

Este número da Pulmão-RJ

Denise Duprat Neves

*Editora biênio 2003-2005,
Prof. Adjunta da UNIRIO*

Antes de comentar este número, gostaria de convidá-los a visitar nossa nova página www.sopterj.com.br. Aos poucos o seu conteúdo esta se formando. Por enquanto, temos assuntos relacionados à diretoria, departamentos e comissões. Escreva aos seus membros e contribua para uma sociedade melhor. Não deixe de verificar a agenda de eventos e compareça aos mesmos. Estamos te esperando. Com relação à revista, estamos disponibilizando todos os artigos na íntegra, em formato "PDF", o que facilita guardar e consultar os artigos de seu interesse. As instruções para os autores, assim como outras informações aos colaboradores, também estão lá.

A mudança de visual gráfico da revista foi muito elogiada. A Andréa Vichi, nossa diagramadora, em muito tem colaborado para que a revista fique cada vez melhor em relação a sua apresentação. A ela o nosso muito obrigada pela dedicação.

Neste número temos artigos originais abrangendo diferentes temas. Em um deles a fibrose cística em adultos é abordada sob diversos aspectos: clínicos, funcionais e tomográficos. Com a melhoria das condições de terapêutica destes casos um maior número de pacientes chegam a idade adulta, tornando-se importante o conhecimento destes aspectos nesta população.

Mesmo a silicose sendo uma doença ocupacional conhecida há muito tempo e das normas de proteção estarem regulamentadas, ainda estamos longe da erradicação desta doença. O perfil respiratório de um número importante de casos exposto a sílica é apresentado e discutido. O diagnóstico precoce e o afastamento da exposição são importantes para o melhor prognóstico e todos devemos estar atentos e prontos para reconhecer sua presença.

A diferenciação em tumores de pequenas células e não pequenas células é um importante passo na classificação dos carcinomas brônquicos. O artigo sobre o rendimento de marcadores da diferenciação neuroendócrina em pacientes com carcinoma não pequenas células nos mostra que quase 1/3 destes carcinomas podem mostrar positividade para algum dos marcadores testados. Precisamos investigar se estes casos se comportam de maneira diferente com relação à disseminação e resposta terapêutica.

Entre os marcadores tumorais pode ser incluída a calcitonina. Valor sérico elevado desta tem sido observado também em infecções respiratórias bacterianas, incluindo a tuberculose, podendo ser útil no acompanhamento destes pacientes. No artigo apresentado, os autores fazem uma avaliação inicial da sua dosagem em líquido pleural e discutem o seu potencial como auxiliar no diagnóstico da causa do derrame.

Em outro artigo original, são comparadas a preferência e aceitação entre os dispositivos de pó seco para o tratamento inalatório em pacientes asmáticos. Estes dispositivos têm sido desenvolvidos como uma alternativa para o tratamento de pacientes com asma e DPOC em função da proibição do uso do CFC (utilizado nos aerossóis) e são especialmente úteis nos pacientes que apresentam problemas de coordenação com o uso de nebulímetros. A adesão ao tratamento é importante para o controle adequado de qualquer doença crônica. Como muitos pacientes utilizam a medicação continuamente e eventualmente, como medicação de alívio, é importante oferecermos opções para a escolha do dispositivo de inalação mais adequado a cada paciente.

No artigo de opinião, os autores discutem a definição do problema de saúde pública (aí localizando

o tabagismo) e o problema social. Referem que os sanitaristas tendem sempre a trazer para si a atribuição da definição do problema de saúde pública, ignorando outros atores que seriam igualmente importantes em tal definição. Ainda discutem uma questão fundamental - como corrigir tal problema. Como poderemos intervir levando em consideração as colocações feitas no texto?

Uma das maneiras de se avaliar a permeabilidade epitelial pulmonar consiste na medida da taxa de depuração com que o aerossol de dietiltriâmino pentaacetato marcado com tecnécio-99m se difunde do espaço alveolar em direção ao espaço vascular, técnica que vem sendo utilizada como método de diagnóstico de diversas pneumopatias. O artigo "Pressão Positiva Contínua nas Vias Aéreas (CPAP) e Permeabilidade Epitelial Pulmonar Avaliada pela Depuração do ^{99m}Tc-DTPA" nos atualizará sobre este tema, discutindo como a pressão positiva contínua nas vias aéreas pode atuar.

Novamente abordamos o tema Aspergilose, agora com uma diferente visão. Neste artigo é enfatizado a epidemiologia, a patogênese, o diagnóstico e a abordagem terapêutica desta doença que se manifesta em diferentes formas, como visto no artigo anterior.

Com relação aos relatos de casos apresentamos um caso de cisto broncogênico, lesão cística mais comum do mediastino, que se manifestou, em uma criança, simulando asma brônquica. O diagnóstico preciso permitiu a retirada cirúrgica da lesão e a total resolução dos sintomas.

Em outro relato de caso publicado nesta edição o desfecho não foi favorável. Trata-se de um caso de Pneumonia Tuberculosa, forma rara de apresentação

da tuberculose em adulto imunocompetente. Os diagnósticos diferenciais são amplamente discutidos e como concluem os autores não chegamos ao exagero de "pensar tuberculosamente", mas não devemos perder de vista a "velha senhora".

Para completar, temos ainda a discussão de um caso de tuberculose pulmonar e cutânea em paciente com AIDS. O diagnóstico foi realizado a partir da investigação das alterações cutâneas. Este diagnóstico diferencial nem sempre é fácil. Por isso, é importante conhecermos as formas de apresentação das lesões e os possíveis diagnósticos. A discussão de outras formas de localização da tuberculose, discutidas por especialistas de outras áreas, podem ajudar ao pneumologista a entender melhor esta antiga doença que ainda é um problema de saúde pública, com alta prevalência em nosso atendimento.

A tuberculose ainda é o assunto em Time Bomb – a tuberculose de hoje! O autor tece interessantes comentários que nos faz pensar em nosso papel na luta contra a doença.

Finalizando este número temos mais um divertido e surpreendente texto do nosso colaborador Luiz Vivas.

Por fim, gostaria de destacar e agradecer a contribuição de autores que realizaram seus estudos em outros estados e que escolheram a nossa revista para divulgá-los. Novos parceiros, que também estão acreditando em nosso crescimento, possibilitarão que a revista, em breve, chegue, cada vez mais, a pneumologistas de outros estados, permitindo que ela seja útil a um maior número de pessoas, leitores e seus pacientes. ■

Tabagismo como problema de saúde pública

José Carlos de Medeiros Pereira¹,
Antônio Ruffino-Netto¹

Devemos dizer, inicialmente, que não temos dúvidas a respeito da utilidade de movimentos sociais e de campanhas sanitárias visando diminuir o vício de fumar. Além de defenderem uma causa humanitária, não nos parecem que existam neles propósitos ocultos nem interesses pessoais ou mesmo mistificação, como ocorre em outros movimentos assemelhados, que sob a capa de virem ao encontro de objetivos socialmente aceitos, escondem motivações menos nobres. Contudo, neste artigo, queremos alterar a perspectiva que usualmente orienta a discussão do que se convencionou chamar problema de saúde pública e, no bojo dessa alteração de perspectiva, a própria visão do tabagismo como comportamento prejudicial à saúde. Tal rotação nos é proporcionada, evidentemente, pela nossa formação profissional (de sociólogo e de epidemiologista respectivamente), que pode nos dar condições de ver facetas diferentes do problema. Esperamos que, ao final, nossas colocações heterodoxas contribuam para esclarecer o tema em vez de obscurecê-lo, o que, sabemos, é um risco que sempre se corre nessas ocasiões¹.

Um primeiro ponto diz respeito à definição de problema de saúde pública. Em Sociologia há uma questão assemelhada, que é definir o que seja problema social. Existe parentesco científico entre um e outro. É que um problema de saúde pública pode constituir também um problema social e vice-versa. Pois bem, na discussão dos sociólogos há, pelo menos, uma divergência significativa: quem é que vai considerar

como socialmente indesejáveis atitudes, comportamentos, processos, relações, instituições sociais? Uns entendem que se deveria deixar a cargo da população a definição do que seja problema social. Outros, no entanto, não vêem assim. Crêem que, quando o sistema social está em rápida transformação, muito daquilo que a maioria vê como normal pode se constituir, na verdade, em entrave à constituição plena do sistema social emergente. Contudo, qualquer que seja a solução adotada, nas tentativas de planejadamente alterar situações e comportamentos sociais corre-se, sempre um risco: o de criar problemas antes inexistentes.

No caso de problemas de saúde pública as coisas podem adquirir características assemelhadas. Impedimos a população, por exemplo, de fumar, ou, o que normalmente ocorre, dificultamos, através de legislação restritiva, de aumento do preço dos cigarros etc. o acesso ao vício. Como as pessoas podem se sentir bem (em termos) fumando, nesse caso, criamos para os fumantes um problema antes inexistente. É que podem adquirir outros vícios, às vezes piores.

Os sanitaristas dificilmente se colocam essas questões de a quem cabe a definição de problema de saúde pública; entendem que sempre a eles. Além do mais, ao não se preocuparem em educar a população, convencendo-a de que determinados hábitos são prejudiciais, podem acabar interferindo, às vezes em demasia, na vida da população alvo, regulamentando seu comportamento através de legislação restritiva (por exemplo, impedindo-a de fumar em locais públicos).

1. Docentes aposentados do Departamento de Medicina Social da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP

Endereço para correspondência: Antonio Ruffino Netto. Departamento de Medicina Social. FMRP-USP. Av. Bandeirantes, 3900 Vila Monte Alegre, 14049-900 Ribeirão Preto - SP. E-mail: aruffino@fmrp.usp.br

Em nosso caso, somos avessos à intervenção indiscriminada do Estado na vida do cidadão e no funcionamento das instituições da sociedade civil. Há que se ter sempre em conta essas questões. Julgamos que, de fato, cabe aos trabalhadores da saúde a responsabilidade científica e social de definir o problema de saúde pública, mas compartilhando a definição com a população e, sobretudo, procurando sua participação no trabalho de remover as causas do problema.

Podemos, sem dúvida, superadas as dificuldades anteriormente colocadas, chegar à conclusão de que o tabagismo constitui um real problema de saúde pública^{3,4,5,6,7}. Colocar-se-ia a questão de fazer a correção planejada do mesmo, já que, de modo geral, é muito longínqua a possibilidade de sua correção espontânea. Nesse caso, opinamos que a discussão deveria ultrapassar o nível puramente individual, apesar de reconhecermos que a intervenção planejada na realidade social, para realizar uma mudança controlada, encontra sempre menos resistência quando se trata de interferir nesse nível (individual). Mas em geral, dificilmente o problema será solucionado se suas causas se situarem no plano institucional ou mesmo estrutural.

Entendemos que a solução de um problema de saúde pública que envolva comportamento de pessoas deveria ser conseguida, em grande parte, através da elevação do nível de consciência social das questões. Por vezes, será preciso lançar mão de legislação restritiva para os recalcitrantes, mas como solução parcial, auxiliar. Inclusive porque há o problema político envolvido, que já assinalamos, de não contribuir para aumentar o autoritarismo que quase sempre vigeu entre nós. Seria de todo reprovável, em nosso entender, que os sanitaristas e preventivistas se transformem à semelhança dos tecnocratas da economia, em autoridades que decidem à revelia da população. Mesmo em se tratando de tabagismo, um vício (não no sentido moral, mas no de consumo de drogas que provocam dependência física e psicológica) sabidamente nocivo à saúde, julgamos que aqueles profissionais não devem assumir a postura de missionários que soubessem o que constitui o bem e o mal em termos de saúde. Isso porque, a partir daí, podem tentar regulamentar excessivamente a vida do cidadão comum e o funcionamento de instituições sociais, como se os homens vivessem apenas em função do objetivo de alcançar a saúde.

De fato, a correção espontânea do tabagismo, como de outros problemas de saúde, não é fácil porque só em poucos momentos a saúde é importante para as pessoas. Geralmente apenas quando se a perde. Em condições normais, tomando a definição de saúde da

Organização Mundial da Saúde (OMS) "completo estado de bem-estar físico, mental e social e não, apenas, ausência de enfermidade", o hábito de fumar, que por provocar dependência física é considerado um vício, talvez possa ser considerado, em determinadas circunstâncias, como contribuindo para a saúde. Isto pode parecer paradoxal, mas quantas pessoas não se sentem melhor física, mental e psicologicamente fumando do que não fumando? Por aí vemos o quanto a definição de saúde da OMS é contraditória. De qualquer forma é possível, algumas vezes, que a privação do tabaco traga mais danos do que continuar mantendo o vício.

O que não se pode é tentar solucionar esse problema de saúde pública tendo uma visão simplista das motivações humanas. Tal tentativa seria condenada ao fracasso ou simplesmente inócua. A intervenção em qualquer plano do social é complexa porque os homens, seja individualmente, seja coletivamente, comportam-se socialmente tendo em conta objetivos diversos, contraditórios e até mesmo antagônicos, situados em diferentes esferas do social. Vamos a um exemplo: um objetivo econômico, como o de ganhar mais, pode conflitar com outro objetivo, como o de gozar mais saúde, porque a consecução do primeiro pode implicar num modo de vida estressante, fatigante, depauperante etc. Ou, como já dissemos, o sentir-se bem física, mental e socialmente pode exigir beber e fumar. Há uma enormidade de objetivos que são perseguidos na vida em sociedade por indivíduos, grupos e classes sociais. Imaginar um homem como tendo um único objetivo na vida (como o de ter saúde), é concebê-lo como um ser alienado e, portanto, sem saúde. Seria uma coisa absurdamente contraditória.

Os vários fins que perseguimos estão ligados, por sua vez, a valores socialmente aceitos. Mas também os valores são freqüentemente contraditórios. Valoriza-se, por exemplo, o homem economicamente bem sucedido e o homem honesto, mas as duas coisas nem sempre andam juntas. Em nosso tipo de sociedade, aceitar o primeiro valor pode implicar em desobedecer ao segundo. Por isso é que, em grande parte, as pessoas se neurotizam. Elas introjetaram, em seu processo de socialização, valores discrepantes. Para se conseguir atingir um fim socialmente valorizado numa esfera podemos ser obrigados a deixar de lado outro fim, igualmente valorizado em outra esfera. Em alguns ambientes sociais pode ser de bom tom fumar e tomar bebidas alcoólicas. Isto daria prestígio, que é um objetivo importante na vida das pessoas, ainda que pudesse prejudicar a saúde, ou talvez por isso mesmo, violando o valor de se ter boa saúde.

As coisas se complicam ainda mais porque o que um grupo social pode ter como valor positivo outro pode ter como valor negativo. Num grupo de criminosos os valores aceitos por ele como normais serão considerados patológicos pela sociedade global, ou seja, pelos grupos majoritários nessa sociedade. Tudo depende muito do grupo de referência positivo que adotamos. Um adolescente, por exemplo, pode não ter como grupo de referência positivo seus pais e parentes adultos, mas um determinado grupo de adolescentes no qual fumar seja tido como prestigioso, indicando masculinidade, emancipação, idade adulta etc. Ou seja, seu grupo de referência positivo, no qual ele pretende conseguir prestígio, pode valorizar um comportamento nocivo à saúde. Como os homens procuram realizar objetivos imediatos, ainda que em detrimento de outros mais a longo prazo, o fumar se imporia.

Como estamos vendo, os fins e os valores a eles ligados não são necessariamente racionais, quando os vemos pelo prisma da saúde. Na verdade, a esfera dos valores diz respeito aos aspectos emocionais da vida humana e nessa área um valor é igual a outro. Não há superioridade de um sobre outro. Não podemos nunca imaginar que o vício de fumar, por produzir enfermidade num prazo mais ou menos longo, seja abandonado pela racionalidade dos argumentos apresentados em favor da saúde. Os homens, de modo geral, vivem o aqui e o agora, raramente o amanhã, sobretudo o amanhã distante. Dificilmente sacrificam o presente para obter satisfação no futuro.

Os fins fundamentais, que normalmente nos guiam em nossa vida, são obter riqueza, prestígio e poder. Eles são prioritários, superando de muito, no dia a dia, o objetivo de manter a saúde, ainda que a despreocupação com ela vá prejudicar a consecução daqueles objetivos valorizados, em determinadas situações e momentos. A propaganda do cigarro se vale desses objetivos fundamentais para tentar estabelecer alguma relação entre eles e o vício de fumar. Uma contra-propaganda teria que mostrar uma relação inversa, negativa para o cigarro. Assim se a satisfação sexual, por exemplo, é mostrada como sendo mais facilmente atingida através do vício, seria preciso mostrar o contrário. Mas o estabelecimento de relações negativas entre esses objetivos socialmente valorizados e o fumo não é fácil, porque, na realidade, ainda são poucos os meios sociais em que o fumar traz desprestígio, perda de poder ou riqueza ou mesmo insatisfação sexual. Se isso fosse verdadeiro, o tabagismo tenderia inevitavelmente a diminuir.

Mas como se muda de opinião a respeito de alguma coisa? Há um belo estudo de um importante

sociólogo americano, Wright Mills² (já falecido), sobre o assunto. Verificou ele que livros, revistas, artigos, conferências etc. dificilmente nos fazem mudar de opinião, porque tendemos a ler e ouvir apenas aquilo que vem de encontro aos nossos pontos de vista. Quase sempre é só por inércia que vemos propaganda na televisão. Geralmente, lemos e escutamos o que é de nosso agrado. Mudanças de opinião, e de hábitos certamente, vinculam-se muito a contatos face a face com pessoas que admiramos, gostamos e respeitamos. Será difícil, por exemplo, que numa conferência na qual se esgrimam argumentos contra o tabagismo, encontrem-se muitos fumantes inveterados. Lá se encontrarão os não-fumantes certamente. Por isso médicos sanitaristas, ou pneumologistas e preventivistas, não são os melhores contra-propagandistas do tabagismo. Se queremos atingir os adolescentes, para que não venham a fumar, principalmente precisamos saber quais são seus grupos de referência positivos, quais seus ídolos e transformá-los, se possível, em formadores de opinião contra o fumo. Eles podem respeitar e acatar pais e professores, mas provavelmente ouvirão mais algum cantor ou ator da moda, se estivermos pensando em utilizar os meios de comunicação modernos.

É preciso considerar também que os formadores de opinião variam de grupo para grupo. Muitos erram nisso, porque pensam que, porque alguém se destaca em alguma área, ou é respeitado numa esfera, esse prestígio seja transferido para outra esfera do social. Um padre pode ser respeitado como sacerdote e não ser ouvido quando deblatera contra o vício em discussão. Além do mais, também é conveniente considerar o fato de que os padrões de estratificação social se alteraram muito em nossa sociedade relativamente complexa. Antigamente, por exemplo, os membros da aristocracia eram formadores de opinião importantes. Não hoje. Esses padrões de estratificação, por serem fluidos, obrigam-nos a procurar líderes de opinião para cada momento específico, para cada grupo social ou fração de classe. Esta constitui, a nosso ver, uma linha de pesquisa promissora no estabelecimento de uma campanha contra o tabagismo. Um cantor popular possivelmente influenciará mais os adolescentes do que um Prêmio Nobel de Medicina. De qualquer forma, além de considerar o fato de que os exemplos importam mais do que qualquer propaganda, se dela nos utilizarmos, ela deverá ser conduzida por pessoas de quem os que queremos atingir gostem e admirem. Nós próprios, como grandes ex-fumantes, damos nosso testemunho de quanto é negativa uma atitude agressiva em relação

aos fumantes. Às vezes podemos até continuar a fumar só para não concordar com o agressor.

Em não havendo monocausalidade em termos de motivações humanas, será sempre conveniente considerar a especificidade do problema no ambiente social e classe social que pretendemos atingir, tendo em conta os fins ali socialmente valorizados, a noção de normal e patológico que ali vige. Se o problema é social, como tentamos mostrar, seria um contra-senso transformá-lo numa questão exclusivamente técnica, médica. Diga-se de passagem que muita da crítica feita à medicina moderna radica nessa sua tendência de aceitar como problemas seus, tecnificando-os, questões que são sociais, políticas e econômicas. Tendo-se uma visão mais abrangente do problema representado pelo tabagismo, julgamos que descartaremos logo a crença de que a utilização de uma legislação restritiva, punitiva, poderia resolvê-lo. A descriminalização, em certos casos, pode até mesmo ser mais positiva.

Igualmente pouco satisfatórios são os argumentos moralistas, porque a maioria das pessoas não inclui o fumar nessa esfera. Assim, por exemplo, parece-nos pouco convincentes afirmações de que "cada 300 cigarros fabricados exigem a queima de uma árvore", ou a de que "o Brasil não pode vender a saúde e a vida de seus filhos para melhorar as suas finanças". De forma assemelhada, parece-nos que afirmações gerais, segundo as quais o país mais perde com o tratamento de pessoas que ficaram doentes em virtude do vício de fumar do que ganha com essa atividade econômica, devem ser devidamente especificadas. Uma visão como esta trata a sociedade e a economia como um todo homogêneo. Ora, alguns grupos e frações de classe ganham enquanto outros perdem. Os que ganham e perdem não são os mesmos. Ganham, por exemplo, as multinacionais que dominam o setor e perdem, por outro lado, os fumantes que ficam doentes, os institutos de previdência social que pagam seu tratamento, as

famílias dos mortos etc. Mas a receita federal pode ganhar porque o IPI sobre o cigarro representa quase todo o preço final. Teria mais sentido uma campanha mostrando o quanto ganham as multinacionais do setor, as empresas de propaganda, os proprietários dos meios de comunicação que têm nesse e em outros vícios seus grandes clientes. Em suma, o que quisemos deixar claro é que se considerarmos a totalidade social na qual os fumantes e os interesses correlatos estão inseridos, avançaremos mais em termos de combate ao tabagismo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pereira JCM. Problema social e problema de saúde pública. Medicina, Saúde e Sociedade. Ribeirão Preto: Villimpress; 2003. p.41-65.
2. Mills CW. Os meios de comunicação de massa e a opinião pública. Poder e Política. Rio de Janeiro: Zahar; 1965.
3. Rosemberg J. Sério Problema de Saúde Pública. São Paulo: Almede; 1981.
4. Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo. Coordenação dos Institutos de Pesquisa. Centro de Vigilância Epidemiológica. Temas sobre tabagismo. São Paulo; 1988.
5. Rosemberg J. Pandemia do Tabagismo: enfoques históricos e atuais. São Paulo: Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo. Coordenação dos Institutos de Pesquisa; 2002. 184 p.
6. Ruffino-Netto A, Caron-Ruffino M, Costa-Passos AD. Hábito de fumar entre acadêmicos ligados a área da saúde. Alguns aspectos econômicos. Ribeirão Preto: Rev Med 1989;22:95-104.
7. Ruffino-Netto A. Tabagismo: aparente complexidade desafia racionalidade. Ribeirão Preto: Editorial Informativo da Superintendência HCRP; 2001. [Número especial]. ■

Calcitonina pleural – Resultados preliminares e perspectivas

Pleural calcitonin - Preliminary results and future

Rodolfo Fred Behrsin¹, Cyro Teixeira da Silva Junior²,
Gilberto Perez Cardoso³

RESUMO

Introdução: a calcitonina é um hormônio polipeptídico cuja secreção é originária, principalmente, das células C ou parafoliculares tireoideanas. Níveis elevados ocorrem em pacientes com doença não maligna do pulmão e nas seguintes doenças malignas: câncer de mama, carcinóide, hepatoma, hipernefroma, câncer de pulmão, gastrinoma, tumores gastrointestinais e o carcinoma medular da tireóide. O objetivo do presente estudo foi avaliar a utilidade diagnóstica da calcitonina, dosada no líquido pleural, como marcador tumoral para o diagnóstico diferencial na síndrome do derrame pleural. **Pacientes e Método:** três líquidos pleurais, provenientes de três pacientes, com causas de síndrome do derrame pleural confirmada. Radioimunoensaio, tendo iodo como marcador, foi utilizado para dosagem de calcitonina pleural (CALC-L). **Resultados:** os níveis encontrados para CALC-L em pacientes com derrame pleural parapneumônico complicado, carcinoma brônquico de células não pequenas e adenocarcinoma pleural foram 68pg/mL, 89pg/mL e 46pg/mL respectivamente. O valor normal no soro varia de 23 e 71pg/mL. **Conclusão:** ainda não foi possível calcular o rendimento da CALC-L para diagnóstico diferencial na síndrome do derrame pleural. O valor de referência no líquido pleural ainda não pode ser estabelecido.

Descritores: calcitonina; derrame pleural.

ABSTRACT

Introduction: calcitonin is a peptide hormone produced and secreted by specialized C cells (paraffollicular cells) in the thyroid gland. The only known cause for excessive secretion of calcitonin is medullary carcinoma of the thyroid. Other disease states associated with increased concentration of calcitonin, in serum, include tuberculosis, carcinoid neoplasms, oat cell and squamous cell carcinoma of the lung. The aim of this study was to evaluate the pleural calcitonin (L-CALC) in differential diagnosis of patients with pleural effusion. **Material and methods:** an initial prospective analysis was performed in three pleural fluids from three patients. Radioimmunoassay was used to determine the levels of L-CALC. **Results:** in complicated parapneumonic effusion the value of L-CALC was 68pg/mL, in pleural adenocarcinoma of 46pg/mL and of 89pg/mL in patient with non-small cell lung carcinoma. Serum calcitonin levels of normal subjects with automated immunoradiometric assay: 23 – 71 pg/mL. **Conclusion:** is not possible yet to determinate the normal value in pleural fluid and its importance for the diagnosis with the number of cases studied.

Keywords: calcitonin; pleural effusion.

1- Mestre em Pneumologia pela Universidade Federal Fluminense.

2- Professor Adjunto do Departamento de Medicina Clínica da Universidade Federal Fluminense. Disciplina de Pneumologia. TE SBPT

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

Laboratório de Pesquisa em Líquido Pleural, Disciplina de Pneumologia, Universidade Federal Fluminense. Niterói - RJ

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

Artigo recebido para publicação no dia 22/04/2004 e aceito no dia 25/06/2004, após revisão.

Introdução

A calcitonina é um hormônio polipeptídico composto por 32 aminoácidos, cuja secreção é originária, principalmente, das células C ou parafoliculares tiroideanas. Normalmente a calcitonina é secretada em resposta a um aumento do nível sérico de cálcio. Ela inibe a liberação de cálcio pelo osso, diminuindo o nível do cálcio sérico¹.

Indivíduos normais têm níveis inferiores a 0,1 ng/mL ou até 0,55 ng/mL após infusão de cálcio¹.

Níveis elevados ocorrem em pacientes com doença não maligna do pulmão, na pancreatite, na doença de Paget óssea, no hiperparatireoidismo, na síndrome de Zollinger-Ellison, durante a gravidez e nas seguintes doenças malignas: câncer de mama, carcinóide, hepatoma, hipernefroma, câncer de pulmão, gastrinoma, tumores gastrointestinais e o carcinoma medular da tireóide (CMT)¹. Neste último, é de valor na triagem de pacientes com história familiar de carcinoma medular de tireóide. Os níveis de calcitonina também correlacionam-se com a extensão da doença e são importantes na avaliação da resposta à terapia¹.

Do ponto de vista terapêutico, tem aplicações para o controle da hipercalcemia e também como agente anti-reabsortivo ósseo¹.

Do ponto de vista diagnóstico habitual, a calcitonina representa um marcador tumoral para o diagnóstico e seguimento de pacientes portadores de carcinoma medular de tireóide².

O objetivo do presente estudo foi avaliar a utilidade diagnóstica da calcitonina, dosada no líquido pleural, como marcador tumoral para o diagnóstico diferencial da síndrome do derrame pleural.

Material e métodos

O estudo foi realizado no Laboratório de Pesquisa em Líquido Pleural, vinculado à Disciplina de Pneumologia, da Universidade Federal Fluminense, situada no município de Niterói, Estado do Rio de Janeiro.

A presente pesquisa foi, e está sendo, o início de um método de estudo epidemiológico primário, observacional, do tipo transversal, prospectivo, com a finalidade de diagnóstico³, realizada em líquidos

pleurais de pacientes que procuraram, espontaneamente ou referenciados, o Hospital Universitário Antônio Pedro durante o mês de fevereiro de 2004.

Todos os pacientes compareceram ao hospital, 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.

Até o momento, três dosagens de calcitonina, foram realizadas no líquido pleural (CALC-L) provenientes de três pacientes, obedecendo aos seguintes critérios de exclusão: líquidos pleurais de pacientes com infecção pelo HIV, síndrome de imunodeficiência adquirida, insuficiência renal crônica, hemotórax, hipercalcemia, uso de omeprazol ou outros inibidores de bomba de prótons, doenças tireoidianas, gravidez, pancreatite, hepatopatias, terapia anticoagulante e trombolítica, presença de fibrina, e naqueles em que o diagnóstico ficou indeterminado, apesar de exaustivamente investigados.

As amostras de líquido pleural, para dosagem de CALC-L, 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. Quando transportadas, as amostras foram embaladas e rotuladas de acordo com as regulamentações nacionais e internacionais aplicáveis, referentes ao transporte de amostras clínicas.

A determinação quantitativa do CALC-L foi realizada através de radioimunoensaio, tendo como agente marcador o iodo⁴. Detecção de radioatividade efetuada em sistema automático de duplo canal.

Análise estatística: descrição dos resultados porque tratou-se de estudo inicial, ainda sem grupo controle.

Resultados

Os resultados dos exames da CALC-L e os diagnósticos comprovados das causas dos derrames pleurais investigados estão resumidos na tabela 1.

Tabela 1 – Resultados das dosagens quantitativas de CALC-L, com método de radioimunoensaio, em três pacientes com síndrome de derrame pleural e seus respectivos diagnósticos comprovados

Paciente	Idade (anos)	Sexo	CALC-L* (pg/mL)	Diagnóstico comprovado
1	87	Feminino	68, 0	Parapneumônico Complicado
2	68	Feminino	89, 0	Carcinoma não pequenas células
3	89	Masculino	46, 0	Adenocarcinoma

* Limiar de reatividade de calcitonina no soro (CALC-S): 23 - 71 pg/mL, segundo kit comercial

FONTE: Laboratório de Pesquisa em Líquido Pleural, Disciplina de Pneumologia, Universidade Federal Fluminense (fevereiro de 2004)

Discussão

a) Ensaios para dosagem de calcitonina e papel da calcitonina no diagnóstico do carcinoma medular da tireóide

Os primeiros testes para dosagem de calcitonina usavam a técnica de radioimunoensaio (RIE), e desta forma além da calcitonina monomérica circulante, também reconheciam moléculas precursoras da calcitonina e seus metabólitos. Sabe-se que várias formas de calcitonina imunorreativa são encontradas na circulação de indivíduos normais e com CMT. Estas formas diferentes de calcitonina circulantes têm peso molecular bastante variado (calcitonina monomérica com cerca de 3.400Da, calcitonina polimérica com 70.000Da)¹.

Alguns fatores como diferenciação tumoral, podem elevar mais precocemente e anormalmente as formas não monoméricas de calcitonina quando comparado com a forma monomérica. Desta forma, em alguns pacientes com CMT a dosagem de calcitonina por RIE pode estar elevada antes que qualquer alteração seja observada nos ensaios imunométricos¹.

Todos os estudos mencionados por Hauche e cols.¹ utilizaram ensaios imunométricos com dois anticorpos monoclonais e elevada sensibilidade e especificidade para o monômero de calcitonina, o que torna obrigatório em pacientes com doença nodular de tireóide, a utilização de ensaios imunométricos para dosagem de calcitonina, independentemente, do uso de anticorpos monoclonais ou policlonais. Assim, a hipótese de CMT deve ser considerada em pacientes com valores de calcitonina maiores que 10pg/mL. Caso nos defrontemos com uma elevação discreta do nível de calcitonina, em caso de suspeita de CMT, deve-se proceder a repetição da dosagem com outro método ou um teste de estímulo¹.

A incidência de elevações não específicas dos níveis de calcitonina parece ser menor nos ensaios que fazem uso de anticorpos monoclonais quando comparados aos ensaios que utilizam anticorpos policlonais¹.

Valores elevados de calcitonina podem ser encontrados na insuficiência renal, porém, em alguns casos, níveis elevados de pró-calcitonina podem levar a reatividade cruzada com a calcitonina a ser dosada. O aumento dos níveis basais de calcitonina em vigência de insuficiência renal é conhecido, e, possivelmente, está relacionado ao diminuído clearance renal de calcitonina. A pró-calcitonina (PCT) geralmente não é secretada para a circulação e desta forma, os níveis plasmáticos de PCT são muito baixos em indivíduos saudáveis. No entanto a PCT pode aumentar em

condições como sepsis e em tais situações alguns ensaios para medida da calcitonina podem apresentar reatividade cruzada com a PCT¹.

Em um estudo de pacientes com CMT, Saller e cols.⁵, descreveram um método para detecção no sangue periférico de células circulantes capazes de produzir calcitonina via RT-PCR e concluíram que esta metodologia, apesar de ainda necessitar confirmação em estudos com número maior de pacientes, pode refletir a agressividade tumoral, podendo ser aplicada para a identificação precoce de doença disseminada e rapidamente progressiva.

Os níveis pré-operatórios de calcitonina tem significativa relação com o tamanho do tumor e com a possibilidade de metástases à distância. Cohen e cols.⁶, utilizando método imunorradiométrico (IRMA) para dosagem de calcitonina, demonstraram que um nível basal pré-operatório de calcitonina superior a 1000pg/mL, associou-se ao encontro de metástases à distância em 10,5% dos casos, enquanto que casos com níveis inferiores a 1000pg/mL, associou-se a metástases à distância em apenas 3,3% dos casos.

Descreveram também que níveis pré-operatórios de calcitonina inferiores a 50pg/mL estava relacionado com normalização pós-operatória em 97,8% dos casos avaliados.

Desta forma, níveis de calcitonina basal acima de 10pg/mL em ensaio imunométrico sugere hiperplasia de células C ou CMT, principalmente, quando há suspeita de tais condições. Pacientes com nódulos de tireóide sem prévia suspeita clínica, valores de calcitonina basal acima do valor de referência devem ser investigados, dosando-se a calcitonina basal por outro método, com o objetivo de excluir possíveis interferentes, e/ou aplicação de teste de estímulo para secreção de calcitonina.

Outras técnicas imunológicas, tais como a quimioluminescência, também estão disponíveis para dosagem quantitativa de calcitonina^{7,8}.

b) Calcitonina como marcador tumoral

Apesar da calcitonina ser reconhecidamente um marcador tumoral para CMT, outras doenças podem ser acompanhadas de elevação dos níveis séricos de calcitonina, tais como carcinoma pulmonar, síndrome carcinóide, carcinoma de mama, tuberculose, doença pulmonar obstrutiva crônica, pneumonia aguda, fumantes e outras⁹.

Assim como outros peptídeos hormonais, a calcitonina sérica pode ser utilizada como marcador tumoral para carcinoma broncogênico de células

pequenas (SCLC) e nos carcinomas não pequenas células⁸.

A calcitonina está presente nas células neuroendócrinas do epitélio brônquio normal e é, freqüentemente, secretada por tumores neuroendócrinos, incluindo 18% a 60% dos casos de SCLC, mas sem manifestações clínicas ou síndromes clínicas definidas¹⁰.

Banner e cols¹¹ estudaram três casos de tumores pulmonares neuroendócrinos com derrame pleural maligno, com objetivo de avaliar se a expressão dos marcadores tumorais estudados na massa do tumor broncogênico eram os mesmos no líquido pleural. Calcitonina não foi expressa no líquido pleural e também não na massa tumoral.

c) Dosagem de calcitonina pleural

Trabalhos com dosagem de calcitonina pleural como marcador diagnóstico não foram encontrados, por qualquer método de dosagem, após pesquisa extensa no banco de dados do Medline.

No paciente com derrame pleural parapneumônico complicado, pode-se observar que o valor encontrado de 68 pg/mL para CALC-L está dentro dos limites de normalidade do *kit* para dosagem quantitativa de calcitonina no soro (23 – 71 pg/mL).

No paciente com derrame pleural maligno por carcinoma broncogênico, o diagnóstico foi realizado pelo procedimento de broncofibroscopia e consequente histopatologia de biópsia de mucosa brônquica, com laudo de carcinoma de células não pequenas. Diagnosticou-se o derrame pleural como paramaligno, pois não foi encontrado células malignas pela citologia convencional no líquido pleural e nem histopatologia conclusiva de fragmentos de pleura parietal, obtido por biópsia da cavidade com agulha de Cope. O valor encontrado de 89pg/mL para CALC-L está acima dos limites de normalidade do *kit* para dosagem quantitativa de calcitonina no soro.

No paciente com derrame pleural maligno por adenocarcinoma o diagnóstico foi confirmado pela presença de células malignas encontradas no líquido pleural de aspecto sanguinolento. O valor encontrado, de 46pg/mL para CALC-L, está dentro dos limites de normalidade do *kit* para dosagem quantitativa de calcitonina no soro.

Além de derrames pleurais parapneumônicos, empiemas pleurais; e tuberculose, outras causas; serão necessárias no grupo controle para parâmetros diagnósticos e validação do exame da CALC-L.

Finalmente, não podemos esquecer que hipercalcemia pode ocorrer na evolução dos

carcinomas broncogênicos, por mecanismos patogênicos diversos, resultando em aumento dos níveis séricos de calcitonina¹².

Outro aspecto a ser considerado em discussões futuras é que a calcitonina tem sido extraída da traquéia, brônquios e pulmões normais, com maiores concentrações encontradas no lobo médio e lobos superiores⁹.

Resta responder, se os níveis encontrados nas diversas causas de síndrome do derrame pleural, serão úteis para o diagnóstico diferencial.

No presente estudo, com o número de pacientes pesquisados, ainda não foi possível concluir parâmetros da CALC-L para o diagnóstico diferencial na síndrome do derrame pleural. Do mesmo modo, valor de referência ou limite de reatividade ou *cut off* no líquido pleural ainda não pode ser estabelecido.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hauache OM, Vieira JGH, Maciel RMB. Diagnóstico laboratorial do carcinoma medular de tiróide: calcitonina basal e testes de estímulo. Arq Bras Endocrinol Metab 2003;47(5):529-33.
2. Zaidi M, Inzerillo AM, Moonga BS, Bevis PJR, Huang CLH. Forty years of calcitonin – where are we now? A tribute to the work of Ian Macintyre, FRS. Bone 2002; 30:655-63.
3. Campana AO. Investigação científica na área médica. São Paulo: Manole; 2001.
4. Saller B, Görges R, Reinhardt W, Haupt K, Janssen O, Mann K. Sensitive calcitonin measurement by two-site immunoradiometric assays: implications for calcitonin screening in nodular thyroid disease. Clin Lab 2002;48:191-200.
5. Saller B, Feldmann G, Haupt K. RT-PCR-based detection of circulating calcitonin-producing cells in patients with advanced medullary thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:292-6.
6. Cohen R, Campos JM, Salaün C. Pre-operative calcitonin levels are predictive of tumor size and postoperative calcitonin normalization in medullary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:919-22.
7. Grauer A, Raue F, Ziegler R. Clinical usefulness of a new chemiluminescent two-site immunoassay for human calcitonin. Exp Clin Endocrinol Diabetes 1998;106: 353-9.
8. Abelin N, Gomes S, Ivanoff MT, Ezabella MCL, Hayashida CY, Toledo SPA. Abordagem clínica e laboratorial do bócio uninodular sólido: vantagem da determinação da calcitonina sérica por métodos

- distintos. *Arq Bras Endocrinol Metab* 1999;43:104-13.
9. Becker KL, Gazdar AF. *The endocrine lung*. Philadelphia: W.B.Saunders Co; 1984.
 10. Silva Junior CT, Cardoso GP. Endocrine expression in bronchogenic carcinoma. *Rev Port Pneumol*;2002;IX(2):109-15.
 11. Banner BF, Warren WH, Gould VE. Cytomorphology and marker expression of malignant neuroendocrine cells in pleural effusions. *Acta Cytol* 1986;30(2):99-104.
 12. Bender RA, Hansen H. Hypercalcemia in bronchogenic carcinoma. *Ann Intern Med* 1974;80:205-8. ■
-

Perfil respiratório de 457 trabalhadores expostos à poeira de sílica livre no Estado do Rio de Janeiro

Respiratory profile of 457 workers exposure to free silica dust in the State of Rio de Janeiro

Hermano Albuquerque de Castro¹, Genésio Vicentini²,
Patrícia Canto Ribeiro³, Isabela C. Torres de Mendonça⁴

RESUMO

Introdução: as pneumoconioses são um grupo de doenças causadas pelo acúmulo de poeira fibrogênica nos pulmões produzindo uma reação tecidual pulmonar. A elevada concentração de partículas em suspensão, o tempo prolongado de exposição e a susceptibilidade individual são os principais fatores que influenciam o surgimento da doença. O artigo pretende mostrar a relação entre as alterações radiológicas e funcionais, a influência do tempo de exposição na função pulmonar e apresentar o perfil respiratório de trabalhadores expostos nos setores de atividades contendo sílica. **Método:** realizado um estudo transversal incluindo 457 trabalhadores atendidos durante 01 ano (2001 a 2002) provenientes da demanda ambulatorial de expostos à sílica livre, vinculados às várias atividades de risco no Estado do Rio de Janeiro. Os trabalhadores foram avaliados através de questionário padronizado, exame clínico, radiológico, funcional e foi calculado o Índice de Exposição Acumulada (IEA). **Resultados:** sintomas respiratórios mais comuns foram expectoração, tosse e chiado. Alteração radiológica compatível com silicose foi encontrada em 22,7% das radiografias e 14,9% apresentaram redução da relação VEF1/CVF. O tempo de exposição dos trabalhadores apresentou uma associação estatisticamente significativa com as alterações funcionais. **Conclusão:** a exposição à poeira de sílica e às outras poeiras minerais, em diversas atividades ocupacionais, contribui para que esses trabalhadores se tornem doentes respiratórios e com as alterações funcionais pulmonares.

Descritores: pneumoconiose, silicose, exposição ocupacional.

ABSTRACT

Introduction: pneumoconioses are a group of diseases caused by fibrogenic dust accumulation in the lungs, producing pulmonary reaction. The high concentration of particles in suspension, prolonged exposure and individual susceptibility are the major factors that influence the appearance of the disease. The aim of this study is to show the relationship between radiological and functional alterations, the influence of exposure duration in lung function and to present respiratory profile of workers exposed to activities containing silica. **Methods:** for 01 year (from 2001 to 2002) we have performed a transversal study in which we examined 457 workers, performing several risky activities in the state of Rio de Janeiro, that were referred from clinics of people exposed to free silica. These workers were evaluated through a standardized questionnaire, physical and functional examinations and the Accumulated Exposure Index was calculated. **Results:** the symptoms most commonly found were expectoration, cough, and wheezing. We found that 22,7% of the x-rays displayed radiological alterations compatible with silicosis and 14,9% had a reduction of the VEF1/CVF ratio. The duration of workers exposure presented statistically significant association with functional alterations. **Conclusion:** exposure to silica and other mineral dusts, in several occupational activities, contributes to the development of respiratory illness and lung functional alteration.

Keywords: pneumoconiosis, silicosis, occupational exposure.

1- Mestre em Pneumologia e Doutor em Saúde Pública - CESTEH/ENSP/FIOCRUZ.

2- Pneumologista. Doutor em Saúde Pública - CESTEH/ENSP/FIOCRUZ.

3- Médica Pneumologista – Secretaria Municipal de Saúde do Município do Rio de Janeiro.

4- Médica Pneumologista - CESTEH/ENSP/FIOCRUZ.

Endereço para correspondência: Dr. Hermano Albuquerque de Castro. Av. Leopoldo Bulhões, 1480 Manguinhos, 21041-210 Rio de Janeiro – RJ.
Email: castro@ensp.fiocruz.br

Artigo recebido para publicação no dia 17/05/2004 e aceito no dia 27/06/2004, após revisão.

Introdução

As pneumoconioses são um grupo de doenças causadas pelo acúmulo de poeira fibrogênica nos pulmões que produz uma reação no tecido pulmonar. A poeira de sílica livre ou dióxido de silício (SiO₂) é encontrada na natureza na forma cristalina (quartzo), sendo o principal agente patogênico da silicose. A presença de partículas na fração respirável (diâmetro inferior à 5 µm), a elevada concentração de partículas em suspensão, o tempo prolongado de exposição e a susceptibilidade individual são os principais fatores que influenciam o surgimento da doença^{1,2}.

O processo fisiopatológico inicia-se quando a sílica inalada atinge o parênquima pulmonar, atraindo células fagocitárias e de defesa (macrófagos, monócitos, eosinófilos, neutrófilos e linfócitos) para o local, ocasionando a liberação de substâncias quimiotáticas e também fibrogênicas, cuja ação desencadeia o desenvolvimento da lesão silicótica. Esta é constituída por camadas de tecido hialino, seguindo-se reação tecidual caracterizada pela presença de granuloma e fibrose intersticial³.

A incidência e a prevalência das pneumoconioses no Brasil é pouco conhecida, entretanto um estudo de tendência mostra um incremento na mortalidade nos últimos 20 anos⁴. Sabe-se que a tendência mundial é de queda progressiva dessas patologias, devido ao controle mais rigoroso do ambiente de trabalho^{5,6}, bem como do banimento do uso de alguns produtos como a areia para o jateamento, substituída por escória de cobre ou granalha. No Estado do Rio de Janeiro o uso do jateamento de areia foi proibido em 1992, por meio de lei estadual. Alguns municípios do Brasil possuem legislação própria de proibição do jateamento de areia, como Joinville. Apesar disso, esta ainda é uma atividade muito utilizada na região costeira do Brasil como método abrasivo de limpeza de cascos de navio⁷.

Em um estudo do início da década de 1990, visando encontrar alterações radiológicas compatíveis com silicose em trabalhadores da indústria naval do Estado do Rio de Janeiro, foram avaliadas 586 radiografias. Deste total, 138 (23,6%) foram anormais, apresentando profusão de lesões com classificação maior ou igual a 1/0, segundo critérios da Organização Internacional do Trabalho (OIT)/80⁸.

As principais atividades consideradas de risco para silicose são: jateamento de areia, mineração, indústria de cerâmica e abrasivos, pedreira, cavadores de poços, moagem de granito, fundição e lapidação de pedras.

Pretende-se estudar a relação entre as alterações radiológicas e funcionais, a influência do tempo de

exposição na função pulmonar e apresentar o perfil respiratório de trabalhadores expostos nos setores de atividades contendo sílica. Essas informações podem sugerir hipóteses para estudos analíticos nos ambientes de trabalho, relacionando o impacto da exposição no aparelho respiratório.

No estado do Rio de Janeiro os trabalhadores expostos são provenientes, em sua maioria, da indústria naval, atuando na área de risco do jateamento. Em menor número, tem-se a presença de trabalhadores autônomos (artesãos, vidraceiros) e trabalhadores de pedreiras. No caso do ambulatório do Centro de Estudos da Saúde do Trabalhador e Ecologia Humana a maioria dos trabalhadores procurou o ambulatório através de demanda espontânea, ou foram encaminhados pelos sindicatos de sua categoria.

Materiais e métodos

Foi realizado um estudo transversal incluindo 457 trabalhadores atendidos durante o período de 01(um) ano, entre os anos 2001 e 2002, provenientes da demanda ambulatorial de expostos à sílica livre, vinculados às várias atividades de risco no Estado do Rio de Janeiro.

O diagnóstico da silicose foi feito com a história ocupacional de exposição a poeiras contendo sílica e radiografia com imagens compatíveis com a doença (profusão de imagens compatíveis acima de 1/0).

Para a coleta de dados foi utilizado um questionário de sintomas respiratórios com respostas fechadas e estrutura baseada no questionário da American Thoracic Society^{8,9}, modificado pela comissão técnica de pneumopatias ocupacionais vinculada à Secretaria Estadual de Saúde do Estado do Rio de Janeiro. Os sintomas incluídos foram tosse, expectoração, chiado no peito e dispnéia; considerando-se sintomático todo aquele que apresentasse qualquer um dos sintomas acima.

Levantou-se também a história ocupacional e as informações relacionadas ao tipo de substância a que o trabalhador se expõe: emprego, tipo de atividade desenvolvida, carga horária, horas-extras, tempo de trabalho em cada atividade ou emprego, tipo de ambiente (aberto ou fechado), uso de equipamento de proteção individual e, no caso de ambiente fechado, a instalação de exaustores e ventilação adequada.

A avaliação clínica foi realizada por pneumologistas do serviço, tendo em vista a identificação de alterações clínicas agudas ou crônicas e morbidade pregressa.

Foram considerados fumantes os atuais tabagistas e ex-tabagistas com menos de dez anos de abandono;

e não fumantes, os que nunca haviam fumado e aqueles que abandonaram o hábito tabágico há mais de dez anos.

A técnica radiológica utilizada encontra-se dentro dos padrões da OIT¹⁰, alta kilovoltagem e curto tempo de exposição, com utilização de Buck. A análise de cada radiografia do tórax foi realizada por três leitores treinados de acordo com padrões preconizados pela OIT¹⁰. Os três leitores deste estudo são pneumologistas que participaram de um treinamento organizado pela Secretaria Estadual de Saúde do Estado do Rio de Janeiro, Fundação Oswaldo Cruz e Fundacentro de São Paulo; sendo profissionais responsáveis pela leitura radiológica especializada do serviço.

As radiografias foram classificadas quanto à profusão de lesões e o tipo de lesão, e classificadas nas categorias de 0 a 3, previstas na classificação da OIT.

A espirometria, incluindo a curva fluxo-volume, foi realizada em aparelho do tipo pneumotacógrafo, marca Vitalograph, de acordo com as normas aceitas internacionalmente pela American Toracic Society^{11,12}. O exame foi realizado no ambulatório do CESTEH/ENSP/FIOCRUZ, com pessoal técnico treinado e supervisionado por um médico fisiopatologista, com as condições necessárias para encorajar o paciente a realizar o esforço máximo adequado para o exame. Para avaliação dos resultados, os valores encontrados foram comparados com os valores teóricos de Knudson¹³.

As definições de cada parâmetro foram determinadas pelas normas do I Consenso Brasileiro sobre Espirometria de 1996¹⁴. Para a análise dos valores de subnormais de CVF, VEF1 e relação VEF1/CVF, foi adotado o valor do 95^o percentil inferior da normalidade, de acordo com o sexo e a idade¹⁴.

Para a obtenção do tempo de exposição foi composto um *Índice de Exposição Acumulada (IEA)*. Este índice, ao considerar a carga horária semanal e o número de anos trabalhados em cada emprego, para cada trabalhador, pondera a carga de exposição obtendo-se uma medida comparável. Este índice foi obtido para cada trabalhador da seguinte forma: $IEA = \sum$ (número de horas trabalhadas por semana x tempo de trabalho de cada emprego, em anos). Os exemplos adiante esclarecem melhor o uso do índice.

O cálculo dos índices para um trabalhador com uma jornada de trabalho de 40 horas por semana durante 30 anos e o de outro trabalhador com 40 horas por semana durante cinco anos, acrescida de outro emprego de 40 horas por semana durante 10 anos e, ainda outro emprego com jornada de 60 horas por semana durante 10 anos.

O cálculo ficaria da seguinte maneira:

Primeiro trabalhador: $(40 \times 30) = 1.200$ horas semanais/anos trabalhados

Segundo trabalhador: $(40 \times 5) + (40 \times 10) + (60 \times 10) = 200 + 400 + 600 = 1.200$ horas semanais/anos trabalhados.

Verifica-se que o uso desse método permite que se compare a exposição de cada um dos trabalhadores com a justa carga segundo o critério de tempo.

Foi feita análise estatística utilizando o programa Epi Info 6.0, analisando segundo as variáveis: sexo, idade, sintomas clínicos, tabagismo, profissão, achados radiológicos, funcionais e tempo de trabalho. Utilizou-se teste t de student, para as análises de médias, quando havia distribuição normal dos dados e na análise do percentual de positividade foi aplicado o Qui-quadrado, aceitando-se a hipótese quando $p < 0,05$.

Resultados

A média de idade dos trabalhadores avaliados foi 42 ± 8 anos, sendo 456 do sexo masculino, e um do sexo feminino. As profissões mais prevalentes foram: soldador (22,6%), pintor (11%), jateador (10%), montador (3,7%) e maçariqueiro (2,9%). Os 49,8% restantes, incluem outras profissões. A única paciente do sexo feminino trabalhava como ladrilheira.

A frequência dos sintomas respiratórios, que se repetem na maioria dos dias, foi: 37,2% com expectoração; 30,5% com tosse; 17,6% com chiado no peito; 11,0% com dispnéia e 8,2% com hemoptóicos. Os fumantes ou ex-fumantes corresponderam a 52% dessa população.

A presença de alterações radiológicas compatíveis com silicose (profusão maior ou igual a 1/0) foi encontrada em 22,7% das radiografias avaliadas, assim distribuídas: categoria 1 (16,1%), categoria 2 (4,4%) e categoria 3 (2,2%).

A distribuição do conjunto dos trabalhadores segundo dados da espirometria apresentou 10% com redução da CVF; 5,5% com redução do VEF1 e 14,9% com redução da relação VEF1/CVF.

O *IEA* do conjunto de expostos foi de 979 ± 441 horas/ano; quando separados por alterações radiológicas, entre radiografia normal e radiografia com silicose, encontra-se 975 ± 449 e 1018 ± 445 , respectivamente, e não foi estatisticamente significativo ($p=0,38$).

A relação entre a alteração radiológica e a média dos percentuais teóricos para CVF não foi estatisticamente significativa ($p=0,338$). O mesmo ocorreu para associação da radiografia com a relação VEF1/CVF ($p=0,10$), conforme mostra a tabela 1. Entretanto, na associação entre as alterações

radiológicas e o VEF1 (p=0,04), a relação foi estatisticamente significativa.

Não foi realizado o estudo entre as categorias radiológicas da classificação da OIT/80, optou-se por uma análise entre o grupo com alteração radiológica e grupo normal.

Tabela 1 – Média e desvio padrão dos percentuais teóricos dos valores espirométricos em indivíduos com exame radiológico normal e compatíveis com silicose.

	CVF*		VEF1**		VEF1/CVF***	
	Média	D P	Média	D P	Média	D P
Normal	100,1	15,9	96,5	17,3	78,6	7,5
Silicose	98,0	20,0	92,0	21,2	77,0	9,5

Valores de p * p = 0,33 **p = 0,04 ***p = 0,10

DP = Desvio Padrão

CVF=capacidade vital forçada, VEF1=volume expiratório forçado no primeiro segundo.

O teste para verificação da hipótese de associação entre a presença dos sintomas respiratórios e as alterações radiológicas não apresentou significância estatística para o valor de p definido pelo estudo.

O tempo de exposição dos trabalhadores, definido pelo IEA, inclusos na categoria de subnormais, apresentou uma associação estatisticamente significativa com as alterações funcionais apresentadas na Tabela 2. Esse resultado sugere a possibilidade de que haja uma tendência de redução dos valores espirométricos naqueles indivíduos que apresentam maior IEA, mesmo quando não se verifica doença explícita e controlada pelo uso do tabaco.

Discussão

O ambulatório de pneumopatias ambientais e ocupacionais do CESTEH/ENSP/FIOCRUZ funciona como referência no Estado do Rio de Janeiro, portanto, presume-se que a população que o utilize represente uma camada de trabalhadores mais sintomáticos e com um maior número de alterações radiológicas e funcionais. Sendo assim, o percentual relativamente elevado de sintomáticos com tosse e expectoração pode ser explicado pelo tipo de demanda, mas também pode representar o reflexo da exposição às poeiras nos ambientes de trabalho. É possível ainda que a presença de fumantes e ex-

Figura 1 - EGV, 62 anos, profissão: marleteiro, exposição à pó de pedra, por 12 anos. Leitura radiológica OIT/80:3/3 q/r. Símbolo: egg shell.

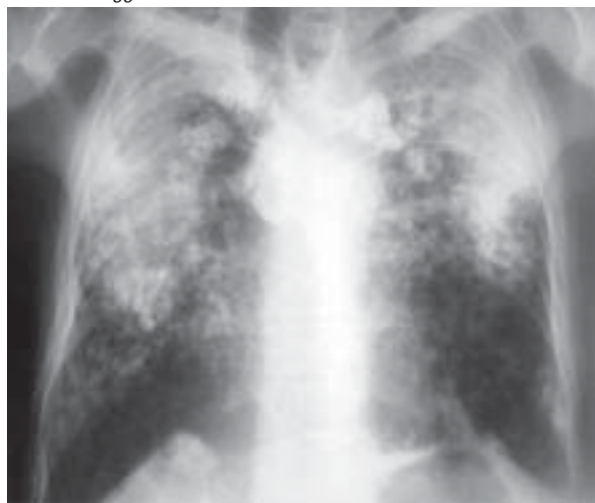
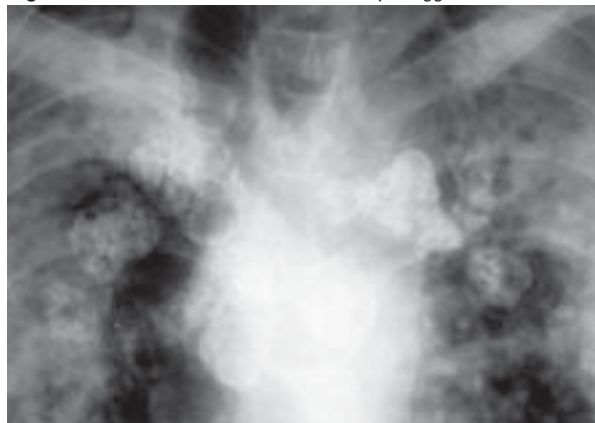


Figura 2 - Maior detalhe das lesões tipo egg shell.



fumantes contribua para explicar a presença desses sintomas respiratórios.

Comparando-se esses dados com os de um estudo realizado para avaliar a incidência daqueles mesmos sintomas respiratórios em trabalhadores de túneis e da construção civil, o qual mostrou percentuais de 30% e 27%, respectivamente, verifica-se que são valores muito próximos¹⁵. Nesse caso, deve-se considerar, além da presença de poeira no ambiente, também a possibilidade de outras doenças respiratórias, de caráter alérgico ou apenas irritativo.

Tabela 2 – Média e desvio padrão do Índice de Exposição Acumulado (IEA) de acordo com categoria de subnormais definidas por CVF, VEF1 e VEF1/CVF.

Espirometria	CVF*		VEF1**		VEF1/CVF***	
	< 80	≥ 80	< 80	≥ 80	< 70	≥ 70
IEA	1306±548	966±425	1196±511	964±424	1166±465	944±419

*p=0,013 **p=0,012 ***p=0,0001

CVF=capacidade vital forçada, VEF1=volume expiratório forçado no primeiro segundo.

Outro dado importante é que a relação entre a alteração radiológica e os valores da VEF1 mostram uma tendência de redução da VEF1 nos trabalhadores com silicose¹⁵, sugerindo o início das alterações funcionais nestes pacientes. Ainda assim, é preciso compreender a interferência do fumo nesta população. No entanto, um estudo de seguimento de trabalhadores de mineração de ouro na África do Sul, realizado por Cowie¹⁶, evidenciou uma queda de 37ml/ano de VEF1 nos trabalhadores sem silicose, 57ml/ano em trabalhadores com silicose na categoria 1, 100ml/ano na categoria 2 e 128ml/ano na categoria 3, as diferenças foram significativas após controlar por idade, função pulmonar inicial e fumo.

Nosso estudo mostra uma redução na média dos dados espirométricos relacionados ao tempo de exposição, ou seja, a uma maior média de *IEA*, sugerindo que o tempo de exposição é um fator importante para alterações funcionais. Fortalecendo esta evidência, Liou e cols¹⁷ encontraram 6,9% de alterações radiológicas entre 526 trabalhadores, mostrando que aumentava o número de trabalhadores com lesão, na medida que aumentava o tempo de exposição. Este mesmo estudo também mostrou uma redução na função respiratória relacionada a um maior tempo de exposição. O estudo de Rosenman¹⁸ também aponta nesta direção. Analisando os casos de silicose encontrados entre os 1072 trabalhadores, verificou que era maior o tempo de exposição entre os doentes de silicose.

Portanto, é possível que a exposição à poeira de sílica e provavelmente às outras poeiras minerais, em diversas atividades ocupacionais, coloca estes trabalhadores no rol dos potenciais doentes respiratórios, fato também demonstrado em outros estudos mencionados. Muitos dos indivíduos expostos caminham dos sintomas respiratórios para as alterações funcionais pulmonares e lesões parenquimatosas extensas. Registra-se que estas doenças poderiam ser perfeitamente evitáveis se forem objeto de atenção de programas de vigilância e de pneumologia sanitária. As exposições resultantes de ambientes ocupacionais e ambientais podem ser reduzidas ou eliminadas com ações mais efetivas de controle de poeiras nos ambientes de trabalho e ações de vigilância em saúde do trabalhador.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Manual de normas para o controle das pneumoconioses, silicose, pneumoconiose dos

- trabalhadores do carvão e pneumoconioses por poeiras mistas. Brasília: MS; 1997. 50 p.
2. Mossman BT, Churg A. Mechanisms in the pathogenesis of asbestosis and silicosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(5 Pt1):1666-80.
3. Hamada H, Vallyathan V, Cool CD, Barker E, Inoue Y, Newman LS. Mast cell basic fibroblast growth factor in silicosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(6):2026-34.
4. Castro HA, Vicentin G, Pereira KCX. Mortalidade por pneumoconioses nas macrorregiões do Brasil no período de 1979-1998. *J Pneumol* 2003;29:82-8.
5. Goodwin S, Attfield M. Temporal trends in coal workers pneumoconiosis prevalence. *J Occup Environ Med* 1998;40(12):1065-71.
6. Rosenman KD, Reilly MJ, Kalinowski DJ, Watt FC. Silicosis in the 1990. *Chest* 1997;111:779-86.
7. Organização Internacional do Trabalho. Programa Nacional de Eliminação da Silicose (PNES). Brasília: Proposta Preliminar; 2001. [versão 2001 dez 13].
8. Castro HA, Bethlem EP. A silicose na indústria naval do Rio de Janeiro: análise parcial. *J Pneumol* 1995;25:13-6.
9. Medical Research Council. 1966. Committee on Research into Chronic Bronchitis: Instructions for Use of the Questionnaire on Respiratory Symptoms. W.J. Holman, Devon, UK.
10. International Labour Office. International classification of radiographs of pneumoconiosis. Geneva: Occup Health Saf 1980. [series 22].
11. Ferris BG. Epidemiology Standardization Project (American Thoracic Society). *Am Rev Respir Dis* 1978; 118(6 Pt 2):1-120.
12. ATS. Statement snowbird workshop for standardization of spirometry. *Am Rev Respir Dis* 1990;119:831-8.
13. Knudson RJ, Lebowitz MD, Holberg CJ, Burrows B. Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging. *Am Rev Respir Dis* 1983;127:6725-34.
14. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. I Consenso Brasileiro de Espirometria. *J Pneumol* 1996. 22 p.
15. Ulvestad B, Berit B, Melbostad E, Fuglerud P, Kongerud J, Lund MB. Increased risk of obstructive pulmonary disease in tunnel workers. *Thorax* 2000;55:277-82.
16. Cowie RL. The influence of silicosis on deteriorating lung function in gold miners. *Chest* 1998;113:340-43.
17. Liou SH, Chen YP, Shih WY. Pneumoconiosis and pulmonary function defects in silica-exposed fire brick workers. *Arch Environ Health* 1996;51:227-33.
18. Rosenman KD, Reilly MJ, Rice C, Hertzberg V, Tseng C, Anderson HA. Silicosis Among Foundry Workers. *Am J Epidemiol* 1996;144:890-900. ■

Preferência dos pacientes entre dispositivos inalatórios de pó seco para tratamento da asma

Patient preference among dry powder inhaler devices for asthma treatment

José Eduardo Delfini Cançado¹, Carlos Cezar Fritscher², Renato Tetelbom Stein², Gilberto Bueno Fischer³, Kennedy Martins

RESUMO

Inaladores de pó seco são alternativa para o tratamento de pacientes com asma e DPOC. Características do inalador podem contribuir para o aumento ou redução da efetividade. O objetivo principal foi avaliar comparativamente os dispositivos: Aerolizer, Turbuhaler e Diskus. **Material e métodos:** adotamos o método descritivo, quantitativo e coleta de dados através de entrevistas. A amostra era composta de 60 asmáticos divididos em 3 subgrupos de 20 pacientes, a ordem do dispositivo testado foi diferente. **Resultados:** no total da amostra, o dispositivo Diskus foi mais bem avaliado em relação à facilidade de uso ($p=0,00000008$ em relação ao Aerolizer e $p=0,00053$ em relação ao Turbuhaler), confiabilidade na dose ($p=0,009$ para o Aerolizer e $p=0,42$ para o Turbuhaler), forma do aplicador ($p=0,007$ em relação ao Aerolizer e $p=0,2$ para o Turbuhaler) e facilidade em controlar as doses ($p=0,0000009$ em relação ao Aerolizer e $p=0,013$ para o Turbuhaler). Para atributo portabilidade, o dispositivo com melhor pontuação foi o Turbuhaler seguido do Diskus e Aerolizer, porém a diferença não foi significativa ($p=0,75$ em relação ao Aerolizer e $p=0,068$ em relação ao Diskus). Em relação ao tamanho, o dispositivo Aerolizer recebeu as melhores notas ($p=0,0004$ em relação ao Diskus e $p=0,009$ em relação ao Turbuhaler). Sobre o melhor entre os dispositivos testados: 43,3% apontaram o Diskus como o melhor, porém não houve diferença estatisticamente significativa ($p>0,005$). Em relação ao pior dos dispositivos: 58,3% dos entrevistados apontaram o Aerolizer, 26,7% o Turbuhaler e 15,0% o modelo Diskus ($p=0,00012$). **Conclusão:** o estudo indicou que o dispositivo Diskus foi superior aos dispositivos Turbuhaler e Aerolizer, na preferência dos pacientes para tratamento da asma.

Descritores: inaladores, nebulizadores e vaporizadores, dispositivos de inalação, asma.

ABSTRACT

Dry powder inhaler devices have been developed as an alternative treatment for asthma and COPD. Some characteristics of the device have been shown to contribute to the increase or reduction of the effectiveness. The objective is to evaluate preference inhaler devices: Aerolizer, Turbuhaler e Diskus. **Material and Methods:** quantitative descriptive method was adopted and data was collected through interviews. The population was composed of 60 asthma patients who were divided in three subgroups of 20 patients. For each subgroup, the sequence of the devices tested was different. **Results:** among the total population, the Diskus device received the highest evaluation in relation to ease of use ($p=0.00000008$ compare to the Aerolizer and $p=0.00053$ to Turbuhaler), patient confidence ($p=0.009$ to the Aerolizer and $p=0.42$ to Turbuhaler), form ($p=0.007$ compare to the Aerolizer and $p=0.2$ to Turbuhaler) and ease in determining doses ($p=0.0000009$ compare to the Aerolizer and $p=0.013$ to Turbuhaler). Concerning portability, Turbuhaler received the highest score, followed by Diskus and Aerolizer, however the difference was not significant ($p=0.75$ to Aerolizer e $p=0.068$ to Diskus). Concerning size, the Aerolizer received the highest score ($p=0.0004$ compare to the Diskus and $p=0.009$ compare to the Turbuhaler). When asked which device was best, 43.3% of the patients responded with Diskus, although there was no statistically significance difference among the devices ($p>0.05$). When asked which was the worst device, 58.3% responded with Aerolizer, 26.7% with Turbuhaler and 15% with Diskus ($p=0.00012$). **Conclusion:** this study indicates that the Diskus device was superior to Turbuhaler and Aerolizer devices in relation to the patient preference.

Keywords: inhaler, nebulizers and vaporizers, inhaler devices, asthma.

Introdução

Os inaladores de pó seco têm sido desenvolvidos como uma alternativa para o tratamento de pacientes com asma e DPOC que apresentam problemas de coordenação com o uso de nebulímetros. Por serem inalados mais facilmente, os medicamentos usados através dos dispositivos de pó seco reduzem a necessidade de coordenação durante sua inalação. Além disso, esse tipo de inalador dispensa o uso de propelentes e lubrificantes¹. Contudo, nenhum dispositivo será sempre o melhor para todos os pacientes, havendo necessidade de outros tipos de dispositivos alternativos. Tem sido demonstrado que algumas características do inalador podem contribuir para o aumento ou redução da sua efetividade no tratamento do asmático.

Para se utilizar o medicamento através do dispositivo Aerolizer, o paciente necessita retirar a tampa, abri-lo, colocar a cápsula contendo o pó inalante dentro do reservatório, pressionar nas laterais para que as cápsulas sejam perfuradas e posteriormente, aspirar o medicamento. Esse tipo de dispositivo tem se mostrado fluxo-dependente em crianças e algumas vezes, ocorre falha na rotação e perfuração da cápsula, diminuindo a eficiência da inalação e reduzindo a deposição pulmonar da droga².

O sistema Turbuhaler contém um reservatório de partículas micronizadas da droga e uma unidade de dose, que é carregada na hora do uso. O paciente necessita retirar a tampa, girar a base do dispositivo para trás e após, para frente, a cada dose, para depois utilizá-lo. Possui um contador de doses restantes, porém, o mesmo marca a cada 10 doses utilizadas, o que associado ao fato de não ter sabor, dificulta ao paciente perceber se inalou ou não o medicamento e, se o mesmo acabou.

Apesar de alguns estudos demonstrarem que a dose é efetivamente inalada^{3,4}, Fuller e colaboradores⁵, demonstraram que a performance da droga emitida *in vitro*, durante fluxos baixos, é menor e mais variável, quando comparado com o dispositivo Diskus.

O dispositivo Diskus combina doses individualmente seladas e protegidas, o que lhe confere uma maior uniformidade na medicação inalada. Também possui um

contador exato do número de doses restantes, facilitando para o paciente saber quando o medicamento acaba.

O tratamento da asma persistente se baseia no controle ambiental e geralmente, na inalação diária, a longo prazo, de um antiinflamatório⁶. Assim, a preferência do paciente pelo tipo de dispositivo é importante, aumentando sua aderência e conseqüentemente, o sucesso terapêutico.

O presente estudo tem como objetivo principal avaliar de forma comparativa a aceitação e preferência dos pacientes asmáticos entre três dispositivos inalatórios de pó seco: o Aerolizer, o Turbuhaler e o Diskus. Secundariamente, os pacientes devem eleger o melhor e o pior tipo de dispositivo, justificando sua resposta.

Material e Métodos

Foi adotado o método descritivo, com foco quantitativo e coleta de dados através de entrevistas pessoais de 30 minutos. A amostra era composta de 60 asmáticos com idade entre 18 e 45 anos, dos quais 50% eram homens e 50% mulheres. Todos os asmáticos incluídos no estudo faziam uso de medicamentos inalatórios; vinte utilizavam o dispositivo Turbuhaler, vinte o Diskus e vinte o Aerolizer.

Inicialmente, os 60 asmáticos foram divididos em 3 subgrupos de testes (A, B e C) e em cada subgrupo com 20 asmáticos (10 homens e 10 mulheres), a ordem do dispositivo testado foi diferente. Dessa forma, o subgrupo A testou primeiro o Diskus, depois o Aerolizer e por último o Turbuhaler. O subgrupo B testou o Aerolizer, o Turbuhaler e o Diskus e, o subgrupo C, testou o Turbuhaler, o Diskus e o Aerolizer.

O formulário para coleta de dados foi desenvolvido com base nos objetivos estabelecidos. Cada um dos 3 dispositivos foi testado segundo os seguintes atributos: portabilidade, facilidade de uso, confiança na dose inalada, tamanho, forma e facilidade em controlar as doses disponíveis.

Assim, cada entrevistado testava um dispositivo e em seguida, fazia sua avaliação. A avaliação foi realizada através de pontuação de 1 a 7 (Escala Stapel⁷), para cada um dos atributos citados, na qual a nota 1 representa péssimo e 7 ótimo. Posteriormente,

1. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

2. Faculdade de Medicina da PUC - Rio Grande do Sul.

3. Fundação Faculdade de Ciências Médicas de Porto Alegre.

4. Faculdade de Ciências Médicas da UERJ.

Este estudo foi financiado com *Grant* da GlaxoSmithkline do Brasil.

Endereço para correspondência: José Eduardo Delfini Cançado. Rua Prudente de Moraes, 1276 Alto 13419-260 Piracicaba – SP. E-mail: jose.cancado@merconet.com.br

Artigo recebido para publicação no dia 21/05/2004 e aceito no dia 30/06/2004, após revisão.

os entrevistados seguiam a seqüência de testes e avaliações conforme seu subgrupo (A, B ou C). No final, cada um elegeu o melhor e o pior dispositivo, expondo de forma aberta as razões pelas escolhas.

Os dados foram coletados em ambiente controlado, de forma semelhante para cada entrevistado e dispositivo inalatório testado. Todos os questionários foram submetidos à revisão crítica, tendo havido codificação de respostas abertas captadas nas entrevistas.

Os dados foram tabulados através da distribuição da freqüência com base no número de entrevistados (tabelas simples e cruzadas), utilizando-se sistema específico (Pesq-Suite for Windows) para este fim.

As médias obtidas através das Escalas Stapel foram analisadas utilizando-se o Teste T de *student* para comparação de médias e o Teste do Quiquadrado.

Resultados

No total da amostra, o dispositivo Diskus foi mais bem avaliado em relação à facilidade de uso ($p=0,00000008$ em relação ao Aerolizer e $p=0,00053$ em relação ao Turbuhaler), confiabilidade na dose ($p=0,009$ em relação ao Aerolizer e $p=0,42$ em relação ao Turbuhaler), forma do aplicador ($p=0,007$ em relação ao Aerolizer e $p=0,2$ em relação ao Turbuhaler) e facilidade em controlar as doses disponíveis ($p=0,0000009$ em relação ao Aerolizer e $p=0,013$ em relação ao Turbuhaler). Para o atributo portabilidade, o dispositivo com melhor pontuação foi o Turbuhaler seguido do Diskus e Aerolizer. Porém, a diferença não foi significativa ($p=0,75$ em relação ao Aerolizer e $p=0,068$ em relação ao Diskus); enquanto que, em relação ao tamanho, o dispositivo Aerolizer recebeu as melhores notas ($p=0,0004$ em relação a Diskus e $p=0,009$ em relação a Turbuhaler) (Tabela 1).

Questionados sobre o melhor entre os dispositivos testados, 43,3% dos entrevistados apontaram o Diskus como o melhor, 31,7% o dispositivo Turbuhaler e 25%, o Aerolizer, embora a diferença não tenha sido estatisticamente significativa. As principais razões citadas pelos entrevistados que apontaram o modelo

Diskus como o melhor foram a praticidade no uso, a forma do aplicador, a confiabilidade na dose inalada e a facilidade em controlar as doses disponíveis.

Em relação ao pior dos dispositivos testados, 58,3% dos entrevistados apontaram o Aerolizer, 26,7% o Turbuhaler e 15,0% o modelo Diskus ($p=0,00012$). A forma do aplicador e de controle das doses disponíveis foram os principais aspectos considerados negativos para a eleição do dispositivo Aerolizer, como o pior entre os testados.

Discussão

Esse estudo testou a preferência de 60 pacientes asmáticos, já usuários de medicamentos inalatórios, entre 3 tipos diferentes de dispositivos inalatórios de pó seco.

Schalaepi et al.⁸ compararam a preferência de 159 pacientes asmáticos, com idade superior a 16 anos, entre os dispositivos Diskus e Turbuhaler. Nesse estudo, observou-se um *score* significativamente melhor para o dispositivo Diskus, devido a presença de contador de doses, a atratividade, a facilidade de higiene, o peso, a forma e a percepção do uso do medicamento. O dispositivo Turbuhaler foi significativamente melhor apenas para o atributo tamanho.

Joan Serra-Batlles et al.⁹ também compararam os dispositivos Diskus e Turbuhaler, em 159 pacientes portadores de asma e DPOC. Nesse estudo, os pacientes utilizaram ambos dispositivos, antes e após educação. Os principais atributos para 60% dos pacientes terem eleito o Diskus como o melhor dispositivo foram a facilidade de uso e a presença de contador de doses ($p<0,001$). Após educação, 92,6% dos pacientes utilizaram corretamente o Diskus e 89,8% o Turbuhaler ($p = 0.0036$).

No presente estudo, o modelo Diskus foi considerado como o melhor dispositivo na amostra total, devido a sua facilidade de uso, confiabilidade na dose, forma do aplicador e facilidade em controlar as doses disponíveis. No critério portabilidade, o dispositivo Turbuhaler foi considerado o melhor,

Tabela 1 - Média de pontos (escala de 1 a 7) para cada um dos atributos testados, de cada dispositivo, na amostra total.

Atributos	Turbuhaler	Diskus	Aerolizer
Facilidade de uso	5,6 ($p=0,0005$)	6,4	4,7 ($p=0,00000008$)
Portabilidade	5,9	5,5 ($p=0,068$)	5,8 ($p=0,18$)
Confiabilidade na dose	5,8 ($p=0,42$)	6,2	5,5 ($p=0,009$)
Tamanho do aplicador	5,5 ($p=0,009$)	5,2 ($p=0,0004$)	6,2
Forma do aplicador	5,6 ($p=0,2$)	6,1	5,2 ($p=0,007$)
Facilidade em controlar as doses disponíveis	6,2 ($p=0,013$)	6,8	5,4 ($p=0,0000009$)
		Base: Amostra Total	

enquanto que em relação ao tamanho do aplicador, o Aerolizer foi o melhor. Apesar de 33,3% dos pacientes entrevistados utilizarem regularmente cada um dos 3 tipos de dispositivos testados, apenas 25% elegeram o Aerolizer como o melhor.

Comparado com os dispositivos Turbuhaler e Aerolizer, o Diskus só não foi tão bem avaliado na questão de portabilidade e tamanho do aplicador. Esses são os atributos que mais se aproximam daqueles necessários para medicamentos de resgate, ou seja, aqueles que o asmático deve utilizar no momento da crise.

O dispositivo Aerolizer foi o que obteve o pior resultado entre os estudados. As principais características negativas que o tornaram o pior foram as relativas ao tamanho, formato e *design* do aplicador.

Recentemente, revisão realizada por Barry et al.¹⁰ demonstrou que apesar de um grande número de dispositivos inalatórios diferentes disponíveis no mercado, a maioria dos estudos comparando-os não apresenta evidências robustas de vantagens e desvantagens entre eles. Apenas uma pequena parcela desses estudos detectou significante diferença entre os dispositivos e, nesses estudos, a preferência dos pacientes não foi levada em consideração. Com isso, conclui que o dispositivo mais eficaz é aquele que o paciente irá utilizar regularmente, de acordo com as recomendações médicas.

Assim, a preferência do paciente com relação ao tipo de dispositivo utilizado no tratamento de manutenção da asma é de grande importância e deve ser respeitada, sendo um dos principais quesitos para a aderência, fundamental no sucesso terapêutico da doença.

Em conclusão, o presente estudo indicou que o dispositivo Diskus foi superior aos dispositivos Turbuhaler e Aerolizer, na preferência dos pacientes para tratamento da asma.

Diskus, Turbuhaler e Aerolizer são marcas registradas, respectivamente, da GlaxoSmithkline, AstraZenica e Novartis.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Crompton GK. Dry powder inhalers: advantages and limitations. *J Aerosol Med* 1991;4(3):151-6.
2. Nielsen KG, Skov M, Klug B, Ifversen M, Bisgaard H. Flow-dependent effect of formoterol dry-powder inhaled from the Aerolizer[®]. *Eur Resp J* 1997;10:2105-9.
3. Langdom CG, Capsey LJ, U.K. Study Group. Fluticasone propionate and budesonide in adult asthmatics: a comparison using dry-power inhalers devices. *Br J Clin Res* 1994;5:85-99.
4. Connolly A, on behalf of a U.K. Group. A comparison of fluticasone propionate 100µg twice daily with budesonide 200µg twice daily via their respective powder devices in treatment of mild asthma. *Eur J Clin Res* 1995;7:15-29.
5. Fuller R. The Diskus[™]: a new multi-dose powder device – efficacy and comparison with Turbuhaler[™]. *J Aerosol Med* 1995;8:S11-7.
6. III Consenso Brasileiro no Manejo da Asma. *J Pneumol* 2002;28:S1.
7. Kinnear TC, Taylor JR. Marketing research: an applied approach. New York: McGraw Hill; 1991.
8. Schlaeppi M, Edwards K, Fuller RW. Patient perception of the Diskus inhaler: a comparison with the Turbuhaler inhaler; 1996.
9. Serra-Batlles J, Plaza V, Badiola C, Morejon E and Inhalation Devices Study Group. Patient perception and acceptability of multidose dry powder inhalers: a randomized crossover comparison of Diskus/Accuhaler with Turbuhaler. *J Aerosol Med* 2002;5(1):59-64.
10. Barry PW, O'Callaghan C. The influence of inhaler selection on efficacy of asthma therapie. *Adv Drug Deliv Ver* 2003;55(7):879-923. ■

Fibrose cística em adultos: aspectos clínicos, funcionais e tomográficos

Cystic fibrosis in adults: clinical, functional and tomographic aspects

Adna do Nascimento Lima¹, Agnaldo José Lopes², Ursula Jansen³,
Domenico Capone⁴, José Manoel Jansen⁵

RESUMO

Introdução: atualmente pacientes adultos representam mais de 30% de todos os portadores de fibrose cística (F/C). O objetivo deste estudo foi descrever os achados clínicos, funcionais e tomográficos da doença em adultos. **Métodos:** foram avaliados 14 pacientes com fibrose cística no Centro de Referência de Fibrose Cística em Adultos do Estado do Rio de Janeiro, Brasil. As variáveis de interesse foram idade, gênero, raça, índice de massa corpórea (IMC), cultura do escarro, índices espirométricos, achados tomográficos e terapêutica empregada. **Resultados:** a média de idade dos pacientes foi de 24 anos, e a média de IMC foi de 19,7 kg/m². *Pseudomonas aeruginosa* e *Burkholderia cepacia* estavam presentes na cultura do escarro em 9 (64,3%) e 3 (21,4%) do total de pacientes, respectivamente. O distúrbio ventilatório mais comum foi o obstrutivo, presente em mais de 90% dos casos. Os achados tomográficos mais frequentes foram bronquiectasias e espessamento da parede brônquica. **Conclusões:** os valores dos índices espirométricos foram menores nos pacientes colonizados por *P. aeruginosa* e *B. cepacia*, evidenciando uma maior deterioração da função pulmonar. Os achados tomográficos refletem amplamente as anormalidades das vias aéreas, típicas desta doença.

Descritores: fibrose cística, mucoviscidose.

ABSTRACT

Introduction: adult patients now represent more than 30% of all cystic fibrosis (C/F) patients. The aim of this study was to describe clinical, functional and tomographic findings of disease in adults. **Methods:** fourteen patients with CF were evaluated at the Reference Center of CF in Adults of the state of Rio de Janeiro, Brazil. Variables of interest were age, gender, race, body mass index (BMI), sputum culture, spirometric measurements, tomographic findings and therapy utilized in patients with CF. **Results:** mean age of the patients was 24 years and the mean BMI was 19.7 kg/m². *Pseudomonas aeruginosa* and *Burkholderia cepacia* were present in sputum in 9 (64.3%) and 3 (21.4%) of the total patients, respectively. The most common ventilation disorder was the obstructive one, present in more than 90% of the cases. The tomographic findings most frequent were bronchioectasis and bronchial wall thickening. **Conclusion:** values of the spirometric measurements were lower in patients bearers of *P. aeruginosa* and *B. cepacia* showing a higher deterioration of the pulmonary function. The tomographic findings largely reflect the airway abnormalities typical of this disease.

Keywords: cystic fibrosis, mucoviscidosis.

1. Médica do Serviço de Pneumologia e Tisiologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto.
2. Mestre em Pneumologia. Médico do Serviço de Pneumologia e Tisiologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto.
3. Especialista em Pneumologia.
4. Doutor em Radiologia. Professor Adjunto da Disciplina de Pneumologia e Tisiologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ). Professor da Disciplina de Pneumologia da Universidade Gama Filho.
5. Doutor em Pneumologia. Professor Titular e Coordenador da Disciplina de Pneumologia e Tisiologia 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. Tels.: (21) 2587-6537 / 98536162. E-mail: phel.lop@uol.com.br

Recebido para publicação em 07/06/2004 e aceito no dia 29/06/2004, após revisão.

Introdução

A fibrose cística do pâncreas (F/C), também conhecida como mucoviscidose, é uma doença genética de caráter autossômico recessivo que cursa com alteração da função das glândulas exócrinas. A afecção compromete o funcionamento de praticamente todos os órgãos e sistemas do organismo, mas afeta principalmente os aparelhos respiratório e gastrointestinal. É causada por mutação do gene responsável pela produção de uma proteína denominada CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), que é, na realidade, o próprio canal de cloro. Até o momento, mais de 1400 mutações já foram descritas¹.

A incidência estimada da F/C varia de 1:1.200 até 1:4.000 na população branca, sendo considerada rara em asiáticos e africanos². No Brasil, não se sabe se esses dados são tão altos. Talvez isso não ocorra por causa do alto grau de miscigenação em nosso país e da tendência ao "embranquecimento", o que faz selecionar mal indivíduos da raça caucasiana³.

Entre os anos de 1930 e 1940, quando a doença foi descrita por Dorothy Andersen⁴, a sobrevida mediana prevista não atingia os 5 anos de idade. Entre 1969 e 1990, a proporção de pacientes com mais de 18 anos de idade aumentou quatro vezes, de 8% para 32%, e a sobrevida mediana prevista dobrou de 14 para 27,6 anos de vida⁵. No ano de 2000, do total de pacientes com F/C cadastrados pela *Foundation Patient Registry Annual Data Report*, 38,7% tinham idade acima de 18 anos e a sobrevida mediana prevista era de aproximadamente 32 anos⁶. Dessa forma, houve um dramático aumento no número de adultos e na expectativa de vida dos portadores de F/C nas últimas três décadas.

Os pacientes adolescentes ou adultos, portadores de F/C, são os que apresentam as formas menos agressivas na infância. De forma característica, esse grupo de indivíduos tem comprometimento pulmonar, com pouca ou nenhuma repercussão no aparelho digestivo. Calcula-se que cerca de 90% deles morrem devido à progressão da doença pulmonar⁷.

Este estudo, realizado no Centro de Referência de Fibrose Cística em Adultos do Estado do Rio de Janeiro, teve como objetivo descrever as características clínicas e funcionais de 14 pacientes acompanhados em todos os meses do ano de 2003.

Materiais e métodos

Foi estudada, de forma descritiva, uma coorte de 14 pacientes com mais de 16 anos, atendida no Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE) da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ). Foram

excluídos os indivíduos que não foram avaliados durante o ano de 2003.

Para a confirmação do diagnóstico de F/C, os critérios utilizados foram duas dosagens de cloro no suor elevadas e/ou pesquisa genética com homozigose para mutação delta F508. Do prontuário foram extraídas informações sobre idade atual, idade ao diagnóstico, gênero, raça, história familiar, envolvimento pulmonar e extra-pulmonar, índice de massa corpórea (IMC), colonização brônquica, avaliação espirométrica, avaliação tomográfica e terapêutica utilizada.

Na avaliação do estado nutricional¹, através do IMC, considerou-se portadores de estado nutricional deficiente os pacientes com IMC < 18,5 kg/m².

A provas de função pulmonar foram realizadas em um sistema computadorizado, modelo *Collins Plus Pulmonary Function Testing Systems* (Warren E. Collins, Inc.), seguindo-se as recomendações da ATS⁸. Todos os 14 pacientes foram submetidos à espirometria, analisando-se capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) e relação VEF₁/CVF. Os volumes pulmonares estáticos foram determinados em 12 indivíduos, sendo oito através da pletismografia de corpo inteiro e quatro através do método de diluição com hélio. Através destas técnicas, foram analisados o volume residual (VR) e a capacidade pulmonar total (CPT). A medida da capacidade de difusão do CO (D_{CO}), através da técnica da respiração única, foi realizada em nove portadores de F/C.

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

Resultados

Estima-se que haja 125 portadores de F/C no Estado do Rio de Janeiro. Desse total, 30 têm mais de 16 anos e 14 destes são acompanhados no HUPE/UERJ (Tabela 1).

Tabela 1 – Distribuição dos pacientes portadores de F/C no Estado do Rio de Janeiro.

Portadores de F/C	N	(%)
Total no Estado do RJ	125	(100)
Maiores de 16 anos no Estado do RJ	30	(24)
Maiores de 16 anos no Estado do RJ acompanhados no HUPE	14	(11,2)

Entre os pacientes seguidos no HUPE/UERJ, a média de idade foi de 24 anos, com mediana de 22 e variando de 18 a 40 anos. Destes, nove eram homens e cinco mulheres, sendo dois da raça negra. A média

de idade ao diagnóstico foi de 11 anos, variando de três meses a 21 anos, e quatro indivíduos tinham história familiar de F/C (Tabela 2).

Tabela 2 – Idade ao diagnóstico e história familiar dos pacientes com F/C acompanhados no HUPE/UERJ (N=14).

	N	(%)
Idade ao diagnóstico		
Acima de 10 anos	8	(57,1)
Acima de 15 anos	5	(37,7)
Irmãos portadores de F/C		
Desconhecido	1	(7,1)
Filho único	5	(37,7)
Positivo	4	(28,6)
Negativo	4	(28,6)

Figura 1 – Radiografia de tórax mostra infiltrado intersticial difuso, bilateral, poupando apenas a base direita. Observa-se ainda acentuação da trama broncovascular por espessamento da parede brônquica.

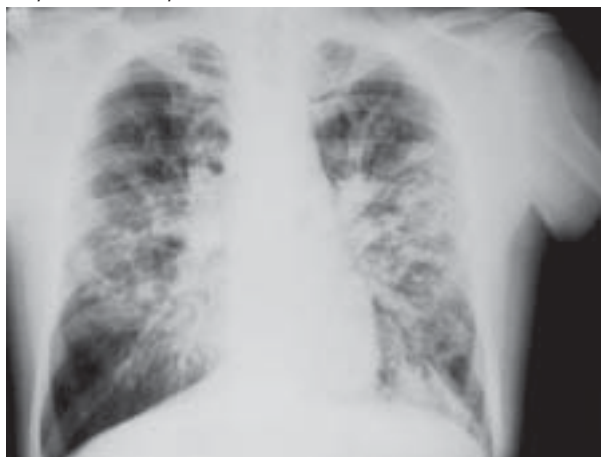
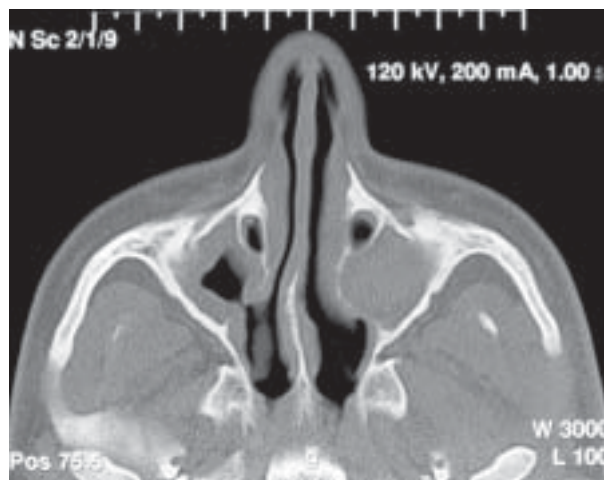


Figura 2 – TC de seios da face evidencia velamento do seio maxilar esquerdo e espessamento da mucosa do seio maxilar direito.



Todos os pacientes tinham quadro clínico e/ou radiológico de acometimento pulmonar (Figura 1).

Onze indivíduos tinham sinusopatia (Figura 2). O envolvimento do pâncreas foi detectado em 11 pacientes, sendo nove com manifestação de insuficiência pancreática exócrina e dois com disfunção endócrina. O comprometimento simultâneo de pulmão e pâncreas (porção exócrina) foi observado em nove pacientes. Dos nove indivíduos do sexo masculino, em apenas um foi confirmada azoospermia; os demais não foram testados (Tabela 3).

Tabela 3 – Pacientes com F/C acompanhados no HUPE/UERJ: lesão de órgãos/sistemas (N=14).

Órgão/sistema	N	(%)
Pulmão	14	(100)
Seios da face	11	(78,6)
Pâncreas exócrino	9	(64,3)
Pâncreas endócrino	2	(14,3)
Testículo	1	(7,1)

A média de IMC foi de 19,7 kg/m². No grupo estudado, apenas 28,6% dos portadores de F/C apresentavam deficiência nutricional. Os demais (71,4%), tinham IMC acima de 18,5 kg/m² e, portanto, apresentavam estado nutricional satisfatório.

Dos 14 pacientes, nove (64,3%) tiveram pelo menos uma cultura de escarro com *Pseudomonas aeruginosa* e três (21,4%) com *Burkholderia cepacia*; apenas dois pacientes (14,3%) não eram colonizados por estas bactérias. Todos os indivíduos colonizados fizeram entre 3 a 5 exacerbações infecciosas durante o período de 1 ano em que foi realizado o estudo.

Tabela 4 – Valores das medidas de função pulmonar dos pacientes com F/C acompanhados no HUPE/UERJ.

Parâmetros de função pulmonar	Média (%)	Varição (%)
Espirometria (N=14)		
CVF (% do teórico)	69,4	25 – 121
VEF ₁ (% do teórico)	53,4	18 – 108
VEF ₁ /CVF (%)	62,8	42 – 80,4
Volumes pulmonares (N=12)		
CPT (% do teórico)	87	40 – 119
VR (% do teórico)	158,3	53 – 286
VR/CPT (%)	43,5	22 – 62
Difusão pulmonar (N=9)		
D _{co} (% do teórico)	77,1	30 – 120
D/VA (%)	117,4	84 – 151

A Tabela 4 mostra os valores médios dos índices funcionais estudados. Na espirometria, apenas um indivíduo não apresentava distúrbio ventilatório; todos os outros tinham síndrome obstrutiva

brônquica. Na avaliação dos volumes pulmonares estáticos, a maior repercussão foi o aprisionamento de ar (elevação de VR). Três pacientes tinham síndrome restritiva caracterizada por redução de CPT, enquanto hiperinsuflação pulmonar (elevação de CPT), não foi diagnosticada em nenhum paciente. A D_{CO} mostrou-se reduzida em 44,4% dos portadores de F/C (Tabela 5). Quando considerados os pacientes colonizados por *P. aeruginosa* e *B. cepacia*, as médias do percentual do teórico da CVF e do VEF_1 foram menores, quando comparadas com as médias dos valores teóricos nos pacientes *não colonizados* (Tabela 6). Uma comparação da função pulmonar entre o grupo de 2003 e aquele acompanhado em nosso ambulatório no ano de 1989 é mostrado na Tabela 7.

Tabela 5 – Alterações funcionais dos pacientes com F/C acompanhados no HUPE/UERJ.

	N	(%)
Espirometria (N=14)		
Normal	1	(7,1)
Distúrbio ventilatório obstrutivo leve	3	(21,4)
Distúrbio vent.obstrutivo moderado	3	(21,4)
Distúrbio ventilatório obstrutivo grave	4	(28,6)
Distúrbio ventilatório misto	3	(21,4)
Volumes pulmonares (N=12)		
Alçapamento de ar (elevação de VR)	7	(58,3)
Síndrome restritiva (redução de CPT)	3	(25)
Difusão pulmonar (N=9)		
D_{CO} reduzida	4	(44,4)

Tabela 6 – Comparações da função pulmonar entre três grupos de pacientes com F/C acompanhados no HUPE/UERJ de acordo com o tipo de colonização brônquica (N=14).

Parâmetros de função pulmonar	Não colonizados	Colonizados por <i>P. aeruginosa</i>	Colonizados por <i>B. cepacia</i>
CVF% (% do teórico)			
Média (variação)	101,2 (81,5 – 121)	66 (25 – 104)	58,3 (40 – 80)
VEF_1 (% do teórico)			
Média (variação)	89,6 (71,3 – 108)	50,5 (18 – 94)	38 (26 – 47)

Tabela 7 – Comparação da função pulmonar entre dois grupos de pacientes com F/C acompanhados no HUPE/UERJ: 1989 x 2003.

	Normal	Obstrução "pura"	Restrição "pura"	Misto (Obstrução + Restrição)	Total de pacientes
1989 (média de idade= 20 anos)	3	6	0	3	12
2003 (média de idade= 24 anos)	1	10	0	3	14

Do grupo estudado, metade dos pacientes realizaram tomografia computadorizada do tórax de alta resolução (TCAR) no ano de 2003. As principais alterações observadas foram bronquiectasias e espessamento da parede brônquica (Tabela8) (Figura 3).

Figura 3 – TC de tórax (janela de parênquima) demonstra bronquiectasias e espessamento da parede brônquica, achados mais frequentes na F/C.

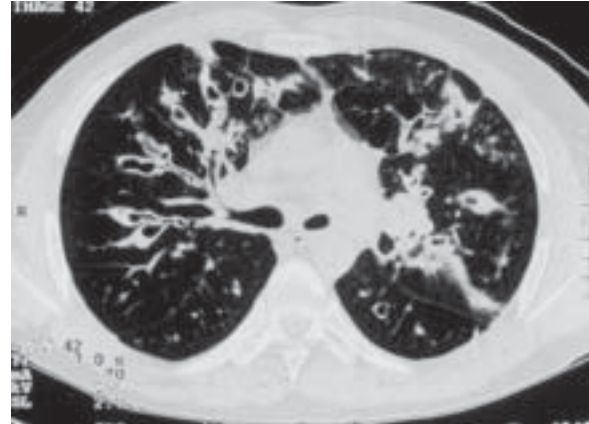


Tabela 8 – Alterações tomográficas dos pacientes com F/C acompanhados no HUPE/UERJ (N=7).

	N	(%)
Bronquiectasias	7	(100)
Espessamento da parede brônquica	5	(71,4)
Opacidade em "vidro-fosco"	4	(57,1)
Opacidade centrolobular	2	(28,6)
Lesões bolhosas	2	(28,6)
Espessamento pleural	2	(28,6)
Aspecto de "árvore em brotamento"	1	(14,3)
Espessamento dos septos interlobulares	1	(14,3)
Linfonodomegalias mediastinais	1	(14,3)

Todos os pacientes estavam em programa de fisioterapia respiratória. Quanto à terapia medicamentosa, 13 faziam uso de broncodilatador inalatório, 12 de α -dornase, dois de corticóide nasal e um de corticóide inalatório. Doze indivíduos faziam ciclos de antibioticoterapia (quatro em uso de tobramicina inalatória na dose de 300mg de 12/12h por 4 semanas e repetidas a intervalos de 4 semanas). A suplementação enzimática com lipase era feita em sete pacientes. Dois portadores de F/C faziam oxigenoterapia prolongada (Tabela 9).

Tabela 9 – Terapêutica empregada nos pacientes com F/C acompanhados no HUPE/UERJ (N=14).

Terapêutica	N	(%)
Broncodilatador inalatório	13	(92,9)
α -Dornase	12	(85,7)
Lípase	7	(50)
Tobramicina inalatória	4	(28,6)
Suplementação de O ₂	2	(14,3)
Corticóide nasal	2	(14,3)
Corticóide inalatório	1	(7,1)

Discussão

Desde o ano de 1987, a disciplina de Pneumologia da UERJ, atuando no HUPE, recebe os pacientes com idade acima de 16 anos, oriundos do Instituto Fernandes Figueira. Ao longo do tempo, já foram atendidos cerca de 50 portadores de F/C. Nosso estudo restringe-se à coorte que recebeu cuidados no ano de 2003, justamente para representar a situação epidemiológica neste início do século XXI.

Nas últimas décadas, a sobrevida dos pacientes com F/C melhorou dramaticamente. A sobrevida mediana, que era de apenas 16 anos em 1970, "saltou" para aproximadamente 32 anos em 2000. E, mais ainda: para as crianças nascidas na década de 1990, a sobrevida mediana prevista já ultrapassa os 40 anos de idade⁶. No nosso estudo, a média de idade foi de 24 anos, estando incluído aí um paciente com 39 e outro com 40 anos. Já tivemos, inclusive, uma paciente que viveu até os 45 anos. Esse aumento na sobrevida é basicamente devido a quatro fatores: melhor suporte nutricional, maior intensificação da fisioterapia respiratória, maior agressividade e precocidade no uso da terapia antibiótica e desenvolvimento de centros regionais de referência³.

Mais da metade de nossos pacientes teve o diagnóstico da doença estabelecido após os 10 anos de idade. Em F/C, o diagnóstico tardio não parece depender apenas de um retardo diagnóstico, mas da constituição de um grupo de indivíduos com expressão genotípica distinta, com curso da doença mais leve durante os primeiros anos de vida. Esse grupo, diferentemente daquele com diagnóstico mais precoce, apresenta doença pulmonar mais leve e sintomas digestivos menos proeminentes⁹.

Toda a fisiopatologia da mucoviscidose depende de obstrução canalicular por secreções mucosas pouco hidratadas e muito espessas. Há muitas apresentações clínicas possíveis, com grande variabilidade na sua frequência e gravidade. Porém, no grupo estudado, predominaram o comprometimento do pulmão e dos seios da face. A doença sinusopulmonar supurativa e progressiva é a regra

nesse grupo etário, estando os nossos dados de acordo com outras casuísticas^{10,11}.

Na TCAR do tórax, as principais alterações observadas foram bronquiectasias (100%) e espessamento da parede brônquica (71,4%). As opacidades centrolobulares, as lesões bolhosas e o aspecto de "árvore em brotamento", diferentemente de outros estudos, raramente foram notados em nossa casuística^{12,13}. Entretanto, em nosso grupo, chama à atenção a presença de outras anormalidades que refletem infecção crônica, incluindo opacidade em "vidro-fosco", espessamento dos septos interlobulares, espessamento pleural e linfonodomegalia mediastinal. Essas anormalidades não são classicamente descritas como achados tomográficos da F/C, mas são perfeitamente esperadas de serem encontradas numa população de portadores de F/C com faixa etária mais alta e, portanto, maior número de exacerbações pulmonares infecciosas¹⁴.

Na F/C, as infecções pulmonares são favorecidas pela obstrução causada por muco espesso. A *P. aeruginosa* é germe encontrado em 50 a 70% dos pacientes¹⁵, comportando-se, no início, como comensal e, após, como patógeno residente, incapaz de ser erradicado e de virulência cada vez mais agressiva. Nas duas últimas décadas, outras espécies de *Pseudomonas*, particularmente *B. cepacia*, têm aparecido como patógeno cada vez mais frequente em portadores de F/C¹⁶. Recentemente, o surgimento de infecção por *Staphylococcus aureus* metilino-resistente ("MARS") tem sido motivo de preocupação¹⁷. Em nossa coorte, mais de 60% dos indivíduos estavam colonizados pela *P. aeruginosa* e mais de 20% pela *B. cepacia*, refletindo a elevada incidência desses germes na população adulta portadora de F/C.

A expectativa de vida dos portadores de F/C depende da gravidade e da evolução do comprometimento pulmonar, sendo as provas de função pulmonar importantes marcadores prognósticos. Na espirometria, o distúrbio ventilatório é essencialmente obstrutivo; os mecanismos subjacentes aí implicados incluem a hipersecreção crônica de muco, a formação de bronquiectasias, o remodelamento das vias aéreas e a hiperreatividade brônquica. Somente na fase final da doença, quando aparece a fibrose pulmonar, é que surge um componente restritivo e a configuração de um distúrbio misto. Em nosso estudo, à exceção de um paciente, todos os demais tinham síndrome obstrutiva brônquica. A média do VEF₁, em percentagem do teórico, foi de 53,4%, ligeiramente abaixo daquela registrada na população adulta americana portadora de F/C (60,8%)⁶.

Na F/C, quando se avaliam os volumes pulmonares estáticos, o fenômeno mais marcante é a elevação do VR. Esse alçapamento de ar é a consequência mais marcante do esvaziamento alveolar retardado, causado pela obstrução brônquica. Entretanto, mesmo na presença de aprisionamento aéreo significativo, a CPT não se eleva, um fato marcante observado em nossos pacientes. É possível que a hipoplasia alveolar em portadores de F/C seja a explicação para esse achado¹⁸.

Em nossos pacientes, observamos uma redução da difusão pulmonar em quase metade dos casos submetidos a este teste. Essa anormalidade, em concordância com outros estudos, é leve e possivelmente relacionada ao desequilíbrio V/Q. Alterações significativas são observadas só tardiamente no curso da F/C, correlacionando-se com o aparecimento de doença vascular pulmonar, especialmente hipertensão pulmonar¹⁹.

Na F/C, a colonização brônquica por espécies de *P. aeruginosa* ou *B. cepacia* tem sido associada à maior perda de função pulmonar¹⁶. Em nosso estudo, a presença desses patógenos na via aérea correlacionou-se com queda mais acentuada no VEF₁ e na CVF. Dessa forma, *P. aeruginosa* e *B. cepacia* podem ser considerados como importantes marcadores de prognóstico na evolução da doença, justificando inclusive a separação dos pacientes no atendimento ambulatorial.

A função pulmonar do grupo estudado de 2003, quando comparada àquela de portadores de F/C avaliados em 1989, mostra uma maior predominância do fenômeno obstrutivo e apenas um registro de espirometria normal. Isto pode ser explicado, pelo menos em parte, à maior média de idade do grupo atual (24 x 20 anos) e, por conseguinte, à maior repercussão funcional.

A mais importante e freqüente manifestação digestiva é a insuficiência exócrina do pâncreas, observada em mais de 60% dos portadores de F/C acompanhados no HUPE/UERJ. Caracteriza-se por diarreia crônica, com evacuações volumosas, gordurosas e fétidas. A perda de calorías e proteínas através dessa má digestão, aliada ao aumento das necessidades calóricas devido às infecções respiratórias de repetição, contribui de forma decisiva para o déficit nutricional.

A esterilidade é outra manifestação marcante nos portadores de F/C, atingindo mais de 95% dos homens e pelo menos 60% das mulheres¹⁵. Entretanto, pelo menos duas pacientes acompanhadas no HUPE/UERJ já engravidaram. Numa delas foi feito aborto terapêutico, indicado por junta médica, já que a mesma

apresentava intensa deterioração da função pulmonar.

Até o momento, enquanto não surge uma terapêutica curativa para corrigir o defeito genético da F/C, o tratamento é basicamente preventivo, visando impedir a instalação das lesões pulmonares irreversíveis. A fisioterapia respiratória é essencial e busca a remoção mecânica das secreções viscosas que obstruem as vias aéreas. Os efeitos benéficos dos broncodilatadores podem estar presentes mesmo quando uma responsividade óbvia das vias aéreas não for demonstrada, o que explica o seu uso na quase totalidade dos nossos casos. O uso de corticosteróide para tratar a inflamação pulmonar é controverso e, por isso, não é utilizado de forma rotineira em nosso ambulatório.

Quase todos os nossos pacientes faziam uso de α -dornase, o que se justifica pelas características clínicas e funcionais do grupo: infecção brônquica crônica e importante deterioração funcional. Estudos clínicos placebo-controlados que utilizaram esta enzima mostraram melhora da função pulmonar, redução do número de exacerbações e diminuição do número de dias de internação e da necessidade de antibióticos venosos²⁰.

Nos portadores de F/C colonizados por espécies de *Pseudomonas*, não há consenso na literatura sobre o uso dos esquemas antimicrobianos. Alguns centros utilizam antibioticoterapia supressiva, enquanto outros utilizam antibióticos apenas durante as exacerbações agudas. No nosso estudo, quase todos os pacientes fizeram ciclos de antibioticoterapia, o que parece refletir na melhora da função pulmonar e no aumento da sobrevida. Da mesma forma, o uso de antibióticos por via inalatória encontra ampla discussão na literatura. A tobramicina inalatória, utilizada em quase um terço dos nossos pacientes, parece diminuir a densidade da *P. aeruginosa* no escarro, além de reduzir o número de dias de internação²¹.

Há mais de uma década, o transplante pulmonar tornou-se uma opção terapêutica para os pacientes com F/C e doença pulmonar em estágio final. Nesse grupo de doentes de 2003 há duas indicações de transplante, tendo um deles já sido aceito para a sua realização.

Em consequência desse grande arsenal terapêutico que tomou conta da mucoviscidose, tem-se conseguido bons progressos no manuseio dos pacientes, a ponto de prorrogar, e muito, a sobrevida^{22,23}. Em breve, a engenharia genética possibilitará a manipulação dos genes, vindo a permitir, possivelmente, a cura desses pacientes^{24,25}.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lemos ACM, Matos E, Franco R, Santana P, Santana MA. Fibrose cística em adultos: aspectos clínicos e espirométricos. J Bras Pneumol 2004;30(1):9-13.
2. Mickle JE, Cutting GR. Clinical implications of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator mutations. Clin Chest Med 1998;19:443-58.
3. 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.
4. Andersen DH. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease: a clinical and pathologic study. Am J Dis Child 1938;56:341-99.
5. Fritz-Simmons SC. The changing epidemiology of cystic fibrosis. J Pediatr 1993;122:1-9.
6. Yankaskas JR, Marshall BC, Sufian B, Simon RH, Rodman D. Cystic fibrosis adult care: consensus conference report. Chest 2004;125:15-395.
7. Ramsey BW. Management of pulmonary disease in patients with cystic fibrosis. N Engl J Med 1996;335:179-88.
8. American Thoracic Society. Standardization of spirometry – 1987 update. Am Rev Respir Dis 1987;136:1285-98.
9. Gan KH, Geus WP, Bakker W, Lamers CB, Heijerman HG. Genetic and clinical features of patients with cystic fibrosis diagnosed after the age of 16 years. Thorax 1995;50:1301-4.
10. MacLusky I, Levison H. Cystic fibrosis. In: Chernick V, Boat TF, Kendig Jr EL. Kendig's – Disorders of the respiratory tract in children. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders 1998. p.838-82.
11. The Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium. Population variation of common cystic fibrosis mutations. Human Mutation 1994;4:167-77.
12. Santis G, Hodson ME, Strickland B. High resolution computed tomography in adult cystic fibrosis patients with mild lung disease. Clin Radiol 1991;44:20-2.
13. Nathanson I, Conboy K, Murphy S, Afshani E, Kuhn JP. Ultrafast computerized tomography of the chest in cystic fibrosis: a new scoring system. Pediatr Pulmonol 1991;11:81-6.
14. Webb WR, Müller NL, Naidich DP. High-Resolution CT of the Lung. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996. 320 p.
15. Reis FJC, Damaceno N. Fibrose cística. J Pediatr 1998;74(supl.1):S76-S94.
16. McMenamin JD, Zacccone TM, Coenye T, Vandamme P, LiPuma JJ. misidentification of *Burkholderia cepacia* in US Cystic fibrosis treatment centers: na analysis of 1,051 recent sputum isolates. Chest 2000;117:1661-5.
17. Elborn JS. Treatment of *Staphylococcus aureus* in cystic fibrosis. Thorax 1999;54:377-9.
18. Redding GJ, Restuccia R, Cotton EK, Brooks JG. Serial changes in pulmonary functions in children hospitalized with cystic fibrosis. Am Rev Respir Dis 1982;126:31-6.
19. Lebecque P, Lapierre JG, Lamarre A, Coates AL. Diffusion capacity and oxygen desaturation effects on exercise in patients with cystic fibrosis. Chest 1987;91(5):693-97.
20. Ramsey BW, Astley SJ, Smith AL. Efficacy and safety of short-term administration of aerosolized deoxyribonuclease in patients with cystic fibrosis. Am Rev Resp Dis 1993;148:145-51.
21. Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, Otto KL, Montgomery AB, Williams-Warren J et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. N Engl J Med 1999;340:23-30.
22. Matoso MPQ, Melo Silva M, Jansen JM, Dallalana LT, Skiner LF, Maeda T. Tomografia computadorizada no estudo de bronquiectasia da fibrose cística. Anais II Congr Pneumol RJ 1989; 12.
23. Melo Silva M, Jansen JM, Dallalana LT, Pinto RMC, Maeda T. Perfil funcional respiratório em adultos portadores de fibrose cística. Anais II Congr Pneumol RJ 1989; 11.
24. Andrade I, Melo Silva M, Jansen JM, Maeda T, Augusto Silva C. Função respiratória na mucoviscidose. J Pneumol 1990;16(supl. 1):41.
25. Dallalana LT, Lobo ST, Pinto RMC, Paschoal MM, Jansen JM, Marques O. Mucoviscidose em adolescentes e adultos. PulmãoRJ 1991;1(supl.1):37. ■

Diferenciação neuroendócrina do carcinoma brônquico não pequenas células

Neuroendocrine differentiation in non-small cell lung cancer

Cyro Teixeira da Silva Junior¹, Gilberto Perez Cardoso²,
Leticia Maciel dos Santos³, Mauro Zamboni⁴,
Rodolfo Fred Behrsin⁵

RESUMO

Introdução: parte dos carcinomas do pulmão do tipo não pequenas células (CPNPC) apresentam diferenciação neuroendócrina, confirmada pela imuno-histoquímica. Estes tumores são mais agressivos e apresentam disseminação mais precoce do que os que não têm essa característica. **Métodos:** estudo secundário resultante da revisão não sistemática a partir do estudo primário de Baldi e colaboradores. Análise de dados primários não publicados. A técnica imunohistoquímica utilizada foi feita por meio do método ABC padronizado. Os marcadores utilizados foram: cromogranina A; leu 7; enolase neuro-específica; serotonina; bombesina; calcitonina, ACTH; vasopressina, vimentina e anticorpos neurofilamentares. A sensibilidade dos marcadores tumorais se baseou na combinação em paralelo a partir de 200 amostras do CNPC de tumores ressecados. Considerou-se estatisticamente significante o valor de p menor ou igual a 0,05. **Resultados:** a amostra era composta de 80 (40%) carcinomas escamosos; 85 (42,5%) adenocarcinomas; 30 (15%) carcinomas não pequenas células indiferenciados e 5 (2,5%) carcinomas adenoescamosos. A sensibilidade dos marcadores tumorais, utilizados em testes múltiplos paralelos, foi: cromogranina A - 32,1%; Leu 7 - 25%; NSE - 17,6%; serotonina - 16,6%; bombesina - 17,6%; calcitonina - 20%; ACTH - 30,5%; vasopressina - 21,2%; vimetina - 24,7% e anticorpos neurofilamentares - 22,4%. **Conclusão:** a cromogranina A, ACTH, Leu 7, vimetina e os anticorpos antifilamentares têm um rendimento semelhantes para o diagnóstico do carcinoma não pequenas células do pulmão, através da imuno-histoquímica.

Descritores: marcadores de tumor, marcadores de diferenciação, neoplasias pulmonares, carcinoma broncogênico.

ABSTRACT

Introduction: a portion of non-small cell lung carcinomas (NSCLC) which is still not completely characterized, has a neuroendocrine differentiation. The aim of this study was evaluated the sensitivity of neuroendocrine markers in non-small cell carcinomas by immunohistochemistry. **Methods:** analysis of not published primary date. Immunohistochemistry assays were performed by the standard ABC method with Cromogranin-A, Leu 7, neuron specific enolase (NSE), serotonin, bombesin, calcitonin, ACTH, vasopressin, vimentin and neurofilaments antibodies. Sensitivity of tumor markers was used in a parallel combination strategy from 200 specimens from patients with surgical resected NSCLC. Tests statistically significant with p less than or equal to 0.05. **Results:** eighty (40%) squamous carcinomas, 85 (42.5%) adenocarcinomas, 30 (15%) undifferentiated non-oat cell lung carcinoma and 5 (2.5%) adenosquamous carcinomas. Sensitivity of tumor markers used in a parallel multiple tests was Cromogranin-A (32.18%), Leu 7 (25.0%), NSE (17.6%), serotonin (16.5%), bombesin (17.6%), calcitonin (20.0%), ACTH (30.5%), vasopressin (21.2%), vimentin (24.7%) and neurofilaments (22.4%). Comparison between Cromogranin A with others markers showed ACTH, Leu 7, vimentin and neurofilaments with distribution not significant (p>0.05). **Conclusion:** cromogranin A, ACTH, Leu 7, vimentin and neurofilaments are similar to diagnostic neuroendocrine differentiation, by immunohistochemistry, in non-small cell lung carcinomas.

Keywords: tumor markers, lung neoplasm, carcinoma bronchogenic.

Introdução

O desenvolvimento da técnica da imuno-histoquímica permitiu comprovar que uma parcela dos carcinomas do pulmão não pequenas células (CPNPC), que apresentam diferenciação neuroendócrina, são mais agressivos e com disseminação mais precoce do que os que não apresentam essa diferenciação. A cura e a sobrevida dos pacientes portadores desses tumores estão associadas à sua ressecabilidade^{1,2}.

Estudos de Gazdar³ e colaboradores e de Silva Junior e Cardoso² concluíram que o fenótipo neuroendócrino associa-se a uma melhor resposta à quimioterapia e a uma melhora na sobrevida dos pacientes com carcinoma do pulmão não pequenas células (CPNPC).

A ordem decrescente de agressividade dos tumores neuroendócrinos do pulmão inclui: CPPC, carcinoma neuroendócrino de grandes células (CNEGC), carcinóide atípico, carcinóide típico, *tumorlet* e hiperplasia celular neuroendócrina difusa. A diferenciação histopatológica convencional entre esses tumores, em alguns casos, é difícil. Estudos recentes indicam que somente a identificação das alterações genéticas são capazes de diferenciação, principalmente, entre CPPC e CNEGC⁴.

O estudo dos marcadores neuroendócrinos no soro ou líquidos biológicos, por diversas técnicas imunológicas, ou nos tecidos por imuno-histoquímica, é importante durante a etapa do estadiamento⁵. Junto do diagnóstico fenotípico, tais marcadores são capazes de diferenciar os tumores neuroendócrinos, do carcinoma da mama e do linfoma, uma vez que com frequência o diagnóstico deles se confundem quando realizados somente através do estudo histopatológico convencional⁶.

O objetivo do estudo foi avaliar quais marcadores são mais sensíveis para diagnosticar a diferenciação neuroendócrina, por imuno-histoquímica, em uma série de pacientes com CNPCP.

Material e métodos

Delineamento: estudo secundário, correspondendo a uma revisão não sistemática, conduzida a partir do estudo primário publicado por Baldi e colaboradores⁷.

Novos testes de imuno-histoquímica não foram realizados a partir da casuística de Baldi e colaboradores⁷ porque o delineamento é um estudo secundário. Somente delineamento com estudos suplementares acrescentam medições de um número pequeno de variáveis, para responder a uma nova hipótese de pesquisa.

Aspectos éticos e consentimento dos autores dos dados primários não foram considerados porque, segundo o livro de Hulley e colaboradores, no capítulo sobre Abordando Questões Éticas, "os estudos de registros, dados ou espécimes já existentes, são tipos de pesquisa isentos de revisão pelo Comitê de Ética em Pesquisa, desde que existam amostras disponíveis ao público"⁸.

Os dados primários de duzentas amostras de tecido de carcinomas brônquicos não pequenas células, oriundas de pacientes não tratados com quimioterapia e/ou radioterapia, foram selecionados para a pesquisa. O subtipo histológico e a imuno-histoquímica para cromogranina A, Leu 7, enolase neurônica específica (NSE), serotonina, bombesina, calcitonina, hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), vasopressina, vimentina e neurofilamentos foram os marcadores avaliados entre os anos de 1998 e 1999.

A classificação histológica das diversas amostras estudada por Baldi e colaboradores⁷, foi baseada nos critérios publicados pela Organização Mundial de Saúde em 1981⁹.

A técnica de imuno-histoquímica utilizada pelos pesquisadores foi a denominada por método ABC padrão (complexo streptoavidina-biotina-enzima), que depois da reação entre os anticorpos primário, biotinilado "de fábrica", e secundário, adiciona-se à reação uma solução contendo complexos formados por uma molécula de avidina (proteína da clara do ovo), ligada a várias moléculas de biotina (vitamina B8), que, por sua vez são ligadas a moléculas de enzima. Como a avidina tem grande afinidade pela biotina, um sítio livre se liga à molécula de biotina do anticorpo secundário. Com isso, para cada interação anticorpo primário-anticorpo secundário, haverá diversas

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

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

3. Aluna da Disciplina de Iniciação Científica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense.

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

5. Mestre em Pneumologia pela Universidade Federal Fluminense.

Trabalho realizado pelo Programa de Pós-Graduação *Stricto sensu* em Ciências Médicas da Universidade Federal Fluminense Niterói Rio de Janeiro.

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

Artigo recebido para publicação no dia 09/06/2004 e aceito no dia 29/06/2004, após revisão.

Tabela 1 – Sensibilidades isoladas dos marcadores de diferenciação neuroendócrina pesquisados pela técnica imuno-histoquímica (complexo streptoavidina-biotina-enzima) em 200 amostras de carcinoma brônquico não pequenas células por tipos histológicos.

Marcador	Escamoso (n = 80)	Adenocarcinoma (n = 85)	Adenoescamoso (n = 5)	Indiferenciado (n = 30)
Cromogranina A	7,5	24,7	0,0	56,6
Leu 7	6,25	18,8	0,0	36,6
NSE *	2,5	15,2	0,0	43,3
Serotonina	2,5	14,1	0,0	33,3
Bombesina	2,5	15,3	0,0	36,3
Calcitonina	2,5	17,6	0,0	26,6
ACTH **	8,25	22,3	0,0	33,3
Vasopressina	2,5	18,8	0,0	33,3
Vimentina	2,5	22,3	20,0	56,6
Neurofilamentos	2,5	20,0	20,0	56,6

Fonte: Baldi A, et al. *In Vivo* 2000;14:109-14.

* Enolase Neurônio Específica

** Hormônio Adrenocorticotrófico

Tabela 2 – Sensibilidades múltiplas paralelas dos marcadores de diferenciação neuroendócrina, pesquisados pela técnica de imuno-histoquímica (complexo streptoavidina-biotina-enzima), em 165 amostras de carcinoma brônquico não pequenas células dos subtipos escamoso e adenocarcinoma.

Marcadores	Sensibilidades com testes paralelos (%)
Cromogranina A	32,18
Hormônio adrenocorticotrófico	30,53
Leu 7	25,03
Vimentina	24,7
Neurofilamentos	22,4
Vasopressina	21,2
Calcitonina	20,0
Enolase Neurônio Específica	17,6
Bombesina	17,6
Serotonina	16,5

moléculas de enzima reagindo com o cromógeno e, conseqüentemente, amplificando a reação⁷.

Análise estatística: os dados de todos os casos descritos por Baldi e colaboradores⁷ foram transferidos para a planilha eletrônica do software *Microsoft Excel*®2000, com a finalidade de estudo estatístico descritivo¹⁰.

A sensibilidade isolada de cada marcador neuroendócrino foi calculada para cada subtipo histológico¹¹.

Para elevar a qualidade e otimizar o desempenho do diagnóstico para CPNPC, foi calculada a sensibilidade como teste múltiplo paralelo, para os subtipos histológicos escamoso e adenocarcinomas, utilizando a seguinte fórmula: $Tp+ = A+ \cup B+$. Usando linguagem de probabilidade de eventos, $Tp+$ é teste múltiplo em paralelo positivo. $A+$ representa o resultado positivo do teste A e $B+$ o resultado positivo do teste B. Denota-se por $A \cup B$, o evento união do teste A e do teste B. A sensibilidade combinada dos testes em paralelo foi calculada com auxílio de regras

de cálculo de probabilidade para a união de dois eventos independentes¹¹.

A análise estatística inferencial utilizada, e ainda não publicada por Baldi e colaboradores⁷, foi a comparação das sensibilidades múltiplas paralelas de cada marcador neuroendócrino com o exame mais sensível para o diagnóstico imuno-histoquímico de CPNPC escamoso e adenocarcinomas pelo teste não-paramétrico de qui-quadrado. Rejeitou-se uma hipótese alternativa com valor de $p \leq 0,05$. O programa *MedCalc* foi utilizado para tal finalidade.

Resultados

Dos 200 casos de carcinoma brônquico não pequenas células descritos no estudo original de Baldi e colaboradores⁷, 80 casos (40,0%) eram de carcinomas escamosos, 85 casos (42,5%) de adenocarcinomas, incluindo o subtipo bronquíolo-alveolar (20/85 – 23,5%), 5 casos de adenoescamoso (2,5%) e 30 casos (15,0%) de indiferenciados, incluindo de células gigantes (5/30) e *large cells* (25/30).

Os casos de carcinomas escamosos e adenocarcinomas contribuíram com 82,5% da amostra (165/200).

As sensibilidades isoladas dos diversos marcadores para diferenciação endócrina nos subtipos histológicos dos 200 casos de CPNPC, foram resumidas na tabela 1.

As sensibilidades múltiplas paralelas dos diversos marcadores para diferenciação endócrina nos 165 casos de CPNPC escamoso e adenocarcinomas estão descritas na tabela 2. Os resultados obtidos são as sensibilidades totais (múltiplas em paralelo) decorrentes dos cálculos das sensibilidades isoladas, considerando os dois tipos histológicos mais freqüentes na casuística.

A tabela 3 mostra a significância estatística das sensibilidades paralelas dos marcadores de

diferenciação neuroendócrina dos tipos histológicos escamoso e adenocarcinoma, após a comparação com o marcador mais sensível (cromogranina A).

Tabela 3 – Significância estatística das sensibilidades paralelas dos marcadores de diferenciação neuroendócrina dos tipos histológicos escamoso e adenocarcinoma após comparação com o marcador mais sensível (cromogranina A). Técnica imuno-histoquímica em 165 amostras de tecido pulmonar.

Marcador comparado com cromogranina A	Qui-quadrado	Valor de p
Hormônio		
adrenocorticotrófico	0,040	0,8411
Leu 7	1,720	0,1897
Vimentina	1,905	0,1676
Neurofilamentos	3,485	0,0619
Vasopressina	4,521	0,0335
Calcitonina	5,713	0,0168
Enolase neurônio específica	8,595	0,0034
Bombesina	8,595	0,0034
Serotonina	10,155	0,0014

Discussão

Dez a 20 % dos CPNPC demonstram diferenciação neuroendócrina, após avaliação com marcadores tumorais através da imuno-histoquímica ou de evidências ultra-estruturais na microscopia eletrônica¹².

De acordo com as recomendações da classificação da Organização Mundial de Saúde (1999), os tumores neuroendócrinos do pulmão devem ser vistos como uma classe separada em termos de diagnóstico imuno-histoquímico em material de biópsia, assim como em ressecções mais extensas¹³.

As técnicas de imuno-histoquímica detectam moléculas de antígenos teciduais. O mecanismo básico é o reconhecimento do antígeno por um anticorpo primário associado a diversos tipos de processos de visualização¹⁴.

O reconhecimento do antígeno por um anticorpo primário pode se dar de uma maneira direta ou indireta. Esses métodos fornecem uma marcação fraca devido à pequena quantidade de cromógeno depositado. Para amplificar a visualização da marcação pode-se utilizar outros métodos, assim como o complexo streptoavidina-biotina-enzima (ABC)¹⁴.

A principal desvantagem do complexo ABC é a possibilidade de resultado falso-positivo devido à presença de biotina endógena fisiológica em alguns tecidos: fígado, rim e músculo esquelético¹⁴.

Alguns autores concluíram que a técnica de Western blot foi mais sensível quando comparada com a imuno-histoquímica, para expressão de NSE, sinaptofisina e cromogranina A em tecidos com CPNPC¹⁵.

Testes múltiplos podem ser aplicados de duas maneiras: em paralelo - todos ao mesmo tempo ou em série, consecutivamente. A associação de testes eleva a qualidade do diagnóstico, diminuindo o número de resultados incorretos¹⁶.

Na análise estatística, a estratégia foi utilizar os testes múltiplos em paralelo porque assim aumenta-se a sensibilidade do diagnóstico a ser efetuado, apesar de diminuir a especificidade. Isto é, a possibilidade de omissão de uma doença é menor¹⁶.

Cabe ressaltar que um teste com alta sensibilidade deve ser usado quando a prevalência da doença é alta (doença comum), mesmo que o teste tenha relativamente baixa especificidade¹⁶.

O grau em que a sensibilidade aumenta depende da extensão em que os testes identificam pacientes com a doença não detectada pelos outros testes utilizados¹⁵.

Na casuística de Baldi e colaboradores⁷ o tipo histológico mais freqüente foi o adenocarcinoma - 42,5% (85/200), seguido pelo tipo escamoso em 40% (80/200), indiferenciado não pequenas células em 15,0% (30/200) e adenoescamoso em 2,5% (5/200).

Pesquisa publicada recentemente com casuística de 67 pacientes do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, no Rio de Janeiro, relatou as seguintes freqüências de tipo histológico do carcinoma brônquico¹⁷: escamoso (45,0%); adenocarcinomas (21,0%); pequenas células (18,0%); grandes células (4,0%); carcinóide (3,0%) e carcinoma não-pequenas células (9,0%).

Na casuística de Graziano e colaboradores¹⁸, espécimes patológicas de pulmão com CPNPC foram analisadas, por imuno-histoquímica, para NSE, cromogranina A, Leu 7 e sinaptofisina, além de p53 e HER2, com o objetivo de correlação entre a expressão do marcador tumoral e sobrevida dos pacientes. Concluíram que a sensibilidade para NSE foi de 38%, Leu 7 de 2%, cromogranina A de 0% e sinaptofisina de 5%. Concluíram também, após análise multivariada, que a expressão dos marcadores neuroendócrinos estudados, assim como p53 e HEH2, não possuíam fatores preditivos para resposta à quimioterapia isolada ou combinada à radioterapia em pacientes com CPNPC no estágio III.

Ouyang e colaboradores¹⁵, porém, mencionam que a diferenciação neuroendócrina pode ser um dos fatores do efeito da quimioterapia nos CPNPC. Hiroshima e colaboradores¹⁹, sugerem que além da diferenciação neuroendócrina, a invasão vascular pelo tumor também pode prever o prognóstico de pacientes com adenocarcinoma, isto é, o estadiamento

e o tipo histológico, permanece como mais um preditor de prognóstico^{20, 21}.

No estudo utilizado para a presente pesquisa⁷, a sensibilidade da NSE, Leu 7 e cromogranina A, foi de 17,0%, 25,0% e 32,0%, respectivamente, para espécimes histopatológicas de CPNPC.

Correlações entre os níveis de NSE e antígeno carcinoembrionário (CEA) são importantes para discriminar CPPC puro de formas mistas. A produção de CEA tende a ser mais elevada em células tumorais com baixos níveis de NSE²².

Análise da tabela 1 mostrou que porções de todos os subtipos histológicos dos CPNPC foram positivos para algum dos marcadores neuroendócrinos pesquisados.

Análise da tabela 2 concluiu que, para a mesma prevalência da doença, as sensibilidades múltiplas paralelas aumentaram o valor de cada marcador neuroendócrino testado individualmente. Cromogranina A foi o marcador mais sensível testado em paralelo.

Análise da tabela 3 concluiu que os marcadores mais sensíveis para diagnosticar diferenciação neuroendócrina, por imuno-histoquímica, em pacientes com carcinoma brônquico não pequenas células são: cromogranina A, Leu 7, ACTH, vimentina e neurofilamentos.

Ulbrich-Kulczynski²³, em pesquisa de grande importância realizada no Pavilhão Pereira Filho, Porto Alegre, concluiu, entre outros dados, que “a prevalência da positividade para cromogranina A, considerada na literatura um bom marcador para avaliar diferenciação neuroendócrina em CPNPC foi de 12,7 %”.

Baldi e colaboradores⁷ concluem em seu trabalho que uma neoplasia positiva para marcadores neuroendócrinos pode ser considerada como CPNPC com características neuroendócrinas, mesmo que não tenha na histologia convencional aparência das neoplasias neuroendócrinas do pulmão.

As informações decorrentes da presente pesquisa possuem relevância clínica e validade externa, sendo capazes de melhorar a vida dos pacientes, porque respondem de forma afirmativa às seguintes perguntas sugeridas por Slawson e Shaughnessy²⁴: a) informação está 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 Fuchs²⁵, 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 da diferenciação neuroendócrina de um CPNPC durante o estadiamento e, avaliação em pesquisas com delineamentos próprios do impacto da diferenciação neuroendócrina na sobrevida dos pacientes.

A conclusão decorrente do trabalho foi que os marcadores mais sensíveis para diagnosticar diferenciação neuroendócrina, por imuno-histoquímica, em pacientes com carcinoma brônquico não pequenas células são: a cromogranina A, o Leu 7, o ACTH, a vimentina e a presença neurofilamentos.

Comentários

Existem três maneiras gerais para utilização de dados primários: análise de dados secundários, estudos suplementares e revisões sistemáticas. O uso criativo de dados existentes 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

1. 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.313-9.
2. Silva Junior CT, Cardoso GP. Endocrine expression in bronchogenic carcinoma. Rev Port Pneumol 2003;IX(2):109-15.
3. 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.
4. Hiroshima K, Iyoda A, Shibuya K, Haga Y, Toyozaki T, Iizasa T, Nakayama T, Fujisawa T, Ohwada H. Genetic alterations in early-stage pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma. Cancer 2004;100(6): 1190-8.
5. Silva Junior CT, Cardoso GP, Zamboni M. Marcadores de diferenciação endócrina para diagnóstico do carcinoma de pequenas células extra-pulmonares. Pulmão RJ 2004; 13(1):29-33.
6. Banner BF, Warren WH, Gould VE. Cytomorphology and marker expression of malignant neuroendocrine cells in pleural effusions. Acta Cytol 1986;30(2):99-104.
7. 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.
8. Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady D,

- Hearst N, Newman TB. Designing clinical research: an epidemiologic approach. Baltimore (USA): 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
9. World Health Organization. Histological typing of lung tumors. Geneva. WHO; 1981.
 10. Levine DM, Berenson ML, Stephan D. Statistics for managers using microsoft[®] Excel (Updated Version). 1a ed. New York: Prentice Hall Inc; 1998.
 11. Soares JF, Siqueira AL. Introdução à estatística médica. 2a ed. Belo Horizonte (MG): Coopmed; 2002.
 12. Pelosi G, Pasini F, Sonzogni A, Maffini F, Maisonneuve P, Iannucci A, Terzi A, De Manzoni G, Bresaola E, Viale G. Prognostic implications of neuroendocrine differentiation and hormone production in patients with Stage I nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer* 2003;97(10):2487-97.
 13. Muller KM. Neuroendocrine tumors of the lung. *Pathologie* 2003;24(4):297-302.
 14. Reis MM. Técnicas imuno-histoquímicas. In: Reis MM, editor. Testes imunológicos. 1a ed. Porto Alegre: AGE; 1998. p.52-4.
 15. Ouyang N, Chen G, Ding J. Detection of neuroendocrine differentiation in NSCLC and its clinical significance. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2001;24(2):90-2.
 16. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. Clinical epidemiology: the essentials. Baltimore (USA): Williams & Wilkins; 1996.
 17. Duarte RLM, Paschoal MEM. Correlação entre a radiologia torácica e a broncofibroscopia em pacientes com suspeita de câncer de pulmão. *Análise de 67 exames. Pulmão RJ* 2003;12(2):66-70.
 18. Graziano SL, Tatum A, Herndon JE, Box J, Memoli V, Green MR, Kern JA. Use of neuroendocrine markers, p53, and HER2 to predict response to chemotherapy in patients with stage III non-small cell lung cancer: a cancer and leukemia group B study. *Lung Cancer* 2001;33(2-3):115-23.
 19. Hiroshima K, Iyoda A, Shibuya K, Toyozaki T, Haga Y, Fujisawa T, Ohwada H. Prognostic significance of neuroendocrine differentiation in adenocarcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg* 2002;73(6):1732-5.
 20. Nicholson SA, Beasley MB, Brambilla E, Hasleton PS, Colby TV, Sheppard MN, Falk R, Travis WD. Small cell lung carcinoma (SCLC): a clinicopathologic study of 100 cases with surgical specimens. *Am J Surg Pathol* 2002;26(9):1184-97.
 21. Warren WH, Gould VE. Neuroendocrine tumors of the bronchopulmonary tract: a reappraisal of their classification after 20 years. *Surg Clin North Am* 2002;82(3):525-40.
 22. Kobayashi S, Okada S, Hasumi T, Sato N, Fujimura S. The significance of NSE and CEA as a differentiation marker for the cellular heterogeneity of small cell lung cancer. *Tohoku J Exp Med* 1999;189(1):37-49.
 23. Ulbrich-Kulczynski JM. Estudo imuno-histoquímico de 473 casos de carcinomas não de pequenas células do pulmão [tese]. Porto Alegre (RS): Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 1997.
 24. Slawson DC, Shaughnessy AF. Obtaining useful information from expert based sources. *BMJ* 1997;314:947-9.
 25. Wannmacher L, Fuchs FD. Conduta terapêutica embasada em evidências. *Rev Assoc Med Bras* 2000;46(3):237-41. ■
-

Pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) e permeabilidade epitelial pulmonar avaliada pela depuração do ^{99m}Tc -DTPA

Continuous positive airway pressure (CPAP) and pulmonary epithelial permeability evaluated by the clearance of ^{99m}Tc -DTPA

Dulciane Nunes Paiva¹, Sérgio Saldanha Menna Barreto²

Descritores: permeabilidade epitelial pulmonar, depuração pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA, pressão positiva contínua nas vias aéreas.
Keywords: lung epithelial permeability, lung depuration of ^{99m}Tc -DTPA, continuous positive airway pressure (CPAP).

Lista de abreviaturas

BSG - Barreira sangue-gás
CPAP - Pressão positiva contínua nas vias aéreas
DTPA - Dietiltriâmino penta-acetato
MAA - Macroagregado de albumina
PAP - Pressão de artéria pulmonar
PEEP - Pressão positiva contínua ao final da expiração
Tc-DTPA - Tecnécio agregado ao DTPA
 ^{99m}Tc -DTPA - Dietiltriâmino penta-acetato marcado com tecnécio-99m

Introdução

Uma das maneiras de se avaliar a permeabilidade epitelial pulmonar consiste na medida da taxa de depuração com que o aerossol de dietiltriâmino penta-acetato marcado com tecnécio-99m (^{99m}Tc -DTPA) se difunde do espaço alveolar em direção ao espaço vascular¹. Tal técnica vem sendo amplamente utilizada como método de diagnóstico

precoce em várias pneumopatias, verificando-se o aumento significativo da permeabilidade alveolar nos casos de síndrome da angústia respiratória aguda (SARA)², na síndrome da membrana hialina³, sarcoidose⁴, silicose⁵, doenças intersticiais difusas⁶, lúpus eritematoso sistêmico⁷ e em pacientes soropositivos para o HIV⁸. Outros autores avaliaram a permeabilidade epitelial pulmonar em indivíduos saudáveis^{9,10}.

1. Fisioterapeuta. Mestre em Fisiologia Respiratória pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Doutoranda do Curso de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

2. Médico. Professor-Titular do Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Médico-assistente do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Serviço de Pneumologia.

Serviço de Pneumologia e Serviço de Medicina Nuclear. Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Endereço para correspondência: Prof. Sérgio Saldanha Menna Barreto. Rua Dr. Barbosa Gonçalves, 262, Chácara das Pedras 91330-320 Porto Alegre – RS. Tel/Fax: 0xx51 3334-6323. E-mail: smenna@terra.com.br

Artigo recebido para publicação no dia 22/04/2004 e aceito no dia 09/06/2004, após revisão.

O aumento do volume pulmonar com o emprego da pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP - *Continuous Positive Airway Pressure*) ou da pressão positiva ao final da expiração (PEEP - *Positive End Expiratory Pressure*) tem sido descrito como responsável pelo aumento da remoção pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA em seres humanos^{11,12,13} e em animais^{14,15,16}, entretanto o mecanismo pelo qual isto ocorre ainda permanece em discussão.

O uso da CPAP produz aumento da remoção do ^{99m}Tc -DTPA concomitante ao aumento do volume pulmonar^{11,17}. Discute-se se o aumento do volume pulmonar causado pela pressão positiva acelera a remoção deste composto radioativo pelo aumento da superfície alveolar¹⁴, por alteração da permeabilidade da junção interepitelial¹⁸ ou por afetar a integridade funcional da camada de surfactante alveolar¹⁹. Sabe-se que é necessária acentuada hiperdistensão pulmonar para que ocorra aceleração na remoção de solutos intra alveolares²⁰.

Pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP): conceito e utilização

A pressão positiva contínua nas vias aéreas tem como um dos objetivos a manutenção dos volumes pulmonares, prevenindo o colapso bronquiolar durante a expiração, estando indicada para os casos em que condições fisiopatológicas produzam hipoxemia e aumento do trabalho respiratório. A CPAP compreende a aplicação de uma pressão positiva contínua nas fases inspiratória e expiratória durante respiração espontânea. Este método ventilatório tem ampla aplicação clínica, como no edema pulmonar cardiogênico²¹, em neonatos com síndrome da membrana hialina²², nas doenças neuromusculares²³, na apnéia obstrutiva do sono²⁴, na melhora da oxigenação de pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)²⁵ entre outros distúrbios que ocasionem hipoventilação, hipoxemia e atelectasia. Seu efeito é atribuído ao aumento do volume pulmonar através do aumento da capacidade residual funcional (CRF) reduzindo o trabalho respiratório por agir como um agonista inspiratório²⁶.

A CPAP pode ser aplicada de forma não-invasiva – modo de ventilação mecânica que não requer via aérea artificial, sendo a conexão entre o indivíduo e a fonte geradora de pressão feita através de uma máscara. O indivíduo respira em um sistema pressurizado onde a resistência na expiração mantém o nível desejado de PEEP.

A pressão positiva contínua nas vias aéreas garante a abertura destas, o que permite uma melhor distribuição do gás intra-alveolar bem como aumento do volume

pulmonar. É um método de fácil instalação e simples utilização e o sucesso da técnica depende da tolerância e cooperação do paciente e de ajustes confortáveis²³. Pequenos vazamentos são tolerados se ajustes forem feitos para compensar o volume corrente^{29,30}.

A CPAP tem sido utilizada também para o tratamento de hipoxemia pós-extubação³¹, durante o desmame³², na falência cardíaca congestiva³³ e em pacientes submetidos à cirurgia torácica ou abdominal alta com o objetivo de aumentar a CRF e prevenir ou tratar a hipoxemia³⁴.

Em pacientes com síndrome de angústia respiratória aguda (SARA), a PEEP aumenta significativamente a pressão parcial de oxigênio (PaO_2), primariamente devido à redução do *shunt* intrapulmonar como consequência da redistribuição da água pulmonar dos alvéolos para o interstício perivascular²⁷. Desde que o aumento da PaO_2 não seja contrabalançado pela queda do débito cardíaco, a fração inspirada de oxigênio (FIO_2) pode ser reduzida, e isto é o verdadeiro benefício terapêutico da PEEP na SARA²⁸.

Depuração epitelial pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA

A barreira sangue-gás (BSG) consiste essencialmente de extensões citoplasmáticas das células epiteliais do tipo I e das células endoteliais. A BSG é limitada em sua interface gasosa pelas células epiteliais alveolares tipo I, e na sua interface sanguínea, limitada pelas células endoteliais capilares. A BSG tem um lado mais espesso (1 μm de largura) para suporte e um lado mais fino (0,2-0,3 μm) para o intercâmbio de gases. O lado mais espesso, que se dispõe na face capilar, contém fibras colágenas que provêem uma armação de suporte para o tecido pulmonar, e células intersticiais (fibroblastos e pericitos). O lado mais fino tem apenas matriz extracelular fusionando as membranas basais do epitélio alveolar e endotélio capilar³⁵.

Os fluidos deixam o compartimento vascular através do endotélio, seguem para o espaço intersticial e via broncovasculares, sendo então drenados pelo sistema linfático pulmonar ou reabsorvidos de volta para o interior do compartimento vascular³⁶. Alterações na integridade da membrana epitelial alveolar e do endotélio capilar podem causar aumento do movimento de fluidos e proteínas nos pulmões³⁷.

Em contraste aos gases respiratórios, que se difundem por quase toda a superfície alvéolo-capilar, a difusão de solutos hidrofílicos se restringem às junções intercelulares existentes.

O capilar pulmonar é mais permeável às substâncias lipídio-insolúveis (água) que o epitélio alveolar. As

junções das células endoteliais dos capilares são mais frouxas que as junções das células do epitélio alveolar.

Em modelos experimentais em que a artéria pulmonar é perfundida com pressão de 15 mm Hg, o traçador administrado para identificar a perfusão acumula-se periféricamente, estendendo-se ao longo da parede, mas não ultrapassando as junções das células endoteliais. Em pulmão isolado de coelho, a elevação da pressão capilar entre 24-40 mm Hg, por cerca de 4 minutos, conduz a dano alveolar, com ruptura de células endoteliais e epiteliais e vazamento de eritrócitos e proteínas para os espaços intersticial e alveolar³⁵.

Nos edemas experimentais, tanto por aumento de pressão hidrostática como por lesão endotelial, o líquido acumula-se inicialmente no compartimento intersticial extra-alveolar, rico em tecido conjuntivo, ao redor dos vasos sanguíneos e vias aéreas. Segue-se o espessamento das paredes alveolares, mas os alvéolos apenas tornam-se cheios de fluidos quando o compartimento intersticial não mais comportar volume.

Pressões capilares entre 25-35 mm Hg aumentam a filtração de água e pequenos solutos, resultando em edema intersticial e derrame pleural. Pressões capilares acima de 35 mm Hg causam rompimento da barreira sangue-gás, com passagem de eritrócitos e proteínas para os espaços aéreos. Pequenas falhas com manutenção da integridade da membrana basal fecham-se dentro de poucos minutos da redução das pressões citadas³⁵.

Situações de aumento da permeabilidade alveolar podem ser detectadas por algumas técnicas da medicina nuclear que podem evidenciar alterações na integridade deste compartimento, como a variação da taxa de depuração do ^{99m}Tc-DTPA.

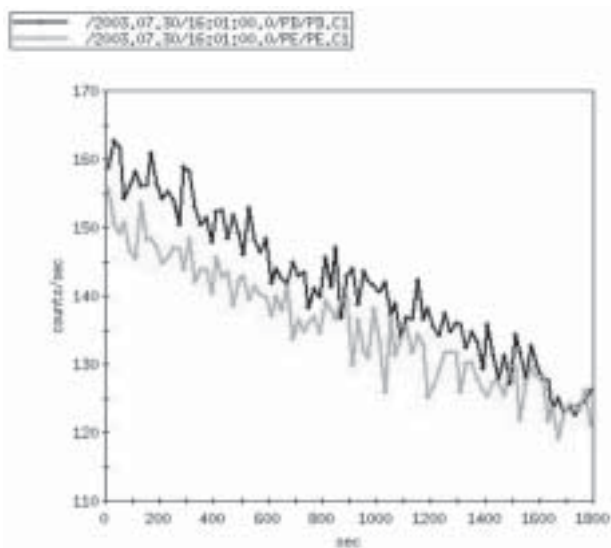
Quando a solução ^{99m}Tc-DTPA é depositada na superfície epitelial alveolar, esta se difunde do espaço aéreo para o espaço vascular onde se equilibra com o fluido extracelular corporal total sendo a seguir filtrado pelos rins³⁸. Uma vez inalado, surge na linfa pulmonar em cerca de um minuto e cerca de 1% a 2% do total inalado da solução de ^{99m}Tc-DTPA é drenado pelo sistema linfático em pulmões normais. Esta fração pode aumentar caso haja lesão na membrana alveolar³⁹.

A figura 1 mostra uma curva tempo-atividade radioativa gerada após inalação do ^{99m}Tc-DTPA. Este composto é utilizado para obter imagens pulmonares e também para mensurar a taxa de remoção do aerossol podendo detectar alterações na membrana alvéolo-capilar, como em pacientes com doença intersticial difusa^{40,41}. Na década de 80, Jones e cols., com base em evidências de que o ^{99m}Tc-DTPA atravessava o epitélio intacto de forma lenta e que, uma aceleração

na passagem deste composto pela barreira epitelial alveolar poderia significar aumento da permeabilidade resultante de lesão celular epitelial, utilizaram o aerossol ^{99m}Tc-DTPA para estudar os efeitos da inalação crônica da fumaça do cigarro sobre a permeabilidade do epitélio alveolar^{42,43}.

O princípio do método de avaliação da permeabilidade alveolar através da remoção da solução ^{99m}Tc-DTPA é baseado no fato de que, os solutos hidrofílicos de baixo peso molecular depositados nos pulmões, após inalação, se difundem passivamente através do epitélio alveolar e endotélio capilar pulmonar, presumivelmente ao nível das junções celulares, sendo então removidos pelo fluxo sanguíneo. Algumas lesões causam aumento destas junções, aumentando a permeabilidade alveolar e acelerando a remoção de compostos radioativos inalados⁴⁴. Tem sido demonstrado o aumento da permeabilidade em fumantes e em portadores de doença pulmonar intersticial^{45,46,47,48}.

Figura 1- Curvas tempo-atividade radioativa obtida em indivíduo normal, após respiração de aerossol ^{99m}Tc-DTPA. Curva gerada a partir do ajuste monoexponencial da cada área de interesse: pulmão esquerdo (PE) e pulmão direito (PD). A inclinação de cada curva é definida como taxa de depuração pulmonar do ^{99m}Tc-DTPA (Serviço de Medicina Nuclear do Hospital de Clínicas de Porto Alegre - RS).



A solubilidade lipídica da solução ^{99m}Tc-DTPA é reduzida, de modo que sua difusão se limita aos poros aquosos e isto garante que o tamanho e o peso molecular limitem o fluxo transepitelial⁴⁹. Esta solução possui peso molecular de 492 daltons e raio de 0,6 nm, o que é similar ao tamanho do poro do epitélio alveolar. Embora a estabilidade da ligação do tecnécio com o DTPA seja facilmente verificada *in vitro* por

cromatografia, pode ocorrer dissociação química do composto e esta pode ser detectada *in vivo*, pois a tireóide capta o tecnécio livre circulante podendo então ser posteriormente detectado por imagens de fundo por gama-câmara⁵⁰.

Determinantes da depuração epitelial pulmonar do ^{99m}Tc-DTPA

A maioria dos estudos com o aerossol ^{99m}Tc-DTPA utiliza tamanhos de partículas que variam de 0,5 a 2 mm de diâmetro, havendo maior deposição nos bronquíolos respiratórios e alvéolos. Quando há deposição nas vias aéreas de condução ocorre a remoção ciliar. Os fatores mais importantes que determinam a deposição de aerossóis inalados são o tamanho da partícula inalada, o fluxo inspiratório e a expansão pulmonar durante a inalação do aerossol⁵¹. Para aumentar a deposição alveolar dos aerossóis inalados, as partículas devem ter diâmetro médio de cerca de 1µ e o fluxo inspiratório deve ser de 600 ml/s^{50,1,39,37}.

O padrão ventilatório é determinante para o mecanismo de deposição dos radioaerossóis. A impactação inercial das partículas dependerá da velocidade da entrada do ar nas vias aéreas e este achado é de comum ocorrência nas vias aéreas superiores onde a velocidade é maior. A difusão predomina nas vias aéreas inferiores. O volume minuto determina o total de partículas que adentra o trato respiratório, sendo esta uma relação proporcional. O perfil de fluxo turbilhonar causa maior aceleração e transporte radial do aerossol no interior da via aérea³⁷, porém produz maior impactação destas moléculas. Segundo Muir e Davies²⁴, a deposição intra-alveolar de partículas aumenta de forma linear, com o aumento do volume corrente. Durante a inalação da solução ^{99m}Tc-DTPA recomenda-se utilizar um volume corrente acima do utilizado em condições de repouso.

As partículas insolúveis depositadas em vias aéreas de condução têm um menor tempo de retenção do que aquelas depositadas nas vias aéreas periféricas. Entretanto, Barrowcliff⁵⁰ demonstrou que a remoção do ^{99m}Tc-DTPA a partir das vias aéreas de condução é mais lenta do que daquelas que ocorrem a partir das vias aéreas periféricas. Estes autores atribuíram este fato à ligação do DTPA ao muco presente nas vias aéreas de condução. Alterações na camada surfactante que reveste a superfície alveolar também pode modificar a taxa de remoção do radiofármaco ^{99m}Tc-DTPA.

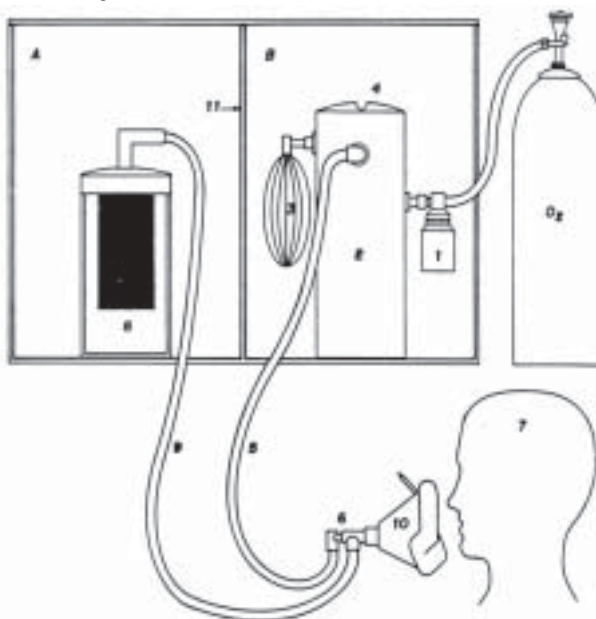
Administração do aerossol

Marroni e cols. desenvolveram, em 1986, um sistema portátil de nebulização de aerossóis radioativos

(AEROGAMA®)⁵², logo aplicado com sucesso em indivíduos normais⁵³.

A administração do aerossol é feita por um sistema gerador do radioaerossol e este deve ser estruturado de forma a reduzir a contaminação do ar ambiente²². A caixa que envolve o aparelho deve ser revestida de chumbo, de modo a permitir a atenuação das partículas radioativas. A saída expiratória deve possuir um filtro, para reduzir a contaminação ambiental (Figura 2).

Figura 2 - Estrutura básica do sistema gerador do radioaerossol. A: Módulo expiratório. B: Módulo inspiratório. (1) nebulizador; (2) câmara de decantação; (3) câmara de complacência; (4) válvula unidirecional; (5) mangueira de conexão inspiratória; (6) válvula unidirecional; (7) paciente; (8) filtro; (9) mangueira de conexão expiratória; (10) máscara de adaptação oro-nasal; (11) blindagem de chumbo (Adaptado de Dalcin, PTR. Tese de Doutorado. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 1996).



O tempo de inalação do aerossol afeta a medida da taxa de remoção do composto ^{99m}Tc-DTPA. Um tempo muito longo pode mascarar uma taxa de remoção muito rápida. A duração da inalação deve durar em média de um a três minutos¹. O aerossol deve ser administrado em respiração espontânea, com volume inspiratório igual ou um pouco maior que o volume de ar corrente.

Determinação da depuração epitelial pulmonar do ^{99m}Tc-DTPA

A nebulização do composto radioativo ^{99m}Tc-DTPA permite que imagens sequenciais do tórax sejam obtidas através de uma gama-câmara de cintilação. Desta forma, torna-se possível visualizar e registrar a

distribuição do radioaerossol nos campos pulmonares. Acoplando-se um sistema de processamento de dados torna-se possível armazenar as informações para posterior cálculo da taxa de depuração pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA, e este pode ser feito através do T1/2 deste composto radioativo, que se refere ao tempo decorrido para que a contagem radioativa inicial decaia pela metade. Estes valores são expressos para o pulmão direito e esquerdo (Figura 1)¹⁰.

Depuração epitelial pulmonar do ^{99m}Tc -DTPA com o uso de pressão positiva nas vias aéreas (CPAP)

O mecanismo pelo qual o aumento no volume pulmonar aumenta a remoção do DTPA é ainda especulativo. Tem sido demonstrado em animais e em humanos que, a distensão pulmonar causa aumento do fluxo de solutos do pulmão para a corrente sanguínea^{14,11}.

A taxa de remoção pulmonar em animais é inversamente proporcional ao peso molecular do traçador radioativo⁵⁴. Estas alterações ocorrem se o volume pulmonar foi aumentado por respiração com pressão positiva ou negativa⁵⁵. Seu aumento pode ocorrer pelo uso de pressão positiva expiratória final (PEEP)¹⁵, pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP)¹² ou por esforço muscular respiratório voluntário^{53,12}, podendo também ser atribuído ao aumento do volume pulmonar^{11,17}, ao aumento da área alveolar¹⁴, à alteração da permeabilidade das junções interepiteliais¹⁸, à redução da espessura da parede do alvéolo⁴⁶ ou por afetar a camada de surfactante alveolar¹⁹.

Alguns estudos têm avaliado o efeito da PEEP sobre a remoção do ^{99m}Tc -DTPA. Em 1980, Rinderknecht e cols.⁴⁶ demonstraram que 7 cm H₂O de PEEP em humanos com doença pulmonar intersticial produz uma diferença estatisticamente significativa, porém biologicamente pouco significativa na remoção pulmonar desta solução. Quando são aplicados níveis de 9 a 15 cm H₂O, a remoção do ^{99m}Tc -DTPA dobra^{11,18}. Em 1985, Marks e cols.¹¹ demonstraram que o efeito da PEEP sobre a remoção do ^{99m}Tc -DTPA é não-linear em humanos.

Alguns dados sugerem que o aumento da remoção da solução ^{99m}Tc -DTPA com o uso da PEEP é dependente da carga aplicada^{11,15,16}. Marks e cols.¹¹ registraram que em indivíduos saudáveis, ocorre aumento na remoção do ^{99m}Tc -DTPA com a aplicação de 12 cm H₂O de pressão positiva contínua nas vias aéreas. Suzuki e cols.⁵⁵ registram que com aplicação de 10 cm H₂O não houve alteração da remoção da solução ^{99m}Tc -DTPA, mas houve aumento com aplicação de 15 cm H₂O²¹. O'Brodivich e cols.¹⁵ estudaram o efeito das variações da pressão intrapleural e diferentes níveis de PEEP sobre a remoção do ^{99m}Tc -DTPA¹². Os resultados demonstram que em ovelhas, ocorre

acentuado aumento da remoção do ^{99m}Tc -DTPA apenas com níveis de PEEP acima de 15 cm H₂O e que o aumento da negatividade da pressão intrapleural, devido ao aumento da resistência inspiratória, não afeta este parâmetro. Marks e cols.¹¹ avaliaram o efeito da CPAP sobre o volume pulmonar quanto à remoção do aerossol ^{99m}Tc -DTPA em indivíduos hígidos. Seus resultados demonstraram que a remoção desta solução se acelera exponencialmente, decorrente do aumento do volume pulmonar causado pela administração de diferentes níveis de CPAP (6, 12 e 18 cm H₂O). Também se observou que este evento ocorre independente do fato do aumento do volume pulmonar ter sido imposto antes ou durante a inalação do aerossol.

A aplicação de pressão negativa contínua no tórax e abdome aumenta o retorno venoso por reduzir a pressão média intratorácica, produzindo um aumento da pressão de artéria pulmonar (PAP), promovendo também recrutamento de leitos capilares previamente não perfundidos. Em cães, a aplicação da pressão negativa produz aumento da PAP e da pressão capilar pulmonar indicando distensão do leito pulmonar⁵⁶. A pressão negativa parece aumentar a interface alvéolo-capilar devido ao recrutamento do leito capilar pulmonar⁵⁷. A PEEP por sua vez aumenta a pressão intra alveolar impedindo o retorno venoso aos pulmões resultando em redução do fluxo sanguíneo pulmonar^{58,59}.

Segundo Suzuki e cols.⁵⁵, tanto a pressão positiva ao fim da expiração quanto a aplicação de pressão negativa aceleram a remoção da solução ^{99m}Tc -DTPA. Estes autores concluíram que o aumento da interface alvéolo-capilar por recrutamento do leito vascular pulmonar causado pelo aumento do fluxo sanguíneo após aplicação da pressão negativa torácica não afetou a remoção do ^{99m}Tc -DTPA *in vivo*. Neste estudo tanto a aplicação da pressão negativa quanto da PEEP produziram aumento da remoção da solução ^{99m}Tc -DTPA. Os mesmos supõem que o aumento da remoção do aerossol do ^{99m}Tc -DTPA com o uso de pressão positiva contínua nas vias aéreas, não está relacionado ao aumento da área de superfície alveolar ou a espessura da superfície alveolar e sim ao aumento da permeabilidade epitelial devido à distensão das junções interepiteliais induzidas pela insuflação alveolar.

Efeitos da postura na depuração da solução ^{99m}Tc -DTPA

Há estudos que relatam a influência da postura e do fluxo sanguíneo pulmonar regional com o uso de macroagregados de albumina (MAA)⁶⁰, bem como o comportamento da distribuição regional do fluxo sanguíneo pulmonar em ortostatismo⁶¹.

A gravidade é o fator mais importante responsável pela não-uniformidade da distribuição da ventilação e fluxo sanguíneo em indivíduos saudáveis. Sabe-se que a posição corporal afeta diretamente a relação entre a ventilação e a perfusão intrapulmonar, assim como os níveis de oxigenação. Na ortostase, tanto a ventilação quanto o fluxo sanguíneo aumentam do ápice para as bases dos pulmões^{62,61}. Glaister e cols.⁶³ demonstraram que, no indivíduo em ortostase, a razão base-ápice por unidade de volume alveolar foi de 1,5 para 1 e 3 para 1 respectivamente. A posição supina, por sua vez, produz redução da capacidade residual funcional (CRF) causando o fechamento de algumas vias aéreas periféricas e prejuízo às trocas gasosas mesmo em indivíduos saudáveis. As implicações clínicas dos estudos que comparam a função pulmonar em ortostase e supina sugerem que a posição ortostática pode melhorar a troca gasosa, comparada com a posição supina⁶³.

O volume pulmonar regional diminui em regiões dependentes do pulmão. Se o volume pulmonar é o único determinante da aceleração da remoção do ^{99m}Tc-DTPA induzida pela PEEP seria lícito pensar que a remoção desta solução seria mais lenta nas bases do pulmão. Entretanto, Oberdorster e cols.¹⁹ demonstraram em cães em posição supina, que a remoção era mais lenta em ápices do que em bases¹⁹.

Outros investigadores têm encontrado uma maior remoção da solução ^{99m}Tc-DTPA nos ápices pulmonares que nas bases, provavelmente devido a maior distensão alveolar naquela região⁴⁶.

Considera-se prematuro concluir que as variações no volume pulmonar seriam os únicos responsáveis pelas variações na remoção pulmonar do ^{99m}Tc-DTPA induzida pela PEEP.

Em resumo, evidências experimentais e clínicas têm demonstrado que a taxa de remoção pulmonar do ^{99m}Tc-DTPA constitui-se em um índice de permeabilidade epitelial pulmonar. Esta é uma técnica não-invasiva, de fácil repetição, de baixo custo relativo e de boa sensibilidade diagnóstica em várias condições clínicas. A aplicação não-invasiva de pressão positiva tem tido crescente aceitação no tratamento da insuficiência respiratória, sendo o seu efeito atribuído, pelo menos em parte, ao aumento efetivo do volume pulmonar, através do aumento da capacidade residual funcional e pela redistribuição da água intrapulmonar. Aumentos moderados de pressões positivas expiratórias em níveis de 12 a 15 cm H₂O produzem aumento da permeabilidade alveolar devido, provavelmente, ao afastamento das junções das células epiteliais decorrentes da insuflação pulmonar. Não se pode descartar que microlesões epiteliais transitórias,

secundárias à pressão positiva possam ter papel favorecedor da permeabilização alveolar.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Groth S. Pulmonary clearance of ^{99m}Tc-DTPA. An index of alveolar epithelial permeability. *Dan Med Bull* 1991;38:189-203.
2. Braude S, Nolop KB, Hughes JMB, Barnes PJ, Royston D. Comparison of lung vascular and epithelial permeability indices in the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:1002-5.
3. Jefferies AL, Coates G, O'Brodovich H. Pulmonary epithelial permeability in hyaline-membrane disease. *N Engl J Med* 1984;311:1075-80.
4. Chinet T, Dusser D, Labrune S, Collignon MA, Chrétien J, Huchon GJ. Lung function declines in patients with pulmonary sarcoidosis and increased respiratory epithelial permeability to ^{99m}Tc-DTPA. *Am Rev Respir Dis* 1980;141:445-9.
5. Nery LE, Florencio RT, Sandoval PRM, Rodrigues RT, Alonso G, Mason GR. Additive effects of exposure to silica dust and smoking on pulmonary epithelial permeability: a aerosol study with Tc-99m labelled DTPA. *Thorax* 1993;48:264-8.
6. Uh S, Lee SM, Kim HT, Chung YH, Parck CS. The clearance rate of alveolar epithelium using Tc99m-DTPA in patients with diffuse infiltrative lung diseases. *Chest* 1994;106:161-5.
7. Dalcin PTR, Sessegolo RF, Menna Barreto SS, Cunha RD, Brenol JCT, Marroni BJ. Permeabilidade epitelial pulmonar no lúpus eritematoso sistêmico através da taxa de depuração pulmonar do radioaerossol de ^{99m}Tc-DTPA. *J Pneumol* 1995;21(6):287-94.
8. Van der Wall H, Murray IP, Jones PD, Mackay DW, Walker BM. Optimizing Tc99m-DTPA lung clearance in patients with AIDS. *Eur J Nucl Med* 1991;18:235-40.
9. Menna Barreto SS, Dalcin PTR, Marroni BJ, Mariano da Rocha P. Avaliação da permeabilidade epitelial através da taxa de depuração pulmonar do ^{99m}Tc-DTPA. *J Pneumol* 1994;20:133-40.
10. Dalcin PTR, Rocha PM, Marroni BJ, Menna Barreto SS. Estudo da permeabilidade epitelial pulmonar em indivíduos saudáveis não-tabagistas. *Rev Assoc Med Bras* 1996;42:135-8.
11. Marks JD, Luce JM, Lazar NM, Ngao-Sun W, Lipavsky A, Murray JF. Effect of increases in lung volume on clearance of aerosolized solute from human lungs. *J Appl Physiol* 1985;59:1242-8.
12. Nolop KB, Braude D, Royston D, Hughes JMB. Effect of raised thoracic pressure and volume on ^{99m}Tc-DTPA clearance in humans. *J Appl Physiol* 1986;60:1493-7.

13. Nolop KB, Maxwell DL, Fleming JS, Braude S, Hugues JMB, Royston D. A comparison of ^{99m}Tc-DTPA and ^{113m}In-DTPA aerosol clearances in humans. Effects of smoking, hyperinflation, and in vitro oxidation. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:1112-6.
14. Rizk NW, Luce JM, Hoeffel JM, Price DC, Murray JF. Site of deposition and factors affecting clearance of aerosolized solute from canine lungs. *J Appl Physiol* 1984;56:723-9.
15. O'Brodivich H, Coates G, Marrin M. Effect of inspiratory resistance and PEEP on ^{99m}Tc-DTPA clearance. *J Appl Physiol* 1986;60(5):1461-5.
16. Cooper JA, Zee H, Line BR, Malik AB. Relationship of end-expiratory pressure, lung volume and ^{99m}Tc-DTPA clearance. *J Appl Physiol* 1987;63:1586-90.
17. Nolop, KB.; Maxwell, DL.; Royston, D. e Hughes, JMB. CPAP-induced changes in DTPA clearance in smokers and non smokers: pressure versus volume (Abstract). *Am Rev Respir Dis* 1985;131:A403.
18. Mason GR, Mena I, Maublant J, Sietsema K, Effros RM. The effect of PEEP and posture on the clearance of inhaled small solutes from the lungs in normal subjects (Abstract). *Am Rev Respir Dis* 1984;129:A34.
19. Oberdorster G, Utell JM, Weber DA, Ivanovich M, Hyde RW, Morrow PE. Lung clearance of inhaled ^{99m}Tc-DTPA in the dog. *J Appl Physiol* 1984;57:589-95.
20. Egan EA. Lung inflation, lung solute permeability and alveolar edema. *J Appl Physiol* 1982;53:121-5.
21. Stock MC, Downs JB. Administration of continuous positive airway pressure by mask. *Acute Care* 1983;10:459-63.
22. Gregory GA, Kitterman JA, Phibbs RH, Tooley WH, Hamilton WK. Treatment of the idiopathic respiratory distress syndrome with continuous positive airway pressure. *N Engl J Med* 1971;284:1333-9.
23. Elliot M, Moxham, J. Noninvasive ventilation by nasal or face mask. In: Tobin, M.J. *Principles and Practice of Mechanical Ventilation* 1nd ed. New York: Mc Graw Hill; 1994. p.427-53.
24. Stuart BO, Richland W. Deposition of Inhaled Aerosols. *Arch Intern Med* 1973;131:60-73.
25. Robert D, Gerard M, Leger P et al. Domiciliary ventilation by tracheostomy for chronic respiratory failure. *Ver Fr Mal Respir* 1983;11:923-36.
26. Branson RD, Hurst JM, DeHaven CB. Masks CPAP. *Respir Care* 1985;30:846-57.
27. Pontoppidan H, Geffin B, Lowenstein E. *Acute respiratory failure in the adult*. Boston: Little, Brown and Company; 1973.
28. Tobin, MJ. *Mechanical ventilation*. *New Engl J Med* 1994;330:1056-61.
29. Meduri GU. Recent advances in mechanical ventilation: Noninvasive positive-pressure ventilation in patients with acute respiratory failure. *Clin Chest Med* 1996;124:345-8.
30. Meyer TJ. Noninvasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure. *Ann Intern Med* 1994;128:324-8.
31. Dehaven CB, Hurst JM, Branson RD. Postextubation hypoxemia treated with a continuous positive airway pressure mask. *Crit Care Med* 1985;13(1):46-8.
32. Petrof BJ, Legaré M, Goldberg P, Milic-Emili J, Gottfried SB. Continuous positive airway pressure reduces work of breathing and dyspnea during weaning from mechanical ventilation in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:281-9.
33. Naughton MT, Liu PP, Benard DC, Godstein RS, Bradley TD. Treatment of congestive heart failure and Cheyne-Stokes respiration during sleep by continuous airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:92-7.
34. Andersen JB, Olesen KP, Eikard B, Jansen E, Qvist J. Periodic continuous positive airway pressure, CPAP, by mask in the treatment of atelectasis. *Eur J Respir Dis* 1980;61:20-5.
35. Hugues, JMB, Morrell, NW. *Pulmonary circulation: From basic mechanisms to clinical practice*. London: Imperial College Press; 2001. p.356.
36. Gorin AB, Stewart PA. Differential permeability of endothelial and epithelial barriers to albumin flux. *J Appl Physiol* 1979;47:1315-24.
37. Staub NC. Pulmonary edema due to increased microvascular permeability to fluid and protein. *Cir Res* 1978;43:143.
38. Klopper JF, Hauser W, Atkins HL, Eckelman WC, Richards P. Evaluation of ^{99m}Tc-DTPA for the measurement of glomerular filtration ratio. *J Nucl Med* 1972;13:107-11.
39. Coates G, O'Brodivich H. Measurement of pulmonary epithelial with ^{99m}Tc-DTPA aerosol. *Semin Nucl Med* 1986;16:275-84.
40. Rinderknecht J, Krauthammer M, Uszler JM, Taplin G, Effros R. Solute transfer across the alveolar-capillary membrane in pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1977;115:156.
41. Chopra SK, Taplin GV, Tashkin DP, Elam D. Lung Clearance of soluble radioaerosols of molecular weights in systemic sclerosis. *Thorax* 1979;34:63-7.
42. Jones JG, Lawler P, Crawley JCW, Minty BD, Hulands G, Veall N. Increased alveolar epithelial permeability in cigarette smokers. *Lancet* 1980;1:66-8.
43. Jones JG, Minty BD, Royston D. The physiology of leak lungs. *Br J Anaesth* 1982;54:705-21.
44. Oberdorster G, Utell MJ, Morrow PE, Hyde RW, Weber DA. Bronchial and alveolar absorption of inhaled ^{99m}Tc-DTPA. *Am Rev Respir Dis* 1986;134:944-50.

45. Kennedy SM, Elwood RK, Wiggs BJR, Paré PD, Hogg JC. Increased airway mucosal permeability of smokers. *Am Rev Respir Dis* 1984;129:143-8.
46. Rinderknecht J, Shapiro L, Krauthammer M, Taplin G, Wasserman K, Uszeler JM, Effros R. Accelerated clearance of small solutes from the lungs in interstitial lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1980;21:105-17.
47. O'Byrne PM, Dolovich M, Dirks R, Roberts RS, Newhouse MT. Lung epithelial permeability: relation to nonspecific airway responsiveness. *J Appl Physiol* 1984;57:77-84.
48. Schmekel B, Bos JAH, Khan AR, Wohlfart B, Lachmann B, Wollmer P. Integrity of the alveolar-cappillary barrier and alveolar surfactant system in smokers. *Thorax* 1992;47:603-8.
49. Brown RA, Schanker, LS. Absorption of aerosolized drugs from the rat lung. *Drug Metabolism and Disposition* 1983;11:355-60.
50. Barrowcliffe MP, Jones JG. Solute permeability of the alveolar capillary barrier. *Thorax* 1987;42:1-10.
51. Brain JD, Valberg PA. Deposition of aerosol in the respiratory tract. *Am Rev Respir Dis* 1979;120:1325-73.
52. Marroni BJ, Siegmann W, Menna Barreto SS. Aerogama, um aparelho portátil de inalação pulmonar com aerossóis radioativos. *J Pneumol* 1986;12(supl):34.
53. Marroni BJ, Araújo H, Ludwig E, Rigatto M. Depuração alvéolo capilar com Tc-DTPA: valores normais. Porto Alegre: 11ª Semana Científica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre; 1989.
54. Barrowcliffe MP, Zanelli GD, Jones JG. A comparison of the effects of PEEP and severe lung injury upon clearance of hydrophilic tracer molecules [Abstract]. *Br J Anaesth* 1986;58:122-3.
55. Suzuki Y, Kanazawa M, Fujishima, S, Ishizaka A, Kubo A. Effect of negative pressure on pulmonary 99mTc-DTPA clearance in humans. *Am J Respir Crit Care* 1995;152:108-12.
56. Kilburn KH, Sieker HO. Hemodynamic effects of continuous positive and negative pressure breathing in normal man. *Cir Res* 1960;8:660-9.
57. Skaburskis M, Helal R, Zidulka A. Hemodynamic effects of external continuous negative pressure ventilation compared with those of continuous positive pressure ventilation in dogs with lung injury. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:886-91.
58. Fenn WO, Otis AB, Rahn H, Chadwick LE, Hegnauers AH. Displacement of blood from the lungs by pressure breathing. *Am J Physiol* 1947;151:258-69.
59. Krumpe PE, Zidulka A., Urbanetti J, Anthonisen NR. Comparison of the effects of continuous negative external chest pressure and positive end-expiratory pressure on cardiac index in dogs. *Am Rev Respir Dis* 1977;115:39-45.
60. Menna Barreto SS, Carvalho PA, Ludwig EB. Avaliação do fluxo sanguíneo pulmonar regional com macroagregados. *Rev HCPA* 1984;4:25-8.
61. Menna Barreto SS, Dalcin PRT, Marroni BJ, Goldim JR. Distribuição regional do fluxo sanguíneo pulmonar em ortostatismo. *J Pneumol* 1985;11:190-2.
62. West JB. Mecânica da Respiração. In: *Fisiologia respiratória moderna*. 5a ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1995. p.83-108.
63. Dean E. Effect of body position on pulmonary function. *Phys Ther* 1985;65:613-8. ■

Infecções por *Aspergillus* spp: aspectos gerais

Aspergillus infections: general aspects

Daniela Silva de Amorim¹, Nelson Luis de-Maria-Moreira²,
Carlos Damiano Rebelo de Amorim³, Sávio Silva Santos⁴,
Júlio Maria de Oliveira⁵, Carlos Pereira Nunes⁶,
Paulo César de Oliveira⁶, Andréia Patrícia Gomes⁷

Descritores: aspergilose, pneumopatias fúngicas.

Keywords: aspergilosis; lung diseases, Fungal.

Introdução

A aspergilose pulmonar é uma condição infecciosa, não contagiosa, de etiologia fúngica, determinada por espécies do gênero *Aspergillus*^{1,2,3}, normalmente *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger* e *Aspergillus terreus*^{2,4}.

A infecção resulta da aspiração de conídeos presentes no ar, principalmente em ambientes úmidos, locais preferenciais para o encontro do agente³. *Aspergillus* são fungos ubíquos, encontrados prioritariamente no domicílio, em alimentos, solos e piscinas, dentre outros locais³.

A forma pulmonar da aspergilose é a mais freqüente. As formas extra-pulmonares geralmente são

graves, como no caso do acometimento cerebral, ocular, cutâneo, ósseo e cardiovascular¹.

A maior gravidade da aspergilose pulmonar ocorre nos casos em que há imunodeficiência, principalmente nos pacientes hospitalizados, com contagem de granulócitos menor que 500 células/mm³, em uso da terapia imunossupressora - como os glicocorticóides ou agentes citotóxicos - e eventualmente nos pacientes portadores da Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (AIDS), condições que caracterizam o caráter oportunista desta micose^{1,2}.

O objetivo do presente artigo é discutir os principais tópicos da aspergilose, focalizando na epidemiologia, patogenia, diagnóstico e terapêutica.

1. Faculdade de Medicina de Teresópolis. Fundação Educacional Serra dos Órgãos.

2. Hospital Universitário Antônio Pedro. Universidade Federal Fluminense.

3. Hospital Santa Lúcia de Brasília – DF.

4. Internato de Clínica Médica. Faculdade de Medicina de Teresópolis. Fundação Educacional Serra dos Órgãos.

5. Disciplina de Clínica Médica. Faculdade de Medicina de Teresópolis. Fundação Educacional Serra dos Órgãos.

6. Disciplina de Propedêutica Médica. Faculdade de Medicina de Teresópolis. Fundação Educacional Serra dos Órgãos. Núcleo de Estudos em Tuberculose (NET), FESO.

7. Disciplinas de Clínica Médica e Doenças Infecciosas e Parasitárias. Faculdade de Medicina de Teresópolis. Fundação Educacional Serra dos Órgãos. Núcleo de Estudos em Tuberculose (NET), FESO.

Trabalho realizado no âmbito das atividades do Núcleo de Estudos em Tuberculose (NET), FESO.

Endereço para correspondência: Prof. Andréia Patrícia Gomes. Fundação Educacional Serra dos Órgãos (FESO), Núcleo de Estudos em Filosofia e Saúde (NEFISA) – DPPE. Av. Alberto Torres, 111 Alto 25964-000 Teresópolis – RJ. E-mail: andreiapgomes@terra.com.br

Artigo recebido para publicação no dia 20/05/2005 e aceito no dia 23/06/2005, após revisão.

Aspectos Históricos

A denominação *Aspergillus* foi proposta em 1729, por P. A. Michaeli, pela semelhança com o aspersório, instrumento com o qual se aspergia a água benta em cerimônias religiosas^{1,5}. Os primeiros casos humanos foram relatados em 1840, por Bennet, Sluyter e Rayer¹, em pessoas que tinham contato com solo, adubo e vegetais. Em 1850, o termo aspergilose foi empregado pela primeira vez, por Fresenius, ao descrever a infecção em pássaros.

Em 1890 é realizada a primeira descrição clínica da moléstia por Dieulafoy, Chantemesse e Widall⁶, os quais relacionaram as manifestações da aspergilose com as da tuberculose, motivo pelo qual foi denominada de pseudotuberculose micótica. A associação com a asma brônquica foi relatada no fim do século XIX, por Rénon⁷ e, somente em 1925, Leeuwen e colaboradores⁸ observaram que o processo alérgico respiratório participava da fisiopatologia da aspergilose.

O termo aspergiloma surgiu em 1938 para descrever a massa fúngica encontrada em cavernas pulmonares¹. A grande contribuição ao conhecimento da forma broncopulmonar alérgica foi dada por Pepys, em 1969, a partir da análise de testes cutâneos na presença de asma e aspergilose⁹.

Micologia

Aspergillus são fungos filamentosos encontrados em todas as estações do ano, dispersos no solo, em vegetais ou qualquer matéria em decomposição, o que garante a dispersão dos conídios, a forma infectante^{1,2}.

Segundo Rapper & Fennell, 1988¹⁰, há aproximadamente 900 espécies de *Aspergillus*, os quais foram classificadas em dezoito grupos respeitando-se os parâmetros morfológicos. Dos dezoito grupos, doze são causadores de doença humana, entre os quais se destacam as espécies *A. fumigatus* (85%), *A. flavus* (5-10%) e *A. niger* (2-3%), os demais casos por *A. terreus*, *Aspergillus versicolor*, *Aspergillus nidulans*, *Aspergillus glaucus*, *Aspergillus clavatus*, *Aspergillus cervinus*, *Aspergillus candidus*, *Aspergillus flavipes* e *Aspergillus ustus*⁵. O quadro 1 apresenta a classificação taxonômica do fungo¹¹.

Quadro 1 - Classificação do fungo *Aspergillus fumigatus*.

Reino	Fungi
Divisão	Eumycota
Subdivisão	Deuteromycotina
Classe	Hyphomycetes
Ordem	Hyphomycetales
Família	Monillaceae
Gênero	<i>Aspergillus</i>

Epidemiologia

Aspergillus ssp são cosmopolitas e freqüentemente encontrados em ambientes úmidos e "mofados", bem como em solos férteis em que haja matéria em decomposição. A forma infectante é veiculada pelo ar^{1,2}. Não há predileção por zonas climáticas, sexo, idade e etnia, sendo uma doença de ocorrência universal¹.

Além de determinar infecção humana, podem ser também patógenos de pássaros e insetos, nos quais o órgão alvo é o aparelho respiratório².

As principais síndromes relacionadas à aspergilose são: (1) doença invasiva, (2) formas pulmonares e (3) extrapulmonares. No que se refere às formas pulmonares há o aspergiloma, a doença brônquica superficial, a alveolite alérgica extrínseca e a doença broncopulmonar alérgica². Entre as manifestações extra-pulmonares pode-se observar a sinusite, a otite, a endoftalmite e a endocardite em valva protética.

Patogênese e Patologia

A aspergilose é considerada uma infecção fúngica oportunista, ou seja, os pacientes portadores de disfunção imunológica são mais suscetíveis que os demais indivíduos^{5,3,12}. Os principais fatores de patogenicidade incluem⁵:

1. Pequeno tamanho dos conídios, facilitando a dispersão pelo ambiente, a aspiração pelas vias aéreas superiores e a inflamação dos seios paranasais e da árvore brônquica;
2. Temperatura de crescimento do fungo em torno de 37°C;
3. Capacidade de adesão ao endotélio e epitélio;
4. Invasão dos vasos sanguíneos;
5. Produção de toxinas como elastase, restrictocina, fumigatoxina, dentre outras.

Em relação à aspergilose broncopulmonar alérgica, o processo patológico é caracterizado pela reação de hipersensibilidade dos tipos I, III e IV. Observa-se que as pessoas atópicas possuem maior predisposição para apresentar as formas alérgicas da aspergilose, a partir da colonização parcial das vias aéreas.

O processo inicia-se com a inalação dos esporos que migrarão para os brônquios de maior calibre. O número de antígenos aumenta, estimulando a resposta inflamatória local e as imunoglobulinas A, E, G¹³.

A aspergilose broncopulmonar alérgica é estabelecida através de várias reações imunológicas, em que a imunoglobulina E (IgE) ativa receptores presentes nos mastócitos e basófilos, sendo liberada por reações de degranulação e dos mediadores químicos. Há, então, um processo de vasodilatação com aumento da

Quadro 2 - Sumário das manifestações clínicas da aspergilose^{2, 14,15}.

Forma	Manifestações clínicas
Aspergilose pulmonar	A forma pulmonar pode manifestar-se como infecção focal, designada por aspergiloma, bola fúngica ou micetoma. O aspergiloma está presente em cavitações pré-existentes, que ocorrem, comumente em pacientes com doenças pulmonares crônicas, em especial na tuberculose em cura por processo aberto, além de sarcoidose, broquiectasia e pneumomicose ^{1,3,5} . Pode ser assintomático ou cursar com hemoptise ou infecção bacteriana secundária ² . A aspergilose pulmonar invasiva pode ser aguda ou crônica, sendo que a primeira acomete pacientes imunocomprometidos ^{3,5} (indivíduos submetidos à terapia anti-neoplásica ou a própria neoplasia, em especial as leucemias) ¹ e a segunda, em geral, ocorre em pacientes etilistas, diabéticos, emagrecidos, caracterizando um quadro de imunodepressão leve, cujos aspectos clínicos são febre baixa e hemoptóicos ^{1,5} .
Aspergilose broncopulmonar alérgica	A forma broncopulmonar alérgica, quase que exclusiva dos asmáticos e podendo acometer pacientes com fibrose cística, é decorrente da reação imunológica com formação dos complexos antígeno-anticorpo. Do ponto de vista clínico, as manifestações são variáveis, sendo freqüentes a febre elevada, a obstrução das vias aéreas, a eosinofilia sanguínea e tissular, a elevação da imunoglobulina E. As culturas de escarro podem ser positivas. É uma condição que ocorre mais comumente em pessoas da área rural ² . A aspergilose pode evoluir para a síndrome de obstrução pulmonar crônica com bronquiectasias e fibrose pulmonar.
Alveolite Alérgica	A alveolite alérgica determinada pelo <i>Aspergillus</i> , ocorre por repetidas inalações da forma esporulada do fungo. É caracterizada por dispnéia súbita, febre, calafrios, mialgia e tosse seca que se inicia quatro horas após a exposição ao malte e pode evoluir para a forma crônica ^{1,2} . Diferencia-se da forma broncopulmonar alérgica por não haver colonização da árvore brônquica ¹ , sendo a eosinofilia uma característica pouco freqüente ² .
Sinusopatia	A agressão aos seios da face pode configurar-se de três maneiras distintas: (1) <i>Forma Invasiva Aguda</i> - acomete principalmente pacientes neutropênicos, incluindo transplantados de medula óssea e portadores de AIDS. Pode ser concomitante à forma pulmonar ou manifestar-se isoladamente. Apresenta-se, na maioria das vezes, de maneira agressiva e destrutiva, invadindo a órbita e por vezes, o cérebro a partir dos seios paranasais. Os sintomas são inespecíficos cursando com febre, tumefação orbital, obstrução nasal e dor facial. Para realização do diagnóstico a tomografia computadorizada apresenta maior sensibilidade que a radiografia convencional. As imagens mais características incluem a opacificação dos seios, com destruição óssea ou invasão de tecidos próximos; (2) <i>Forma Invasiva Crônica</i> - pacientes com infecção pelo HIV, em uso de corticoterapia sistêmica ou com diabetes, podem apresentar infecção crônica pelo <i>Aspergillus</i> sp em seio etmoidal, com progressão para erosão óssea em direção a órbita. Cefaléia, anosmia e diplopia são as manifestações clínicas usuais; (3) <i>Forma Fúngica Alérgica</i> - pode se apresentar como uma sinusite crônica sem resposta terapêutica, normalmente associada a polipose nasal. Na tomografia computadorizada não se evidenciam sinais de doença invasiva.
Acometimento neurológico	Em pacientes severamente imunocomprometidos, com doença fúngica disseminada, podem coexistir lesões cerebrais expansivas causadas por <i>Aspergillus</i> sp. Este pode ainda, originar abscessos cerebrais, que é a causa mais comum deste tipo de acometimento em receptores de órgãos sólidos. Meningite e envolvimento da medula são raros.
Olhos	Ceratite pós traumática pelo <i>Aspergillus</i> sp tem sido relatada com alguma freqüência na literatura especializada. Com menor freqüência, uma endoftalmite pode surgir no contexto de uma infecção generalizada, em transplantados. Pode resultar, ainda, da invasão da órbita, decorrente de uma infecção em seios paranasais.
Doença Cutânea	A pele pode ser infectada por <i>Aspergillus</i> sp durante processos disseminados, ou mesmo, de modo primário pós-trauma ou queimaduras, em pacientes imunocomprometidos. As lesões podem se apresentar como pápulas, pústulas, nódulos, abscessos subcutâneos, granulomas ou lesões necróticas.
Micotoxicose	Várias espécies de fungos podem determinar intoxicação crônica por ação de micotoxinas metabolicamente produzidas. O <i>Aspergillus flavus</i> produz a aflatoxina e a ingestão pelo homem de alimentos contaminados é capaz de determinar quadros de hepatite aguda.
Outras Manifestações	Incluem otomicose, onicomiose, endocardite, aneurismas micóticos, a infecção de próteses vasculares, osteomielite, e afecções de órgãos como estômago, fígado, baço e rins ⁵ .

permeabilidade vascular, contração da musculatura lisa do brônquio, o que facilita a retenção de mais esporos do fungo e afluxo de monócitos, eosinófilos, neutrófilos e leucócitos. Além disso, o sistema complemento também é ativado, tanto pela via clássica quanto pela alternativa, aumentando a injúria brônquica^{14,15}. Distingue-se, portanto, das doenças auto-imunes pela produção de complexos antígenos-anticorpos no local¹³.

As lesões broncopulmonares que caracterizam as alterações morfológicas da aspergilose alérgica são^{14,15}:

1. Tampão mucoso nos brônquios;
2. Bronquite e bronquiolite exsudativa eosinofílica;
3. Granulomatose broncocêntrica;
4. Pneumonia eosinofílica;
5. Bronquiectasia central;
6. Fibrose pulmonar.

O tampão mucoso tem coloração verde-amarelada, podendo obstruir a luz da árvore brônquica. Na microscopia, além da visualização das hifas por técnicas específicas, há eosinófilos degenerados e cristais de Charcot-Leyden^{14,15}.

Entre os achados freqüentemente encontrados na aspergilose broncopulmonar alérgica, estão a bronqueolite e a bronquite exsudativa eosinofílica, que se caracterizam por edema, hiperemia e presença de muco nas células epiteliais. As glândulas produtoras de muco e as células calciformes encontram-se aumentadas. Além disso, pode ocorrer a metaplasia, que estreita a luz do brônquio juntamente com o processo inflamatório^{14,15}.

A granulomatose broncocêntrica é caracterizada por processo inflamatório necrosante, determinando a substituição do tecido normal por processo inflamatório granulomatoso, podendo ser encontradas hifas em seu interior. O exsudato é basofílico^{14,15}.

A pneumonia eosinofílica é um processo da aspergilose broncopulmonar alérgica em que há exsudato supurativo eosinofílico, com lesões em alvo acinzentadas e de bordos hemorrágicas, associadas à necrose e fibrose^{14,15}.

A bronquiectasia central caracteriza-se por dilatação importante dos brônquios que podem, em casos mais avançados, apresentar formações pseudocísticas. Há uma variedade de achados microscópicos dependendo do estágio em que se encontra a doença. Podem ser observados exsudato eosinofílico, alterações semelhantes ao tampão mucoso, processo inflamatório e fibrose^{14,15}.

A fibrose pulmonar inicialmente caracteriza-se por exsudato intra-alveolar de consistência firme e hiperplasia dos pneumócitos do tipo II. Progressiva-

mente, adquire aspecto de colméia, onde vê-se processo inflamatório de diferentes graus associado à fibrose pulmonar^{14,15}.

Os trabalhos de Slavin¹⁴ e Patterson¹⁵ demonstram a importância da formação dos complexos imunes na patogenia da aspergilose broncopulmonar alérgica. Há estudos que referem a presença das células Th2 como uma predisposição genética ao quadro de aspergilose broncopulmonar alérgica; entretanto, necessita-se de mais conhecimento a cerca do sistema de HLA⁵.

Aspectos clínicos

As manifestações clínicas decorrem da patogenicidade do fungo e da resposta imunológica do organismo¹. A gravidade é variável, podendo manifestar-se como processo alérgico ou até como infecção disseminada. No entanto, a maioria dos pacientes são assintomáticos⁵.

As principais manifestações clínicas são: tosse em 87% dos casos, hemoptise em 50-80% dos casos³, dispnéia e emagrecimento em 61% dos casos; fadiga, dor torácica e febre também podem estar presentes². As lesões são predominantemente encontradas nos lobos superiores^{1,2}. Habitualmente, a evolução do processo infeccioso é longa e a regressão pode ser espontânea em torno de 10% dos pacientes¹⁶. A complicação de pior prognóstico é a hemorragia, que pode levar o paciente ao óbito. Um breve comentário acerca das manifestações clínicas da aspergilose é apresentado no quadro 2.

Diagnóstico

Geralmente, os exames de imagens apresentam alterações que devem ser correlacionadas com o quadro clínico e exames laboratoriais (cultura e sorologia)³.

O diagnóstico da aspergilose é de realização mais difícil e complexa por conta da inespecificidade dos sinais e sintomas, pela ocorrência muitas vezes tardia dos infiltrados pulmonares, ou mesmo por conta da dificuldade de estabelecer a diferenciação se o agente fúngico é, naquele momento, patogênico ou mero colonizador. Além disso, o isolamento do fungo no sangue e escarro é raramente demonstrado.

Os critérios diagnósticos da forma broncopulmonar alérgica são as provas laboratoriais *in vivo* e *in vitro* e os exames de imagem pulmonar correlacionados com os achados clínicos¹⁷. O diagnóstico da fase inicial da doença é marcado pela associação com a asma e dosagem de IgE específica elevada. O teste de puntura, considerado de escolha para a pesquisa de IgE, poderá apresentar dois tipos de reações: a imediata e a tardia,

caracterizada por edema importante, pouco prurido e eritema variável, configurando a clássica reação de Arthus. Com relação aos testes cutâneos, podem ser positivos em asmáticos que não apresentam aspergilose, não tendo, portanto, valor para confirmação diagnóstica. Em contrapartida, os teste sorológicos são importantes para confirmação ou exclusão diagnóstica.

Os exames de imagem, como a teleradiografia de tórax, são quase patognômicos, quando se observa o aspergiloma ou a bola fúngica, geralmente localizadas em ápices pulmonares. Quando o sinal de Monod está presente (caracterizado por massa sólida no interior de caverna pulmonar), o melhor exame para a avaliação é a tomografia computadorizada, observado-se a movimentação da massa com a mudança de decúbito¹.

A presença de infiltrados, atelectasia brônquica e fibrose pode ser detectada na forma broncopulmonar alérgica. Todavia as radiografias são inespecíficas devendo ser associada à clínica e aos outros exames. A análise de vários critérios classificados como maior e menor podem confirmar o diagnóstico detectando-se sete critérios maiores e três menores¹.

O quadro 3 apresenta os critérios¹.

Quadro 3 - Critérios diagnósticos maiores e menores para aspergilose¹.

Critérios maiores	Critérios menores
Asma	Presença de <i>A. fumigatus</i> no escarro
Bronquiectasias centrais	Espectoração em moldes brônquicos
Hipersensibilidade cutânea imediata a <i>A. fumigatus</i>	Hipersensibilidade cutânea tardia a <i>A. fumigatus</i>
Eosinofilia no sangue e escarro	
IgE total e específica aumentada	
Infiltrados pulmonares transitórios	
Precipitinas séricas contra antígenos <i>A. fumigatus</i>	

Pela ampla disponibilidade nos centros clínicos, a teleradiografia de tórax é amplamente utilizada; todavia a ausência de alterações não descarta o diagnóstico de aspergilose pulmonar. À teleradiografia de tórax observa-se a imagem em linha de trem, representando o estágio inicial de espessamento peribrônquico na aspergilose imunoalérgica, podendo ser encontrado também nos quadros de asma, fibrose cística e insuficiência ventricular esquerda com hipertensão pulmonar venosa¹. Outras alterações menos frequentes são: enfisema local, fibrose, espessamento pleural e pneumotórax espontâneo¹.

A broncografia pode ser indicada para diagnóstico de bronquiectasias, sendo considerada o padrão ouro; contudo, por ser um método invasivo, atualmente a

tomografia computadorizada de alta resolução é o exame mais utilizado^{5,18}.

A cultura do escarro tem uma positividade de 8-34%. Deve-se considerar que nem sempre o isolamento do *Aspergillus* sp significa que está ocorrendo infecção, uma vez que pode ocorrer contaminação das amostras ou colonização, sendo comum em pacientes que utilizaram antibioticoterapia. Em função da ubiquidade, há o isolamento do fungo em amostras de escarro em 16%¹ das pessoas normais; assim sendo, os resultados das culturas devem ser correlacionados à presença ou não de fatores de risco como a granulocitopenia, transplante de órgãos, doenças neoplásicas hematológicas, imunoterapias e corticoterapia¹⁶. Além disso, a cultura negativa não exclui o diagnóstico; desta forma, as técnicas de isolamento, a partir de secreções respiratórias, são consideradas de baixa sensibilidade e especificidade^{4,19}.

Os testes imunológicos que utilizam a tuberculina inoculada por via intradérmica produzem resultados em quatro horas¹. O tipo de resposta avaliado por esses testes é a de hipersensibilidade do tipo I caracterizada pela formação de pápulas e eritema, mediada por IgE e bloqueada por anti-histamínico, porém sem resposta a corticosteróides².

A dosagem de anticorpos encontra-se elevada em pacientes com aspergilose broncopulmonar alérgica, em especial da classe IgE. Além disso, a presença de IgA1 parece ser um marcador da fase inicial dessa forma de aspergilose humana. A eosinofilia pode estar ausente em pacientes em uso de corticoterapia, não sendo importante para estabelecer o diagnóstico. A dosagem das imunoglobulinas E e A no lavado broncoalveolar, realizadas por Richetti²⁰, mostraram que elas se encontram muito elevadas, sugerindo produção local importante. Estudo realizado por Geha²¹, verificou a presença de complexos imunes circulantes em um único paciente.

Os sorodiagnósticos, que podem ser realizados por várias técnicas, como a imunoeletroforese, ELISA, radioimunoensaio, imunofluorescência, hemoaglutinação dentre outros, podem dar reações falso-positivas além de serem métodos diagnósticos caros e não disponíveis em todos os centros médicos brasileiros^{1,2,5}. A maior indicação destes métodos é no controle dos pacientes de risco¹.

O exame histopatológico do tecido pulmonar de pacientes com a forma pulmonar invasiva revelam a presença de infarto hemorrágico decorrente da invasão vascular pelo agente, pneumonia, presença de hifas e da reação granulomatosa, que caracterizam a aspergilose^{2,5}.

A reação em cadeia de polimerase (PCR) está em estudos, não sendo utilizada na prática médica⁸.

Estudos genéticos são promissores pela alta especificidade e sensibilidade com técnicas para ampliação do DNA-ribossomal do fungo⁵.

Diagnóstico diferencial

A asma² e a fibrose cística são condições clínicas que fazem diagnóstico diferencial com a aspergilose e muitas vezes podem estar associadas¹. As manifestações asmáticas ocorrem, freqüentemente, na infância acompanhadas de urticária, eczemas, rinite e conjuntivite. Na aspergilose, emagrecimento, anorexia e tosse com expectoração acastanhada podem estar presentes.

Outras afecções que cursam com obstrução brônquica e que apresentam um dos exames alterados como eosinofilia, infiltrados pulmonares e elevação dos níveis séricos de imunoglobulina E são apresentadas no quadro 4¹.

Abordagem Terapêutica

Há vários determinantes que norteiam as opções terapêuticas tais como: 1- status imunológico do paciente, 2- local da lesão e 3- intensidade da micose.

O uso de corticoterapia está indicado em pacientes que apresentam o componente alérgico; além disso, o afastamento da fonte alérgica é desejável. Entre os corticóides disponíveis, prefere-se a prednisona, que permite melhora importante dos sintomas como tosse, hemoptise, perda ponderal e do infiltrado pulmonar^{1,2,22,23}.

É necessário o acompanhamento da dosagem de IgE total por um ano de tratamento, já que esta é, atualmente, considerada um marcador da fase aguda da doença¹⁹. A utilização dos azóis antifúngicos não apresenta boa resposta, embora alguns autores indicam a utilização do itraconazol associada à corticoterapia a fim de reduzir a dosagem de corticóide²³.

Com relação à evolução da forma alérgica da

aspergilose, o controle da asma é importante através do uso de corticosteróides tópicos, cromoglicato dissódico e nedocromil. Já a imunoterapia para o tratamento da asma está proscrito pela patogênese da aspergilose broncopulmonar alérgica, que envolve a formação de imunocomplexos. A posologia de prednisona está detalhada no quadro 5.

A eficácia da corticoterapia pode ser mensurada pela redução em pelo menos 35% dos níveis de IgE sérica total após dois meses de tratamento. A terapia em longo prazo produz resolução mais eficiente dos quadros graves sintomáticos⁷. A utilização da anfotericina B em pacientes com a forma pulmonar localizada é eficaz, em especial quando associado ao tratamento cirúrgico⁸. Em pacientes imunodeficientes graves está indicado a utilização da anfotericina B de forma agressiva na dose plena de 1-1,5 mg/kg/dia, se tolerado pelo paciente, sendo importante atingir a dose total de 2-4 g^{1,2,22}.

A anfotericina é um antibiótico poliênico que possui atividade fungicida, sendo uma droga que apresenta toxicidade e efeitos colaterais diversos que são relatados no quadro 6¹.

A administração da anfotericina B requer, portanto, a monitorização da uréia e creatinina, dosagem das aminotransferases e bilirubinas bem como a realização do hemograma e do eletrocardiograma¹. Além disso, outros fármacos podem ser associados como analgésicos, anti-histamínico, e heparina com o intuito de reduzir os parafeitos da droga⁸. Por isso é um fármaco de difícil manejo.

O emprego dos azóis antifúngicos apresenta como vantagem menos efeitos colaterais quando comparado à Anfotericina B. Os mais freqüentes são alterações digestivas, podendo ser atenuados se ingerido com alimentos; outros são irregularidade menstrual e ginecomastia¹. O quadro 7 apresenta o esquema terapêutico com os derivados azólicos antifúngicos¹.

Quadro 4 - Diagnóstico diferencial da aspergilose pulmonar.

Diagnóstico diferencial	Exames alterados
Infecções virais, bacterianas, fúngicas, sarcoidose, neoplasias, colagenoses, reações adversas a drogas e tuberculose	infiltrados pulmonares
Doenças parasitárias, tuberculose, pneumonia eosinofílica, alveolite alérgica extrínseca e vasculite de Churg-Strauss	eosinofilia
Síndrome de Job e a maioria dos pacientes com asma e dermatite atópica, mesmo sem aspergilose broncopulmonar alérgica	níveis séricos de IgE total elevados

Quadro 5 - Correlação entre o estágio da aspergilose broncopulmonar alérgica e a dose de corticosteróides.

Estágio da doença	Dose de prednisona
Agudo e de exacerbação (I e III)	0,5 mg/kg/dia, dose única matinal, durante 14 dias e a seguir, em dias alternados por três meses
Agudo e de exacerbação (I e III) com piora do quadro radiográfico	50 a 60 mg/dia por uma a duas semanas (reduz quando houver diminuição dos infiltrados)
Córtico-dependente (IV)	Menor dose necessária, de preferência em dias alternados

Quadro 6 - Toxicidade e efeitos adversos da Anfotericina B¹.

Toxicidade	Efeitos colaterais
Renal	Cefaléia e artralgia
Hepática	Náuseas e vômitos
Vascular	Tromboflebite
Medula óssea	Anemia

Quadro 7 - Esquema terapêutico dos derivados azólicos¹.

Droga	Esquema
Itraconazol	Dose de ataque: 200 mg/dia, via oral, três meses Dose de manutenção: 100 mg/dia, via oral, 1-2 anos
Cetoconazol	Dose de ataque: 200-400 mg/dia, via oral, três meses Dose de manutenção: 100-200 mg/dia, via oral, 1-2 anos
Fluconazol	Dose de ataque: 200 mg/dia, via oral, três meses

O itraconazol na dose de 200mg, duas vezes ao dia, pode ser um substituto da anfotericina B quando não se alcançar uma boa resposta terapêutica inicial ou quando houver intolerância à anfotericina. Em pacientes com o aspergiloma sem comprometimento do sistema nervoso central o itraconazol é uma boa droga¹⁶.

A melhor terapia para os pacientes portadores da bola fúngica é o procedimento cirúrgico que, embora ofereça a possibilidade de cura, implica em riscos para o paciente, que geralmente está debilitado^{1,7,17}. Relata-se que em 22% dos casos ocorrem complicações cirúrgicas e a mortalidade está em torno de 7%^{2,16}.

Na forma invasiva pulmonar os medicamentos disponíveis são a anfotericina B e derivados azólicos (cetoconazol, itraconazol, fluconazol, dentre outros)³. A droga mais recentemente utilizada no tratamento da forma invasiva da aspergilose é a caspofungina, apresentando efeito terapêutico semelhante ao da anfotericina com a vantagem de menos efeitos colaterais¹.

O quadro 8 apresenta os esquemas terapêuticos que podem ser utilizados na aspergilose⁴.

Quadro 8 - Esquema terapêutico da aspergilose.

Forma Clínica	Tratamento
Aspergilose broncopulmonar alérgica	Corticosteróide / Itraconazol
Aspergilose pulmonar localizada	Cirurgia/Itraconazol
Aspergilose invasiva	Anfotericina B/Itraconazol

Com relação à quimioprofilaxia, pacientes neutropênicos com história de aspergilose pulmonar devem receber anfotericina B intravenosa em cada episódio de aplasia para evitar recidivas. Estão sendo

realizados estudos sobre a eficácia de instilações de anfotericina B intranasal para os neutropênicos e transplantados pulmonares, considerando a maior tolerabilidade da medicação por esta via²³. Está em estudos também a combinação de itraconazol com anfotericina B intranasal com resultados promissores²³.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Oliveira JM, Nunes CP, Oliveira PC. Aspergilose. In: Siqueira-Bastista R, Gomes AP, Santos SS, Almeida LC, Figueiredo CES, Pacheco SJB. Manual de infectologia. Rio de Janeiro: Revinter; 2002. p.461-4.
- Stevens DA. Aspergilose In: Goldmam L, Bennett JC, Drazen JM, Gill GN, Kokko JP, Mandell GL, Porruel DW, Schafer AI. Cecil tratado de medicina interna. 21a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001.
- Richardson MD, Johnson EM. Fungal infection. In: Opportunistic fungal infections. [S.I.]: Blackwell Science; 2000. p.30-6.
- Severo LC, Londero AT. Micose. In: Veronesi R, Focaccia R. Tratado de infectologia. São Paulo: Atheneu; 1996. p.1052-4.
- Alcalá L, Muñoz P, Peláez T, Bouza E. Aspergillus e aspergilosis. servicio de microbiología clínica. Madrid: Hospital General Universitario Gregorio Marañón. [acess 2004 mai]. Available from: URL: http://www.seimc.org/control/revi_Mico/asperguillus.htm.
- Dieulafoy G, Chantemesse A, Widal GF. Une pseudotuberculose mycosique. In: Congrès International de Berlin; 1890; Paris. GazHöp; 1890;89:821-3.
- Rénon L. Deux cas familiaux de tuberculose aspergillaire simple chez des peigneurs de chevaux. Gaz Hebd Med Chir 1895;46:542-7.
- Bethlem N. Pneumologia. 2 reimpressão, 4 ed. Rio de Janeiro: Atheneu; 2002.
- Pepys J. Hipersensitivity disease of the lungs due to fungi and organic dust. In: Karger S. Monographs in allergy. [S.I.]: Basel; 1969. p.147.
- Raper KB, Fennell DL. The genus Aspergillus. Robert E. Krieger Publishing Co. Huntington, Nueva York, 1973.
- Bennett JE. Aspergillus species. In: Mandell GJ, Bennett JE, Dolin R. Principles and practice of infectious diseases. 4a ed. Nueva York: Churchill Livingstone; 1995. p.2306-11.
- Paya CV. Fungal infections in solid-orga transplantation. Clin Infect Dis 1993;16:677-99.
- Stevens DA. Aspergilose. In: Goldman L, Bennett JC. Cecil tratado de medicina interna. 21a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001. p.2092-94.
- Slavin RG, Bedrossian CW, Hutcheson PS. A pathologic

- study of allergic bronchopulmonary aspergillosis. J Allergy Clin Immunol 1988;81(4):718-25.
15. Patterson R, Grammer LC. Immunopathogenesis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. In: Paterson R, Greenberger PA, Roberts ML. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. Providence: Oceanside Publications; 1995. p.35-8.
 16. Lopes AJ, Jansen U, Capone D, Jansen JM. Aspergiloses pulmonares. Pulmão RJ 2004;13(1): 257-67.
 17. Andride VT. *Aspergillus* infections. Problems in diagnosis and treatment. Inf Agents Dis 1996;5:47.
 18. Freitas LO, Nacif MS. Radiologia prática. Rio de Janeiro: Revinter; 2001. 192p.
 19. Kurup VP, Kumar A. Immunodiagnosis of aspergillosis. Clin Microbiol Rev 1991;4:439-56.
 20. Ricketti AJ, Greenberger PA, Patterson R. Serum IgE as an important aid in management of allergic bronchopulmonary aspergillosis. J Allergy Clin Immunol 1984;74:68-71.
 21. Geha RS. Circulating immune complexes and activation of the complement sequence in acute allergic bronchopulmonary aspergillosis. J Allergy Clin Immunol 1977;60:357.
 22. Sarosi GA, Daviens SF. Therapy for fungal infections. Mayo Clin Proc 1994;69:1111-7.
 23. Denning DW, Stevens DA. Antifungal and surgical treatment of invasive aspergillosis: review of 2.121 published cases. Rev Infect Dis 1990;12:1147-201. ■
-

Relato de caso

Cisto broncogênico simulando asma brônquica em criança

Brochogenic cyst mimicking asthma in an infant

Jorge Montessi¹, Marta Cristina Duarte²,
Monique Corrêa e Castro de Sá³, Maria Tereza
Martins Ferrari³

RESUMO

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

Descritores: Cisto broncogênico, asma brônquica.

ABSTRACT

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

Keywords: Bronchogenic cyst, asthma.

Introdução

O cisto broncogênico, embora relativamente raro, é a lesão cística mais comum do mediastino. Estima-se sua incidência em 6 a 15% das massas mediastinais primárias¹. Parte dos casos são diagnosticados após os 15 anos de idade. As regiões subcarinal e paratraqueal representam os sítios mais acometidos, seguidos pela localização periesofageana e hilar^{1,2}. Em recém nascidos

e crianças pequenas causam sintomas compressivos precocemente, representando ameaça de vida quando comprometem estruturas vitais³. Não raramente o diagnóstico ocorre por ocasião da ultra-sonografia pré-natal, de radiografias de tórax de rotina ou de investigações relacionadas ao aparelho digestivo e coração³. Complicações incluem infecção, ruptura, sangramento, compressão de estruturas adjacentes e malignização⁴.

1. Serviço de Cirurgia do Tórax do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF).

2. Serviço de Pneumologia do Hospital Monte Sinai (Juiz de Fora/MG).

3. Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF).

Local da realização: Hospital Monte Sinai. Rua Vicente Beghelli, 315 Dom Bosco, 36025-550 Juiz de Fora - MG

Endereço para correspondência: Maria Tereza Martins Ferrari. Rua Dona Ana, 190 - Centro 36600-000 Bicas - MG. E-mail: mtmf@powermail.com.br
Artigo recebido para publicação no dia 07/04/2004 e aceito no dia 25/05/2004, após revisão.

Relato de caso

Paciente do sexo feminino, três anos e oito meses, apresentou quadro de crise asmática com dispnéia intensa acompanhada de tosse seca e sibilância. Ao ser internada foi inicialmente tratada com terbutalina e prednisona, ocorrendo progressiva melhora dos sintomas. Após dois dias a paciente evoluiu com enfisema subcutâneo na região cérvico-torácica e febre baixa que cedeu com uso de antipirético. Segundo relato da família as crises asmáticas eram freqüentes e ocorriam há cerca de dois anos e meio.

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

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

Discussão

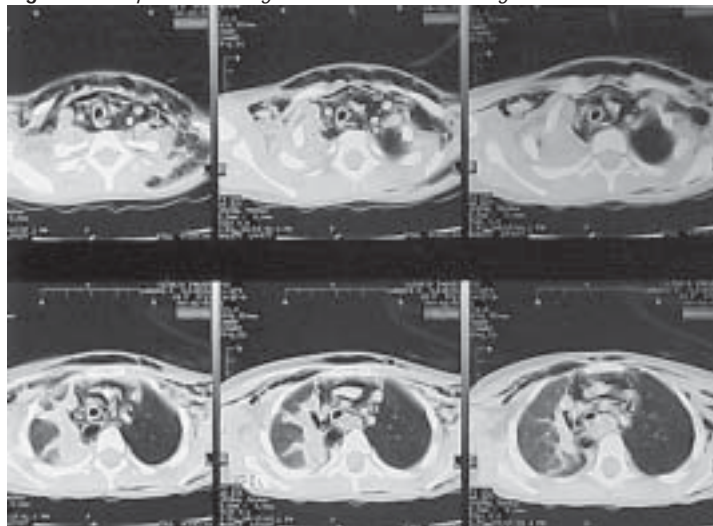
O cisto broncogênico resulta do desenvolvimento anômalo do intestino ventral anterior durante o primeiro

trimestre da vida embrionária. De tamanhos variados, os cistos podem ser múltiplos ou solitários, uni ou poliloculados. Histologicamente apresentam-se como lesões císticas revestidas por epitélio respiratório, possuindo em suas paredes glândulas mucosas, tecido elástico, tecido muscular e cartilagem. Os cistos mediastinais são principalmente subcarinais ou paratraqueais, graças à sua proximidade com traquéia e esôfago freqüentemente se tornam sintomáticos. Por sua vez, os cistos intrapulmonares são mais comuns nos lobos inferiores. Também existem relatos de localizações como septo interatrial, pericárdio, cissura interlobar, espaço subpleural, região cervical, retroperitônio e abdome⁵. A ocorrência simultânea de outras máis-formações (*v.g.* seqüestração pulmonar, dextrocardia, pectus excavatum, lobulação pulmonar incompleta ou supranumerária) não é evento raro³.

Difícilmente causam sintomas exuberantes e por vezes são identificados como anormalidades radiográficas isoladas⁷. Existem poucos dados na literatura relacionando a presença da lesão com a asma brônquica⁸. A sintomatologia, na maior parte dos casos, é causada por infecção local ou comprometimento de estruturas adjacentes⁵. Na casuística de Ribet e colaboradores, 70,8% das crianças e 60% dos adultos eram sintomáticos⁴. Dor torácica e disfagia são queixas importantes em adultos, sendo a primeira mais freqüente⁶. Nas crianças a maioria dos sintomas ocorre por compressão das vias aéreas ou esôfago, fato mais comum nos cistos próximos à carina⁷. A compressão dos brônquios, geralmente em decorrência de rápida distensão causada por mecanismo valvular, pode ocasionar estenose brônquica ou pneumonias de repetição em recém-natos. Tosse e hemoptise são ocasionais, ocorrendo com maior freqüência em crianças mais velhas e adultos⁷. Aktogu e colaboradores descrevem síndrome da veia cava superior, tamponamento cardíaco, compressão traqueal, pneumotórax, pleurisia e pneumonia em uma série de 30 pacientes⁵. Comunicação entre o cisto e as vias aéreas, embora incomum, é mais provável na presença de infecção. A evolução para carcinoma ou sarcoma, bem como a presença de adenoma brônquico no interior do cisto não são freqüentes³.

Johnston e colaboradores⁸ relatam caso raro, semelhante ao aqui descrito, onde a compressão parcial da traquéia e brônquios resultou em sintomas obstrutivos recorrentes que simularam asma brônquica. Segundo os autores também ocorreu remissão completa

Figura 1 - Aspectos tomográficos do cisto broncogênico.



dos sintomas após ressecção da lesão. Lazar e colaboradores descrevem estridor em neonato ocasionado pela presença de volumoso cisto broncogênico próximo à carina⁹. Em alguns pacientes a obstrução da via aérea é severa a ponto de provocar insuficiência respiratória, com necessidade de suporte ventilatório e ressecção cirúrgica de urgência¹⁰.

A radiografia do tórax nas incidências pósterio-anterior e perfil e a esofagografia são recursos suficientes para estabelecer a hipótese diagnóstica^{4,5}. Esclarecimentos adicionais são obtidos através da tomografia computadorizada e de ressonância magnética. A imagem típica é de lesão cística única, bem delimitada, de tamanho variado, encontrada no mediastino médio próximo à carina⁶. Quando o cisto está infectado ou possui alguma secreção em seu interior, assume aspecto de tumor sólido ou apresenta nível hidroaéreo; em certos casos há deslocamento de estruturas mediastinais, imagem de atelectasia ou hiperinsuflação distal à lesão¹⁰. Em pacientes selecionados a punção transbrônquica com agulha fina complementa o estudo broncoscópico e auxilia no diagnóstico diferencial⁶.

A ressecção cirúrgica é o método de escolha para o tratamento, já que estabelece diagnóstico histológico definitivo, alivia os sintomas e previne o aparecimento de complicações associadas^{1,3,5}. O procedimento tradicional é a toracotomia aberta com retirada total da lesão. Ressecções parciais eventualmente são necessárias, por exemplo, quando se observam aderências importantes^{1,3}. Nos cistos periféricos a ressecção pulmonar localizada é a mais utilizada, mas a lobectomia ou até a pneumonectomia são opções vantajosas em se tratando de cistos muito volumosos ou associados a intensas alterações parenquimatosas⁴. Procedimentos paliativos ou temporários, como punção e aspiração transparietal, transbrônquica ou transmediastinal são úteis para redução da pressão local, proporcionando melhora dos sintomas e incremento da função pulmonar¹⁰. Alguns autores utilizam a remoção por toracosopia, técnica segura quando não existem complicações pré-operatórias ou aderências importantes^{4,5}.

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

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Suen HC, Mathisen DJ, Grillo HC, LeBlanc J, Mcloud TC, Moncure AC, Hilgenberg AD. Surgical management and radiological characteristics of bronchogenic cysts. *Ann Thorac Surg* 1993;55:476-481.
2. St.-Georges R, Deslauriers J, Duranceau A, Vaillancourt R, Deschamps C, Beauchamp G, Page A, Brisson J. Clinical spectrum of bronchogenic cysts of the mediastinum and lung in the adult. *Ann Thorac Surg* 1991;52:6-13.
3. Cateletto ME. Bronchogenic cyst. *Medicine Journal* 2001;2(8):2-9.
4. Ribet ME, Copin MC, Gosselin B. Bronchogenic cysts of the mediastinum. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109(5):1003-10.
5. Aktogu S, Yuncu G, Halilcolar H. Bronchogenic cysts: clinicopathological presentation and treatment. *Eur Respir J* 1996;9(10):2017-21.
6. Patel SR, Meeker DP, Kirby TJ, Rice TW. Presentation and management of bronchogenic cysts in the adult. *Chest* 1994;106:79-85.
7. Phillipart A. Benign mediasrinal cysts and tumors. *Pediatric Surgery* 1998; 5th edition.
8. Johnston SR, Adam A, Allison DJ, Smith P, Ind PW. Recurrent respiratory obstruction from a mediastinal bronchogenic cyst. *Thorax* 1992;47:660-62.
9. Lazar RH, Younis RT, Bassila MN. Bronchogenic cysts: a case of stridor in the neonate. *Am J Otolaryngol* 1991;12(2):117-21.
10. Lippmann M, Solit R, Goldberg SK, Najjar D. Mediastinal bronchogenic cyst. A cause of upper airway obstruction. *Chest* 1992;102:1901-03. ■

Relato de caso

Tuberculose pulmonar e cutânea em paciente HIV positivo

Pulmonary and cutaneous tuberculosis in HIV positive patient

Cassio Porto Ferreira¹, Sabrina Chagas Ruas²,
Maurício M. Borges³, Carlos Alberto Basílio de
Oliveira⁴, José Alvimar Ferreira⁵, Ricardo Barbosa
Lima⁵, Carlos José Martins⁵

RESUMO

Os autores relatam um caso de tuberculose pulmonar e cutânea em paciente HIV positivo e fazem revisão da literatura abordando aspectos clínicos, diagnósticos e terapêuticos. O objetivo da apresentação é enfatizar a evolução exuberante e rara da infecção cutânea pelo *Mycobacterium tuberculosis* acometendo pacientes imunossuprimidos.

Descritores: tuberculose pulmonar, tuberculose cutânea, imunossupressão, HIV.

ABSTRACT

A case of pulmonary and cutaneous tuberculosis in human immunodeficiency virus-infected patient is reported. The authors discuss the clinical, diagnosis and therapeutic features. The aggressive and unusual presentation of the cutaneous disease caused by *Mycobacterium tuberculosis* affecting immunodeficiency patients are the reason of this presentation.

Keywords: pulmonary tuberculosis, cutaneous tuberculosis, immunosuppression, HIV.

Introdução

A tuberculose é uma doença infecciosa causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, comprometendo principalmente os pulmões¹.

Infecções sistêmicas pelo *Mycobacterium tuberculosis* podem cursar com lesões de pele nos pacientes infectados pelo HIV^{2,3,4,5}.

Mesmo com o aumento de incidência da tuberculose pulmonar, na era da síndrome da

imunodeficiência humana adquirida (AIDS), as infecções cutâneas por esta micobactéria não são tão frequentes^{2,3}. São descritos casos de linfadenite, de lesões tipo escrofuloderma e lesões ulceradas⁴.

As lesões cutâneas da tuberculose podem decorrer de colonização da pele pelo bacilo ou como conseqüência de processo de hipersensibilidade a foco tuberculoso ativo, localizado em outro ponto do organismo^{1,3,4}.

1. Especializando em Dermatologia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO).
2. Interna do serviço de Dermatologia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO).
3. Residente (R1) do serviço de Anatomia Patológica da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO).
4. Professor Titular da disciplina de Anatomia Patológica da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO).
5. Professores da disciplina de Dermatologia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO).

Ambulatório de Dermatologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO).

Endereço para correspondência: Cassio Porto Ferreira. Travessa Regina, 79/85 Centro 26210-350 Nova Iguaçu - RJ. Tel: (021) 2767-9722 / 9852-6656. Tel/FAX: (021) 2768-8008. E-mail: drcassioferreira@aol.com

Artigo recebido para publicação no dia 02/02/2004 e aceito no dia 09/06/2004, após revisão.

A obtenção de tecido por biópsia de pele ou de outros órgãos para cultura de micobactérias é fundamental no diagnóstico etiológico e o tratamento destas lesões de pele, é baseado nas drogas tuberculostáticas habituais⁵.

Relato do caso

Paciente masculino, 49 anos, branco, casado, natural do Rio de Janeiro e residente em Cabo Frio/RJ. Iniciou sua doença há 1 ano com lesões cutâneas nos cotovelos, tosse produtiva e febrícula, com diagnóstico inicial de granuloma anular, de acordo com laudo histopatológico proveniente de um outro serviço universitário. Evoluiu com pneumonias de repetição e disseminação das lesões cutâneas para os membros superiores, inferiores e pavilhão auricular esquerdo (figura 1).

Apresentava ao exame dermatológico lesões pápulo-tuberosas*, levemente eritematosas*, de tamanhos variados (0,5-1,0 cm) e algumas com centro crostoso*, localizados de modo bilateral e simétrico nos cotovelos, joelhos, panturrilhas, dorso das mãos

Figura 1 - Lesão pápulo-tuberosa no pavilhão auricular esquerdo.



Figura 2 - Lesões pápulo-tuberosas localizadas no punho, mãos e joelhos.



Figura 3 - Lesões pápulo-tuberosas localizadas simetricamente nos cotovelos e joelhos.



Figura 4 - Detalhe das lesões pápulo-tuberosas na face medial do pé.

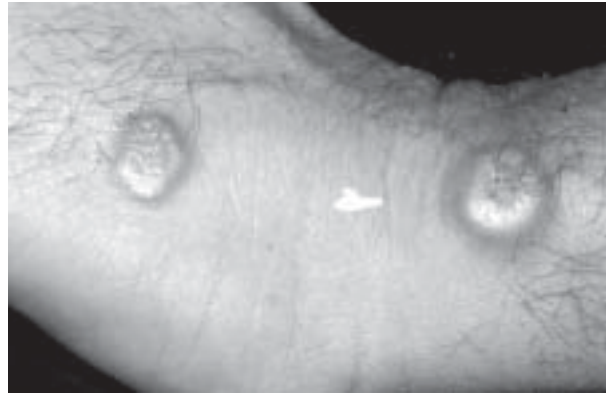


Figura 5 - Radiografia simples de tórax, mostrando condensações nos campos pleuro-pulmonares em terços médios e inferiores.



Figura 6 - Fragmento de lesão da pele, evidenciando processo inflamatório granulomatoso, com extensas áreas de necrose caseosa (HE, 20 X).

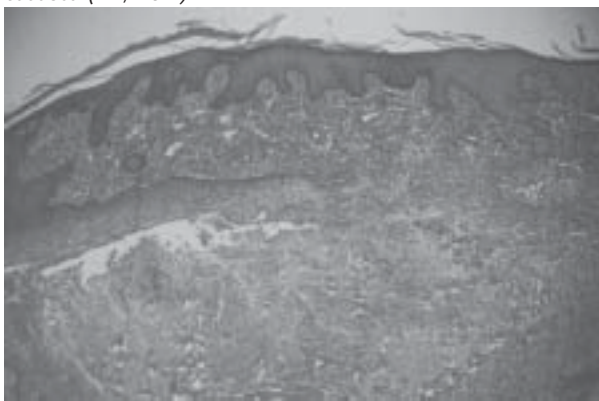


Figura 7 - Detalhe da necrose caseosa na derme reticular (HE, 40 X).

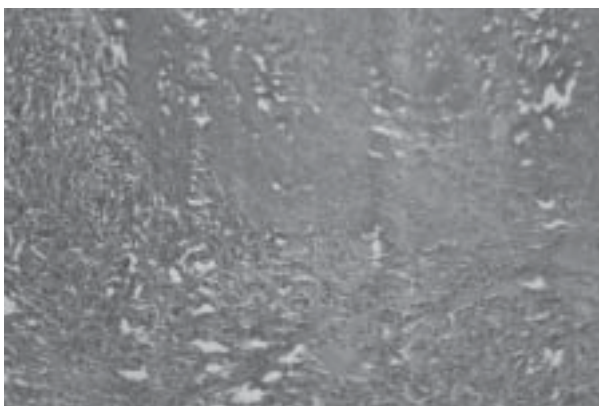
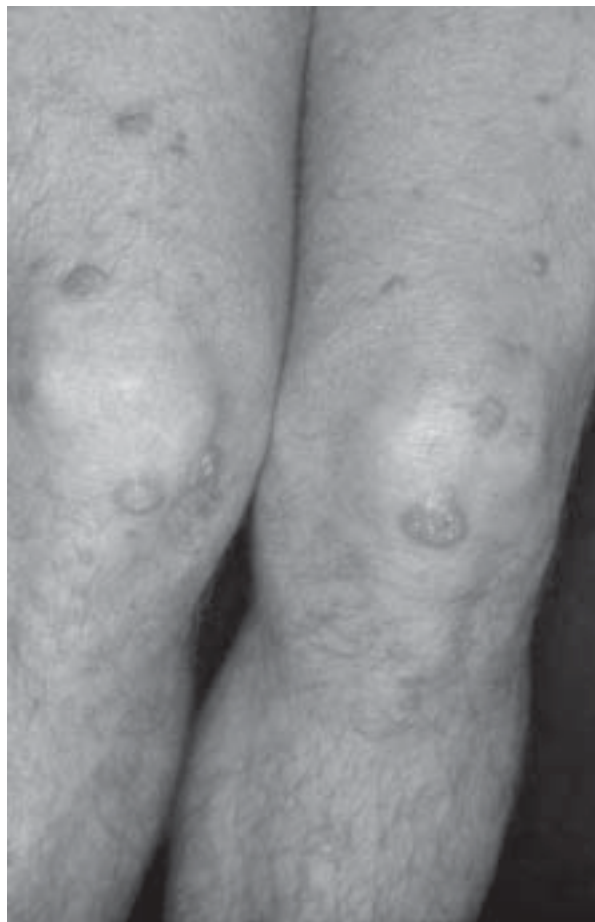


Figura 8 - Detalhe da involução das lesões após início da terapêutica.



e quirodáctilos, dorso dos pés e pododáctilos (figuras 2, 3 e 4).

Realizamos radiografia simples de tórax que evidenciou condensações nos terços médios e inferiores em ambos os hemitórax. (figura 5) A broncoscopia com coleta de lavado brônquico para pesquisa de BAAR, pesquisa direta e cultura para fungos foi negativa, no entanto, a cultura para micobactérias foi positiva.

O exame histopatológico de um fragmento de lesão da pele mostrou processo inflamatório granulomatoso, com extensas áreas de necrose caseosa (figura 6 e 7). A biópsia brônquica evidenciou corion com infiltrado inflamatório linfocítico discreto e extravasamento de hemácias.

Exames complementares realizados: sorologia para HIV: positivo; carga viral: 420.000 cópias; CD4: 180 células/mm³; PPD: 8mm (reator fraco) e VDRL: negativo.

Diante do quadro exposto e da confirmação diagnóstica, o paciente foi encaminhado para os serviços de Pneumologia e de Imunologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), sendo iniciado esquema I (Rifampicina, Isoniazida e Pirazinamida), esquema antiretroviral com AZT, 3TC, efavirenz e profilaxia para *P. carinii* com sulfametoxazol-trimetoprim. O paciente foi mantido em acompanhamento mensal no ambulatório do serviço de Dermatologia com melhora do quadro dermatológico (figura 8).

* pápulo-tuberosa ~ ~ pápula: Eflorescência de conteúdo sólido, superficial, que mede geralmente menos de 5 mm, provoca certa elevação e que ao involuir não deixa cicatriz;

~ ~ tubérculo: Eflorescência de conteúdo sólido, elevada, medindo em geral mais de 5 mm, devido a infiltração de células mesenquimais ao nível de toda a derme, e, conseqüentemente, deixando ao involuir cicatriz

* eritematosa ~ ~ eritema: cor avermelhada, mais ou menos intensa, devido a um afluxo maior de sangue arterial, devido a uma hiperemia ativa (dilatação de arteríolas).

* crostoso ~ ~ crosta: Lesão caduca, decorrente do ressecamento de exsudato, quer seja seroso, purulento (crosta melicérica) ou hemático (crosta hemática), facilmente destacável e que acaba por eliminar-se espontaneamente.

Discussão

Hipócrates (460-375 a.C.) descreveu a doença como tísica e com este nome ela foi designada, principalmente quando comprometia os pulmões¹. A palavra tísica é substantivada do adjetivo tísico, originário do grego *phrthisikos*, que significa consumpção, debilitação progressiva do organismo por doença. A expressão tuberculose foi incorporada integralmente do idioma francês¹.

A natureza infecciosa foi suspeitada durante muitos anos, o que só foi confirmado após a descoberta do bacilo, em 1882, por Robert Koch¹. Bayle foi o primeiro a compreender que a tuberculose não era uma doença exclusiva dos pulmões. O *lupus vulgaris* foi descrito desde o século XVII, porém com desconhecimento do agente causal. Friedlaender verificou a semelhança entre o lúpus e as lesões tuberculosas de outros órgãos. Villemin provou que a tuberculose era uma infecção¹.

Estima-se a existência de 15 a 20 milhões de casos de tuberculose no mundo, com predomínio nos países subdesenvolvidos. A tuberculose cutânea é mais prevalente nos países de clima quente e úmido, nos trópicos, onde as condições socioeconômicas são mais precárias¹.

A tuberculose pulmonar é importante complicação da AIDS, mas as infecções cutâneas são raras nos indivíduos infectados pelo HIV^{1,5}.

O bacilo de Koch produz lesões cutâneas e viscerais muito diferentes, que podem dificultar a identificação da causa comum¹. A resistência individual e o estado de sensibilização ao bacilo e a seus produtos são os fatores mais importantes na determinação dos quadros clínicos.

Dada a mesma identidade do agente causal, as diferenças morfológicas e do comportamento evolutivo são explicadas pela coexistência de fatores condicionantes, como: (a) estado imunoalérgico do indivíduo; (b) via ou rota do processamento da infecção; (c) tipo, número e virulência do bacilo; (d) individuais – região anatômica, idade, sexo e raça; (e) geográficos – clima¹. Indivíduos HLA-B15 são mais susceptíveis à infecção⁴.

A primoinfecção tuberculosa ocorre, na maioria das pessoas no pulmão, mas pode ocorrer na pele¹.

O modo pelo qual o bacilo atinge a pele é outro fator que contribui para o aspecto da lesão. A pele pode ser comprometida por via externa, por contigüidade, por auto-inoculação e por disseminação hematogênica, onde a tuberculose cutânea provém de um foco interno (pulmonar, visceral, ósseo ou articular), através de vasos sanguíneos^{1,3,4}, como foi observado

no nosso paciente, podendo assim, levar ao aparecimento de diferentes manifestações cutâneas.

As lesões cutâneas podem se manifestar como: Lupus Vulgar (mais freqüente, 55% dos casos), Escrofulodermia (27%), Tuberculose Verrucosa (6%), Goma Tuberculosa (5%) e as Tubercúlides (7%)^{1,2,3}.

As Tubercúlides são exantemas generalizados simétricos na pele dos pacientes tuberculosos, possivelmente decorrentes de reações de hipersensibilidade ao bacilo da tuberculose. Entretanto, a identificação do DNA de micobactérias por reações de amplificação de PCR no tecido afetado e estudos recentes sobre esse achado, sugerem que sejam manifestações da propagação hematogênica de bacilos em pacientes com imunidade à tuberculina. Podem se apresentar de três formas clínicas: Eritema Indurado de Bazin, Tubercúlide pápulo-necrótica e Líquen escrofuloso^{1,2,3}.

Os elementos úteis para o diagnóstico das diversas formas clínicas de tuberculose são: (1) bacterioscopia - presença de bacilos ácidos-álcool resistentes; (2) cultura para micobactérias com possibilidade de identificação do bacilo de Koch; (3) inoculação em cobaias; (4) histopatologia; (5) PPD; (6) reação de polimerase em cadeia (PCR)¹.

O padrão áureo para diagnóstico definitivo é o isolamento do bacilo em cultura com meio sólido.

Na histopatologia de um fragmento de tecido, obtido através de biópsia, a lesão fundamental é o tubérculo completo, isto é, área de necrose de caseificação com células gigantes tipo Langhans, em torno dos quais há células epitelióides em número razoável e, finalmente, o halo linfocitário periférico^{3,4,6,7}.

A técnica do PCR é rápida e sensível, permitindo identificar com segurança o DNA do complexo *M. tuberculosis* em quantidade mínima de material obtido. A sua utilidade prática tem sido confirmada nos casos onde a cultura é falha e o exame histopatológico pouco esclarecedor^{1,2}.

A tuberculose cutânea pode se apresentar de diversas formas clínicas com focos solitários, de evolução lenta e progressiva, limitadas a uma ou poucas lesões. Em indivíduos sem resistência, como no caso relatado, pode ocorrer disseminação da infecção, com lesões múltiplas e polimorfas, por todo o tegumento, podendo levar até à morte¹. Essas lesões apresentam tendência à reparação, de evolução quase sempre incompleta, deixando cicatrizes instáveis sujeitas a recidivas.

Neste caso de tuberculose cutânea consideramos diversos diagnósticos diferenciais, tais como, as síndromes verrucosas (Paracoccidioidomicose,

Cromomicose, Leishmaniose, Esporotricose), Eritema elevatum diutinum, Hanseníase Virchowiana, Doença da arranhadura do gato, Sífilis terciária, Líquen plano hipertrófico, Piodermite vegetante, Bromodermia, Iododermia, Actinomicose e Micobacteriose atípica^{1,2,3,4}. O exame histopatológico foi importante no diagnóstico da enfermidade, uma vez que mostrou o tubérculo completo que é patognomônico e assim afastando as outras possibilidades diagnósticas.

O Granuloma anular (hipótese diagnóstica inicial deste caso) trata-se de doença de causa desconhecida, caracterizada exclusivamente por lesões cutâneas, quase sempre papulosas, de morfologia anular, com degeneração de colágeno central e granuloma periférico, podendo atingir alguns centímetros de tamanho. Essas lesões dispõem-se no dorso das mãos, antebraços, cotovelos, pés e joelhos, podendo atingir a face, tronco, couro cabeludo e palmas. É universal, com maior incidência em adultos jovens, sobretudo do sexo feminino e é doença relativamente infreqüente³. Na histopatologia caracteriza-se pela presença de degeneração do colágeno (necrobiose) associada a infiltrado inflamatório predominantemente composto por macrófagos, com formação de paliçada, muitos com morfologia epitelióide^{6,7}.

O esquema terapêutico para a tuberculose de qualquer localização recomendada pela Divisão Nacional de Pneumologia Sanitária do Ministério da Saúde é o esquema I (primeira fase, com duração de dois meses: Rifampicina, Isoniazida e Pirazinamida, seguido de uma segunda fase, com duração de quatro meses: Rifampicina e Isoniazida), tempo suficiente para destruição dos bacilos viáveis e prevenir a recorrência e o surgimento de formas resistentes^{1, 2, 3, 4, 8, 9}.

Com este trabalho, os autores gostariam de enfatizar o aspecto multidisciplinar da tuberculose com suas diferentes formas de apresentação clínica no paciente HIV positivo. A identificação da micobactéria através de técnicas laboratoriais apropriadas permitiu o diagnóstico correto e o tratamento adequado em tempo hábil, minimizando assim a morbidade e a mortalidade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Neves RG, Talhari S. Dermatologia tropical. 2a. ed. São Paulo: Medsi; 1997. p.267-81.
2. Barbagallo J, Tager P, Ingleton R, et al. Cutaneous tuberculosis: diagnosis and treatment. Am J Can Dermatol 2000;3(5):319-28.
3. Azulay RD, Azulay DR. Dermatologia. 2a. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1997. p.184-7.
4. Sampaio SAP, Rivitti EA. Dermatologia. 2a. ed. São Paulo: Artes Médicas; 2000. p.453-66.
5. Porro AM, Yoshioka MCN. Manifestações dermatológicas da infecção pelo HIV. An Bras Dermatol 2000;75(6):665-91.
6. Elder D. Histopatologia da pele de Lever. 1a. ed. São Paulo: Manole; 2001. p.215-6.
7. Cuzzi-Maya T, Maceira JP. Dermatopatologia. 1a ed. São Paulo: Roca; 2001. p.107-8.
8. Tierney LM, Mcphee SJ, Papadakis MA. Current medical diagnosis & treatment. 37th ed. Connecticut: Prentic Hall; 1998. p.283-9.
9. Bennet JC, Plum, F. Cecil textbook of medicine. 20th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1996. p.1683-9. ■

Pneumonia tuberculosa

Tuberculous pneumonia

André Paes¹, Carolina Peçanha¹, Susana Ramalho¹,
Luiz Nakamura¹, Mario Lucio Cordeiro Araujo Junior²,
Carlos Frederico Ferreira Campos², Alexandre Coscia³,
Agnaldo José Lopes³, José Manoel Jansen³

RESUMO

Os achados clínicos da tuberculose variam amplamente e dependem de um número de fatores, incluindo a eficácia das defesas do hospedeiro em conter a população bacilar. Os autores descrevem um caso de pneumonia tuberculosa em um homem com 46 anos de idade que evoluiu para insuficiência respiratória aguda e morreu cinco dias após a internação. O diagnóstico definitivo foi dado na autópsia.

Descritores: tuberculose pulmonar, Insuficiência respiratória.

ABSTRACT

The clinical features of tuberculosis vary widely, depending on a number of factors, including the effectiveness of host defenses in containing the bacillary population. The authors describe a case of tuberculous pneumonia in a 46-year-old man patient than developed acute respiratory insufficiency and died five days after hospitalization. The definitive diagnosis was done in the autopsy.

Keywords: tuberculosis, pulmonary; respiratory insufficiency.

Introdução

A chamada pneumonia tuberculosa, que é forma rara, pode se apresentar como doença infecciosa aguda ou subaguda, com consolidação alveolar, mais frequentemente em lobo superior, podendo mimetizar uma pneumonia pneumocócica. Deve ser considerada no diagnóstico diferencial, principalmente em populações nas quais a tuberculose é mais freqüente¹.

Os autores relatam um caso de pneumonia tuberculosa diagnosticada em material de necropsia e discutem o diagnóstico diferencial.

Relato do caso

Homem de 46 anos, branco, casado, vigia, natural da Paraíba e morador na Cidade de Deus/Rio de Janeiro, internado no Hospital Universitário Pedro Ernesto com queixas de cansaço e dor no corpo. Cerca

1. Serviço de Clínica Médica do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE) da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).
2. Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE) da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).
3. Serviço de Pneumologia e Tisiologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE) da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).

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

Recebido para publicação em 17/06/2004 e aceito no dia 30/06/2004, após revisão.

de um mês antes, iniciou quadro de tosse seca, dispnéia aos médios esforços, emagrecimento não quantificado e sudorese noturna. Há cinco dias, vinha apresentando astenia e dor em pontada do tipo ventilatório-dependente no terço superior do hemitórax direito, além do aparecimento de febre.

Relatava insuficiência venosa crônica em membros inferiores. Negava *diabetes mellitus*, hipertensão arterial sistêmica e doença pulmonar prévia, assim como tabagismo. Era etilista diário de destilados e não destilados há 15 anos. Havia história de contato com portador de tuberculose pulmonar no ambiente de trabalho.

No exame físico, o paciente encontrava-se lúcido e orientado, emagrecido, corado, desidratado (2+/4+), acianótico e anictérico; a temperatura axilar era de 38,5°C, pressão arterial de 100/70mmHg, frequência cardíaca de 106bpm e frequência respiratória de 24irpm. Os dentes encontravam-se em mau estado de conservação. Não havia linfonodomegalia periférica palpável. Ausculta respiratória: murmúrio vesicular diminuído na metade superior do hemitórax direito e presença de estertores crepitantes bibasais. Membros inferiores: presença de úlcera em perna esquerda, bem delimitada, com crostas e fundo limpo. O restante do exame físico não mostrava alteração.

Figura 1 – Radiografia de tórax mostrando imagem de consolidação em lobo superior direito.



A radiografia de tórax evidenciava imagem de consolidação em lobo superior direito (Figura 1). A tomografia computadorizada de tórax com protocolo de alta resolução (TCAR) mostrava, além do bloco de consolidação, o aerobroncograma (Figura 2) e a disseminação “brônco-gênica” das lesões (Figura 3).

Demais exames complementares: o hemograma mostrava hematimetria = 4,47milhões/mm³, hematócrito = 42%, leucometria = 15.680/mm³ com 10% de bastões

Figura 2 – TCAR de tórax evidenciando a presença de aerobroncograma no bloco de consolidação.

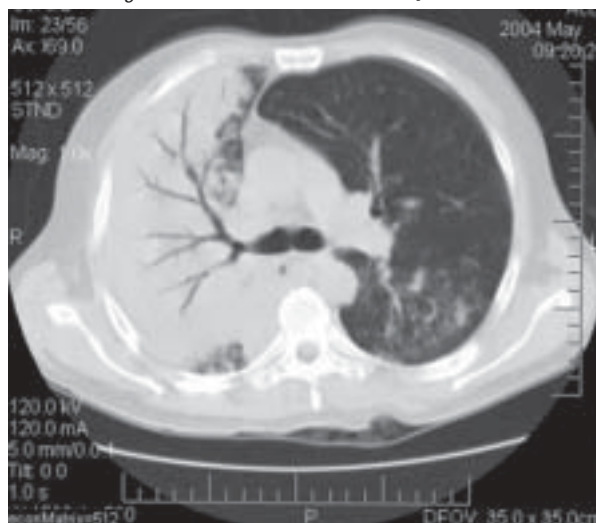
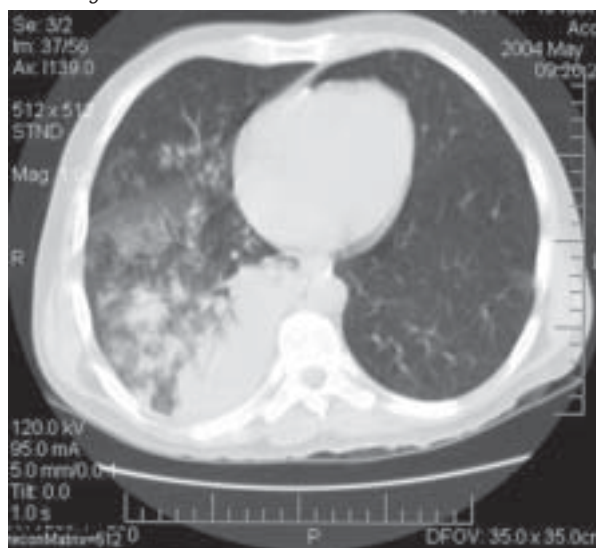


Figura 3 – TCAR de tórax demonstrando a disseminação “brônco-gênica” das lesões.



e contagem de plaquetas = 136.000/mm³. As pesquisas de BAAR, gram e bacteriológica em três amostras de escarro foram negativas. Anti-HIV não reativo. No primeiro dia de internação, após colheita de hemoculturas, foram iniciadas ceftriaxona e claritromicina.

No quarto dia de admissão, o paciente evoluiu com taquidispnéia e cianose (3+/4+), sendo colocado em ventilação mecânica sob modo de pressão controlada. Como as hemoculturas permaneciam negativas, a antibioticoterapia foi trocada por piperacilina/tazobactam e amicacina, sendo continuada a claritromicina. Contudo, na manhã seguinte, o paciente evoluiu com carbonarrose importante (PaCO₂ = 162mmHg), vindo a falecer.

Figura 4 – Pulmão direito compacto e apresentando espessamento pleural e superfície de corte com áreas brancacentas, nodulares, confluentes e com intensa congestão.



Figura 5 – Hiperplasia por infiltrado mononuclear ocupando os alvéolos e sem configurar granuloma (à esquerda), além de área com extensa necrose caseosa (à direita) (HE, 40X).

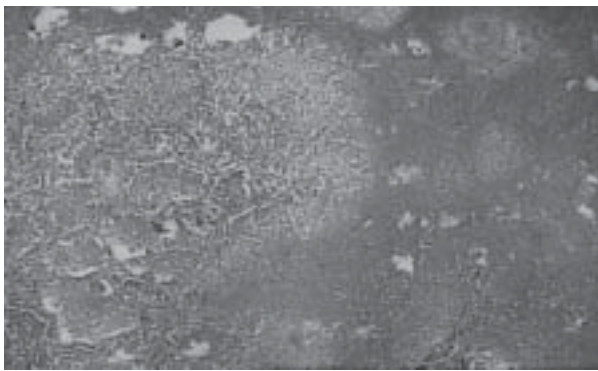
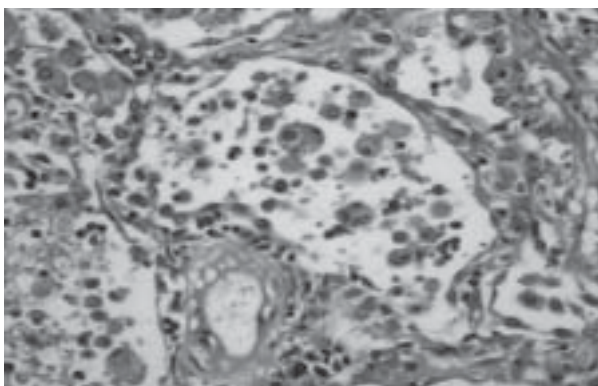


Figura 6 – Alvéolo ocupado por histiócitos e linfócitos, além de escassos polimorfonucleares no septo alveolar (HE, 400X).



Achados da autópsia – Macroscopia: pulmão direito com intensa congestão e apresentando espessamento pleural adjacente (Figura 4). Microscopia: infiltrado inflamatório do tipo mononuclear ocupando

os alvéolos, além de áreas com extensa necrose caseosa (Figuras 5 e 6); a coloração pelo Fite demonstrou a presença de bacilos álcool-ácido resistentes. Conclusão: *Broncopneumonia tuberculosa*.

Discussão

A síndrome de consolidação pulmonar implica na substituição do ar por um outro material. Há, na verdade, solidificação do parênquima, que passa a ter densidade de um órgão sólido como o fígado. A consolidação, especialmente quando associada ao aerobroncograma, levanta a possibilidade de doenças que determinam o preenchimento alveolar, que pode ser secundário a líquidos (edemas e aspirações), sangue (hemorragias), células (neoplasias) ou exsudatos (processos infecciosos).

O linfoma pulmonar primário e o carcinoma bronquíolo-alveolar são as neoplasias que, tipicamente, se apresentam como consolidações e, obrigatoriamente, devem entrar no diagnóstico diferencial do caso em questão². Entretanto, com o surgimento da febre e da leucocitose, isto nos leva ao diagnóstico de uma síndrome infecciosa de origem pulmonar. Aí, a pergunta que se impõe é: o processo infeccioso está associado à imunodeficiência? Não havia comportamento de risco e o teste para HIV foi negativo.

Em se tratando de um paciente imunocompetente e com síndrome pulmonar infecciosa, um amplo contexto etiológico pode estar em pauta.

A pneumonia pneumocócica é a mais freqüente dentre aquelas de origem comunitária. O pneumococo (*Streptococcus pneumoniae*), após ser inalado (ou aspirado), chega no nível alveolar, onde provoca alveolite com reação edematosa, o que permite a propagação da infecção entre os alvéolos, por meio dos poros de Kohn, de forma centrífuga e contínua. Por isso, a pneumonia pneumocócica costuma ser alveolar, unilateral e mais ou menos extensa.

A chamada “síndrome da pneumonia atípica” (*Legionella sp.*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*) caracteriza-se por apresentação subaguda com tosse não-produtiva, febre moderada, cefaléia, mialgia e diarreia; as manifestações extrapulmonares sistêmicas dominam o quadro e o hemograma pode ser normal³. Na pneumonia atípica, as alterações radiológicas são multifocais e a apresentação lobar é extremamente rara. Entretanto, no presente caso, mesmo com a possibilidade “remota” de se tratar de “germe atípico”, foi iniciada cobertura antimicrobiana com macrolídeo.

A pneumonia estafilocócica de origem septicêmica é um “padrão” bem conhecido e estabelecido. Os estafilococos podem ter alta agressividade devido a

enzimas e toxinas. A tendência em causar septicemia é importante, pois não apenas é capaz de causar pneumonia a partir de foco situado em outro local, como também pode levar a complicações à distância da pneumonia. Nessa forma da doença, as radiografias de tórax geralmente mostram múltiplas lesões escavadas e que mudam, em curto prazo, de número, localização e aspecto, o que não é o caso do paciente em questão.

A pneumonia por *Klebsiella* ocorre em menos de 4% dos casos de pneumonia comunitária em todas as séries publicadas⁴. Caracteristicamente, atinge homens com mais de 50 anos, alcoolistas, pneumopatas crônicos ou diabéticos, debilitados e com cavidade oral séptica. A radiografia de tórax costuma apresentar comprometimento do lobo superior; porém, de forma característica, há intumescimento lobar e abaulamento da cissura – achados estes que não foram observados no caso em discussão – apesar do paciente ser alcoolista.

A pneumonia viral é responsável por cerca de 2 a 10% dos processos pneumônicos comunitários. Os agentes virais mais frequentemente relacionados à pneumonia no adulto são os dos grupos influenza, parainfluenza e adenovírus. A apresentação mais comum é de tosse seca, febre e dor torácica. Porém, pode existir até franca insuficiência respiratória, principalmente, em concomitância com comprometimento nutricional grave ou do sistema imunológico. Na imagem radiológica, há infiltrado intersticial uni ou bilateral, enquanto no leucograma há leucopenia com linfocitose. Dessa forma, tanto as alterações radiológicas quanto as do leucograma não se enquadram no caso em discussão.

As infecções fúngicas, especialmente aquelas que se apresentam sob a forma pneumônica, também devem fazer parte do diagnóstico diferencial. A aspergilose é doença espectral cujas manifestações clínicas dependem da condição do hospedeiro; se o paciente for neutropênico, o potencial patogênico expressa-se sob a forma de doença fúngica invasiva de aspecto pneumônico. Na criptococose, após a inalação dos propágulos fúngicos, ambas as variedades, *gatti* e *neoformans*, apresentam tropismo pelo sistema nervoso central. Porém, a variedade *gatti* apresenta-se, frequentemente, sob a forma de pneumonia e de massa pulmonar⁵.

Um pequeno número de casos de tuberculose apresenta dificuldades diagnósticas quase insuperáveis. Não é por coincidência que a tuberculose é chamada de “a grande imitadora”, dado à sua capacidade de simular extensa lista de doenças e situações. Daí, o corolário de ter sempre esta enfermidade nas

possibilidades diagnósticas de casos inusitados, não esclarecidos ou não responsivos à terapêutica supostamente adequada⁶.

A pneumonia tuberculosa pode ser uma conseqüência tanto da tuberculose primária quanto da tuberculose secundária. Na tuberculose primária, seu mecanismo basicamente envolve lesões ganglionares as quais evoluíram e promoveram aderência dos linfonodos à parede brônquica e, através de solução de continuidade desta, esvaziaram seu conteúdo na luz do brônquio⁷. Na tuberculose secundária, ela é uma conseqüência da disseminação broncogênica do caseo da caverna e, uma vez que a tuberculose de reativação ocorre mais em lobos superiores, esta forma de pneumonia é mais comum nesta localização⁸. As manifestações clínicas incluem dor torácica e febre alta, simulando uma pneumonia pneumocócica.

Radiologicamente, na maioria dos casos, é possível a identificação de aerobroncograma. Outro achado quase sempre presente, concomitante com o bloco de consolidação, é a presença de focos acinares de disseminação brônquica em segmentos broncopulmonares pendentes, que sugerem a natureza tuberculosa da lesão. Nesta fase, é extremamente raro que sejam observadas cavidades no seio da consolidação, bem como também é rara a visualização da adenomegalia que pode ter dado origem à pneumonia.

A pesquisa de BAAR no exame direto do escarro costuma ser negativa, caracterizando a fase pneumônica paucibacilar. O achado endoscópico de fístula pode ou não ser demonstrado no início do processo, sendo excepcionalmente visto em fase mais tardia. O teste tuberculínico pode resultar negativo, em virtude de hipossensibilização transitória que, às vezes, se verifica. O hemograma é inespecífico, podendo ser normal com leucocitose ou, até mesmo, com leucopenia, com ou sem granulações tóxicas nos neutrófilos⁹.

No caso em questão, só a necropsia é que estabeleceu a natureza tuberculosa da lesão. Assim, é mais um caso de tuberculose não diagnosticada *in vivo*. Não cheguemos ao exagero de “pensar tuberculosamente”, mas não devemos perder de vista a “velha senhora”.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. I Consenso Brasileiro sobre Pneumonias. J Pneumol 1998;24(2):63-108.
2. Lee KS, Kim Y, Ham J, Ko EJ, Park CK, Primack SL.

- Bronchioalveolar carcinoma: clinical, histopathologic and radiologic findings. *Radiographics* 1997;17:1345.
3. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Consenso Brasileiro de Pneumonias em Indivíduos Adultos Imunocompetentes. *J Pneumol* 2001;27(supl. 1):S1-S40.
 4. Corrêa SLC, Palombini BC. Pneumonias comunitárias. In: Corrêa SLC. *Condutas em pneumologia*. 1a. ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2001. p.367-80.
 5. Goldman M, Johnson PC, Sarosi GA. Fungal pneumonias: the endemic mycosis. *Chest* 1999;20:507-19.
 6. 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.
 7. Gutierrez RS, Santos BR, Espina CAA, Azambuja HCP, Corrêa SLC. Tuberculose. In: Corrêa SLC. *Condutas em pneumologia*. 1a. ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2001. p.412-44.
 8. Kritski AL, Conde MB, Souza GRM. *Tuberculose – Do ambulatorio à enfermaria*. 2a. ed. São Paulo – Rio de Janeiro – Belo Horizonte: Atheneu; 2000. 303 p.
 9. Picon PD, Rizzon CFC, Ott WP. *Tuberculose – epidemiologia, diagnóstico e tratamento em clínica e saúde pública*. 1a. ed. Rio de Janeiro – São Paulo: Medsi; 1993. 690 p. ■
-

Time...Bomb – A Tuberculose de hoje!

Wanir José Barroso

Sanitarista, especialista em Pneumologia
Sanitária pela Ensp-Fiocruz.
E-mail: wbarroso@netyet.com.br

Com estatísticas crescentes, a tuberculose infecção e a tuberculose doença vêm representando há alguns anos um retrato fiel da saúde pública praticada nos países em desenvolvimento.

No Brasil, a notificação de casos girou em torno de constantes 85.000 casos anuais de 1980 a 2000 (MS) e nenhuma estratégia ou medida de impacto epidemiológico visando seu controle alterou seu perfil oficial nos últimos 23 anos. A mortalidade hoje, principalmente associada à AIDS e a multirresistência bacteriana silenciou oficialmente mais de seis mil brasileiros em 1998 (MS). E ainda mais, segundo a OMS em 2002, o Brasil foi o 15º país dentre os 22 países com o maior número de casos novos de tuberculose no planeta, com sub-estimados 116.000 casos e coeficiente de incidência de 68/100.000 hab.

A tuberculose além de doença da miséria no Brasil e no mundo, não respeita fronteiras, classe social, cor da pele, sexo ou idade e continua historicamente negligenciada, mantendo seu nível endêmico principalmente através dos pobres, dos famintos e dos imunodeprimidos. Não devemos acreditar que contrair, adoecer ou morrer de tuberculose seja porque Deus assim quer. Médicos, enfermeiros, assistentes sociais, farmacêuticos e técnicos de laboratório que estão à frente do diagnóstico e tratamento da tuberculose nas Unidades de Saúde engrossam estas estatísticas.

A transmissão da tuberculose pulmonar se dá de forma lenta, silenciosa e invisível aos nossos olhos, pelas pequenas gotículas (aerossóis) expelidas durante a fala, espirro ou tosse do paciente doente em ambientes pouco arejados. Todos somos suscetíveis diante de tais gotículas infectantes.

O não pensar em tuberculose diante de pacientes com sintomas respiratórios, não apenas retarda o diagnóstico e a inserção desses pacientes nos programas institucionais de tratamento, como também compromete a dimensão do risco ocupacional, subestima o risco biológico e coloca a biossegurança em tuberculose em um plano secundário.

Pensar em tuberculose e investir em biossegurança na Unidade de Saúde representa investir em qualidade, representa investir na proteção daqueles que estão na linha de frente do controle da tuberculose, representa investir na contenção de riscos. O uso de proteção respiratória adequada e a adoção de medidas administrativas e de controle ambiental nas Unidades de Saúde podem minimizar o risco biológico e deixar o ambiente de trabalho com níveis aceitáveis de risco ocupacional e de biossegurança.

Cada caso de tuberculose não diagnosticado, perdido no seio da população, gera cerca de 20 novos casos de tuberculose infecção ou doença no período de um ano. Entre todos os infectados, uns desenvolvem a doença e outros apenas a viragem tuberculínica. Quanto mais aglomerada viver a população, maiores as chances de transmissão do bacilo entre os que estão entorno do caso.

Cada caso que abandona o tratamento seqüencial de seis meses, além da possibilidade de gerar novos casos, possibilita transformar o bacilo inicialmente sensível em um bacilo multirresistente (TBMR) às drogas prescritas em sua fase inicial.

Um paciente abandonador de tratamento, além de encurtar suas chances de cura, transforma seu novo tratamento em um tratamento doloroso, caro para os

cofres públicos e penoso para a saúde pública, pois a possibilidade de surgirem novos casos de tuberculose primariamente multirresistentes a partir deste, passa a ser uma realidade. Não são raros, pacientes abandonadores de tratamento transformarem-se em pacientes sem possibilidades terapêuticas. Estes casos representam a pena de morte silenciosamente imposta pelo bacilo diante do abandono do tratamento. Não são raros também, pacientes serem abandonados pelas Instituições de Saúde.

O abandono de tratamento tem múltiplas causas, que vão desde a desinformação sobre a doença, a prevenção e o tratamento, a falsa sensação de cura logo após o início do tratamento, os efeitos colaterais dos medicamentos, e principalmente a impossibilidade da Unidade de Saúde dar solução aos demais problemas que afligem o paciente doente, como a fome, o desemprego, o uso de drogas lícitas e ilícitas, o transporte, a educação e a moradia digna, arejada, limpa e com certo conforto.

Para controlar a tuberculose hoje no Brasil e no mundo, não basta apenas retirar o bacilo dos pulmões

daqueles que conseguem suportar o tratamento nas Unidades de Saúde, mas lhes fornecer junto com o tratamento, alimentos, transporte inclusive para retornar periodicamente à Unidade de Saúde, moradia digna e arejada, esperanças de cura, de vida e de dias melhores.

Não basta também apenas esperar que a tuberculose chegue à Unidade de Saúde em busca de socorro pelas próprias pernas. Ir ao seu encontro, localizá-la, mapeá-la, facilitar o acesso ao diagnóstico e tratamento dos infectados e doentes, aumentar o nível de informações sobre a doença além de promover o estabelecimento de parcerias comunitárias e institucionais deve ser meta e estratégia dos Programas de Controle. Caso contrário estaremos transformando os Programas de Controle de Tuberculose (PCT) em simples Programas de Tratamento de Casos que Aparecem. E a cada caso que aparece e consegue chegar, tem ainda atrás dele possivelmente muitos outros ainda por chegar. Este é o risco de explosão dessa Time Bomb, a tuberculose de hoje!

Artigo publicado inicialmente no Jornal da Anbio, ano 3, nº 11, out-dez 2003 e aqui republicado com a autorização do autor.

Toalha molhada

Luiz Vivas

Afonso estava casado com Joana há cinco anos. Durante esse tempo, ela sempre tentou impor ao marido rigorosa disciplina na arrumação das coisas do lar. Ele, por mais que se esforçasse, não conseguia manter nada em ordem. Em razão disso, os atritos entre ambos eram freqüentes. Não fosse essa inconciliável diferença, até que poderiam viver em paz. Casal sem prole, comungavam dos mesmos objetivos: acabar de pagar as prestações do modesto apartamento onde moravam para, depois, planejar a aquisição do automóvel 1.0, azul, cor de seus sonhos, os quais não iam muito além disso.

O marido trabalhava como vendedor, fazendo curtas viagens. Quando retornava vinha disposto a não aborrecer a mulher, a quem amava. Para tanto, sabendo-se desleixado, antes de entrar em casa, prometia a si mesmo permanecer atento para evitar proceder como das vezes anteriores quando deixava os sapatos pelo caminho, a gravata jogada sobre o abajur, a cueca por cima da estatueta de São Jorge – santo de devoção de Joana –, e outros comportamentos semelhantes.

O esforço produzia efeito apenas passageiro. Em verdade, até o exato momento em que Afonso entrava debaixo do chuveiro. Feito isso, começava a cantarolar sob a água morna e ficava ali longo tempo. Ao sair, a distração e o desmazelo tomavam conta dele. Parecia que o banho relaxava-o e, relaxado, voltava para seu estado normal, o de desleixo. Então não tinha jeito, as reclamações começavam: “Afonso, tira esta meia suja de cima da mesa de jantar, criatura!”, ordenava a mulher irritada.

Não demorava, outra reclamação em tom mais aborrecido. E outras se sucediam, deixando, por fim, Joana tão enfurecida que chegava às lágrimas.

Contudo, nada a desesperava mais do que quando o marido, após o banho, enxugava-se e, por distração, deixava a toalha molhada sobre a cama do casal. Nessas ocasiões, ficava tão enlouquecida que jogava sobre ele sapatos, tênis, cabides e o que mais tivesse por perto. Afonso tentava se desculpar, mas com essa atitude as coisas só pioravam: - Se você continuar assim, vou pedir o divórcio, ouviu? – ela ameaçava, enquanto o esposo tentava contornar a situação.

Ao ouvir a palavra divórcio, Afonso ficava aturdido. Não podia imaginar-se afastado de Joana. Afinal, ele a amava. Quando viajava, telefonava várias vezes para ela, ocasião em que não parecia marido casado há cinco anos, mas um namorado apaixonado, tal a ternura com que falava com a esposa. Durante qualquer pequena ausência do lar, ele sentia falta dela e tinha o hábito de trazer-lhe pequenos presentes.

– Divórcio!? Nem pensar, querida! Não farei mais essas coisas. Você vai ver! – dizia.

Horas depois, começava tudo de novo.

Certo dia de verão, Afonso chegou de viagem e foi direto para a cozinha onde se encontrava Joana preparando a refeição. Trouxe-lhe bonita dúzia de rosas. Ela agradeceu o presente sem muito entusiasmo, enquanto ele, suado, dirigiu-se ao banheiro do quarto do casal. Minutos depois, a mulher ouviu o cantarolar do marido ser interrompido abruptamente. Em seguida, nenhum barulho se seguiu. A princípio, não deu importância ao fato. Como o silêncio continuou, Joana foi ao quarto. Ao entrar deparou-se com a toalha molhada sobre a cama do casal e, o que é pior, do lado em que ela costumava dormir. Vendo aquilo, não agüentou:

- Você não tem jeito mesmo, não é?! Eu arrumo, limpo e você desarruma, bagunça com tudo. Seu desgraçado, não sabe que fico furiosa quando você deixa a toalha molhada em cima da cama? Não agüento mais! Você me deixa louca!

Cabisbaixo, retrucou o marido:

- Quero o divórcio!

- Muito engraçado, não é? Você desarruma tudo, deixa a toalha molhada em cima da cama, ainda por cima, do meu lado, e, tem a cara de pau de dizer que quer o divórcio?!

- Sim, querida, é que ainda não tomei banho.

Luiz Carlos Vivas Vieira, foi o escritor com o maior número de textos publicados no livro "Letras em Cartaz", coletânea da Editora Cartaz com os melhores contos, crônicas e poesias (versão 2003) provenientes de concurso literário de âmbito nacional. O mesmo escritor figura na galeria "Novos Escritores" do conhecido site literário www.releituras.com – tendo sua crônica "Seqüestro-relâmpago" sido escolhida, recentemente, como "Texto da Semana" por este especializado site. Promotor de justiça que é, Luiz Vivas colabora com a revista nacional do Ministério Público – Conamp em Revista – contribuindo com contos e crônicas à publicação. O texto acima foi cedido pelo autor a título de cortesia à "Pulmão-RJ".