotomicamente em ângulos de 45° e formam o aparelho conidiógeno, que termina em uma vesícula coberta por camadas de fiálides. Estas, por sua vez, produzem os chamados confídios (2 a 3µm). É provável que o nome "aspergilo" tenha sido originado

1. Mestre em Pneumologia. Médico do Serviço de Pneumologia.

2. Especialista em Pneumologia.

3. Doutor em Radiologia. Professor Adjunto da Disciplina de Pneumologia.

4. Doutor em Pneumologia. Professor Titular e Coordenador da Disciplina de Pneumologia. Membro Titular da Academia Nacional de Medicina.

**Endereço para correspondência:** Agnaldo José Lopes, Rua José do Patrocínio, 290/405 Grajaú, Rio de Janeiro - RJ CEP: 20560-160. Tels.: (21) 2587-6537/98536162, E-mail: phe1.lop@uol.com.br

Artigo recebido para publicação no dia 15/02/2004 e aceito no dia 29/03/2004, após revisão.

da semelhança entre a sua cabeça e os aparelhos usados para aspergir água em cerimônias religiosas<sup>2</sup>.

Os microrganismos crescem preferencialmente a 37°C. Nos filtrados de cultura são obtidos facilmente os antígenos de *Aspergillus*. Os componentes antigênicos são constituídos por uma mistura complexa de proteínas e carbo-hidratos. Dentre estes antígenos, as galactomananas são os únicos compostos quimicamente definidos.

#### Epidemiologia

Os aspergilos são fungos muito difundidos na natureza, vivendo no solo, na água, em vegetais ou em qualquer matéria orgânica em decomposição, onde formam grandes quantidades de conídios. Estes propágulos são encontrados na atmosfera, em todas as latitudes e altitudes e durante todas as estações do ano, onde permanecem por períodos prolongados. Em ambientes secos, mantêm-se viáveis durante meses<sup>1</sup>.

A ecologia dos aspergilos e a propagação de seus conídios pelas correntes aéreas explicam a facilidade com que o homem se infecta por eles e seu isolamento dos mais variados ambientes, inclusive hospitalar. Espécies termotolerantes, potencialmente patogênicas, foram isoladas de aparelhos de aeração e de nebulização em hospitais e têm sido responsabilizadas por surtos de aspergilose invasiva. Não têm predileção por raça, sexo ou idade<sup>3</sup>.

As aspergiloses são cada vez mais diagnosticadas, em todo o mundo, nas suas diversas formas de apresentação, seja pelo aumento do contingente populacional suscetível, seja pela melhoria das condições de diagnóstico laboratorial. No Brasil, embora não se tenham dados sistematizados, algumas publicações apontam para a importância do problema.

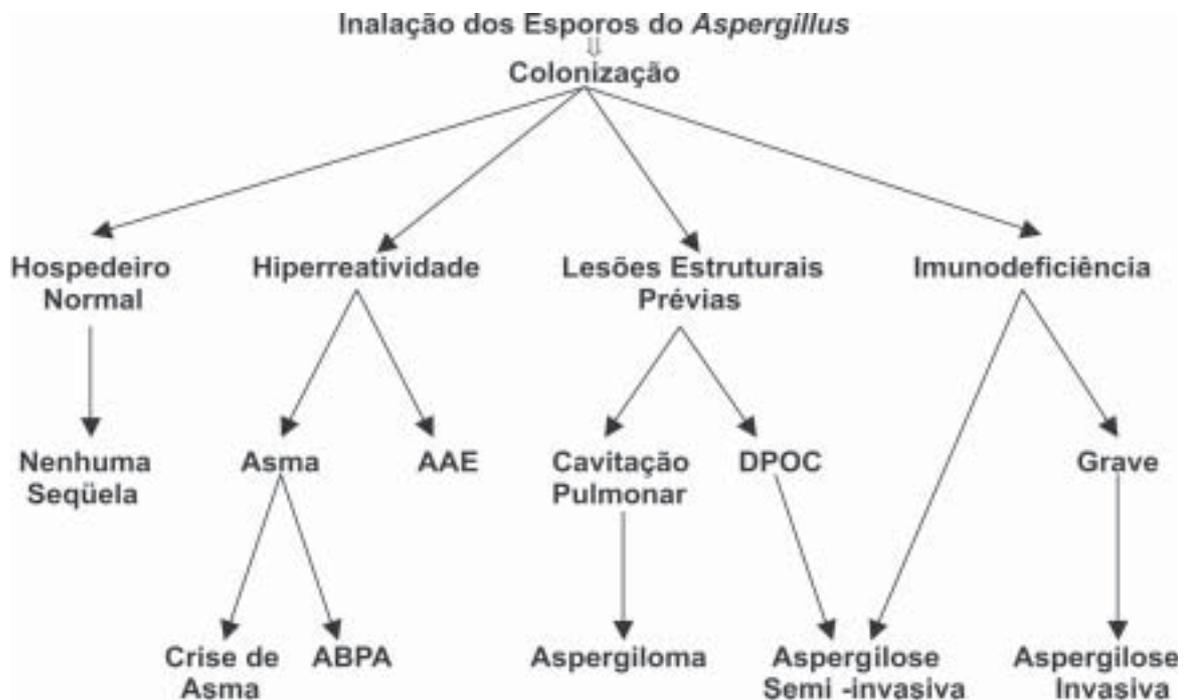
#### O espectro

Os esporos do *Aspergillus* são habitualmente inalados pela maioria das pessoas. Entretanto, dependendo do *status* imunológico ou anatômico do hospedeiro, o fungo pode comportar-se como *agente sensibilizante* (alergênio), *colonizador* ou *invasor*, causando, respectivamente, os quadros clínicos de aspergilose alérgica, colonização intracavitária aspergilar e aspergiloses invasivas.

O acometimento pulmonar é secundário à inalação dos esporos do fungo e sua subsequente germinação no tecido, levando a uma variedade de síndromes clínicas<sup>3</sup> (Esquema 1).

As aspergiloses pulmonares podem resultar de reações de hipersensibilidade causadas pela presença dos conídios ou pelo crescimento transitório do fungo nas vias aéreas, constituindo as aspergiloses alérgicas. A inalação de conídios aspergilaes por indivíduos atópicos pode causar uma *crise de asma brônquica*, similar àquela desencadeada por outros alérgenos. Também, pode desencadear um quadro mais complexo

**Esquema 1** – Espectro clínico das condições resultantes da inalação dos esporos de *Aspergillus*.



**Figura 1** - Imagem típica em conidiógeno do *Aspergillus fumigatus* (cultura).



**Figura 2** - Radiografia de tórax mostrando espessamento peribrônquico (“imagens em linhas de trem”) e infiltração em bases pulmonares (ABPA).



**Figura 3** - TCAR do tórax: bronquiectasias centrais e sinais de impactione mucóide (ABPA).



de aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA), em que os esporos do aspergilo fixam-se em brônquios mais calibrosos, germinam e produzem vários tipos de antígenos que estimulam a resposta imune com formação de anticorpos específicos. A ABPA é doença que se manifesta principalmente em pacientes que apresentam asma brônquica do tipo extrínseco ou alérgico. Um terceiro quadro de aspergilose alérgica, a *alveolite alérgica extrínseca* (AAE), também chamada *pneumonite de hipersensibilidade* (PH), é manifestação alérgica à inalação freqüente e prolongada de conídios aspergiliares em indivíduos não atópicos.

O aspergiloma é a forma local mais comum da doença e se deve à colonização de cavitações pulmonares preexistentes. Em nosso meio é identificado principalmente no interior das cavernas tuberculosas residuais, saneadas após o uso de tuberculostáticos.

A *aspergilose semi-invasiva* ou *aspergilose necrosante crônica*, caracteriza-se por um processo destrutivo e indolente dos pulmões devido à invasão do tecido por hifas de *Aspergillus*. Esta entidade é diferente do aspergiloma, pois há invasão local do tecido pulmonar. Além do mais, não há necessidade de cavidade preexistente para o início da doença, embora uma cavitação com *fungus ball* possa se desenvolver secundariamente à destruição do parênquima pulmonar. É vista com maior freqüência nos portadores de DPOC e em diversas situações clínicas que comprometem a arquitetura pulmonar ou o status imunológico do indivíduo.

A *aspergilose invasiva* é doença aguda e grave que se caracteriza pela invasão da vasculatura pulmonar pelo aspergilo, provocando hemorragias localizadas e áreas de infarto. Atinge, na maioria das vezes, pacientes gravemente imunocomprometidos. Neutropenia é o maior fator de risco.

Embora todas essas doenças sejam entidades pulmonares distintas, em raras ocasiões uma condição pode evoluir para outra. Isto ocorre, por exemplo, com o aspergiloma que, dependendo do status imunológico do hospedeiro, pode evoluir para aspergilose pulmonar invasiva.

Além das três formas de aspergilose humana (alérgica, colonizante e invasiva), a toxina de *Aspergillus flavus*, uma espécie que não parece infectar seres humanos, pode constituir um importante carcinógeno hepático quando ingerida com alimentos.

#### Relação com imunodeficiência

As aspergiloses pulmonares em pacientes imunodeprimidos têm aumentado de incidência nas últimas décadas. As razões são inúmeras e vão desde o

uso de corticóides e imunossupressores em maior escala até um melhor controle de doenças anteriormente fatais, como o tratamento da infecção pelo HIV e os pós-transplantes.

O hospedeiro imunocomprometido pode ter diferentes infecções pelo *Aspergillus*, incluindo: aspergilose cutânea primária, aspergilose pulmonar invasiva e semi-invasiva, traqueobronquite invasiva, aspergilose brônquica obstrutiva e rinosinusite disseminada. Destas afecções, a aspergilose invasiva é aquela que apresenta maior taxa de mortalidade em imunossuprimidos, com cifras que se aproximam de 100%.

Os principais fatores de riscos que predisõem à doença invasiva são: neutropenia, terapia com corticosteróides e imunodepressores, reação rejeição enxerto-hospedeiro após transplante de medula óssea, rejeição aguda após transplante de órgão sólido, doença por citomegalovírus após transplante, AIDS avançada, uso prolongado de antibióticos, história prévia de aspergilose e quimioterapia em pacientes leucêmicos com colonização nasal por *Aspergillus*.

## **As doenças pulmonares**

### *Asma*

A crise de asma brônquica, em um razoável número de pacientes, pode ser atribuída à inalação dos esporos de *Aspergillus*. Alguns asmáticos apresentam testes cutâneos positivos com antígenos de *Aspergillus*, porém sem outros exames que possam confirmar o diagnóstico de ABPA. Em um estudo, 23% dos pacientes com suspeita clínica de alergia respiratória reagiram ao teste cutâneo com *A. fumigatus*<sup>4</sup>.

O quadro costuma ser mais dramático que aquele encontrado nas crises desencadeadas por outros alérgenos, manifestando-se por tosse, dispnéia, sibilos, calafrios, mal-estar e dores generalizadas. Eosinofilia pode ser observada no hemograma e no escarro. Algumas vezes, estes ataques podem vir acompanhados de infiltrados pulmonares fugazes na radiografia de tórax.

Outro exemplo de associação da asma com *Aspergillus* é o quadro conhecido como “asma de padeiro”, gerado pela inalação de amilase produzida pelo *A. oryzae* na farinha do pão.

### *Aspergilose broncopulmonar alérgica*

A aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA) é uma reação de hipersensibilidade a antígenos do *Aspergillus*, especialmente *A. fumigatus*, que ocorre quando os brônquios se tornam colonizados pelo fungo. O microrganismo não invade os tecidos, mas permanece como saprófita na luz das vias aéreas.

Os pacientes atópicos são os candidatos potenciais ao desenvolvimento dessa hipersensibilidade, mediada tanto por IgE (tipo I) quanto por IgG (tipo III). Dessa forma, criam-se condições necessárias à formação de complexos imunes que, através de fixação do complemento e geração de produtos biologicamente ativos, promovem uma reação nos tecidos peribrônquicos. Apesar da existência de complexos imunes, é importante considerar que eles atuam localmente, não sendo a ABPA uma doença de complexos imunes circulantes.

Outros fatores, incluindo a imunidade celular, também podem contribuir para as alterações patológicas observadas na ABPA. As células T específicas para o *Aspergillus* são células CD<sub>4</sub><sup>+</sup> de subtipo TH2 que sintetizam e secretam, entre outras citocinas, a IL-4 e a IL-5. Estas interleucinas aumentam a síntese e secreção de IgE pelos linfócitos B e estimulam a maturação e ativação dos eosinófilos<sup>2,3</sup>.

Os primeiros casos de ABPA foram descritos por Hinson, Moon e Plummer<sup>5</sup>, em 1952, em portadores de asma brônquica. Desde então, um número crescente de casos foram diagnosticados e relatados em vários países. Acredita-se que 7% a 14% dos pacientes asmáticos corticóide-dependentes, bem como 6% dos portadores de fibrose cística sofrem de ABPA. A maior prevalência da doença nos últimos anos talvez possa ser atribuída ao uso de critérios diagnósticos adicionais.

O curso clínico da ABPA é lento, com períodos de agudização. A asma é a principal manifestação clínica da doença. Mal-estar, anorexia, emagrecimento, febre, tosse com expectoração acastanhada e espessa, tampão mucoso, dor torácica e hemoptise podem também estar presentes. Quando não diagnosticada e tratada precocemente, evolui para um quadro terminal de insuficiência respiratória.

A radiografia de tórax pode ser normal nos estágios iniciais da doença. Durante as exacerbações agudas, podem aparecer infiltrados pulmonares transitórios, especialmente nos lobos pulmonares superiores e ao longo dos feixes broncovasculares centrais. Outras vezes, podem-se observar brônquios distais repletos de secreção (“*imagens em dedo de luva*”) e espessamento da parede brônquica (“*imagens em linhas de trem*”) (Figura 2).

A tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) do tórax possui um papel fundamental na avaliação desses pacientes. Nos estágios mais avançados da ABPA podem-se notar a presença de bronquiectasias em aproximadamente 40% dos casos, em geral generalizadas, e ocasionalmente proximais, que são

**Quadro 1 - Critérios para o diagnóstico da ABPA.**

1. Asma
2. Reação cutânea imediata a antígenos do *Aspergillus*
3. Precipitinas séricas contra *Aspergillus*
4. Elevação dos níveis séricos de IgE e IgG específicas para *Aspergillus*
5. Aumento dos níveis séricos de IgE total (> 1000ng/mL)
6. Infiltrados pulmonares transitórios
7. Bronquiectasias centrais
8. Eosinofilia periférica (> 1000células/ $\mu$ L)

**Quadro 2 - Estadiamento da ABPA.**

- I. Agudo
- II. Remissão
- III. Exacerbação
- IV. Córdico-dependente
- V. Fibrose pulmonar

mais características, além de sinais de impactação mucóide (Figura 3). Tais lesões, ao se cronificarem, evoluem para fibrose pulmonar.

Não há teste individual para confirmar a enfermidade. Os critérios para o diagnóstico da ABPA resultam de avaliações clínica, laboratorial e radiológica<sup>6</sup> (Quadro 1). Teste cutâneo negativo, assim como IgE sérica total < 1000ng/mL, excluem o diagnóstico.

As bronquiectasias centrais são quase que patognomônicas da doença, existindo, entretanto, casos soropositivos que ainda não apresentam bronquiectasias. Por isso, os pacientes podem ser classificados em dois grupos: aqueles com bronquiectasias centrais e aqueles sem bronquiectasias centrais<sup>(7)</sup>. Os critérios essenciais para o diagnóstico do grupo com ABPA e bronquiectasias centrais são: a) asma; b) teste cutâneo positivo; c) elevação da IgE sérica; d) bronquiectasias centrais. Para o diagnóstico do grupo com ABPA sem bronquiectasias centrais (também chamados de *soropositivos*), os critérios são: a) asma; b) teste cutâneo positivo; c) elevação da IgE sérica; d) história de infiltrados pulmonares; e) aumento dos níveis séricos de IgE e IgG específicas para *Aspergillus*.

Mais recentemente, Kumar<sup>8</sup> classificou os pacientes com ABPA em três grupos, segundo critérios clínicos e radiológicos: *leve* (ABPA soropositiva), *moderado* (ABPA com bronquiectasias centrais) e *grave* (ABPA com bronquiectasias centrais e outros achados radiológicos).

A história natural da ABPA compreende cinco estágios<sup>9</sup>, que podem ser úteis para o manejo clínico da doença (Quadro 2).

O estágio I (estágio agudo) é caracterizado pela presença de sinais, sintomas e dados laboratoriais clássicos da doença (asma, IgE sérica extremamente elevada, eosinofilia periférica, infiltrados pulmonares e aumento dos níveis séricos de IgE e IgG específicas

para *Aspergillus*). Na prática, os pacientes são raramente identificados neste estágio. O estágio II (estágio de remissão) ocorre quando, após corticoterapia, há desaparecimento das alterações radiográficas pulmonares, diminuição da IgE sérica total (mas ainda elevada) e remissão dos sintomas respiratórios. Os níveis séricos de IgE e IgG específicas para *Aspergillus* podem estar ligeiramente elevados. No estágio III (estágio de exacerbação) todas as características do estágio agudo reaparecem ou há elevação da IgE total em pelo menos 100%, associada a infiltrado pulmonar. O estágio IV (estágio córtico-dependente) inclui aqueles que necessitam de corticoterapia sistêmica e apresentam IgE total normal ou elevada, IgE e IgG específicas elevadas e bronquiectasias centrais. Infelizmente, a maioria dos pacientes são diagnosticados neste estágio. No estágio V (estágio de fibrose pulmonar) existem alterações extensas e irreversíveis, que podem levar à insuficiência respiratória e *cor pulmonale*. A cianose e o baqueteamento digital podem estar presentes. Os níveis séricos de IgE e a contagem de eosinófilos podem estar baixos ou elevados. A minoria dos pacientes tende a progredir para este estágio, se não forem tomadas as medidas terapêuticas indicadas<sup>9</sup>.

O tratamento da ABPA deve ser feito com corticosteróide, objetivando suprimir a resposta imunológica aos antígenos do *Aspergillus* e a reação inflamatória secundária e, conseqüentemente, prevenir a lesão pulmonar irreversível. A prednisona é considerada a droga de escolha, promovendo a diminuição do broncoespasmo, a rápida resolução dos infiltrados e a redução da eosinofilia periférica e dos níveis de IgE sérica. Para os estágios I, II e III é recomendada a dose de 0,5mg/kg/dia por 14 dias, passando a seguir para dias alternados durante três meses. Em alguns casos, apesar do tratamento, ocorre piora do quadro radiológico, sendo indicada a manutenção do tratamento por período maior, até seis meses. No estágio IV mantém-se a prednisona na menor dose necessária para controlar os sintomas, de preferência em dias alternados. Mesmo no estágio V da doença o corticosteróide pode ser útil para controlar a asma<sup>2</sup>.

A monitorização mensal ou bimensal por meio de radiografia de tórax e dosagem sérica de IgE total tem sido recomendada. Esta última é considerada um marcador da doença, refletindo a sua atividade.

Os corticosteróides inalatórios não são úteis na prevenção do dano pulmonar. A associação de itraconazol (200mg/dia) à corticoterapia tem sido avaliada em estudos randomizados, pois parece diminuir a necessidade de corticosteróide para o controle da doença<sup>10</sup>. O itraconazol reduz a colonização do

*Aspergillus* na via aérea e, desse modo, a sua proliferação no muco intraluminal.

#### *Bronquiolite obliterante com pneumonia em Organização*

A bronquiolite obliterante com pneumonia em organização (BOOP) é uma resposta inespecífica de remodelamento pulmonar frente a diferentes agentes agressores.

Dos subtipos de pneumopatias por aspergilo, uma das menos freqüentes é a BOOP, que se apresenta mais comumente na ABPA<sup>11</sup>. O tratamento de escolha é o uso de corticosteróides em altas doses (1mg/kg/dia de prednisona por 2 a 3 meses, seguida de redução progressiva da dose em função da resposta terapêutica.

#### *Granulomatose Broncocêntrica*

Granulomatose broncocêntrica é uma reação inflamatória granulomatosa, necrosante, envolvendo as vias respiratórias periféricas. Nela, hifas aspergílicas são identificadas dentro dos granulomas em 40% a 50% dos pacientes<sup>12</sup>.

A grande maioria dos portadores de granulomatose broncocêntrica é constituída por indivíduos asmáticos. Estima-se que pelo menos um terço dos pacientes com a enfermidade têm ABPA.

Clinicamente, os pacientes queixam-se de tosse persistente e apresentam eosinofilia periférica e aumento dos níveis séricos de IgE. A radiografia de tórax usualmente mostra nódulos pulmonares múltiplos ou solitários, que raramente escavam e podem ser confundidos com doença maligna.

A resposta à terapia com corticosteróides é observada na maioria dos casos e alguns se beneficiam com ressecção de lesões localizadas.

#### *Alveolite Alérgica Extrínseca*

A alveolite alérgica extrínseca (AAE) ou pneumonite de hipersensibilidade (PH) constitui um grupo de doenças nas quais ocorrem alterações pulmonares induzidas por mecanismos imunitários. É resultado da exposição repetida a diversos agentes, incluindo poeiras orgânicas e substâncias químicas. Na AAE, os pacientes não apresentam necessariamente antecedentes de atopia, mas estão geneticamente condicionados a reagir de forma exagerada ao antígeno. Esta condição é descrita em pacientes expostos aos esporos do *Aspergillus*, principalmente nas síndromes conhecidas como "pulmão dos trabalhadores com malte" e "pulmão do fazendeiro".

O curso clínico da AAE tem várias faces e está sob a influência da freqüência, intensidade e duração da

exposição antigênica. Classicamente, as formas clínicas são divididas em aguda, subaguda e crônica. A forma aguda é a mais facilmente diagnosticada, pois a relação causa e efeito é, em geral, perceptível. É caracterizada por um quadro de início abrupto composto de tosse seca, taquidispnéia, febre, calafrios, adinamia e intensa mialgia. A forma subaguda é a mais comum e surge após exposição prolongada a pequenas quantidades do antígeno. O quadro clínico é mais arrastado, mais persistente e freqüentemente confundido com bronquite crônica. Já a forma crônica, a mais grave, resulta da exposição antigênica continuada e de baixa intensidade. O quadro clínico é de insuficiência respiratória crônica com alterações irreversíveis devido à presença de fibrose pulmonar<sup>2</sup>.

Os achados laboratoriais em geral são inespecíficos, e incluem leucocitose, neutrofilia e velocidade de hemossedimentação elevada. A detecção das chamadas precipitinas séricas (anticorpos IgG) desenvolvidas contra o *Aspergillus*, confirma a sensibilização, mas não a doença. Testes intradérmicos utilizando extratos purificados de antígenos do fungo podem induzir à reação semitardia do tipo Arthus, que também apenas indica a sensibilização. Assim, estes achados devem ser valorizados em conjunto com os demais dados clínicos, história de exposição e anormalidades radiológicas.

A *radiografia de tórax*, na fase aguda da doença, pode ser normal ou mostrar infiltração em vidro fosco. Infiltrados micronodulares ou reticulares, com predomínio em lobos superiores, costumam aparecer nas formas subaguda e crônica.

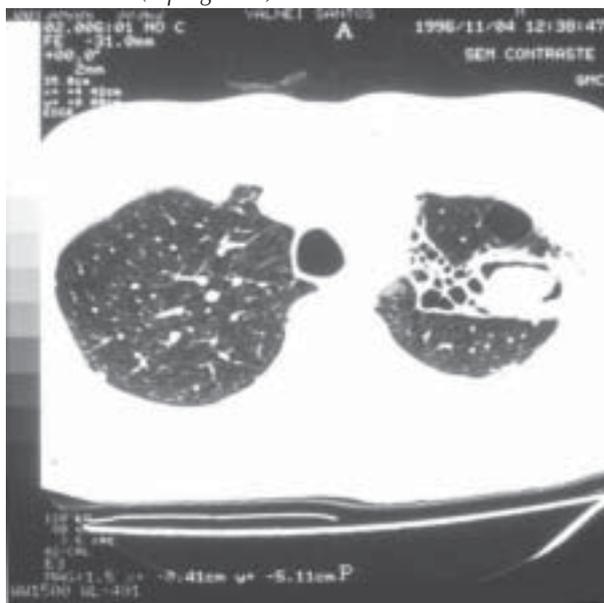
A *tomografia computadorizada do tórax de alta resolução* mostra, na AAE aguda, opacidades alveolares do tipo consolidação ou vidro fosco em meio a áreas de tecido pulmonar normal. Na fase subaguda, além das áreas difusas de opacidade em vidro fosco, são também observados micronódulos centro-lobulares e áreas de aprisionamento aéreo. Na AAE crônica, os achados tomográficos são comuns a outras pneumopatias intersticiais como fibrose pulmonar idiopática, onde pode ocorrer padrão reticular, perda de volume pulmonar, áreas de faveolamento e, às vezes, são evidenciadas zonas de hiperinsuflação pulmonar. A fibrose pode ser difusa<sup>13</sup>.

O tratamento requer controle ambiental rigoroso ou afastamento do contato repetitivo com os esporos do fungo. Os corticosteróides estão indicados em todas as formas clínicas da doença. Imunossupressores podem ser eventualmente empregados.

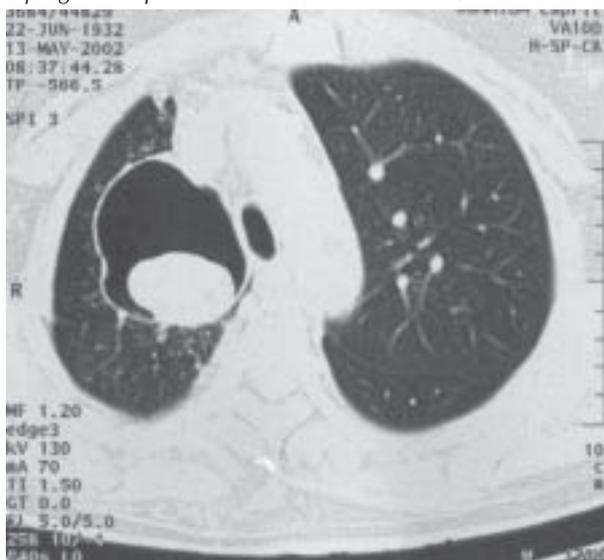
#### *Aspergiloma*

O aspergiloma refere-se à colonização de cavidades pulmonares ou ectasias brônquicas por

**Figura 4** - TCAR do tórax revela nítida cavidade no ápice esquerdo ocupada por massa fúngica, configurando o "sinal da meia-lua" (aspergiloma).



**Figura 5** - TCAR do tórax: imagem clássica de micetoma aspergilar em pulmão direito (decúbito dorsal).



espécies de *Aspergillus*, ocorrendo em 10 a 15% dos pacientes com doença pulmonar cavitária<sup>14</sup>. Embora o aspergiloma possa habitar formações cavitárias ou ectasias de outras naturezas (incluindo sarcoidose, bronquiectasias, cistos brônquicos, bolhas de enfisema, neoplasias e infarto pulmonar), essas lesões preexistentes são principalmente de natureza tuberculosa. Em estudo com 544 pacientes com cavidades pulmonares secundárias à tuberculose, 11% tinham evidência radiológica da doença<sup>3</sup>.

Mais de 90% dos casos de aspergiloma são causados pelo *A. fumigatus*, embora outras espécies possam ser responsabilizadas, incluindo *A. niger*.

**Figura 6** - TCAR do tórax do mesmo paciente da Fig. 5. Notar a mudança de posição do bolo aspergilar após o deslocamento do paciente para o decúbito ventral.



**Figura 7** - Radiografia de tórax evidenciando massa aspergilar calcificada em lobo superior direito.



O aspergiloma é constituído por massa friável, de superfície irregular, formada por hifas aspergiliares, sangue, restos celulares e tecido de granulação. Na maioria das vezes, o crescimento do fungo ocorre, inicialmente, sobre a parede da cavidade; após, em vista do peso da massa criada, há o "desabamento" do bolo micelar que se junta a secreções e sangue. É possível que a drenagem inadequada de secreções seja um mecanismo fundamental para o crescimento do *Aspergillus*.

A lesão aspergilar evolui de forma lenta e, assim, pode ser assintomática durante muitos anos. Entretanto, a maioria dos pacientes irão experimentar hemoptise de pequena monta. Sangramento volumoso é observado em cerca de 25% dos casos de aspergiloma. Nos portadores de sarcoidose pulmonar, mais de 90%

apresentam hemoptise maciça<sup>14</sup>. Esses episódios de sangramento se devem à inflamação das paredes da cavidade (já que houve crescimento do fungo na parede, antes do “desabamento”), à invasão local dos vasos sangüíneos que revestem a cavidade, liberação de endotoxinas pelo fungo ou, ainda, fricção da massa aspergilar com a vasculatura da caverna. A taxa de mortalidade decorrente do sangramento oscila entre 2 e 14%<sup>15</sup>.

O aspecto radiológico da lesão é quase inconfundível (“sinal da meia-lua”) – imagem cavitária (hipertransparente) envolvendo formação densa nodular (hipotransparente), localizada principalmente nos lobos superiores (Figura 4). A movimentação da massa aspergilar com a alteração da posição do paciente é um sinal interessante, embora variável (Figuras 5 e 6). Em alguns casos, a massa aspergilar pode sofrer calcificação (Figura 7). A pleura adjacente costuma apresentar-se espessada.

O exame de escarro pode revelar a presença do aspergilo em cerca de 50% dos casos. A quase totalidade dos pacientes tem reação positiva às precipitinas séricas para o fungo, embora resultados falso-negativos possam ser vistos naqueles em uso de corticosteróides<sup>16</sup>.

O tratamento do aspergiloma é eminentemente cirúrgico, na dependência dos riscos de hemoptise. O emprego da terapêutica antifúngica não tem mostrado bons resultados, pois a concentração inibitória mínima é raramente atingida no interior das cavidades. A instilação intracavitária destes medicamentos é uma forma interessante de tratar o aspergiloma, embora os resultados sejam ainda conflitantes<sup>17</sup>.

Alguns fatores de risco parecem estar associados a pior prognóstico, incluindo o uso concomitante de corticosteróides, a infecção pelo HIV, a recorrência da hemoptise, a elevação progressiva dos títulos de precipitinas séricas e o aumento no tamanho e no número das lesões na radiografia ou tomografia do tórax<sup>3</sup>.

#### *Aspergilose Semi-invasiva*

Aspergilose semi-invasiva ou aspergilose necrosante crônica, é um processo crônico e destrutivo que resulta da invasão local dos pulmões por hifas de *Aspergillus*, usualmente *A. fumigatus*. A doença evolui de forma lenta, durante meses ou anos, sem invasão vascular ou disseminação para outros órgãos.

A maioria dos pacientes apresenta algum tipo de condição que predisponha à alteração da arquitetura pulmonar. A DPOC é a doença mais freqüentemente associada com estes casos, atingindo quase 70% dos pacientes com aspergilose semi-invasiva em estudo de metanálise<sup>18</sup>. É possível que o enfisema bolhoso e a alteração do clearance mucociliar levem à imunossupressão local e à predisposição para a doença aspergilar.

Além da DPOC, a aspergilose necrosante crônica é descrita em outras condições que cursam com distorção estrutural dos pulmões, incluindo tuberculose inativa, pneumoconiose, fibrose pulmonar idiopática, fibrose cística, ressecção pulmonar e colagenose.

A enfermidade também tem sido descrita em pacientes imunossuprimidos, incluindo os portadores de diabetes, desnutrição, alcoolismo e, principalmente, aqueles em uso de corticosteróides. Em mais de 40% dos casos de aspergilose semi-invasiva, a corticoterapia é um fator de risco associado<sup>18</sup>.

Os pacientes podem ser assintomáticos ou apresentar febre, tosse, expectoração e perda de peso. Ao contrário dos indivíduos com aspergiloma, a hemoptise é raramente observada, ocorrendo em menos de 10% dos casos.

A radiografia de tórax usualmente mostra um processo infiltrativo nos lobos superiores, que posteriormente evolui para necrose e cavitação. Este aspecto radiológico é muitas vezes indistingüível daquele observado na tuberculose pulmonar, o que levou alguns autores a propor o termo “*pseudotuberculose*” para a doença<sup>19</sup>. Com a evolução do processo, a bola fúngica pode ser observada em aproximadamente metade dos casos. Espessamento pleural adjacente é achado característico e pode ser um indicador precoce da invasão local.

O retardo no diagnóstico é comum e pode contribuir para o aumento da morbidade e da mortalidade associadas com a enfermidade. Os critérios para o diagnóstico de aspergilose semi-invasiva inclui vários itens, devendo-se procurar estabelecer: a) achados clínicos e radiológicos consistentes com a enfermidade; b) isolamento do *Aspergillus* através da cultura do escarro, lavado brônquico ou material de biópsia pulmonar; c) exclusão de outras condições que possam mimetizar a doença. Embora não sendo um achado diagnóstico, a presença de cristais de oxalato no lavado brônquico sugere fortemente a infecção por *A. niger*, uma vez que este microrganismo possui a capacidade de produzir oxalato a partir do citrato<sup>20</sup>.

A infecção crônica pelo *Aspergillus* pode levar a metaplasia escamosa na parede epitelial da cavidade. Em material de biópsia a doença mimetiza, em muito, o carcinoma de células escamosas, sendo freqüentemente observada a presença de atipias celulares. Daí, o cuidado que se deve ter na interpretação da biópsia pulmonar<sup>21</sup>.

O tratamento exige a prescrição de agente antifúngico. A infusão de anfotericina B por via endovenosa é efetiva em apenas uma minoria dos pacientes. A instilação intracavitária, via percutânea,

tem produzido resultados terapêuticos mais significativos, embora necessite de estudos adicionais. O itraconazol parece ser o medicamento mais efetivo na aspergilose semi-invasiva, atingindo *cura micológica* em 71% dos casos<sup>22</sup>. Novos azólicos, uma 2ª geração de triazólicos, estão sendo desenvolvidos. Eles oferecerão um espectro mais amplo de atividade comparado aos triazólicos atualmente disponíveis. Em particular, os novos azólicos (incluindo voriconazol, posaconazol e ravuconazol) são ativos contra espécies de *Aspergillus* resistentes à anfotericina B<sup>23</sup>.

#### *Aspergilose Invasiva*

A aspergilose invasiva é condição rara, praticamente restrita aos pacientes gravemente imunossuprimidos, caracterizada pela colonização vascular e disseminação hematogênica do *Aspergillus sp.* (o *A. fumigatus* é o mais freqüente). Sua incidência tem aumentado progressivamente desde os primeiros relatos, ocorridos há mais de meio século. Os principais fatores de risco para a doença são: a) neutropenia com duração prolongada; b) disfunção neutrofílica; c) terapêutica prolongada com corticosteróides e/ou agentes citotóxicos, especialmente se utilizados em altas doses; d) transplantes de pulmão e medula óssea; e) malignidades hematológicas; f) AIDS, cuja incidência aumenta à medida que cai a contagem de células CD<sub>4</sub><sup>+</sup><sup>3</sup>. Convém ressaltar, ainda, o reconhecimento progressivo da enfermidade nos portadores de DPOC grave, especialmente aqueles tratados com corticosteróides orais<sup>24</sup>.

As alterações pulmonares devem-se à presença de hifas que obstruem os capilares, causando necrose tecidual. Clinicamente, a doença simula bronco-pneumonia bacteriana grave, com febre, tosse, expectoração e dispnéia progressiva, além de dor pleurítica e hemoptise. Além do trato respiratório inferior, que quase sempre é o foco primário da infecção, a aspergilose invasiva também pode acometer o sistema nervoso central, coração, rins, ossos, seios paranasais, pele e olhos.

Nos pulmões, os achados radiológicos são muito variáveis e incluem cavitação, nódulos, infiltrados alveolares e intersticiais e acometimento pleural. A tomografia computadorizada do tórax, na fase inicial da doença, usualmente mostra áreas esparsas de condensação de pequeno tamanho ou nódulos pulmonares múltiplos. Tais nódulos apresentam o centro denso que patologicamente representa a colonização fúngica perivascular; ao redor desta área, há um halo esfumado ou em vidro fosco que foi denominado de “*signal do halo*”. Este halo é composto

basicamente por hemorragia, que é resultante da trombose e necrose provocada pela ação direta do aspergilo nos vasos. Apesar de bastante sugestivo de aspergilose invasiva, o “*signal do halo*” também tem sido descrito em outras condições incluindo tuberculose, candidíase, citomegalovirose e sarcoma de Kaposi. Numa fase mais avançada da doença, se a resposta imunológica for satisfatória (especialmente se ocorrer restauração da contagem de neutrófilos), estes nódulos cavitam e há então a formação do crescente aéreo (“*signal do crescente*”). Este aspecto é muito semelhante àquele do aspergiloma<sup>25</sup>.

Se há fatores de risco para aspergilose invasiva, um alto índice de suspeição torna-se necessário. O diagnóstico de certeza em geral não é fácil. Em cerca de 70% dos pacientes com diagnóstico confirmado da doença não se observa a presença do fungo no escarro<sup>26</sup>. A hemocultura raramente é positiva, assim como o estudo sorológico. É possível que a dificuldade na detecção de anticorpos contra o *Aspergillus* esteja relacionada à baixa resposta imune destes pacientes e à rápida evolução do processo infeccioso.

O lavado broncoalveolar apresenta alta especificidade, mas baixa sensibilidade no diagnóstico de aspergilose invasiva. Mas é útil, especialmente, nos pacientes com envolvimento difuso dos pulmões. Em último caso, quando não se consegue firmar o diagnóstico da doença, recorre-se à biópsia pulmonar a céu aberto, que também pode dar resultados falso-negativos<sup>2,3</sup>.

A detecção de antígenos do *Aspergillus* em amostras de sangue ou lavado broncoalveolar é promissora. Alguns estudos sugerem que a antigenemia pode ser detectada mesmo antes da presença de achados clínicos da doença<sup>27</sup>.

A terapêutica empírica deve ser iniciada tão logo haja suspeita clínica da doença, uma vez que o prognóstico é melhor naqueles com diagnóstico precoce e ausência de disseminação. O tratamento de escolha é a anfotericina B na dose de 1 a 1,5mg/kg/dia. Como droga alternativa, pode-se utilizar o itraconazol na dose de 200 a 400mg/dia.

A caspofungina é o primeiro de uma nova classe de agentes antifúngicos conhecidos como inibidores da síntese da glucana. Ela inibe a síntese da b(1,3)-D-glucana, um componente essencial da parede celular de inúmeros fungos patogênicos, incluindo espécies de *Aspergillus*. A caspofungina tem sido administrada como “*terapia de salvação*” para pacientes com aspergilose invasiva que se mostram refratários ou intolerantes ao tratamento com anfotericina B ou antifúngicos azólicos. A dose recomendada é de 70mg/

dia, endovenosa, no primeiro dia, seguida de 50mg/dia por pelo menos 30 dias<sup>28</sup>.

Na aspergilose invasiva, a resposta terapêutica é pobre com taxas de mortalidade que se aproximam de 100%. Nos indivíduos com AIDS e baixa contagem de células CD<sub>4</sub><sup>+</sup>, o sulfametoxazol tem sido utilizado para prevenir a doença<sup>29</sup>.

## Associações

### Colonização de Brônquios

A presença de espécies de *Aspergillus* em amostras de escarro pode-se dever apenas à colonização da via aérea. Entretanto, em pacientes gravemente imunocomprometidos, a positividade da cultura para o fungo pode ser o único indício de aspergilose pulmonar invasiva.

### Leucopenias

As leucopenias predispõem à doença invasiva por *Aspergillus*, uma vez que os neutrófilos constituem a principal barreira de defesa contra os conídios aspergilares. A neutropenia (número de neutrófilos < 500 células/ $\mu$ L) é o principal fator de risco, estimando-se a ocorrência da doença em 7,5% de todas as infecções em pacientes neutropênicos após indução terapêutica para leucemia mielógena. O risco de aspergilose invasiva também aumenta com a duração da neutropenia, passando de 1% ao dia nas primeiras três semanas para 4% ao dia após esse período<sup>30</sup>.

Não só a neutropenia, mas também a disfunção neutrofílica aumenta o risco de aspergilose disseminada. Esta condição é freqüentemente observada em indivíduos diabéticos e portadores de doenças granulomatosas crônicas.

### AIDS

A associação entre aspergilose e infecção pelo HIV ainda permanece controversa. Na definição de AIDS publicada pelo *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) em 1983, as infecções por *Aspergillus* foram incluídas como doenças indicadoras da síndrome. Revisões posteriores, entretanto, retiraram as infecções por *Aspergillus* como condições definidoras de AIDS, considerando o pequeno número de casos até então relatados e o mecanismo imunopatogênico da doença. Na verdade, os fatores de risco que predispõem à aspergilose dependem quase que exclusivamente da depleção neutrofílica, incluindo aqueles em uso de corticosteróides, quimioterápicos e antibióticos de amplo espectro capazes de interferir na atividade dos neutrófilos. É interessante notar,

entretanto, um número crescente de relatos de casos onde tais fatores não foram claramente reconhecidos.

Entre os pacientes infectados pelo HIV, a aspergilose é rara, ocorrendo em 3,5 casos por 1000 pessoas-ano<sup>31,32</sup>. Embora se observe a diminuição da incidência de muitas infecções oportunistas com a utilização do “coquetel” ou HAART, esse fato não é notado com a aspergilose. Ademais, uma grande proporção de casos da doença só são diagnosticados em autópsias, o que sugere um subdiagnóstico em vida das infecções por *Aspergillus*. Na AIDS, a aspergilose é um acometimento tardio no curso da síndrome, ocorrendo com níveis de CD<sub>4</sub><sup>+</sup> menores que 100/mm<sup>3</sup> e indicando, na maioria das vezes, redução significativa da sobrevida<sup>14,29</sup>.

Os pulmões são o principal sítio da infecção por *Aspergillus* e, na AIDS, a doença pode apresentar-se como aspergilose brônquica, aspergiloma ou aspergilose invasiva.

Na aspergilose brônquica, o quadro clínico é de tosse, sibilos e dispnéia e a radiografia de tórax pode variar desde a normalidade até a presença de atelectasias secundárias à obstrução da via aérea pelo fungo.

Na AIDS, o aspergiloma é raro e geralmente se desenvolve dentro de lesões cavitárias causadas pelo *Pneumocystis carinii*. Apesar desse grupo de pacientes raramente apresentar hemoptise maciça, a progressão da doença aspergilar é freqüente, incluindo o desenvolvimento de aspergilose semi-invasiva. Uma combinação de antifúngico e terapia antiretroviral pode modificar o curso clínico e o prognóstico da doença<sup>14</sup>.

A aspergilose invasiva, a forma de apresentação mais importante da infecção por *Aspergillus*, apresenta-se na maioria das vezes sob a forma aguda com curso rapidamente progressivo.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Levitz SM. Aspergilose. *Infect Dis Clin North Am* 1989;3:1-18.
2. França AT. Aspergilose broncopulmonar alérgica. Rio de Janeiro: Studio Alfa Letra & Imagem; 1996. 130 p.
3. Soubani AO, Chandrasekar PH. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Chest* 2002;121:1988-99.
4. Severo LC. Aspergilose. *In: Silva LCC. Compêndio de pneumologia*. 2a ed. São Paulo: Byk; 1981. p 619-29.
5. Hinson KFW, Moon AJ, Plummer NS. Bronchopulmonary aspergillosis: a review and a report of eight new cases. *Thorax* 1952;7:317-33.
6. Greenberger PA, Patterson R. Diagnosis and management of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Ann Allergy* 1986;56:444-8.

7. Greenberger PA. Immunologic aspects of lung diseases and cystic fibrosis. JAMA 1997;278:1924-30.
8. Kumar R. Mild, moderate, and severe forms of allergic bronchopulmonary aspergillosis – a clinical and serologic evaluation. Chest 2003;124:890-2.
9. Patterson R, Greenberger PA, Radin RC et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: staging as an aid to management. Ann Intern Med 1982;96:286-91.
10. Stevens DA, Schwartz HJ, Lee JY, Moskovitz BL, Jerome DC, Catanzaro A et al. A randomized trial of itraconazole in allergic bronchopulmonary aspergillosis. N Engl J Med 2000;342:756-62.
11. Jhaya T, Perez DB, Llarges CM, Ferreira RG. Bronquiolite obliterante com pneumonia em organização e aspergiloma em paciente com linfoma-leucemia de células T. J Pneumol 2000;26(1):52-4.
12. Denning DW, Stevens DA. Antifungal and surgical treatment of invasive aspergillosis: review of 2.121 published cases. Rev Infect Dis 1990;12:1147-201.
13. Capone DC, Mogami R, Miyagui T. Tomografia computadorizada de alta resolução nas doenças difusas pulmonares – Correlação anatomopatológica. São Paulo: Atheneu; 2003. 360 p.
14. Greenberg AK, Knapp J, Rom WN, Addrizzo-Harris DJ. Clinical presentation of pulmonary mycetoma in HIV-infected patients. Chest 2002;122:886-92.
15. Jewkes J, Kay PH, Paneth M, Citron KM. Pulmonary aspergilloma: analysis of prognosis in relation to haemoptysis and survey of treatment. Thorax 1983;38:572-78.
16. McCarthy DS, Pepys J. Pulmonary aspergilloma: clinical immunology. Clin Allergy 1973;3:57-70.
17. Munk PL, Vellet AD, Rankin RN, Muller NL, Ahmad D. Intracavitary aspergilloma: transthoracic percutaneous injection of amphotericin gelation solution. Radiology 1993;188:821-3.
18. Saraceno JL, Phelps DT, Ferro TJ, Futerfas R, Schwartz DB. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis. Chest 1997;112:541-8.
19. Gefer WB, Weingrad TR, Epstein DM, Ochs RH, Miller WT. "Semi-invasive" pulmonary aspergillosis – a new look at the spectrum of *Aspergillus* infections of the lung. Radiology 1981;140:313-21.
20. Kauffman CA, Wilson KH, Schwartz DB. Necrotizing pulmonary aspergillosis with oxalosis. Mykosen 1984;27:535-8.
21. Sheehan VA, Schonfeld MD. Mucoid impaction simulating tumor – report of a case. Radiology 1963;80:811-3.
22. DeBuele K, DeDoncker P, Cauwenbergh G. The treatment of aspergillosis and aspergilloma with itraconazole: clinical results of an open international study (1982-1987). Mycoses 1988;31:476-85.
23. Fratti RA, Belanger PH, Sanati H. The effect of the new triazole, voriconazol (UK-109,496), on the interactions of *Candida albicans* e *Candida krusei* with endothelial cells. J Chemother 1998;10:7-16.
24. Bulpa PA, Dive AM, Garrino MG, Delos MA, Gonzalez MR, Evrard PA et al. Chronic obstructive pulmonary disease patients with invasive pulmonary aspergillosis: benefits of intensive care? Intensive Care Med 2001;27:59-67.
25. Jasinowodolinski D, Figueiredo CM, Mizric I, Martinez JAB, Pereira CAC. Consolidações pulmonares periféricas em paciente transplantado. J Pneumol 1997;23(2):113-4.
26. Tang CM, Cohen J. Diagnosing fungal infections in immunocompromised hosts. J Clin Pathol 1992;45:1-5.
27. Rogers TR, Haynes KA, Barnes RA. Value of antigen detection in predicting invasive pulmonary aspergillosis. Lancet 1990;336:1210-3.
28. Groll AH, Walsh TJ. Potential new antifungal agents. Curr Opin Infect Dis 1997;10:449-58.
29. Afeltraa J, Meisab JFGM, Moutonb JW, Verweija PE. Prevention of invasive aspergillosis in AIDS by sulfamethoxazole. AIDS 2001;15:1067-8.
30. Gerson SL, Talbot GH, Hurwitz S, Strom BL, Lusk EJ, Cassileth PA. Prolonged granulocytopenia: the major risk factor for invasive pulmonary aspergillosis in patients with acute leukemia. Ann Intern Med 1984;100:345-51.
31. Jansen JM, Lima DB, Paiva DD, Lopes AJ, Capone D, Noronha A et al. Pneumo-AIDS. 1a ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2004. 235 p.
32. Jansen JM, Maeda TY, Noronha Filho AJ, Lopes AJ, Capone D, Siqueira HR et al. Prática Pneumológica: 101 Casos Selecionados do Dia-a-Dia. São Paulo-Rio de Janeiro-Belo Horizonte: Atheneu; 1998. 608 p. ■

# Testes diagnósticos 4: algumas regras de predição clínica

## *Diagnostic tests 4: some clinical prediction rules*

Denise Duprat Neves<sup>1</sup>, Ricardo Marques Dias<sup>2</sup>,  
Antônio José Ledo Alves da Cunha<sup>3</sup>

**Descritores:** Teste diagnóstico, razões de verossimilhança.

**Key words:** Diagnostic test, likelihood ratio.

### Introdução

Quando concluimos por um determinado diagnóstico, na verdade, estamos classificando um indivíduo em uma categoria, baseado num número de observações de variáveis discriminantes. Regras de predição clínica podem ser definidas como ferramentas que quantificam a contribuição individual de diversas variáveis, como dados da história clínica, do exame físico e de exames complementares, para um determinado diagnóstico<sup>1, 2</sup>. São especialmente úteis quando a tomada de decisão é complexa, quando o risco é grande ou se existe a oportunidade de diminuir o custo, sem prejuízo ao paciente. Exemplos de diversos algoritmos médicos podem ser encontrados em <<http://www.medal.org/>>. Apresentaremos alguns tipos de modelos, citando uns poucos exemplos de sua utilização em pneumologia já descritos na literatura.

### Modelos preditivos por meio de regressão

A derivação de um modelo de predição envolve vários pontos:

1. Identificar as variáveis que podem estar relacionadas ao desfecho, com evidência de importância biológica, já descrita na literatura ou constatada no estudo;
2. Escolher uma dentre aquelas que estiverem fortemente relacionadas entre si, evitando-se o problema da colinearidade;
3. Reduzir o número de variáveis, selecionando as com maior relação com o desfecho, variáveis irrelevantes devem ser excluídas, evitando-se que a variância compartilhada possa ser erroneamente atribuída a estas;
4. Testar diferentes modelos com entradas ou saídas de variáveis, pois algumas destas podem estar relacionadas ao desfecho de forma indireta, ou seja, através de interações com outras variáveis<sup>3, 4, 5, 6</sup>.

A associação de muitas variáveis para o diagnóstico pode ser investigada através da chamada modelagem multivariada, que avalia, por meio de expressão matemática, o efeito simultâneo de diversas variáveis sobre um desfecho. A maneira mais tradicional de análise multivariada é pela regressão múltipla. Outras

<sup>1</sup> Profª. Adjunta da UNIRIO, <sup>2</sup> Prof. Titular da UNI-RIO, <sup>3</sup> Prof. Adjunto da UFRJ.

**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](mailto:dduprat@unirio.br) Tel: 55 021 2569 7610 – ramal 304  
Artigo recebido para publicação no dia 29/12/2003 e aceito no dia 30/01/2004, após revisão.

técnicas têm sido empregadas, como por exemplo a análise discriminatória, já utilizada na investigação do diagnóstico da tuberculose pleural<sup>7</sup>.

A análise de regressão avalia a habilidade de um ou mais fatores, variáveis independentes, em prever um determinado desfecho, variável dependente. A equação da reta,  $y = a + b \cdot x$ , pode expressar matematicamente esta relação, onde "Y" é a variável de desfecho ou dependente ou de resposta; "a" é o intercepto de "Y", uma constante; "b" é o coeficiente de regressão da variável "X", ou inclinação da reta, e "X" é a variável preditora ou independente ou explicativa. Poucas variáveis biológicas podem ser preditas por uma equação simples. Geralmente, nos modelos preditivos, utilizamos as regressões múltiplas, que permitem estudar o efeito simultâneo de vários fatores sobre a variável de desfecho<sup>5, 8, 9</sup>. Habitualmente, as equações são lineares ou construídas via transformação linear e são expressas pela seguinte fórmula:  $Y = b_0 + b_1 \cdot X_1 + \dots + b_n \cdot X_n$ <sup>6</sup>. Como exemplo temos a equação para determinação do valor previsto de Capacidade Vital Forçada em adultos do sexo masculino na população brasileira, publicada por Pereira e colaboradores<sup>10</sup>:  $CVF = (\text{estatura} \cdot 0,059) - (\text{idade} \cdot 0,0229) - 4,569$  (considerando a altura em centímetros e idade em anos).

Nos estudos de testes diagnósticos o desfecho, chamada de variável dependente, é dicotômica (presença ou não de determinada doença) e devemos utilizar a regressão logística múltipla (RLM)<sup>8, 9</sup>. Esta equação irá sempre produzir um resultado entre 0 e 1. Na avaliação do resultado de uma equação de regressão logística múltipla pensamos na variável dependente como uma probabilidade ("p") da presença de doença.

Para ser mais preciso, a equação não prediz diretamente a probabilidade, mas sim o logaritmo da chance da presença da característica de interesse. A chance de um evento pode ser convertida em uma probabilidade, por  $p / (1 - p)$ . Então, sejam  $X_1, X_2, \dots, X_n$  variáveis explicativas, o modelo de RLM assume que o log da chance da presença da doença pode ser expresso por:  $\log p/(1-p) = b_0 + b_1 \cdot x_1 + b_2 \cdot x_2 + \dots + b_n \cdot x_n$ .

A probabilidade da presença de doença pode ser expressa, ainda, por:  $p (D=1 / X_1, X_2, \dots, X_n) = \exp(b_0 + b_1 \cdot x_1 + \dots + b_n \cdot x_n) / \{1 + \exp(b_0 + b_1 \cdot x_1 + \dots + b_n \cdot x_n)\}$ . A equação pode ser simplificada:  $p (D=1 / X_1, X_2, \dots, X_n) = 1 / (1 + e^{-\log(D)})$ , onde  $e^{-\log(D)}$  é o expoente do inverso do logaritmo natural de  $b_0 + b_1 \cdot x_1 + \dots + b_n \cdot x_n$ .

Neste tipo de modelo as variáveis independentes podem ser contínuas ou dicotômicas ou ambas. No caso

de variáveis contínuas o valor desta, em determinado caso, será multiplicado pelo valor do coeficiente e quando a variável é dicotômica o valor do coeficiente deverá ser multiplicado por zero ou um, estando esta característica ausente ou presente respectivamente.

A interpretação do coeficiente logístico não é tão intuitiva, uma vez que não estamos habituados a pensar em termos de chance. O coeficiente da variável numa equação de RLM ("logit") é o logaritmo natural da razão de chance (OR - do inglês odds ratio), calculado para determinado modelo. Então, por exemplo, se  $b_1 = 2,303$ , a OR, função exponencial de  $b_1$ , será 10, e podemos afirmar que quando a variável independente aumenta uma unidade, a chance da variável dependente ser igual a um, que indica a presença de doença, aumenta por um fator de 10, estando todas as demais variáveis controladas. Assim, o aumento de uma unidade na variável "X" produz uma alteração na variável de desfecho igual a " $e^{b_1}$ ". Este fator é a razão de chance ajustada (AOR) para a variável independente e expressa a força e direção de relacionamento entre as duas variáveis. O IC95% para a AOR também pode ser calculado, a partir do erro padrão do coeficiente, e auxilia a avaliação da sua precisão e significância<sup>5, 11</sup>.

São vários os estudos que utilizam esta metodologia em pneumologia, por exemplo: cálculo da probabilidade de malignidade de um nódulo pulmonar solitário entre 4 e 30 mm em homens<sup>12</sup>, estudo citológico do líquido pleural<sup>13</sup> e da adenosina desaminase associada com outras características<sup>14</sup> para diagnóstico da tuberculose desta localização, diagnóstico da tuberculose pulmonar paucibacilar<sup>15</sup>, diagnóstico da embolia pulmonar<sup>16</sup>, entre outros.

Seu cálculo independe da prevalência e dos valores discriminatórios, uma vez que pode utilizar valores contínuos. A utilização deste tipo de modelo na prática pode ser facilitada por meio de cálculos automatizados, no entanto, depende de termos disponíveis os resultados de todas as variáveis incluídas na equação. Este fato pode ser uma limitação para o seu uso na prática médica, pois pode existir dificuldade na obtenção de dados clínicos para alimentação destes modelos.

### **Modelos preditivos utilizando outras estratégias**

O uso da RLM na prática clínica nem sempre é fácil, exequível ou intuitiva, e estes têm sido os principais motivos para o desenvolvimento de sistemas de pontos e de árvores de decisão, que facilitam a utilização de modelos preditivos na prática clínica.

Os sistemas de pontos (scores) são derivados de diversas maneiras, como pela transformação dos

coeficientes obtidos nos modelos de RLM, por exemplo. Permite maior compreensão do poder de cada variável em relação às demais, através de um sistema de pontuação e ordenação (ranking). Um exemplo de sua utilização para o diagnóstico da tuberculose pulmonar com exame direto negativo no escarro a partir de modelos de regressão logística já foi descrito<sup>15, 17</sup>. Outros exemplos: a utilização das características radiológicas em prever a presença de co-infecção pelo HIV em pacientes com tuberculose<sup>18</sup> e no diagnóstico diferencial entre derrame pleural causado por tuberculose ou neoplasia<sup>19</sup>.

As *árvores de regressão e classificação* (CART abreviatura de Classification and Regression Trees) vêm sendo utilizadas desde 1984. A análise discriminatória é útil para detectar a variável que permite o pesquisador diferenciar pacientes entre grupos. A função de classificação é útil em determinar a que grupo, mais provavelmente, cada caso pertence. Uma árvore de decisão é um fluxograma ou um diagrama que representa um sistema de classificação ou modelo preditivo. A estrutura é uma seqüência de questões simples, com respostas sim ou não que levam a próxima questão, ou galho. O ponto final determina a classificação ou predição pelo modelo que pode ser qualitativa, presença ou ausência de determinada doença, ou quantitativa, como por exemplo, um percentual ou probabilidade da presença ou não da doença. Além da vantagem gráfica, o fato de ser um método não paramétrico, ou seja, no qual a distribuição das variáveis preditoras não sofre nenhuma suposição, e da sua possibilidade de construção mesmo quando os dados não são conhecidos para todos os pacientes da amostra, tornaram este método muito atrativo para a prática clínica diagnóstica. Um exemplo de sua utilização para o diagnóstico da tuberculose já foi descrito em alguns estudos<sup>15, 20, 21</sup>.

Outro método que vem despertando um grande interesse em diversas áreas em que a predição e classificação se fazem necessária é a *rede neural*. Esta é uma técnica sofisticada de modelagem não linear, em que se pode incluir um grande número de variáveis e que automaticamente apreende a estrutura dos dados<sup>22</sup>. As suas vantagens são: não requerer treinamento estatístico formal, a habilidade em detectar relações complexas e não lineares entre as variáveis preditivas e o desfecho, e a habilidade em detectar todas as possíveis interações entre as variáveis preditivas. As suas desvantagens seriam: a necessidade de maiores recursos computacionais, uma tendência a um modelo super ajustado, e a natureza "empírica" da sua elaboração<sup>23</sup>. Tem sido útil na definição de

problemas clínicos complexos, com um desempenho superior ao obtido por meio da opinião de especialistas ou outros métodos estatísticos convencionais<sup>24</sup>. Como exemplos de sua utilização temos um estudo realizado no Brasil para o diagnóstico da tuberculose paucibacilar<sup>25</sup> e a aplicação de um outro estudo publicado<sup>24</sup> que pode ser visto em <<http://bgrant.med.buffalo.edu/activetb>>.

Cabe ao pesquisador considerar todas as variáveis e testar suas influências na investigação. Depois de testar diferentes modelos, deve apresentar aqueles de menor complexidade e que melhor representem o desfecho, não apenas por questões filosóficas, mas, também, por razões práticas. Modelos simples são mais rapidamente compreendidos, tornando sua validação e aplicação mais fáceis, além de possuir um menor custo<sup>22</sup>. Assegurar a validade interna, com uma população apropriada é fundamental para as avaliações iniciais, mas não é suficiente para determinar a utilidade clínica. Torna-se necessário uma validação externa para conhecermos sua real capacidade de generalização. Esta raramente pode ser avaliada satisfatoriamente em um único estudo, pois a população tende a ser semelhante<sup>1, 2, 3, 26</sup>.

No momento atual a utilização de testes diagnósticos de forma apropriada pode ser a fonte de uma significativa economia nos serviços de saúde. Testes rápidos e acurados são a chave para tratamentos efetivos e redução de custos<sup>27, 28</sup>. Apesar da conhecida relutância dos médicos em alterar sua rotina, diante de evidências convincentes ou de mecanismos que realmente auxiliem na rotina de investigação, mudanças de conduta têm sido implementadas com sucesso e com conseqüências benéficas<sup>4, 27, 28, 29</sup>.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. McGinn TG, Guyatt GH, Wyer PC, Naylor CD, Stiell IG, Richardson WS. The evidence-based medicine working group. Users' guides to the medical literature XXII: how to use articles about clinical decision rules. JAMA 2000;284:79-84.
2. Laupacis A, Sekar N, Stiell I. Clinical prediction rules: a review and suggested modifications of methodological standards. JAMA 1997;277:488-94.
3. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. Epidemiologia Clínica: elementos essenciais. 3a ed. Porto Alegre: Artes Médicas; 1996.
4. Hayward RSA, Wilson MC, Tunis SR, Bass EB, Guyatt G. The Evidence Based Medicine Working Group Based on the Users Guides to Evidence-based Medicine. JAMA 1995;274:570-4 and 1630-2.

5. Kleinbaun DG, Kupper LL, Muller KE, Nizam A. Applied regression analysis and other multivariable methods. 1998.
6. Stockburger DW. Multivariate statistics: concepts, models and applications. [access 2002 Jan]. Available from: URL: <http://www.psychstat.smsu.edu/multibook/mlt02.htm>
7. Carrion-Valero F, Perpiña-Tordera M. Screening of tuberculous pleural effusion by discriminant analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;5(7):673-9.
8. Guyatt G, Walter S, Shannon H, Cook D, Jaeschke R, Heddle N. Correlation and regression. *Can Med Assoc J* 1995;152:497-504.
9. Greenhalgh T. How to read a paper: Statistics for the non-statistician. II: "Significant" relations and their pitfalls. *Br Med J* 1997;315:422-425.
10. I Consenso Brasileiro sobre Espirometria. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *J Pneumol* 1996;22(3s):1-164.
11. Garson GD. PA 765 statnotes: an online textbook. [access 2002 apr]. Available from: URL: <http://www2.chass.ncsu.edu/garson/pa765/statnote.htm>
12. Swensen SJ, Silverstein MD, Ilstrup DM, Schleck CD, Edell ES. The probability of malignancy in solitary pulmonary nodules. Application to small radiologically indeterminate nodules. *Arch Intern Med* 1997;157(8):849-55.
13. Ellison E, Lapuerta P, Martin SE. Cytologic features of mycobacterial pleuritis: logistic regression and statistical analysis of a blinded, case-controlled study. *Diagn Cytopathol* 1998;19(3):173-6.
14. Neves DD, Dias RM, Cunha AJLA. Predictive model for diagnosis of tuberculous pleural effusion. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167(7):A902.
15. Mello FCQ. Modelos preditivos para o diagnóstico da tuberculose pulmonar paucibacilar. [tese]. Rio de Janeiro (RJ): Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2001.
16. Yoo HHB, de Paiva SAR, Silveira LVDA, Queluz TT. Logistic Regression analysis of potential prognostic factors for pulmonary thromboembolism. *Chest* 2003;123(3):813-821.
17. Kanaya AM, Glidden DV, Chambers HF. Identifying pulmonary tuberculosis in patients with negative sputum smear results. *Chest* 2001;120:349-55.
18. Mlika-Cabanne N, Brauner M, Mugusi F, Grenier P, Daley C, Mbagi I, Larouze B, Murray J. Radiographic abnormalities in tuberculosis and risk of coexisting human immunodeficiency virus infection. Results from Dar-es-Salaam, Tanzania, and scoring system. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152(2):786-793.
19. Porcel JM, Vives M. Differentiating tuberculous from malignant pleural effusions: a scoring model. *Med Sci Monit* 2003;9(5):CR227-32.
20. El-Solh AA, Mylotte J, Sherif S, Serghani J, Grant BJ. Validity of a decision tree for predicting active pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155(5):1711-6.
21. Gerald LB, Tang S, Bruce F, Redden D, Kimerling ME, Brook N, Dunlap N, Bailey WC. A Decision Tree for Tuberculosis Contact Investigation. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(8):1122-1127.
22. StatSoft Inc. Electronic Statistics Textbook [access 2001 jun]. Available from: URL: <http://www.statsoft.com/textbook/stathome.html>
23. Tu JV. Advantages and disadvantages of using artificial neural networks versus logistic regression for predicting medical outcomes. *J Clin Epidemiol* 1996; 49:1225-31.
24. El-Solh AA, Hsiao CB, Goodnough S, Serghani J, Grant BJB. Predicting active pulmonary tuberculosis using an artificial neural network. *Chest* 1999;116:968-973.
25. Santos AM. Redes neurais e árvores de classificação aplicadas ao diagnóstico da tuberculose pulmonar [tese]. Rio de Janeiro (RJ): Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2003.
26. 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.
27. Lundberg GD. Changing physician behaviour in ordering diagnostic tests. *JAMA* 1998;280:2036.
28. Davis DA, Taylor-Vaisey A. Translating guidelines into practice. A systematic review of theoretic concepts, practical experience and research evidence in the adoption of clinical, practice guidelines. *Can Med Assoc J* 1997;157:408-16.
29. Solomon DH, Hashimoto H, Daltroy L, Liang MH. Techniques to improve physicians' use of diagnostic tests. *JAMA* 1998;280(23):2020-7. ■

# Linfangioleiomiomatose em paciente infectada pelo HIV

## *Lymphangioleiomyomatosis in HIV-infected patient*

Agnaldo José Lopes<sup>1</sup>, Rodrigo Panno Basílio de Oliveira<sup>2</sup>,  
Carlos Alberto Basílio de Oliveira<sup>3</sup>, José Manoel Jansen<sup>4</sup>.

### RESUMO

Linfangioleiomiomatose (LAM) é uma doença rara, de etiologia desconhecida e que ocorre quase exclusivamente em mulheres em idade fértil. Os achados patológicos cardinais são a proliferação não-neoplásica de células imaturas de músculo liso e a formação de cistos pulmonares de paredes finas. Os autores descrevem um caso de LAM pulmonar e pneumotórax espontâneo bilateral em paciente com infecção pelo HIV.

**Descritores:** doença pulmonar intersticial, pneumotórax, linfangioleiomiomatose.

### ABSTRACT

Lymphangioleiomyomatosis (LAM) is a rare disease of unknown etiology that occurs almost exclusively in women of reproductive age. The cardinal pathologic findings are nonneoplastic proliferation of immature-appearing smooth muscle cells in the lungs, and formation of thin-walled pulmonary cysts. The authors describe a case of pulmonary LAM and bilateral spontaneous pneumothorax in patient with HIV infection.

**Key words:** interstitial lung disease, pneumothorax, lymphangioleiomyomatosis.

### Introdução

A linfangioleiomiomatose (LAM) é doença rara, idiopática, de caráter progressivo e, na maioria das vezes, com evolução devastadora, que acomete usualmente mulheres em idade fértil. Os locais mais envolvidos pela doença são os pulmões, o mediastino e o retroperitônio.

Coube à Lautenbacher, em 1918, a primeira descrição de LAM. Em diversos países, a prevalência relatada da enfermidade é de cerca de 1/1.000.000 habitante. Contudo, a prevalência real deve ser maior, principalmente pelo grande desconhecimento que há sobre a doença, o que retarda o diagnóstico. Atualmente, a literatura registra cerca de 300 casos<sup>1</sup>.

1. Mestre em Pneumologia pela Universidade Federal Fluminense (UFF). Médico do Serviço de Pneumologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto.
2. Mestrando em Anatomia Patológica da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).
3. Professor Titular e Coordenador da Disciplina de Anatomia Patológica da Universidade do Rio de Janeiro (UNIRIO). Membro Titular da Academia Nacional de Medicina.
4. Professor Titular e Coordenador da Disciplina de Pneumologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ). Membro Titular da Academia Nacional de Medicina.

**Endereço para correspondência:** Agnaldo José Lopes. Rua José do Patrocínio, 290/405, Grajaú 20560-160 Rio de Janeiro - RJ. Tel.: (21) 2587-6537, (21) 98536162, E-mail: phel.lop@uol.com.br

Artigo recebido em 17/03/2004 e aceito para publicação em 29/03/2004, após revisão.

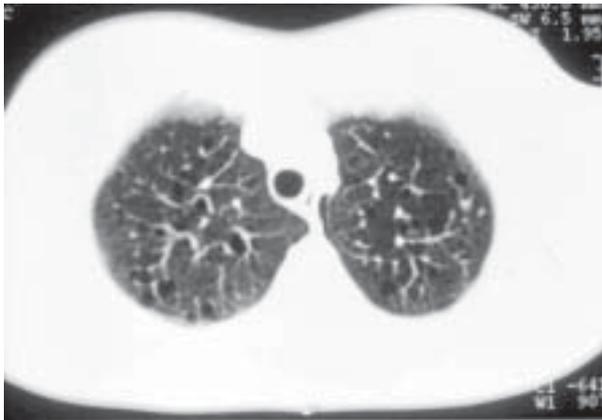
A LAM caracteriza-se pela proliferação difusa, não-neoplásica, de células imaturas de músculo liso. Nos pulmões, a arquitetura do parênquima pulmonar torna-se distorcida pela presença de numerosos cistos, pequenos e difusos, melhor visualizados pelo exame tomográfico do tórax.

### Relato do caso

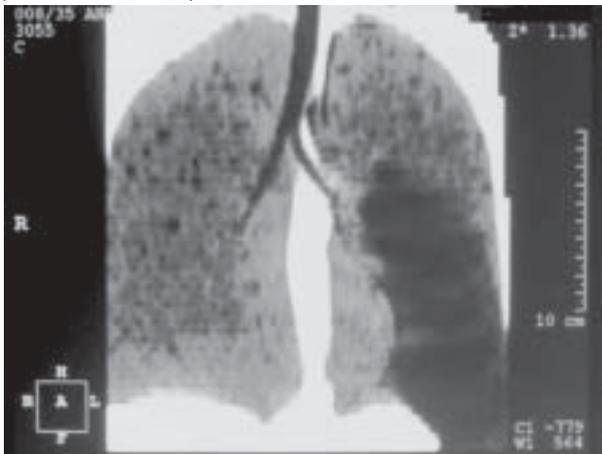
Mulher, 35 anos, branca, casada, HIV-positiva sabidamente há dois anos, foi encaminhada a consulta para investigação de doença cística pulmonar.

Dois anos antes da consulta, a paciente procurou auxílio médico porque o companheiro apresentou AIDS, tendo a mesma realizado sorologia para o HIV que foi positiva. Durante este período, evoluiu com dois episódios de pneumotórax à esquerda, com resolução espontânea. A tomografia computadorizada do tórax realizada um mês antes, evidenciou numerosos cistos, de tamanhos variados, distribuídos difusamente pelo parênquima pulmonar, além de pneumotórax à esquerda (Figuras 1 e 2).

**Figura 1 - TC de tórax: inúmeras imagens císticas distribuídas difusamente pelo parênquima pulmonar.**



**Figura 2 - TC de tórax (reconstrução coronal): imagens císticas, de paredes finas, localizadas em ambos os pulmões, além de pneumotórax à esquerda.**



**Figura 3 - Radiografia de tórax: pneumotórax bilateral, mais acentuado à direita.**



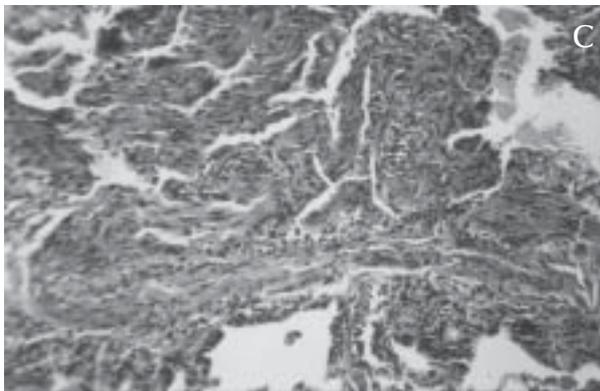
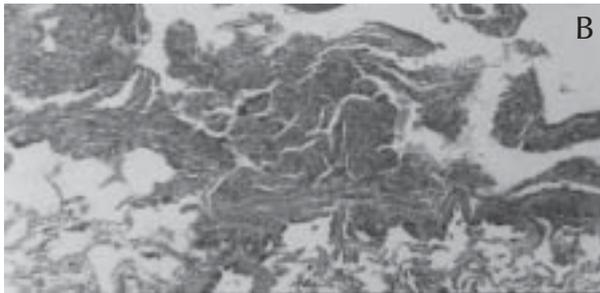
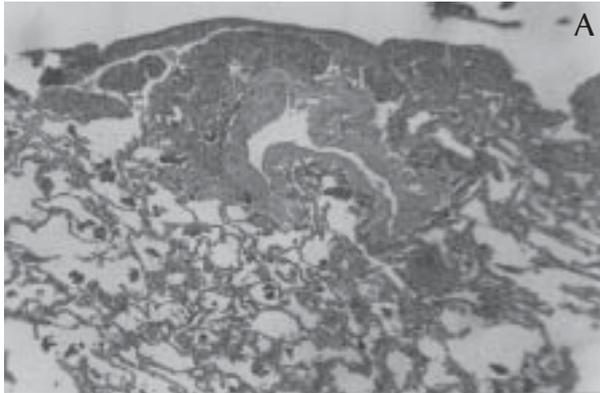
Relatava doenças comuns da infância. Negava enfermidades crônicas pessoais ou familiares. Referia etilismo social e negava tabagismo, uso de drogas injetáveis ou viagens recentes.

Exame físico: hidratada, corada, acianótica, anictérica, eupnéica e afebril. A oroscopia e o exame cutâneo eram normais. Não havia linfonodomegalia periférica palpável. Ausculta respiratória: murmúrio vesicular audível universalmente e sem ruídos adventícios. Restante do exame físico sem alterações.

Exames complementares: O hemograma evidenciou hemoglobina = 13,0g/dL, hematócrito = 39%, leucometria = 4.300/mm<sup>3</sup> com 2% de bastões, contagem de plaquetas = 237.000/mm<sup>3</sup>. Desidrogenase láctica sérica = 389U/L (normal: 313 a 618 U/L). Hemogasometria arterial: normal. Imunofenotipagem linfocitária: contagem de células T CD<sub>4</sub><sup>+</sup> = 360 células/mm<sup>3</sup> (21%), contagem de células T CD<sub>8</sub><sup>+</sup> = 1.047 células/mm<sup>3</sup> (61%), relação CD<sub>4</sub><sup>+</sup>/CD<sub>8</sub><sup>+</sup> = 0,34. Carga viral = 8.512 cópias/mL (3.93log/mL). Escarro induzido: a imunofluorescência direta para *Pneumocystis carinii* mostrou-se persistentemente positiva em cinco amostras examinadas. Espirometria: distúrbio ventilatório obstrutivo leve e ausência de resposta broncodilatadora ao salbutamol spray. TC de abdome e pelve: presença de cistos ovarianos, sem outras anormalidades.

Dois meses após a consulta inicial, a paciente foi internada com novo episódio de pneumotórax, desta vez bilateral (Figura 3). Durante o procedimento de drenagem pleural, realizou-se a biópsia pulmonar. O estudo histopatológico do material biopsiado foi compatível com o diagnóstico de linfangioleiomiomatose (Figura 4). A pesquisa de agente oportunista neste material foi negativa.

**Figura 4 -** Linfangioleiomiomatose. Em A, verifica-se comprometimento tanto do parênquima pulmonar quanto do folheto pleural com a participação vascular e de feixes musculares. Em B e C, encontra-se proliferação de estruturas vasculares linfáticas com revestimento endotelial achatado envolvidas por acentuado espessamento de feixes musculares lisos (H.E. 63x; 160x e 250x).



Após estabelecido o diagnóstico de LAM, foram iniciados medroxiprogesterona (10mg/dia) e tamoxifen (20mg/dia), além de profilaxia primária para pneumocistose. Atualmente, a paciente encontra-se em bom estado geral e sem queixas respiratórias e/ou sistêmicas.

A pesquisa de *P. carinii* no escarro tem sido continuamente positiva, embora não haja qualquer evidência de doença ativa.

## Discussão

Sob a denominação de pneumopatias intersticiais difusas (PID), estuda-se um grupo heterogêneo de

afecções que levam ao acometimento difuso dos pulmões, com inflamação e progressiva cicatrização. Estas enfermidades são assim agrupadas por apresentarem certas características semelhantes, que incluem manifestações clínicas, radiológicas, funcionais e histológicas. Diante de um caso de PID, uma lista de mais de 150 etiologias podem estar em causa.

Nestas circunstâncias, a realização da tomografia computadorizada de alta resolução do tórax (TCAR) é mandatória e extremamente importante para a elucidação diagnóstica. Se cistos são identificados, o extenso diagnóstico diferencial das PID afunila a menos de uma dezena de causas (Tabela 1). E, mais ainda, se o paciente é HIV-positivo, a hipótese de pneumonia por *Pneumocystis carinii* (PCP) torna-se muito provável.

**Tabela 1 -** Principais doenças pulmonares intersticiais que cursam com alterações císticas.

Pneumonia por <i>Pneumocystis carinii</i>
Histiocitose de células de Langerhans
Linfangioleiomiomatose
Esclerose tuberosa

Na PCP, pequenas cavidades císticas, arredondadas ou elípticas, com paredes delgadas, medindo alguns poucos milímetros, podem aparecer no meio das lesões típicas ou de forma isolada. Costumam dispor-se no terço superior de ambos os pulmões, mas eventualmente podem aparecer em qualquer posição ou ser generalizada. Podem coalescer, formando cavidades maiores ou estas podem ser grandes desde o início (com 1, 2 ou até mais centímetros). Quando subpleurais, podem romper-se e provocar pneumotórax, o que ocorre em cerca de um terço dos casos que são visualizados cistos<sup>2</sup>.

Na composição do diagnóstico do caso em questão, faltaram dados clínicos (dispnéia progressiva, tosse, febre, astenia) e laboratoriais (hipoxemia, aumento da desidrogenase láctica, contagem de células T CD<sub>4</sub><sup>+</sup> < 200/mm<sup>3</sup>) para sustentarem a hipótese de PCP, apesar da paciente ser soropositiva para o HIV e apresentar exames de escarro induzido persistentemente positivos para *P. carinii*. Esse foi o motivo pelo qual a paciente foi submetida à biópsia pulmonar.

No pulmão humano, o *P. carinii* habita o interior dos alvéolos, permanecendo aí durante todo o seu ciclo biológico sob a forma de cistos e de trofozoítos. Sabe-se que o homem é infectado precocemente, durante os primeiros anos de vida, sem que, na ausência de imunodepressão, ocorra doença durante toda a vida. Em algumas pessoas normais, e mesmo em indivíduos HIV-positivos sem imunodepressão importante, é possível detectar-se pequeno número desses cistos em

escarro induzido ou lavado broncoalveolar, sem que isto configure doença – trata-se apenas de infecção controlada, latente. Os métodos recentes de diagnóstico, como a imunofluorescência direta, tornam essa possibilidade de detecção mais real.

Saindo do terreno da AIDS, duas possibilidades diagnósticas se impõem na presença de doença cística pulmonar: histiocitose de células de Langerhans (HCL) e linfangioleiomiomatose (LAM).

A histiocitose de células de Langerhans (HCL), previamente conhecida como histiocitose X ou granuloma eosinofílico, é doença rara e de causa desconhecida, que acomete ambos os sexos e todas as idades. Enquanto o envolvimento multissistêmico é a regra em crianças e idosos, a forma pulmonar isolada é observada com maior frequência em adultos, principalmente nas terceira e quarta décadas de vida. O pneumotórax é a manifestação clínica inicial em 15% dos pacientes com HCL<sup>3</sup>. Na tomografia computadorizada do tórax de alta resolução, o padrão característico inclui uma associação entre infiltrado reticulonodular e lesões císticas de menos de 10mm. Os cistos podem ter forma arredondada ou se apresentar de forma bizarra (bilobulados, em fenda, com ramificações), o que se pensa que é secundário à confluência de vários cistos ou que representa brônquios ectasiados. A doença acomete preferencialmente as zonas médias e superiores de ambos os pulmões e, de forma característica, poupa os ângulos costofrênicos.

Quando foi aventada a possibilidade de HCL para o caso, chamou a atenção à ausência de tabagismo, condição associada a esse diagnóstico em mais do que 90% das vezes<sup>3,4</sup>.

A LAM é outra enfermidade que cursa com alterações císticas nos pulmões. É doença rara e idiopática que, antes da era da TCAR, era muito esporadicamente lembrada – apenas nos casos mais evidentes, como na ocorrência de quilotórax sem causa determinada, era lembrada como diagnóstico diferencial. Hoje, faz-se com mais frequência a hipótese de LAM. E a grande indicação é a presença de cistos pulmonares em mulheres em idade fértil, como no caso em questão, ou, mais raramente, em mulheres que estão em uso de terapia de reposição estrogênica para evitar a osteopenia.

A LAM pode ocorrer sem evidência de outras doenças ou em associação à esclerose tuberosa (ET), uma hamartose multissistêmica de caráter hereditário. A ET, em 1% dos casos, provoca um quadro semelhante à LAM<sup>5-8</sup>.

Do ponto de vista anatomopatológico, a LAM caracteriza-se pela proliferação de células imaturas de músculo liso em qualquer estrutura pulmonar,

inclusive pleura, parede de bronquíolos, vasos linfáticos e vasos sangüíneos. Nestas estruturas, podem ser encontrados receptores de estrogênio e progesterona, reforçando a possibilidade de estes hormônios estarem envolvidos na gênese da LAM<sup>7</sup>. As células musculares lisas também exibem um fenômeno peculiar, caracterizado pela imunorreatividade ao anticorpo monoclonal HMB-45<sup>1</sup>.

As duas manifestações clínicas mais comuns da LAM são dispnéia aos esforços e pneumotórax. Este último é observado em 39-53% dos casos na época do diagnóstico e em 60-81% durante o curso da doença<sup>6</sup>. Pneumotórax espontâneo bilateral raramente é descrito durante a apresentação inicial da doença<sup>7</sup>. Outros sinais e sintomas respiratórios incluem tosse seca, hemoptise, dor torácica e quilotórax.

Na LAM, o estudo radiológico do tórax pode mostrar pneumotórax espontâneo ou derrame pleural como primeira manifestação da doença. Com a progressão da enfermidade, podem ser observadas pequenas opacidades irregulares, padrão miliar e sinais de hiperinsuflação pulmonar. A TCAR do tórax revela, em cerca de 80% dos casos, múltiplos cistos de paredes finas, variando entre 2mm e 6cm de diâmetro. A maioria deles é arredondada, mas alguns podem ser poligonais ou ter formas bizarras. Estes cistos são difusamente distribuídos através dos pulmões e, na maioria das vezes, circundados por parênquima pulmonar normal<sup>7</sup>. Eventualmente, o estudo tomográfico do tórax pode mostrar linfonodomegalia retrocrural e dilatação do ducto torácico<sup>8</sup>.

Além dos pulmões, outros órgãos e tecidos podem estar envolvidos pela doença, incluindo rins, linfonodos retroperitoniais, coração, fígado, útero e pâncreas. Angiomiolipomas renais são encontrados em cerca de 15-57% dos pacientes com LAM<sup>8</sup>. Massas retroperitoniais são bem reconhecidas como parte da doença. Outras manifestações extratorácicas incluem ascite quilosa, quilúria, quilo-pericárdio e linfedema de membros inferiores.

O diagnóstico definitivo de LAM requer biópsia pulmonar a céu aberto e patologista experiente, embora alguns estudos sugiram que biópsia transbrônquica ou análise citológica do líquido pleural possam ser suficientes em alguns casos<sup>9,10</sup>. A grande dificuldade do caso foi a presença constante de *P. carinii* no escarro sem evidências de doença ativa. A paciente precisava da comprovação anatomopatológica para o diagnóstico de LAM, para afastar definitivamente o diagnóstico de pneumocistose.

Diante das evidências de receptores hormonais na LAM, várias opções terapêuticas têm sido testadas, incluindo a ooforectomia e o uso de tamoxifen e progeste-

rona. Na doença avançada, o único tratamento consistentemente efetivo parece ser o transplante pulmonar, apesar de alguns relatos de recorrência da doença em tecido transplantado<sup>7</sup>. No caso em questão, além do tratamento hormonal, foi também iniciado profilaxia primária para pneumocistose, uma vez que a paciente apresentava *P. carinii* persistentemente no escarro.

Não há incidência aumentada de LAM na AIDS. Entretanto, algumas considerações devem ser feitas sobre essa associação num mesmo indivíduo:

1. Tendo em vista as dramáticas conseqüências da infecção pelo HIV no sistema imunológico, é possível que a AIDS possa alterar bruscamente o caráter evolutivo da LAM.

2. Apesar do tratamento hormonal, a progressiva deterioração da função pulmonar ocorre na maioria das pacientes. No estado atual da arte, a opção terapêutica mais definitiva para os indivíduos com LAM é o transplante de pulmão. Entretanto, a infecção pelo HIV muda dramaticamente esta rota, pois constitui-se em contra-indicação absoluta ao trans-plante de pulmão.

#### **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Medeiros Jr. P, Carvalho CRR. Linfangioleiomiomatose pulmonar. J Bras Pneumol 2004;30(1):66-77.
2. Jansen JM, Lima DB, Paiva DD, Lopes AJ, Capone D, Noronha A et al. Pneumo-AIDS. 1a ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2004. 235 p.
3. Sundar KM, Gosselin MV, Chung HL, Cahill BC. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: emerging concepts in pathobiology, radiology, and clinical evolution of disease. Chest 2003;123:1673-83.
4. Vassalo R, Jensen EA, Colby TV, Ryu JH, Douglas WW, Hartman TE et al. The overlap between respiratory bronchiolitis and desquamative interstitial pneumonia in pulmonary Langerhans cell histiocytosis. Chest 2003;124:1199-205.
5. Andrade IM, Augusto-Silva C, Gomes-Machado O, Almeida RAS, Tavares JL, Jansen JM. Esclerose tuberosa. JBM 1990;59(4):257-61.
6. Ryu JH, Doerr CH, Fisher SD, Olson EJ, Sahn SA. Chylothorax in lymphangioleiomyomatosis. Chest 2003;123:623-7.
7. Sullivan E. Lymphangioleiomyomatosis: a review. Chest 1998;114:1689-703.
8. Chu S, Horiba K, Usuki J, Avila NA, Chen CC, Travis WD et al. Comprehensive evaluation of 35 patients with lymphangioleiomyomatosis. Chest 1999;115:1041-52.
9. Guinee DGJ, Feuerstein I, Koss MN, Travis WD. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis: diagnosis based on results of transbronchial biopsy and immunohistochemical studies and correlation with high-resolution computed tomography findings. Arch Pathol Lab Med 1994;118:846-9.
10. Itami M, Teshima S, Asakuma Y et al. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis diagnosed by effusion cytology: a case report. Acta Cytol 1997;41:522-8. ■

# Histoplasmose cavitária

## *Cavitary histoplasmosis*

Mauro Zamboni<sup>1</sup>, Sergio Romano<sup>2</sup>, Edson Toscano<sup>3</sup>

### RESUMO

A infecção pelo *Histoplasma capsulatum* resulta ocasionalmente em síndromes clínicas variadas e não usuais. Na histoplasmose, a presença de lesões cavitárias nos pulmões, usualmente, está associada à forma crônica da doença e à presença de doença estrutural do parênquima pulmonar. Os autores relatam o caso de um paciente adulto, do sexo masculino, com quadro clínico, sorológico e histopatológico de infecção pelo *Histoplasma capsulatum*, com múltiplas lesões escavadas em ambos os pulmões, e fazem revisão da literatura.

**Descritores:** histoplasmose, doença fúngica pulmonar; *histoplasma capsulatum*.

### ABSTRACT

Infection with *Histoplasma capsulatum* results in varied and occasionally unusual clinical syndromes. Cavitation with *Histoplasma* infection usually occurs in patients with preexisting chronic obstructive pulmonary disease. This report describes a fifty-seven-year-old male with clinical, serologic and histopathologic pattern of *Histoplasma capsulatum* infection who had multiple cavitary lesions.

**Key words:** histoplasmosis, fungal lung diseases, *histoplasma capsulatum*.

## Introdução

A histoplasmose é uma micose profunda, causada por um fungo de parasitismo intracelular, o *Histoplasma capsulatum*, que acomete em especial o pulmão, também podendo causar lesões em outros órgãos do sistema reticuloendotelial; adquire caráter agudo ou crônico, tendo evolução geralmente benigna, exceto nos raros casos de disseminação hematogênica.

Na maioria dos casos, a histoplasmose é subclínica, ou então branda, a ponto de passar até sem diagnóstico na rotina clínica; às vezes, adquire forma aguda, mas em geral desaparece espontaneamente; já as formas

disseminadas e cavitárias crônicas tendem a progredir e até causar óbitos<sup>1,2</sup>.

As formas mais comumente observadas na histoplasmose são: a) histoplasmose primária benigna; b) histoplasmose pulmonar aguda (epidêmica) é um quadro agudo em pessoas que receberam, por inalação, grande carga de esporos (entrada em cavernas ou grutas, limpeza de galinheiros, etc.); c) histoplasmose disseminada é rara, mas se apresenta como infecção oportunista em hospedeiros imunocomprometidos; d) Histoplasmose de reinfeção; e e) Histoplasmose pulmonar crônica que simula freqüentemente a tuberculose pulmonar. Quando a histoplasmose agride

1. Pneumologista do S. de Tórax do Hospital do Câncer – INCA/MS – Rio de Janeiro, Presidente Eleito da SBPT (2004-2006), Presidente do Departamento de Endoscopia Respiratória da SBPT.

2. Patologista do S. de Tórax do Hospital do Câncer – INCA/MS – Rio de Janeiro, Patologista do Laboratório Micro Imagem - Rio de Janeiro.

3. Cirurgião de Tórax do S. de Tórax do Hospital do Câncer – INCA/MS – Rio de Janeiro.

**Endereço para correspondência:** Dr. Mauro Zamboni. Rua Sorocaba, 464/302 - Cep 22271-110 Rio de Janeiro – RJ. Telfax: (21) 2537-5562 E-mail: zamboni@iis.com.br

Artigo recebido em 23/03/2004 e aceito para publicação em 31/03/2004, após revisão.

as estruturas mediastinais, poderá ocorrer: pericardite, distúrbios esofageanos, obstrução da veia cava superior, obstrução dos vasos pulmonares, obstrução traqueobrônquica e mediastinite fibrosante.

A cavitação, na histoplasmose, usualmente ocorre nos pacientes com a forma crônica da infecção e nos portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica<sup>3</sup>. Entretanto, existem na literatura relatos de lesões escavadas pulmonares em pacientes com histoplasmose aguda<sup>4</sup>.

Embora exista um modelo animal para a cavitação pulmonar produzida pelo *Histoplasma capsulatum*, permanece controverso se isto pode ocorrer em seres humanos com infecção aguda<sup>5</sup>. A esse respeito, encontramos poucos trabalhos na literatura.

Wheat e col.<sup>6</sup> relataram uma incidência de 8% de histoplasmose cavitada entre seus pacientes.

Neste trabalho, os autores relatam o caso de um homem de 57 anos com histoplasmose e múltiplas lesões escavadas em ambos os pulmões, tratado com sucesso, com itraconazol e também fazem revisão da literatura.

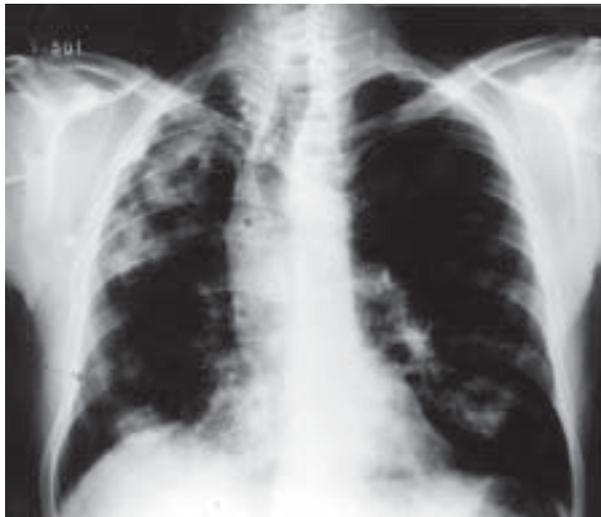
### Relato do caso

Homem de 57 anos de idade, fumante de 120 maços-ano, desembargador, residente na cidade do Rio de Janeiro e com casa na zona rural, perto da cidade, onde passava os finais de semana.

Após episódio de gripe, persistiu durante um mês com tosse seca, às vezes com expectoração esbranquiçada. Referia também vários episódios de escarros com sangue, de pequena monta. Observou também, febre vespertina diária 38/39°C, sem calafrios ou sudorese.

Sua radiografia do tórax mostrava discreto

**Fig. 1** – Radiografia do tórax em PA: redução volumétrica do LSD e várias lesões escavadas com paredes espessas disseminadas bilateralmente.

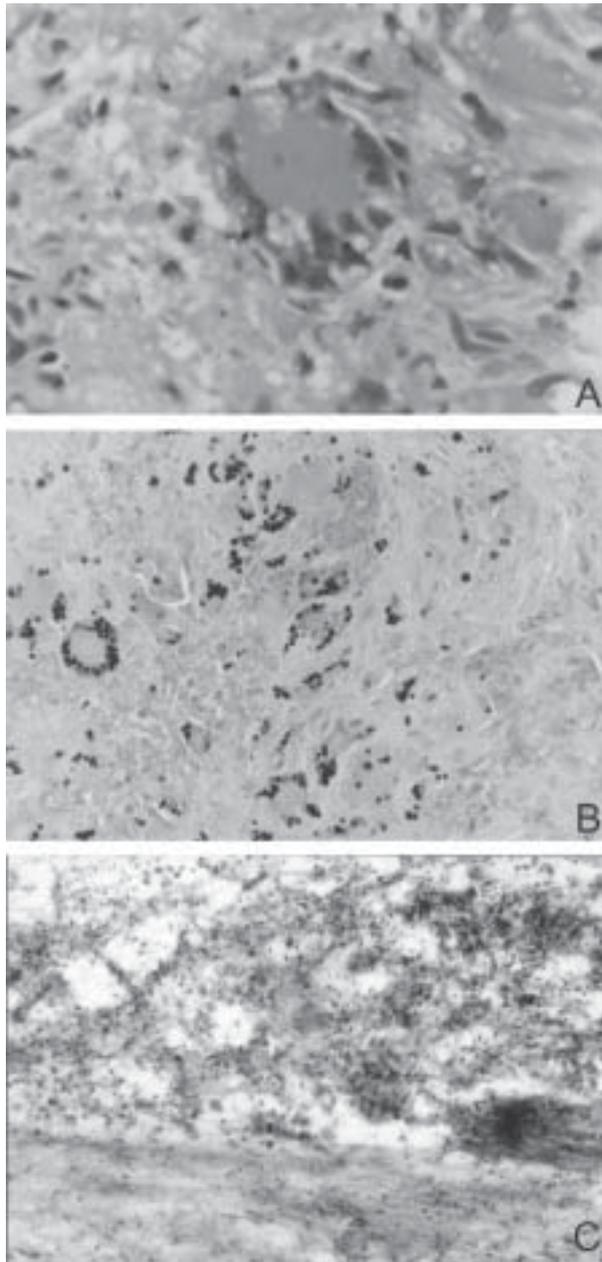


**Fig. 2** – TC tórax: Extensas áreas de consolidação, com imagens cavitadas disseminadas em ambos os pulmões. Aumento dos linfonodos hilares, subcarinal e paratraqueal D e E.



espessamento da pleura apical à direita; sinais de redução volumétrica do lobo superior do pulmão direito e várias lesões escavadas com paredes espessas neste lobo. Havia também infiltrado alveolar perilesional, localizadas nos lobos superior e inferior do pulmão direito e no lobo inferior do pulmão esquerdo (Fig. 1). Uma radiografia do tórax de 6 meses atrás mostrava somente discreta hiperinsuflação pulmonar. Seu exame físico estava normal. Uma tomografia computadorizada (TC) do tórax inicial mostrou extensas áreas de consolidação heterogênea, com imagens cavitadas periféricas e broncogramas aéreos de permeio, no lobo superior do pulmão direito, que estava diminuído de volume. No lobo inferior do pulmão direito observava-se imagem escavada de paredes espessas e conteúdo heterogêneo. Havia condensações no lobo superior do pulmão esquerdo e vários outros nódulos escavados disseminados em ambos os pulmões. Via-se também, linfonodomegalia hilar, paratraqueal direita e esquerda e subcarinal (Fig. 2). Nos seus exames complementares havia discreta anemia e a velocidade de hemossedimentação (VHS) era de 61 mm, na 1ª hora. A prova tuberculínica tinha induração de 10mm. Sua espirometria revelou distúrbio ventilatório obstrutivo puro, de leve intensidade (VEF1 66%; VEF1/CVF 63% dos teóricos). A hemogasometria arterial estava normal. A broncofibroscopia mostrou intensa bronquite difusa aguda. A pesquisa de bacilos álcool-ácido resistentes, células neoplásicas, fungos e vírus no lavado broncoalveolar foram negativas. Com a impressão diagnóstica de tuberculose pulmonar foi tratado durante um mês com esquema clássico (isoniazida, rifampicina e pirazinamida) com pequena melhora clínica e nenhuma melhora radiológica. Emagreceu 4 kg neste mês. Diante disso, optou-se por realizar biópsia pulmonar com vistas à definição diagnóstica. A biópsia pulmonar

**Fig. 3** – Processo inflamatório crônico granulomatoso com células gigantes multinucleadas (A); com estruturas arredondadas que reveladas pelas colorações PAS (B) e prata (C) são características do *H. capsulatum*.



foi realizada através de toracotomia direita, com a retirada de um fragmento do lobo inferior do pulmão direito. O laudo histopatológico mostrou: parênquima pulmonar exibindo processo inflamatório crônico granulomatoso representado por numerosos histiócitos e células gigantes multinucleadas contendo estruturas circulares, por vezes exibindo núcleo, presentes também no tecido de sustentação, que reveladas pelas colorações PAS e prata são características de *Histoplasma capsulatum* (Fig. 3). Os testes sorológicos de precipitação e fixação do complemento foram positivos. Foi tratado com

**Fig. 4** – Regressão significativa das lesões escavadas e persistência de traves fibrosas grosseiras nos locais das lesões anteriores.



itraconazol, 200 mg/dia, com excelente melhora clínica: desaparecimento da febre, e da tosse com escarros com sangue, ganho de 5 kg no primeiro mês e regressão das lesões pulmonares à TC do tórax. Em virtude da gravidade das lesões pulmonares usou-se o itraconazol durante 12 meses, com ótima tolerância. Sua TC do tórax ao final do tratamento, mostrou regressão significativa das lesões escavadas, mas persistência de traves fibrosas grosseiras nos locais das lesões anteriormente descritas (Fig. 4).

## Discussão

A histoplasmose é considerada uma infecção que acomete os indivíduos que vivem nas áreas rurais<sup>(3)</sup>. Geralmente aqueles residentes em áreas urbanas e com doença cavitária do pulmão, aguda ou crônica, são diagnosticados como portadores de tuberculose ou de pneumonia causados por agentes anaeróbicos. Trabalhos de Wheat e col.<sup>2,6</sup> demonstraram o risco potencial da histoplasmose acometer pessoas que vivem nas áreas metropolitanas. Enquanto uma história de exposição a poeiras contaminadas por dejetos de aves seja comum nos indivíduos acometidos e que vivem nas zonas rurais, tal fato não é observado entre aqueles que vivem nas cidades. Nas regiões urbanas, as atividades de construção e demolição de edifícios são as grandes responsáveis pela disseminação dos microconídeos do *H. capsulatum* sendo, por isso, as maiores responsáveis pela infecção nestas regiões<sup>2,6,7</sup>. Apesar disso, a histoplasmose é frequentemente negligenciada no diagnóstico diferencial das doenças pulmonares cavitadas nos moradores das cidades.

A ocorrência de doença cavitária dos pulmões durante uma epidemia de histoplasmose sugere que

esta forma de apresentação seja uma manifestação precoce da doença, acometendo principalmente os pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica<sup>6</sup>. O trabalho de Wheat e col.<sup>6</sup> sugere que as cavidades pulmonares, nestes pacientes, sejam causadas pela pneumonite existente ao redor da bolha de enfisema e que, posteriormente, pode se infectar. As cavidades raramente ocorrem em tecido pulmonar normal. Os indivíduos da raça branca e com mais de 60 anos, portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica, são os mais comumente afetados. Nos pacientes não portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica, a forma cavitada da doença, ocorre mais nos homens, maiores de 40 anos e imunossuprimidos.

A infecção prévia pelo *H. capsulatum* pode ser importante na patogênese da histoplasmose cavitada. Embora difícil de comprovar, algumas evidências indiretas sugerem que a reinfecção pela histoplasmose existe<sup>3,7,9</sup>. Ao contrário da tuberculose, na qual a reinfecção se faz por reativação de focos pré-existentes, na histoplasmose parece que a reinfecção seja de origem exógena<sup>3</sup>. No trabalho de Wheat e col.<sup>2</sup> os pacientes com histoplasmose cavitada não tinham linfonodomegalia mediastinal, que é a marca registrada da infecção pulmonar granulomatosa primária pelo *H. capsulatum*, sugerindo que estes pacientes foram reinfetados, após exposição prévia ao fungo. Granulomas pulmonares e linfonodos hilares calcificados foram observados em 83% destes pacientes, a maioria deles com PPD não reator, sugerindo o contato prévio com o *H. capsulatum*.

Os achados clínicos da tuberculose e da histoplasmose são semelhantes<sup>7,9</sup>. E por isso, muitas vezes os pacientes com histoplasmose cavitada são tratados de forma equivocada como portadores de tuberculose pulmonar. Ambas são doenças subagudas ou crônicas caracterizadas por tosse, dispnéia, sudorese noturna e moderada perda de peso<sup>8</sup>. A febre baixa está presente em metade dos pacientes. O exame físico, em geral, é inexpressivo. A anemia discreta é comum. A linfopenia e a elevação da fosfatase alcalina estão presentes em 1/3 dos pacientes<sup>8</sup>.

Os testes sorológicos são úteis no diagnóstico da histoplasmose nos pacientes com doença pulmonar cavitada. Embora a cultura do escarro positiva sugira fortemente o diagnóstico de histoplasmose, elas são negativas em mais de 40% dos casos<sup>4,8</sup>. Além do mais, alguns pacientes podem ter várias culturas negativas antes do isolamento do *H. capsulatum* no escarro<sup>8</sup>. O escovado brônquico pode ser útil naqueles pacientes nos quais as culturas do escarro foram negativas.

A evolução clínica dos pacientes com histoplasmose cavitária é extremamente variável. Cerca de 30% dos

pacientes melhoram espontaneamente<sup>6</sup>. Goodwin<sup>3</sup> escreveu resolução espontânea em 63% dos pacientes com cavidades com paredes finas e somente em 21% naqueles com cavidades com paredes espessas.

A decisão de tratar os pacientes com histoplasmose cavitária é sempre uma decisão difícil<sup>7,9</sup>. Melhora clínica e radiológica ocorrem em alguns pacientes, independente de tratamento. Devem ser tratados os pacientes sintomáticos. De acordo com a gravidade dos sintomas podem ser utilizadas a anfotericina B, o cetoconazol ou o itraconazol, dando-se preferência à primeira nos casos de histoplasmose cavitada, com manifestações clínicas exuberantes.

A ressecção cirúrgica não está indicada para o tratamento da histoplasmose cavitada. Na maioria das vezes o paciente é portador de múltiplas cavidades, e de doença pulmonar obstrutiva crônica com espirometria que impossibilita grandes ressecções. Por outro lado, o tratamento com as drogas anti-fúngicas são altamente eficazes.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Weinberg GA, Kleiman MB, Grosfeld JL, Weber TR, Wheat LJ. Unusual manifestation of histoplasmosis in childhood. *Pediatrics* 1983;72:99-103.
- Wheat LJ, Slama TG, Eitzen HE, Kohler RB, French ML, Biesecker JL. A large urban outbreak of histoplasmosis: Clinical features. *Ann Intern Med* 1981;94:331-9.
- Goodwin RA, Des Prez RM. Histoplasmosis. *Am Rev Respir Dis* 1978; 117:929-56.
- Bennish M, Radkowski MA, Ripon JW. Cavitation in acute Histoplasmosis. *Chest* 1983;84:496-7.
- Chick EW, Bauman DS. Acute cavitary histoplasmosis. *Chest* 1977;71:674-6.
- Wheat JL, Wass J, Norton J, et al. Cavitary histoplasmosis occurring during two large urban outbreaks. Analysis of clinical, epidemiologic, roentgenographic and laboratory features. *Baltimore: Medicine* 1984;63: 201-9.
- Arab HC, Yilmaz H, Ucar AI, Yildirim E, Ozkul M. A chronic cavitary pulmonary histoplasmosis case from Turkey. *J Trop Med Hyg* 1995;98:190-1.
- Davies SF. Histoplasmosis: update 1989. *Sem respir Infect* 1990;5:93-104.
- Quinones CA, Reuben AG, Hamill RJ, Musher DM, Gorin AB, Sarosi GA. Chronic cavitary histoplasmosis. Failure of oral treatment with ketoconazole. *Chest* 1989;95:914-6.
- Quinones CA, Reuben AG, Hamill RJ, Musher DM, Gorin AB, Sarosi GA. Chronic cavitary histoplasmosis. Failure of oral treatment with ketoconazole. *Chest* 1989;95:914-6. ■

Inserir Bula da Astra Zeneca

Symbicort

## Memórias de um morto

Luiz Vivas

*Promotor de justiça do estado do Rio de Janeiro; autor do livro de direito “Da Prescrição Intercorrente”; agraciado, em 2002 com a medalha “Campos Salles”, conferida pelo Ministério Público em reconhecimento pelos relevantes serviços prestados à sociedade e à instituição; colabora, no âmbito literário, com a revista nacional do Ministério Público.*

Sempre pensei no dia de minha morte. Desde menino sonhava ser um velho saudável, cheio de disposição e energia, daqueles que não dão trabalho durante a velhice, nem mesmo no momento do último suspiro. Acalentava a esperança de partir de repente, de maneira fulminante. Mas o sonho não estaria completo caso certos detalhes não fossem observados: gostaria de ser encontrado pelo avesso da vida em uma cama macia, lençol, travesseiro, tudo muito limpo, depois de ter saboreado um delicioso banho de chuveiro e perfumado meu corpo com alfazema – meu aroma predileto. Pronto. Partiria feliz. Ser um defunto cheiroso podia não ser o sonho único de minha vida, mas era o único sonho para minha morte.

Contava eu sessenta anos de idade, quando, depois de um exame de rotina, o médico sentenciou sem piedade:

– Ou caminha ou morre!

Não tive escolha... Acanhado e gordo, coloquei um par de tênis, camiseta, calção largo – para ficar à vontade –, boné, protetor solar, óculos escuros e fui... Pela pose, alguém poderia dizer até que eu conseguiria caminhar por duas horas sem parar. Mas quem estivesse atento ao sambar de minha barriga, não acreditaria nisso.

Estava de casa nova – havia me mudado na semana anterior –, não conhecia o melhor lugar para caminhadas nos arredores. Então resolvi tentar a calçada em torno de um enorme “condomínio de edifícios” bem próximo da minha recente residência

– local repleto de mangueiras. Podia-se ver pelo chão três tipos de manga: espada, rosa e a pequena ubá. Esta mais conhecida pelo fino aroma que exala, quando madura.

Fiz um pequeno alongamento e comecei a andar absorvido pelas mangas que ia deixando para trás. Logo depois dos primeiros quarenta ou cinquenta metros percorridos, por pouco não esbarrei em um enorme cão. Vinha no sentido contrário ao meu, bem seguro pela guia, mas eu estava andando de cabeça baixa e quase trombei com ele. Então, passei a olhar para frente com atenção redobrada.

Curiosamente, não andava mais de cinquenta metros sem deparar com um cachorro. Eram de diversas raças e tamanhos. A grande maioria levada por empregadas domésticas uniformizadas. O que seria aquilo? Algum desfile de cães? Ou seria de domésticas? Foi quando percebi: elas traziam os cachorros apenas para que os animais fizessem suas necessidades fisiológicas ali na calçada e, como eu pudera perceber, não providenciavam a limpeza respectiva. Então aquilo malcheiroso ficava ali parado, durante dias, quem sabe meses, exposto ao sol, a chuva, ou a pés distraídos como eram os meus...

Pensei em desistir, voltar para casa. Mas as palavras do médico não saíam de minha cabeça “Ou caminha ou morre”. Eu não queria morrer... Apenas por isso, continuei. Dali em diante, usaria olhos de águia para procurar no chão algo no qual não deveria pisar. Passaria a fixar um olho no próximo cachorro e o outro no próximo... Como direi? Bem, não é preciso dizer...

Apesar de tudo, tinha conseguido caminhar mais de cinquenta minutos – não imaginava suportar tanto –, faltavam apenas cerca de cem metros para completar a última volta quando aconteceu: preocupado em não sujar meu calçado, distraí-me e acabei tropeçando em alguma coisa. Com a topada, meu corpo foi projetado para frente. Por instinto, levei as mãos ao solo procurando proteger meu rosto, quando me apoiei em algo macio que me fez deslizar por algum tempo. Não seria nada grave caso minha cabeça não tivesse ido de encontro ao duro tronco de uma mangueira.

Morri ali mesmo!

O sonho de tornar-me um defunto cheirando a alfazema não se concretizara. No preâmbulo de meu desenlace também não tive cama macia, nem a delícia de um longo banho de chuveiro. Contudo, devo reconhecer: podia ter sido pior... A perfumar meu corpo inerte outro odor exalava – não aquele que alguém maldoso e cruel possa estar imaginando –, exalava, sim, o fino aroma de uma pequena manga ubá, sobre a qual deslizou meu corpo antes do impacto fatal!

*A crônica “Memórias de um Morto”, cedida pelo autor a título de cortesia à “Pulmão-RJ”, foi uma das três vencedoras do concurso nacional de literatura promovido pela Editora Cartaz (versão 2003) – categoria “Crônica” – e integra o livro “Letras em Cartaz”, coletânea dos melhores contos, crônicas e poesias inscritos no mencionado concurso.*

# As invasões bárbaras ou o dinheiro traz felicidade

**Alexandre Pinto Cardoso**

*“A medicina é a mais nobre das profissões; se ela decai, é porque os seus cultores a enfraquecem”*  
Miguel Couto

Dezesseis anos depois de *O Declínio do Império Americano*, o novo filme de Denys Arcand, *Invasões Bárbaras*, nos coloca frente a frente com a Vida, com tudo que ela tem de mais lírico e de mais abjeto. Ao ambientar o seu roteiro em um hospital, tendo como idéia principal as reflexões e as relações de um homem com doença fora de possibilidade terapêutica e de desfecho letal, o autor passa em revista a humanidade.

O fio condutor que perpassa todo o filme e enseja reflexões outras, é o filho que, apesar de ter pouco diálogo com o pai, identifica a ocasião como a última chance de resgatar esta relação. Um filho tão diferente do pai, de quem ele quase se torna a antítese, utilizando como método o poder do dinheiro, “que tudo compra, tudo pode”. Gerações diferentes, concepções divergentes, ideologias distintas. O pai um socialista utópico; o filho o emblema do capitalismo.

O andamento do filme e o seu conteúdo nos lembram alguns outros considerados clássicos da Sétima Arte: *Um corpo que cai* “*Vertigo*” de Alfred Hitchcock, como sabemos um thriller, *Viver a vida* “*Vivre sa Vie*” de Godard um misto de ficção e documentário, e ainda, a dialética e interpenetração: realidade, mística, corpo, mito, Deus, Demo, um sempre se transformando no outro como ensina Glauber: em *Deus* e o *Diabo na Terra do Sol*. O resultado é que vamos de um fôlego só a *la recherche du temp perdu* até o desfecho onírico com a overdose fatal.

Não faz parte do escopo desta resenha tecer detalhes técnicos mais alentados sobre o excelente

filme, mas sim, pinçar algumas invasões “bárbaras” no campo da prática médica.

O filho “bárbaro” descrente do sistema de saúde estatal canadense de Montreal vira o sistema hospitalar de cabeça para baixo, faz contato com amigo médico, que a distância recomenda método de investigação por imagem, não disponível na unidade na qual o pai se encontra internado, sob protesto do mesmo e contra suas convicções é levado ao país “bárbaro” para se submeter ao não menos bárbaro exame, que por via eletrônica chega aos olhos do consultor *ad hoc* que conclui não haver saída, que de resto era a opinião do staff canadense. Segue-se a decisão de “tratamento” paliativo com narcóticos, com a anuência da equipe de saúde do hospital representado pela enfermeira boazinha, que conivente se solidariza com o ritual de partida tramado, morte, eutanásia, viagem e assassinato. Afinal todo o esforço feito pelo filho “bárbaro” para conforto e alegria do pai e reconforto, dele filho, não poderia ter um desfecho natural, precisava ter um fim rápido, relativamente barato, indolor, previsível e contando com a participação de todos. Questões de vida e de morte, de ética e de compaixão ...

Ao voltar para a sua vida, para a sua noiva, o “bárbaro” mais uma vez não dá ouvidos ao coração e aos sentimentos e faz “a coisa certa”: declínio da humanidade?

*Resenha publicada originalmente no Jornal do Cremerj.*