

Este número da Pulmão-RJ – Vol 13 N 3

Denise Duprat Neves

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

Concomitante ao lançamento das novas diretrizes para a Tuberculose, pela SBPT, este número de nossa revista traz diversos aspectos desta doença que é uma das mais importantes em nossa prática clínica.

Temos um editorial da Comissão de Tuberculose, sob a coordenação do Dr. Miguel Aiub Hijjar, que em muito vem contribuindo para o controle da doença em nosso país e atualmente atuando também na SOPTERJ. Destaco, entre as ações tomadas por esta Comissão a abertura de um canal de diálogo permanente com os pneumologistas por meio da nossa página na internet. Participem, todos os tipos de encaminhamento serão avaliados.

Dentre os artigos originais três deles tratam da tuberculose. O primeiro aborda a “Prevalência da tuberculose em portadores de insuficiência renal crônica em tratamento com hemodiálise”. Sabemos que a tuberculose é mais freqüente nestes pacientes, mas este artigo traz importante contribuição por ter sido realizado em nossa região de atuação e de calcular o quanto o risco é relativamente maior do que na população.

O outro artigo sobre a tuberculose estuda as “Características clínicas, radiológicas e laboratoriais do derrame pleural por tuberculose”. O comportamento destas características tem se mantido semelhante ao longo do tempo nas áreas de alta prevalência, mas o seu reconhecimento poderá ser útil no diagnóstico da principal causa de derrame pleural em adultos em nosso país.

O terceiro artigo trata de um importante problema no manejo de pacientes com tuberculose: a “Assistência ambulatorial de pacientes com tuberculose multirresistente”. Os autores descrevem a construção de um ambulatório específico para o tratamento destes

casos e esta experiência pode ser extrapolada para outros locais de atendimento, aumentando a segurança no manejo destes pacientes.

O artigo sobre um “Segundo tumor maligno primário no pulmão: regressão linear múltipla em casos de carcinoma brônquico primário” estuda a importância relativa de variáveis independentes (idade, sexo, tabagismo e consumo de álcool) na predição para o tempo de surgimento de um segundo tumor em indivíduos que tiveram como tumor maligno primário o carcinoma brônquico. Uma maior sobrevivência de pacientes tratados desta neoplasia favorece ao encontro mais amigável de outros tumores e conhecer melhor o comportamento de fatores de risco nos ajudará a uma conduta mais segura dos casos.

Voltamos a discutir um importante assunto no ensino médico: a metodologia científica. Os alunos, cada vez mais, devem apreender aonde buscar a informação e analisar a importância destas para a sua prática clínica. No artigo “Visão geral de um programa de Iniciação Científica em Medicina: experiência do Curso de Medicina da Universidade Federal Fluminense” os autores dividem conosco suas experiências no ensino desta disciplina.

Neste número estamos lançando o *Como eu faço* e o assunto é a “Dosagem da atividade da adenosina desaminase (ADA)” no diagnóstico da tuberculose, que volta a ser o assunto em destaque. Como não existe um *kit* comercial validado para a sua medida e são poucos os laboratórios públicos que a realizam, muitas dúvidas existem com relação a melhor forma de executar a dosagem da atividade enzimática. Este não é um problema específico do Brasil, pois esta dificuldade já foi comentada por autores norte

americanos. A abordagem do artigo vai além da técnica de dosagem enfocando como proceder com o líquido orgânico obtido e o que esperar do resultado do teste diagnóstico, detalhes que interessam ao clínico.

A tuberculose é novamente abordada num comunicado oficial versando sobre “Recomendações da assessoria de Pneumologia Sanitária do Estado do Rio de Janeiro para biossegurança nas Unidades Básicas de Saúde”. Algumas são medidas simples, que não demandam grandes custos, mas que comprovadamente contribuem para o melhor controle da doença. Temos que conhecê-las, divulgá-las e lutar pela implantação destas em nossos locais de trabalho. As medidas visam proteger os pacientes, e conseqüentemente a população, assim como os profissionais de saúde que trabalham direta ou indiretamente com os pacientes.

Temos um interessante caso de “Metástase tumoral de pulmão com invasão cardíaca: relato de um caso e revisão da literatura”. A lesão cardíaca ocorreu devido a protrusão do tumor para o átrio esquerdo, através da veia pulmonar superior direita, a partir da metástase pulmonar. O comprometimento do coração por tumores não é comum e a suspeita do diagnóstico nem sempre fácil, como destacam os autores.

Em outro artigo temos a apresentação de um raro caso de “Empiema pleural causado por *Edwardsiella tarda*”. Esta bactéria causa septicemia em animais aquáticos, especialmente peixes tropicais, com lesão em diversos órgãos. Este parece ser o relato do primeiro

caso de empiema em humanos causado por esta bactéria Gram negativa. Os autores discutem ainda as infecções causadas por este patógeno em outros pacientes hospitalizados.

O relato de caso sobre “Nódulos pulmonares múltiplos em um paciente com infecção pelo HIV” nos leva a uma ampla discussão sobre o diagnóstico diferencial nestes pacientes, o que é muito bem conduzido pelos autores em sua discussão. O caso em questão apresentava um carcinoma adenóide cístico de glândulas salivares, o que não é uma causa comum, e a conduta adotada no caso é apresentada.

Em contos e crônicas deste número iremos ler “Evocação”, lembrança saudosa de um pneumologista que mesmo sendo um cientista não perdeu a sensibilidade dos artistas. O outro texto tem como título o “O relógio do manicômio”. Se o ditado popular que diz que “de médico e louco todos nós temos um pouco” estiver certo vale conferir se você já não passou por uma situação parecida com esta, seja lá de que lado você estiver...

Gostaria de informá-los que a revista esta em dia e que seus dados e artigos foram atualizados na base LILACS. Os artigos publicados em nossa revista já podem ser acessados na íntegra diretamente em nossa página ou via portal de periódicos da CAPES <http://www.periodicos.capes.gov.br/> ou por meio da página da BIREME <http://portal.revistas.bvs.br/>, o que dará maior visibilidade aos artigos.

Até o próximo número, espero que gostem deste. ■

A tuberculose no século XXI

Miguel Aiub Hijjar

*Comissão de Tuberculose da SOPTERJ
Diretor do Centro de Referência
Prof. Hélio Fraga – SVS – Ministério da Saúde
E-mail: miguel.hijjar@saude.gov.br*

Quando Robert Koch, em 1882, anunciou a descoberta do bacilo causador da tuberculose jamais poderia imaginar que chegaríamos no século XXI ainda tendo o controle desta doença como prioridade mundial. Hoje conhecemos o genoma do bacilo de Koch, dispomos de terapia eficiente, aprimoram-se os meios diagnósticos, porém não conseguimos fazer com que todos os pacientes cheguem ao final do tratamento, além de não dispormos de uma vacina eficiente como a do sarampo ou da poliomielite.

Doença negligenciada, durante muito tempo, por atingir predominantemente países e populações pobres, voltou à tona a partir dos anos 90 do século XX quando, com a emergência da epidemia de Aids e o acometimento de grupos populacionais, incluindo profissionais de saúde, do dito primeiro mundo, transformou-se numa ameaça de morte como consequência de infecções e adoecimento por bacilos multirresistentes às drogas disponíveis para tratamento.

Importantíssimo foi a declaração da Organização Mundial da Saúde - OMS -considerando a tuberculose como uma “emergência mundial” em 1993. A partir de então recursos humanos e financeiros começaram a ser disponibilizados. Hoje são considerados prioritários para o controle um total de 22 países, onde se concentram 80% dos casos de tuberculose no mundo. Por ordem de número absoluto de casos são: Índia, China, Indonésia, Nigéria, Bangladesh, Paquistão, Etiópia, Filipinas, África do Sul, República Democrática do Congo, Rússia, Quênia, Vietnã, Tanzânia, Brasil, Uganda, Zimbabwe, Moçambique, Tailândia, Afeganistão, Camboja e Mianmar. Estima-se que nesses países ocorram anualmente cerca de sete milhões de casos, apesar de somente terem sido notificados três

milhões e cem mil casos no ano de 2002. A Índia, primeiro país no ranking, teria 1.761.339 casos anualmente - 1.060.951 casos notificados em 2002 – e Mianmar último país no ranking dos 22, teria 75.030 casos anualmente – 57.012 casos notificados em 2002.

O Brasil, que estaria em décimo quinto lugar em número de casos esperados tem o menor coeficiente de incidência estimado entre esses países – 62/100.000 habitantes. O maior seria de Zimbabwe - 683/100.000 habitantes.

Nos últimos anos, entre oitenta e noventa mil casos novos foram diagnosticados anualmente no Brasil, número bem abaixo dos 110 mil estimados pela OMS. Acredito que este número poderia estar superestimado, ou refletindo diagnóstico insuficiente, possível, mas pouco provável nesta magnitude, pois teríamos que supor que existissem 30 mil casos sem diagnóstico circulando pelos centros urbanos, onde se concentram a maioria dos casos. Independente dessa polêmica temos um número suficiente de casos para nos preocuparmos bastante.

Quanto ao sexo, no masculino estão dois terços dos casos no nosso país. Um dado interessante é a concentração dos casos, quando observada as taxas de incidência, a partir dos vinte anos de idade, como o esperado, mas mantendo-se nas faixas etárias mais elevadas, o que define essa doença também como um importante problema para o idoso.

Entre as unidades federadas, o estado do Rio de Janeiro é o que apresenta maiores taxas de incidência e mortalidade do Brasil. Também contribui com o maior número de casos multirresistentes.

O Brasil possui tradição e pioneirismo no controle da tuberculose. Muitos êxitos já foram alcançados. De Norte a Sul esquemas padronizados de trata-

mento são utilizados com garantia de fornecimento pelo governo federal, a baciloscopia é ofertada amplamente ainda que não seja realizada como desejado pois ocorre a utilização do raio X como primeiro exame diagnóstico entre suspeitos, principalmente nos centros urbanos. O que seria razoável se fosse realizada a baciloscopia posteriormente entre os casos com radiologia suspeita de tuberculose. O que ocorre, porém, é que um número expressivo de casos é tratado somente com a suspeita radiológica, levando a equívocos de diagnóstico.

Outro fator importante é a existência, há muitos anos, de sistema de informação a partir da unidade de saúde, que encontra-se em processo de informatização, para registro de casos e acompanhamento de tratamento. No entanto, não se tem conseguido atingir o percentual desejado de cura que seria de pelo menos 85% dos casos que iniciam tratamento. O principal empecilho para o não atingimento desta meta tem sido os elevados percentuais de abandono de tratamento.

O atual governo federal, em conjunto com as outras esferas de governo – estadual e municipal – definiu a tuberculose como uma das doenças prioritárias a ser combatida. Suporte aos municípios com maior incidência, mobilização ampla de gestores e comunidade, disponibilização de tratamentos supervisionados têm sido algumas das ações que vêm sendo implementadas. Dentro desse esforço o Rio de Janeiro mantém-se como um estado dos mais importantes pela magnitude do seu problema.

A SOPTERJ, considerando que o combate da tuberculose é atribuição do governo, mas que deva contar necessariamente com parcerias da sociedade

civil e organizações não governamentais, junta-se a esses esforço através de algumas atividades que considera plausíveis de serem realizadas no Estado do Rio de Janeiro.

Primeiramente disponibilizamos a revista PulmãoRJ para artigos que possam contribuir para a difusão do conhecimento da tuberculose entre os profissionais de saúde, em especial os pneumologistas. Este número já conta com um número significativo de matérias.

Iniciaremos, em parceria com a Secretaria Estadual de Saúde e Universidades, amplo programa de treinamento usando metodologia moderna e adequada que propicie, tanto aos alunos de graduação como os profissionais já em exercício nos serviços, conhecimento adequado para o enfrentamento da doença. Constitui-se numa verdadeira integração do ensino com o serviço, buscando um processo transformador e permanente do local de trabalho, com qualidade. Para o médico, também ofereceremos um *software* para ajuda no diagnóstico na criança e adolescente.

Na nossa página da *web* manteremos aberto um canal para diálogo permanente com os pneumologistas que tenham alguma dúvida ou sugestões.

Serão realizadas atividades voltadas para a comunidade disponibilizando informação sobre a tuberculose, ajudando na detecção de casos, o correto tratamento e a diminuição do abandono.

Enfim essas são algumas propostas de trabalho que vem tendo apoio da atual diretoria da SOPTERJ que encontra-se solidária com o esforço nacional que vem sendo realizado para que possamos combater com efetividade a tuberculose. ■

Prevalência da tuberculose em pacientes portadores de insuficiência renal crônica em tratamento com hemodiálise crônica

Prevalence of tuberculosis in end stage renal disease patients receiving chronic hemodialysis

Fabiana B. Sant'Ana Fuck¹, Renata M. Lopes¹, Sandra N. Nunes²,
Giselly G. L. C. Pacheco³, Luiz Paulo J. Marques⁴

RESUMO

Introdução: tem sido descrito um aumento da incidência de Tuberculose, em pacientes portadores de insuficiência renal crônica (IRC) sob tratamento dialítico, provavelmente devido à diminuição da imunidade celular secundária à uremia crônica. Entretanto, possuímos poucos dados epidemiológicos sobre a prevalência dessa enfermidade nos doentes renais no Estado do Rio de Janeiro. **Material e métodos:** foi efetuado um estudo da prevalência e analisadas as características clínicas da tuberculose, em 1266 pacientes portadores de IRC em tratamento com hemodiálise crônica (HDc), de 8 Serviços de hemodiálise em 6 municípios do Estado do Rio de Janeiro. **Resultados:** a Tuberculose foi diagnosticada em 2,36% dos pacientes renais, com um Risco Relativo 19,68 vezes maior de desenvolver essa doença do que a população geral. Encontramos um predomínio da tuberculose extra-pulmonar e no início do quadro, os pacientes apresentavam apenas sintomas gerais, como febre indeterminada, anorexia e emagrecimento. Houve uma boa resposta ao esquema RIP, sendo que apenas um paciente foi a óbito em decorrência da infecção pelo *M. tuberculosis*. **Conclusão:** os pacientes renais apresentam uma prevalência significativamente maior de Tuberculose do que a população geral ($p < 0,0001$); o diagnóstico precoce associado ao início imediato do tratamento específico, proporcionam um bom prognóstico, apesar da imunodeficiência secundária a uremia crônica.

Descritores: tuberculose, insuficiência renal crônica, hemodiálise.

ABSTRACT

Introduction: patients with end stage renal failure (ESRF) under renal replacement therapy have an increased incidence of Tuberculosis (TB), which may be due to decrease cellular immunity and the presence of malnutrition. This study analyzed the prevalence of TB among ESRD patients under chronic hemodialysis (HD) in area where TB was considered as an endemic disease. **Methods:** we studied the prevalence and clinical characteristic of TB in 1266 patients from 8 HD centers of different cities of State of Rio de Janeiro. **Results:** TB was observed in 2.36% of renal patients with the predominance of extra-pulmonary TB. Patients presented general clinical symptoms such as fever, anorexia, weight loss. All patients have a good response to RIP scheme and only one patient died from TB. **Conclusions:** the prevalence of TB in ESRD patients under HD was higher than in general population ($p < 0.0001$) and the early diagnosis associated to the begin of specific treatment may provide a good prognosis.

Keywords: tuberculosis, end stage renal disease, hemodialysis.

1. Pós-graduanda de Clínica Médica da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNI-RIO).
2. Pós-graduanda de Nefrologia da Pontifícia Universidade Católica do Estado do Rio de Janeiro (PUC-RJ).
3. Médica Colaboradora do Setor de Nefrologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle.
4. Professor Adjunto de Clínica Médica da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNI-RIO).
Setor de Nefrologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, Departamento de Medicina Geral da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNI-RIO).

Endereço para correspondência: Luiz Paulo José Marques. Rua Conde de Bonfim, 370/512 - Tijuca 20520-054 - Rio de Janeiro - RJ.
E-mail: marqueslpj@ig.com.br

Artigo recebido para publicação no dia 24/06/2004 e aceito no dia 05/08/2004, após revisão.

Introdução

A Tuberculose é uma doença infecto contagiosa, causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, de acometimento predominantemente pulmonar, embora em um terço dos casos possa haver envolvimento de outros órgãos. A tuberculose pleural é a forma extrapulmonar mais freqüente, com 30% dos casos associados à tuberculose pulmonar ativa, seguida pela tuberculose ganglionar. A doença apresenta alta taxa de incidência no nosso meio e encontra-se intimamente ligada a baixas condições sócio-econômicas e a presença de imunodeficiência, principalmente à SIDA¹. Estima-se que 57 milhões de brasileiros estejam infectados pelo bacilo, portanto, com capacidade de desenvolver a doença sob várias formas².

Os pacientes portadores de Insuficiência Renal Crônica terminal (IRCt) apresentam alterações no sistema imunológico, levando a um estado de imunodeficiência moderada. Algumas delas podem estar ligadas ao tratamento pela hemodiálise, através da interação da superfície dos capilares do filtro com o sistema do complemento e as células sanguíneas do sistema imune. Tem sido observada uma diminuição da capacidade fagocítica e bactericida, predispondo a infecções, principalmente as causadas por micobactérias, vírus e fungos, e respondem mal as vacinas que utilizam antígenos timodependentes, como a da gripe e da hepatite^{3,4}.

Os pacientes com IRCt possuem risco aumentado de desenvolver tuberculose, quando comparados com a população em geral, principalmente em grupos étnicos suscetíveis, nos países desenvolvidos. A tuberculose é mais freqüentemente extrapulmonar e a infecção geralmente ocorre nos primeiros 12 meses de diálise, sendo mais comum em pacientes sob hemodiálise crônica (HDc)^{5,6,7}. Entretanto, temos poucas informações sobre a prevalência e as características clínicas da tuberculose nos pacientes portadores de IRCt em tratamento com HDc no Estado do Rio de Janeiro.

Nosso objetivo é calcular a prevalência da tuberculose em pacientes submetidos a HDc em área de alta prevalência da doença comparando-a com dados da população, e avaliar o perfil epidemiológico destes casos.

Material e métodos

Foi realizado um estudo transversal avaliando 1266 pacientes renais para detectar a prevalência e as características da Tuberculose nos indivíduos sob HDc.

I) Material

Foram estudados 2 grupos de indivíduos:

1) Grupo A: pacientes portadores de IRCt sob HDc:

Foram analisados 1266 pacientes sendo 663 homens e 603 mulheres, com idade de 20 a 91 anos (46 +/- 16,8 anos), através de levantamento dos prontuários para obtenção dos dados epidemiológicos, no período de janeiro a novembro de 2003, em 8 Clínicas de Hemodiálise de diferentes Municípios do Estado do Rio de Janeiro. Sendo, 235 em Duque de Caxias; 176 em São João de Meriti, 142 em Itaboraí; 160 em Nova Friburgo; 72 em Volta Redonda e 369 no município do Rio de Janeiro (192 no bairro de Campo Grande-zona oeste, 177 no bairro da Penha - zona da Leopoldina e 112 no bairro da Tijuca - zona norte).

2) Grupo B: grupo controle, população geral do Estado do Rio de Janeiro.

Os dados epidemiológicos da população do Estado do Rio de Janeiro foram obtidos na Secretaria Estadual de Saúde.

II) Metodologia

1) Critérios de inclusão:

Foram incluídos pacientes de ambos os sexos, com idade maior ou igual à 20 anos, portadores de IRCt, tratados com HDc.

2) Critérios de exclusão:

Foram excluídos pacientes com IRCt que também apresentavam infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana.

III) Diagnóstico da Tuberculose:

Foram considerados portadores de tuberculose, os pacientes que apresentaram confirmação bacteriológica e ou histopatológica da infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis*.

IV) Métodos Estatísticos:

Na análise estatística dos dados obtidos, utilizamos as medidas de tendência central e dispersão (média aritmética e desvio padrão) assim como, o teste do Qui-quadrado para a análise das variáveis nos grupos estudados. Um $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados

A tuberculose foi diagnosticada em 30 (2,36%) dos pacientes portadores de IRC sob HDc. Quando comparada com a população do Estado do Rio de Janeiro (14.558.561 habitantes, com 17.534 casos), observamos uma prevalência significativamente maior nos pacientes renais ($p < 0,0001$) com um Risco Relativo de 19,68 ($13,81 < RR < 29,03$).

Houve um predomínio estatisticamente significativo ($p < 0,03$) da tuberculose extra-pulmonar, encontrada em 19 (63,33%) dos pacientes, em comparação com a pulmonar em 11 pacientes (36,6%). Tiveram acometimento extra-pulmonar: 10 (33,3%) pleural, 5 (16,6%) ganglionar, 2 (6,6%) do pericárdio, 1 (3,3%) intestinal e 1 (3,3%) de tecido subconjuntivo (Quadro 1).

Quadro 1 - Órgãos acometidos pela Tuberculose.

1) Tuberculose extra-pulmonar: 19 pacientes

Pleura: 10

Linfonodos: 5

Pericárdio: 2

Intestino: 1

Tecido subconjuntivo: 1

2) Tuberculose pulmonar: 11 pacientes

A biópsia foi o procedimento diagnóstico em 19 pacientes (63,33%), sendo que foram 10 biópsias da pleura, 5 de linfonodos, 2 do pericárdio, 1 do tecido celular subcutâneo e 1 intestinal. Em 11 pacientes a tuberculose foi confirmada pela presença do bacilo da tuberculose, sendo 9 casos no escarro e 2 no lavado brônquico. Em 2 casos os exames de imagem mostraram: a presença de caverna na tomografia computadorizada de tórax em um e em outro, lesão infiltrativa no ápice pulmonar direito na radiografia de tórax.

Todos os pacientes apresentaram sintomas gerais como febre de origem indeterminada, principalmente vespertina, associada à astenia ou anorexia e emagrecimento. A média do tempo do início da hemodiálise para o diagnóstico da tuberculose foi de 37,5 +/- 32,2 meses (variando de 2 a 117 meses). O esquema RIP foi empregado como tratamento em todos os casos.

Dois pacientes que apresentaram tuberculose faleceram, sendo um decorrente da própria tuberculose e outro por causa não relacionada à tuberculose. Quando comparamos o risco do paciente com IRct morrer de tuberculose com a população do Estado do RJ, não observamos diferença significativa ($p = 0,64$) com o Risco Relativo de 0,64 ($0,09 < RR < 4,42$). Vinte e oito pacientes ficaram curados e 2 receberam transplante renal após o tratamento da doença.

Discussão

A infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis*, encontra-se intimamente ligada às condições sócio-econômicas inadequadas e a pobreza. Na segunda metade da década de 80, em alguns países desenvolvidos como os Estados Unidos e o Japão,

acreditava-se que esta infecção estava controlada e em fase de erradicação².

A epidemia da Síndrome de Imunodeficiência Adquirida demonstrou, que a realidade era bastante diferente, levando ao aumento do aparecimento de novos casos, nos países em desenvolvimento e o ressurgimento da tuberculose nos países desenvolvidos, bem como que a diminuição da imunidade, principalmente celular, é uma co-morbidade importante para o desenvolvimento da Tuberculose^{8,9}.

Em nosso estudo, realizado em área de alta prevalência de Tuberculose, observamos que a presença dessa doença foi diagnosticada em 2,36% dos pacientes renais, sendo significativamente maior nesses indivíduos ($p < 0,0001$) e com um Risco Relativo 19,68 vezes maior para desenvolvê-la, quando comparados com a população geral.

Tem sido demonstrado que a insuficiência renal crônica acarreta a alterações na imunidade celular, possivelmente devido a uma diminuição das células T auxiliaadoras (CD4), assim como, nas funções granulocíticas, com a diminuição da atividade dos macrófagos, dificultando a apresentação dos antígenos as células T^{10,11}.

As alterações imunológicas, associadas à desnutrição e ao uso eventual de drogas imunossupressoras, nos pacientes portadores de IRC, podem alterar o equilíbrio relativo entre o *M. tuberculosis* e o organismo humano, propiciando a reativação de lesões antigas quiescentes e a rápida progressão de infecções recentes, levando a um aumento da prevalência dessa enfermidade.

Verificamos que o envolvimento extra-pulmonar foi mais freqüente ($p < 0,03$) nos pacientes portadores de IRC em tratamento com HDc, sendo a tuberculose pleural a forma mais comum, seguida pelo acometimento ganglionar. Semelhante ao que tem sido descrito nos pacientes portadores de SIDA, nos quais também encontramos um predomínio da Tuberculose extra-pulmonar, e a diminuição da imunidade é considerada um fator de risco determinante para o desenvolvimento dessa doença^{9,12}.

Todos os pacientes iniciaram o quadro clínico com febre de origem indeterminada, associada principalmente a anorexia e ao emagrecimento, dificultando o diagnóstico da doença, uma vez que esses sintomas são freqüentemente encontrados nos pacientes portadores de IRct. Entretanto, devemos sempre suspeitar de Tuberculose como a causa da febre de origem indeterminada nos pacientes sob HDc.

Nos indivíduos com sintomas respiratórios, utiliza-se do diagnóstico bacteriológico, que tem as vantagens de ser rápido, fácil e de baixo custo, permitindo o

controle do tratamento, enquanto que nas formas extra-pulmonares os estudos histopatológicos são necessários para a detecção da doença. O PPD é pouco utilizado nestes pacientes, devido à diminuição da imunidade celular secundária a uremia crônica.

Nos pacientes portadores de IRC, o diagnóstico da tuberculose geralmente ocorre nos primeiros 12 meses de hemodiálise^{5,6}. Em nosso estudo observamos a presença dessa doença mais tardiamente, em média 37,5 +/- 32,3 meses (2 a 117 meses) após o início do tratamento dialítico.

Todos os pacientes foram tratados com esquema RIP, com resposta adequada, sendo que apenas um paciente foi a óbito em decorrência da infecção pelo *M. tuberculosis*. Dois receberam transplante renal após o tratamento da doença. Isto demonstra que mesmo nos indivíduos portadores de IRCt, que apresentam diminuição da resposta imune, o diagnóstico precoce associado ao início imediato do tratamento adequado e o compromisso do paciente com a sua terapia são decisivos no prognóstico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aidé MA. SOPTERJ. Pneumologia: Aspectos práticos e atuais. Rio de Janeiro: Revinter; 2001. p.167-83.
2. Rosemberg J, Tarantino AB. Tuberculose. In: Tarantino AB. Doenças pulmonares. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002. p.294-380.
3. Chatenoud L, Herbelin GD, Latascha B. Déficit immunitaire de l'insuffisant rén. In: Actualités nephrologiques. Paris: Flammarion Médecine Sciences Paris; 1989. p.273-88.
4. Raskva J, Ghabrial L, Shea SM, Eisinger RR, Raska R. T cells in patients undergoing chronic hemodialysis: mitogenic response. Suppressor activity in interleukin 2 production and receptor generation. *Diagnostic Immunol* 1986;4:209-16.
5. Lundin AP, Adler HJ, Berlyne GM, Friedman EA. Tuberculosis in patients undergoing maintenance hemodialysis. *Amer J Med* 1979;67:597-602.
6. Cengiz K. Increase incidence of tuberculosis in patients undergoing hemodialysis. *Nephron* 1996;73:421-4.
7. Hachicha J, Jarraya A. High incidence of tuberculosis in chronic dialysis patients in developing countries. *Nephron* 1989;52:189.
8. Bethlen N, Souza GRM, Bethlen EP, Silva WAE. SIDA/AIDS e tuberculose no Brasil. *Arq Bras Med* 1990;64:28-32.
9. Barnes PF, Bloch AB, Davidson PT, Snider DE. Tuberculosis in patients with HIV infection. *N Engl J Med* 1991;324:1544-650.
10. Bender BS, Curtis JL, Nagel JE, Crest FJ, Kraus ES, Briefel GR, Adler WH. Analysis of immune status of hemodialyzed adults. *Kidney int* 1984;26:436-42.
11. Alevy YG, Mueller KR, Slavin RG. Immune response in experimentally induced uremia. *Clin Immunol Immunopathol* 1983;29:433-8.
12. Jones BA, Young SMN, Antoniskis D, Davidson PT, Kramer F, Barnes PF. Relationship of the manifestations of tuberculosis to CD4 cell counts in patients With HIV infection. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1292-6. ■

Características clínicas, laboratoriais e radiológicas do derrame pleural por tuberculose

*Clinical, laboratory and radiograph feature
of tuberculous pleural effusion*

Nilo Galvis Lavigne de Lemos¹,
Denise Duprat Neves², Bernardo Maranhão³

RESUMO

A tuberculose é uma doença infecto-contagiosa, considerada um problema de saúde pública, principalmente nos países em desenvolvimento. No Brasil, é responsável por cerca de 30% a 40% dos casos de derrame pleural. O objetivo é descrever as características clínicas, laboratoriais e radiológicas. **Material e métodos:** foram avaliados todos os casos de derrame pleural em que foi realizada toracocentese diagnóstica no período entre outubro de 1995 e outubro de 2000, num total de 177 casos. **Resultados:** em 63 (35,3% do total) o diagnóstico foi tuberculose e, destes, 6 foram excluídos por não satisfazer os critérios previamente estabelecidos para inclusão no estudo. O critério diagnóstico de maior rendimento para a confirmação do diagnóstico foi a presença de granuloma no fragmento pleural. A média de idade dos pacientes foi de 36,3 anos (DP 17,7), e a doença foi mais freqüente nos homens (71,9% dos casos). O sintoma mais comum foi a dor torácica (presente em 70,9%). O derrame pleural por tuberculose é geralmente exsudativo e com predomínio de linfócitos. A sensibilidade da ADA foi de 87,5% nesta amostra. O derrame foi mais freqüente à direita, de pequeno a moderado volume e na maioria das vezes sem lesão parenquimatosa associada. **Conclusão:** a alta prevalência da tuberculose pleural em nosso meio justifica a necessidade de se conhecer as manifestações clínicas, laboratoriais e radiológicas.

Descritores: Derrame pleural, tuberculose, diagnóstico.

ABSTRACT

Tuberculosis is an infectious disease that is an important public health problem in the developing countries. In Brazil, tuberculosis is responsible for 30% to 40% of the cases of pleural effusion. Our goal is to describe the epidemiology, clinical manifestations and laboratorial features. **Material and methods:** we reviewed all the cases, between October, 1995 and October, 2000 in which toracocentesis had been done (177 cases). **Results:** there were 63 (35.3%) patients with a diagnosis of tuberculous pleural effusion. Six of these were excluded from analysis, because they failed to satisfy the criteria established for a definitive diagnosis of tuberculosis. The best accuracy diagnostic criterion was the identification of granulomas in biopsy tissue samples. The mean age of the patients was 36.3 years old (SD 17.7). The disease was more frequent in men (71.9% of the cases) and the commonest symptom was chest pain, present in 70.9% of the patients. The pleural effusion was a lymphocyte-rich exudative. It normally had a predominance on the right side, affected no more than two thirds of the hemithorax, and was usually unaccompanied by pulmonary infiltrate. The ADA sensibility was 87.5%. **Conclusion:** the high prevalence of tuberculous pleural in our region, justifies the need to study clinical manifestations, laboratorial and radiological features.

Keywords: pleural effusion, tuberculosis, diagnosis.

1. Médico formado pela UNIRIO.

2. Prof. Adjunta de Pneumologia na UNIRIO, Doutora em Medicina pela UFRJ.

3. Prof. de Pneumologia na UNIRIO, Mestrando UFF.

Trabalho apresentado para a conclusão do Curso de Graduação em Medicina da UNIRIO, em 2002.

Endereço para correspondência: Denise Duprat Neves. Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, DEMESP, Pneumologia. Rua Mariz e Barros, 775 Tijuca, 20270-004 Rio de Janeiro – RJ. Tel: 55 21 2569 7610 – ramal 304. E-mail: dduprat@unirio.br

Artigo recebido para publicação no dia 04/05/2004 e aceito no dia 11/06/2004, após revisão.

Introdução

A tuberculose é uma doença infecto contagiosa, causada por bactérias pertencentes ao complexo *Mycobacterium tuberculosis*, e representa em grande parte do mundo, incluindo o Brasil, um grave problema de saúde pública¹.

Dentre as formas extrapulmonares da tuberculose, o derrame pleural tuberculoso (DPT) é a localização mais comum em adultos não imuno-comprometidos, sendo responsável por cerca de 30% a 40% dos derrames pleurais no Brasil². Em levantamento realizado no período de 1998-2002 e publicado no Boletim Informativo da Secretaria Municipal de Saúde, a forma mais freqüente de tuberculose extrapulmonar, representando 45,8% dos casos notificados, foi a pleural seguida pela forma ganglionar (21,5%).

O diagnóstico é confirmado pelo isolamento do bacilo no líquido ou no fragmento pleural ou, ainda é aceito, pela presença de granuloma caseoso no exame histopatológico da pleura^{1,2}. Nem sempre é possível se obter o diagnóstico de certeza, pois o derrame pleural parece se formar devido a uma reação de hipersensibilidade retardada aos antígenos do *M. tuberculosis*².

O **objetivo** deste trabalho é descrever as características clínicas, laboratoriais e radiológicas do DPT em área de alta prevalência da tuberculose.

Material e métodos

Trata-se de um estudo de corte transversal, avaliando todos os pacientes com derrame pleural e submetidos a toracocentese diagnóstica no Serviço de Pneumologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG), no período de outubro de 1995 a outubro de 2000.

Os dados dos pacientes foram incluídos em um banco de dados, de onde selecionou-se aqueles portadores de derrame pleural tuberculoso, com diagnóstico confirmado.

O diagnóstico da TB pleural foi definido quando obtidos quaisquer um dos seguintes achados: a) positividade no exame direto (BAAR) ou cultura para Micobactéria feitos em líquido pleural ou em fragmento de biópsia pleural; b) exame histopatológico de fragmento mostrando a presença de granuloma com necrose caseosa; c) presença de granuloma inespecífico associado a um líquido com características de tuberculose e ausência de evidências de outra causa para o derrame.

As variáveis clínicas avaliadas: sexo, idade, tempo de queixas, sinais e sintomas foram obtidos por meio

de entrevista do paciente. As variáveis laboratoriais: dosagem de proteína, desidrogenase lática, adenosina desaminase, leucometria e citologia foram avaliadas seguindo a rotina laboratorial do hospital que é filiado a programas de controle de qualidade. O BAAR, o gram e a cultura para germens inespecíficos foram realizados de rotina no laboratório do HUGG. A cultura para Micobactéria, quando possível, era realizada no laboratório de referência do Estado do Rio de Janeiro. As variáveis radiológicas: local, volume e presença de lesão associada ao derrame, foram avaliadas pelo médico no momento da punção e comparadas com o laudo destas. Casos discordantes foram avaliados pelo segundo autor.

Tratou-se de um estudo estatístico descritivo em que foram calculados as médias e os desvios padrão (DP) das variáveis contínuas e as proporções das variáveis nominais.

Resultados

Dos 177 pacientes que foram submetidos a toracocentese diagnóstica no período do estudo, 63 tiveram como diagnóstico a tuberculose, representando 35,5% do total de casos e 41,6% dentre aqueles com algum diagnóstico confirmado. Destes, 57 pacientes preencheram os critérios estabelecidos para inclusão no estudo. Os seis pacientes excluídos tinham diagnóstico provável de tuberculose.

Dos 57 pacientes selecionados todos mostravam granuloma no fragmento pleural, sendo que em 21 deles (36,8%) havia necrose caseosa. A pesquisa de bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR) no líquido pleural foi realizada em 45 doentes, e não houve nenhum resultado positivo. A cultura do líquido pleural, devido a dificuldades técnicas, foi realizada somente em três casos, havendo dois resultados positivos, e não permitindo a avaliação de sua utilidade como teste diagnóstico. Os dois pacientes com cultura positiva tinham granuloma sem necrose.

Tabela 1 - Distribuição dos pacientes por faixa etária e sexo.

Faixa	f homens	f mulheres	f total	f percentual	f acumulada
10-20	6	3	9	15,79%	15,79%
20-30	15	1	16	28,07%	43,86%
30-40	4	8	12	21,05%	64,91%
40-50	6	2	8	14,04%	78,95%
50-60	3	1	4	7,02%	85,96%
60-70	3	1	4	7,02%	92,98%
70-80	3	0	3	5,26%	98,25%
80-90	1	0	1	1,75%	100,00%
Total	41	16	57	100,00%	

Faixa = faixa etária em anos, f = frequência

Quanto à distribuição por sexo, houve predomínio do sexo masculino (71,9%), com uma relação de 2,5 homens para cada mulher. Em relação à idade, houve predomínio na população jovem, sendo que 89,5% dos pacientes tinham menos de 65 anos, e 64,9% tinham menos de 40 anos. A média de idade observada foi de 36,28 (DP 17,7). A distribuição dos pacientes por faixas etárias e sexo estão descritas na tabela 1.

Em relação à presença de sinais e sintomas, o mais freqüente foi a dor torácica (presente em 70,9% dos casos), seguida por febre (69,1%) e emagrecimento (67,3%). Houve três pacientes assintomáticos (5,5%) e dois casos em que não foi possível obter informações sobre a presença de sintomas. Com relação ao tempo de duração da doença antes da toracocentese esta foi em média de 30,9 dias (DP 18,3).

A apresentação radiológica à época da punção foi possível avaliar em 54 indivíduos. Destes, 43 (79,6%) tinham um DP que ocupava menos da metade do hemitórax acometido, sendo que em 24 (44,4%) o acometimento era de até um terço deste. Houve discreto predomínio de localização no lado direito (55,5% do total), em relação ao esquerdo (40,8%), e dois casos de derrame pleural bilateral. Foi encontrada lesão associada ao derrame em 20,4%, sendo a mais freqüente o infiltrado em ápice pulmonar. Observou-se, ainda, que 12 (22,2%) doentes apresentavam derrame septado.

Obtivemos os dados relativos à análise bioquímica do líquido pleural de 49 pacientes e, destes, 47 (94%) possuíam líquido pleural com características de exsudato, pelo critérios de Light e colaboradores³. O valor médio de proteínas foi 4,7g/dl (DP 1,1) e o de desidrogenase láctica foi de 1.235,9U/L (DP 1.507,5). A média do colesterol foi de 69,4mg% (DP 24,3) e a da glicose de 68,3mg/dL (DP 35,8).

A leucometria demonstrou uma média de 2.161 (DP 1.763,5) leucócitos/mm³, havendo predomínio de linfócitos (mais de 50% de linfócitos) em 91,23% dos casos. Observou-se que 64,9% dos pacientes tinham mais de 90% de linfócitos. A média de hemácias foi de 12.281 (DP 15.155,8) cel/mm³. Dos 17 casos em que havia descrição da presença de células mesoteliais, em 12 (70,6%) estas eram descritas como raras.

Realizada a pesquisa da atividade da ADA em 32 pacientes, com média de 74,4U/L (DP 28,2). Considerando-se como positivo para tuberculose valores maiores do que 40U/L, a ADA foi considerada positiva em 28 pacientes, apresentando assim uma sensibilidade de 87,5%.

Discussão

Em áreas de alta prevalência de tuberculose, esta costuma ser a principal causa de derrame pleural^{1,2}. Estudos feitos na Espanha^{4,5} e no Japão⁶ mostram prevalência em torno de 25% dos casos, em Portugal surge em 33%⁷, no México⁸ em torno de 45%, em 44% dos casos na Malásia⁹, até 86% em Ruanda¹⁰ e em 91% dos derrames de Uganda¹¹. Já em áreas em que a prevalência da tuberculose é baixa, esta não costuma figurar entre as causas mais importantes de derrame pleural, nos EUA^{12,13,14} e República Tcheca¹⁵ representam em torno de 5% dos casos.

Nosso resultado está de acordo com estes dados, e com a de outros estudos brasileiros^{16,17,18}, sendo o DPT a principal causa de derrame, com acometimento de 32,2% do total de pacientes. Este resultado poderia ser ainda mais expressivo, caso houvesse amplo acesso à cultura e outros exames, aumentando a capacidade diagnóstica. Não se pode deixar de dizer que, mesmo assim, o número de pacientes que permaneceu sem diagnóstico foi de 34 em 171 casos estudados (19,2%), que é um valor dentro daqueles normalmente encontrados nos estudos sobre etiologia do derrame pleural^{2,12}.

Em relação aos métodos diagnósticos, a pesquisa de bacilo álcool-ácido resistente (BAAR) no líquido pleural apresenta uma positividade que varia de 0 a 15%^{2,4,19}. A baciloscopia quando feita no fragmento de biópsia foi mais positiva que no líquido (5,5% contra 25,8% de positividade), no trabalho de Valdés⁴. A cultura do líquido pleural tem uma positividade que varia entre 13 e 78%^{2,4,19,20}, sendo que na maioria dos trabalhos os valores oscilam entre 20 e 40%. Como já descrito nos resultados, não dispúnhamos de um número de pacientes com cultura realizada (havia só três pacientes) grande o suficiente para avaliar sua eficácia como método diagnóstico. O BAAR do escarro, que pode ser feito em pacientes com ou sem lesão parenquimatosa associada, tem uma positividade que varia entre 5 e 20%, ou até maior se consideramos o escarro induzido²⁰.

A presença de granuloma com necrose caseosa no exame histopatológico também permite o diagnóstico de certeza, tendo uma positividade que varia entre 56 e 92%^{2,4,19,20,21}. Deve ser ressaltado que alguns autores (principalmente aqueles com valores mais altos de positividade) consideram como diagnóstico positivo o achado de granuloma mesmo sem a necrose de caseificação. A presença de granuloma não caseoso é um achado de alta probabilidade de presença de tuberculose^{2,12,19,21}, principalmente se associada a outras características

sugestivas como presença de poucas células mesoteliais e predomínio linfocitário na leucometria. O fato de outras doenças que poderiam causar formação de granuloma na pleura possuírem uma prevalência relativamente muito menor que a tuberculose (como a sarcoidose, micoses profundas e algumas colagenoses, por exemplo) reforça esta idéia. O alto rendimento do exame histopatológico em nossa amostra não pode ser valorizado, pois este foi o principal meio da confirmação diagnóstica.

O derrame causado por tuberculose é mais freqüente em indivíduos jovens, de baixa condição sócio-econômica e do sexo masculino, com uma proporção de três homens para uma mulher^{2,13,17,21,22}. No estudo de Valdes e colaboradores⁴, realizado na Espanha, foram avaliados 642 casos de derrame pleural. A pleurite tuberculosa foi a causa mais freqüente, com 25% do total de casos, sendo que esta correspondia a 69,4% dos casos de derrame pleural em pacientes com menos de 40 anos. Alguns estudos vêm apontando um aumento na média de idade do paciente^{13,19,22,23}, mas na realidade estes trabalhos são feitos em áreas de baixa prevalência, o que provavelmente leva a um número proporcionalmente maior de derrames provocados por reativação endógena da tuberculose (já que o número de casos novos é pequeno), a qual costuma ocorrer numa idade mais avançada. Nosso estudo obteve resultados condizentes com os encontrados nas áreas de alta prevalência, onde a média de idade se mantém baixa, em torno dos 35 anos^{4,6,8,9,17,18}.

De modo geral, e em especial em nosso meio, o início dos sintomas é insidioso, sendo que em 2/3 dos casos as queixas estão presentes há mais de 30 dias, com média de 6 a 9 semanas antes da punção para o diagnóstico^{16, 21,24}.

Na literatura existe relatos de que a queixa principal é de dor torácica tipo pleurítica (75%), febre (4%), tosse (3%) e dispnéia (13%), estando presente com a seguinte freqüência: dor de 38 a 93%, febre de 77 a 98%, tosse de 46 a 84%, dispnéia de 13 a 61%, e em torno de 5% dos pacientes assintomáticos^{21,22,25,26}. Estes dados, também estão de acordo com aqueles encontrados em nosso estudo.

Com relação a apresentação radiológica, o derrame pleural por tuberculose geralmente é de pequeno a moderado volume, acometendo menos de 2/3 do hemitórax em 67% a 78% dos casos. O derrame costuma ser livre em 80 a 90% dos casos. Geralmente há discreta predominância de localização à direita e com poucos casos de derrame bilateral (variando de 1,8 a 9,5% do total). Todas estas características estão dentro do esperado e coincidem também com as

encontradas nos pacientes avaliados. Lesão associada ao derrame é vista em 18,5 a 73% dos casos. Em nosso estudo houve lesão associada em 20,4% dos casos. As lesões associadas parecem ser menos comuns nas áreas de alta prevalência, talvez porque nestes locais a tuberculose seja predominantemente primária, variando entre 18,5 a 36%^{4,21,27}.

O aspecto do líquido pleural costuma ser sero-fibrinoso ou acastanhado (no DPT crônico) e eventualmente sero-hemático. Na análise do líquido pleural costuma-se constatar a presença de exsudatos em 95 a 100% dos derrames^{4,19,21,22}. Nosso achado ligeiramente inferior (94%) deve-se à presença de comorbidades, como a insuficiência cardíaca, contribuindo para a formação do derrame, pois em nosso grupo de pacientes havia muitos pacientes internados, e sabe-se que é freqüente a presença de outras doenças associadas nestes pacientes.

O valor médio de proteínas é descrito como entre 4,5 e 6,0 g/dl^{4,12,13,22}, estando acima de 5g/dl em 50 a 77% dos casos^{22,27}. A LDH apresentou uma variação muito grande, de 335 a 1184U/l em média, nos diversos estudos^{4,12,13,22}, estando mais aumentada em neoplasias, empiema e infarto pulmonar.

O valor da glicose no líquido pleural da tuberculose é algo menor que a dosagem sérica, entre 55 e 100 mg/dl, sendo que dosagem abaixo de 50 mg/dl só tem sido observada em 7 a 20% dos casos^{4,21,27}. Os relatos, ainda valorizados por alguns autores, de valor baixo de glicose no líquido pleural como sugestivo de tuberculose, provavelmente se deve a observações antigas, pré-quimioterapia, quando os derrames crônicos e empiemáticos eram mais comuns.

A leucometria costuma demonstrar predomínio de linfócitos, maior que 50% do total de leucócitos em 67% a 93% dos pacientes^{4,21,27}, e este tem sido valorizado no diagnóstico de probabilidade da tuberculose pleural associado a outros critérios^{17,18}. O valor médio de leucócitos é muito variável, não apresentando valor para o diagnóstico.

Em relação à pesquisa da ADA, esta tem apresentado uma sensibilidade entre 82% e 100% e uma especificidade entre 80% e 96,8%, com valor discriminatório, geralmente, maior que 40 U/L^{4,16,17,28,29}. Bañales apresentou 218 casos e realizou uma metanálise, compilando 2251 casos, obtendo uma sensibilidade de 99% e especificidade e 89%. O valor médio da ADA variou entre 82 e 110U/L nos diversos estudos. A sensibilidade em nosso estudo foi de 87,5%, o que é relativamente baixo se comparado aos resultados obtidos pela maioria dos autores, apesar do valor estar dentro do intervalo de confiança a 95%

obtido em metaanálises^{28, 29}. Diversos fatores podem provocar falsos negativos, entre eles: pouca experiência com o método utilizado, o paciente já estar em uso de quimioterápicos no momento do diagnóstico e a toracocentese ser realizada logo no início do quadro, quando pode haver processo inflamatório com predomínio de polimorfonucleares.

Concluimos que o paciente com derrame pleural por tuberculose, em nosso hospital, assim como nas outras áreas de alta prevalência da doença, é o adulto jovem (entre 20 e 40 anos), com predomínio do sexo masculino, e que o derrame geralmente é unilateral, de pequeno a moderado volume e costumam apresentar lesão associada em pequeno número de casos, menos de ¼ destes. O líquido pleural costuma ser exsudativo e tem um importante predomínio de linfócitos, com 65% dos pacientes apresentando mais de 90% de linfócitos na citometria do líquido. A ADA apresentou uma sensibilidade razoável, justificando o seu uso como auxiliar na rotina para investigação do derrame pleural. A maior prevalência na população jovem, associada a baixa frequência de lesões parenquimatosas, sugere que a tuberculose pleural ainda seja predominantemente uma forma de tuberculose primária em nosso meio.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. I Consenso Brasileiro de Tuberculose. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *J Pneumol* 1997;23(6):281-342.
2. Neves DD, Chibante AMS, Silva Júnior CT. Derrame Pleural. In: Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Estado do Rio de Janeiro, editor. *Pneumologia - Aspectos práticos e atuais*. Rio de Janeiro: Revinter; 2001. p. 185-200.
3. Light RW, Macgregor MI, Luchsinger PC, Ball WC Jr. Pleural effusions: The diagnosis separation of transudates and exudates. *Am Int Med* 1972;77(4):507-13.
4. Valdes L, Alvarez D, San Jose E, Penela P, Valle JM Garcia-Pazos JM, Suarez J, Pose A. Tuberculous pleurisy: a study of 254 patients. *Arch Intern Med* 1998;158(18):2017-21.
5. Váldez L, Alvarez D, Valle JM, Pose A, SanJosé E. The etiology of pleural effusion in an area of high incidence of tuberculosis. *Chest* 1996;109:158-62.
6. Hamada T, Sanaka M, Hata E, Hasegawa T. [Pleural adenosine deaminase levels in tuberculous pleurisy—its diagnostic performance under the different prevalences in the different age of population] [abstract]. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;46(1):51-57.
7. Duarte G, Coutinho A, Guerreiro F, Boinas C, Dias F, Gomes MMJ. Derrames pleurais - experiência de um serviço de pneumologia. *Pulmão RJ* 2001;3(Supl):15.
8. García López MP, Salazar Lezama MA. Etiología del derrame pleural en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. *Rev Inst Nac Enfermedades Respir* 1999;12(2):97-100.
9. Liam CK, Lim KH, Wong CM. Causes of pleural exudates in a region with a high incidence of tuberculosis. *Respirology* 2000;5(1):33-8.
10. Batugwanayo J, Taelman H, Allen S, Bogaerts J, Kagame A, Van de Pierre P. Pleural effusion, tuberculosis and HIV-1 infection in Kigali, Rwanda. *AIDS* 1993;7:73-9.
11. Luzze H, Elliott AM, Joloba ML, Odida M, Oweka-Onyee J, Nakiyingi J, Quigley M, Hirsch C, Mugerwa RD, Okwera A, Johnson JL. Evaluation of suspected tuberculous pleurisy: clinical and diagnostic findings in HIV-1-positive and HIV-negative adults in Uganda. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;5(8):746-53.
12. Light RW. *Pleural Diseases*. 3rd ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1995.
13. Seibert AF, Haynes Jr J, Middleton R, Bas JB. Tuberculous pleural effusion - twenty-year experience. *Chest* 1991;99:883-6.
14. Leuallen EC, Carr DT. Pleural effusion. A statistical study of 436 patients. *New Engl J Med* 1955;252(3):79-83.
15. Marel M, Stastny B, Milinová L, Svandová E, Ligth RW. Diagnosis of pleural effusions. Experience with clinical studies, 1986 to 1990. *Chest* 1995;107:1598-603.
16. Chalhoub M, Cruz AA, Marcilio C, Netto MB. Valor da determinação da atividade da adenosina desaminase (ADA) no diagnóstico diferencial dos derrames pleurais. *Rev Assoc Med Bras* 1996;42(3):139-46.
17. Melo FAF, Afiune JB, Santos ML, Castelo Filho A. Diagnóstico da tuberculose pleural pela ADA, isolada ou combinada a outras variáveis, inclusive em HIV-positivos. *Folha Médica* 2000;119(3):9-21.
18. Oliveira HG, Rossatto ER, Prolla JC. Pleural fluid adenosine deaminase and lymphocyte proportion: clinical usefulness in the diagnosis of tuberculosis. *Cytopathology* 1994;5(1):27-32.
19. Epstein DM, Kline LR, Albelda SM, Miller WT. Tuberculous pleural effusions. *Chest* 1987;91(1):106-9.
20. Conde MB, Loivos AC, Rezende VM, Soares SLM, Mello FCQ, Reingold AL, Daley CL, Kritski AL. Yield of Sputum Induction in the Diagnosis of Pleural Tuberculosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003;167(5):723-725.
21. Martins SAS, Gerhardt Filho G, Santiago AC, Peyneau AR, Paiva HC, Guimarães CA, Dettoni VV. Derrame pleural tuberculoso. *Tisio-Pneu* 1977;IX(1):133-66.
22. Onadeko BO. Tuberculous pleural effusion: clinical

- patterns and management in Nigerians. *Tubercle* 1978;59(4):269-75.
23. Bell RC, Andrews CP. Pleural effusions: meeting the diagnosis challenge. *Geriatrics* 1985;40(4):101-8.
24. Martínez CE, Morón F, Bazurto MA, R Rodrigo. Relación entre altura del derrame pleural e índices inflamatorios e inmunológicos del líquido en tuberculosis pleural. *Rev Colomb Neumol* 1998;10(2):100-5.
25. Mestitz P, Polland AC. The diagnosis of tuberculous pleural effusion. *Brit J Dis Chest* 1959;53:86-94.
26. Liam CK, Lim KH, Wong CM. Tuberculous pleurisy as a manifestation of primary and reactivation disease in a region with a high prevalence of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3(9):816-22.
27. Berger HW, Mejia E. Tuberculous Pleurisy. *Chest* 1973;63(1):88-92.
28. Bañales JL, Pineda PR, Fitzgerald M, Rubio H, Selman M, Salazar-Lezama M. Adenosine deaminase in the diagnosis of tuberculous pleural effusions: a report of 218 patients and review of the literature. *Chest* 1991;99(2):355-7.
29. Ena J, Vallis V, Oteyza CP, Salamanca RE. Utilidad y limitaciones de la adenosina desaminasa en el diagnóstico de la pleuresía tuberculosa. Estudio metaanalítico. *Med Clin (Barc)* 1990;95:333-5. ■
-

 Artigo original

Assistência ambulatorial a pacientes com tuberculose multirresistente - A experiência de construção de uma unidade de referência no Instituto Estadual de Doenças do Tórax Ary Parreiras, Niterói – RJ

Out patient care of multidrug resistant tuberculosis patients in a reference unit - Experience of building up of the reference unit in the Instituto Estadual de Doenças do Tórax Ary Parreiras, Niterói – RJ

Lísia Maria R. de Freitas¹, Rodrigo Siqueira-Batista², Lílian Robertson da S. P. Cadaval², Celso F. Alves², Ana Carolina Borges Vasconcelos³, Rossana Coimbra Brito⁴, Marneili Martins⁴, Ana Gessy M. Guedes⁴, Ana Alice T. Bevilaqua⁴, Eduardo Pamplona Bethlem⁵, Joana B. Bisaglia⁶, Andréia Patrícia Gomes⁷, Lia Selig⁸

RESUMO

A tuberculose é uma das principais enfermidades infecciosas no mundo. Nos últimos anos, entre os fatores que contribuíram para o agravamento da situação está o crescimento dos casos de tuberculose multirresistente (TBMR), tornando necessária a criação de novos espaços para o adequado acompanhamento dos enfermos. Descrever a construção de um ambulatório de referência para a atenção de pacientes com TBMR é o objetivo deste artigo.

Descritores: tuberculose multirresistente, tratamento, biossegurança.

ABSTRACT

Tuberculosis is one of the most important infectious diseases worldwide. Among the factors that contributed for the increasing of this disease during the last few years is the increasing number of multidrug resistant tuberculosis cases, what have motivated the creation of new spaces for the appropriate right follow-up of the patients. To describe the building up of a reference-ambulatory for multidrug resistant tuberculosis is the objective of this paper.

Keywords: multidrug resistant tuberculosis, treatment, biosafety.

Introdução

A tuberculose (TB) é uma das mais antigas doenças reconhecidas pelo homem^{1,2}, mantendo, ao longo dos séculos, grande relevância no âmbito da saúde coletiva. Após um período de certa “euforia” em relação à moléstia — relacionado, sobretudo, ao advento da quimioterapia efetiva, na segunda metade do século XX (década de 60) —, os últimos vinte anos trouxeram novos matizes ao problema. As faces da TB são, neste momento, dramáticas, para não dizer trágicas: estima-se que cerca de um terço da população mundial esteja infectada pelo *Mycobacterium tuberculosis* e que ocorram oito a 12 milhões de novos casos de tuberculose ativa a cada ano³. A TB está entre as três principais causas de morte de origem infecciosa entre adultos, sendo responsável por três milhões de óbitos anualmente⁴. Neste contexto, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou ser a TB uma emergência sanitária global, devendo ser envidados todos os esforços para o seu controle. No Brasil, a moléstia é um grave problema de saúde pública^{3,5}. Estimativas da Organização Mundial da Saúde, relativas ao ano de 2001, apontam para cerca de 111.000 novos casos de TB por ano e 5.000 óbitos pela doença³.

Entre os principais responsáveis pela situação atual podem ser mencionados (1) o agravamento da miséria em várias regiões do planeta, (2) o surgimento da epidemia de Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA/AIDS) e (3) o incremento do número de casos de tuberculose multirresistente (TBMR) — causada por cepas de *M. tuberculosis* simultaneamente resistente à rifampicina e à isoniazida⁶ — em âmbito mundial. A TBMR possui íntima relação com o aumento da prevalência de infecção pelo vírus

da imunodeficiência humana (HIV), consoante o demonstrado em vários estudos epidemiológicos^{6,7}. A desestruturação dos serviços de saúde — com baixa captação de casos e elevadas taxas de abandono — é elemento partícipe do crescimento da TBMR⁸⁻¹¹.

Em relação a TBMR no Brasil, os dados notificados entre março de 2000 e junho de 2004, totalizaram 1652 casos. Deste conjunto, 642 (38,8%) pacientes são oriundos do Estado do Rio de Janeiro¹². Em 2003, apenas no mês de janeiro, foram notificados 15 casos novos de TBMR no Estado. Estes números são expressivos e refletem a grave situação da TB no Estado, a qual se encontra historicamente atrelada às características demográficas e sociais da antiga capital do império e da república, aliado às dificuldades operacionais do programa de controle de TB nas últimas décadas. Ademais, o Rio de Janeiro apresenta a mais elevada taxa de incidência da doença no Brasil (98,8/100.000 habitantes, em alguns municípios chegando a 150 casos por 100.000 habitantes), bem como a maior taxa de mortalidade (6,25/100.000 habitantes em 2001)^{13,14}.

Este novo panorama remete à necessidade de criação de uma adequada estrutura para atenção aos enfermos com TB-MR, cuja condição é sabidamente complexa no seu manejo. Os problemas a serem enfrentados incluiriam: a padronização dos esquemas terapêuticos, a disponibilidade de fármacos, um adequado treinamento de profissionais, organização de um sistema laboratorial e construção de um espaço físico que possibilite condições satisfatórias de biossegurança para o atendimento. Isto pressupõe a implantação de (1)

⁶Este é o critério norte-americano para TBMR; no Brasil, considera-se TBMR os casos em que o *M. tuberculosis* seja simultaneamente resistente in vitro à rifampicina, isoniazida e a um terceiro fármaco.^{3,9,10,11}

1. Instituto Estadual de Doenças do Tórax Ary Parreiras – RJ e Assessoria de Pneumologia Sanitária, Centro de Vigilância Epidemiológica, Secretaria de Estado de Saúde – RJ.
2. Assessoria de Pneumologia Sanitária, Centro de Vigilância Epidemiológica, Secretaria de Estado de Saúde – RJ e Núcleo de Estudos em Tuberculose (NET), Centro de Ciências Biomédicas (CCBM), Fundação Educacional Serra dos Órgãos (FESO) e Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).
3. Departamento de Arquitetura, Secretaria de Estado de Saúde – RJ.
4. Assessoria de Pneumologia Sanitária, Centro de Vigilância Epidemiológica, Secretaria de Estado de Saúde – RJ.
5. Assessoria de Pneumologia Sanitária, Centro de Vigilância Epidemiológica, Secretaria de Estado de Saúde – RJ e Escola de Medicina e Cirurgia, Universidade do Rio de Janeiro (UNIRIO).
6. Liga Científica de Tuberculose do Rio de Janeiro (LCT-RJ) e Núcleo de Estudos em Tuberculose (NET), Centro de Ciências Biomédicas (CCBM), Fundação Educacional Serra dos Órgãos (FESO).
7. Assessoria de DST/AIDS, Centro de Vigilância Epidemiológica, Secretaria de Estado de Saúde – RJ, Núcleo de Estudos em Tuberculose (NET), Centro de Ciências Biomédicas (CCBM), Fundação Educacional Serra dos Órgãos (FESO).
8. Assessoria de Pneumologia Sanitária, Centro de Vigilância Epidemiológica, Secretaria de Estado de Saúde – RJ, Núcleo de Estudos em Tuberculose (NET), Centro de Ciências Biomédicas (CCBM), Fundação Educacional Serra dos Órgãos (FESO).

Trabalho realizado na Assessoria de Pneumologia Sanitária, Centro de Vigilância Epidemiológica, Secretaria de Estado de Saúde – RJ, no Instituto Estadual de Doenças do Tórax Ary Parreiras – RJ e no Núcleo de Estudos em Tuberculose – FESO.

Endereço para correspondência: Secretaria de Estado de Saúde – RJ. Centro de Vigilância Epidemiológica – Assessoria de Pneumologia Sanitária. Rua México 128, 4º andar, Sala 411, Castelo 20031-142 - Rio de Janeiro RJ. E-mail: tuberculose@saude.rj.gov.br
Artigo recebido para publicação no dia 07/07/2004 e aceito no dia 16/08/2004, após revisão.

medidas administrativas — agendamento de consultas (ex.: distribuição dos atendimentos ao longo do dia, no primeiro turno os contatos, no segundo os enfermos com baciloscopia negativa, e no terceiro aqueles com baciloscopia positiva) e o controle do fluxo dos pacientes na instituição —, (2) medidas de engenharia (controle ambiental) e (3) proteção individual (por exemplo, máscaras de proteção individual)^{15,16}.

No Estado do Rio de Janeiro o Centro de Referência Professor Hélio Fraga, órgão federal de pesquisa ligado à estrutura do Ministério da Saúde, após validar um esquema terapêutico em ensaio clínico¹¹ instituiu o primeiro ambulatório para assistência aos casos diagnosticados no Rio de Janeiro, além de emitir pareceres para orientação terapêutica dos casos enviados por outras unidades da federação; seguiu-se o referenciamento do Hospital Municipal Raphael de Paula Souza (Curicica) como o responsável pelo atendimento dos casos de TBMR do município do Rio de Janeiro. No corrente ano, os dois serviços se uniram, como o ambulatório de referência para todos os casos de maior complexidade no manejo da tuberculose.

Considerando o número de pacientes do Estado do Rio de Janeiro, oriundo de outros municípios da área metropolitana da cidade do Rio de Janeiro, em particular da Baixada Fluminense, de Niterói e São Gonçalo, mais o custo de transporte e a complexidade que envolve a mobilização desses pacientes¹⁷⁻¹⁹, colocou-se em discussão a descentralização da assistência aos enfermos para os municípios de moradia ou o mais próximo possível. Observou-se, uma vez mais, as dificuldades enfrentadas por muitas unidades para uma assistência dessa natureza e a necessidade de reorganização de um sistema hierárquico de referenciamento de casos de tuberculose na rede assistencial. Com base nestes pressupostos, diagnosticou-se a necessidade de se descentralizar as ações de atenção ao enfermo com TBMR no Estado, o que determinou, como um dos passos iniciais deste processo, a construção de um ambulatório modelo no Instituto Estadual de Doenças do Tórax Ary Parreiras (IEDTAP) — Município de Niterói, RJ — para o acompanhamento destes doentes. A descrição desta experiência, tornada possível pela estreita articulação da Assessoria de Pneumologia Sanitária do Centro de Vigilância Epidemiológica (APS-CVE) com o Departamento de Arquitetura, ambos da Secretaria de Estado de Saúde (SES-RJ), é o escopo do presente artigo.

Metodologia

Implantação e Desenvolvimento

O IEDTAP é uma unidade hospitalar especializada no atendimento aos pacientes com TB e co-infecção TB-HIV, o que motivou na sua escolha para abrigar o ambulatório de referência para TBMR. A facilidade de acesso ao nosocômio e a localização em Niterói — podendo, assim, servir a toda a região da baixada litorânea — também pesaram na opção pelo IEDTAP.

Para um melhor aproveitamento dos recursos e do espaço físico do IEDTAP, optou-se pela utilização de um espaço já existente — uma guarita de segurança desativada —, concebendo-se sua reforma e ampliação, tendo como base para o cálculo uma demanda de atendimentos estimada em 50 pacientes/mês. A elaboração do projeto ocorreu no âmbito de uma série de reuniões entre os técnicos da APS-CVE e do Departamento de Arquitetura da SES-RJ, resultando no Programa Básico²⁰ para a implantação do ambulatório e na adequação das medidas de biossegurança para TB²¹⁻²⁴, tal qual o descrito a seguir.

Resultados

O projeto construído ao longo das discussões entre arquitetos e profissionais de saúde da SES-RJ priorizou a funcionalidade do ambulatório e o atendimento às normas de biossegurança. Os resultados podem ser discriminados nos seguintes termos:

Programa Básico

- (1) Área de Espera com sanitários (masculino e feminino);
- (2) Área de Consultórios: três consultórios indiferenciados;
- (3) Sala de escarro induzido;
- (4) Área Administrativa: sala de administração, local para distribuição de medicamentos, sanitário e copa.

Medidas de Engenharia de Biossegurança

Objetivam “diluir” o agente contaminante, o que é obtido através da ventilação, climatização e exaustão dos ambientes. Os sistemas utilizados são apresentados no Quadro 1.

Com base nestes elementos, foi possível criar um espaço físico adequado ao atendimento dos pacientes com TBMR. As plantas, antes e depois da obra realizada, e uma visão do ambulatório após sua conclusão, são apresentados a seguir (figura 1, 2, 3 e 4).

Quadro 1 - Programa básico – Relação de ambientes necessários, de acordo com o número de pacientes que serão atendidos, que irão compor o ambulatório de TB.

Programa básico	Ambientes	Medidas de engenharia de biossegurança adotadas
Área de espera	Sala de espera Sanitário masculino Sanitário feminino	Ventiladores de parede direcionados para fora do ambiente Exaustores
Área de consultórios	Três consultórios Sala de escarro induzido	Sistema de ar condicionado com filtro HEPA acoplado para proporcionar o controle de temperatura na condição de verão
Área administrativa	Sala de administração Distribuição de medicamentos Copa Sanitário	Sistema de ar condicionado para proporcionar o controle de temperatura, no verão, para a administração. A administração deverá ter pressão positiva em relação à área de espera

Figura 1 - Coeficiente de Incidência por 100.000 hab - Brasil por UF - 2002 - Dados Preliminares.

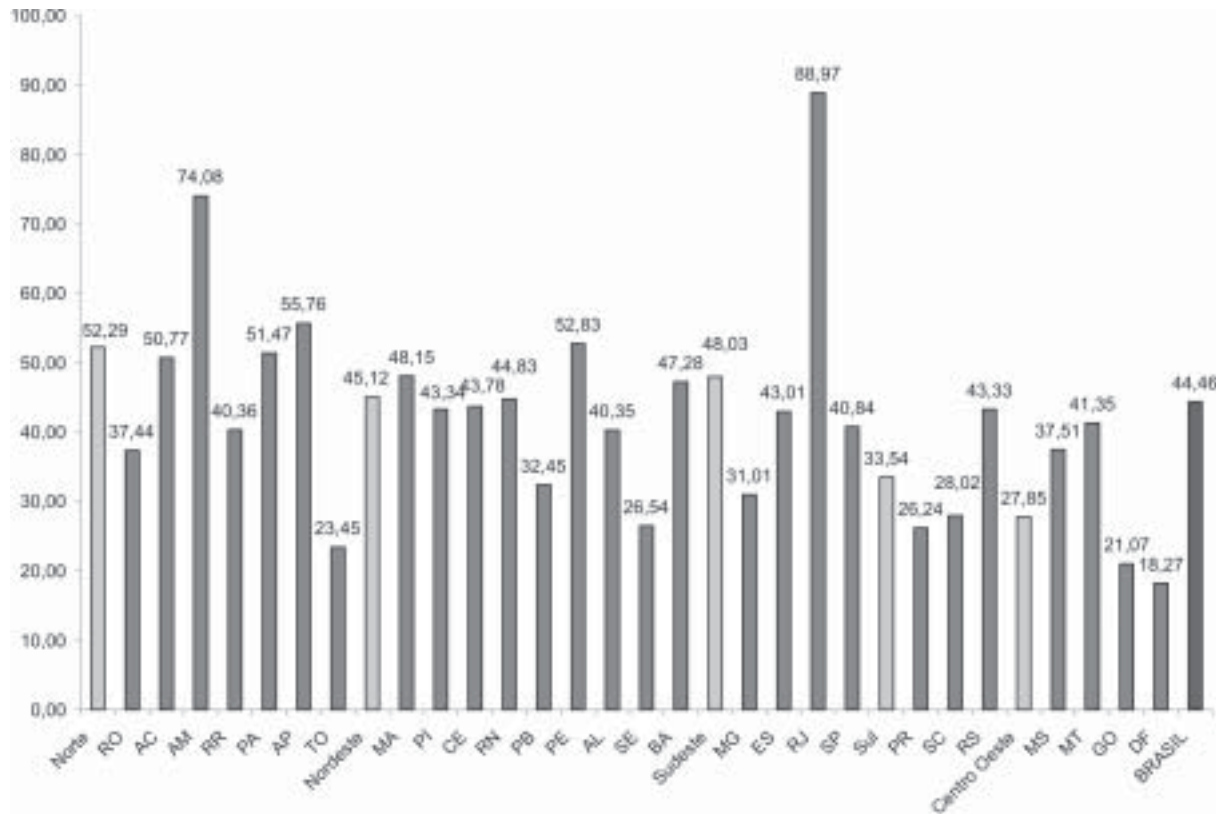


Figura 2 - Guarita antes da reforma (A), ambulatório de TB-MR depois da reforma (B).

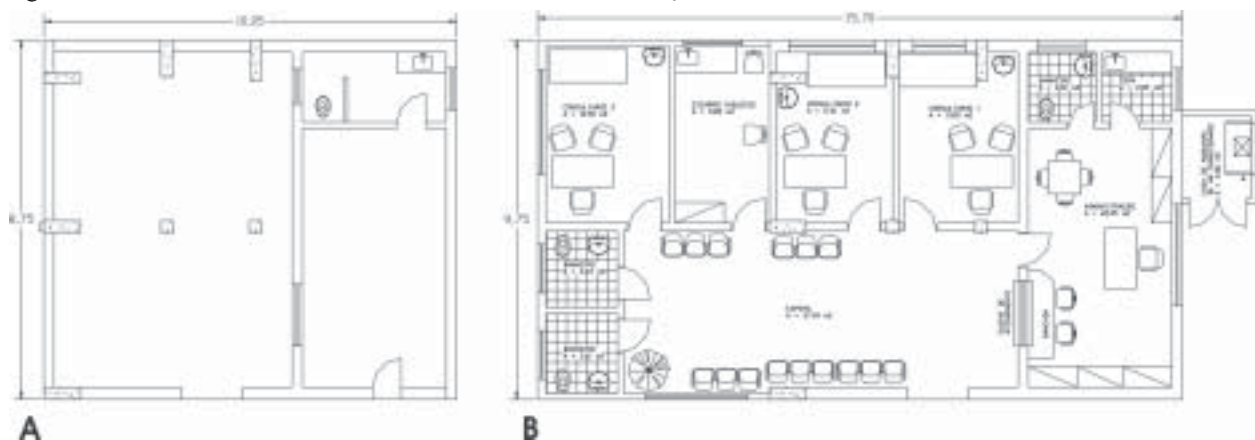


Figura 3 - Circulação do ar no espaço ambulatorial. O ar dos consultórios não irá recircular. O ar insuflado deverá ser 100% exaurido. Retornará para o condicionador apenas a parcela de ar insuflada na administração. Esta deverá ter pressão positiva em relação à sala de espera. A vazão do condicionador de ar que atenderá à administração, deverá ser controlada de tal forma que o circuito de refrigeração não tenha ciclos muito curtos. A vazão do exaustor dos consultórios deverá também ser ajustada para tal. As setas (←) indicam a direção do fluxo de ar.

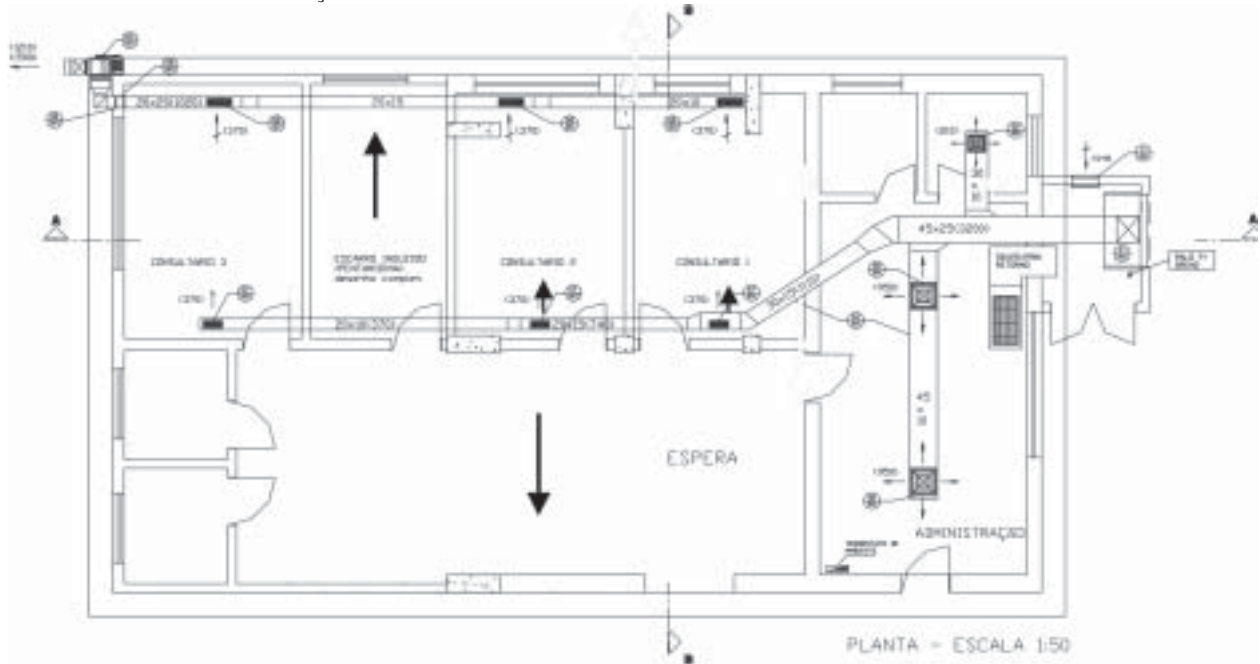


Figura 4 - Visão externa do ambulatório após sua conclusão.



Discussão

A situação da TB no Estado do Rio de Janeiro vem tornando premente uma grande concentração de esforços para reduzir o impacto da moléstia sobre a população. Entre as medidas possíveis se destaca (1) o aumento da captação de sintomáticos respiratórios, (2) a implantação da estratégia de tratamento supervisionado (DOTS), (3) a valorização dos recursos

humanos envolvidos nas atividades de controle e (4) a criação de unidades especializadas para o atendimento das situações clínicas mais complexas — tais como os casos de TBMR —, os quais devem possuir adequadas medidas de controle ambiental, haja vista o maior risco de TB entre profissionais de saúde, consoante o demonstrado em vários estudos^{18,19,25}.

O ambulatório presentemente descrito vai ao encontro destas demandas, contando com uma estrutura especialmente desenvolvida para que seja reduzido o risco de contaminação ambiental. Na sala de espera existem ventiladores de parede direcionados, criando um fluxo adequado à saída do ar para o espaço exterior ao ambulatório (figura 3). Esta medida permite que as estruturas albergadoras do bacilo — os núcleos de Wells (partículas que medem até cinco micrômetros e são capazes de conter de um a três bacilos) — sejam direcionadas para onde não há pessoas, reduzindo assim a possibilidade de transmissão da moléstia^{3,14}. A sala para exame de escarro induzido — local onde há grande probabilidade de

contaminação —, conta igualmente com os itens necessários à redução dos riscos de contaminação ambiental, permitindo o funcionamento em termos ótimos. Deste modo, além da adequação e otimização do espaço, foi dada grande ênfase às questões de biossegurança, aspecto vital para garantir a salubridade do ambiente.

A despeito de todos os pormenores técnicos e cuidados em relação à otimização do espaço é necessário lembrar que não basta apenas proporcionar um ambiente ótimo para os profissionais que ali trabalham, tornando-se necessários treinamentos específicos e educação permanente direcionados para a população que frequenta o ambulatório, quer profissionais, quer pacientes. Toda a equipe deve ser previamente instrumentalizada por técnicos especializados, minimizando os riscos de contaminação no ambulatório e buscando o esclarecimento dos meios e dúvidas geralmente presentes naqueles que se propõem a atender pessoas com tuberculose.

O modelo apresentado pode ser útil para implantação de unidades de referência para atenção ao enfermo com TBMR, em diferentes contextos. Sem embargo, dadas as diferentes situações de prevalência local e da efetividade de cada programa de controle institucional, todas as medidas a serem tomadas devem se adequar à realidade de cada unidade de saúde. De fato, a utilização de um espaço físico ocioso e inútil — uma guarita abandonada — para a construção de um ambulatório compatível com as especificações técnicas de funcionalidade e biossegurança é um bom exemplo de composição entre o *ideal* e o *real*, tendo como liame a busca de um atendimento mais digno — e, quiçá, mais humano — aos pacientes vitimados pela tuberculose.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Frias IM. Platão leitor de Hipócrates. Londrina: UEL; 2001.
2. Siqueira-Batista R. Deuses e homens. Mito, filosofia e medicina na Grécia antiga. São Paulo: Landy; 2003.
3. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Plano Nacional de Controle da Tuberculose. Brasília: FUNASA; 1999.
4. UNAIDS. AIDS epidemic update: december 1998. UNAIDS Report; 1998.
5. Santussi WM, Bisaglia JB, Gama F, Amaral Júnior O, Sucupira ED, Brito RC, Siqueira-Batista R, Trajman A, Selig L. Epidemiology of tuberculosis in Rio de Janeiro State, Brazil. In: 34th Int'l World Conference on Lung Health, 2003, Paris. Int J Tuberc Lung Dis 2003.
6. Fandinho FCO, Kritski AL, Conde H, Fonseca LS. Drug susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* isolated from HIV infected and no infected in Rio de Janeiro (Brazil). Tuber Lung Dis 1995;76(suppl 2):94A.
7. Raviglione MC, Snider Jr DE, Kochi A. Global epidemiology of tuberculosis. JAMA 1995;273(3): 220-26.
8. De Lima MB, Mello DA, Morais AP, da Silva WC. Estudo de casos sobre abandono do tratamento da tuberculose: avaliação do atendimento, percepção e conhecimentos sobre a doença na perspectiva dos clientes. Fortaleza: Cad Saúde Publica 2001;17(4): 877-85.
9. Wares DF, Singh S, Acharya AK, Dangji R. Non-adherence to tuberculosis treatment in the eastern Tarai of Nepal. Int J Tuberc Lung Dis 2003;7(4):327-35.
10. Seaworth BJ. Multidrug-resistant tuberculosis. Infect Dis Clin North Am 2002;16(1):73-105.
11. Dalcolmo MP, Fortes A, Fiuza de Melo F, Motta R, I de Neto J, Cardoso N, Andrade M, Barreto AW, Gerhardt G. Estudo de efetividade de esquemas alternativos para o tratamento da tuberculose multirresistente no Brasil. J Pneumol 1999;25:70-77.
12. Dalcolmo MP. Comunicação pessoal.
13. Governo do Estado do Rio de Janeiro. Secretaria de Estado de Saúde. Rio de Janeiro: Centro de Informações e Dados do Estado do Rio de Janeiro; 2003. [citado 2003 Jan 26]. Disponível em: URL: <http://www.saude.rj.gov.br/informações/obitos.shtml>
14. Ministério da Saúde. Assessoria Técnica de Pneumologia Sanitária. Dados e Indicadores. [citado 2003 Jan 29]. Disponível em: URL: <http://www.saude.gov.br/sps/areastecnicas/atps>
15. Centers for Disease Control and Prevention - CDC. Guidelines for preventing the transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in health care facilities. MMWR 1994;43(RR-13):1-131.
16. Brito RC, Zuim R, Carvalho RMG, Siqueira-Batista R, Bethlem EP, Bevilacqua ALT, Kritski A, Selig L. Recomendações da Assessoria de Pneumologia Sanitária do Estado do Rio de Janeiro para o Controle de Tuberculose em Hospitais Gerais. Pulmão RJ 2003;12(3):169-73.
17. Grupo de Multirresistência da Assessoria de Pneumologia Sanitária, Centro de Vigilância Epidemiológica, Secretaria de Estado de Saúde. Comunicação pessoal.
18. Sehulster L, Chinn RY; CDC; HICPAC. Guidelines for environmental infection control in health-care facilities. Recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). MMWR Recomm Rep 2003;52(RR-10):1-42.

20. Raitio M, Helenius H, Tala E. Is the risk of occupational tuberculosis higher for young health care workers? *Int J Tuberc Lung Dis* 2003;7(6):556-62.
 21. Kritski A, Conde MB, Muzy de Souza GR. Tuberculose. Do Ambulatório à Enfermaria. 3a ed. São Paulo: Atheneu; 2002. p.247-61.
 22. ANVISA/MS - Resolução de Diretoria de Colegiado – RDC N°50 de 21/02/2002 – Normas para Projetos Físicos de Estabelecimentos Assistenciais de Saúde.
 23. Gonçalves MLC. Transmissão nosocomial de tuberculose: diminuindo o risco. *Boletim de Pneumologia Sanitária* 2001;9(2):21-26.
 24. Clínica Planejamento e Gerenciamento de Tecnologia em Saúde – Engenheiro Clínico Lúcio Brito – Responsável pela elaboração do projeto de climatização do Ambulatório de TB.
 25. II Consenso Brasileiro de Tuberculose. Diretrizes Brasileiras para Tuberculose. *J Bras Pneumol* 2004;30 (supl.1):S48-S51.
 26. Siqueira-Batista R, D'Avila Jr HX, Borlot PEW, Faria CGPP, Braga BD, Bezerra TS, Cedrola JPV, Almeida G, Bisaglia JB, Crivano E, Soranz DR, Pinto LF, Gomes AP. Busca de sintomáticos respiratórios no Serviço de Emergência do Hospital das Clínicas de Teresópolis Costantino Ottaviano (HCTCO), Fundação Educacional Serra dos Órgãos (FESO). I Encontro Nacional de Tuberculose. Brasília: Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia / Rede Brasileira de Pesquisa em Tuberculose; 2004. ■
-

Segundo tumor maligno primário no pulmão: regressão linear múltipla em casos de carcinoma brônquico primário

Second primary malign tumor of the lungs: multiple linear regression in primary bronchogenic cancer

Mauro Zamboni¹, Cyro Teixeira da Silva Junior², Edson Toscano³,
Walter Roriz⁴, Paulo de Biasi Cordeiro⁵, Gilberto Perez Cardoso⁶

RESUMO

Introdução: tumores primários múltiplos são comuns após tratamento de uma neoplasia primária. **Objetivo:** verificar a importância relativa de variáveis preditivas na explicação para o tempo de surgimento do segundo tumor maligno primário do pulmão em 16 casos que tiveram como tumor maligno primário o carcinoma brônquico. **Material e métodos:** entre 1986 e 2002 no Instituto Nacional do Câncer, Rio de Janeiro e no Hospital Universitário da Universidade Federal Fluminense, Niterói, avaliamos 16 casos em que o carcinoma brônquico foi o tumor primário inicial por meio de um modelo de regressão linear múltipla, após correlação e transformação logarítmica de dados. Tempo de surgimento do segundo tumor maligno primário no pulmão como variável dependente. Variáveis independentes: idade, sexo, carga tabágica e consumo de álcool. **Resultados:** carcinoma escamoso foi o tipo histológico mais encontrado (81,2%) e o sexo masculino o mais acometido (87,5%). Média de tempo para o surgimento do segundo tumor maligno primário no pulmão foi de 24,4 meses (8–46 meses). Individualmente o tabagismo ($b = -0,078$; $t = -0,818$ ($p=0,430$)) foi o melhor preditor do modelo ($R^2 = 0,0955$; R múltiplo = $0,309$; $F = 0,290$, $p=0,878$), mas sem significância estatística. **Conclusão:** No modelo estudado, as variáveis independentes selecionadas (idade, sexo, tabagismo e consumo de álcool) foram incapazes de prever o tempo de surgimento do segundo tumor maligno primário no pulmão.

Descritores: neoplasias pulmonares, fatores de risco, análise multivariada, regressão linear múltipla.

ABSTRACT

Introduction: the development of multiple malignant tumors is common after treatment of a primary neoplasia. **Objective:** the objective of our paper was to identify prognostic factors for the time for development of a second primary malignant lung cancer between 1986 and 2002 at the Federal Fluminense University in Niterói City and Cancer Institute from Rio de Janeiro, Brazil. **Material and methods:** backward multiple linear regression was performed after correlation and logarithmic transformation of data. Independent variables included age, sex, alcohol consumer and tobacco. Dependent variable was time for development of a second primary malignant lung cancer in 16 cases of bronchogenic carcinoma. **Results:** male patients represented 87.5%. Mean age was 61.0 (44-72) years, with a coefficient of variation of 14.9%. Mean of pack years 71.15 and mean of units of alcohol per week of 27.37. 91.4% of patients smoked and 93.2% were alcoholics. Squamous cell carcinoma was the most common histological type. Coefficient of determination with 0.0955; multiple correlation coefficient of 0.309; coefficients of independent variables: sex ($b = 7.98$, ($p=0.573$)); age ($b = 0.295$, $p=0.537$); tobacco ($b = -0.0781$, $p=0.430$) and alcohol consumer ($b = 0.147$, $p=0.620$). F ratio = 0.2904 ($p=0.878$). **Conclusion:** in multiple linear regression analysis, the independent predictors age, sex, alcohol consumer and tobacco was not considered significant for development of a second primary malignant lung cancer.

Keywords: lung neoplasms, risk factors, multivariate analysis, multiple linear regression.

Introdução

A causa dos cânceres primários múltiplos envolvendo um mesmo órgão parece estar relacionada aos efeitos sinérgicos de vários agentes carcinogênicos atuando no crescimento de um grupo celular, alterando-os e criando o chamado “campo de cancerização”¹.

Constituem fatores de risco para câncer do pulmão o tabagismo ativo ou passivo, dieta inadequada, poluição atmosférica, exposição a substâncias carcinógenas, fatores relacionados com o hospedeiro, além de fatores genéticos².

Este estudo foi realizado com objetivo de verificar no conjunto de variáveis independentes quais as que dentre as selecionadas tem importância relativa para o tempo de surgimento do segundo tumor maligno primário no pulmão, em 16 casos, que tiveram como tumor maligno primário o carcinoma brônquico.

Materiais e métodos

Avaliamos 104 casos de segundo tumor maligno primário no pulmão diagnosticados no período entre 1986 e 2002. Dentre estes, em 16 casos (15,4%) o carcinoma brônquico foi o tumor primário.

Delineamento e locais do estudo: estudo primário, observacional, multicêntrico, retrospectivo, de uma série de casos, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense, identificados a partir da análise dos prontuários dos pacientes do Hospital do Câncer do Instituto Nacional de Câncer – Ministério da Saúde (INCA/MS), município do Rio de Janeiro e do Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP), município de Niterói, ambos no Estado do Rio de Janeiro que tiveram o diagnóstico comprovado de segundo tumor maligno primário no pulmão.

Critérios de inclusão: o diagnóstico de segundo tumor maligno no pulmão foi definido após os

pacientes serem submetidos a protocolo de avaliação que incluiu anamnese, com ênfase aos fatores de risco e dados demográficos, exame físico, radiografias convencionais do tórax em incidências pósterio-anterior e de perfil e tomografia computadorizada do tórax. Os procedimentos invasivos para a obtenção de amostras foram realizados de acordo com o local no tórax indicado pelo exame imagético (broncoscopia, punção aspirativa com agulha fina, mediastinoscopia, toracoscopia, toracotomia). As amostras colhidas foram submetidas a exames citológico e histopatológico³. Os laudos foram concluídos com base em critérios universais para o diagnóstico de câncer nas amostras de células e/ou tecido.

Os critérios utilizados para diferenciar entre doença primária ou metastática do pulmão foram: lesão única, maior do que 2 cm de diâmetro, localizada próxima ao hilo pulmonar e com evidência citológica ou histológica de origem brônquica, além da presença de lesão endobrônquica com linfadenomegalia peribrônquica, crescimento lento do tumor, e, obviamente, tipos histológicos diferentes. Os critérios imagéticos que favoreceram doença metastática foram: as lesões periféricas múltiplas, o crescimento tumoral rápido e a concordância com o quadro clínico³.

Critérios de exclusão³: a não comprovação do diagnóstico do segundo tumor maligno primário no pulmão ou doença metastática.

Análise estatística⁴⁻⁸: após a coleta, os dados dos 16 casos com carcinoma brônquico primário foram introduzidos numa planilha eletrônica do *Microsoft Excel*[®], versão 2000. No momento da análise estatística, os dados selecionados para cálculo foram transferidos para planilha do programa *MedCalc*, com objetivo de estudo estatístico descritivo e inferencial.

O estudo inferencial foi realizado por meio de análise multivariada com utilização da técnica de regressão linear múltipla.

1. Pneumologista do S. de Tórax do Hospital do Câncer – INCA/MS. Título de Especialista pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Mestre em Medicina pela Universidade Federal Fluminense.

2. Professor Adjunto do Departamento de Medicina Clínica da Universidade Federal Fluminense. Disciplina de Pneumologia. Título de Especialista pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia.

3. Cirurgião de Tórax do Hospital de Câncer – INCA/MS. Título de Especialista pela Sociedade Brasileira de Cirurgia de Tórax.

4. Cirurgião de Tórax do Hospital de Câncer – INCA/MS. Título de Especialista pela Sociedade Brasileira de Cirurgia de Tórax. Livre Docente da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

5. Cirurgião de Tórax do Hospital de Câncer – INCA/MS. Título de Especialista pela Sociedade Brasileira de Cirurgia de Tórax. Professor Titular da Universidade Federal Fluminense. Chefe do Serviço de Tórax do Hospital do Câncer – INCA/MS.

6. Professor Titular do Departamento de Medicina Clínica da Universidade Federal Fluminense.

Trabalho realizado em conjunto pelo Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências Médicas da Universidade Federal Fluminense e pelo S. de Tórax do Hospital de Câncer – INCA/MS, Estado do Rio de Janeiro.

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

Artigo recebido para publicação no dia 11/08/2004 e aceito no dia 17/09/2004, após revisão.

A investigação das possíveis variáveis associadas ao tempo de surgimento do segundo tumor maligno primário no pulmão foi realizada utilizando-se os seguintes parâmetros fundamentais para construção de um modelo paramétrico de regressão linear múltipla: 1) variável dependente medida em escala contínua; 2) variáveis independentes medidas em escala contínua ou variáveis categóricas transformadas em variáveis *dummy*; 3) distribuição normal de todas as variáveis e caso esse critério não seja atingido, ajustar os dados das variáveis com transformação algébrica; 4) relação linear entre a variável dependente e as variáveis independentes; 5) não haver interação entre as variáveis independentes e a variável dependente; 6) não ocorrência de multicolinearidade entre as variáveis independentes; 7) variáveis independentes medidas sem erro⁶.

As exigências mencionadas no parágrafo anterior devem ser satisfeitas para se realizarem inferências válidas sobre os coeficientes de regressão, embora esses parâmetros não sejam necessários para calcular tais coeficientes.

O tempo de surgimento do segundo tumor maligno primário no pulmão foi considerado como variável dependente (*y*), quantitativa, discreta, em meses.

As variáveis independentes avaliadas foram: sexo (x_1), idade (x_2), tabagismo (x_3) e consumo de álcool (x_4).

O sexo dos pacientes foi considerado como variável independente, categórica, nominal, dicotômica (1 = masculino; 0 = feminino). As idades dos pacientes foram consideradas como variável independente, quantitativa, discreta, em anos. A carga tabágica dos pacientes foi considerada como variável independente, quantitativa, discreta, em maços por ano. O consumo de álcool dos pacientes foi considerado como variável independente, quantitativa, discreta, em unidades de álcool consumidas por semana.

A regressão linear múltipla (RLM) foi construída pelo método de regressão *backward*, isto é, todas as variáveis independentes foram colocadas inicialmente no modelo.

Na RLM foi utilizado o critério, proposto por Pagano & Gauvreau⁶, para inclusão de variáveis independentes na modelagem final: provável existência de associação entre cada variável independente e a variável dependente, após análise univariada do coeficiente de correlação, se necessário ajustado com transformação algébrica dos dados, análise de multicolinearidade e normalidade.

Apesar do tamanho da amostra, o coeficiente de correlação de Pearson (*r*) foi calculado.

Devido o tamanho da amostra, a transformação

logarítmica dos valores das variáveis independentes foi efetuada antes do teste de normalidade. Segundo o teorema do limite central, quanto maior a amostra, maior a chance de que as distribuições das médias das variáveis envolvidas estejam normalmente distribuídas, apesar de não terem individualmente o formato normal. Logo, aumentando-se o tamanho da amostra, os efeitos da não-normalidade das variáveis são reduzidos, aumentando a robustez da análise, e tornando menos necessária a transformação dessas variáveis.

O teste de Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para verificar a normalidade dos dados.

Avaliação de multicolinearidade entre as variáveis independentes foi verificada pela presença de coeficientes de correlação elevados na análise univariada. Outro sinal de multicolinearidade verificado foi a instabilidade dos coeficientes estimados e de seus erros-padrão, os quais, particularmente, tornam-se muito elevados.

Para análise do modelo final de RLM foram considerados os coeficientes de regressão, com seus respectivos erros padrão e valores da estatística *t* para desempenho individual de cada variável independente no modelo. O valor de *p* foi considerado significativo com 95 % de probabilidade alfa ($p < 0,05$).

Análise de variância (teste *F*), análise dos resíduos, coeficiente de correlação múltiplo, coeficiente de determinação, coeficiente de determinação ajustado para avaliação do modelo final.

Resultados

A tabela 1 resume os resultados da estatística descritiva dos 16 casos de carcinoma brônquico.

Tabela 1 – Carcinoma brônquico primário. 16 casos relacionados com tempo de surgimento de segundo tumor maligno primário no pulmão.

Descrição	Valores
Média e limite de idade (anos)	61,0 (44 – 72)
Desvio padrão da idade	9,1
Coefficiente de variação da idade (%)	14,9
Média e limite do tempo para o surgimento do segundo tumor primário no pulmão (meses)	24,43 (8,0 – 46,0)
Desvio padrão do tempo surgimento	12,29
Sexo feminino (%)	12,5
Sexo masculino (%)	87,5
Média carga tabágica (maços/ano)	71,15
Média consumo álcool (unidades/semana)	27,37
Carcinoma escamoso (%)	81,2
Adenocarcinoma (%)	18,8

FONTE: INCA/HUAP.

Tabela 2 – Coeficientes de correlação (r) das variáveis independentes pesquisadas antes e após transformação logarítmica em relação ao tempo de surgimento do segundo tumor maligno primário no pulmão.

Variáveis independentes	Valor de r	Valor de p	Valor de r após transformação logarítmica	Valor de p
Sexo	0,077	0,7757	-	-
Idade	0,115	0,671	0,106	0,695
Fumo	- 0,136	0,615	- 0,395	0,129
Álcool	0,079	0,7707	0,0777	0,775

FONTE: INCA/HUAP (1986-2000)

Tabela 3 – Análise de normalidade das variáveis pelo Teste de Kolmogorov-Smirnov.

Variáveis	Teste Kolmogorov-Smirnov	Valor de P *
Tempo surgimento segundo tumor maligno primário no pulmão (meses)	151,06	0,884
Sexo	0,12	<0,001
Idade (anos)	82,93	0,704
Fumo (maços/ano)	1867,62	0,938
Consumo de álcool (unid/semana)	275,71	0,583

FONTE: INCA/HUAP (1986-2000)

* Aceita-se normalidade ou H_0 quando $p > 0,05$.

Tabela 4 – Resultados da análise de regressão linear múltipla aplicada aos dados de 16 pacientes com carcinoma brônquico primário. Tempo de surgimento do segundo tumor maligno primário no pulmão como variável dependente.

Variável Independente	Coefficientes de Regressão (b)	Erro Padrão	Valor de t ₍₁₁₎	Valor de p
Intercepto (a)	2,728	-	-	-
Sexo	7,980	13,761	0,580	0,573
Idade	0,295	0,465	0,636	0,537
Fumo	- 0,078	0,095	- 0,818	0,430
Álcool	0,147	0,289	0,509	0,620

Coefficiente de determinação (R^2) = 0,0955; R^2 ajustado = -0,234; coeficientes de correlação múltiplo = 0,309; Desvio padrão residual = 13,649; $F = 0,290$ ($p = 0,878$). $T_{(11)}$: Valor de t com os 11 graus de liberdade do modelo.

O resultado da análise univariada está descrito nas tabelas 2 e 3 e o modelo final com os resultados da regressão linear múltipla na tabela 4.

Discussão

a) Segundo tumor maligno primário no pulmão, tempo de surgimento e tumores primários

A literatura médica internacional tem destacado a ocorrência das neoplasias primárias múltiplas, em diferentes órgãos, numa frequência que varia de 1,7% a 3,9% da população geral⁹.

Diversos trabalhos identificaram o pulmão como o local mais freqüente para o surgimento de um segundo tumor primário nos pacientes com os tumores primários oriundos da cabeça e pescoço (15% e 61,5%) e de outros locais como o próprio pulmão^{10,11}.

O carcinoma brônquico primário apareceu, no presente trabalho, com uma prevalência de 15,4%, sendo o tipo histológico mais prevalente o escamoso (81,2%), assim como o sexo masculino (87,5%).

Teppo e colaboradores¹² concluíram que os tipos histológicos do carcinoma brônquico com maior risco

relativo para surgir um segundo tumor maligno primário no pulmão foram os carcinomas indiferenciados de pequenas células e os adenocarcinomas.

Do ponto de vista clínico, essas observações apontam para a necessidade de serem adotados protocolos adequados à investigação desses pacientes, que incluiriam um exame detalhado dos pulmões já na primeira consulta após tratamento cirúrgico ou outro, medidas contínuas de prevenção, como a interrupção do álcool e do fumo, e controles médicos periódicos¹³⁻¹⁵. Na periodicidade da avaliação, após diagnóstico e tratamento, recomendamos observar que a média de tempo para surgimento do segundo tumor maligno primário no pulmão foi de 24,4 meses, com valor mínimo de 8 meses e máximo de 46 meses em casos de tumor brônquico primário (tabela 1).

b) Análise multivariada por regressão linear múltipla: parâmetros, medidas de associação e de significância estatística

Os testes estatísticos são escolhidos de acordo com os objetivos da pesquisa. A estatística multivariada possui diferentes métodos. Cada análise tem sua fundamentação teórica e sua aplicabilidade¹⁶.

A análise de regressão pode ser Linear Simples (relaciona duas variáveis através de uma reta), Linear Múltipla (relaciona três ou mais variáveis por meio de uma reta) ou Não-Linear (relaciona duas ou mais variáveis por meio de uma curva matemática que não a reta).

A regressão linear múltipla é uma técnica multivariada cuja finalidade principal é obter uma relação matemática entre uma das variáveis (a variável dependente) e o restante das variáveis que descrevem o sistema (variáveis independentes). Sua principal aplicação, após encontrar a relação matemática, é produzir valores para a variável dependente quando se têm as variáveis independentes. Ou seja, ela pode ser usada na predição de resultados¹⁶.

Outras indicações numeradas por Abbad e Torres¹⁷ são: 1) grau de relacionamento entre as variáveis, indicando se uma correlação é significativamente diferente de zero; 2) importância relativa das variáveis preditoras na explicação da variável dependente; 3) magnitude do aumento da correlação múltipla resultante da adição de uma ou mais variáveis na equação; 4) à maneira pela qual uma variável independente se comporta no contexto de outra(s) variável(is); 5) natureza do relacionamento entre as variáveis independentes e dependentes, indicando se o relacionamento é linear ou não-linear; 6) comparação entre conjuntos diferentes de variáveis independentes na predição da variável dependente; 7) cálculo estimativo dos escores da variável dependente para os membros de uma nova amostra ainda não pesquisada; e 8) identificação de relacionamentos causais entre variáveis quando aplicada como um caso especial de *path analysis* ou equação estrutural.

Para que o uso da equação de regressão linear múltipla seja eficaz na predição da variável dependente em estudo, o pesquisador deve examinar previamente os parâmetros da RLM, bem como identificar as consequências da sua violação. Entre os parâmetros citados por Abbad e Torres¹⁷ após citarem Tabachnick e Fidell¹⁸, estão a multicolinearidade, a singularidade, a homogeneidade nas variâncias, a normalidade e a linearidade.

Todos os parâmetros descritos na literatura para apresentação de uma equação com modelo linear múltiplo foram verificados na realização desta pesquisa.

Quando algum dos requisitos para o emprego da estatística paramétrica não puder ser preenchido pelos dados de uma amostra, o pesquisador pode ainda tentar o recurso da transformação dos dados, antes de optar pela aplicação da estatística não-paramétrica. É um recurso que sempre vale a pena tentar, porque a estatística paramétrica é evidentemente mais poderosa que a não-paramétrica¹⁹.

Uma vez normalizada e homogeneizada a distribuição dos dados amostrais, por intermédio da transformação que se comprovar mais conveniente, o pesquisador estará autorizado a utilizar os testes paramétricos. Contudo, se mesmo tendo tentado todos os recursos disponíveis ainda assim a distribuição continua se demonstrando não-normal, ou não-homogênea, ou até mesmo não-aditiva, não há outra alternativa senão utilizar a estatística não-paramétrica¹⁹.

Análise da tabela 2 mostra que, embora os valores individuais de cada variável independente não tenham sido significativo, verifica-se que somente o valor de p ficou reduzido após transformação logarítmica, ou seja, produziu um efeito aditivo, embora não significativo, em relação aos dados não ajustados.

Análise da tabela 3 demonstrou que todas as variáveis independentes possuem distribuição normal pelo teste de Kolmogorov-Smirnov, com exceção do sexo que foi definida como variável categórica, dicotômica, que pelos parâmetros (pressupostos) da RLM entrou no modelo de maneira direta. A falta de normalidade geralmente vem junto com falta de homogeneidade de variâncias. Frequentemente, a mesma transformação estabiliza a variância e aproxima para normalidade. Por este motivo é que primeiro foi usado a transformação logarítmica.

Análise da tabela 4 demonstrou que, individualmente, nenhuma variável foi significativa, estatisticamente, para compor um modelo com regras exclusivas. Observa-se que pouca representatividade é exercida por estas variáveis, afinal os coeficientes de regressão (b) pouco se afastam de zero. Porém, individualmente, devido ao valor da estatística t e seu correspondente valor de p, o tabagismo foi o melhor preditor do modelo. Juntamente com os outros preditores, não foi descartado do modelo porque não foi o objetivo do presente estudo.

A qualidade do modelo de investigação adotado pelos autores, resumida na tabela 4, pode ser avaliada por meio do valor do coeficiente de determinação e da distribuição dos resíduos. O coeficiente de determinação (R^2) calculado de 0,0955 significa que os preditores explicaram 9,55% da variância de y. Em outras palavras, é a quantidade da variância da variável dependente que é explicada conjuntamente pelas variáveis independentes e é a estatística mais utilizada para interpretar os resultados da regressão¹⁷.

Pode-se concluir, pela análise dos resíduos, que 90,45% da variância da regressão não depende das variáveis independentes estudadas. Isto é, a maior parte da explicação para o tempo de surgimento do segundo tumor maligno primário no pulmão é devido a outras variáveis preditoras não incluídas no modelo,

o que certamente aumentaria o valor do coeficiente de determinação.

O coeficiente de correlação múltiplo encontrado no valor de 0,309 reflete o que foi concluído no parágrafo anterior, ou seja, o moderado grau de associação entre as variáveis preditoras (idade, sexo, tabagismo e consumo de álcool) e o tempo de surgimento do segundo tumor maligno no pulmão. Ainda da tabela 4, o valor de $F = 0,29$ ($p = 0,878$) indicou que não devíamos rejeitar o modelo linear proposto.

O resultado final de uma RLM é uma equação da reta que representa a melhor predição de uma variável dependente a partir de diversas variáveis independentes. Esta equação representa um modelo aditivo, no qual as variáveis preditoras somam-se na explicação da variável critério. A equação da regressão linear pode ser representada por: " $y = a + bx_i + \hat{I}$ ", onde: " y " é a variável dependente; " a " é a constante ou o intercepto entre a reta e o eixo ortogonal; " b " é o coeficiente padronizado de regressão, ou peso; " x_i " são as variáveis independentes (preditoras) e " \hat{I} " é o erro ou resíduo, que se refere à diferença entre os valores observados e preditos¹⁸.

Para finalizar, chamamos a atenção que estas avaliações quantitativas fornecem uma bússola para orientar as medidas preventivas, no caso em direção às variáveis explicativas que mais influenciam o tempo de surgimento do segundo tumor maligno primário no pulmão, e que podem ser anulados ou alterados os seus efeitos deletérios, juntamente com outras variáveis a serem pesquisadas em nosso banco de dados no acompanhamento da evolução de pacientes após tratamento de um carcinoma brônquico primário.

Concluiu-se que em casos de tumor brônquico primário, o tabagismo foi a variável independente preditiva de risco que apresentou o melhor desempenho para explicar o tempo de surgimento do segundo tumor primário maligno no pulmão no modelo de regressão linear múltipla estudado. Outras variáveis preditivas de risco necessitam serem pesquisadas.

Agradecimentos

Os demais autores agradecem ao Professor Dr. Cyro Teixeira da Silva Junior pela análise estatística do trabalho.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium. *Cancer* 1953;6:963-8.
2. Silva Junior CT, Cardoso GP. Endocrine expression in bronchogenic carcinoma. *Rev Port Pneumol* 2003;IX(2):109-15.
3. Zamboni MM. Tabagismo e consumo de álcool como fatores de risco para o surgimento do segundo tumor maligno primário no pulmão. [Tese]. Niterói (RJ): Universidade Federal Fluminense; 2004.
4. Pereira MG. Epidemiologia – teoria e prática. 3aed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000.
5. Neufeld JL. Learning business statistics with Microsoft® Excel 2000. USA: Pearson Education, Inc; 2001.
6. Pagano M, Gauvreau K. Principles of biostatistic. 2nd ed. USA: Thomson Learning; 2000.
7. Anderson DR, Sweeney DJ, Williams TA. Essentials of statistics for business and economics. 2nd ed. USA: Thomson Learning; 2003.
8. Katz MH. Multivariable analysis: a primer for readers of medical research. *Ann Intern Med* 2003;138(8):644-50.
9. Thomas GW. The incidence and significance of multiple primary malignant tumors. *Am J Med Sci* 1964;247:427-30.
10. Gluckman JL, Crissman JD. Survival in 548 patients with multiple neoplasms of the upper aerodigestive tract. *Laryngoscope* 1983;93:71-4.
11. Hsieh CW, Chen YM, Perng RP. Temporal relationship between cancers of the lung and aerodigestive tract. *Jpn J Clin Oncol* 1997;27:63-6.
12. Teppo L, Salminen E, Pukkala E. Risk of a new primary cancer among patients with lung cancer of different histological types. *Eur J Cancer* 2001;37(5):613-9.
13. Soria JC, Izzo J, Mao L, Hong WK, Papadimitrakopoulou VA. Biomarkers of carcinogenesis of the upper and lower airway epithelium and the role of chemoprevention. *Bull Cancer* 2001;88(4):351-61.
14. Algranti E, Menezes AM, Achutti AC. Lung cancer in Brazil. *Semin Oncol* 2001;28(2):143-52.
15. Schirmer CC, Gurski R, Castro, MAA. Neoplasias associadas ao carcinoma epidermóide do esôfago. *Rev Assoc Med Bras* 1997;43(4):335-9.
16. Moita Neto JM. Estatística multivariada. Uma visão didática-metodológica. 2004; Disponível em: URL: http://www.criticanarede.com/cien_estatistica.html
17. Abbad G, Torres CV. Regressão múltipla *stepwise* e hierárquica em psicologia organizacional: aplicações, problemas e soluções. *Estud Psicol (Natal)* 2002;7:19-29.
18. Tabachnick B, Fidell L S. Using multivariate statistics. 3rd ed. New York (USA): Harper Collins; 1996.
19. Campos GM. Estatística prática para docentes e pós-graduandos. Transformação dos dados amostrais. 2000; Disponível em: URL: <http://www.forp.usp.br/restauradora/depart.htm> ■

Visão geral de um Programa de Iniciação Científica em medicina: experiência do Curso de Medicina da Universidade Federal Fluminense

General view of a scientific Program for undergraduated medical students: the experience of Fluminense Federal University Medical Course

Gilberto Perez Cardoso¹, Cyro Teixeira da Silva Junior², André Luiz de Castro Carvalho Netto³, Adriana da Silva Touça³, Daniela Cioccarri Brigido⁴, Ana Carolina Musser Tavares de Mattos⁴, Ariane Binoti Pacheco⁴.

RESUMO

A literatura médica tem destacado a implantação de programas de iniciação científica em cursos de medicina em todo o mundo, no entanto, poucos estudos científicos avaliaram esses programas. O Programa de Iniciação Científica (PIC) foi introduzido no Curso de Medicina da Universidade Federal Fluminense (UFF) em 1995 e prosseguiu com muito sucesso. O presente artigo refere-se a uma pesquisa realizada, no período 1996 a 2002, com o objetivo de avaliar o PIC dessa universidade.

O levantamento dos dados feito por meio de questionários e armazenados em banco de dados *Open Office*. A análise estatística foi feita através de médias, percentuais e distribuição de freqüências.

O programa mobilizou 809 alunos, 138 professores e 396 projetos de pesquisa do curso de Graduação em Medicina. Um terço dos alunos deste curso freqüentam regularmente o programa, mesmo sendo a disciplina optativa. Os professores da área básica são os mais envolvidos no PIC (41,02%), entretanto, a participação mais importante nos protocolos de pesquisa, em números absolutos, foi dos profissionais da área clínica. A maioria dos orientadores possui doutorado (50%) ou mestrado (32%). A adesão dos alunos diminuiu à medida que se aproxima o internato o que pode significar um natural interesse do aluno pela área profissional.

Concluindo, o PIC tem contribuído para uma melhor formação da atitude científica no graduando em medicina. A baixa adesão de professores ocorre principalmente nas áreas profissionais, destacando-se a significativa presença de docentes da área clínica, o que denota, pelo menos na UFF, um maior interesse destes pela pesquisa.

Descritores: educação médica, iniciação científica, pesquisa médica.

ABSTRACT

Medical literature has emphasized the tendency of beginning programs of science training in medical courses all over the world. The science training program of the course of medicine in Fluminense Federal University (UFF) began in 1995 and continues in current days successful. Medical literature has a few scientific studies with assessment of these programs and this paper refers to preliminary results of a research of assessment of the science training program of the course of medicine in UFF.

The period of research is between 1996 and 2002, when information was collected by means of a questionnaire and put into the Open Office system. Afterwards, the information was analyzed by means of taking medias, percentage and frequency distributions.

The program mobilized 809 undergraduate students, 139 professors and 396 research projects. About one third of the total undergraduate students belonging of medical course of UFF were in program at any time. The professors belonging to basic science area were the most involved in the program (41%) but, in absolute numbers, the most important participations was from the clinical area. The majority of professors had "doctor in sciences" title (50%) or "master in sciences" (32%). The students supported the program after the beginning but we observed that it diminished with the perspective of the medical stage in the two last years of course.

We concluded that the program contributed to scientific formation of the medical undergraduate student. The fact that is not a better support of students and professor as we are near the two last years of medical course may be because they have more interest in professional ground than in the field of research. It is, however, outstanding the involvement of professors from the clinical area in research activities, what shows that this activity has growing interest for medical professors in UFF.

Keywords: medical education, research in medicine, undergraduate medical research.

Introdução

O Programa de Iniciação Científica (PIC) do Curso de Medicina da Universidade Federal Fluminense (UFF) teve seu início junto com as modificações introduzidas através da implantação de seu novo currículo, em 1995. Constitui o Programa um eixo curricular que caminha, durante todo o curso médico, paralelamente aos outros dois eixos em que se subdivide o currículo, respectivamente o Teórico-Demonstrativo e o Prático-Conceitual.

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

Caso aprovado na disciplina de Iniciação Científica (IC) I, poderá se inscrever, no período seguinte, na Iniciação Científica II e assim sucessivamente, até quando estiver no oitavo período. Ao cursar as disciplinas IC II e subseqüentes, fica sob a supervisão do orientador, desenvolvendo seu projeto, sempre submetendo seus resultados a uma banca, ao fim de cada período. O julgamento

do projeto pela banca é o método de avaliação da disciplina.

A partir do nono período, com o internato, o aluno continua a desenvolver atividades de pesquisa, agora envolvido na elaboração do Trabalho de Conclusão de Curso, também sob orientação de um professor, constituindo pré-requisito para a formatura e colação de grau. Assim, o aluno que iniciou uma pesquisa na disciplina de IC nos primeiros períodos de graduação poderá dar continuidade a esta através do Trabalho de Conclusão de Curso.

A literatura científica médica tem dado grande destaque, em especial a partir da década de 1990, à importância do aspecto científico na formação geral do médico. Diversas escolas médicas nos centros mais avançados do exterior e nacionais implantaram seus programas de iniciação à pesquisa científica em medicina, sob a forma de disciplina do curso de graduação¹⁻¹¹.

Embora os relatos citados na literatura, contamos com escassos trabalhos de pesquisas cientificamente conduzidas no terreno da educação médica para avaliar o impacto desses programas sobre a formação do graduado em medicina e sobre o comportamento e produtividade do corpo docente.

A Faculdade de Medicina da UFF foi uma das pioneiras nesse aspecto em nosso país e através dessa pesquisa que iniciamos, e cujos resultados preliminares estamos agora revelando por meio deste artigo, visa descobrir e analisar tal impacto.

Materiais e métodos

Nosso objetivo nesse estudo foi analisar diversos dados colhidos através de questionários apropriados, amplos e com respostas abertas ou fechadas, aplicados a alunos e professores participantes do Programa de Iniciação Científica em Medicina da UFF desde 1996 até 2002, incluindo-os em banco de dados *Open Office*. Tais dados foram analisados através de: a) utilização de médias aritméticas, percentuais e distribuições de freqüências; b) aplicação de testes estatísticos para comparação e associação de medidas de variáveis de interesse.

1. Professor Titular do Departamento de Medicina Clínica da UFF.

2. Professor Adjunto do Departamento de Medicina Clínica da UFF.

3. Acadêmicos de Medicina da UFF. Bolsistas do programa PIBIC/CNPQ.

4. Acadêmicos de Medicina da UFF.

Local de realização: Curso de Medicina da Universidade Federal Fluminense (UFF).

Endereço para correspondência: Gilberto Perez Cardoso. Hospital Universitário Antônio Pedro. Secretaria da Pós-Graduação em Ciências Médicas. Rua Marquês de Paraná, 303 – 4º andar do prédio anexo, Centro 24030-215 Niterói - RJ. Tel: (21) 2629-9369. E-mail: ccmgpc@vm.uff.br
Artigo recebido para publicação no dia 10/07/2004 e aceito no dia 20/09/2004, após revisão.

O objetivo primordial do projeto foi o levantamento e o cruzamento de dados para avaliação qualitativa e quantitativa do Programa de Iniciação Científica do Curso de Medicina da UFF. Os resultados que serão apresentados são preliminares, resultantes dos primeiros achados.

Resultados

No quadro 1, a seguir, apresentamos alguns dados gerais do Programa de Iniciação Científica em Medicina da UFF.

Na Figura 1 está o número absoluto de professores participantes, e respectivos departamentos a que pertencem, do Programa de Iniciação Científica no período por nós considerado nessa pesquisa.

Na Figura 2, adotando-se o percentual de professores de cada departamento, que participam do Programa, procuramos dar uma idéia da participação dos docentes pertencentes às áreas básica, clínica, complementar, cirúrgica e epidemiológica.

Na Figura 3 procuramos, ao longo do tempo, no período compreendido entre 1996 e 2002, dar uma noção da participação dos professores de diferentes áreas no Programa de Iniciação Científica em Medicina da UFF.

Na Figura 4 buscamos estudar a adesão dos professores à disciplina de Iniciação Científica, verificando o número de semestres de participação de cada um deles nessas atividades.

Na Figura 5 temos os dados relativos a titulação dos professores participantes do Programa no período considerado pela pesquisa.

A Figura 6 mostra a crescente participação dos alunos no Programa, desde seu início, em 1996, até 2002.

A Figura 7 procura estudar a adesão dos alunos ao Programa classificando-os segundo o número de períodos que cursaram.

Na Figura 8 apresenta o número de projetos desenvolvidos pelos professores pertencentes aos departamentos que participaram do Programa no período 1996 -2002.

A Figura 9 exhibe a distribuição desses projetos nas áreas básica, clínica, epidemiológica e cirúrgica.

A Figura 10 demonstra, ao longo do período, a evolução do número de projetos de pesquisa no Programa, não só no total, como em cada área específica.

A Figura 11 apresenta o número absoluto de professores de cada departamento da UFF que esteve envolvido no Programa de Iniciação Científica no período estudado. Esses valores referem-se ao total de professores de cada um dos departamentos e não somente o daqueles de cada departamento que se envolveram no Programa. Os departamentos assinalados participaram do Programa no período 1996 -2002.

Quadro 1 - Programa de Iniciação Científica do Curso de Medicina da UFF.

Números Totais do Programa (1º/1996-1º/2002)

Número de Alunos:	809
Número de Professores:	138
Número de Projetos:	396
Número de Departamentos:	16
Número de Semestres:	12

Figura 1 - Professores e departamentos participantes do Programa.

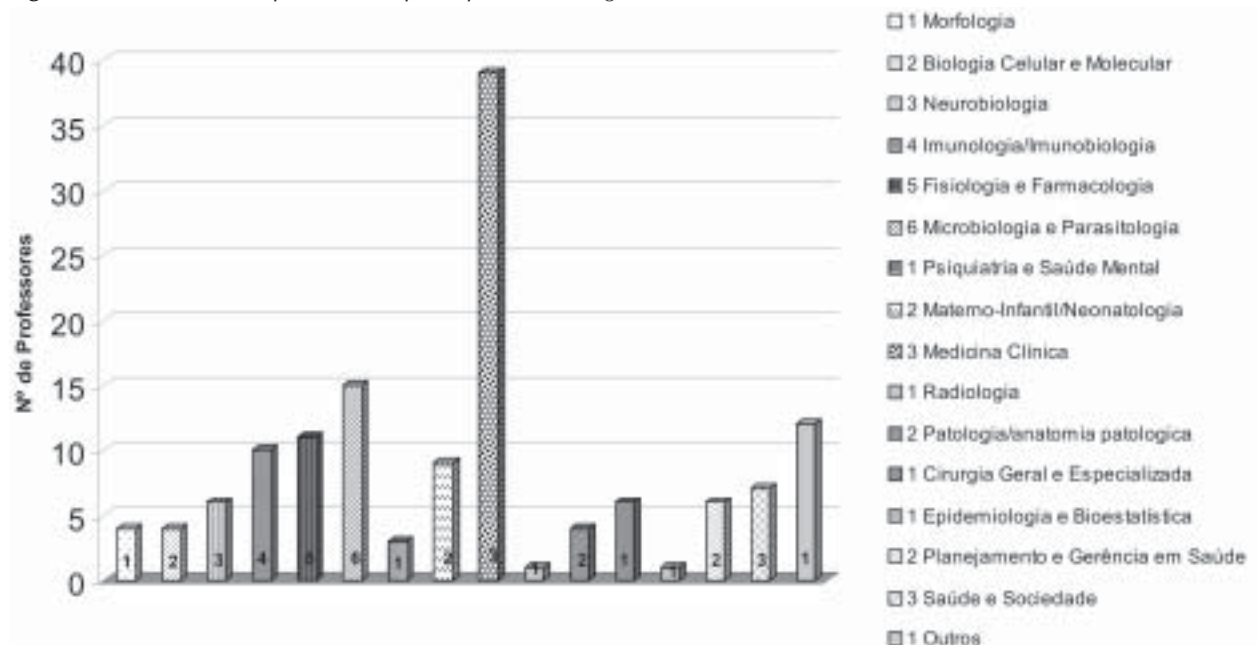


Figura 2 - Percentual de professores de cada departamento que participam do Programa.

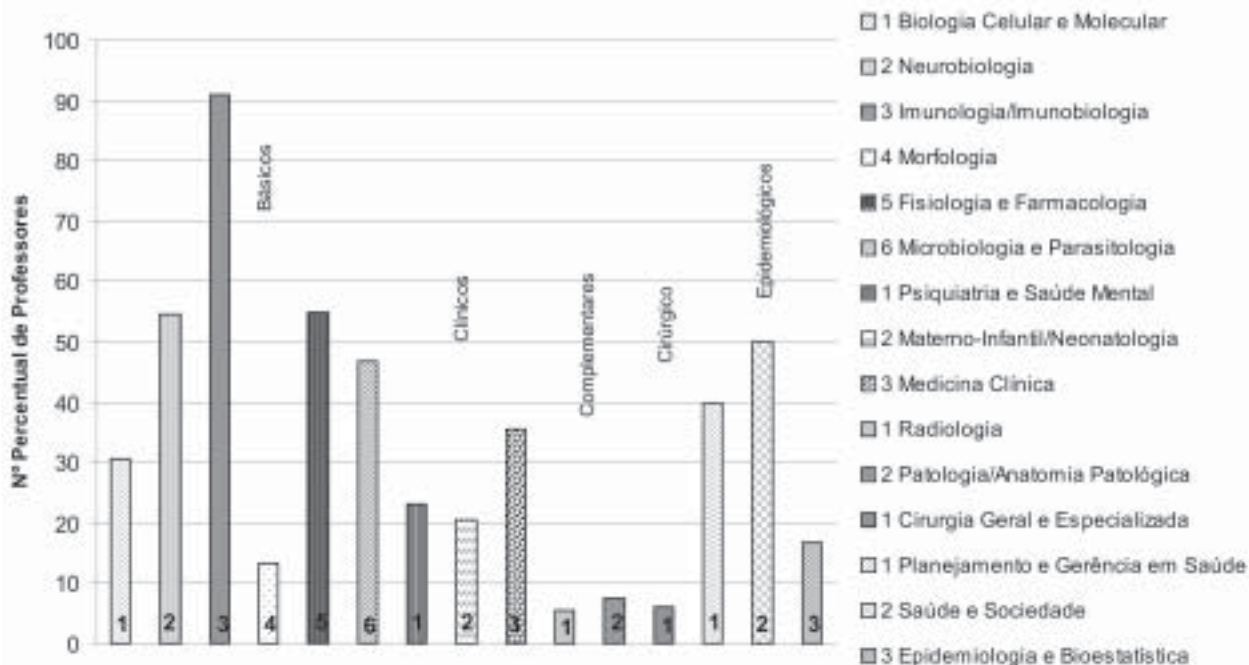


Figura 3 - Número total de professores dos departamentos da UFF.

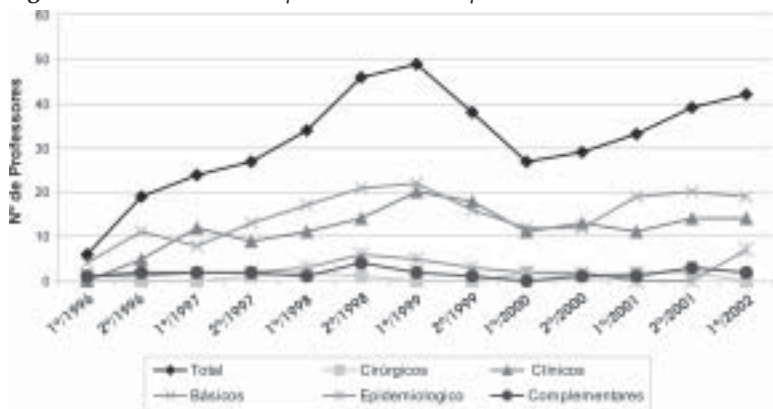
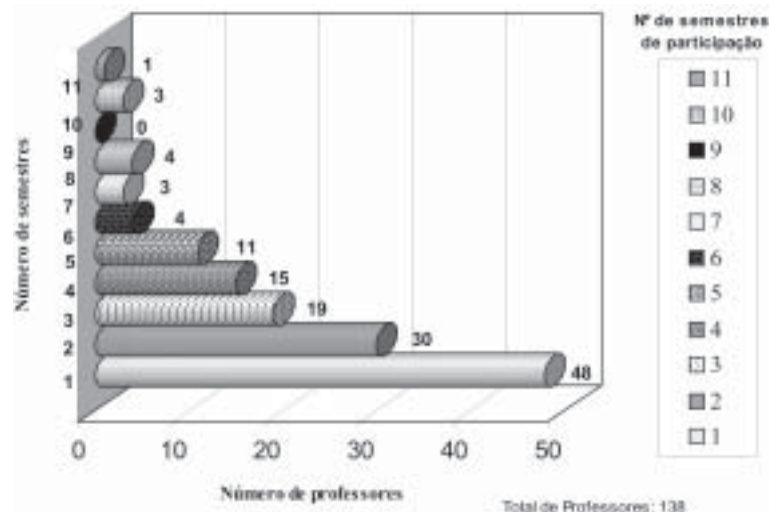


Figura 4 - Participação dos professores ao longo do tempo no Programa.



Discussão

Pela Tabela 01 é importante destacar que, levando-se em conta os possíveis alunos matriculados na Faculdade de Medicina da UFF que poderiam estar inscritos na disciplina (que é optativa), acham-se inscritos, nos últimos períodos, cerca de 1/3 do possível, o que acentua a importância que vem sendo dada à disciplina pelos alunos.

Na Figura 01 vemos como os professores participantes do Programa estão distribuídos de acordo com os departamentos a que pertencem. Existe uma maior concentração, em números absolutos, de professores participantes do Programa nos departamentos de Ciência Básica e no departamento de Medicina Clínica. Este último envolve grandes disciplinas como cardiologia, endocrinologia, pneumologia, entre outras e essa grande concentração de docentes da área clínica participando do Programa poderia ser explicada como tendo ocorrido em virtude de um interesse crescente pela pesquisa clínica em nossa universidade nos últimos anos.

Segundo as Figuras 02 e 11, a área básica (41,02%) apresenta maior percentual de professores de seus

Figura 5 - Titulação dos professores participantes.

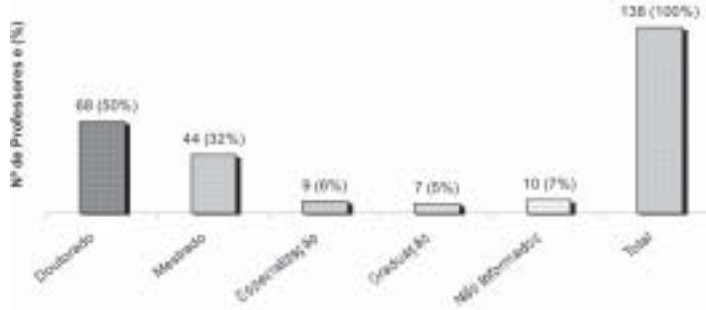


Figura 6 - Participação dos alunos no Programa ao longo do tempo.

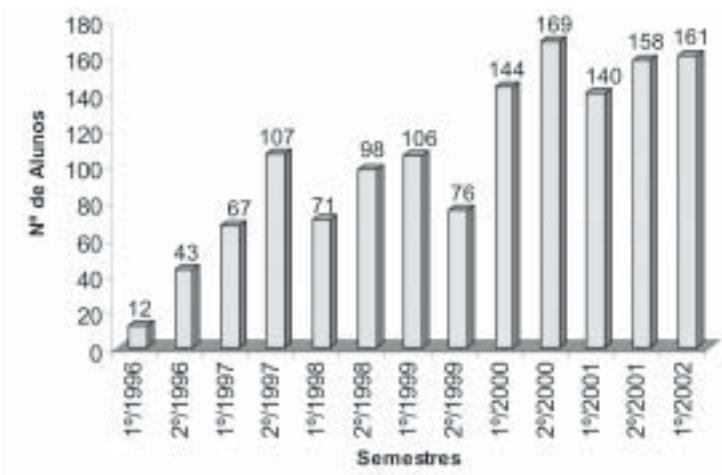


Figura 7 - Adesão dos alunos ao Programa ao longo do tempo.

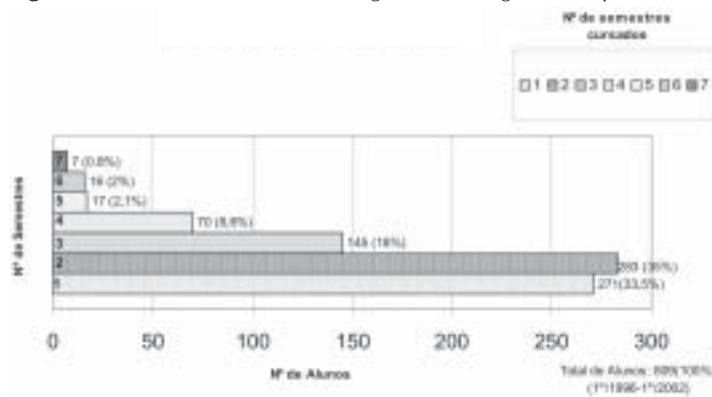
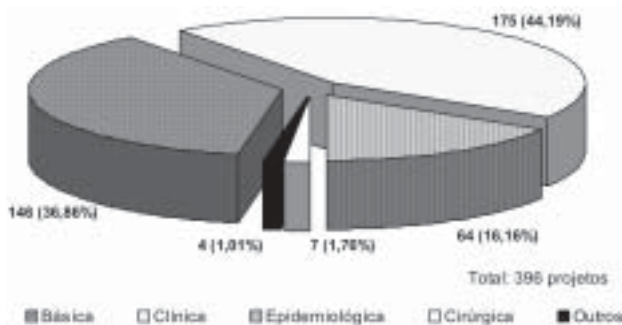


Figura 8 - Projetos de pesquisa elaborados em cada departamento.



respectivos departamentos envolvidos no Programa, seguida das áreas epidemiológica (40%), clínica (28,74%), cirúrgica (5,94%) e de métodos complementares (5,55%). Isso se confirma inclusive na Figura 3, que mostra a participação dos professores no Programa ao longo do período 1996-2002.

Ainda de acordo com a Figura 3, a participação dos professores no Programa aumentou gradualmente até atingir uma espécie de platô. Os que orientam projetos vêm principalmente das áreas: básica e clínica, sendo que, os projetos orientados da área epidemiológica no último semestre analisado apresentaram um aumento substancial.

Segundo a Figura 4, entretanto, podemos observar que a adesão dos professores ao Programa não tem sido ainda a desejável. Muito orientam alunos por apenas 1 ou 2 semestres, não o fazendo mais. Isto poderia significar pouco estímulo dos docentes para envolvimento em pesquisa, talvez por carência de adequada infra-estrutura, de recursos ou mesmo por reduzido interesse em pesquisa.

A titulação dos docentes, contudo, não constituiria uma dificuldade para a pesquisa. A Figura 5 mostra que a maioria dos orientadores dos projetos desenvolvidos pelos alunos são doutores (50%) e mestres (32%). Isso atesta qualidade do corpo docente.

A Figura 6 mostra o número de alunos, por semestre, matriculados no Programa. Estes alunos, em cada semestre, são a soma daqueles inscritos pela primeira vez e dos que estão se inscrevendo pela segunda ou mais vezes na disciplina. No gráfico observamos o crescimento das inscrições mostrando, a procura acentuada pela disciplina a cada semestre, o que parece ter se estabilizado nos últimos 5 semestres.

Na Figura 7, observamos que a adesão dos alunos ao Programa também vai se reduzindo à medida que os períodos se sucedem. Tal fato pode ter várias interpretações. Em primeiro lugar, trata-se de disciplina optativa, permitindo ao aluno, em períodos mais avançados, optar por outro campo de seu interesse. Em segundo lugar, a maioria dos alunos opta pelo campo profissional em medicina e, à medida que se aproximam do internato, preferem se

Figura 9 - Projetos de pesquisa por área do conhecimento.

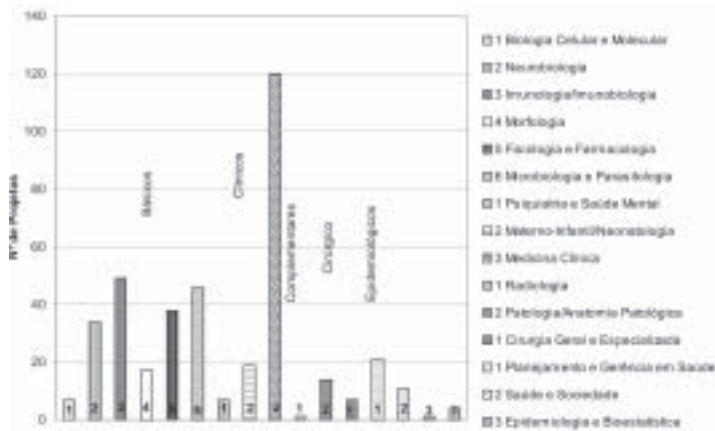


Figura 10 - Número de Projetos por área do conhecimento ao longo do tempo.

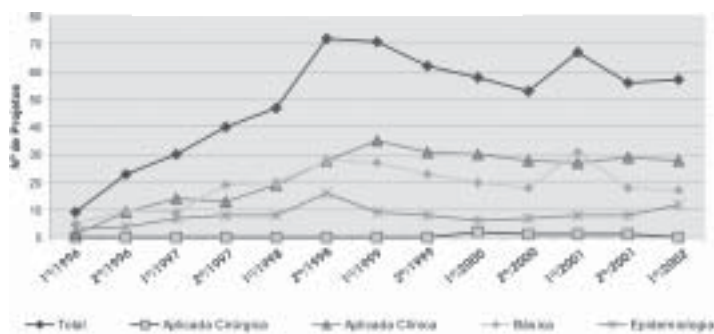
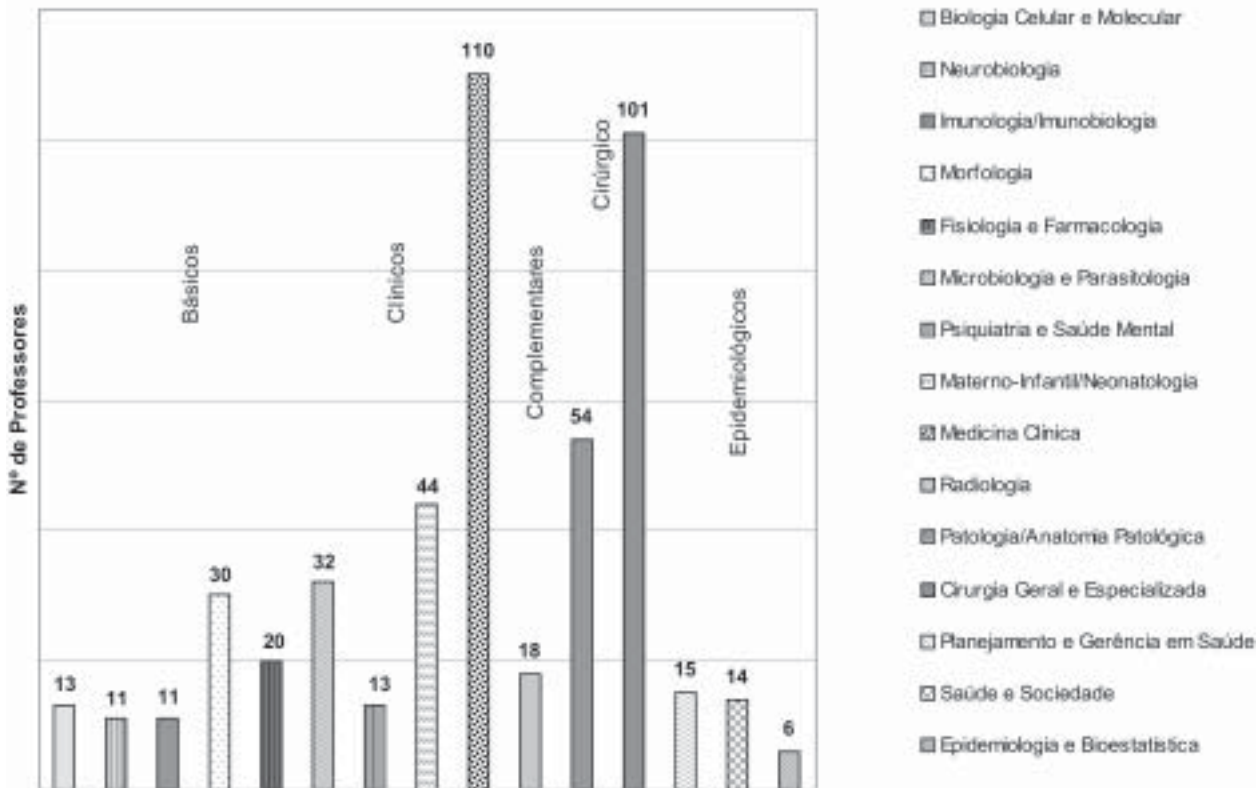


Figura 11 - Adesão dos professores ao Programa.



dedicar integralmente a estudos práticos profissionais visando os concursos de Residência Médica a que se submeterão futuramente. Em terceiro lugar, pesquisa é atividade trabalhosa, que toma bastante tempo e cara; muitas vezes, terminado um projeto, o aluno não coloca entre suas prioridades iniciar um outro. O mesmo fato parece ocorrer com os professores de áreas profissionais.

Na Figura 8, podemos observar que o maior número de projetos é do departamento de Medicina Clínica o que é explicado pelo maior número de professores desse departamento, em números absolutos, envolvidos no Programa.

Na Figura 9, os projetos estão distribuídos nas áreas clínica, básica, epidemiológica, cirúrgica e os que não se enquadram nessas áreas estão contidas em "outros". O maior número de projetos está na área clínica, seguidas de básica, epidemiológica, cirúrgica e "outros" em ordem decrescente.

A Figura 10 mostra o número total de projetos inscritos em cada semestre nas diferentes áreas. O número de projetos alcançou um crescimento cujo patamar vem se mantendo.

Nosso objetivo é continuar a análise dos dados já incluídos em nosso banco de dados para estudo da produção científica dos docentes e dos egressos do Programa.

Agradecimentos

Os autores agradecem à Professora Graça Helena do Canto Maia Teixeira, Coordenadora de Curso de Medicina da UFF, pela colaboração, a Maria das Neves Trigueiro de Andrade pelo auxílio técnico e a Renato Bergallo Bezerra Cardoso pela sua assistência técnica em informática na realização deste estudo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Leighton F, Orrego H, Vargas L. Introducción práctica del estudiante de medicina a la investigación biomédica. *Educ Med Salud* 1981;15(3):219-31.
 2. Springer JR, Baer LJ. Instruction in research-related topics in U.S. and Canadian Medical Schools. *J Med Educ* 1988. p.63.
 3. Jennett P, Hunter KL, Baumber JS. Medical School MD Graduates' activities in research and teaching. *Proceeding of the Annual Conference on Research in Medical Education* 1988;27:270-5.
 4. Galanti N. Investigación científica en clinica. *Rev Med Chile* 1993;121:321-4.
 5. Lima-Gonçalves E. Pesquisa e ensino em educação médica. *Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo* 1995;50(6): 339-43.
 6. Reyes H. Reflexiones sobre la responsabilidad de las universidades en la formación científica de nuestros profesionales. *Rev Med Chile* 1995;123:773-6.
 7. Jacobs CD, Cross PC. The value of medical student research: the experience at Stanford University School of Medicine. *Medical Education* 1995;29:342-6.
 8. Dimitroff A, Davis WK. Content analysis of research in undergraduate medical education. *Academic Medicine* 1996;71(1):60-7.
 9. Shine KI. Encouraging clinical research by physician scientists. *JAMA* 1998; 280(16):1442-4.
 10. Yamamoto LG. The role of research in medical education. *Hawaii Medical Journal* 1999;58:25-6.
 11. Cardoso GP, Silva Junior CT, Martinho JMSG, Cyrillo RJT. Iniciação científica em medicina: uma questão de interesse para todas as especialidades. *Pulmão RJ* 2004,13(1):8-12. ■
-

Dosagem da atividade da adenosina desaminase (ADA)

Adenosine deaminase activity (ADA) measurement

Denise Duprat Neves¹, Cyro Teixeira da Silva Junior²,
Paulo César Amorim Preza³, Patrizio Morisson⁴

RESUMO

A atividade da adenosina desaminase (ADA) tem se mostrado útil para o diagnóstico da principal causa de derrame em nosso país, a tuberculose. Contudo, sua dosagem ainda não vem sendo utilizada de rotina. Acreditamos que a não existência de um kit comercial validado seja um dos principais fatores. Neste artigo descrevemos os cuidados com o líquido, a técnica de dosagem e o rendimento desta no diagnóstico da tuberculose de diversas localizações.

Descritores: adenosina desaminase, técnicas de diagnóstico e procedimentos, sensibilidade e especificidade.

ABSTRACT

The adenosine deaminase activity (ADA) is useful in the diagnosis of the principal cause of pleural effusion in our country, the tuberculosis. Nevertheless, its measurement has not been used in the routine investigation. We believe that the principal reason is that no commercial kit is available. We describe how to collect the fluid, the steps for ADA measurement and its usefulness in the diagnosis of tuberculosis in diverse localization.

Keywords: adenosine deaminase, diagnostic techniques and procedures, sensitivity and specificity.

Introdução

A tuberculose pleural é a causa mais freqüente de derrame pleural exsudativo em adultos no nosso país¹. Seu diagnóstico definitivo, pela identificação do bacilo (por baciloscopia, cultura do líquido ou do fragmento pleural), nem sempre é possível e o encontro do granuloma (especialmente se exibir necrose caseosa) em fragmento de biópsia de pleura parietal, sugere a causa.

As limitações desses métodos diagnósticos vêm motivando a pesquisa de novas técnicas com maior rentabilidade, mais ágeis e precisas, decorrente de procedimentos menos invasivos. O ideal seria a identificação do bacilo como nos métodos baseados na biologia molecular (identificação de fragmentos do bacilo), mas métodos indiretos que detectam alterações imuno-bioquímicas também têm sido

1. Professora Adjunta de Pneumologia na Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO). Doutora em Medicina.
2. Professor Adjunto do Departamento de Medicina Clínica da Universidade Federal Fluminense (UFF), Disciplina de Pneumologia. Doutor em Medicina.
3. Professor da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO) e Universidade Estadual do Rio de Janeiro (UERJ), Disciplina de Bioquímica.
4. Aluno da Escola de Medicina e Cirurgia e bolsista de Iniciação Científica da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO).

Trabalho realizado pelo Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências Médicas da Universidade Federal Fluminense, Cidade de Niterói, Estado do Rio de Janeiro e pelas Disciplinas de Pneumologia e de Bioquímica da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro.

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

Artigo recebido para publicação no dia 29/07/2004 e aceito no dia 17/09/2004, após revisão.

utilizados, com aumento da chance de acerto em um diagnóstico de probabilidade.

Até o momento a dosagem da ADA tem se destacado como teste útil, de baixo custo operacional e com maior suporte na literatura para auxílio no diagnóstico da tuberculose pleural²⁻⁴.

O objetivo deste estudo é descrever o modo adequado de coleta e processamento do material para a dosagem da ADA e discutir sua utilidade no diagnóstico da tuberculose.

Metodologia

A dosagem da ADA, para diagnóstico da causa de derrame, só deve ser realizada no líquido pleural, pois já se comprovou seu melhor rendimento em relação ao sangue periférico⁵, provavelmente em razão da compartimentalização das células inflamatórias. De modo geral, a enzima tem estado mais elevada no líquido orgânico testado (pleural, peritoneal, pericárdico e sinovial) do que no sangue, indicando que existe síntese local da enzima⁶⁻¹². Além disto, diversas doenças, além da tuberculose, podem elevar a atividade da ADA no sangue periférico, levando a resultados falsos positivos. Não foi observada correlação entre a dosagem sérica e a do líquido pleural^{8,13}.

A obtenção do material é realizada por meio de toracocentese de rotina. É importante conhecermos como tratar o material obtido para uma dosagem correta.

A centrifugação do líquido, a 1.000 x g por pelo menos 10 minutos logo após a coleta, deve ser realizada no intuito de separar o conteúdo celular e não celular do líquido pleural. A lise, que ocorre com o congelamento do material, pode liberar a ADA contida nas células, alterando o valor da dosagem da enzima. No entanto, já foi descrito que a hemólise, possível de ocorrer decorrente a acidentes de punção, não parece alterar a dosagem se esta for realizada em até 72 horas após a coleta¹⁴.

O líquido deve ser estocado em diferentes frascos, sem anticoagulante. É descrito inibição pelo fenol contido nos preparados comerciais de heparina e com o ácido etileno-diamino-tetracético (EDTA) pode haver interferência pela presença de compostos de amônia¹⁵.

Realizamos uma experiência em que as amostras eram colhidas, inicialmente, em 4 tubos: (1) sem anticoagulante, (2) com oxalato de sódio, (3) com ácido etilendiaminotetracético (EDTA) e (4) com heparina. Não foram observadas diferenças significativas entre a atividade da enzima nos primeiros 35 testes realizados, de diferentes pacientes, pelo método colorimétrico empregado. Caso seja conveniente guardar o líquido com uso de anticoagulante deve-se dar preferência ao oxalato de sódio, de baixo custo financeiro e sem referência a possíveis interferências na dosagem.

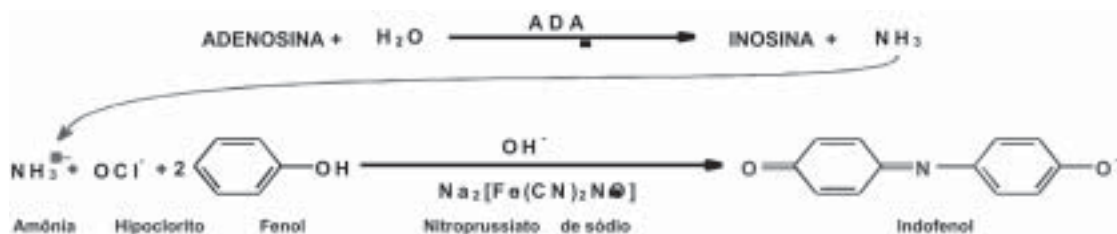
Sabemos, por experiências anteriores, que líquidos convenientemente estocados mantêm a atividade da ADA por um período de até 6 meses. A ADA no soro é estável por pelo menos 24 horas a 25°C, temperatura ambiente; por 7 dias a 4°C, em geladeira, e por pelo menos 3 meses a 20°C negativos, em freezer¹⁵⁻¹⁸.

A rotina de se estocar o material em vários tubos se justifica, pois, com o descongelamento do material há perda de atividade da ADA, o que torna o líquido sem utilidade para futuras dosagens. O transporte até o laboratório, onde são realizadas as dosagens, deve ser feito em recipientes padronizados e que garantam uma baixa temperatura durante o trajeto.

A dosagem de atividade da ADA é geralmente realizada pela técnica descrita por Giusti¹⁵. Esta é a técnica utilizada na maioria dos trabalhos clínicos da literatura. Além disto, trata-se de um método rápido (o resultado pode ser fornecido em 2 horas), utilizando reagentes de baixo custo (menos de US\$ 1,00 para cada dosagem), sem necessidade de aparelhagem especial (sua realização é possível em qualquer laboratório de médio porte) e utiliza pequena quantidade de amostra (0,05mL). A reação colorida, que revela a quantidade de amônia liberada pela ação da enzima, é feita segundo a reação de Chaney e Marbach que produz uma cor azul mais estável que as reações de Nessler e a de Berthelot, utilizadas em outras técnicas¹⁹.

Como não existe um kit comercial validado para sua dosagem, esta deve ser realizada de modo artesanal. Este fato pode contribuir para dificultar a realização mais amíúde da dosagem pelos diversos laboratórios de extensão.

Figura 1 – Esquema da reação bioquímica na dosagem da ADA.



Em resumo, esta técnica baseia-se na dosagem da amônia liberada pela transformação da adenosina em inosina, catalisada pela ADA. A amônia forma, na presença de fenol, em solução alcalina, um derivado indofenol com intensa cor azul. Esta reação é catalisada pelo nitroprussiato de sódio e pode ser quantificada por espectrofotometria, como no esquema mostrado na figura 1.

Sugere-se que as dosagens enzimáticas, de cada amostra, sejam feitas em duplicata, visando controlar possíveis erros técnicos e o resultado expresso pela média aritmética. Nos casos em que os valores sejam discordantes, diferença superior a 10%, a dosagem deve ser repetida. Já foi descrito que a diferença entre dosagens, num mesmo dia, é inferior a 8%⁸ e de 14%, em média, a diferença entre testes com 6 semanas de intervalo²⁰.

Para cada amostra deve ser feito um branco, em que não é adicionado o substrato. Brancos para controle do substrato e reagentes também são realizados a cada dia de dosagem, como descrito a seguir.

Técnica de dosagem da ADA

Todos os vidros utilizados para estoque dos reagentes devem ser esterilizados e de cor âmbar. O material de laboratório usado deve ser lavado com água bidestilada (livre de amônia), sendo esta também utilizada no preparo dos reagentes. Os profissionais que trabalharem na dosagem da ADA e na manipulação do material utilizado para a realização da mesma não devem ser fumantes em função da interferência que pode ser causada pelo resíduo de amônia que fica depositado nas mãos dos fumantes.

1ª fase – Reação enzimática: no tubo de dosagem (“D”) é colocado 0,5mL de solução de adenosina tamponada (21mM de adenosina em 50mM de tampão de fosfato de sódio com pH final de 6,5) e, após aquecimento a 37°C por 5 minutos, são adicionados para o início da reação 50 microlitros da amostra que contém a enzima (ou seja, 0,05mL de líquido pleural) à temperatura ambiente. Esta solução de adenosina, que serve como substrato à reação, contém 15mL de solução tampão + 140mg de adenosina (SIGMA número A9251 em <http://www.sigma-aldrich.com>) com pH ajustado para 6,5 e diluído em 25mL de solução tampão fosfato. Os tubos são então arrolhados e colocados em incubação, em banho-maria, a 37°C por 45 minutos, com agitação a cada 15 minutos.

Além dos tubos de dosagem, três outros são feitos para servir de brancos para a leitura final. O tubo “O” é composto por 0,5mL de tampão de fosfato de sódio, com as características descritas, e 0,05mL de água

bidestilada. O tubo “S”, controle da coloração do substrato, recebe 0,05mL de água bidestilada no lugar da amostra. O tubo “B”, branco da amostra, além desta recebe 0,5mL do tampão de fosfato de sódio 50mM, pH de 6,5, em vez da adenosina tamponada, sendo feito um para cada amostra. Os conteúdos do tubo “S” e do tubo “O” são feitos a cada dia de determinação de várias amostras. O conteúdo destes tubos estão explicitados no quadro abaixo.

Quadro 1 - Conteúdo do tubo de dosagem e dos brancos para mensuração da ADA.

	TUBO O	TUBO S	TUBO B	TUBO D
Tampão	0,5		0,5	
Substrato		0,5		0,5
Água destilada	0,05	0,05		
Amostra			0,05	0,05

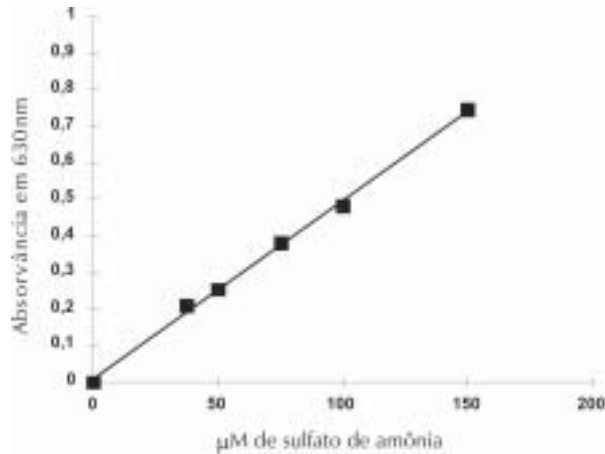
Valores em ml.

2ª fase – Reação colorida / revelação: a reação é parada com a adição de 1,5ml de solução de fenol / nitroprussiato (106mM de fenol e 0,17mM de nitroprussiato de sódio), com imediata mistura de solução alcalina de hipoclorito de sódio (11mM de hipoclorito de sódio em 125mM de hidróxido de sódio) e vigorosa agitação dos tubos. Estes são então, mais uma vez, arrolhados e incubados a 37°C por 30 minutos, para o desenvolvimento da reação colorida.

3ª fase – Dosagem da atividade: a absorvância é medida em 630nm, usando-se cubetas com caminho óptico de 1cm, no espectrofotômetro. O tubo “O” é utilizado como branco de leitura. Depois são descontados os valores encontrados nos tubos “S” e respectivo “B” da absorvância do tubo de dosagem (“D”), e o resultado é comparado com o de uma curva padrão (figura 2) para a determinação da quantidade de NH₃ produzida nas condições de dosagem. Esta curva é construída usando-se 0,5mL de soluções obtidas por diluições sucessivas de uma solução 150mM de sulfato de amônia, e deve ser refeita sempre que forem usadas novas soluções de fenol / nitroprussiato e hipoclorito de sódio. Desta forma, pode-se calcular a quantidade de ADA existente em cada amostra de líquido.

Os valores são expressos em U/L, que é definida como sendo a quantidade em mmol de NH₃ produzidos, a 37°C, por minuto, pela enzima contida em 1 litro da amostra.

Alguns cuidados são importantes durante a dosagem da ADA: 1) reagentes, amostra e padrões devem estar na temperatura ambiente, isto é particularmente importante quando utilizamos incubações curtas, com uma hora ou menos, podendo influenciar a sensibilidade do teste; 2) a precisão na

Figura 2 – Curva padrão para cálculo da dosagem da ADA.

pipetagem é particularmente importante quando se trabalha com pequenos volumes, pipeta não ajustada, com possibilidade de perda de material (erro de até 20%), bolhas de ar na pipeta devido à aspiração rápida (perda de até 10%), líquido ao redor da pipeta (ganho de 3%), esvaziamento rápido da pipeta com não saída de todo o material (perda de até 5%); 3) mistura adequada dos reagentes e agitação durante a incubação e 4) calibração cuidadosa do equipamento após registro de cada dosagem.

Discussão

Adenosina Aminohidrolase (EC 3.5.4.4) é o nome recomendado pela União Internacional de Química Pura e Aplicada e pela União Internacional de Bioquímica, para designar a Nucleosídeo Desaminase ou Adenosina Desaminase, abreviada por ADA. Esta enzima pertence a um grupo de enzimas que atuam no metabolismo das purinas, e já foi descrita nos microrganismos, nos vegetais, nos invertebrados, nos anfíbios, nas aves e nos mamíferos²¹. Está presente em todos os tecidos humanos, principalmente livre no citoplasma das células²², mas também é encontrada na membrana celular²³. Sua distribuição pelos diferentes tecidos não é homogênea e quantidades maiores da enzima são observadas nos órgãos linfóides^{22, 24-26}.

A principal função da ADA é sua ação na proliferação e diferenciação dos linfócitos e na maturação dos monócitos^{13,27,28}, mas pode mediar diversos processos biológicos, incluindo vasodilatação coronariana, esteroidogênese e lipólise.

Devido ao fato de a enzima ser liberada por linfócitos, em presença de processo inflamatório, ou pelos macrófagos, com microorganismo no seu interior, é esperado um aumento da sua atividade em

entidades mórbidas infecciosas ou que envolvam resposta imunológica, especialmente das células T^{29,30}. Como estas são as principais células envolvidas na resposta imunológica à tuberculose, sua atividade tem sido pesquisada mais amiúde como auxiliar no diagnóstico desta doença, mas também em inúmeras outras enfermidades.

A ADA foi descrita pela primeira vez por Schmidt, em 1928, que a separou da enzima ácido adenílico desaminase³¹. A sua dosagem com finalidade diagnóstica foi proposta em 1970, como marcador sorológico para o câncer de pulmão³². Os primeiros trabalhos com relação à utilidade da ADA no diagnóstico da tuberculose datam de 1973, em meningite³³, e em 1978 em pleura e peritônio³⁴. Outros trabalhos surgiram, com maior entusiasmo, a partir de 1990. No final da década de 80, surgem os primeiros trabalhos sobre a pesquisa das isoenzimas em líquido pleural^{8,35}, mas ainda existem controvérsias sobre a sua utilização na rotina para o diagnóstico dos derrames^{27,36-38}.

O rendimento da dosagem da ADA para o diagnóstico da tuberculose pleural já foi avaliado em mais de 6.000 observações^{39,40}, sendo que um terço destes secundário a tuberculose. A prevalência desta foi em média de 36%, variando de 5% a 72%. O valor discriminatório variou de 33U/L a 100U/L e a sensibilidade e especificidade de 62% a 100%, mas, geralmente com ambas acima de 80%.

O valor que melhor discrimina os pacientes com tuberculose pleural das demais etiologias varia nos diferentes estudos, predominando os valores entre 35 a 60U/L^{2,8,39,41-46}. Alguns sugerem uma faixa, onde existe dúvida sobre a etiologia^{47,48}. O Consenso Brasileiro de Tuberculose⁴⁹ reconhece a utilidade da ADA para o diagnóstico de probabilidade da tuberculose pleural, recomendando o valor discriminatório de 40U/L.

A dosagem da ADA já foi realizada em diversos fluidos biológicos. Em líquido pericárdico, a sensibilidade varia de 71% a 100% e a especificidade de 91% a 100%^{17,50-54}, com valor discriminatório semelhante ao utilizado no derrame pleural.

O diagnóstico da tuberculose peritoneal geralmente é difícil, especialmente nos pacientes cirróticos e dependente de exame invasivo: a laparoscopia. Quando baseados em resultados de exames não específicos, existe um grande número de diagnósticos incorretos, em torno de 30%⁵⁵. A sensibilidade e especificidade da ADA estão acima dos 90%^{53,55-60}, apesar de alguns autores sugerirem uma menor sensibilidade do método nos pacientes

cirróticos, em áreas de baixa prevalência de tuberculose e em pacientes com AIDS^{56,61}.

O valor da atividade da enzima no líquido é menor que nos demais líquidos de serosas e sua utilidade bastante controversa. A sensibilidade e especificidade foram maiores que 80%, variando nos diferentes estudos^{33,53,62,63}. Cabe salientar que um maior número de doenças que causam meningite podem cursar com elevação da ADA e portanto a especificidade nestes casos é menor, especialmente em pacientes com AIDS⁶⁴.

A ADA já foi investigada no diagnóstico diferencial de derrames articulares⁶⁵ e em uma avaliação inicial na tuberculose urinária⁶⁶, apesar da amônia presente na urina dificultar a dosagem.

Empolgados com a utilidade do método para o diagnóstico da tuberculose extrapulmonar, alguns estudos foram realizados no escarro e lavado broncoalveolar. A dosagem da ADA foi maior nos pacientes com tuberculose do que no grupo controle com outras doenças pulmonares, malignas ou infecciosas, inclusive em pacientes com BAAR negativo mas cultura positiva, mas com utilidade prática ainda controversa⁶⁷⁻⁷⁴.

Em crianças com tuberculose pulmonar, foi observada uma maior atividade sérica da enzima do que nas com pneumonias bacterianas, por micoplasma ou por vírus^{75,76}. Em adultos, soronegativos para o HIV, a ADA₂ mostrou uma sensibilidade para o diagnóstico de TB pulmonar de 54,5% e especificidade de 98%⁷⁷. Existe uma infinidade de doenças que podem cursar com aumento sérico da ADA, diminuindo a especificidade do método para o diagnóstico, mas a dosagem sérica pode ser útil no acompanhamento do tratamento da tuberculose pulmonar⁷⁸, diminuindo com o início do tratamento específico, principalmente pela diminuição da atividade da ADA₂⁷⁹ e sem correlação com outros parâmetros da fase aguda⁷⁵.

Concluimos que, apesar de não existir um kit confiável para dosagem, a técnica de dosagem da atividade da ADA e um método de fácil implantação e que dever ser realizado de rotina para investigação de tuberculose, especialmente em áreas de alta prevalência da doença. O rendimento como teste diagnóstico depende da prevalência da tuberculose e de outras possíveis doenças que possam cursar com elevação da ADA em determinado material. Frente a uma ADA baixa podemos, praticamente, excluir a tuberculose como causa do derrame mas a confirmação do diagnóstico vai depender da exclusão de outras causas que cursam com elevação da enzima.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Neves DD, Chibante AMS, Silva Júnior CT. Derrame pleural. In: Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Estado do Rio de Janeiro, editor. Pneumologia - Aspectos práticos e atuais. Rio de Janeiro: Revinter; 2001. p. 185-200.
2. Villegas MV, Labrada LA, Saravia NG. Evaluation of polymerase chain reaction, adenosine deaminase and interferon-g in pleural fluid for the diferencial diagnosis of pleural tuberculosis. Chest 2000;118(5):1355-64.
3. Roth BJ. Searching for tuberculosis in pleural space. Chest 1999;116:3-5.
4. Gakis C. The low cost of the adenosine deaminase assay [letter, comment]. Chest 1996;110(5):1376-7.
5. Valdes L, San-Jose E, Alvarez D, Sarandeses A, Pose A, Chomon B, Alvarez-Dobano-JM, Salgueiro M, Rodriguez-Suarez SO. Diagnosis of tuberculous pleurisy using the biologic parameters adenosine deaminase, lysozyme, and interferon gamma. Chest 1993;103(2):458-65.
6. Hankiewicz J, Koterwa A. Adenosine deaminase in effusions. Mat Med Pol 1978;3(36):180-3.
7. Avila JJ, Montalvo C, Istúriz G, Adjounian H. Utilidad de la actividad de adenosina deaminasa en el diagnóstico de derrame pleural por tuberculosis. Med interna (Caracas) 1990;6(1/2):44-56.
8. Blanco-Vaca F, Pérez MM, Domínguez CP, Gerique JAG, Gil JR, Mir RC, Sastre FG. Análisis de la adenosina desaminasa y sus subfracciones como parámetro diagnóstico del derrame pleural tuberculoso. Rev Clin Esp 1989;184(1):7-11.
9. Ellner JJ. Pleural fluid and peripheral blood lymphocyte function in tuberculosis. Ann Intern Med 1978;89(6):932-3.
10. Rohrbach MS, Williams DE. T-lymphocytes and pleural tuberculosis. Chest 1986;89(4):473-4.
11. Barbosa T, Arruda S, Chalhoub M, Clarêncio JSA, Barral-Netto M. Subpopulação de linfócitos presentes no líquido pleural e sangue periférico de pacientes com pleurite. J Pneumol 1998;24(S1):138.
12. Koehler LH, Benz JE. Serum adenosine deaminase: methodology and clinical applications. Clin Chem 1962;8(2):133-40.
13. Burgess LJ, Maritz FJ, Roux I, Taljaard JF. Combined use of pleural adenosine deaminase with lymphocyte/neutrophil ratio. Increased specificity for the diagnosis of tuberculous pleuritis. Chest 1996;109(2):414-9.
14. Garrido RC, Braga CACA, Neves DD, Preza PCA. Study of the erythrocyte adenosine deaminase isoform (ADA1). In: XXVII Reunião Anual da Sociedade

- Brasileira de Bioquímica e Biologia Molecular; 1998; Caxambu - Rio de Janeiro; 1998.
15. Giusti G. Adenosine deaminase. In: Bergmeyer HU, editor. *Methods of enzymatic analysis*. New York: Academic Press; 1974. p.1093-9.
 16. Ungerer JPJ, Oosthuizen HM, Bissbort SH, Vermaak WJH. Serum adenosine deaminase: isoenzymes and diagnosis application. *Clin Chem* 1992;38(7):1322-6.
 17. Burgess LJ, Reuter H, Carstens ME, Taljaard JJF, Doubell AF. The use of adenosine deaminase and interferon-gamma as diagnostic tools for tuberculous pericarditis. *Chest* 2002;122:900-905.
 18. Braga CACA, Garrido RG, Neves DD, Preza PCA. Adenosine deaminase stability in pleural effusion for tuberculosis. In: XXVII Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Bioquímica e Biologia Molecular; 1998; Caxambu - Rio de Janeiro; 1998.
 19. Chaney AL, Marbach EP. Modified reagents for determination of urea and ammonia. *Clin Chem* 1962;8(2):130-2.
 20. Lee YCG, Rogers J, Rodriguez RM, Miller KD, Light RW. Adenosine deaminase levels in nontuberculous lymphocytic pleural effusions. *Chest* 2001;120(2):356-61.
 21. Smith EL. *Principles of biochemistry general aspects*. 7th ed. New York: Mac Graw-Hill Bookpeter; 1983.
 22. Van der Weyden MB, Kelley W. Human adenosine deaminase distribution and properties. *J Biol Chem* 1976;251(18):5448-56.
 23. Franco R, Valenzuela A, Lluís C, Blanco J. Enzymatic and extraenzymatic role of ecto-adenosine deaminase in lymphocytes. *Immunol Rev* 1998;161:27-42.
 24. Abbade EH, Gaillard MS, Lutzky LD, Mortarini M, Giacosa A, Rocca MR. Valor diagnóstico de la Adenosina Deaminasa (ADA) en los líquidos pleurales. *Respiracion* 1986;1(1):15-8.
 25. Chechik BE, Schrader WP, Perets A, Fernandes B. Immunohistochemical localization of adenosine deaminase in human benign extrathymic lymphoid tissues and B-cell lymphomas. *Cancer* 1984;53:70-8.
 26. Conway EJ, Cooke R. The deaminases of adenosine and Adenlic Acid in blood and tissues. *Biochem J* 1939;33(1):47-92.
 27. Carstens ME, Burgess LJ, Maritz FJ, Taljaard JJ. Isoenzymes of adenosine deaminase in pleural effusions: a diagnostic tool? *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2(10):831-5.
 28. Zuckerman SH, Olson JM, Douglas SD. Adenosine deaminase activity during in vitro culture of human peripheral blood monocytes and pulmonary alveolar macrophages. *Exp Cell Res* 1980;129:281-7.
 29. Gakis C, Calia GM, Naitana AG, Ortu AR, Contu A. Serum and pleural adenosine deaminase activity. Correct interpretation of the findings. *Chest* 1991;99(6):1555.
 30. Hoffee PA, Hunt III SW. Deoxycofomycin resistant mammalian cells that overproduce adenosine deaminase. *Adv Exp Med Biol* 1984;165(ptA):405-11.
 31. Schmidt G. Veber fermentative desaminierung in muskel. *Hoppe Seylers Z Physiol Chem* 1928;179:243.
 32. Nishihara H, Akedo H, Okada H, Hattori S. Multiple enzyme pattern of serum adenosine deaminase by agar gel electrophoresis: an evaluation of the diagnostic value in lung cancer. *Clin Chim Acta* 1970;30(2):251-8.
 33. Piras MA, Gakis C. Cerebrospinal fluid adenosine deaminase activity in tuberculous meningitis. *Enzyme* 1972/1973;14:311-7.
 34. Piras MA, Gakis C, Budroni M, Andreoni G. Adenosine deaminase activity in pleural effusions: an aid to differential diagnosis. *Brith Med J* 1978;2(6154):1751-2.
 35. Ungerer JP, Grobler SM. Molecular forms of adenosine deaminase in pleural effusions. *Enzyme* 1988;40(1):7-13.
 36. Kataria YP. Adenosine deaminase in the diagnosis of tuberculous pleural effusion. *Chest* 2001;120(2):334-5.
 37. Pérez-Rodríguez E, Castro DJ. The use of adenosine deaminase and adenosine deaminase isoenzymes in the diagnosis of tuberculous pleuritis. *Curr Opin Pulm Med* 2000;6:259-66.
 38. Pérez-Rodríguez E, Pérez W II, Sanchez Hernandez JJ, et al. ADA1/ADAp ratio in pleural tuberculosis: an excellent diagnostic parameter in pleural fluid. *Respir Med* 1999;93:816-21.
 39. Fiuza de Melo FA. Atividade da adenosina desaminase (ADA) isolada e combinada a outras variáveis no diagnóstico da tuberculose pleural e sua aplicabilidade em infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH). [Doutorado]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 1997.
 40. Neves DD. Modelos de predição no diagnóstico da tuberculose pleural: importância da adenosina desaminase. [Doutorado]. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2003.
 41. Bañales JL, Pineda PR, Fitzgerald M, Rubio H, Selman M, Salazar-Lezama M. Adenosine deaminase in the diagnosis of tuberculous pleural effusions: a report of 218 patients and review of the literature. *Chest* 1991;99(2):355-7.
 42. Vidal R, de Garcia J, Ruiz J, Fite E, Monsó E, Martín N. Estudio controlado de 637 pacientes con tuberculosis. Diagnóstico y resultados terapéuticos con esquemas de 9 y 6 meses. *Med Clin (Barc)* 1986;87:3368-70.

43. Chalhoub M, Cruz AA, Marcilio C, Netto MB. Valor da determinação da atividade da adenosina desaminase (ADA) no diagnóstico diferencial dos derrames pleurais. *Rev Assoc Med Bras* 1996;42(3):139-46.
44. Orriols R, Coloma R, Ferrer J, Vidal R, Morell F. Adenosine deaminase in tuberculous pleural effusion. *Chest* 1994;106(5):1633-4.
45. Ocaña I, Martínez-Vázquez JM, Segura RM, Fernández-de-Sevilla T, Capdevila JS. Adenosine deaminase in pleural fluids: a test for diagnosis of tuberculosis pleural effusions. *Chest* 1983;84(1):51-53.
46. Pettersson T, Ojala K, Weber TM. Adenosine deaminase in the diagnosis of pleural effusions. *Acta Med Scand* 1984;215:299-304.
47. Maritz FJ, Malan C, Roux I. Adenosine deaminase estimations in the differentiation of pleural effusions. *S Afr Med J* 1982;62:556-8.
48. Mendoza J, May J, Gutiérrez M, Faccin A. Determinación de adenosindeaminasa (ADA) en líquido pleural: utilidad en el diagnóstico de tuberculosis pleural. *Bol Hosp San Juan de Dios* 1989;36(1):12-5.
49. I Consenso Brasileiro de Tuberculose. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *J Pneumol* 1997;23(6):281-342.
50. Martínez-Vasquez JM, Ribera E, Ocaña I, Segura RM, Serrat R, Sagrista J. Adenosine deaminase activity in tuberculous pericarditis. *Thorax* 1986;41:888-9.
51. Koh KK, In HH, Lee KH, Kim EJ, Cho CH, Kim MH. New scoring system using tumor markers in diagnosing patients with moderate pericardial effusions. *Int J Cardiol* 1997;61(1):5-13.
52. Koh KK, Kim EJ, Cho CH, Choi MJ, Cho SK, Kim SS, Kim MH, Lee CJ, Jin SH, Kim JM. Adenosine deaminase and carcinoembryonic antigen in pericardial effusion diagnosis, especially in suspected tuberculous pericarditis. *Circulation* 1994;89(6):2728-35.
53. Segura RM, Pascual C, Ocaña I, Martínez-Vázquez JM, Ribera E, Ruiz I, Pelegri MD. Adenosine deaminase in body fluids: a useful diagnostic tool in tuberculosis. *Clin Biochem* 1989;22:141-8.
54. Komsuoglu B, Goldeli O, Kulan K, Komsuoglu SS. The diagnostic and prognostic value of adenosine deaminase in tuberculous pericarditis. *Eur Heart J* 1995;16(8):1126-30.
55. Martínez-Vasquez JM, Ocaña I, Ribera E, Segura RM, Pascual C. Adenosine deaminase activity in the diagnosis of tuberculous peritonitis. *Gut* 1986;27:1049-53.
56. Hillebrand DJ, Runuon BA, Yasmineh WC, Rynders GP. Ascitic fluid adenosine deaminase insensitivity in detecting tuberculous peritonitis in the United States. *Hepatology* 1996;24(6):1408-12.
57. Brant CQ, Silva MR Jr, Macedo EP, Vasconcelos C, Tamaki N, Ferraz ML. The value of adenosine deaminase (ADA) determination in the diagnosis of tuberculous ascites. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1995;37(5):449-53.
58. Voigt MD, Kalvaria I, Trey C, Berman P, Lombard C, Kirsch RE. Diagnostic value of ascites adenosine deaminase in tuberculous peritonitis. *Lancet* 1989;1(8641):751-4.
59. Aguado JM, Pons F. Adenosina deaminase and tuberculous peritonitis. *Lancet* 1989;1(8649):1260-1.
60. Bhargava DK, Nijhawan S, Gupta M. Adenosina deaminase tuberculous peritonitis. *Lancet* 1989;1(8649):1261.
61. Ribera E, Martínez Vasquez JM, Ocaña I, Ruiz I, Jiménez JG, Encabo G, Segura RM, Pascual C. Diagnostic value of ascites gamma interferon levels in tuberculous peritonitis. Comparison with adenosine deaminase activity. *Tubercle* 1991;72:193-7.
62. Ribera E, Martínez-Vázquez JM, Ocaña I, Segura RM, Pascual C. Activity of adenosine deaminase in cerebrospinal fluid for the diagnosis and follow-up of tuberculous meningitis in adults. *J Infect Dis* 1987;155(4):603-7.
63. Mishra OP, Loiwai V, Ali Z, Nath G, Chandra L. Cerebrospinal fluid adenosine deaminase activity for the diagnosis of tuberculous meningitis in children. *J Trop Pediatr* 1996;42(3):129-32.
64. Corral I, Quereda C, Navas E, Martín-Davila P, Pérez-Elias MJ, Casado JL, Pintado V, Cobo J, Pallares E, Rubi J, Moreno S. Adenosine deaminase activity in cerebrospinal fluid of HIV-infected patients: limited value for diagnosis of tuberculous meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23(6):471-6.
65. Yuksel H, Akoglu TF. Serum and synovial fluid adenosine deaminase activity in patients with rheumatoid arthritis, osteoarthritis and reactive arthritis. *Ann Rheum Dis* 1988;47(6):492-95.
66. Heerden IJ, Plessis DJ. Adenosine deaminase in urine, a marker for urinary tract tuberculosis. *SAMT* 1986;70:121.
67. Bovornkitti S, Pushpakon R. Adenosine deaminase in bronchoalveolar lavage fluid. *Chest* 1988;94:1113.
68. Dimakou KE, Bakakos P, Samara I, Rassidakis A, Orphanidou M, Toumbis M, Gaga M, Latsi P, Jordanoglou J. Pulmonary tuberculosis: adenosine deaminase activity in sputum. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(3):A575.
69. Baganha MF, Marques MAT, Mesquita L, Mota Pinto A, Alcobia C, Botelho MF, Santos Rosa MA. Interesse da adenosinadeaminase (ADA) da expectoração no diagnóstico da tuberculose pulmonar (TP). *Rev Pneumol Portuguesa* 1998;IV(5):495.

70. Oliveira HG, Martins SAG, Silveira IP, Haas VL, Prolla JC. Adenosina deaminase (ADA) no lavado broncoalveolar: perspectivas. *J Pneumol* 1990; 16(S1):70.
 71. Orphanidou D, Stratakos G, Rasidakis A, Toumbis M Samara J, Bakakos P, Jordanoglou J. Adenosine deaminase activity and lysozyme levels in bronchoalveolar lavage fluid in patients with pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2(2):147-52.
 72. Kubota M, Katagiri M, Yanase N, Soma K, Tomita T. [Measurement of adenosine deaminase activity in bronchoalveolar lavage fluids as a tool for diagnosing miliary tuberculosis] [abstract]. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1996;34(2):139-44.
 73. Kayacan O, Karnak D, Delibalta M, Beder S, Karaca L, Tutkak H. Adenosine deaminase activity in bronchoalveolar lavage in Turkish patients with smear negative pulmonary tuberculosis. *Respir Med* 2002;96(7):536-41.
 74. Dilmac A, Ucoluk GO, Ugurman F, Gozu A, Akkalyoncu B, Eryilmaz T, Samurkasoglu B. The diagnostic value of adenosine deaminase activity in sputum in pulmonary tuberculosis. *Respir Med* 2002;96(8):632-4.
 75. Yasuhara A, Nakamura M, Shuto H, Kobayashi Y. Serum adenosine deaminase activity in the differentiation of respiratory diseases in children. *Clin Chem Acta* 1986;161:341-5.
 76. Nishihawa H, Suga M, Ando M, Tanaka F, Araki S. Serum adenosine deaminase activity with mycoplasma pneumoniae. *Chest* 1988;94:1315.
 77. Conde MB, Marinho SR, Pereira M de F, Lapa e Silva JR, Saad MH, Sales CL, Ho JL, Kritski AL. The usefulness of serum adenosine deaminase 2 (ADA2) activity in adults for the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Respir Med* 2002;96(8):607-10.
 78. Collazos J, España P, Mayo J, Martinez E, Izquierdo F. Avaliação sequencial da adenosina desaminase sérica em pacientes tratados com tuberculose. *Chest* 1998;114:432-5.
 79. Shibagaki T, Hasegawa Y, Saito H, Yamori S Shimokata K. Adenosine deaminase isozymes in tuberculous pleural effusion. *Lab Clin Med* 1996;127(4): 348-52. ■
-

Recomendações da Assessoria de Pneumologia Sanitária do Estado do Rio de Janeiro para biossegurança em unidades básicas de saúde - UBS

Recommendations of the tuberculosis program control, state of Rio de Janeiro for biosafety in the basic units of health

Marneili Martins¹, Rodrigo Siqueira-Batista², Eliane Dale Sucupira¹,
Lisia Maria Raymundo de Freitas¹, Rossana Coimbra Brito², Ana Gessy Militão Guedes¹,
Regina Zuim¹, Eduardo P. Behllem³, Andréia Patrícia Gomes⁴, Lia Selig²

RESUMO

A tuberculose permanece como um grave problema de saúde em boa parte das nações do planeta. No Brasil, a infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* possui enorme relevância, havendo um grande contingente de infectados e de doentes que necessitam ser adequadamente acompanhados, fato de capital importância para o bom andamento dos programas de controle. Isto implica em que sejam seguidas rigorosas normas de biossegurança, as quais minimizam o risco de transmissão da moléstia nas unidades de saúde. As linhas gerais para adequação das medidas de biossegurança nas unidades básicas de saúde, que fazem parte das recomendações do Programa de Controle de Tuberculose do Estado do Rio de Janeiro, são o escopo deste artigo.

Descritores: biossegurança, *Mycobacterium tuberculosis*, tuberculose.

ABSTRACT

Tuberculosis remains as a serious problem of health in major part of the nations of this planet. In Brazil, the infection due *Mycobacterium tuberculosis* has enormous relevance, having a great contingent of infected and sick people, who need adequate following, fact of capital importance for the good course to the control programs. This implies where rigorous norms of biosafety are followed, which reduce the risk of transmission of the disease in the units of health. The general lines for adequacy of the measures of biosafety in the basic units of health, that are part of the recommendations of the Program of Control of Tuberculosis of the State of Rio de Janeiro, are the target of this article.

Keywords: biosafety, *Mycobacterium tuberculosis*, tuberculosis.

1. Assessoria de Pneumologia Sanitária. Centro de Vigilância Epidemiológica (CVE). Secretaria de Estado de Saúde – RJ.
2. Assessoria de Pneumologia Sanitária. Centro de Vigilância Epidemiológica (CVE). Secretaria de Estado de Saúde – RJ. Núcleo de Estudos em Tuberculose (NET). Fundação Educacional Serra dos Órgãos (FESO).
3. Assessoria de Pneumologia Sanitária. Centro de Vigilância Epidemiológica (CVE). Secretaria de Estado de Saúde – RJ. Escola de Medicina e Cirurgia. Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNI-RIO).
4. Assessoria de DST/AIDS. Centro de Vigilância Epidemiológica (CVE). Secretaria de Estado de Saúde – RJ. Núcleo de Estudos em Tuberculose (NET). Fundação Educacional Serra dos Órgãos (FESO).

Trabalho realizado na Assessoria de Pneumologia Sanitária, Centro de Vigilância Epidemiológica, Secretaria de Estado de Saúde – RJ em parceria com o Núcleo de Estudos em Tuberculose, Fundação Educacional Serra dos Órgãos (FESO).

Endereço para correspondência: Secretaria de Estado de Saúde – RJ. Centro de Vigilância Epidemiológica – Assessoria de Pneumologia Sanitária. Rua México 128, 4º andar – sala 411, Castelo 20031-142 Rio de Janeiro – RJ. E-mail: tuberculose@saude.rj.gov.br

Artigo recebido para publicação no dia 07/07/2004 e aceito no dia 30/08/2004, após revisão.

Introdução

A tuberculose (TB) é uma doença infecto-contagiosa, causada por *Mycobacterium tuberculosis*, representando na atualidade, um dos grandes problemas de saúde pública no planeta, mormente nos países do terceiro mundo¹⁻⁴. O aumento do número de casos de TB é, sem dúvida, multifatorial, mas a pauperização da população, a falência do sistema de saúde, e a dificuldade de diagnosticar e tratar adequadamente os enfermos levam a uma maior disseminação da moléstia. Esses fatores, aliados à epidemia causada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), contribuíram grandemente para o recrudescimento da enfermidade¹⁻⁴. Neste sentido, torna-se premente a implementação de medidas de controle para a moléstia, as quais passam necessariamente pelo diagnóstico e terapêutica adequados.

O tratamento da TB é quase sempre realizado em ambulatório⁵. Deste modo, é fundamental que as instalações sejam adequadas ao atendimento, possibilitando uma boa relação paciente-profissional de saúde e a redução dos riscos de transmissão de *M. tuberculosis* para os profissionais e demais enfermos⁶. De fato, os ambulatórios das Unidades Básicas de Saúde (UBS) destinados ao atendimento de TB devem possuir estrutura física, administrativa e de recursos humanos para a identificação e acompanhamento dos pacientes com a doença (suspeita ou confirmada) capazes de contemplar esta questão.

Abre-se, deste modo, espaço para que sejam levantados questionamentos sobre a organização da biossegurança nas unidades que atendem aos enfermos com TB, com vistas à otimização do seu funcionamento. Assim, pois, a apresentação das recomendações da Assessoria de Pneumologia do Centro de Vigilância Epidemiológica da Sanitária da Secretaria de Estado de Saúde (APS-CVE-SES-RJ) para a biossegurança em TB é o objetivo do presente manuscrito.

Considerações gerais

Com o incremento progressivo dos indicadores epidemiológicos, a infecção e o adoecimento por *M. tuberculosis* vêm representando, há alguns anos, uma radiografia da saúde pública praticada nos países em desenvolvimento. Não pensar em tuberculose diante de pacientes sintomáticos respiratórios – aqueles acima de 15 anos, com quadro de tosse, produtiva ou não, por mais que três semanas – nas unidades de saúde, compromete a dimensão do risco ocupacional, subestima o risco biológico, coloca a biossegurança da tuberculose em um plano secundário além de retardar a inserção do paciente bacilífero nos programas institucionais de tratamento e controle⁷.

A biossegurança em tuberculose tem por objetivo conter os riscos de se contrair a doença no ambiente de trabalho⁵. A transmissão de *M. tuberculosis* em unidades de saúde pode atingir tanto os pacientes atendidos quanto os profissionais de saúde, através dos aerossóis produzidos pela fala, espirro ou tosse do doente, como também pelos aerossóis produzidos durante os procedimentos laboratoriais com os seus materiais biológicos, principalmente escarro^{4,7}. Os núcleos das partículas infectantes possuem um diâmetro de aproximadamente um a cinco micrômetros, podendo se manter em suspensão durante dias⁸.

O risco de transmissão de *M. tuberculosis* varia, principalmente, em função da prevalência local da tuberculose e da efetividade do programa institucional de controle⁹. Algumas medidas de natureza administrativa (visam diminuir infecção em profissionais de saúde), controle ambiental (almejam reduzir a concentração das gotículas infecciosas) e de proteção respiratória (buscam minimizar o risco dos profissionais em áreas de maior concentração das partículas) são descritas a seguir, em ordem de prioridade, segundo a classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS). Estas práticas são simples, em sua maioria, e de baixo custo, podendo ser adaptadas às Unidades Básicas de Saúde (UBS).

Medidas para a biossegurança na UBS

A – administrativas

(1) Buscar, identificar e tratar precocemente os casos infectantes.

Todos os funcionários, desde vigilantes, recepcionistas, administrativos, equipe de enfermagem e médicos (de todas as especialidades), que trabalham na UBS, devem estar preparados para reconhecer um sintomático respiratório e encaminhá-lo para o setor correspondente. Os casos suspeitos devem se submeter à avaliação diagnóstica imediata. O início precoce do tratamento reduz o número de bacilos eliminados pelos doentes, controlando assim a transmissão da doença.

(2) Agilizar o exame de baciloscopia do escarro facilitando o recebimento de material e o retorno do resultado.

A baciloscopia do escarro permite identificar os pacientes bacilíferos, os quais são epidemiologicamente importantes na transmissão. Após a identificação, o tratamento do enfermo deve ser iniciado imediatamente. A baciloscopia deve estar disponível todos os dias da semana tornando ágil a realização do exame.

Desde a solicitação dos profissionais de saúde até a entrega do resultado, o tempo não deve ultrapassar 48 horas. O ideal é que o resultado seja oferecido em aproximadamente 24 horas após a coleta do espécime. O pote com escarro deve ser identificado, embalado em saco plástico individual e lacrado, para evitar produção de aerossóis em caso de queda ou acidentes durante o transporte.

(3) Controlar o fluxo do paciente com tuberculose confirmada ou suspeita dentro da UBS.

É necessário que se conheça e que sejam sinalizadas as áreas de risco da UBS, fator muito importante para diminuição do risco de transmissão. Deve ser instituído um sistema de referência e contra-referência interna, para evitar que o paciente permaneça em salas de espera ou de exames, junto com pessoas aguardando atendimento em ambulatórios de outras especialidades.

(4) Os pacientes com infecção pelo HIV – diagnosticada ou suspeita –, que apresentem sintomas respiratórios e/ou qualquer alteração na radiografia de tórax, devem ser considerados potencialmente infectantes para *M. tuberculosis*¹⁰.

(5) Agendar as consultas ao longo do turno, priorizando o atendimento de bacilíferos e de casos suspeitos, evitando, assim, a aglomeração de pacientes potencialmente infectantes.

Atendimento com hora marcada evita que pacientes bacilíferos entrem em contato, por exemplo, com pessoas infectadas pelo HIV e pacientes em final de tratamento, entre outros. Cabe lembrar que o escalonamento diminui o tempo de permanência dos indivíduos na UBS e, em consequência, um menor número de pessoas poderá vir a se infectar. Os pacientes em início de tratamento e/ou em avaliação diagnóstica podem ser agendados, por exemplo, durante o período da tarde, nas horas em que os consultórios estão menos congestionados.

Em unidades de saúde cujo atendimento de pacientes com outras pneumopatias ocorra nos mesmos locais, preconiza-se o agendamento separado por diferentes turnos — ou dias —, de maneira que o doente que não tenha TB não aguarde na mesma sala de espera ou seja atendido no mesmo consultório cujo paciente de TB acabou de ser atendido, sobretudo pacientes pneumopatas imunossuprimidos ou em uso de corticosteróides.

(6) Orientar o enfermo a cobrir a boca e o nariz quando tossir ou espirrar.

Oferecer lenços de papel ou fornecer máscaras cirúrgicas para pacientes bacilíferos ou suspeitos, principalmente quando em circulação pela UBS (atendimento em outras especialidades, realização de exames radiológicos, entrega de escarro para exame, busca de resultados de exames, entre outros). As máscaras cirúrgicas funcionam como uma barreira, captando as partículas úmidas (normalmente maiores que cinco micrômetros), portanto, não funcionando como filtros.

(7) Realizar teste tuberculínico admissional.

Quando se tratar de um novo funcionário que vá trabalhar sob risco biológico, oferecer-lhe treinamento em biossegurança e conscientizá-lo da necessidade do uso de proteção respiratória, nas situações de risco. Realizar inquéritos tuberculínicos periódicos na unidade, os quais permitem avaliar a biossegurança praticada e identificar a progressão da infecção dos funcionários expostos.

(8) Manter atualizada a situação da saúde ocupacional de cada servidor.

Registrar acidentes com funcionários ou pacientes de forma padronizada no setor de saúde ocupacional e em livro próprio.

(9) Organizar o atendimento diário dos pacientes em tratamento.

O paciente deve se sentir estimulado a seguir o tratamento. Essa normatização deve estar voltada para que ele seja atendido com presteza e que permaneça o menor tempo possível na unidade.

(10) Mapear e sinalizar as áreas de risco.

Por meio de frases e cartazes — elaborados com os símbolos correspondentes —, reforçando sempre a necessidade do uso constante da proteção respiratória.

(11) Formalizar as orientações para todos os itens acima e avaliar tal normatização, periodicamente.

As medidas administrativas, desde que seguidas e avaliadas periodicamente, são tão importantes quanto às medidas de controle ambiental e o uso da proteção respiratória.

B – Controle Ambiental

(12) Identificar local adequado (arejado e com luz solar), preferencialmente em área externa, para a coleta de escarro.

Não coletar escarro em ambientes fechados,

evitando assim a transmissão do bacilo para outras pessoas que possam entrar nestes locais em um segundo momento. Os pacientes devem ser orientados quanto aos cuidados com a geração de partículas durante a coleta, além dos riscos de infecção em ambientes fechados, inclusive nos domicílios. A obtenção do escarro deve ser feita longe de outras pessoas e em ambiente aberto. Quando isto não for possível, deve realizar-se em áreas bem ventiladas, onde o risco é menor. Nunca, em nenhuma hipótese, deve se realizar em salas, banheiros ou corredores das unidades de saúde, apenas em área externa e/ou específica tal procedimento.

(13) Adequar e avaliar periodicamente o fluxo de ar nas salas de recepção, de triagem, de espera, de atendimento, de reuniões, de descarte de materiais, enfermarias, laboratórios e outras correlatas, evitando o uso de ventiladores de teto e ar condicionado, exceto na presença de filtros HEPA (sigla em inglês de *High Efficiency Particulate Air*). A colocação de fitas de papel ou tecido colorido em portas e janelas dá idéia visual e constante do fluxo de ar que entra ou sai do ambiente. Quanto mais o ar interno da unidade for parecido com o ar externo mais seguro é o recinto. Arejar ambientes, abrir portas e janelas, e fazer o ar circular deve ser preocupação de todos.

O local mais adequado para a sala de espera é ao ar livre, longe de quaisquer filas ou espera de atendimento de outras especialidades.

(14) Direcionar o fluxo de ar para a janela (ou porta) da sala de atendimento utilizando ventilador de pé, de modo que o ar forme uma “barreira” entre o médico e o paciente^{11,12}.

Atentar para o ambiente ao qual o ar está sendo direcionado, evitando que outras pessoas possam se infectar.

(15) Formalizar as orientações para todos os itens acima e avaliar tal normatização, periodicamente.

C – Proteção Respiratória

(16) Fornecer máscaras do tipo respiradores ou filtros N-95 com certificação do NIOSH (norma norte-americana) ou PFF-2 com certificação do Fundacentro (norma brasileira e européia).

Todos os profissionais que atuam em área de risco biológico, mesmo que existam medidas administrativas e de controle ambiental, devem, uma vez atendendo pacientes com TB, usar o dispositivo de máscaras

durante todo o tempo em que permanecerem no recinto onde estes pacientes estão sendo atendidos.

As máscaras de proteção devem ser fornecidas pelo serviço de saúde onde os pacientes com TB são acompanhados; devem possuir boa adaptação aos diversos formatos de rostos para profissionais que atuam em áreas com risco biológico. Funcionários que se mostrem resistentes ao seu uso devem ficar impedidos de trabalhar em atividades com risco biológico.

Orientar estes profissionais para o uso correto das máscaras, lembrando que barba e bigode e o emprego de cosméticos não permitem uma perfeita adaptação da máscara à face. O adequado uso, manuseio e guarda da máscara, permite uma maior durabilidade da mesma, mantendo-as íntegras, secas e limpas.

Respeitar a orientação/sinalização de uso das máscaras onde ela for normatizada como de uso obrigatório, transformando a proteção respiratória como algo comum que faça parte do dia a dia de trabalho, enquanto meta e responsabilidade de todos os profissionais na unidade.

(17) Formalizar as orientações para todos os itens acima e avaliar tal normatização, periodicamente.

D - Reavaliação periódica do cumprimento das normas administrativas, de controle ambiental, de proteção respiratória e dos locais de risco de infecção

Deve ser implementada através das seguintes medidas: (1) treinamento e informação aos novos funcionários do setor e (2) promoção de palestras informativas e periódicas aos funcionários da unidade.

Casos especiais

Nas situações onde não for possível a utilização destas recomendações na íntegra, deverá ser solicitada a avaliação por um especialista em biossegurança, para que as medidas sejam adequadas às realidades locais.

Ponderações finais

Nos países em desenvolvimento, o risco de infecção/doença entre os pacientes e profissionais de saúde poderia ser reduzido significativamente, se governos e autoridades sanitárias considerassem o controle da tuberculose uma prioridade de fato. Os trabalhadores em saúde constituem o recurso mais valioso para o controle da infecção, desde que haja comprometimento dos mesmos, podendo-se mencionar as medidas que visem sua própria proteção. É fundamental que estes profissionais sejam capacitados com conceitos básicos sobre transmissão, sinais e

sintomas da doença além da importância das medidas e práticas de trabalho específicas para o controle da tuberculose nos municípios e estados.

Este conjunto de procedimentos são suficientes para minimizar o risco de transmissão de *M. tuberculosis* na UBS. Informações adicionais e esclarecimentos de dúvidas poderão ser obtidos através de contato com a APS-CVE da Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro, através do E-mail tuberculose@saude.rj.gov.br ou pelo telefone 0-XX-21-2220-2481.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Centro de Referência Prof. Helio Fraga. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Controle da tuberculose: uma proposta de integração ensino-serviço. 5a ed. Rio de Janeiro: FUNASA/CRPHF/SBPT; 2002. 236p.
 2. Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. MMWR 2000;49(No. RR-6).
 3. Centers for Disease Control and Prevention. Treat of tuberculosis infection and disease. Self-Study modules on tuberculosis 1995;4:1-56.
 4. Oliveira HB, Moreira Filho DC. Abandono de tratamento e recidiva da tuberculose: aspectos de episódios prévios, Campinas, SP, Brasil, 1993-1994. Saúde Pública 2000;4(5):123-9.
 5. Kritski AL, Conde MB, Muzy de Souza GR. Tuberculose - do ambulatório à enfermaria. 3a ed. Rio de Janeiro: Atheneu; 2002. p.171-207.
 6. Centers for Disease Control and Prevention. Tuberculosis outbreak in a community hospital - District of Columbia, 2002. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2004;53(10):214-6.
 7. Barroso WJ. Biossegurança em tuberculose na unidade de saúde e no laboratório. Boletim de Pneumologia Sanitária 2001;9(2):27-32.
 8. Oliveira PC, Nunes CP, Oliveira JM. Tuberculose. In: Siqueira-Batista R, Gomes AP, Santos SS, Almeida LC, Figueiredo CES, Bedoya-Pacheco S. Manual de Infectologia. Rio de Janeiro: Revinter; 2002. p.350-6.
 9. Centers for Disease Control and Prevention – CDC. Guidelines for preventing the transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in health care facilities. MMWR 1994;43(RR-13):1-13.
 10. Gonçalves MLC. Transmissão nosocomial de tuberculose: diminuindo o risco. Boletim de Pneumologia Sanitária 2001;9(2):21-6.
 11. Curso sobre Programa de Controle de Tuberculose: aula 04 – Biossegurança. Rio de Janeiro: Assessoria de Pneumologia Sanitária as SES-RJ. Disponível em: URL: http://www.saude.rj.gov.br/Tuberculose/oque_e.shtml
 12. OMS. Normas para la prevención de la transmisión de la tuberculosis en los establecimientos de asistencia sanitaria en condiciones de recursos limitados. OMS; 2002. ■
-

Relato de caso

Metástase tumoral de pulmão com invasão cardíaca: relato de um caso e revisão da literatura

Metastatic lung tumor invading the heart: report of one case and review of the literature

Alan Tonassi Paschoal¹, Heloisa Feijó de Carvalho¹, Carlos Luiz Filgueiras¹, Maria do Carmo Valente de Crasto², Martha Mussi³, Ana Paula Cassetta⁴, Maria Morard⁵, Carlos Alberto Basílio⁶, Sylvio de Carvalho Provenzano Jr⁷

RESUMO

Os autores descrevem a evolução clínica de um rapaz de 16 anos com osteossarcoma, primário na perna direita e secundário do pulmão direito com protrusão do tumor para o átrio esquerdo através da veia pulmonar superior direita. O diagnóstico foi realizado durante ecocardiografia como protocolo para detecção de cardiotoxicidade às drogas antineoplásicas. Neste estágio, já havia uma grande metástase pulmonar à direita, irresssecável e que foi controlada apenas pela quimioterapia. O paciente desenvolveu sinais clínicos de obstrução do átrio esquerdo e hipertensão arterial pulmonar, sendo submetido a ressecção da protrusão tumoral por cirurgia cardíaca aberta. No entanto, mesmo com prognóstico ruim, sobreviveu por quatro meses mais. A despeito do prognóstico pobre esperado, este tipo de cirurgia não impõe dificuldades técnicas e deveria ser feita sempre que possível tendo em vista a melhora da qualidade de vida que poderá trazer.

Descritores: tumor secundário, metástase pulmonar, afecção cardíaca, cirurgia cardíaca, circulação extra-corpórea, osteossarcoma.

ABSTRACT

The authors herein describe the clinical course of a 16-years-old boy with a secondary osteosarcoma of the right lung protruding to the left atrium through the superior right pulmonary vein. The diagnosis was made by echocardiography following a protocol to detect cardiotoxicity to antineoplastic drugs. At this stage, there was already a large unresectable right pulmonary metastasis controlled only by chemotherapy. The patient developed clinical signs of obstruction to the left atrium and pulmonary congestion and was submitted to resection of the protruding tumor by open-heart operation. Nevertheless, he survived only 4 months more. Despite the expected poor prognosis, this kind of operation poses no technical difficulties and should be done whenever possible in view of the better quality of life it brings.

Keywords: secondary tumor, pulmonary metastasis, cardiac affection, cardiac surgery, extracorporeal circulation, osteosarcoma.

1. Cirurgião Cardiovascular. Disciplina de Cirurgia (UNIRIO).
 2. Professora Adjunto da Disciplina Cardiopulmonar (UNIRIO).
 3. Professora Adjunto da Disciplina de Clínica Médica B (UNIRIO).
 4. Professora Assistente da Disciplina Cardiopulmonar (UNIRIO).
 5. Cirurgião de Tórax. Disciplina de Cirurgia (UNIRIO).
 6. Professor Titular de Anatomia Patológica (UNIRIO).
 7. Cirurgião Cardiovascular do Serviço de Cirurgia Torácica. Hospital Municipal Souza Aguiar.
- Trabalho realizado no Hospital Universitário Gaffrée e Guinle da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO.

Endereço para correspondência: Alan Tonassi Paschoal. Hospital Universitário Gaffrée e Guinle - 3ª Enfermaria. Rua Mariz e Barros, 775 Tijuca 20270-004 Rio de Janeiro – RJ. Tel: (21) 9917-3755. E-mail: apaschoal@cardiol.br

Artigo recebido para publicação no dia 07/07/2004 e aceito no dia 13/09/2004, após revisão.

Introdução

Apesar da incidência de tumores metastáticos envolvendo o coração poder variar de 1,2% a 19,1%¹⁻⁸, as metástases cardíacas ainda são raramente suspeitadas, diagnosticadas ou mesmo tratadas. A probabilidade de ocorrência de metástases cardíacas depende da larga disseminação do tumor original e da duração do curso clínico. Com o aperfeiçoamento dos procedimentos terapêuticos, no entanto, é provável que a incidência de metástases cardíacas aumente devido ao prolongamento da sobrevivência e pelo desenvolvimento de meios diagnósticos mais precoces. Os sintomas relatados são geralmente atribuídos ao local onde a disseminação da doença propriamente ocorreu. No entanto, o tumor metastático é clinicamente silencioso na grande maioria dos casos⁹. O eletrocardiograma poderá mostrar anormalidades da condução¹⁰.

Relato do caso

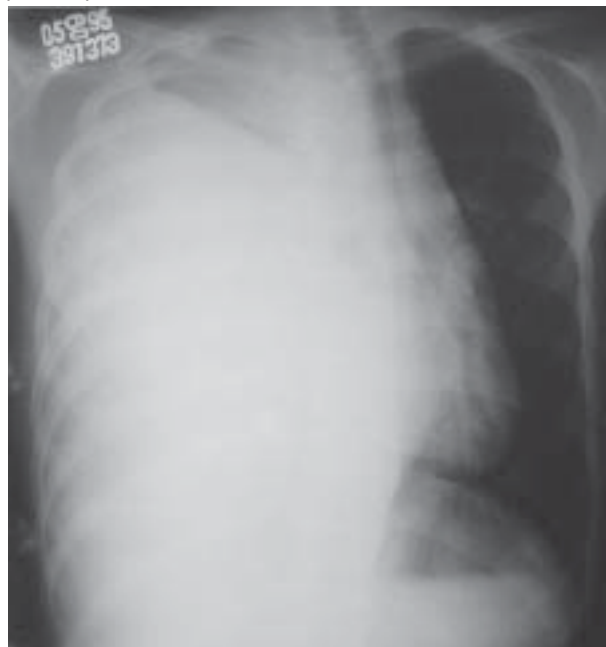
Um pré-adolescente, de 12 anos de idade, branco, foi admitido no Hospital Universitário Gaffrée e Guinle com história de quatro anos de evolução com dor no terço distal da perna direita, associada a trauma local. O exame radiológico e a biópsia do tumor diagnosticaram osteossarcoma, sendo indicada amputação ao nível da coxa. Antes de se proceder à amputação, foi submetido à quimioterapia pré-operatória e a uma avaliação cardiológica, de rotina.

Pelos quatro anos subseqüentes apresentou boa evolução, quando, no exame radiológico do tórax de controle mostrou um derrame pleural até terço médio de hemitórax direito e a presença de massa tumoral no ápice pulmonar direito, com invasão de arcos costais próximos. Iniciada quimioterapia com Etoposide 100mg/m², Adriblastina 60mg/m² e Carboplatina 150mg/m² a cada 21 dias.

Submetido a 3 ciclos de quimioterapia sem apresentar melhora clínica, evoluindo com episódios esparsos de ortopnéia e tosse. O exame físico mostrou taquipnéia (40irpm), turgência jugular patológica, pressão arterial de 100 x 70 mmHg, frequência cardíaca de 84 bpm. Na ausculta, o ritmo cardíaco era regular, com sopro sistólico(SS) 2+/6+ em foco mitral (FM), ruflar diastólico e reforço pré-sistólico em FM, SS 3+/6+ em foco tricúspide (FT) que se intensificava com a inspiração, estalido de abertura da mitral, P2 > A2 e atrito pericárdico. Havia diminuição da expansibilidade do hemitórax direito e abolição do frêmito tóraco-vocal nos dois terços inferiores deste hemitórax, que se mostrava maciço à percussão e sem ruídos adventícios. O fígado se achava palpável 3 cm abaixo do rebordo costal direito.

Foi internado e o estudo radiográfico do tórax revelava velamento quase que completo do hemitórax direito, com mediastino rechaçado para esquerda (fotogravura 1). A tomografia computadorizada do tórax evidenciou duas massas tumorais volumosas, heterogêneas, com múltiplas áreas de calcificação medindo respectivamente 7,0 x 5,0 x 5,0 cm e 8,5 x 11,0 x 9,0 cm em hemitórax direito e uma terceira lesão nodular menor em lobo superior, associada ao derrame pleural. A área cardíaca estava normal, assim como na radiografia simples do tórax.

Fotogravura 1 – Raio X de tórax mostrando velamento quase que completo do hemitórax direito, com mediastino rechaçado para esquerda.



Fotogravura 2 – Massa tumoral proveniente da veia pulmonar superior direita ocupando a cavidade atrial esquerda e causando hipertensão arterial pulmonar e distensão do átrio direito.



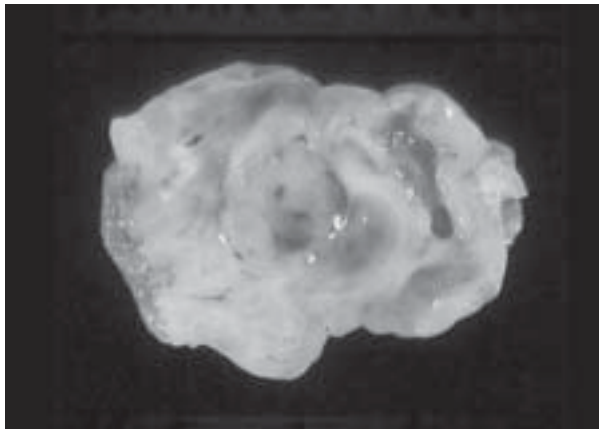
O eletrocardiograma de repouso demonstrava bloqueio de ramo direito de 1º grau e o ecocardiograma bidimensional uma grande massa pedunculada proveniente da veia pulmonar superior direita, de ecogenicidade variável ocupando parte da cavidade do átrio esquerdo, que se encontrava aumentada. Esta massa simulava uma dupla lesão mitral com hipertensão arterial pulmonar (fotogravura 2).

Foi indicada a cirurgia para ressecção da metástase atrial pois a ocupação do átrio esquerdo pela massa tumoral causava redução do fluxo sanguíneo através desta cavidade, com conseqüente congestão pulmonar e dispnéia intratável.

Relato cirúrgico: A circulação extra-corpórea de rotina foi instituída, com hipotermia moderada, drenando de ambas as cavas e retorno do sangue oxigenado pela aorta ascendente. O coração foi protegido com cardioplegia sanguínea hipotérmica intermitente. O coração encontrava-se aumentado, apresentando dilatação do átrio direito e da artéria pulmonar. A abertura do átrio esquerdo mostrou uma massa cartilaginosa dura, ovóide, ocupando grande parte do átrio esquerdo e com protrusão para o ventrículo esquerdo através da valva mitral. A massa tumoral se originava do pulmão direito com propagação ao longo da veia pulmonar superior direita e extensão para o átrio esquerdo. Não houve possibilidade de ressecção das metástases pulmonares.

Achados histopatológicos: macroscopicamente observou-se um tumor de forma esférica e consistência elástica, medindo 4,5 x 3,5 x 2,0 cm com superfície irregular, de coloração brancacenta e com áreas difusas de hemorragia. Microscopicamente evidenciou-se tumor maligno metastático mesenquimal, de componente predominantemente condrosarcomatoso, com pequenos focos difusos de calcificação (fotogravura 3).

Fotogravura 3 – massa tumoral de consistência cartilaginosa ressecada da cavidade atrial esquerda sob circulação extra-corpórea macrofotografia.



A evolução pós-operatória imediata foi boa sem complicações, com recuperação da respiração e das atividades físicas nos primeiros dias. Reiniciado protocolo de quimioterapia sem resposta pulmonar, evoluiu para o óbito após quatro meses da cirurgia cardíaca. A necropsia evidenciou: pulmão direito quase totalmente substituído por massas tumorais aderido à parte posterior da caixa torácica e ao mediastino; pulmão esquerdo com implantes tumorais; rim direito com parênquima quase que totalmente substituído por massa tumoral e coração com tumoração de 1,2 cm no átrio esquerdo.

Discussão

Pelo fato dos pacientes com neoplasias se apresentarem em geral sedentários, acamados e com pouca atividade física, as metástases cardíacas podem ser extensas antes que estes mostrem sintomas cardíacos. As manifestações mais comuns são insuficiência cardíaca por invasão e substituição do tecido miocárdico por tecido tumoral, insuficiência cardíaca congestiva por obstrução devido a crescimento do tumor ou por distorção valvar, por compressão do coração pelo tumor ou por líquido, e distúrbios do sistema de condução por infiltração tumoral². Outros sintomas e sinais incluem taquicardia, dispnéia, síncope, cianose, dor precordial, arritmias, sopros, atritos, derrame pericárdico e hipofonese de bulhas cardíacas^{10,2}.

A disseminação do osteossarcoma quase sempre ocorre por via hematogênica, em aproximadamente 90% dos casos^{9,10}. À medida que o tumor cresce ocorre erosão vascular com entrada de células neoplásicas na circulação. À medida que o crescimento progride, a fragmentação do tumor pode resultar em embolização de partículas à distância. Pode se formar trombo em torno do tumor com embolização subsequente¹⁰. Invasão direta a partir de crescimento de tumor adjacente, embora possível, é semelhante em frequência à disseminação linfática¹². Raven¹¹, numa série de carcinomas metastáticos, relatou a via hematogênica como origem do tumor em 72%, invasão direta em 8% e extensão linfática em 5% dos casos. Os fragmentos embólicos do sarcoma osteogênico geralmente são retidos nos canais vasculares finos dos pulmões depois de cruzarem as cavidades cardíacas direitas, onde raramente ocorre um implante sobre as superfícies endoteliais lisas.

Na grande maioria dos casos, quando o diagnóstico da metástase cardíaca é estabelecido, já existe disseminação pulmonar¹⁰. Quando confinada a apenas um pulmão, justifica-se a ressecção desta víscera

juntamente com a operação cardíaca. Embora o órgão primariamente envolvido seja o pulmão, outras vísceras podem sofrer implantes metastáticos. Metástases puras no coração são raras. Geralmente é apenas uma dentre vários locais de metástases, seguindo-se aos pulmões, às glândulas adrenais, ao fígado, linfonodos, cérebro e pele^{12,2}. Quando isto ocorre, o envolvimento mais freqüente é do miocárdio, seguido de raros implantes sobre valvas ou protruções para quaisquer das cavidades cardíacas¹². Brochet e cols.¹³ chamam a atenção para o doente assintomático com doença maligna. Observaram uma metástase cardíaca que se evidenciou por taquicardia ventricular e chama a atenção para estes sinais em pacientes previamente assintomáticos. Belda-Iniesta e cols.¹⁴ apresentaram um caso com bloqueio AV secundário a infiltração por melanoma. Clifford e cols.¹⁵ relataram um caso de bloqueio AV devido a metástase intracardiaca maciça por linfoma com resolução completa da arritmia depois da quimioterapia. Arritmias fatais, no entanto, também podem ocorrer: Ottaviani e cols.¹⁶ relataram um caso de metástase de adenocarcinoma ductal do pâncreas para o sistema de condução do coração que se revelou com a morte súbita do paciente.

Os traçados eletrocardiográficos são na maioria das vezes anormais, porém não característicos. Em geral mostram baixa voltagem, ondas T isoeletricas ou ligeiramente invertidas nas derivações padrões e precordiais esquerdas¹². O ECG pode também ser normal mesmo com envolvimento miocárdico considerável².

Uma vez que a via hematogênica de disseminação é a principal, outros tipos de tumor podem invadir as cavidades atriais a partir das veias cavas ou das veias pulmonares. Através das veias cavas, o carcinoma renal se dissemina com maior freqüência para as cavidades cardíacas direitas. Para as cavidades esquerdas, no entanto, é bastante raro. Safi e cols.¹⁷ relataram um caso de carcinoma renal associado à massa intracavitária de VE, assim como também a envolvimento miocárdico. Nestes casos, o tratamento cirúrgico se mostra mais difícil pela necessidade de ressecção de parte do ventrículo e redução da sua cavidade. Miyamoto e cols.¹⁸ também relataram um caso de massa atrial esquerda que ecocardiograficamente mimetizava um mixoma num paciente com carcinoma renal. A necropsia demonstrou que a partir de um linfonodo do mediastino houve invasão direta do átrio esquerdo por meio da veia pulmonar, o que ilustra a diversidade de vias de disseminação para o coração.

Olearchyk¹⁹ relatou uma série de três pacientes com carcinoma do pulmão e invasão do átrio esquerdo a partir das veias pulmonares, todos tratados

cirurgicamente com dois anos de sobrevivência de um paciente. Desai e Mankad⁶ também relataram caso semelhante de um paciente com carcinoma broncogênico primário cuja via de disseminação foi a partir das veias pulmonares, também invadindo o átrio esquerdo. Hussain e Neligan²⁰ relataram um caso de schwannoma maligno com metástase para o pulmão direito que cresceu ao longo da veia pulmonar e preencheu todo o átrio esquerdo, também tratado por cirurgia, como no caso aqui apresentado. Mangiapan e cols.²¹ relataram um caso com evolução para hipertensão arterial pulmonar devido a repetidas micro-embolizações de fragmentos de tumor (condrossarcoma) a partir do coração direito. De forma semelhante, por fragmentação, Woodring e cols.²² relataram um caso em que a invasão tumoral ocorreu no átrio esquerdo e a embolização se deu para o cérebro.

O melanoma maligno é o tumor que mais freqüentemente envolve o coração por infiltração metastática (48%), seguido pelas leucemias, cujo envolvimento cardíaco alcança 44%. Outros tumores que metastatizam para o coração são: carcinoma do esôfago compreendendo aproximadamente 30% do total, os carcinomas dos rins, testículos, pulmões e mama, e o tumor misto de parótida, todos com aproximadamente 20% de envolvimento cardíaco, linfossarcoma e o carcinoma da nasofaringe, ambos com aproximadamente 14%. Os tumores remanescentes são menos freqüentemente mencionados como primários, os sarcomas compreendendo em torno de 7% destes^{2,6,12,23,24}.

Também é fato bem conhecido a ocorrência de neoplasias malignas devida à imunossupressão crônica nos receptores de transplantes. Exames freqüentes de acompanhamento são, portanto, mandatórios nestes pacientes. Casos isolados que despertam a curiosidade também podem ser citados: Dunst e cols.²⁵ relataram o caso de um homem de 58 anos de idade, receptor de transplante cardíaco, que no acompanhamento apresentou uma massa sólida no átrio esquerdo identificada por ecocardiografia transesofageana. A massa apresentou crescimento por três anos consecutivos, suspeitando-se de sarcoma. O diagnóstico final foi feito por cirurgia cardíaca aberta, quando a massa se revelou ser um trombo organizado.

Como parte de um protocolo para controle da cardiotoxicidade de drogas antineoplásicas, o ecocardiograma é feito em todos os casos sob regime de controle de neoplasia no Hospital Universitário Gaffrée e Guinle. Uma vez que os pacientes se apresentam, na grande maioria, clinicamente silenciosos, um tumor metastático do coração pode

ocorrer naqueles em quem não se procura necessariamente por este tipo de anormalidade. Este protocolo, além de útil no controle dos efeitos colaterais das drogas antineoplásicas, pode diagnosticar essas metástases e contribuir para o planejamento de uma terapêutica apropriada.

Os autores puderam observar que a realização de rotina de exames complementares, especialmente o ecocardiograma bidimensional, à cirurgia provem importante subsídio diagnóstico e terapêutico para as neoplasias cardíacas. As metástases cardíacas à distância ou a invasão direta deste órgão por tumores contíguos, muito embora acarretem um prognóstico sombrio, podem ser ressecadas, melhorando a qualidade de vida dos pacientes, mesmo que de modo paliativo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abrams HL, Spiro R, Goldstein N. Metástases in carcinoma analysis of 1000 autopsied cases. *Cancer* 1950;3:74-85.
- Gassman HS, Meadows R Jr, Baker LA. Metastatic tumors of the heart. *Am J Med* 1955;19:357-65.
- Biram S, Hochman A, Levij IS, Stern S. Clinical diagnosis of secondary tumors of the heart and pericardium. *Dis Chest* 1969;55(3):202-8.
- Hanfling SM. Metastatic cancer of the heart. Review of the literature and report of 127 cases. *Circulation* 1960;22:474.
- Young JM, Goldman IR. Tumor metastasis to the heart. *Circulation* 1954;9:220.
- Lam KY, Dickens P, Chan AC. Tumors of the heart. A 20-year experience with a review of 12,485 consecutive autopsies. *Arch Pathol Lab Med* 1993;117(10):1027-31.
- Prichard RW. Tumors of the heart. *Arch Pathol* 1951;51:98-128.
- DeLoach JF, Haynes JW. Secondary tumors of the heart and pericardium. *AMA Arch Surg* 1953;91:224.
- Desai MY, Mankad S. Extension of bronchogenic carcinoma through pulmonary vein into the left atrium detected by echocardiography. *Echocardiography* 2004;21(2):189-91.
- Dorfman HD, Michaels GL. Cardiac metastasis in osteogenic sarcoma. *Bull Hosp Joint Dis* 1967;27:1-8.
- Raven RW. Secondary malignant disease of the heart. *Brit J Cancer* 1948;2:1.
- Burnett RC, Shimkin MB. Secondary neoplasms of the heart. *AMA Arch Int Med* 1953;93:205-18.
- Brochet E, Bouton S, Albert F, Assayag P, Hernigou A, Valere PE. Metastase cardiaque révélée par une tachycardie ventriculaire. Diagnostic par echocardiographie et tomodensitometrie ultrarapide. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1993;86(1):101-3.
- Belda-Iñiesta C, Sanchez-Aquino Gonzalez RM, Cuesta E, Gonzalez-Baron M. Atrioventricular nodal blocking secondary to melanoma infiltration. *Melanoma Res* 2003;13(4):433-4.
- Clifford SM, Guerra SM, Mangion JR. Massive metastatic intracardiac lymphoma presenting with complete heart block with resolution following chemotherapy. *Echocardiography* 2003;20(2):201-2.
- Ottaviani G, Rossi L, Matturri L. Histopathology of the cardiac conduction system in a case of metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma. *Anticancer Res* 2002;22(5):3029-32.
- Safi AM, Rachko M, Sadeghinia S, Zineldin A, Dong J, Stein RA. Left ventricular intracavitary mass and pericarditis secondary to metastatic renal cell carcinoma—a case report. *Angiology* 2003;54(4):495-8.
- Miyamoto MI, Picard MH. Left atrial mass caused by metastatic renal cell carcinoma: an unusual site of tumor involvement mimicking myxoma. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;15(8):847-8.
- Olearchyk AS. Carcinoma of the lung with invasion of the left atrium. Case reports. *Angiology* 1994;45(9):823-7.
- Hussain R, Neligan MC. Metastatic malignant schwannoma in the heart. *Ann Thorac Surg* 1993;56(2):374-5.
- Mangiapan G, Parrot A, Antoine M, Mayaud C. Hypertension arterielle pulmonaire par micro-embolies tumorales. *Rev Mal Respir* 1995;12(1):62-5.
- Woodring JH, Bognar B, van Wyk CS. Metastatic chondrosarcoma to the lung with extension into the left atrium via invasion of the pulmonary veins: presentation as embolic cerebral infarction. *Clin Imaging* 2002;26(5):338-41.
- Bisel HF, Wroblenski F, LaDue JS. Incidence and clinical manifestations of cardiac metastases. *JAMA* 1953;153:712-5.
- Kirshbaum JD, Preuss FS. Leukemia. *Arch Int Med* 1943;71:777.
- Dunst KM, Antretter H, Huemer GM, Poezl G, Laufer G. Left atrial thrombus mistaken as a tumor after heart transplantation. *Thorac Cardiovasc Surg* 2003;51(6):347-50. ■

Relato de caso

Empiema pleural causado por *Edwardsiella tarda*

Pleural empyema caused by Edwardsiella tarda

Morrys Casagrande Kaisermann¹, João Maugé Aragão^{1,2}, Ana Carolina Araújo³, Anete Trajman^{1,2}, Mario Monjardim Castello Branco^{1,2}

RESUMO

Os autores descrevem o primeiro caso registrado de empiema pleural causado por *Edwardsiella tarda*, uma bactéria Gram negativa, e fazem uma revisão da literatura das infecções causadas por este patógeno.

Descritores: pleura, infecção hospitalar, empiema pleural, *Edwardsiella tarda*.

ABSTRACT

The Authors describe the first registered case of empyema thoracis caused by *Edwardsiella tarda*, a Gram negative bacterium and perform a literature review concerning human infection caused by this germ.

Keywords: pleura, nosocomial infections, pleural empyema, *Edwardsiella tarda*.

Introdução

E. tarda é um bacilo Gram-negativo móvel, membro da família das *Enterobacteriaceae*¹. Este germe é normalmente encontrado em ambientes de água doce e comumente isolado de animais aquáticos. No homem, é eventualmente identificado nas fezes de indivíduos assintomáticos, sendo a infecção uma situação incomum. Os sítios de infecção mais freqüentemente descritos são feridas infectadas na pele (principalmente em indivíduos expostos à água contaminada) e o trato intestinal, embora existam diversos relatos de infecção urinária, abscessos hepáticos, mionecrose, meningite e sepse provocados pela *E. tarda*, especialmente em indivíduos hospitalizados^{2,3}.

Neste relato, os autores descrevem o primeiro caso de empiema pleural causado por *E. tarda*, conforme revisão na literatura médica, e revêem todos os casos em que este germe foi isolado no Hospital Geral da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro (HG-SCMRJ), entre 1999 até a presente data.

Relato de caso

Paciente masculino, branco, de 72 anos, foi internado em outro hospital devido a um derrame pleural secundário à neoplasia de pulmão e submetido à toracocentese de alívio. O procedimento foi complicado por hidropneumotórax (figura 1), sendo o paciente submetido à drenagem tubular fechada e, a seguir, transferido para a sétima enfermaria do HG-

1. Professor da Escola de Medicina Souza Marques.

2. Professor da Universidade Gama Filho.

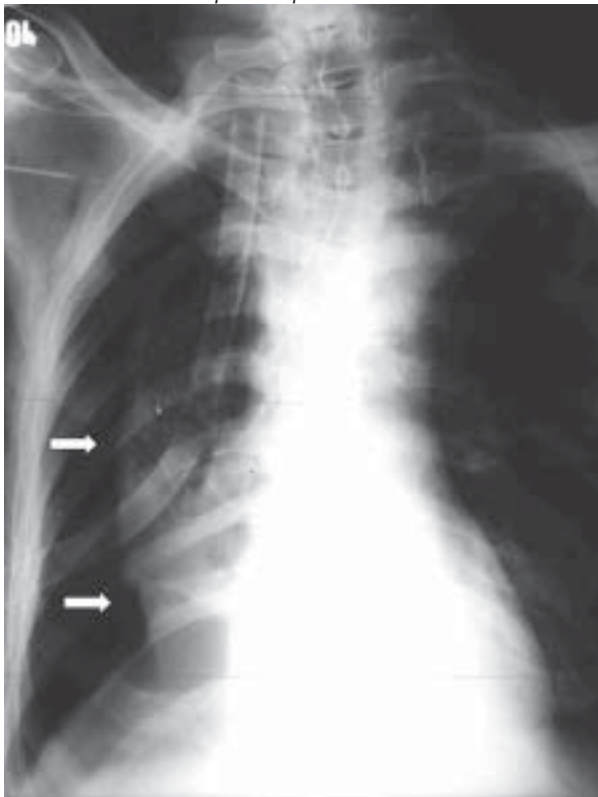
3. Aluna da Escola de Medicina Souza Marques.

Endereço para correspondência: Morrys Casagrande Kaisermann. Rua João Borges, 240/09 Gávea 22451-100 Rio de Janeiro – RJ. Tel: (21) 33256875, Fax: (21) 24314107. E-mail: mokaise@attglobal.net
Artigo recebido para publicação no dia 16/07/2004 e aceito no dia 23/07/2004, após revisão.

Figura 1 - Radiografia de tórax em incidência pósterio-anterior (PA) evidenciando hidropneumotórax à direita.

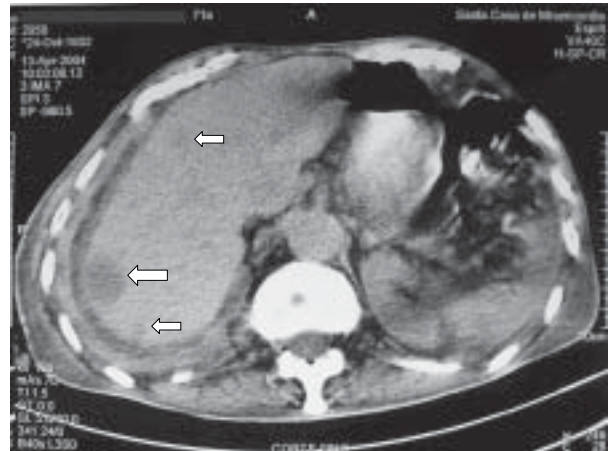


Figura 2 - Radiografia de tórax em PA após a drenagem tubular fechada. Não há reexpansão pulmonar (setas).



SCMRJ para continuar o acompanhamento clínico. A pleurodese foi programada, mas não pôde ser realizada, porque não se observou re-expansão pulmonar após a instalação do dreno torácico (figura 2). No sexto dia de internação, o paciente apresentou febre e secreção purulenta com forte odor detectada no frasco coletor. Duas amostras distintas do líquido pleural foram obtidas, enviadas para cultura e em ambas *E. tarda* e *Staphylococcus aureus* foram identificados. Segundo o antibiograma, foram iniciadas vancomicina e amicacina.

Figura 3 - Tomografia computadorizada de abdome. O corte revela lesões hipodensas no parênquima hepático (setas).



O dreno torácico foi retirado, a pleurostomia foi mantida aberta e a cavidade pleural passou a ser lavada diariamente. Tomografias computadorizadas do tórax, abdome superior (figura 3) e crânio revelaram inúmeros implantes secundários do tumor no cérebro e no fígado.

O paciente evoluiu com melhora inicial do quadro clínico, com remissão da febre, mas poucos dias após faleceu devido a sua enfermidade primária.

Uma revisão de todos os casos de culturas positivas para *E. tarda* descritos entre janeiro de 1999 e abril de 2004 pelo Laboratório Central do HG-SCMRJ foi realizada. Durante esse período, apenas mais um caso de infecção por *E. tarda* foi identificado, a partir de material colhido de uma úlcera localizada na perna de uma mulher de 52 anos internada no HG-SCMRJ, tratada com sucesso com levofloxacina. Foram isolados mais 11 casos em pacientes ambulatoriais, dos quais nove eram amostras de urina, uma coprocultura e um de úlcera de perna (dados não apresentados).

Discussão

E. tarda, uma bactéria usualmente encontrada nas fezes de peixes e outros animais aquáticos é uma rara causa de infecção no homem. A identificação de indivíduos portadores assintomáticos, através de coproculturas, é comum e, por decorrência, o sítio mais comumente descrito de infecção é o trato intestinal, presumivelmente pela ingestão de peixes ou frutos-do-mar crus contaminados. A infecção em feridas é freqüentemente encontrada em pescadores e outros profissionais do ramo, além de nos indivíduos com história de contato com água contaminada. Infecções ginecológicas, abscessos hepáticos, peritonite, sepse e meningite são outros casos de doença extra-intestinal relatados em pacientes

hospitalizados, a maioria deles com co-morbidades debilitantes, principalmente em enfermidades hepatobiliares e hematológicas, com alta taxa de mortalidade. Outra característica da infecção por *E. tarda* freqüentemente descrita é a presença de forte e desagradável odor no local da lesão. Não há relato na literatura de empiema pleural causado por *E. tarda* (Medline, julho de 2004).

No presente caso, *E. tarda* era resistente as tetraciclina e quinolonas, enquanto que, no outro caso registrado em paciente hospitalizado, o germe era resistente a tetraciclina, ciprofloxacina e ampicilina associada ao sulbactam. Estes dois perfis de sensibilidade aos antibióticos diferem de relatos prévios, que descrevem que a *E. tarda* é naturalmente sensível a diversos antimicrobianos, incluindo tetraciclina, aminoglicosídeos, a maioria dos beta-lactams e quinolonas⁴.

A presença concomitante de outra bactéria no mesmo sítio de infecção da *E. tarda* não é incomum. No presente caso, *S. aureus* também foi isolado nas duas amostras de cultura, um achado que poderia por em cheque o papel da *E. tarda* como patógeno, já que é um germe incomumente identificado, mesmo em ambiente hospitalar. No entanto, há um número crescente de casos descritos na literatura descrevendo a *E. tarda* como agente infeccioso, o que oferece evidência razoável do papel desta bactéria como agente patogênico^{2,3,5}. Além disso, o fato de que a *E. tarda* foi isolada em duas amostras diferentes do líquido pleural no presente caso, torna improvável

que sua identificação tenha se dado por contaminação ou coincidência.

Após pesquisa extensa no banco de dados do MEDLINE e a partir das citações bibliográficas das referências obtidas, os autores descrevem o que acreditam ser o primeiro caso publicado na literatura de empiema pleural causado por *Edwardsiella tarda*, em um paciente hospitalizado e submetido à drenagem de tórax.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Farmer JJ (III). Enterobacteriaceae: Introduction and Identification. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenoer FC, Tenover FC, Tenover RH, ed. Manual of clinical microbiology. 6th ed. Washington D.C: ASM Press; 1995. p.438-64.
2. Clarridge JE, Musher DM, Fainstein V, Wallace Jr RJ. Extraintestinal human infection caused by *Edwardsiella tarda*. J Clin Microbiol 1980;11:511-4.
3. Slaven EM, Lopez FA, Hart SM, Sanders CV. Myonecrosis caused by *Edwardsiella tarda*: a case report and case series of *E. tarda* infections. CID 2001;32:1430-3.
4. Stock I, Wiedemann B. Natural antibiotic susceptibilities of *Edwardsiella tarda*, *E. ictaluri*, and *E. hoshinae*. Antimicrob Agents Chemother 2001;45:2245-55.
5. Sechter I, Shmilovitz M, Altmann G, Seligmann R, Kretzer B, Braunstein I, Gerichter CB. *Edwardsiella tarda* isolated in Israel between 1961 and 1980. J Clin Microbiol 1983;17:669-71. ■

Relato de caso

Nódulos pulmonares múltiplos em um paciente com infecção pelo HIV

Multiple pulmonary nodules in a patient with HIV infection

Thaís Emanuele Leite Ribeiro¹, Denis Muniz Ferraz¹, Teresinha Yoshiko Maeda¹, Agnaldo José Lopes¹, Fabiana Rocha Ferraz², Danielle de Barros Carneiro³, Antônio Ambrósio de Oliveira Neto⁴, Rafael Daher⁵, José Manoel Jansen¹.

RESUMO

O padrão de múltiplas lesões pulmonares é uma apresentação radiológica comum em pessoas infectadas pelo HIV. As causas possíveis para este podem ser divididas dentro de duas categorias: infecções e neoplasias. Os autores descrevem o caso de um paciente de 53 anos de idade com carcinoma adenóide cístico de nasofaringe, múltiplos nódulos pulmonares e infecção pelo HIV.

Descritores: carcinoma adenóide cístico, nasofaringe, nódulos pulmonares, HIV.

ABSTRACT

The pattern of multiple pulmonary lesions is a common roentgenographic presentation in HIV-infected persons. The possible causes for this can be divided into the following two categories: infections and neoplasms. The authors describe the case of a 53 year-old man with adenoid cystic carcinoma of the nasopharynx, multiple pulmonary nodules, and HIV infection.

Keywords: adenoid cystic carcinoma, nasopharynx, pulmonary nodules, HIV.

Introdução

A ocorrência de múltiplos nódulos pulmonares em portadores do vírus HIV não é incomum. Várias condições patológicas podem determinar o seu aparecimento, tais como doenças infecciosas e neoplásicas.

O sarcoma de Kaposi e o linfoma não-Hodgkin são as neoplasias que mais freqüentemente acometem

os pulmões de pacientes com AIDS. Embora a associação de outras neoplasias não diagnósticas de AIDS e o vírus HIV ainda seja controversa, são observadas apresentações clínicas e evoluções incomuns, sugerindo que a concomitância com a infecção pelo vírus HIV altera o curso destas doenças¹.

Os autores descrevem um caso de carcinoma adenóide cístico de nasofaringe com metástases

1. Serviço de Pneumologia e Tisiologia do HUPE/UERJ.
2. Serviço de Otorrinolaringologia do HUPE/UERJ.
3. Serviço de Radiologia do HUPE/UERJ.
4. Serviço de Anatomia Patológica do HUPE/UERJ.
5. Serviço de Radioterapia do CUCC/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

Artigo recebido em 29/07/2004 e aceito para publicação em 11/08/2004, após revisão.

pulmonares em portador do vírus HIV e discutem o diagnóstico diferencial.

Relato do caso

Homem de 53 anos, negro, solteiro, diarista, natural do Rio de Janeiro, sabidamente HIV-positivo há sete anos, assintomático, internado no Hospital Universitário Pedro Ernesto para investigação de nódulos pulmonares múltiplos. Cerca de sete meses antes, iniciou quadro de tosse seca, cefaléia frontal, dor em região maxilar, febre alta e dispnéia aos grandes esforços. Nessa época, o paciente foi tratado com amoxicilina por 14 dias, tendo evoluído com melhora sintomática.

Relatava dois episódios de pneumonia, sendo o primeiro deles na infância e o segundo há quatro anos, e dois episódios de sinusite no último ano. Referia duas fístulas anais com resolução espontânea. Era tabagista de 7 maços-ano e etilista de 3 garrafas de cerveja/dia. Referia uso ocasional de maconha e cocaína por via inalatória e homossexualismo.

No exame físico, o paciente encontrava-se lúcido e orientado, corado, hidratado, acianótico e anictérico; a temperatura axilar era de 36,5°C, pressão arterial de 100/60 mmHg, frequência cardíaca de 120 bpm e frequência respiratória de 20 irpm. Havia linfonodos palpáveis bilateralmente em cadeia cervical posterior, de consistência fibroelástica, móveis e medindo cerca de 1 cm de diâmetro. Ausculta respiratória: murmúrio vesicular universalmente

Figura 1 – Radiografia de tórax realizada quatro anos antes da admissão mostra múltiplos nódulos pulmonares (setas).

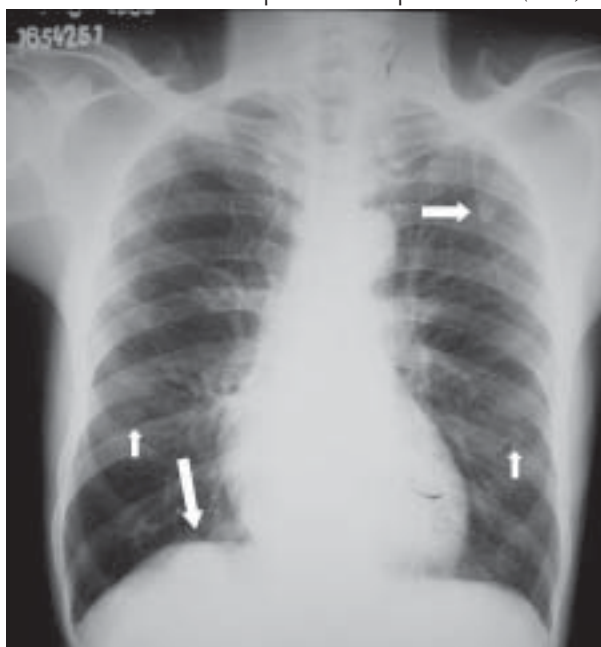


Figura 2 – Radiografia de tórax da admissão evidencia aumento significativo no tamanho dos nódulos em relação à radiografia anterior (setas).

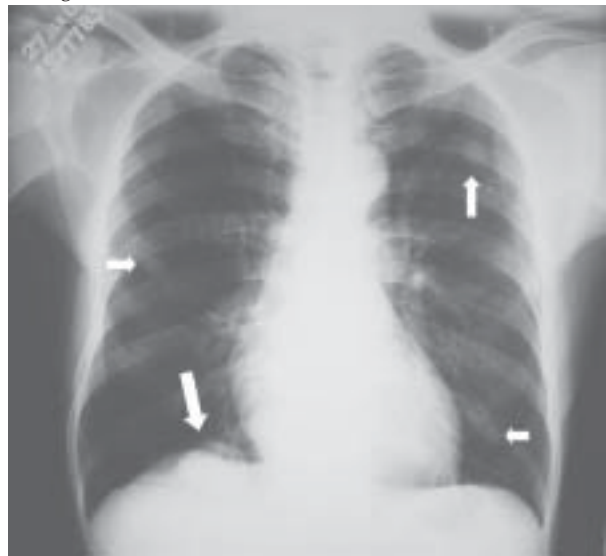
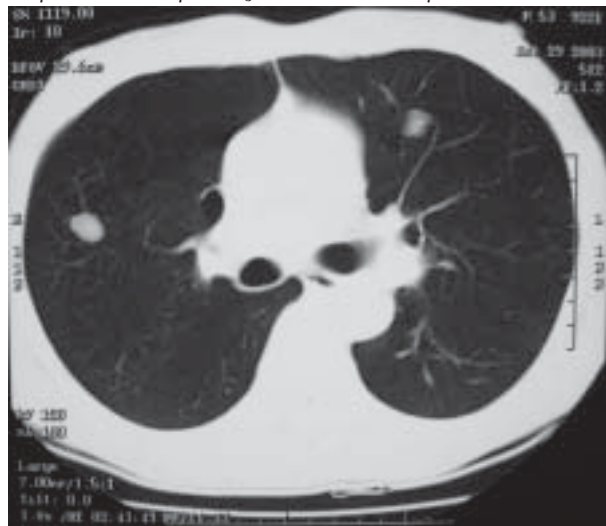


Figura 3 – TCAR de tórax com corte abaixo do nível da bifurcação traqueal mostra a presença de dois nódulos pulmonares.



audível, sem ruídos adventícios. O restante do exame físico não mostrava alterações.

A radiografia do tórax realizada quatro anos antes da admissão já demonstrava a presença de nódulos pulmonares (Figura 1). Na internação, o estudo radiológico do tórax e a tomografia computadorizada com protocolo de alta resolução (TCAR) evidenciavam aumento no número e tamanho desses nódulos (Figuras 2, 3 e 4).

Demais exames complementares: o hemograma mostrava hematimetria = 3,1 milhões/mm³, hematócrito = 28%, leucometria = 4.070/mm³ com 1% de bastões e 42% de linfócitos e contagem de plaquetas = 233.000/mm³. Contagem de linfócitos T CD4⁺ = 240/mm³. Carga viral = 93.000 cópias.

Figura 4 – TCAR de tórax com corte ao nível das bases pulmonares mostra nódulo em lobo inferior direito em posição justa-diafragmática.



Figura 5 – TC de cavidades paranasais evidencia lesão expansiva em parede lateral esquerda da nasofaringe.



PPD = 14 mm. As pesquisas de BAAR em três amostras de escarro induzido foram negativas. A broncoscopia foi normal e o exame do lavado broncoalveolar foi negativo para pesquisas de BAAR, fungo e células neoplásicas. A biópsia de linfonodo cervical mostrou linfadenite crônica com hiperplasia folicular.

No quinto dia de internação, o paciente iniciou quadro de febre, rinorréia purulenta e dor maxilar à esquerda, sendo diagnosticado sinusite e iniciado amoxicilina + clavulanato. Após quatro dias de antibioticoterapia, como havia pouca melhora do

Figura 6 – Material de biópsia de cavum: nicho de células tumorais com aspecto de “queijo suíço”. Diagnóstico: carcinoma adenóide cístico com subtipo histológico cribriforme.

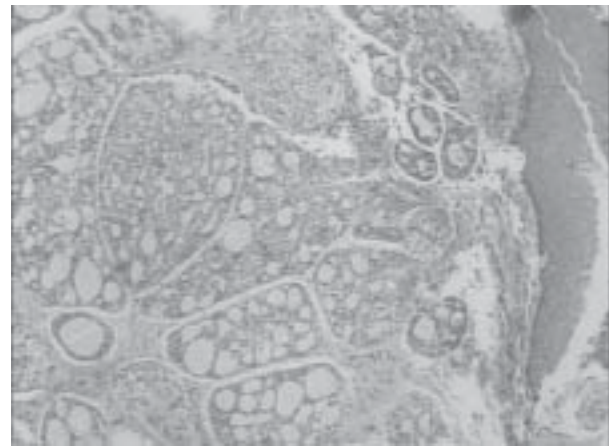
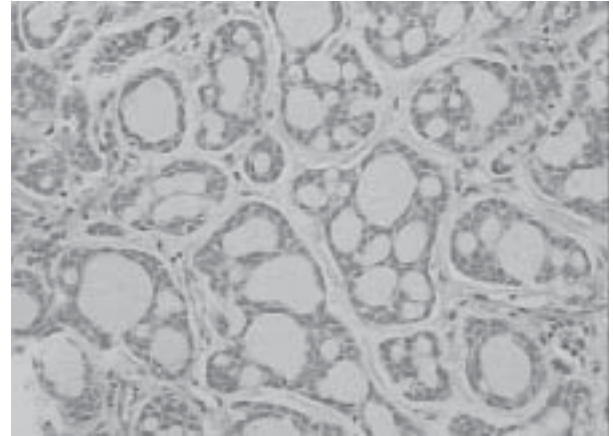


Figura 7 – Material de biópsia pulmonar demonstra a metastatização do carcinoma adenóide cístico.



quadro sinusal, foi feita uma tomografia computadorizada de cavidades paranasais que mostrou volumosa massa em topografia de nasofaringe (Figura 5). O paciente foi submetido à biópsia dessa massa, via transnasal e, posteriormente, à ressecção de nódulo pulmonar. O estudo anatomopatológico desses materiais estabeleceu a natureza maligna da lesão: carcinoma adenóide cístico (Figuras 6 e 7). Foi então iniciada radioterapia paliativa da lesão primária (Figuras 8 e 9).

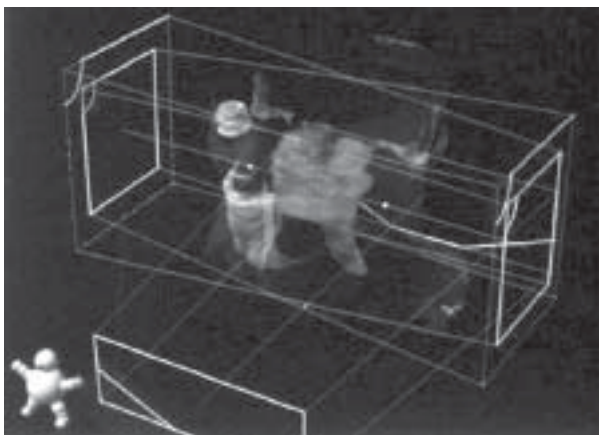
Discussão

As doenças infecciosas e neoplásicas que envolvem os pulmões permanecem como causas importantes de morbidade e mortalidade em pacientes infectados com o vírus HIV. Apesar de a radiografia simples do tórax ser tipicamente o primeiro exame de imagem realizado nestes casos, a TCAR do tórax também pode ser feita, particularmente quando a radiografia mostra achados inespecíficos ou questionáveis. Múltiplos nódulos pulmonares estão

Figura 8 – TC de cabeça e pescoço com reconstrução tridimensional (pré-radioterapia) mostra a localização da massa tumoral.



Figura 9 – TC de cabeça e pescoço com reconstrução tridimensional demonstra o mapeamento pré-radioterapia.



entre os achados tomográficos mais comuns, e podem ser secundários a um grande número de infecções e neoplasias relacionadas ao HIV. Entretanto, a confirmação do diagnóstico etiológico pode ser extremamente difícil e, algumas vezes, impossível² (Quadro 1).

Na interpretação da TCAR, torna-se importante determinar o tamanho e a distribuição dos nódulos pulmonares, que podem ajudar a distinguir entre

as possíveis causas infecciosas e neoplásicas em pacientes HIV-positivos. Em estudo de Edinburgh e cols.³, 84% dos pacientes com infecção oportunista tinham predominância de nódulos menores que 1 cm de diâmetro, ao passo que 82% dos pacientes com neoplasia tinham predominância de nódulos maiores que 1 cm. Nesse mesmo estudo, a distribuição dos nódulos também foi um fator discriminante: enquanto 88% dos pacientes que apresentaram distribuição peribroncovascular tinham sarcoma de Kaposi, 65% daqueles com infecção oportunista tinham distribuição centrilobular dos nódulos.

Quadro 1 – Causas de nódulos pulmonares múltiplos em pacientes infectados pelo vírus HIV.

Infecciosas	Tuberculose
	Criptococose
	Histoplasmose
	Aspergilose invasiva
	Pneumonia por <i>Pneumocystis carinii</i>
	Pneumonia por citomegalovírus
Neoplásicas	Sarcoma de Kaposi
	Linfoma não-Hodgkin
	Metástases

No caso em discussão, chama a atenção, além dos nódulos pulmonares múltiplos, a cronicidade da doença, o que praticamente exclui as infecções por *P. carinii*, citomegalovírus e *S. aureus* como causas da doença pulmonar. Da mesma forma, a aspergilose invasiva, a apresentação mais importante da infecção por *Aspergillus* na AIDS, também manifesta na maioria das vezes com curso agudo e rapidamente progressivo, o que não é o caso.

Dentre as doenças infecciosas pulmonares que acometem os portadores do HIV, a tuberculose é uma das mais freqüentes e, por isso, deve ser sempre cogitada no diagnóstico diferencial de quase todos os padrões radiológicos possíveis. Os nódulos acinares tuberculosos geralmente medem entre 6 e 9 mm de diâmetro e podem ser suficientemente bem delimitados para justificar sua classificação como doença multinodular⁴. Outra lesão tuberculosa, o tuberculoma, muitas vezes calcificado, geralmente é único, porém relatam-se tuberculomas múltiplos com dimensões variando de 0,5 a 4 cm. No presente caso, a prova tuberculínica positiva e a cronicidade das lesões fortaleceram ainda mais a possibilidade de tuberculose pulmonar, apesar da ausência de outros indícios que sustentassem essa hipótese diagnóstica.

Na AIDS, a criptococose pode apresentar-se sob a forma de nódulos parenquimatosos. Esses nódulos, geralmente em pequeno número, podem ter até 4 cm e apresentar escavação⁵. Entretanto, a criptococose só costuma ocorrer em fase de intensa diminuição de linfócitos T CD4⁺ no sangue periférico (geralmente abaixo de 50/mm³), o que não é o caso.

Outra infecção, a histoplasmose, também é capaz de produzir nódulos pulmonares múltiplos em indivíduos infectados pelo HIV. Nestes casos, a tomografia computadorizada evidencia pequenos nódulos, de distribuição aleatória, que geralmente estão associados a linfonodomegalias mediastinais. Semelhante a criptococose, a histoplasmose é observada em doentes com grave comprometimento da imunidade celular⁶.

Além das infecções, as neoplasias também constituem causas de múltiplos nódulos pulmonares em pacientes HIV-positivos.

O sarcoma de Kaposi, apesar de ultimamente ser menos descrito em portadores do vírus HIV, pode causar nódulos pulmonares. Estes são geralmente de limites mal definidos, crescem ao longo das rotas linfáticas e estão associados a derrame pleural em até 50% dos casos⁵. A maioria dos pacientes com Kaposi pulmonar apresenta a doença na pele ou mucosas, o que não é o caso.

Outra neoplasia notada em pacientes HIV-positivos é o linfoma não-Hodgkin que, quando envolve o tórax, manifesta-se mais frequentemente sob a forma de derrame pleural. Entretanto, também pode apresentar-se como múltiplos nódulos pulmonares. Estes nódulos, geralmente de limites bem definidos e de tamanho que varia entre 0,5 e 3 cm, são periféricos e predominam nas regiões subpleurais das bases pulmonares. Alguns pacientes são totalmente assintomáticos, mas a maioria (mais de 80%) apresenta manifestações denominadas de sintomas B – febre, sudorese noturna e perda ponderal importantes⁵.

A associação de outras neoplasias não diagnósticas de AIDS e o vírus HIV ainda é controversa. Várias delas podem evoluir com disseminação hematogênica ou linfática para os pulmões e resultar na formação de nódulos parenquimatosos. Estes são em geral múltiplos, bilaterais, esféricos, bem circunscritos, de tamanhos variados e com distribuição cortical, predominando nas regiões inferiores dos pulmões¹.

O carcinoma adenóide cístico (CAC) representa uma neoplasia maligna incomum originada a partir das glândulas salivares maiores (parótidas, submandibulares

e sublinguais) ou menores (presentes no epitélio que reveste as vias aéreas superiores, traquéia e brônquios). Segundo Regezi e cols.⁷, o CAC tem sido relatado como um dos tumores biologicamente mais enganosos e frustrantes da região de cabeça e pescoço. Tal inferência fundamenta-se no comportamento clínico do mesmo haja visto seu lento crescimento em detrimento do alto índice de recidivas e do amplo potencial de invasão dos tecidos adjacentes. Além do mais, o CAC possui grande potencial de disseminação hematogênica, sendo o pulmão o sítio preferencial para metástases⁸.

Dentre todas as neoplasias malignas da glândula salivar, o CAC é responsável por cerca de 23%. A faixa etária de maior incidência encontra-se entre a 5^a e a 7^a décadas de vida, não apresentando predileção significativa por sexo. Sua associação com o vírus HIV é controversa⁹.

O tratamento de eleição do tumor primário, independentemente da sua localização, é o cirúrgico¹⁰. A radioterapia tem mostrado resultados promissores e desempenha um papel importante no controle das recidivas⁸. No caso apresentado, como o paciente já apresentava a doença em estágio avançado, optou-se pela radioterapia paliativa.

O presente caso ilustra bem uma situação clínica não incomum e que apresenta extenso diagnóstico diferencial: nódulos pulmonares múltiplos em paciente assintomático. A pista para o diagnóstico etiológico foi o aparecimento dos sintomas de vias aéreas superiores. Não fosse isso, o caso exigiria uma rotina de investigação muito mais ampla.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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. 608p.
2. Jain NK, Lie TH. Fever, multiple pulmonary nodules, and ulcerated skin lesions in a patient with AIDS. *Chest* 1995;107:553-5.
3. Edinburgh KJ, Jasmer RM, Huang L, Reddy GP, Chung MH, Thrompson A, et al. Multiple pulmonary nodules in AIDS: usefulness of CT in distinguishing among potential causes. *Radiology* 2000;214:427-32.
4. Lillington GA. Diagnóstico das doenças pulmonares. Rio de Janeiro: Interlivros; 1989. 495p.
5. Jansen JM, Lima DB, Paiva DD, Lopes AJ, Capone D, Noronha A, et al. Pneumo-AIDS – clínica, radiologia e patologia. Rio de Janeiro: Revinter; 2004. 235p.

6. Capone D, Mogami R, Miyagui T. Tomografia computadorizada de alta resolução nas doenças difusas pulmonares – correlação anatomopatológica. São Paulo – Rio de Janeiro – Ribeirão Preto – Belo Horizonte: Atheneu; 2003. 360p.
 7. Regezi JA, Sciubba JJ. Patologia bucal: correlações clinicopatológicas. 3a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000. 382p.
 8. Amorim RFB, Silva LYC, Freitas RA. Evolução clínica agressiva de carcinoma adenóide cístico sólido. Rev Bras Patol Oral 2003;2(2):17-20.
 9. Sun EC, Curtis R, Melbye M, Goedert JJ. Salivary gland cancer in the United States. Cancer Epidemiol Biomarkers & Prevention 1999;8:1095-100.
 10. Campos CAH, Costa HOO. Tumores das glândulas salivares. In: Campos CAH, Costa HOO. Tratado de Otorrinolaringologia. São Paulo: Roca; 2002. p 155-76. ■
-

O relógio do manicômio

Luiz Vivas

Contista e cronista.

Diversos textos de sua autoria vêm sendo premiados em concursos literários.

Esmaltado, liso e preto, ele se movia em pequenos trancos compassados. Não sei bem o porquê, desde logo o ponteiro grande me intrigou. O pequeno, nem tanto. Ambos, cobertos por um vidro transparente, contrastavam com o fundo branco apoiado na parede daquele salão nervoso. Deitei a cabeça para um lado e, mão no queixo, fiquei observando. “Há alguma coisa errada com o ponteiro grande”, pensei. Podia sentir isso no ar. Mesmo assim não conseguia perceber o que era.

Em frente ao relógio, uma poltrona solitária. Sentei e, em seguida, veio o silêncio. Não ouvia mais as ordens espalhafatosas do general, nem os gritos e lamentos daquela gente esquisita. Alguns pareciam falar, outros gritar, mas, como num cinema mudo, o som não era captado pelos meus ouvidos. Em verdade, aquilo fazia parte do meu torpor.

Tinha tomado o medicamento da manhã. Por certo, ainda estava sob seus efeitos. Minutos depois, o barulho foi falando mais alto e a vida voltando ao normal. Passei, enfim, a sentir-me bem. Apenas a cabeça doía um pouco. Foi quando voltei a pensar nos ponteiros do relógio e, de novo, comecei a observá-los. Agora nada via de anormal neles. O médico tinha razão: sob efeito do medicamento, eu costumava cismar com certas coisas sem qualquer motivo plausível.

- Só faltava essa: o remédio me fazer mal tão próximo de minha alta – resmunguei.

Logo depois, ao fim de longo monólogo interior, tive de ponderar: “Que bobagem! Cismar com os ponteiros!”

Pensava assim, quando olhei de relance e percebi

o ponteiro grande deslocar-se no sentido anti-horário. Era apenas impressão. Só podia ser, concluí. Agitado, sem pestanejar, fixei os olhos no relógio e, para minha surpresa, confirmei a ocorrência do improvável, imponderável, inacreditável: os ponteiros andavam para trás! O grande, apressado; o pequeno, moroso.

Estaria eu ainda sob o efeito do medicamento? Não, não podia estar: ouvia agora a barulheira do salão, os gritos do general mandando o pessoal ficar em fila, a cantora de ópera com sua voz desafinada, enfim, toda aquela algazarra. No dia anterior o doutor havia dito que me daria alta dentro de uma semana. Portanto, era boa minha saúde mental. O que estaria acontecendo? Claro, os ponteiros não podiam estar girando no sentido anti-horário.

Fechei os olhos para não ver aquilo. Estava no lugar errado, tinha certeza disso. O médico dissera que, a rigor, minha internação não seria necessária. Meu caso era simples. Ficaria internado por pouco tempo. Apenas para melhor combater o estresse. Mas, em verdade, o contato com aquelas pessoas me fazia mal. Precisava sair dali.

De repente, cogitei a hipótese de que alguém pudesse estar manobrando o relógio por trás da parede. Talvez fosse qualquer espécie de teste novo. Pensando bem, do outro lado era a sala dos enfermeiros. É isso, refleti. Daquela sala, um deles devia estar controlando os ponteiros de alguma maneira. Com certeza queriam ver quem percebia ou não o fato, observar nossa reação diante de coisa assim tão estranha. É claro, o general louco nada notou de errado com o relógio, muito menos a cantora desafinada, mas eu não era igual a eles e logo percebi.

Precisava ter certeza de que aquilo era mesmo um teste. Então fui ao canto do salão de onde se podia ver a sala dos enfermeiros. Vi um deles, Jurandir, de quem gostava muito, conversando com Dr. Furtado, médico responsável por minha alta. Jurandir era grandalhão e mantinha a mão apoiada na mesma parede onde estava fixado, do outro lado, o relógio. Procurei observar a altura daqueles dedos em relação ao marcador de tempo. Era mais ou menos a mesma. Além disso, notei que ambos conversavam sorridentes e, vez por outra, vinham até a entrada do salão, olhavam para o relógio na parede e voltavam rindo. Sem dúvida, era um teste.

Achava Jurandir o melhor dos enfermeiros. Grande e forte, muito atencioso comigo, percebia que eu não era igual aos outros e dizia isso de maneira clara. Conversávamos durante horas, trocávamos idéias e até confidências. Tinha confiança nele.

- Chegou a hora do banho de sol, professor. Vamos lá? – falou Jurandir com simpatia.

Fingi que não havia escutado e continuei a olhar para os ponteiros.

- Por que você olha tanto para o relógio, professor? – indagou-me sorrindo.

- Você sabe muito bem, Jurandir – respondi secamente.

- Eu não sei de nada, homem.

- Dr. Furtado deve estar lá na sala dos enfermeiros agora, não deve? – perguntei-lhe convicto.

- Sim, deve estar. Por que me pergunta?

- Ora, Jurandir, porque alguém precisa estar mexendo no relógio para fazer o teste.

O enfermeiro veio se chegando, colocou o braço no meu ombro e perguntou:

- Mexendo no relógio? Teste? Meu querido, que história é essa? – disse ele com sorriso maroto.

- Não se faça de bobo, Jurandir. O que vocês fizeram? Por que os ponteiros estão andando em sentido contrário?

O enfermeiro olhou demoradamente para o relógio afixado na parede, e, logo depois teve de concordar comigo. Era mesmo um teste.

- Graças a Deus! – exclamei comovido – Pensei que estivesse ficando louco.

Foi assim que passei no teste mais importante de minha vida e provei estar em pleno gozo de minhas faculdades mentais.

Só não compreendi até hoje por que ainda não me deram alta.

Evocação

Alexandre Pinto Cardoso

Na minha terra desde cedo aprendíamos a diferenciar a batida dos sinos da Igreja acima de tudo pelo ritmo. Duas batidas com o sino mais grave, seguido de duas mais fracas e rápidas já sabíamos que alguém morreu e estava o féretro chegando à Igreja para as unções finais do corpo. Atrás da Igreja estava o caminho para o cemitério, quando o morto era mais abastado ou famoso havia muitos interessados em ajudar a transportá-lo (um coche fúnebre é coisa moderna), o enterro saía da Igreja descia uma grande escadaria e dava uma grande volta, quase olímpica, para atingir a rua de trás, quando não era o caso ou ainda um defunto que vinha da roça, os amigos e parentes, já cansados, seguiam por um atalho do lado direito da Igreja que dava acesso à mesma rua, naturalmente sem a pompa e as circunstâncias, mas muito mais rápido. Este trajeto era sempre morro acima, e vale dizer que de um modo geral quanto mais posses tivesse o falecido, mais chances teria da sepultura ser mais no pé do morro e a recíproca quase sempre verdadeira. No entanto, tanto uns quantos outros eram iguados pelo badalar dos sinos e à entrada do cemitério também existia um sino menor que mesmo uma criança podia alcançá-lo e fazê-lo dobrar, o som

agudo repetido rápida e freneticamente se iniciava quando cotejo apontava na esquina e só parava quando caixão atravessava o pórtico. Aí se dizia: “agora não tem mais jeito”. De longe podíamos adivinhar pelo intervalo de tempo entre o sino da Igreja e o do cemitério o tipo de morto pela linguagem dos sinos.

Outro era o ritmo da anunciação da primeira Missa dos domingos, aquela à qual todos integrantes das congregações laicas tinham que participar. Só se ouvia neste caso o dobrar do sino maior mais grave e bonito que ecoava por todo meu lugar. O da missa das nove (para crianças ou de toda a família) era mais alegre e pueril.

Todas as comemorações cívicas eram precedidas por um toque de alvorada às 6 horas de um repicar de sinos em ritmo frenético.

No Natal a chamada para a missa do galo era o mais bonito arranjo e com uma duração maior, como para não deixar dúvidas que o menino Deus renasceu ou deveria renascer em cada um de nós.

A cada hora e meia hora o relógio da Igreja nos dizia o tempo, que corria inexorável à cada badalada.

Na cidade grande não existe a linguagem dos sinos, por isto talvez eu me sinta algumas vezes perdido. ■