

# Este número da Pulmão-RJ – Vol 14 N 3

## *Nossos agradecimentos*

**Denise Duprat Neves**  
Editora biênio 2003-2005  
Prof<sup>a</sup>. Adjunta da UNIRIO

Com este número estamos completando a nossa missão neste biênio. Mudanças foram implementadas e outras sugestões estão sendo avaliadas. Mas, vamos deixar a prestação de contas para a próxima edição, a última do ano. Avaliamos neste período mais de 130 artigos, tendo publicado grande parte destes. Gostaríamos de deixar registrado aqui nossos mais profundos e sinceros agradecimentos aos autores, que nos privilegiaram enviando seus estudos e sem os quais não poderíamos nem existir, e aos anônimos revisores. Estes colegas, de diversas especialidades, membros ou não do Conselho Editorial, são também indispensáveis e em muito contribuem com suas críticas construtivas e sugestões para aumentar a qualidade e a integridade científica aos artigos apresentados. Em nome dos demais editores da revista e da diretoria da Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Estado do Rio de Janeiro, agradeço também aos nossos parceiros que tornam viáveis as publicações da revista.

Todos nós temos direitos e deveres com a nossa sociedade. Neste sentido, não deixe de ler “A Palavra do Presidente” e fique ciente do que está acontecendo. Participe e contribua para o engrandecimento da sua sociedade.

No artigo de opinião “*Depressão secundária à doença pulmonar obstrutiva crônica*” é abordado uma associação de duas importantes doenças. O estresse, a ansiedade, a síndrome do pânico e a depressão são termos comuns, atualmente, no nosso dia a dia. A presença de algum destes fatores em pacientes com doenças crônicas piora a sua qualidade de vida. O tratamento farmacológico, a psicoterapia, associados ou não aos programas de reabilitação pulmonar e o apoio à cessação ao tabagismo, devem ser avaliados em conjunto para um maior impacto destas medidas. Como citam os autores, a reabilitação pode produzir melhora subjetiva significativa da qualidade de vida, mesmo

quando não ocorre melhora funcional mensurável.

Nos artigos originais apresentamos “*Histoplasmose pulmonar em clínica privada no Rio de Janeiro*”. Apesar de nossa cidade ser essencialmente urbana, o que torna mais difícil a presença e disseminação deste fungo (geralmente presente em cavernas com morcegos ou em locais com grande número de pombos ou galinheiro), os autores descrevem 18 casos “urbanos” apresentando as diversas formas da doença: infecção primária assintomática, infecção pulmonar aguda ou crônica, ou sob a forma disseminada.

Com o envelhecimento da população brasileira (assim como vem ocorrendo com a do restante do mundo) a mediana de idade dos indivíduos com tuberculose vem aumentando gradativamente, sendo importante conhecer as peculiaridades desta doença na população de idosos, especialmente em nossa área de atuação. Em “*Tuberculose no idoso em hospital de referência*” características clínicas, laboratoriais e de imagem, além da resposta ao tratamento é abordado. Na população americana, pessoas com mais de 65 anos representam 12% da população e 27% daqueles com tuberculose. Nestes pacientes o diagnóstico e tratamento podem ser mais difíceis devido à presença de múltiplas doenças associadas e ao uso de medicações concomitantes. Apesar destas dificuldades, a cura ocorre de modo semelhante ao do restante da população, valendo a pena então buscar o diagnóstico e tratar os pacientes.

Um outro problema a ser conhecido e enfrentado em nosso meio é a tuberculose entre os profissionais de saúde. Em “*Tuberculose entre funcionários da Universidade Federal Fluminense e do Hospital Universitário Antônio Pedro no período 1997 – 2003*”, os autores mostram que no ambiente hospitalar foram diagnosticados 30 casos, enquanto no restante da universidade, com mais do dobro do número de funcionários (dados fornecidos pelos autores), ocorreram no mesmo período apenas quatro casos da doença. As recomendações para um

ambiente seguro foram publicadas recentemente e nós, os profissionais envolvidos no atendimento de pacientes com tuberculose, devemos cobrar a sua implantação e implementação. A Comissão de Tuberculose da SOPTERJ pode auxiliar, se necessário.

Neste número é abordado ainda o diagnóstico da tuberculose pleural em o *“Rendimento da atividade da adenosina desaminase comparado com histopatológico de biópsia pleural fechada em pacientes com tuberculose pleural”*. São inúmeros os artigos que demonstram a utilidade da dosagem desta enzima, a baixo custo, no diagnóstico da tuberculose em serosas. Há mais de 50 anos, com o uso mais amigável da biópsia por agulha da pleura e a maior sensibilidade do exame histopatológico, aceitamos o diagnóstico não bacteriológico da tuberculose pleural. No entanto, apesar da dosagem da ADA ser mais sensível que este, como demonstrado pelos autores, ainda relutamos em aceitar este critério em nossa prática clínica.

Ainda nos artigos originais trazemos dois estudos sobre tabagismo. Em *“Informação e campanhas de esclarecimento como fatores de sucesso no abandono do tabagismo”* os autores apresentam uma pesquisa qualitativa, metodologia com a qual não estamos tão acostumados, mas que cada vez se torna mais freqüente em Medicina. Sempre é muito importante saber ouvir os pacientes. A frase - *“Não adianta dizer que a pessoa vai morrer mais cedo. [...] O fumante sabe tudo isso, o problema é encontrar alguma coisa que incomode ele.”*, retirada de um dos depoimentos contido no artigo, pode resumir que este é um problema multifacetado e o ponto crucial pode ser extremamente pessoal. Veja outras opiniões no artigo e conheça o valor deste conhecimento para estimular o abandono ao tabagismo.

Sobre este mesmo assunto temos a *“Avaliação de um sistema de exposição tabágica passiva em modelo experimental utilizando cotinina e carboxiemoglobina como marcadores de exposição”* em que os autores descrevem em detalhes a metodologia utilizada e nos mostram que a medida de carboxiemoglobina apresenta níveis de correlação maiores com a intensidade da exposição do que a determinação de cotinina, e que esta se correlaciona com o tempo da exposição ao tabaco. Assim, a medida de ambas pode ser útil em quantificar a exposição ao tabagismo.

Voltamos ao tema tuberculose no como eu faço. Em *“Como utilizo dessensibilização tuberculínica no tratamento das tuberculoses”* um assunto bastante polêmico é abordado. Raramente encontramos esta informação em livros e artigos. O autor descreve em detalhes como e quando utilizar este método na prática clínica.

Apesar da silicose pulmonar ser uma das mais antigas doenças ocupacionais conhecidas e das

medidas de controle adotadas, ainda é a causa de mortalidade de milhares de pessoas no mundo a cada ano. Seus mecanismos patogênicos ainda não são totalmente conhecidos, mas o entendimento dos *“Aspectos celulares da silicose pulmonar”*, descrito pelos autores deste ponto de vista, podem ajudar-nos a compreender melhor o desenvolvimento desta doença.

Em atualização tratamos de *“Telepatologia - nova ferramenta diagnóstica para lesões do aparelho respiratório e importante elo tecnológico entre as áreas da Patologia, Clínica Cirúrgica e Pneumologia”* Apesar deste tema ser recente, já existem muitas publicações a respeito e vários sites que oferecem serviços de telepatologia estática, de graça ou cobrando pelo trabalho. Esta prática de patologia a distância pode auxiliar não só no diagnóstico de casos difíceis ou onde não existe a presença física de um patologista, mas também na educação continuada de médicos e no controle de qualidade dos laboratórios, de modo rápido e relativamente simples.

O uso de medicamentos por via inalatória possibilita a administração da droga diretamente nas vias aéreas, reduzindo os efeitos sistêmicos adversos. Existem inúmeros tipos de dispositivos em uso e em desenvolvimento atualmente. Em *“Sistemas de inalação na asma: vantagens e desvantagens”*, os autores descrevem de maneira didática cada um destes dispositivos, permitindo-nos a escolha adequada para cada paciente.

Em relatos de caso é apresentado *“Pneumonia lipóidica – relato de caso”*. Como os autores destacam este diagnóstico pode ser subestimado, pois o quadro clínico e radiológico é inespecífico, simulando outras doenças pulmonares. Apesar de ser mais freqüente na criança e no adulto debilitado, pode ocorrer em pessoas saudáveis e a leitura deste artigo pode nos ajudar a pensar neste diagnóstico.

Em outro artigo é apresentado *“Seqüestro pulmonar associado à tuberculose pulmonar: relato de caso”*. Esta rara doença congênita pode estar associada a diversos tipos de infecção, inclusive mista, e eventualmente pode estar associada à tuberculose (tema bastante abordado neste número).

Caros leitores, nós esperamos que a revista tenha atingindo a sua meta e cumprindo a sua missão que é a de prospectar, promover e divulgar trabalhos científicos e educativos para médicos, cientistas, professores, estudantes e demais partes interessadas, visando contribuir para o desenvolvimento das Ciências Pneumológicas no Brasil e no Mundo, por meio da distribuição trimestral em âmbito nacional de uma revista criativa e inovadora que reúne a opinião e a experiência dos mais competentes profissionais da pneumologia e áreas correlatas. Até breve. ■

## A Palavra do Presidente

**Thiers Marques Monteiro Filho**

*Presidente da SOPTERJ 2003-2005*

**A**ssumimos a direção da Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Estado do Rio de Janeiro (SOPTERJ), em outubro de 2003, tendo como meta a manutenção do seu nível sócio-cultural e desenvolvimento do seu quadro social.

O nosso primeiro desafio foi a atualização das edições da nossa revista trimestral, a Pulmão RJ, e a renovação dos contratos de patrocínio da mesma. E assim foi feito, e com muita dificuldade conseguimos os patrocínios necessários para cobrir as despesas e em pouco tempo já tínhamos a atualização das edições. Ressalto aqui o grande empenho da Dra. Denise Duprat que soube desempenhar o cargo de Editora da Revista com muita competência.

As demais atividades científicas correram sob a supervisão do Secretário de Assuntos Científicos, Dr. Eduardo Bethlem, e dos Vice-Presidentes regionais. A nível regional tivemos a Jornada de Integração Serrana em Pneumologia (nov/2003) que versou sobre o tema "DPOC", a Jornada Sul Fluminense com os temas "Tabagismo e Patologias do Sono" (mai/2004), as jornadas da região Niterói-Região dos Lagos sobre "DPOC" (set/2004) e sobre "Tosse Crônica" (ago/2005).

Na cidade do Rio de Janeiro a nossa diretoria aprovou proposta de realizarmos reuniões mensais em local fixo, seguido de um jantar de confraternização oferecido gratuitamente aos participantes, condicionado a obtenção do patrocínio integral pela indústria farmacêutica. As Reuniões tiveram início em abr/2004 no hotel Luxor Continental, posteriormente transferida para o Leme Othon Palace e, finalmente, a partir de mar/2005 para o Windsor Palace Hotel onde continuam ocorrendo mensalmente, felizmente com grande sucesso e sem ônus para a SOPTERJ.

Em dezembro de 2004 iniciamos um ciclo de avaliação da situação da Residência em Pneumologia no Rio de Janeiro, com a participação do presidente da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT), Dr. Mauro Zamboni, dos representantes das Faculdades de Medicina do Rio de Janeiro envolvidas com este tema e do CREMERJ. A SOPTERJ designou

o Dr. Bernardo Maranhão seu representante e organizador das reuniões. Após profunda discussão, chegamos a elaboração de um documento que foi encaminhado ao presidente da SBPT, contendo as conclusões deste grupo de estudo. Infelizmente nossas sugestões não encontraram ressonância na reunião dos presidentes das regionais com a diretoria da SBPT, quando por maioria dos votos venceu a opção de se manter o atual critério adotado pela Comissão Nacional de Residência Médica.

Tivemos também participação efetiva na discussão das assembleias de convênios e da CBHPM, promovidas pelo CREMERJ, por meio do nosso coordenador da Comissão de Honorários, Dr. Marcelo Pegado, que nos manteve atualizados com as decisões deste fórum de discussões.

Por decisão da Diretoria resolvemos recriar o Departamento de Pneumologia Pediátrica e a Comissão de Tuberculose. Neste ponto, gostaria de destacar a participação do coordenador da Comissão de Tuberculose, Dr. Miguel Aiub que sempre presente as nossas reuniões de diretoria, nos proporcionou a possibilidade de obtermos um convênio com o Ministério da Saúde que foi aprovado e assinado pelo Ministro da Saúde, Dr. Humberto Costa e pelo presidente da SOPTERJ. Embora aprovado, o repasse do valor pactuado ainda não nos foi liberado por questões burocráticas que estão sendo sanadas paulatinamente. Esperamos que outras exigências não apareçam para que possamos receber a verba e iniciar o programa elaborado pela Comissão de Tuberculose.

Finalmente o nosso congresso regional. Neste ano de 2005 tivemos o nosso congresso estadual presidido pelo nosso vice-presidente Dr. Antonio Chibante, que soube com a competência que lhe é peculiar, organizar a nossa programação científica. Este ano, porém, tivemos o nosso congresso agregado aos congressos brasileiros de Asma, DPOC e Tabagismo. O sucesso científico dos congressos é fato incontestável, provocando elogios da maioria dos 1.300 congressistas.

Gostaria também de registrar a oportuna aproximação da SBPT das sociedades regionais, culminando com um concorrido encontro em São Paulo, ocasião em que compareceu a absoluta maioria dos presidentes das sociedades estaduais, e que teve como resultado um debate de alto nível e o fortalecimento da pneumologia como um todo.

Estamos chegando ao final do nosso mandato no comando da SOPTERJ. Acreditamos que cumprimos com a nossa missão. Aproveito a oportunidade para deixar aqui os meus agradecimentos a esta diretoria que se mostrou participativa, eficiente e dinâmica. Agradeço também aos amigos que nos apoiaram elevando assim o prestígio da Pneumologia do Rio de Janeiro. ■

---

# Anúncio GSK Seretide

# Depressão secundária à doença pulmonar obstrutiva crônica

## *Secondary depression following by chronic obstructive lung disease*

Hugo Leonardo Rodrigues Soares<sup>1</sup>, Cyro Teixeira da Silva Junior<sup>2</sup>,  
Rodolfo Fred Behrsin<sup>3</sup>, Gilberto Perez Cardoso<sup>4</sup>,  
Elizabeth Giestal de Araujo<sup>5</sup>

*Pulmão RJ 2005; 14(3): 191-96*

### RESUMO

Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) tem sua definição baseada na limitação persistente do fluxo aéreo. Esta doença não está restrita aos pulmões, pois apresenta manifestações sistêmicas. Uma delas, a depressão, acomete de 25% a 40% dos pacientes e está associada à morbidade e à mortalidade. Suas causas são complexas. Os fatores de risco aos quais os médicos devem ficar atentos são a idade avançada, perdas psicossociais tais como luto ou outras privações, perda da vida ativa na família e sociedade (isolamento social), dificuldades financeiras e necessidade de oxigenoterapia.

**Descritores:** doença pulmonar obstrutiva crônica, DPOC, depressão.

### ABSTRACT

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is characterized and defined by limitation of expiratory airflow. COPD is not only a disease of the lungs, but is also a systemic disorder. COPD has to be considered a multicomponent disease, with both pulmonary and extra pulmonary consequences. Depression affects approximately 25 % and 40 % of patients with COPD and is largely untreated. The causes are complex. Anxiety and depression are common and are associated with significant functional impairment above that associated with medical morbidity alone among adult patients with COPD.

**Keywords:** chronic obstructive lung disease, COPD, depression.

## Introdução

A medicina psicossomática é uma área de investigação científica que estuda a relação entre fatores psicológicos e o pleno funcionamento dos diferentes sistemas buscando entender como os distúrbios emocionais medeiam a patogênese de doenças específicas<sup>1</sup>.

A medicina moderna é classificada como psicossomática, pois admite que grande parte das doenças somáticas tem um componente psíquico desencadeador. Como exemplos bem caracterizados podemos destacar a úlcera de estresse, o infarto do miocárdio, a colite ulcerativa, as crises hemorroidárias, os surtos herpéticos nos indivíduos já infectados, dentre outros<sup>1</sup>.

1. Interno de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense.

2. Professor Adjunto de Pneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense.

3. Professor Associado da Disciplina de Pneumologia da Universidade Federal Fluminense.

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

5. Professora Adjunta do Departamento de Neurobiologia da Universidade Federal Fluminense.

Trabalho realizado em conjunto pelos Programas de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências Médicas e Neuroimunologia da Universidade Federal Fluminense, Cidade de Niterói, Estado do Rio de Janeiro.

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

Artigo recebido para publicação no dia 05/09/2005 e aceito no dia 25/09/2005, após revisão.

Atualmente não é mais possível duvidar da influência dos estados depressivos e dos estados de conflito íntimo no funcionamento adequado do nosso organismo. Já está muito bem caracterizado que nestas condições ocorrem distúrbios do sistema neuroimunoendócrino que podem gerar tanto ciclos anovulatórios como a depleção da atividade imunitária. Este último mediador de quadros infecciosos e degenerativos, bem como o surgimento de processos tumorais<sup>2</sup>.

Resumidamente podemos dizer que o funcionamento adequado dos sistemas leva ao estado de saúde plena e neste contexto estão incluídas não só a saúde física como a mental. Desta forma se torna imperativo a observação do paciente como um todo de forma a analisar de que maneira a sua doença está relacionada com o seu estado emocional mais amplo.

O ato de respirar, que se repete cerca de 20.000 vezes por dia, é de todo inconsciente. Essa atividade autônoma voluntariamente modulável quando conveniente é muito importante não só para a função respiratória mais também para a atividade da fala, tão importante para a comunicação entre os indivíduos. Assim sendo, a comunicação verbal não pode ser limitada por deficiências respiratórias, pois, quando isso acontece, o ser humano percebe, de forma dolorosa, o quanto é importante manter a atividade respiratória adequada<sup>3</sup>.

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) afeta de forma globalizada a atividade pulmonar. Os estudos clínicos sobre esta enfermidade indicam a grande heterogeneidade existente entre os indivíduos portadores desta doença, conseqüentemente, o quadro sistêmico pode se apresentar de forma bastante variável. Atualmente, é considerada doença sistêmica com distúrbio muscular, risco aumentado para aterosclerose vascular, osteoporose, distúrbio hormonal e hidroeletrólítico, além de depressão, entre outros<sup>4</sup>.

A Iniciativa Global para Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (GOLD), criada com a colaboração do Instituto Nacional Norte-Americano do Coração, Pulmão e Sangue (NHLBI) em 1998, e da Organização Pan-Americana de Saúde em 2000, relata que a DPOC é um problema de saúde pública. Ela é a quarta causa principal de morbidade e mortalidade crônica nos Estados Unidos e há previsão de que assuma a quinta posição em 2020 como uma doença de impacto global<sup>4</sup>.

Essa perigosa previsão fez com que a doença fosse mais intensamente pesquisada, desde a sua fisiopatogenia até o tratamento, bem como gerou intensificação e propagação das campanhas contra o tabagismo, o principal fator de risco para a doença.

A depressão está associada a uma alta incapacidade e perda social. No Global Burden of Disease Study conduzido pela Organização Mundial de Saúde, a depressão maior unipolar ocupa o quarto lugar em percentagem de anos de vida de incapacidade ajustada e estima-se que ocupará o segundo lugar em 2020<sup>5</sup>.

### ***Depressão associada à enfermidade clínica***

A associação entre depressão e doença não psiquiátrica é comum<sup>1</sup>. Os sintomas depressivos associados com doenças clínicas variam, mas são, essencialmente, os mesmos da depressão clínica. O grau de depressão varia desde um leve transtorno de ajustamento às atividades sociais, a um episódio depressivo maior e muito mais grave<sup>6,7</sup>.

A depressão que ocorre no contexto de uma enfermidade clínica é difícil de ser avaliada normalmente. Os sinais e sintomas depressivos apresentados pelos pacientes podem refletir o estresse psicológico para lidar com a doença assim como podem ser causados pelo próprio quadro em curso ou por seu tratamento medicamentoso. Entretanto, não devemos nos esquecer que este quadro pode coexistir com o diagnóstico clínico<sup>6,7</sup>.

A depressão é caracterizada por tristeza, baixa da auto-estima, pessimismo, pensamentos negativos recorrentes, desesperança e desespero. Seus sintomas são, fadiga, irritabilidade, retraimento e ideação suicida<sup>6,7</sup>. O humor depressivo pode aparecer como uma resposta a situações reais, por meio de uma reação vivencial depressiva, quando diante de fatos desagradáveis, aborrecedores, frustrações e perdas. Trata-se, neste caso, de uma resposta a conflitos íntimos e determinados por fatores vivenciais. Onde a denominação de depressão reativa (reação aguda ao estresse ou reação de ajustamento com sintomas depressivos), ou seja, em reação a alguma coisa real e acontecida, a uma fonte exógena que pode ser casualmente relacionada àquela reação<sup>6,7</sup>.

No contexto das doenças respiratórias podemos destacar que inúmeras podem ser potenciadas ou mesmo deflagradas por fatores psíquicos. Neste aspecto, a DPOC é uma doença grave com importantes conseqüências para a vida emocional do paciente e de seus familiares<sup>6</sup>.

### ***Tonalidade afetiva depressiva de base e estresse***

Os pacientes portadores de Tonalidade Afetiva Depressiva de Base, por possuírem um temperamento previamente depressivo, independentemente dos fatos vividos, sempre estarão tingindo de negro suas perspectivas futuras. São portadores da depressão

endógena e, como se viu, relacionada não apenas a “sentimentos vitais” como também às “situações imaginárias”<sup>7</sup>.

Estresse (físico, psicológico ou social) é um termo que compreende um conjunto de reações e estímulos que causam distúrbios no equilíbrio do e no organismo, freqüentemente, com efeitos nocivos<sup>1</sup>.

O conceito de estresse foi apresentado por Selye, em 1936. Selye<sup>8</sup> descreveu o que chamou de síndrome geral de adaptação, com três fases sucessivas: alarme, resistência e esgotamento. Após a fase de esgotamento, surgem as doenças (as assim chamadas doenças de adaptação), como a úlcera de estresse, a hipertensão arterial, as artrites e lesões miocárdicas.

Além dos agentes físicos e psíquicos, atualmente, dá-se grande importância ao chamado estresse social, motivo de estudos de diversos autores, como os trabalhos de Lenart-Levy, apontando situações como exposição a ruídos, aglomeração urbana, isolamento, trabalho monótono e repetitivo, ou seja, os componentes da vida nas grandes metrópoles, como poderosos fatores de risco<sup>9</sup>.

A resposta ao estresse dá-se por meio de ação integrada dos sistemas nervoso, endócrino e imune, num processo de alterações temporais e altamente controladas da homeostasia. Quando a reação de adaptação ao estresse não é adequada ou suficiente, aparece a doença, mediada por alterações no funcionamento daqueles sistemas<sup>1</sup>.

Schleifer<sup>10</sup> acompanhou 15 homens que haviam recentemente perdido suas mulheres por câncer de mama. Este grupo foi avaliado regularmente quanto à capacidade de resposta de seus linfócitos T por um período de até 14 meses. Os resultados apresentados demonstraram uma resposta diminuída destas células no início da investigação, com aparente recuperação à medida que o acompanhamento prosseguia.

Linn<sup>11</sup> estudou parâmetros imunológicos em indivíduos deprimidos e concluiu que a função imune estaria reduzida em indivíduos enlutados e com graus importantes de depressão avaliados por uma escala.

O sistema imune, portanto, parece ser o elo que explica as interações entre os fenômenos psicossociais e importantíssimas áreas da patologia humana, como as doenças de auto-agressão, infecciosas, neoplásicas e alérgicas.

O encéfalo gera o estresse biológico em resposta a estímulos reais ou imaginários. As muitas respostas fisiológicas associadas com o estresse ajudam a proteger o corpo e o encéfalo dos perigos que desencadearam o estresse em primeiro lugar. Mas o estresse, em doses crônicas, também pode ter efeitos prejudiciais<sup>12</sup>.

O estresse leva à liberação do hormônio esteróide cortisol pelo córtex da adrenal. O cortisol através da corrente sanguínea atinge o encéfalo e por meio da interação com receptores citoplasmáticos presentes nos neurônios, estimula respostas nestas células<sup>12,13</sup>.

As diversas interações entre os sistemas endócrino e imune acontecem a partir do sistema límbico e da ativação do eixo hipotálamico-hipófise-sistema endócrino. No caso do estresse a ativação do hipotálamo deflagra a ativação da hipófise o que leva a ativação da adrenal para a liberação do cortisol<sup>12,13</sup>.

O sistema, tradicionalmente, mais estudado de resposta ao estresse é a hipófise/supra-renal. O hipotálamo libera o fator liberador de corticotrofina que estimula a hipófise tanto a liberar o ACTH como a aumentar a sua produção. Ao nível da glândula adrenal o ACTH induzirá a liberação do cortisol e de catecolaminas que desempenham um papel fundamental no quadro de estresse<sup>14,15</sup>.

A regulação hormonal da resposta aos agentes de estresse envolve a participação de outros hormônios hipofisários, além do ACTH, como a vasopressina, prolactina, hormônio somatotrófico (GH), hormônio estimulador da tireóide (TSH), dentre outros. Estas substâncias também atuam sobre o sistema imune através de receptores específicos nas células linfóides<sup>16</sup>.

### **Fatores de risco para episódio depressivo**

Podemos enumerar uma série de fatores de risco para o episódio depressivo. Devemos nos ater a diferenciação entre síndrome depressiva que se trata de um diagnóstico sindrômico e o transtorno depressivo que se caracteriza por um diagnóstico nosológico.

A média de idade para o início dos transtornos depressivos varia entre os 20 e 40 anos<sup>6,7</sup>. A maioria dos estudos epidemiológicos mostrou aumento consistente na história familiar de transtornos do humor entre pessoas, especialmente, em parentes de primeiro grau.

As mulheres possuem um risco duas vezes maior de transtorno depressivo que os homens. Mulheres realizam mais tentativas de suicídio que os homens, no entanto, a prevalência de suicídio nos homens é maior que nas mulheres. Os homens em geral utilizam armas de fogo, facas e pulo de grandes alturas no suicídio. As mulheres recorrem a doses excessivas de medicamentos na tentativa do auto-extermínio<sup>6</sup>.

A baixa situação sócio-econômica possui um risco maior para os sintomas depressivos e transtorno depressivo maior. O desemprego é um grande fator de risco para os transtornos depressivos. O estado civil parece ser um dos fatores de risco mais consistentes para sintomas depressivos. As taxas de transtorno

depressivo são maiores entre pessoas separadas e divorciadas que nas casadas<sup>6</sup>.

O estresse social parece ser o maior fator de risco para o surgimento do transtorno depressivo ao longo da vida<sup>6</sup>.

### **Doença pulmonar obstrutiva crônica**

A DPOC é uma doença que se caracteriza pela presença de obstrução ou limitação crônica do fluxo aéreo, apresentando progressão lenta e irreversível<sup>17</sup>.

A destruição progressiva dos brônquios e alvéolos reduz gradualmente a capacidade de oxigenação. Inicialmente, a capacidade para exercícios é afetada, mas em um determinado momento, a capacidade de oxigenação não é mais suficiente para as exigências do trabalho corriqueiro ou mesmo para manter a saturação de oxigênio em repouso<sup>1</sup>.

Os homens são afetados com maior frequência que as mulheres, fato que pode ser explicado pela maior prevalência do principal fator de risco (tabagismo) em homens. Porém esta diferença vem caindo, pela maior proporção de mulheres fumantes. É caracteristicamente uma doença de adultos idosos, manifestando-se na quinta ou sexta década de vida. A prevalência atinge o máximo na sétima e oitava décadas, e então se estabiliza, principalmente devido à mortalidade<sup>18</sup>.

No Brasil, os dados do Ministério da Saúde estimam a prevalência do tabagismo em torno de 32% da população em geral. Assim sendo, se considerarmos a população do Brasil em 160.000.000 de habitantes e sabendo-se que 15% dos fumantes desenvolvem DPOC, clinicamente significativa, teremos aproximadamente sete milhões e meio de pacientes com essa doença, correspondendo a aproximadamente 5% da população em geral<sup>18</sup>. Entre a população latino-americana, as taxas gerais de mortalidade estão diminuindo. Porém, os óbitos por doenças crônicas, como a DPOC, e por acidentes aumentaram em média 30% nos últimos 10 anos. Observa-se que a mortalidade cardiovascular (infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, etc.) está diminuindo em praticamente todas as regiões latino-americanas, mas os óbitos por DPOC permanecem em linha ascendente em quase todos os países, gerando preocupações, sobretudo nas áreas de saúde pública<sup>5</sup>.

De acordo com estatísticas britânicas, as doenças respiratórias figuram como a terceira causa de perda de dias de trabalho, sendo a DPOC responsável por 56% de tais faltas entre os homens e 24% entre as mulheres. Sem sombra de dúvida, a DPOC leva a significativa incapacidade, perda de produtividade e

piora da qualidade de vida, que se agravam, substancialmente, com a progressão da doença. Em função do que foi exposto e dos custos advindos de tratamentos hospitalares prolongados, o impacto econômico da DPOC é relevante no caso de exacerbações graves da doença e da necessidade de uso prolongado de oxigênio em domicílio por alguns pacientes. Ela é responsável por uma parte significativa das visitas a médicos e a setores de emergência e das hospitalizações<sup>18</sup>.

### **Psicopatologia da DPOC**

A DPOC é uma doença "somatopsíquica". Se há uma fase psicossomática, ela ocorre durante a fase do tabagismo, o mais freqüente fator de risco da DPOC<sup>6</sup>.

A depressão é um fator importante de risco de dependência à nicotina<sup>19</sup>. Nos fumantes é maior a prevalência de história de depressão significativa e, nesses casos, a probabilidade de cessação do tabagismo é menor do que nos indivíduos sem história de depressão<sup>19</sup>. Sugeriu-se que a associação entre depressão e tabagismo pode ser devida a uma predisposição genética comum às duas doenças<sup>19</sup>. Outros fatores de risco da dependência à nicotina incluem esquizofrenia (70% a 90% dos esquizofrênicos são fumantes) e abuso de múltiplas drogas, particularmente álcool, cocaína e heroína<sup>19</sup>. Assim, é provável que a maioria que continua fumando seja composta por aqueles com problemas psiquiátricos ou sociais<sup>19</sup>. Além disso, é provável que esses fumantes sejam mais dependentes do tabaco e menos interessados em abandoná-lo<sup>19</sup>.

Na ocasião em que a hipóxia se torna crônica, a experiência de praticamente qualquer emoção intensa aumenta a dispnéia. Os pacientes previnem-se contra excitação emocional confinando-se ao que tem sido chamado de "courage emocional"<sup>6</sup>.

Os pacientes com DPOC tendem a ser cronicamente depressivos e ansiosos, com grande preocupação com a doença e suas complicações. Neste sentido, eles não são diferentes dos pacientes com outras doenças crônicas, incapacitantes e graves. Entretanto, a DPOC pode ser específica, pois a hipóxia crônica reduz as capacidades cognitivas incluindo o pensamento e a atenção<sup>6</sup>.

O psiquiatra pode ser chamado devido a uma psicopatologia não relacionada a DPOC ou devido à depressão e ansiedade secundárias à DPOC. O auxílio procurado, raramente, se limita ao problema específico para o qual é solicitada a consulta. O papel do psiquiatra é, na verdade, fazer parte do programa de reabilitação do paciente com DPOC. A reabilitação é,

particularmente, importante porque a doença evolui lentamente, permitindo ao paciente muitos anos de vida<sup>6</sup>.

A reabilitação pode produzir melhora subjetiva significativa, mesmo quando não ocorre melhora funcional mensurável. Alguns dos fatores relevantes estão no campo da psiquiatria. A ameaça da dispnéia é a preocupação central do paciente com DPOC. O próprio medo pode aumentar as exigências metabólicas, deste modo criando um círculo vicioso. Um aspecto importante no programa de reabilitação é o sistema de apoio imediato do paciente, estendido à família, pois uma doença crônica e progressiva esgota em muito uma família, mesmo as mais sólidas do ponto de vista afetivo e financeiro<sup>6</sup>.

A psicopatologia manifesta requer intervenções psiquiátricas específicas. A psicoterapia deveria ser de apoio e voltada à dissolução de afetos disruptivos metabolicamente exigentes<sup>6</sup>. Medicação ansiolítica, antidepressiva e antipsicótica é utilizada quando indicada, mas com especial cuidado. A consideração consiste em alcançar o objetivo clínico sem interferir na parte funcional já comprometida. Medicamentos depressoras do centro respiratório devem ser evitados<sup>6</sup>.

É prudente iniciar a maioria dos medicamentos em baixa dose e aumentá-la, gradualmente, conforme for necessário para controlar os sintomas alvo. O médico não deve hesitar em diminuir ou suspender a medicação se a evolução clínica não for satisfatória, particularmente se o paciente ficar mais confuso<sup>6</sup>.

A reabilitação psicológica do paciente com DPOC é importante para que ele faça o tratamento medicamentoso adequadamente. Por ser uma doença muito comum em homens de meia-idade e, de certa forma, limitante, é comum haver depressão associada. Por isto, alguns pacientes acabam achando que o tratamento é pura perda de tempo; não tomam seus remédios e continuam fumando. É claro que isto acaba piorando suas condições clínicas, o paciente se deprime mais e acaba ocorrendo um círculo vicioso. Portanto, um trabalho de psicoterapia dentro das realidades clínicas do paciente é altamente recomendado<sup>6,7</sup>.

Pesquisa de Paulin e colaboradores<sup>20</sup> concluiu que exercícios direcionados ao aumento da mobilidade da caixa torácica melhoram a sua expansibilidade, a qualidade de vida e a capacidade submáxima de exercício, bem como reduzem a dispnéia e os níveis de depressão em pacientes portadores de DPOC moderada e grave.

Os estudos têm observado altos índices de ansiedade, depressão e diminuição do desempenho cognitivo nos pacientes portadores de DPOC. Tem-se

sugerido que as mudanças no humor resultam da “autopercepção” negativa e do prejuízo funcional, os quais se relacionam diretamente com a diminuição da capacidade física<sup>21-24</sup>.

A presença de depressão é um dos critérios utilizados para contra-indicação de cirurgia redutora de volumes em pacientes com DPOC<sup>25</sup>.

A prevalência de depressão em pacientes com DPOC varia entre 25 e 40 % na literatura pesquisada<sup>26-28</sup>.

As causas de depressão em pacientes com DPOC em idade avançada são complexas. Os fatores de risco aos quais os médicos devem ficar atentos são a idade avançada, perdas psicossociais tais como luto ou outras privações, perda da vida ativa na família e sociedade (isolamento social), dificuldades financeiras e necessidade de oxigenoterapia<sup>28</sup>.

Conclui-se pela importância da proposta de incluir a análise de variáveis sociais e psicológicas no atendimento médico, que devem ser consideradas nos portadores de DPOC e outras doenças crônicas porque interferem na qualidade de vida do paciente e de sua família.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Melo Filho J. Psicossomática hoje. Porto Alegre: Artes Médicas; 1999.
2. Soares HLR, Passos E. Os modelos da causalidade circular ou dos sistemas feedback na compreensão do vivo. Niterói (RJ): Revista do Departamento de Psicologia da Universidade Federal Fluminense; 2005.
3. Paschoal IA, Pereira MC. Atualização e reciclagem em pneumologia. São Paulo: Vivali; 2001.
4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). 2005; Disponível em: URL: <http://www.goldcopd.com>
5. Murray JLC, Lopes JL, Alan D. Evidence-based health policy-lessons from the global burden of disease study. Science 1996;274:740-74.
6. Kaplan H, Sadock B. Tratado de psiquiatria. Porto Alegre: Artmed; 1999.
7. Ebert MH, Loosen PT, Nurcombe B. Psiquiatria – Diagnóstico e tratamento. Porto Alegre: Artmed; 2002.
8. Selye HA. Syndrome produced by diverse nervous agents. Nature 1936;148:32.
9. Levy I. The stress of everyday work reflected in productiveness subjective feelings, and urinary output of adrenaline and nor-adrenaline under solaried and piece-work conditions. J Psycho Res 1964;8:194.
10. Schleifer SJ, et al . Suppression of lymphocyte stimulation following bereavement. JAMA 1983;250:374.
11. Linn MW. Stressful events, dysphonic mood and immune responsiveness. Psychol Rep 1984;54:219.
12. Bear M, Connors BW, Paradiso M. Neurociências – Desvendando o sistema nervoso. Porto Alegre: Artmed; 2002.
13. Lent R. Cem bilhões de neurônios – Conceitos fundamentais de neurociências. Rio de Janeiro: Atheneu; 2002.

14. Berne R, Levy M. Fisiologia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000.
  15. Guyton AC, Hall JE. Tratado de fisiologia médica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002.
  16. Goodman & Gilman. As bases farmacológicas da terapêutica. Rio de Janeiro: Mcgraw Hill Interamericana do Brasil; 2003.
  17. Ruffino R, Behrsin RF. Doença pulmonar obstrutiva crônica. In: Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Estado do Rio de Janeiro (SOPTEJ), editor. Pneumologia: aspectos práticos e atuais. 1a. ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2001. p. 211-27.
  18. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) - Consenso brasileiro de doença pulmonar obstrutiva crônica. J Pneumol 2000;26(1):1-52.
  19. Silva Junior CT, Behrsin RF. Tabagismo. [Monografia]. Niterói (RJ): Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense; 2004.
  20. Paulin E, Brunetto AF, Carvalho CRF. Efeitos de programa de exercícios físicos direcionado ao aumento da mobilidade torácica em pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica. J Pneum 2003;29(5):287-94.
  21. Ketelaars CAJ, Schlösser MAG, Mostert R, Abu-Saad HH, Halfens, RJG, Wouters EFM. Determinants of health-related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 1996;51:39-43.
  22. Emery CF, Leatherman NE, Burker EJ, McIntyre NR. Psychological outcomes of a pulmonary rehabilitation program. Chest 1991;100:613-17.
  23. Ramos-Cerqueira ATA, Crepaldi AL. Qualidade de vida em doenças pulmonares crônicas: aspectos conceituais e metodológicos. J Pneum 2000;26(4):207-13.
  24. Kim HFS, Kunik ME, Molinari VA, Functional impairment in COPD patients. The impact of anxiety and depression. Psychosomatics 2000;41:465-71.
  25. Behrsin RF, Silva Junior CT, Gabetto JM, Lima OAS. Lung volume reduction surgery (LVRS): criteria for selecting patient in Antonio Pedro Hospital, Federal Fluminense University, Niteroi city, Rio de Janeiro, Brazil . Rev Assoc Med Bras 2003;49(3):274-7.
  26. Gudmundsson G, Gislason T, Janson C, Lindberg E, Brondum E, Nieminen MM, Aine T, Hallin R, Bakke P. Depression, anxiety and health status after hospitalisation for COPD: a multicentre study in the nordic countries. Respir Méd. In press 2005.
  27. Van Manen JG, Bindels PJ, Dekker FW. Risk of depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease and its determinants. Thorax 2002;57(5):412-6.
  28. Yohannes AM. Depression and COPD in older people. A review and discussion. Br J of Community Nursing 2005;10(1):42-6. ■
-

# Histoplasmoze pulmonar em clínica privada no Rio de Janeiro

*Pulmonary Histoplasmosis in a private clinic in Rio de Janeiro City*

Rafael de Castro Martins<sup>1</sup>, David Henrique Nigri<sup>2</sup>,  
Andreia Salarini Monteiro<sup>3</sup>, Gabriela Addor<sup>4</sup>,  
Carlos Alberto de Barros Franco<sup>5</sup>

*Pulmão RJ* 2005; 14(3): 197-201

## RESUMO

**Introdução:** a histoplasmoze é uma infecção fúngica causada pelo *H. capsulatum* que acomete principalmente os pulmões. Pode apresentar-se como infecção primária assintomática, infecção pulmonar aguda ou crônica, ou sob a forma disseminada. O objetivo é descrever as principais manifestações clínicas e radiológicas numa população de grande centro urbano. **Metodologia:** foi realizado estudo retrospectivo com análise de prontuários de uma clínica privada na cidade do Rio de Janeiro, sendo incluídos todos os pacientes com diagnóstico de histoplasmoze, confirmado por sorologia, cultura ou histopatologia. Foram mostradas as principais manifestações clínicas e radiológicas da histoplasmoze, e o aspecto endêmico da doença mesmo em áreas urbanas. **Resultados:** incluídos 18 pacientes, com média de idade de 46 anos, sendo 10 mulheres. Como principais manifestações clínicas, observamos febre, tosse, astenia e dor torácica. O nódulo pulmonar e linfonodomegalia foram os achados radiológicos mais encontrados. Todos os pacientes eram moradores de área urbana. Não houve casos da forma disseminada da doença. **Conclusões:** a presença da histoplasmoze pulmonar em áreas urbanas é uma realidade, acometendo indivíduos saudáveis, e sendo muitas vezes subdiagnosticada devido aos sintomas inespecíficos e a remissão espontânea em muitos casos. A febre e o nódulo pulmonar são os principais achados clínicos e radiológicos.

**Descritores:** histoplasmoze, sorologia, tosse.

## ABSTRACT

**Introduction:** histoplasmosis is a fungal infection caused by *H. capsulatum*, which attacks mainly the lungs. It may present itself as an asymptomatic primary infection, chronic or acute pulmonary infection, or under a disseminate form. The objective is to make a description of clinical and radiologic main features in a population of urban area. **Methodology:** a retrospective study was done, which included analyzis of medical records of a private clinic from Rio de Janeiro city. These included all patients with diagnosis of histoplasmosis confirmed by serology, culture or histopatology. Was showed main radiology and clinical manifestations of histoplasmosis, and the endemic feature of this disease even in urban areas. **Results:** this study encompassed 18 patients, with average age of 46 years, being 10 woman. Main clinical presentation were fever, cough, weakness and chest pain. The most common radiology feature were pulmonary nodule and adenomegaly. All patients living in urban area. There were no cases of disseminate disease. **Conclusions:** Pulmonary histoplasmosis is a reality in urban areas, attacking healthy people and in many times it is subdiagnosed due to unspecific symptoms and spontaneous remission. Fever and pulmonary nodule, are the main features.

**Keywords:** histoplasmosis, serology, cough.

1. Especialização em Pneumologia pela Escola Médica de Pós-Graduação PUC-Rio. Médico Pneumologista da Clínica Barros Franco, consultoria em aparelho respiratório.
2. Residência médica em Pneumologia – UFRJ. Professor auxiliar da Escola Médica de Pós-Graduação da PUC-Rio, curso de Pneumologia.
3. Residência médica em Pneumologia. Título de especialista pela SBPT/AMB. Professora auxiliar da Escola Médica de Pós-Graduação da PUC-Rio, curso de Pneumologia.
4. Residência Médica em Pneumologia – UERJ. Professora auxiliar da Escola Médica de Pós-Graduação da PUC-Rio, curso de Pneumologia.
5. Residência Médica em Pneumologia. Título de especialista pela SBPT. Membro da Academia Nacional de Medicina. Professor titular do Curso de Pneumologia da Escola Médica de Pós-Graduação da PUC-Rio. Diretor da Clínica Barros Franco, consultoria em aparelho respiratório. Trabalho realizado na Clínica Barros Franco, consultoria em aparelho respiratório.

**Endereço para correspondência:** Rafael de Castro Martins. Rua Sorocaba 464/204, Botafogo 22271-110 Rio de Janeiro – RJ. Tel. (21) 2527-5277, Fax (21) 2266-7392. E-mail: castromr2000@yahoo.com.br

*Artigo recebido para publicação no dia 09/09/2005 e aceito no dia 29/09/2005, após revisão.*

## Introdução

A histoplasmose é uma infecção que acomete seres humanos e várias outras espécies animais, sendo causada por um fungo dimórfico, o *Histoplasma capsulatum*, que possui três variedades, as espécies *capsulatum*, *duboisii* e *farciminosum*<sup>1</sup>.

A doença tem ampla distribuição geográfica, com casos registrados na Ásia e na Europa, mas predomina na África e nas Américas. As zonas endêmicas mais importantes são os vales dos rios Mississipi-Missoure e Ohio, na América do Norte, e a bacia do rio Prata e a Serra do Mar na América do Sul<sup>2-4</sup> (Figura 1). As áreas de maior prevalência no Brasil são as regiões sudeste e centro-oeste, respectivamente.

A infecção está associada à exposição ao solo contaminado com fezes de aves e morcegos<sup>5</sup>, e uma vez manipulado este solo, o esporo fica em suspensão sob a forma de aerossol<sup>6</sup>, desta forma facilitando sua inalação.

São três as formas de apresentação da doença: a infecção primária assintomática, a infecção pulmonar aguda ou crônica e a forma disseminada. A grande maioria das infecções são assintomáticas ou apresentam poucos sintomas<sup>3,6,7</sup>.

A forma pulmonar aguda em geral tem evolução benigna e auto-limitada em indivíduos imunocompetentes<sup>2,6</sup>. Apresenta sintomas semelhantes a gripe, como mialgia, artralgia, cefaléia, anorexia, tosse não produtiva e dor torácica. A febre é baixa. Estes sintomas ocorrem em 85%-100% dos casos na fase aguda<sup>2</sup>. Também pode se manifestar com dor pleurítica, pericardite, síndromes reumatológicas, broncolitase<sup>4</sup>, e alterações cutâneas como eritema nodoso, eritema multiforme ou rash máculopapular<sup>8</sup>. Uma complicação pouco comum, porém importante da histoplasmose aguda, é a mediastinite fibrosante<sup>3</sup>.

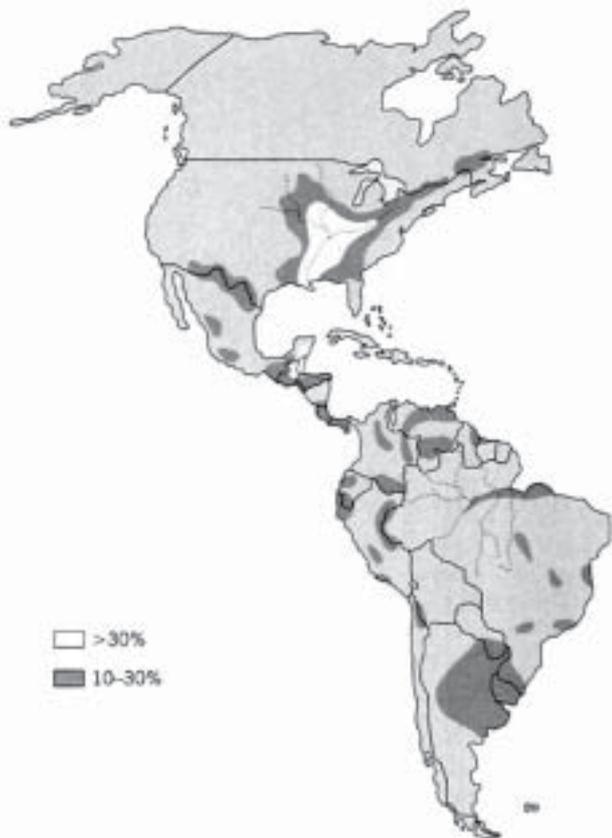
Radiologicamente pode apresentar alterações intersticiais difusas com micronódulos, infiltrados alveolares, nódulos, linfonodomegalias hilares e mediastinais<sup>6,7,9</sup> ou até mesmo com radiografia de tórax normal<sup>10</sup>. O derrame pleural secundário a histoplasmose é raro<sup>9,11,12</sup>. Numa revisão das manifestações radiológicas da histoplasmose pulmonar de 259 pacientes com radiografia de tórax anormal, somente um apresentou derrame pleural<sup>13</sup>.

As formas pulmonar crônica e disseminada são menos freqüentes. A primeira, em geral está associada a alterações parenquimatosas já existentes, principalmente o enfisema<sup>4,6,14,15</sup>. A segunda pode ter uma evolução fulminante<sup>16</sup>.

O diagnóstico de precisão é estabelecido com o isolamento do *H. capsulatum* em fluídos ou tecidos corporais<sup>14</sup>. Os principais métodos diagnósticos são:

(1) cultura, que é o padrão ouro<sup>6,15</sup>; (2) coloração do fungo nos tecidos e no sangue, sendo utilizados como corantes o PAS e/ou prata metenamina Grocott-Gomori, e Giemsa<sup>17</sup>; (3) teste de detecção de antígenos pelo método Elisa, que apresenta grande sensibilidade na detecção do antígeno, em materiais como urina, líquido, soro e lavado broncoalveolar<sup>14,15,17</sup>; (4) testes sorológicos para detectar anticorpos ao *H. capsulatum*, como a reação de fixação de complemento e o teste de imunodifusão para precipitação de anticorpo. Este teste produz uma reação de imunoprecipitação, identificando as bandas de precipitina H e M, esta última quando positiva indica infecção recente<sup>6</sup>. Outro método diagnóstico é o teste cutâneo com histoplasmina, que determina se o paciente já foi exposto ao *H. capsulatum*, sendo útil como ferramenta epidemiológica, porém praticamente sem valor diagnóstico<sup>14</sup>.

Caso o indivíduo permaneça com sintomas moderados por mais de 2 semanas, deve-se iniciar o tratamento com itraconazol na dose de 200 a 400 mg/dia, via oral, por um período de 3 a 6 meses. Quando a doença se manifesta de forma grave, cursando com hipoxemia, o tratamento de escolha é a anfotericina B parenteral, na dose de 0,7 mg/kg, até a melhora dos



**Figura 1** - Prevalência (%) da doença nas Américas. Cohen & Powderly: *Infectious Diseases*, 2nd ed.

sintomas, quando então esta droga pode ser suspensa e iniciado itraconazol oral 400 mg/dia por 6 meses ou mais, se necessário<sup>7,18-20</sup>.

O objetivo do presente estudo é descrever as principais manifestações clínicas e radiológicas da histoplasmoze pulmonar, encontradas numa população de grande centro urbano.

## Metodologia

Foi realizado um estudo retrospectivo após revisão de prontuários de pacientes, em uma clínica privada de Pneumologia na cidade do Rio de Janeiro (Clínica Barros Franco, Consultoria em Aparelho Respiratório), cadastrados entre dezembro de 1989 e junho de 2004.

### Crítérios de inclusão

Incluimos no estudo, os pacientes com diagnóstico confirmado por (1) sorologia, sendo utilizado o método de imunodifusão, (2) cultura, no qual foram utilizados os meios Sabourraud e Ágar seletivo para fungos ou (3) histopatologia. As biópsias foram realizadas por broncofibroscopia, mediastinoscopia, toracotomia ou vídeotoracoscopia.

Foram analisadas as principais manifestações clínicas e radiológicas, e também as características epidemiológicas dos pacientes com diagnóstico de histoplasmoze.

Houve avaliação radiológica de todos os pacientes, com radiografia e tomografia computadorizada de tórax.

Todos os pacientes foram submetidos a investigação diagnóstica para tuberculose pulmonar, com pesquisa de BAAR (bacilo álcool-ácido resistente) no escarro e/ou LBA (lavado broncoalveolar) e cultura para BK (bacilo de Koch) no LBA e no fragmento da biópsia. O teste anti-HIV foi realizado em 5 pacientes.

## Resultados

Foram incluídos no trabalho 18 pacientes, com média de idade de 46 anos, variando de 26 a 64 anos, sendo 10 (55,5%) mulheres (Tabela 1).

Os pacientes residiam na região do grande Rio, sendo 14 (77,7%) na cidade do Rio de Janeiro, 3 (16,6%) em Niterói e 1 (5,6%) paciente era canadense e estava hospedado no Rio de Janeiro há 20 dias.

Seis pacientes (33,3%), tinham casa como domicílio, os outros residiam em apartamento (Tabela 1), sendo que dois destes eram freqüentadores de zona rural, mas negavam contato com cavernas ou morcegos. Cinco pacientes (27,7%), apresentavam história epidemiológica (presença de morcegos em casa ou no local de trabalho).

Nenhum dos pacientes apresentava estado de

imunodepressão (uso crônico de corticóide na dose  $\geq 20$  mg/dia ou em dose imunossupressora  $\geq 60$  mg/dia, portador da síndrome imunológica adquirida humana ou neoplasia), porém somente 5 pacientes (27,7%) fizeram teste anti-HIV, sendo todos negativos.

A febre foi o sintoma mais freqüente, tendo sido encontrada em 11 pacientes (61,1%), seguida de dor torácica em cinco pacientes (27,7%), astenia em três pacientes (16,6%), tosse em três pacientes (16,6%) e três pacientes (16,6%) eram assintomáticos. Seis pacientes (33,3%) apresentavam mais de um sintoma associado (Tabela 2).

A manifestação radiológica mais freqüente foi o nódulo pulmonar solitário, evidenciado em 11 pacientes (61,1%), seguido de linfonodomegalia hilar em cinco e mediastinal em nove pacientes (50%). Os outros achados foram consolidação, nódulo cavitado e derrame pleural. Um paciente com linfonodomegalia mediastinal evoluiu com mediastinite fibrosante. Dez pacientes (55,5%) apresentavam mais de uma manifestação radiológica (Tabela 3).

Com relação a forma de apresentação da doença, 16 pacientes (88,8%) apresentaram a forma pulmonar aguda. Apesar de nenhum paciente ter manifestação radiológica de doença parenquimatosa prévia, dois apresentavam sintomas como tosse produtiva crônica e episódios de febre com evolução de 10 meses e um ano, respectivamente, sendo considerados portadores da forma crônica. Não houve casos da forma disseminada da doença.

Foram realizadas biópsias em oito (44,4%) pacientes, sendo quatro com nódulo pulmonar e quatro com linfonodos mediastinais. Das biópsias realizadas, quatro apresentaram, como resultado, processo granulomatoso com necrose caseosa, um apresentou processo inflamatório inespecífico e em um a biópsia foi normal, não esclarecendo o diagnóstico.

Os métodos utilizados para realizar as biópsias foram: toracotomia em três pacientes (16,7%), mediastinoscopia em dois pacientes (11,2%), vídeotoracoscopia em um paciente (5,6%), punção com agulha de Wang em um paciente (5,6%) e biópsia transbrônquica em um paciente (5,6%).

O diagnóstico foi confirmado por sorologia em 15 pacientes (83,3%), por meio de histopatologia em dois pacientes (11,1%) e por cultura em um paciente (5,6%).

Dos métodos diagnósticos utilizados, apenas a sorologia foi aplicada em todos os pacientes.

Não foram registrados casos de pacientes com DPOC ou com seqüelas parenquimatosas de tuberculose pulmonar. Com relação aos hábitos de vida dos pacientes, sete deles (38,8%) eram tabagistas.

**Tabela 1 - Dados demográficos da casuística.**

Características pacientes		N = 18	
Idade (anos)			
Média		46	
Varição		26 – 64	
Raça (nº) %			
Branca	(18)	100	
Sexo feminino, (nº) %	(10)	55,5	
Residência fixa (nº)			
Rio de Janeiro		14	
Niterói		3	
Outros *		1	
Tipo de moradia** (nº) %			
Casa	(6)	33,3	
Apartamento	(11)	66,6	

\*Canadense hospedada num hotel no Rio de Janeiro.

\*\* Todos as moradias eram em área urbana.

**Tabela 2 – Principais características clínicas.**

Sinais e sintomas	(nº)	(%)
Febre	(5)	27,7
Dor torácica	(2)	11,1
Febre e dor torácica	(2)	11,1
Febre e astenia	(2)	11,1
Febre e tosse	(1)	5,6
Astenia	(1)	5,6
Tosse	(1)	5,6
Febre, tosse, dor torácica	(1)	5,6
Assintomáticos	(3)	16,6

**Tabela 3 - Características radiológicas.**

Achados radiológicos	(nº)	(%)
Nódulo solitário e linfonomegalia	(5)	27,7
Nódulo pulmonar solitário	(4)	22,2
Consolidação e linfonomegalia	(3)	16,6
Consolidação	(2)	11,1
Adenomegalia	(1)	5,6
Nódulo cavitado	(1)	5,6
Nódulo solitário e consolidação	(1)	5,6
Nódulo solitário, derrame pleural e cavitação	(1)	5,6

## Discussão

As manifestações clínicas e radiológicas da histoplasmose pulmonar estão amplamente descritas na literatura, bem como sua epidemiologia.

Os dados deste trabalho não nos permite avaliar a incidência de histoplasmose no Rio de Janeiro. Entretanto, sabe-se que esta doença é endêmica no Brasil, com grande prevalência na região sudeste<sup>21</sup>. Estima-se que nos Estados Unidos da América, em áreas endêmicas, existam 50 milhões de indivíduos infectados, com 500.000 novos casos a cada ano<sup>6,15</sup>. Devido as suas manifestações inespecíficas e a remissão espontânea em muitos casos, alguns autores acreditam que a doença seja subdiagnosticada<sup>21,22</sup>.

Este levantamento mostrou as principais características clínicas e radiológicas da histoplasmose pulmonar, principalmente na forma aguda da doença, num grupo selecionado de pacientes, no qual não havia indivíduos imunodeprimidos. Apesar do número pouco expressivo de pacientes, nossos dados são concordantes com os encontrados na literatura nacional, como apresenta uma amostragem mais ampla, realizada no Rio Grande do Sul, com 156 pacientes<sup>21,23</sup>, e também com dados referentes a outras áreas endêmicas no mundo<sup>2,3,10,15</sup>.

Em nossa casuística, apenas três pacientes (16,6%) eram assintomáticos. Analisando dados da literatura, vemos que a doença pode ser sintomática em torno de 85% dos casos, no qual há grande exposição ao inóculo. Esta situação se inverte quando a exposição ao inóculo é pequena; nesta situação, a doença é auto-limitada e assintomática, em até 99% dos casos<sup>3,9</sup>.

Além de febre, dor torácica, astenia e tosse, esta enfermidade causa diversos outros sintomas, porém todos inespecíficos e muitas vezes se assemelha a um quadro gripal, tornando difícil o diagnóstico presuntivo somente por meio dos achados clínicos.

O aspecto clínico e radiológico inespecífico da doença ficou bem evidente nos pacientes deste estudo. Esta característica é descrita por outros autores, bem como a semelhança da histoplasmose com outras doenças granulomatosas, especialmente a tuberculose. Em virtude deste fato, muitas vezes pode ocorrer um retardo ou até mesmo o erro no diagnóstico<sup>24</sup>.

A sorologia foi o único método complementar realizado em todos os pacientes, fornecendo o diagnóstico em 15 casos (83,3%). É um exame com resultado relativamente rápido, quando comparado com a cultura. Os testes sorológicos para detecção do anticorpo apresentam positividade maior que 90%, em pacientes imunocompetentes, porém pode haver resultados falso-positivos, devido a reação cruzada, em indivíduos com paracoccidiodomicose, blastomicose, aspergilose e, menos freqüentemente, coccidiodomicose<sup>7,25</sup>.

Vem sendo realizados estudos genéticos sobre a histoplasmose, e seus resultados irão fornecer dados para um melhor entendimento da doença. Pesquisadores brasileiros realizaram um trabalho que identificou geneticamente as cepas de *H. capsulatum* e suas diversas espécies nas diferentes regiões do Brasil. Acredita-se que a diferença genética entre as cepas possa estar relacionada com as manifestações clínicas da doença. Com a identificação genética do *H. capsulatum*, poderão ser tomadas medidas mais eficazes na prevenção e no tratamento da histoplasmose<sup>22</sup>.

Podemos então concluir que a histoplasmose pulmonar é uma doença com características clínicas

inespecíficas, por muitas vezes assintomática, onde a principal manifestação clínica é a febre e as principais alterações radiológicas são o nódulo pulmonar e a linfonodomegalia. Esta doença pode acometer indivíduos saudáveis e residentes em áreas de grande centro urbano.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Negróni R. Histoplasmose. In: Veronesi - Tratado de infectologia / editores Veronesi R, Focaccia R. São Paulo: Atheneu;1996;1120-29.
- Wheat LJ, Sarosi G, McKinsey D, Hamill R, Bradsher R, Johnson et al. Practice guidelines for the management of patients with Histoplasmosis. Clin Infect Dis 2000;30:688-95.
- Niederma MB, Sarosi GA. In: Respiratory Tract Infections, Chest Medicine: Essentials of Pulmonary and Critical Care Medicine. 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins;1995;463-67
- Wheat LJ, Kaufman CA. Review article: Histoplasmosis. Infect Dis Clin North Am 2003;17(1):1-19.
- Jones TF, Swinger GL, Craig AS, McNeil MM, Kaufman L, Schaffner W. Acute pulmonary histoplasmosis in bridge workers: a persistent problem. Am J Med 1999;106:480-2.
- Davies SF, Sarosi GA. In: Murray & Nadel: Textbook of respiratory medicine. 3rd ed. Philadelphia: Saunders Company; 2000. p.1107-7.
- Guigay J, Cuguiere A, Miltgen J, Lonjon T, Jancovici R, Vaylet F, et al. American pulmonary histoplasmosis caused by *histoplasma capsulatum* [abstract]. Rev Pneumol Clin:1998;54(6)311-20.
- Golman M, Johnson PC, Sarosi GA. Fungal pneumonias. Clin Chest Med 1999;20(3):507-19.
- Martins EM, Marchiori E, Damato SD, Pozes SD, Silva ACG, Dalston M. Histoplasmose pulmonar aguda: relato de uma microepidemia. Radiol Bras 2003;36(3):147-51.
- Cohen J, Powderly WG, Berkley SF. In: Cohen & Powderly. 2nd ed. [S.l.]. Infectious Diseases; 2004;431-40.
- Cohen M, Sahn AS. Resolution of pleural effusions. Chest 2001;119(5):1547-62.
- Carter A, Hunninghake GW. Massive pleural effusion in diffuse granulomatous disease. Chest 1997;112(1):284-8.
- Light RW. Pleural effusion secondary to fungi, actinomycosis and nocardiosis. In: Light RW. 1st ed. Philadelphia: Pleural Diseases; 1983;127-33.
- Deep GS. Histoplasma capsulatum. In: Mandell GL and Bennett JE. Practice of infectious diseases. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p.2718-33.
- Kurowski R, Ostapchuk M. Cover article: office procedures. Overview of histoplasmosis. Am Fam Physician 2002;66(12):2247-52.
- Vathesatogkit P, Goldenberg R, Parsey M. A 27-year-old HIV-infected woman with severe sepsis and pulmonary infiltrates. Chest 2003;123(1):272-6.
- Shaughnessy EO, Shea YM, Witebsky FG. Laboratory diagnosis of invasive mycoses. Infect Dis Clin North Am 2003;17(1):135-58.
- Sarosi GA. Pneumonia due to endemic fungi. Curr Treat Options Infect Dis 2001;3:199-205.
- Clein NC, Cunha BA. New antifungal drugs for pulmonary mycosis. Chest 1996;110(2):525-32.
- Hay RJ. Antifungal drugs used for systemic mycoses. Dermatol Clin 2003;21(3):577-87.
- Faria EC. Histoplasmose em hospedeiro não infectado pelo HIV. Revisão de casos do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas [Dissertação]. Rio de Janeiro : Fundação Oswaldo Cruz, FIOCRUZ; 2003.
- Zancopé RM, Morais P, Tavares S, Muniz MM. Genetic diversity of histoplasma capsulatum strains in Brazil. Rio de Janeiro: FIOCRUZ; 2004. In press.
- Severo LC, Oliveira FM, Irion K, Porto NS, Londero AT. Histoplasmosis in Rio Grande do Sul, Brazil: a 21-year experience. Rev Inst Med Trop São Paulo 2001;43(4):183-7.
- Reich JM. Deciphering histoplasmosis, systemic noncaseating granuloma, and sarcoidosis in the literature. Chest 1998;113(4):1143.
- Wheat JL. Current diagnosis of histoplasmosis. Trends Microbiol 2003;11(10):488-94. ■

# Tuberculose no idoso em hospital de referência

## *Tuberculosis in the elderly in reference hospital*

Hedi M. de M. Guedes de Oliveira<sup>1</sup>, Fernando Carlos V. Ribeiro<sup>1</sup>,  
Marcela L. Bhering<sup>1</sup>, Antonio Ruffino-Netto<sup>2</sup>,  
Afrânio Lineu Kritski<sup>3</sup>, Agnaldo José Lopes<sup>1</sup>

*Pulmão RJ 2005; 14(3): 202-7*

### RESUMO

**Introdução:** a população idosa, com 60 anos ou mais, tem aspectos peculiares que a diferencia da mais jovem e que implicam em alterações fisiológicas e maior vulnerabilidade às infecções. O presente trabalho tem como objetivo avaliar o comportamento da tuberculose (Tb) em pacientes idosos internados no maior hospital de referência para a doença no Estado do Rio de Janeiro. **Metodologia:** estudo descritivo, retrospectivo, realizado por meio do levantamento de prontuários de pacientes com mais de 60 anos, portadores de Tb, internados entre janeiro de 2001 e dezembro de 2003 no Hospital Estadual Santa Maria. **Resultados:** dos 61 prontuários revisados, 77% eram de pacientes do sexo masculino, predominando a faixa etária entre 60 e 65 anos (42,6%). O mau estado geral foi o principal motivo de internação, em 39,9% dos casos, e a Tb pulmonar o diagnóstico da internação em 93,4% dos casos. Com relação à realização de tratamentos anteriores para Tb, 42,6% eram retratamento sendo que destes 65,4% tinham história de abandono. No momento da internação, 39,9% apresentaram baciloscopia positiva. O diabetes foi a comorbidade presente em 16,4% dos casos. O tempo médio de permanência foi de 61 dias ou mais em 59% dos pacientes. Quanto à alta hospitalar, 54,1% dos pacientes saíram de alta por decisão médica e 31,1% evoluíram para óbito. **Conclusões:** a tuberculose no idoso apresenta um exaurimento progressivo da competência imunológica, o que justifica os principais motivos de internação, a frequência de apresentações atípicas, a presença de comorbidades e o longo tempo de internação.

**Descritores:** tuberculose, idoso, saúde do idoso.

### ABSTRACT

**Introduction:** the population over sixty, has some particular aspects that differentiate from the younger population, which results in physiological changes and greater infection vulnerability. The objective was to evaluate the behavior of the tuberculosis (Tb) in elderly patients treated in a hospital that is a major reference for this disease in the State of Rio de Janeiro. **Methods:** descriptive and retrospective study, carried through patients with Tb and older than 60 years old, hospitalized between January of 2001 and December of 2003 in the Hospital Estadual Santa Maria. **Results:** of the 61 reviewed medical reports, 77% of the patients were male, predominantly between the ages of 60 to 65 years old (42.6%). The general bad condition was the main reason of the patients' hospitalization with 39.9% of the cases, and the pulmonary Tb diagnosis represents 93.4% of the cases. Previous treatments for Tb occurs in 42.6%, of these 65.4% had abandonment history. At the moment of the admission 39.9% showed positive bacilloscopy. Diabetes was present as co-morbidity in 16.4% of the cases. The average time of residence was 61 days or more for 59% of the patients. As for hospital release, 54.1% of the patients left by medical decision and 31.1% evolved to death. **Conclusion:** Tuberculosis in the elderly presents progressive exhaustion of the immunological capacity, which is the main reason for the admissions, the frequency of non-typical presentations, the presence of the co-morbidities and the long period in hospital treatment.

**Keywords:** tuberculosis, aged, aging health.

## Introdução

A tuberculose (Tb) é uma doença infecto-contagiosa responsável pelo adoecimento de oito milhões de pessoas e 2,5 milhões de óbitos por ano em todo o mundo<sup>1</sup>. Em 1993, a Organização Mundial de Saúde reconheceu a Tb como uma emergência mundial. O recrudescimento da doença tem como causas o advento da Aids, o empobrecimento da população, os grandes aglomerados humanos em centros urbanos e a dificuldade política e econômica da implantação de programas anti-Tb em países pobres, que detêm 80% dos casos de tuberculose no mundo<sup>1,2</sup>.

Considera-se idoso o indivíduo com 60 anos ou mais de idade<sup>3,4</sup>. O envelhecimento da população é um fenômeno que ocorre tanto em países desenvolvidos quanto em países em desenvolvimento, sendo que estes últimos abrigam dois terços da população mundial de idosos. As projeções indicam que, de 1975 a 2025, a população de idosos deverá crescer 224% em comparação ao crescimento da população geral que será de 102%<sup>3</sup>. Os idosos têm aspectos peculiares que os diferenciam da população mais jovem e que implicam em alterações fisiológicas (imunológicas, bioquímicas, psicossociais e morfológicas) e maior vulnerabilidade às infecções.

Em países desenvolvidos a Tb acomete grupos mais específicos como imigrantes e indivíduos excluídos socialmente e, dentre estes grupos, os idosos têm recebido atenção dos pesquisadores, buscando entender o que caracterizaria esta maior tendência ao adoecimento.

Também no Brasil, nas últimas décadas, tem havido um movimento demográfico no sentido de aumento da população de idosos. Esse fenômeno é claro, a ponto de produzir políticas direcionadas aos idosos que culminaram com o Estatuto do Idoso, publicado em 2003. Entre 1986 e 1996, a proporção de casos de Tb no Brasil aumentou de 10,5% para 12% e a mediana de idade de 38 para 41 anos<sup>3</sup>. Tal fenômeno poderia ser explicado por alguns fatores, incluindo: crescente eficácia da prevenção primária (BCG), dificuldade de diagnóstico nesta faixa etária, maior predisposição às reinfecções endógenas e exógenas, maior incidência de comorbidades e

condições imunossupressoras como o diabetes, neoplasia, uso de corticóide, insuficiência renal crônica, desnutrição, doenças pulmonares e cardíacas.

Apesar do tema ter sido interesse de pesquisas desde a década de 40 do século passado, ainda existem poucos trabalhos e indefinição sobre o comportamento diferenciado da Tb na população de idosos. Os trabalhos que abordam o tema da Tb em idosos internados em hospitais especializados não mostram diferenças significativas na apresentação clínica e radiológica em relação às demais faixas etárias. Apenas no tocante à mortalidade houve maior incidência dentre os idosos.

Diante dos fatos, procuramos apresentar uma avaliação do comportamento da doença em pacientes internados no maior hospital de referência para Tb no Estado do Rio de Janeiro, confrontando os achados com os dados da literatura.

## Metodologia

Trata-se de estudo descritivo por meio de levantamento retrospectivo de prontuários de pacientes internados no Hospital Estadual Santa Maria, referência para tratamento da Tb no Estado do Rio de Janeiro. O estudo abrange o período entre janeiro de 2001 e dezembro de 2003. Como critério de inclusão foi adotada a idade > 60 anos. Foram excluídos os pacientes que não atendessem a definição de caso de Tb.

Caso de Tb é aquele que teve o diagnóstico confirmado por meio de baciloscopia e/ou cultura para *Mycobacterium tuberculosis*, ou que apresentava evidências clínico-radiológicas e epidemiológicas de Tb e que, após a prescrição do esquema terapêutico, tiveram melhora significativa sem ter sido diagnosticada outra enfermidade.

As variáveis analisadas foram: sexo, faixa etária, motivo de internação, diagnóstico da internação, realização de tratamentos anteriores para Tb, baciloscopia da internação, aspecto radiológico, realização de sorologia anti-HIV, presença de co-morbidades, motivo da alta e tempo médio de permanência.

Quanto ao aspecto radiológico, foram avaliadas as telerradiografias de tórax realizadas até 10 dias após a data da internação, sendo considerada "típica" aquela

1. Hospital Estadual Santa Maria / SES-RJ.

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

3. Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Local de realização: Hospital Estadual Santa Maria da Secretaria Estadual de Saúde do Rio de Janeiro.

**Endereço para correspondência:** Hospital Estadual Santa Maria. Estrada do Rio Pequeno, 656 Taquara 22723-190 Rio de Janeiro - RJ.

E-mail: hedi.oliveira@yahoo.com.br

Artigo recebido para publicação no dia 15/09/2005 e aceito no dia 23/09/2005, após revisão.

que apresentava infiltrado no lobo superior e/ou segmento apical do lobo inferior, com ou sem cavitação; “compatível” aquela que apresentava adenomegalia hilar ou mediastinal, padrão miliar e/ou derrame pleural; “atípica” aquela que mostrava qualquer outro achado radiológico. Os pacientes que não tinham telerradiografias de tórax ou que só as tinham após 10 dias de internação foram considerados na categoria “ignorados” durante a avaliação radiológica.

Para a coleta dos dados foi utilizado formulário-padrão pré-testado e para compilação dos mesmos foi utilizado o programa Epi-Info 3.1.

## Resultados

Foram avaliados 532 prontuários de pacientes portadores de Tb e/ou co-infecção Tb/HIV/Aids, sendo que 68 (12,78%) eram de pacientes com idade igual ou superior a 60 anos. Deste total, sete foram excluídos por não se tratar de um caso de Tb conforme definição descrita anteriormente.

Neste estudo, houve predominância da doença no sexo masculino (77%), sendo a faixa etária mais atingida a de 60 a 65 anos (42,6%), seguida das de 66 a 70 e 71 a 75 anos, ambas com 21,3% (Gráfico 1).

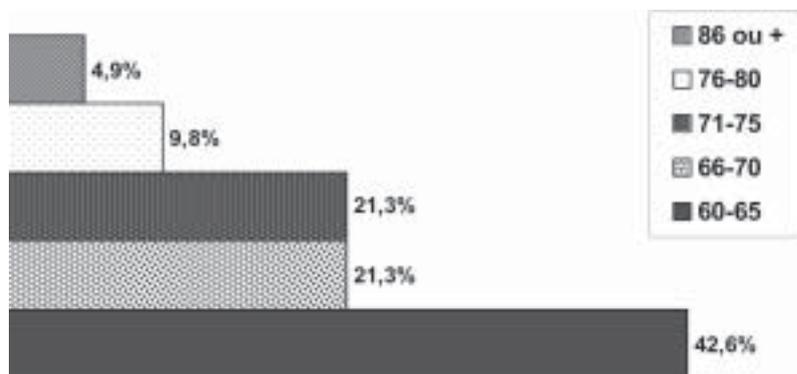


Gráfico 1 – Distribuição dos pacientes segundo a faixa etária.

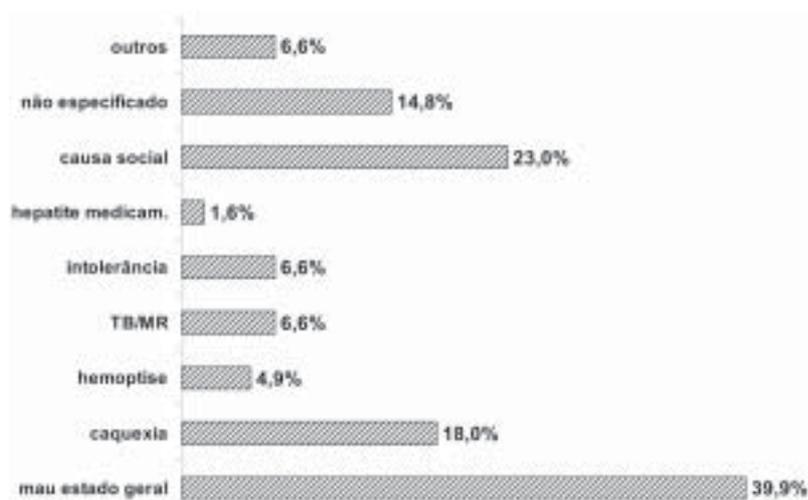


Gráfico 2 – Distribuição dos pacientes quanto ao motivo de internação.

Os principais motivos de internação podem ser vistos no Gráfico 2, valendo salientar que alguns pacientes tinham mais de um motivo.

Os principais diagnósticos no momento da internação foram Tb pulmonar em 93,4%, sendo que destes 18% apresentavam outro diagnóstico associado; Tb extrapulmonar em 3,3%; Tb pulmonar associada a extrapulmonar em 1,6%; e o único caso que teve como motivo de internação apenas outro diagnóstico (derrame pleural) foi posteriormente confirmado como Tb pleural, portanto não foi excluído da avaliação por ser considerado caso de TB.

Em relação ao tratamento anterior para Tb e a conclusão ou não do mesmo, os Gráficos 3 e 4 mostram os achados deste estudo. Vale a pena ressaltar que mais de 40% dos pacientes tinham relato de tratamento prévio para Tb e, destes, mais de 60% tinham história de abandono.

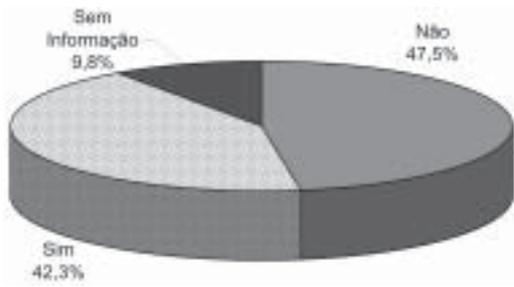
No momento da internação, apenas 39,3% dos pacientes apresentaram baciloscopia positiva. Entretanto, em cerca de 21% dos casos, sequer o exame de escarro foi solicitado.

As comorbidades mais freqüentes estão mostradas no Gráfico 5, destacando: diabetes (16,4%), hipertensão arterial sistêmica (9,8%), hepatite (9,8%), pneumonia (8,2%), doença pulmonar obstrutiva crônica (6,6%) e insuficiência cardíaca congestiva (4,9%).

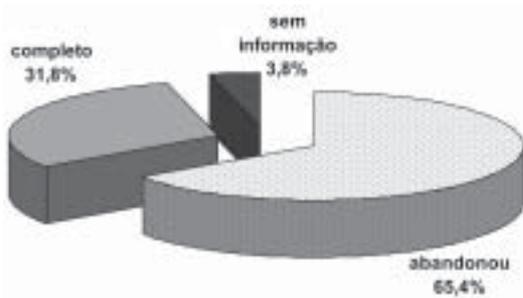
A radiografia de tórax, no momento da internação, foi considerada típica de tuberculose em 47,5% dos pacientes, atípica em 19,7%, compatível em 6,6% e ignorada em 26,2% (Figuras 1, 2 e 3). O exame anti-HIV foi negativo em 67,2%, positivo em 1,6%, não solicitado em 26,2% e ignorado em 4,9% dos casos.

O tempo médio de permanência foi bastante longo, sendo que 59% dos pacientes ficou internados por período superior a 61 dias como mostra o Gráfico 6.

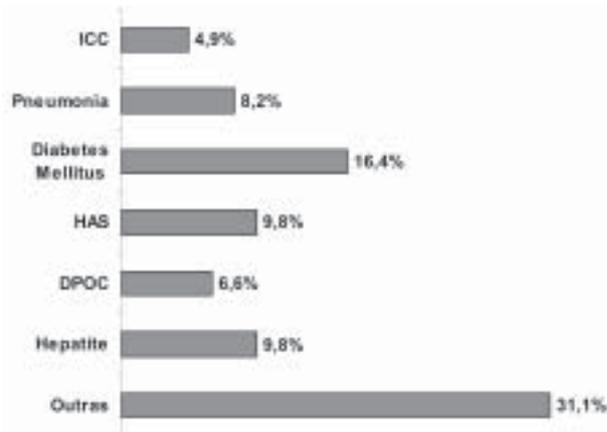
Foram vários os motivos da alta hospitalar. Mais da metade (55,7%) dos pacientes saíram de alta por decisão médica, sendo que destes 3,3% saíram de alta por cura com confirmação, 4,9% cura sem confirmação e 47,5% foram encaminhados para dar continuidade no tratamento em Centro Municipal de Saúde. Evoluíram para óbito 31,1% dos



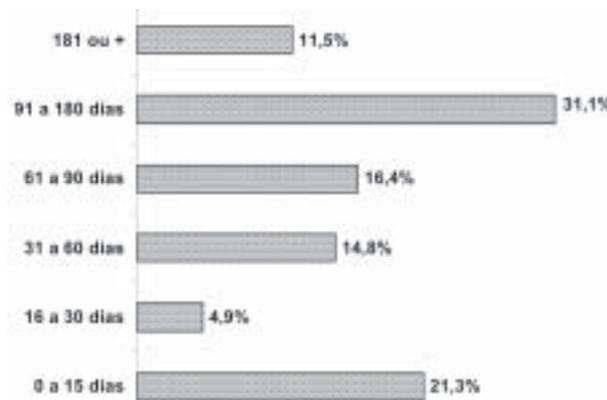
**Gráfico 3** – Distribuição dos pacientes conforme a realização de tratamento anterior para tuberculose.



**Gráfico 4** – Distribuição dos pacientes de acordo com a conclusão do tratamento anterior.



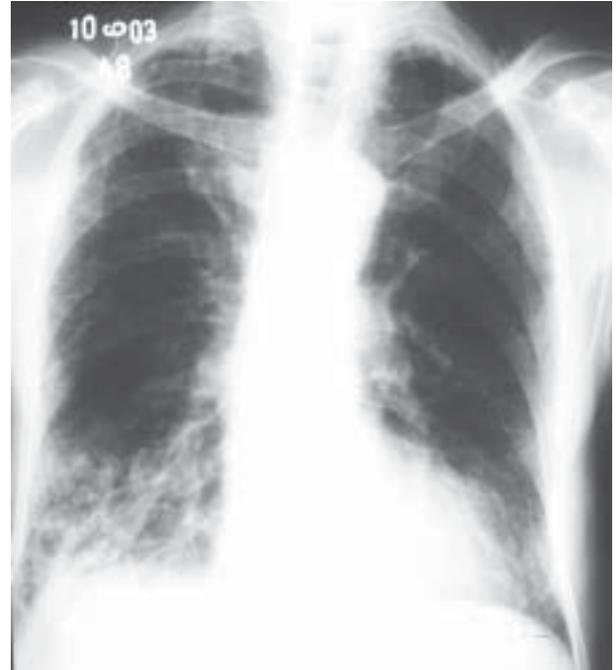
**Gráfico 5** – Distribuição dos pacientes de acordo com a presença de comorbidades.



**Gráfico 6** – Distribuição dos pacientes por tempo médio de permanência hospitalar.



**Figura 1** – Homem, 67 anos, internado com queixas de emagrecimento, tosse produtiva, caquexia e anorexia. A pesquisa de BAAR foi positiva (++). Sua radiografia de tórax evidenciava infiltrado alveolar com áreas de confluência ocupando todo o pulmão direito. Evoluiu com piora do quadro respiratório e óbito no 13º dia de internação.



**Figura 2** – Homem, 93 anos, internado com quadro de hemoptise. A pesquisa de BARR foi positiva (+++). Sua radiografia de tórax mostrava infiltrado intersticial em terço inferior de ambos os pulmões, além de pequena lesão cavitária na base do pulmão direito. Permaneceu internado por 72 dias, tendo recebido alta e encaminhamento para posto de saúde.



**Figura 3** – Homem, 65 anos, internado com queixas de emagrecimento, tosse produtiva e dispnéia aos mínimos esforços. A pesquisa de BAAR foi positiva (+). Sua radiografia de tórax mostrava infiltrado reticulonodular difuso. Evoluiu com piora do quadro e óbito no 5º dia de internação.

casos. Foram transferidos para outras unidades hospitalares 9,83% dos casos e tiveram alta a pedido e por indisciplina apenas 1,63% (que corresponde a 1 paciente).

## Discussão

No Brasil, ainda que vagarosamente, a incidência da Tb começa a ser deslocada para a faixa etária mais alta. Para tal fato contribuem, por um lado, a eficácia da vacinação BCG e a redução do risco de infecção na comunidade; por outro, o crescimento da população de adultos e idosos<sup>3</sup>.

A população geriátrica está mais predisposta ao desenvolvimento da tuberculose, tanto a partir da reativação endógena (mais freqüente e que constitui num “foco” de manutenção da doença na comunidade), quanto da reinfeção exógena. Esta maior suscetibilidade à doença pode ser explicada pela depressão das defesas orgânicas na idade avançada, incluindo as alterações na função imune, no clearance mucociliar e na função pulmonar. Além disso, as inúmeras condições imunossupressoras associadas tais como diabetes, insuficiência hepática, insuficiência renal, desnutrição e terapia prolongada com corticosteróides também podem contribuir de forma decisiva no desenvolvimento da lesão tuberculosa<sup>4</sup>.

Neste estudo, observamos uma predominância

significativa da doença no sexo masculino (77%), semelhante à distribuição na população geral de Tb do Estado do Rio de Janeiro (67,4%)<sup>5</sup>. Esta maior prevalência em homens pode estar relacionada a fatores biológicos, incluindo os hábitos de vida<sup>6</sup>. Nossa amostra, porém, pode ter apresentado um viés importante, já que temos mais leitos disponíveis para o sexo masculino do que para o sexo feminino.

Quanto à distribuição dos casos de acordo com a idade, observamos que mais de 40% deles se situaram entre 60 e 65 anos, diferentemente do estudo de Korzeniewska-Kosela<sup>7</sup>, realizado no Canadá, que mostrou média de idade de 75 anos entre os idosos. Esta diferença reflete o deslocamento mais acentuado da Tb para a faixa etária geriátrica nos países desenvolvidos, que pode ser conseqüência tanto da maior longevidade quanto do maior controle da enfermidade.

Dentre as principais causas de hospitalização, chama-nos a atenção, no presente estudo, o mau estado geral e a caquexia, quadros indicativos de uma fase mais adiantada da doença. Isto ocorre, principalmente, por falhas no processo de busca do caso, que não consegue identificá-lo nas fases iniciais da Tb. A caquexia demonstra, não só o grau adiantado da Tb, como também a má condição social relatada em 23% dos casos.

Tal como no jovem, o presente estudo mostra que a Tb no idoso é mais comumente localizada nos pulmões, porém sua apresentação radiológica pode ser atípica (20% dos casos de nossa casuística). Diversos autores têm mostrado maior freqüência de Tb miliar nesta população, assim como de lesões em regiões inferiores que se confundem com pneumonias bacterianas. Também não é incomum as imagens mimetizarem carcinomas brônquicos, quando iniciam como infiltrado hilar ou peri-hilar aparentando massas hilares<sup>4,7</sup>. Já as formas extrapulmonares, em nosso estudo, foram raramente diagnosticadas, estando de acordo com outros trabalhos no país que mostraram variação de 5% a 17% nesta faixa etária<sup>4</sup>.

Neste trabalho, mais de 40% dos pacientes referiram Tb prévia. Destes, cerca de 65% relataram abandono anterior de tratamento, o que é alarmante. Isto é melhor explicado pelas más condições sociais (que fazem parte do perfil de doentes de nossa unidade hospitalar) do que pelo processo de envelhecimento. Entretanto, a ignorância dos casos, por parte da vigilância epidemiológica, é fator que perpetua o avanço da doença, não só entre os idosos, mas também na população tuberculosa em geral.

Outro dado preocupante, em relação ao estudo atual, é o baixo número de casos que foram confir-

dados pela baciloscopia do escarro durante a internação (aproximadamente 40%). Esta maior proporção, em idosos, de casos sem confirmação bacteriológica também é relatada por outros autores<sup>8</sup>, podendo dever-se a alguns fatores, incluindo: 1) dificuldade em obter amostras de escarro nessa população; 2) maiores taxas de resultados negativos possivelmente relacionadas à deficiência no transporte mucociliar. Entretanto, a confirmação bacteriológica da doença deve ser buscada, visto que, no idoso, os sintomas "clássicos" sugestivos da doença são menos frequentes<sup>3,8</sup>. Além do mais, o diagnóstico diferencial da Tb no idoso é muito mais amplo, sendo freqüente a ocorrência de patologias graves que podem provocar dúvidas, como as neoplasias. Dessa forma, se o exame de escarro for negativo, métodos invasivos não devem ser descartados para a elucidação diagnóstica.

A maior predisposição nos idosos em desenvolver a doença, especialmente a partir de uma reativação endógena pode dever-se, pelo menos em parte, às inúmeras condições imunossupressoras associadas. Dentre estas condições, neste estudo, destacam-se o diabetes e a insuficiência hepática, que estiveram presentes em 16,4% e 9,8% dos pacientes, respectivamente. No diabetes, as explicações para a maior suscetibilidade à Tb seriam a desnutrição, a diminuição da função dos neutrófilos e a insuficiência vascular. Alguns autores sugerem também a possibilidade de uma diminuição na função das células T<sup>9</sup>. Cabe ressaltar, ainda, uma baixa taxa de co-infecção com o vírus HIV, fato este também assinalado por outros autores na população geriátrica<sup>7</sup>.

Cerca de 60% dos pacientes apresentaram tempo de internação superior a dois meses, muito além daquele relatado por outros estudos na população tuberculosa em geral. No trabalho de Ribeiro e colaboradores<sup>11</sup>, por exemplo, os pacientes permaneceram internados em média por 29 dias e em isolamento (quando necessário) por 18 dias. Este fato pode refletir não só a alta freqüência de comorbidades entre os idosos, mas também os principais motivos da internação (mau estado geral, caquexia e más condições sociais).

Este estudo mostra também uma alta porcentagem de óbitos (31,1%), refletindo a maior vulnerabilidade à doença entre os idosos. Um maior risco de morte entre os tuberculosos longevos confirma os resultados de outros estudos<sup>8,10</sup>. Na cidade do Rio de Janeiro, no período de 1995 a 1997, o coeficiente de mortalidade em pacientes com Tb e idade acima de 65 anos foi de 27/100.000, enquanto este coeficiente entre todos os pacientes foi de 12/100.000<sup>9</sup>. Este fato tem sido atribuído a alguns fatores, incluindo: 1) dificuldade no diagnóstico devido à alta freqüência de quadros clínicos atípicos; 2)

retardo no início do tratamento; 3) maior freqüência de condições imunossupressoras associadas<sup>6</sup>.

Concluindo, a Tb no idoso apresenta um exaurimento progressivo da competência imunológica, o que justifica os principais motivos de internação, a freqüência de apresentações atípicas e o longo tempo de internação. Além do mais, preocupa-nos a alta freqüência de abandono de tratamento e a baixa positividade da confirmação diagnóstica. Por todos esses motivos, a Tb no idoso deve constituir-se num capítulo novo, que necessita de novas abordagens e investigações.

Gostaríamos de esclarecer que levantamentos retrospectivos, como é o caso presente, sempre traz no seu bojo a questão da qualidade dos dados. Foi uma preocupação muito grande dos autores, escoimar ao máximo possível as possíveis fontes de erros.

### Agradecimentos

Nossos agradecimentos à Vera Lúcia Tini Cardoso, Lyá Leyla Menezes e Natália Campos Neves pelo auxílio na realização deste trabalho.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Centro de Referência Prof. Hélio 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.
2. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes brasileiras para tuberculose 2004. J Brasileiro Pneumol 2004;30(supl 1):4-5.
3. Vendramini SHF, Villa TCS, Gonzales RIC, Monroe AA. Tuberculose no idoso: análise do conceito. Rev Latino-Am Enferm 2005;11(1):96-103.
4. Duarte S, Nascimento AV, Marques JC, Sgaib NM. Tuberculose no idoso. J Pneumol 1993;19(2):96-8.
5. Selig L, Belo M, Cunha AJLA, Teixeira EG, Brito R, Luna AL, Trajman A. Óbitos atribuídos à tuberculose no Estado do Rio de Janeiro. J Bras Pneumol 2004;30(4):327-34.
6. Vendramini SHF, Gazetta CE, Netto FC, Cury MR, Meirelles EB, Kuyumjian FG, Villa TCS. Tuberculose em município de porte médio do sudeste do Brasil: indicadores de morbidade e mortalidade, de 1985 a 2003. J Bras Pneumol 2005;31(3):237-43.
7. Korzeniewska-Kosela M, Krysl J, Müller N, Black W, Allen E, FitzGerald M. Tuberculosis in young adults and the elderly – a prospective comparison study. Chest 1994;106:28-32.
8. Chaimowicz F. Transição etária da incidência e mortalidade por tuberculose no Brasil. Rev Saúde Pública 2001;35(1): 81-7.
9. Kritski AL, Conde MB, Souza GRM. Tuberculose – do ambulatório à enfermaria. São Paulo – Rio de Janeiro – Belo Horizonte: Atheneu; 2000. 303 p.
10. Antunes JLF, Waldman EA. Tuberculosis in the twentieth century: time-series mortality in São Paulo, Brazil, 1900-97. Cad Saúde Pública 1999;15:463-76.
11. Ribeiro AS, Matsui TN. Hospitalização por tuberculose em hospital universitário. J Pneumol 2003;29(1):9-14. ■



# Tuberculose entre funcionários da Universidade Federal Fluminense e do Hospital Universitário Antônio Pedro no período 1997- 2003

*Tuberculosis among workers of The Federal Fluminense University and Antonio Pedro University Hospital between 1997 - 2003*

Remberito Maurício de la Cruz Vargas Vilte<sup>1</sup>,  
Cristóvão Clemente Rodrigues<sup>2</sup>, Guilherme da Costa Marino<sup>2</sup>,  
Luis Antônio Caldas Teixeira<sup>3</sup>, Guilherme Flaeshen Salvado<sup>3</sup>,  
Maria Angela Couto da Cunha Matte<sup>3</sup>

## RESUMO

*Pulmão RJ 2005; 14(3): 208-213*

**Introdução:** a transmissão nosocomial da Tuberculose (TB) pode acometer tanto os pacientes como os profissionais de saúde elevando o risco de infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis*. Ações de descoberta de casos associadas à medidas de biossegurança, interessam a todos, principalmente àqueles que trabalham na área hospitalar. O objetivo foi comparar os aspectos epidemiológicos da TB entre funcionários do Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP) e da Universidade Federal Fluminense (UFF) no período 1997 – 2003, Niterói, Rio de Janeiro, visando melhorar as condições sanitárias do HUAP. **Metodologia:** as informações foram colhidas das fichas de notificação compulsória de TB no Serviço de Perícias Médicas da UFF, do HUAP e no Dispensário Escola Mazzini Bueno. **Resultados:** encontramos um total de 34 casos de TB dos quais 30 eram funcionários do HUAP e quatro trabalhavam em outros setores da UFF. A forma pulmonar foi encontrada em 27 casos e a extrapulmonar em sete. Os profissionais de saúde foram os mais atingidos pela doença, 21 casos; dentro deles sete médicos. Comorbidades como a SIDA foi achada em dois casos, um deles evoluindo para óbito. **Conclusão:** a TB hospitalar é proporcional a prevalência da doença na população assistida, associada ao despreparo institucional no gerenciamento de casos suspeitos ou confirmados. Assim sendo, os profissionais de saúde encontram-se sob maior risco de infecção ou adoecimento por TB. Nossos resultados confirmam um elevado risco ocupacional de TB em um hospital geral situado em área de alta prevalência, havendo necessidade urgente de implementação de medidas de biossegurança.

**Descritores:** tuberculose, medidas de segurança, ocupações em saúde.

## ABSTRACT

**Introduction:** nosocomial transmission of tuberculosis attack health care workers too. Along the last years there have appeared data about the risk of infection by *Mycobacterium tuberculosis* among these workers. In populations with high prevalence of tuberculosis, like ours, the search for transmitting patients together with bio-security measures concern everyone, mainly those who work in hospitals. The purpose of this study was to analyze the epidemiological aspects of tuberculosis disease among workers of the HUAP and UFF, in the period 1997-2003, Niterói, Rio de Janeiro, and to influence the sanitary progress in our hospital. **Methodology:** information was gotten in the Medical Skill Department of the University, Hospital and the Mazzini Bueno Tuberculosis Ambulatory. **Results:** 34 cases of tuberculosis disease were found, 30 among HUAP servants and only 4 cases in University workers. The most frequent form was pulmonary tuberculosis (27 cases). The health care workers were the most affected with 21 cases, 7 physicians in this group. Among other co-morbidities 2 cases of AIDS were found and one of them died. **Conclusion:** As hospital tuberculosis is proportional to the prevalence of this disease added to the low attention to aspects of bio-security, the health workers have been at a high risk. Our data show the greatest occupational risk of tuberculosis disease and point out the need of a quick change of behavior in the tuberculosis bio-security area, organizing the flow of patients and control of environment, thus increasing the ventilation/exhaustion, and use special masks for personal respiratory protection.

**Keywords:** tuberculosis, security measures, health occupations.

## Introdução

Conhecida desde o início da civilização, a tuberculose (TB) foi considerada na Bíblia, um dos piores flagelos que atingiam o homem, levando-o à morte prematura<sup>1</sup>.

A TB é a segunda causa de mortalidade por doenças infecciosas no mundo<sup>1-3</sup>. Nos países em desenvolvimento estima-se que ocorram, anualmente, cerca de 2,8 milhões de mortes por TB e 7,5 milhões de casos novos, atingindo a todos os grupos etários, com maior predomínio nos indivíduos economicamente ativos<sup>3</sup>.

Estima-se que cerca de 2 bilhões de indivíduos em todo o mundo estejam infectados, correspondendo a 30% da população global<sup>1</sup>. Os indicadores da TB voltaram a piorar devido à crise econômica mundial, à epidemia da Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA), e entre nós é acrescido da deterioração dos serviços de saúde com abandono de tratamento e resistência as drogas<sup>4</sup>.

O Brasil é o décimo país no mundo em número de casos novos de TB com notificação em torno de 90.000 doentes/ano<sup>5</sup>. Estima-se que, do total de nossa população, 35 a 45 milhões de pessoas estejam infectadas, havendo aproximadamente, por ano, 4 a 6 mil mortes pela doença<sup>6</sup>.

Em 2001, o Estado de Rio de Janeiro apresentava os piores índices epidemiológicos do país, com dobro da prevalência nacional. Conspira para esse ambiente sanitário falimentar, segundo o próprio Conselho de Medicina, a alta densidade demográfica do Estado<sup>7</sup>.

Nesse contexto a transmissão nosocomial da TB ganhou maior importância nos últimos anos. No final da década de 90 do século passado foram realizados estudos que confirmaram a elevada transmissão de TB em ambientes fechados (Unidades de Saúde ou não) em países desenvolvidos e em desenvolvimento<sup>8,9</sup>. Assim são considerados "ambientes de risco" aqueles locais (hospitais, presídios, casas de saúde psiquiátricas e outros) que proporcionam elevada chance de infecção pelo bacilo da TB, de paciente para indivíduos sadios, de paciente para paciente, ou de paciente para profissionais de saúde<sup>8</sup>. O risco de transmissão nosocomial de *M. tuberculosis* varia em função da prevalência local da TB e da efetividade do programa de controle da infecção da instituição de saúde<sup>10,11</sup>.

É sob este cenário que se desenvolve o presente trabalho. Sendo a TB um grave problema de saúde, nosso objetivo é determinar o número de casos de TB doença entre funcionários do Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP), Niterói, RJ confrontando-o com os demais casos de toda a Universidade Federal Fluminense (UFF), no período de 1997 até 2003. Confirmando a existência do risco profissional de contrair a doença segundo o local de trabalho, visa contribuir para melhoria da qualidade dos serviços de saúde por meio da sensibilização de seus profissionais e gestores na adoção de modelos práticos de biossegurança.

## Metodologia

Trata-se de um estudo retrospectivo, de tipo descritivo, transversal, desenvolvido a partir das informações colhidas nas fichas de notificação compulsória de funcionários da UFF, afastados do trabalho por TB no período de 1997 a 2003.

No presente estudo inclui todos os casos novos notificados da doença, independente do sexo, idade, cor, local de residência, estado civil, condição de saúde (comorbidades), religião, grau de instrução, profissão, procedência e todas as formas clínicas de TB com registro nos setores de Perícias Médicas do HUAP e da UFF, assim como no Dispensário Escola "Mazinni Bueno" - UFF, Niterói, RJ.

Consideramos como "caso de TB", os indivíduos com baciloscopia positiva, os confirmados por cultura ou histopatologia, bem como aqueles com resposta terapêutica após avaliação clínica, epidemiológica e de imagem sugestivas de TB.

Este estudo utilizou exclusivamente informações das fichas de notificação compulsória, não envolvendo a identificação dos doentes.

Calculamos as frequências e medidas centrais e de dispersão para descrição dos resultados, sem inferência estatística.

## Resultados

No período estudado foram encontradas 34 fichas de casos notificados de TB entre os funcionários da UFF, correspondendo nove casos em 1997; cinco em 1998; sete em 1999; quatro em 2000; quatro em 2001;

1. Pós-Graduado do Curso de Pós-Graduação *Latu Sensu* em Pneumologia, Centro de Ciências Médicas da Universidade Federal Fluminense.

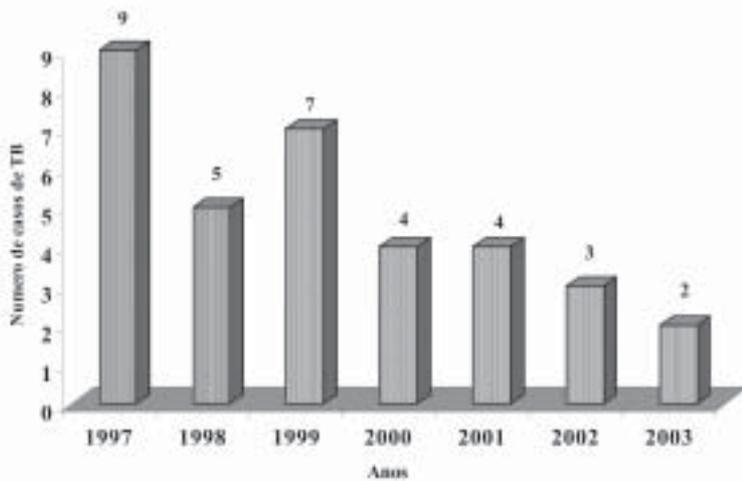
2. Professor Adjunto de Pneumologia do Departamento de Medicina Clínica da Universidade Federal Fluminense.

3. Médico Pneumologista do Dispensário Escola Mazzini Bueno – UFF.

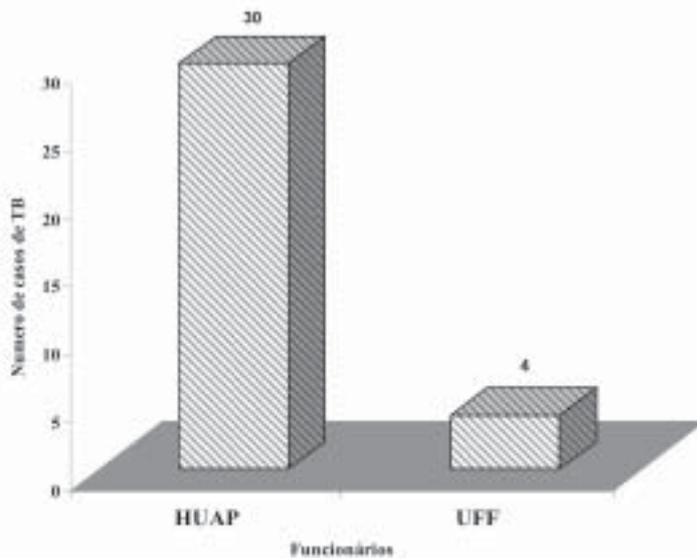
Trabalho realizado no Curso de Especialização em Pneumologia, Centro de Ciências Médicas, Universidade Federal Fluminense. Niterói, RJ.

**Endereço para correspondência:** Remberto Maurício de la Cruz Vargas Vilte. Rua Marquês do Paraná, 303 - 7º andar, Centro 24033-090 Niterói - RJ. Tel / Fax: (21) 2629-9212. E-mail: [recruzvi@latinmail.com](mailto:recruzvi@latinmail.com)

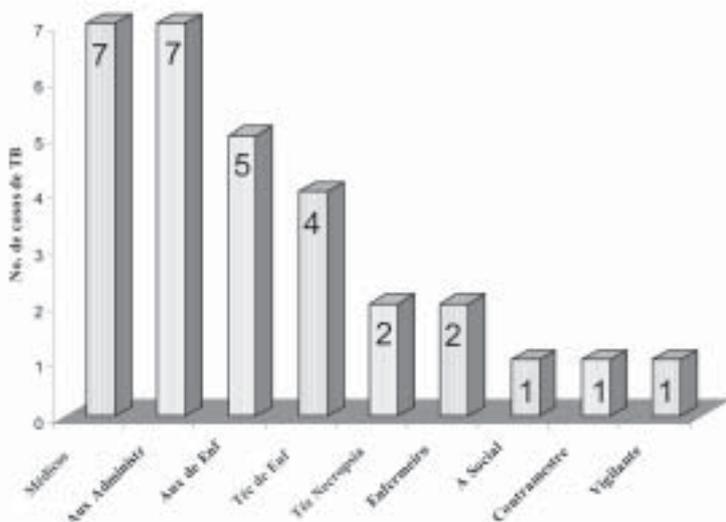
Artigo recebido para publicação no dia 15/08/2005 e aceito no dia 25/09/2005, após revisão.



**Gráfico 1** - Número de casos de TB por ano entre funcionários do HUAP e UFF no período de 1997 - 2003.



**Gráfico 2** - Distribuição de casos de Tuberculose entre funcionários do HUAP e UFF no período de 1997 - 2003.



**Gráfico 3** - Relação de casos de Tuberculose segundo profissão no HUAP.

três em 2002 e dois em 2003, conforme mostrado no gráfico 1.

Do total, 21 casos correspondiam ao sexo masculino e 13 ao feminino, com idades variando entre 21 e 65 anos. Dos 34 casos, 30 deles trabalharam no HUAP, os restantes 4 casos desempenhavam suas atividades diárias em outros setores da UFF, conforme gráfico 2.

Avaliando o local de risco de infecção entre os 30 profissionais com TB no HUAP encontramos sete médicos (entre eles quatro professores da área clínica, um professor da patologia, um médico residente e um anestesista); dois enfermeiros; cinco auxiliares de enfermagem; quatro técnicos em enfermagem; dois técnicos em necropsia e um assistente social; sete auxiliares administrativos; um contramestre e um vigilante (gráfico 3).

A forma pulmonar da TB apresentou-se em 27 casos, já na forma extrapulmonar foi observada em sete casos: três pleural, três ganglionar e um de ocular.

Os métodos utilizados para o diagnóstico de TB foram: radiografia de tórax associada à baciloscopia (18 casos), histopatologia (6) e cultura de escarro (2). Oito casos tinham como referência a alta suspeita clínica-radiológica com resposta a terapêutica específica. Encontramos dois óbitos, sendo um deles portador de TB/SIDA e o outro TB/Alcoolismo.

As comorbidades presentes foram: hipertensão arterial ou cardiopatias em 5 casos; 3 casos de diabetes; alcoolismo em 3 casos; SIDA em 2 casos; 2 com asma e depressão em 2 casos; hígidos ou sem dados em 15 casos.

Em relação ao tratamento 27 casos receberam terapêutica específica durante seis meses e dois casos estavam realizando retratamento. Não se obteve informação do tempo de medicação em cinco das 34 fichas estudadas, porém todos obtiveram alta por cura além de dois casos descritos como abandono e os dois óbitos já assinalados anteriormente.

## Discussão

Assim como em outros estudos retrospectivos, a grande dificuldade deste trabalho se refere à "habitual" má qualidade do preenchimento dos documentos de saúde

(prontuários e/ou fichas de notificação compulsória) onde faltavam algumas das variáveis de interesse, sendo necessário confrontar informações de três fontes para complementar os dados propostos neste estudo e assim evitar o sub-registro das notificações de TB no período em questão.

As instituições de saúde e/ou hospitalares prestam serviços à população em geral e apresentam uma variedade de ações de saúde que expõe seus trabalhadores a diversos agravos, dentre as quais destaca-se a exposição às doenças infecto-contagiosas quer em contato direto com pacientes e/ou com material e equipamentos contaminados com material orgânico<sup>12,13</sup>. Mesmo na área de saúde encontra-se diferentes níveis de exposição. Como exemplo, citamos um estudo feito em 14 diferentes centros médicos, por dois anos, comparando os programas de treinamento de pneumologistas e infectologistas, que mostrou que 7 (11%) dos 62 pneumologistas converteram o teste tuberculínico contra 1 (2,4%) de 42 infectologistas, conferindo um risco relativo de 4,5 entre pneumologistas. Ambos os grupos tinham contato direto com pacientes com TB, mas os pneumologistas participavam de intubações orotraqueais, broncoscopia e manipulavam ventiladores nas unidades de terapia intensiva<sup>14</sup>.

Kritski et al.<sup>15</sup>, avaliaram em estudo de inquérito tuberculínico, 351 profissionais de saúde que trabalhavam no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, da Universidade Federal de Rio de Janeiro. A taxa de conversão tuberculínica foi de 8% ao ano, sendo esta maior, comparativamente nos médicos (15%) e enfermeiros (13%), do que nos profissionais que ocupavam cargos administrativos (0,9%).

Costa<sup>16</sup>, em tese de mestrado demonstrou uma prevalência de 3,6% de infectados pelo *M. tuberculosis* entre estudantes de medicina e descreveu uma conversão tuberculínica de 7,5% em um ano de seguimento entre alunos do internato de Medicina - UFF no HUAP, mostrando que a infecção crescia em concordância com o aumento do tempo em contato com pacientes potencialmente com TB. Em nosso trabalho, analisamos a extensão de TB-doença entre funcionários na área hospitalar. Embora o número encontrado, 34 casos de TB, não permita tratamento estatístico adequado ou preciso, sendo por tanto a avaliação descritiva, a desproporção entre a área hospitalar (30 casos) e o restante de toda a universidade (apenas 4 casos), é objetivamente significativa, com risco 7 vezes maior no HUAP (gráfico2).

Falhas no reconhecimento, isolamento e manejo de pacientes com TB são os determinantes de surtos

nosocomiais<sup>17</sup>. É importante ressaltar que pacientes com TB resistente a múltiplas drogas ou tratados inadequadamente, podem permanecer infectantes por longos períodos, aumentando o risco da transmissão<sup>12</sup>.

Nos países em desenvolvimento a TB aumentou com a fuga do campo e o crescimento urbano desordenado. No Brasil apesar da melhoria de muitos indicadores sociais a explosão populacional (90 milhões em 1970 e 175 milhões em 2004) frustrou parte desses avanços. Assim, o Estado de Rio de Janeiro singularmente urbano tem tido os piores indicadores epidemiológicos em TB.

Sendo a TB Hospitalar diretamente proporcional a prevalência de TB na população que o cerca somado ao despreparo dos hospitais na área de biossegurança temos, infelizmente, todos os elementos dessa funesta equação em saúde. Atualmente, a OMS propõe que principalmente em países em desenvolvimento, medidas de biossegurança sejam adotadas em unidades de saúde, cujo ambiente proporcione elevado risco de infecção por TB<sup>18</sup>. Seguindo as recomendações do *Center for Disease Control and Prevention* (CDC), EUA e da *World Health Organization* (WHO), Suíça, também preconizado pelo Ministério da Saúde, as medidas que visam o combate da transmissão nosocomial da Tuberculose, são: a) administrativas; b) ambientais e c) de proteção respiratória<sup>11,19-24</sup>. As medidas administrativas baseiam-se na busca e identificação precoce de casos potencialmente infectantes, na rapidez em iniciar o tratamento efetivo e no controle de fluxo dos pacientes na instituição de saúde. Esta medida é a mais importante no controle da transmissão nosocomial da TB, não só pela sua eficácia comprovada, mas pela relativa facilidade de implantação e o baixo custo<sup>18,25</sup>.

Salas de espera cheias e esquemas de referências e contra-referências que transformam o acesso do paciente ao médico numa corrida de obstáculos intra-institucionais é terreno fértil à disseminação da micobactéria<sup>11,19</sup>.

Para o atendimento ambulatorial de pacientes com TB pulmonar, confirmada ou sob suspeita, sugere-se que: 1) os profissionais de saúde orientem os sintomáticos respiratórios para o uso de máscaras cirúrgicas (máscaras comuns) durante o tempo em que permanecerem na unidade; 2) os profissionais de saúde que estejam na mesma sala de tais pacientes devem usar máscaras especiais (respiradores N-95) desde que não haja ventilação adequada no local<sup>18,23</sup>.

As medidas de controle ambiental baseiam-se no binômio ventilação-pressão negativa. Quanto maior a diluição e a remoção das partículas infectantes do ar ambiente, menor o risco de transmissão da TB<sup>11,19</sup>. A

ventilação do ambiente pode ser avaliada por meio da medida do número de trocas do volume de ar do local por hora, sendo o ideal para salas de isolamento de 6 a 12 trocas por hora<sup>11,19,26</sup>.

Áreas onde os pacientes com TB (confirmada ou suspeita) recebem cuidados e áreas onde há manipulação de material biológico potencialmente contaminado são consideradas de risco. Quartos de isolamento, setores de broncoscopia, de indução de escarro, autópsia, ambulatório de tisiopneumologia e laboratório de microbactéria devem estar sob pressão negativa obtida por meio de exaustores com a retirada do ar contaminado para fora da unidade. Salas de radiologia, de espera, nebulização, emergência, consultórios de clínica médica ou de doenças infecciosas além da Unidade de Terapia Intensiva também são locais de risco sendo o uso de exaustão condicionado a fatores específicos de cada serviço. Os filtros do tipo HEPA (*high efficiency particulate air*) auxiliam no controle de transmissão nosocomial da TB porque conseguem remover 99,97% das partículas infectantes com 3 micrômetros de diâmetro em suspensão. Devido a seu custo elevado e manutenção, o emprego de filtros HEPA fica restrito a locais onde não é possível fazer a exaustão do ar diretamente para áreas livres<sup>24,27,28</sup>.

A radiação ultravioleta (UV) também é útil contra o bacilo da TB, mais é menos eficaz que o filtro HEPA e não é considerada seu substituto porque necessita de pessoal treinado na sua manutenção. Salienta-se que dentro de uma cabine de segurança biológica (equipamento necessário para a proteção do laboratorista contra as partículas infectantes), a radiação UV é utilizada apenas nos intervalos de trabalho<sup>11,18,19</sup>.

As medidas de proteção respiratória referem-se às máscaras, ou melhor, respiradores que são a última linha de defesa dos profissionais de saúde contra a infecção tuberculosa. Devem ser usadas em locais onde medidas administrativas e de engenharia não são suficientes para impedir a inalação de partículas infectantes<sup>18,19,23</sup>. Considera-se respirador quando o objeto é utilizado para proteger as vias aéreas do indivíduo de agravos do meio ambiente, quer sejam poluentes inorgânicos ou microbiotas e máscara quando pretende-se evitar a contaminação do indivíduo para o meio, como no caso do cirurgião para o campo cirúrgico<sup>11,19</sup>.

Os respiradores aprovados pelo CDC através do *National Institute for Occupational Safety and Health* (NIOSH) para proteção contra TB são do tipo N 95. A letra N caracteriza as máscaras projetadas para uso em ambientes sem partículas de óleo (não resistente ao

óleo) e o número 95 o nível de eficiência (em percentual) na filtração de partículas em suspensão com 3 micrômetros de diâmetro<sup>11,19,23</sup>. São de uso individual e podem ser reutilizadas pelo mesmo profissional por algum período, desde que se mantenham íntegras, secas e limpas. A colocação do respirador em saco plástica após seu uso diário não é recomendada por reter a umidade<sup>19</sup>.

Muito embora se suponha que nesse grupo de 30 trabalhadores a sua principal atividade seja exercida no Hospital Universitário, não foi possível estabelecer quantos trabalhavam exclusivamente no HUAP. Entretanto não podemos esquecer que estamos na mesma condição epidemiológica isto é, integrados ao SUS, e trabalhamos com o mesmo público. Visto que níveis de atenção à saúde ainda não foram suficientemente hierarquizados, diferenciando as instituições, temos a mesma prevalência aumentada de TB circulando em nossos corredores e enfermarias como em qualquer unidade de saúde da periferia de nossas cidades.

O achado do elevado número de funcionários administrativos com TB talvez decorra de peculiaridades arquitetônicas e funcionais locais, isto é muitos transitam e trabalham periodicamente em contato com o público como na marcação de consultas e atendimento diversos no ambulatório. Outra informação decorrente de nosso trabalho é alvissareira, traduzida pela queda gradual e estabilização de casos de TB doença nos últimos 6 anos, de 9 em 1997 para 4 em 2000 e 2 em 2003. Embora não contabilizado em nosso trabalho ocorreram mais 3 notificações com baciloscopia positiva em 2004: um técnico de enfermagem do setor de Broncoscopia, outro no berçário e 1 funcionário administrativo. Essa redução evidencia que mesmo sem um programa institucionalizado, o resultado tem sido bom e aponta para correção dessa mazela caso seja implementado.

Podemos concluir que: a) os resultados obtidos em nosso estudo somado aos dados da literatura confirmam a existência de um elevado risco de infecção por TB para profissionais que trabalham dentro do ambiente hospitalar. Um dos pontos mais importantes na diminuição do risco da transmissão de *M. tuberculosis* é aquele referente ao fluxo de pacientes com TB, confirmada ou suspeita. Deve ser instituído um sistema de escalonamento das consultas ao longo do turno de atendimento, medida fundamental para evitar aglomeração de pacientes potencialmente infectantes (os pacientes devem aguardar a consulta em locais bem ventilados); b) toda a equipe envolvida deve receber periodicamente orientação sobre o

controle da infecção tuberculosa apropriada às suas necessidades. Esse treinamento deve incluir aspectos epidemiológicos da transmissão da TB na instituição e práticas profissionais que reduzem a probabilidade de sua ocorrência. Deve abordar ainda as normas de isolamento respiratório utilizadas pela instituição e o uso dos dispositivos individuais de proteção; c) controle de saúde dos profissionais de saúde: os profissionais com risco de infecção ocupacional pelo *M. tuberculosis* devem ser submetidos ao teste de PPD e aqueles com deficiência na imunidade celular devem ser orientados a não desenvolverem atividades em locais onde haja maior risco de exposição ocupacional ao bacilo; d) é necessário um conjunto de medidas administrativas, que normatizem os atendimentos e procedimentos, somado ao controle ambiental, com restrição da disseminação de partículas infectantes por meio da instalação de áreas de isolamento com “pressão negativa”, e o uso sistemático de equipamentos de proteção individual, como respiradores especiais, luvas, óculos e aventais que representam as principais estratégias técnicas no controle da TB institucional.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Raviglione MC, Snider DE, Kochi A. Global epidemiology of tuberculosis. *JAMA* 1995;273:220-6.
- World Health Organization. Global tuberculosis program, World Health Organization. Global Tuberculosis Control. WHO Report. Geneva: WHO; 2000.
- World Health Organization. Global tuberculosis control. WHO Report. Geneva: WHO; 2002:1-67.
- Ministério da Saúde. Coordenação Nacional de Pneumologia Sanitária. Manual de normas para o controle da tuberculose. Brasília: MS; 1995.
- Muzy de Souza GR, Gonçalves M, Carvalho ACC. Controle da infecção hospitalar por tuberculose. *Pulmão RJ* 1997;6(4):220-7.
- Ministério da Saúde. Diretrizes do plano de ação emergencial para o controle da tuberculose no Brasil. 1996/1998. Brasília: MS; 1996.
- Jornal do CREMERJ* ano XIV. 2001;131:10-1.
- Ministério da Saúde. Centro de Referência Professor Hélio Fraga. Controle de tuberculose: uma proposta de integração ensino-serviço. 5a. ed. Rio de Janeiro: MS; 2002:113-5.
- Dooley SW, Villarino ME, Lawrence M, Salinas L, Amil S, Rullan JV, et al. Nosocomial transmission of tuberculosis in a hospital unit for HIV – infected patients. *JAMA* 1992; 267(19):2632-4.
- Centers for Disease Control and Prevention – CDC. Guidelines for preventing the transmission of Mycobacterium tuberculosis in health care facilities *MMWR* 1994;43(RR13):1-131.
- I Consenso Brasileiro de Tuberculose. *J Pneum* 1997;23(5):339-42.
- I Seminário de Biossegurança em Tuberculose; CRPHF/ Ministério da Saúde. *Bol Pneumol Sanit* 2001;9(2):87.
- Starling P. Biossegurança e aids: as dimensões psicossociais do acidente com material biológico no trabalho hospitalar. [Dissertação]. Rio de Janeiro: ENSP/FIOCRUZ; 2000.
- Malasky C, Jordan T, Reichman LB. Occupational tuberculosis infections among pulmonary physicians in Training. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:505-7.
- Kritski AL, Conde MB, Muzy de Souza G. Tuberculose do ambulatório a enfermagem. 2a. ed. Rio de Janeiro: Atheneu; 2000; 7-20.
- Costa PA. Avaliação da infecção tuberculosa em internos de Medicina da Universidade Federal Fluminense [Dissertação]. Niterói: Universidade Federal Fluminense; 2000.
- Marwick C. Nosocomial tuberculosis control guidelines debated. *JAMA* 2000;284(13):1637.
- World Health Organization – WHO. Guidelines for the prevention of tuberculosis in health care facilities in resource – Limited Settings, 1999.
- Vargas RM. Tuberculose doença entre funcionários da Universidade Federal Fluminense e do Hospital Universitário Antônio Pedro no período 1997-2003. [Monografia - Especialização em Pneumologia]. Niterói: Universidade Federal Fluminense; 2004.
- Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ. Hospital Universitário Clementino Fraga Filho. Programa de controle da tuberculose hospitalar. Manual de normas do controle de tuberculose hospitalar. Rio de Janeiro: UFRJ; 2000.
- II Consenso Brasileiro de Tuberculose. Biossegurança, *J Pneum* 2004;1(s):48-51.
- Barroso WJ. Biossegurança em tuberculose na unidade de saúde e no laboratório. *Bol Pneumol Sanit* 2001;9(2):28.
- Fennelly KP. Personal respiratory protection against Mycobacterium Tuberculosis. *Clin Chest Med* 1997;18(1):1-15.
- Davis YM, McCray E, Simone PM. Hospital infection control practices for tuberculosis. *Clin Chest Med* 1997;18(1): 19-32.
- Stroud LA, Tokors JL, Greco MH, Del Castillo R, Boyle JF, Jarvis WR. Evaluation of infection control measures in preventing the nosocomial transmission of multidrug-resistant Mycobacterium Tuberculosis in a New York City hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995;16:141-7.
- Brito L. Tuberculose Nosocomial: medidas de controle de engenharia. *Bol Pneumol Sanit* 2001;9(2):33-50.
- Medeiros EAS. Precauções e isolamento de pacientes com doenças de transmissão aérea no ambiente hospitalar. *Bol Soc Bras Infecto* 2001;3:4-9.
- Gonçalves MLC. Transmissão nosocomial da tuberculose: diminuindo o risco. *Bol Pneumol Sanit* 2001;9(2):46. ■

# Rendimento da atividade da adenosina desaminase comparado com histopatológico de biópsia pleural fechada em pacientes com tuberculose pleural

*Adenosine deaminase test in comparison to histopathology from closed pleural biopsy in patients with pleural tuberculosis*

Cyro Teixeira da Silva Junior<sup>1</sup>, Gilberto Perez Cardoso<sup>2</sup>,  
Carlos Roberto Moraes de Andrade<sup>3</sup>, Nicolau Pedro Monteiro<sup>3</sup>

Pulmão RJ 2005; 14(3): 214-19

## RESUMO

**Introdução:** os métodos convencionais são insuficientes para o diagnóstico da tuberculose pleural. Uma alternativa nos últimos anos vem sendo a dosagem da enzima adenosina desaminase. O objetivo foi comparar o rendimento da adenosina desaminase e histopatológico para o diagnóstico de tuberculose pleural. **Metodologia:** delineamento prospectivo denominado “within subject design”, realizado no Laboratório de Pesquisa em Líquido Pleural da Universidade Federal Fluminense, Niterói, Rio de Janeiro, entre os anos de 1994 e 1998. Quarenta amostras de líquidos pleurais por tuberculose obtidos por toracocentese e quarenta fragmentos de pleura parietal obtidos por biópsia pleural fechada com agulha de Cope. Dosagens de adenosina desaminase (ADA-L) pelo método de Giusti e Galanti e exame histopatológico pleural. Sensibilidades isoladas de cada exame e sensibilidade total paralela ( $S_p$ ). Correlação tetracórica como medida não-paramétrica de correlação entre os dois exames ( $r_{tet}$ ). **Resultados:** sensibilidade: ADA-L com cut off  $\geq 40U/L$  de 77,5% (IC95% 63,0 – 88,0); histopatológico pleural: 57,7% (IC 95% 41,0 – 70,0).  $S_p = 90,5\%$  (IC 95% 81,5 – 99,5).  $\chi^2_{mc} = 1,565$  ( $p = 0,2108$ ).  $R_{tet} = 0,61$ . **Conclusões:** em comparação com o histopatológico pleural, a dosagem da adenosina desaminase deve ser utilizado como critério diagnóstico de tuberculose pleural e incluído na rotina laboratorial de análise do líquido pleural.

**Descritores:** derrame pleural; adenosina desaminase; pleura /patologia, biópsia pleural.

## ABSTRACT

**Introduction:** conventional methods for the diagnosis of pleural tuberculosis have proven inefficient. A pleural biopsy specimen with histopathologic criteria has greatest utility, with higher sensitivity. However, this procedure requires greater expertise and is more invasive. *Mycobacterium tuberculosis* in cultured pleural fluid permit firm diagnosis, but, sensitivity is low and results can take as long as six weeks to arrive. Individually, the measurements of ADA activity in pleural liquid (L-ADA) has proven to be sensitive and specific for pleural tuberculosis. However, these diagnostic aids have not being widely utilized for the routine laboratory diagnosis. The objective was to compare L-ADA to histopathological evaluation from pleural biopsy in tuberculous pleural effusion. **Methodology:** a prospective within-subject design was used. Forty pleural liquids and forty pleural biopsy specimens. Dosage of L-ADA for the technique of Giusti and Galanti. Comparisons between sensitivity of the diagnostic methods were performed using McNemar test.  $H_0$  was reject if  $p < 0.05$ . Sensitivity ( $S_p$ ) of tests were used in a parallel combination. Tetrachoric coefficient ( $r_{tet}$ ) was used for correlation. **Results:** sensitivity was 77.5% (CI95% 63.0 – 88.0) and 57.7% (CI95% 41.0 – 70.0) to the tests of L-ADA and pleural histopathology, respectively ( $\chi^2_{mc} = 1.565$ ;  $p = 0.2109$ ).  $S_p$  was 90.5% (CI95% 81.5 – 99.5) and the value of the tetrachoric correlation coefficient ( $r_{tet}$ ) was 0.607. **Conclusion:** for diagnosis of tuberculous pleural effusion, adenosine deaminase in pleural fluid has a better sensitivity than histopathological study from closed pleural biopsy and must be widely utilized for the routine diagnosis.

**Keywords:** pleural effusion, adenosine deaminase, pleural/pathology, pleural biopsy.

## Introdução

Mais de um milhão de pessoas se apresentam com derrame pleural no mundo anualmente<sup>1</sup>.

O derrame pleural é uma síndrome que pode acompanhar diversas doenças, quer primárias da pleura, quer secundárias a lesões do parênquima pulmonar ou a enfermidades sistêmicas<sup>1</sup>.

A síndrome do derrame pleural, apesar de todos avanços tecnológicos ocorridos nos últimos anos, ainda apresenta dificuldades para o diagnóstico da causa básica, principalmente, em serviços de saúde não-especializados para diagnóstico de doenças torácicas. A literatura mundial relata que, atualmente, mesmo sendo o paciente exaustivamente investigado, em 11 e 20 % dos casos a causa fica sem ser estabelecida<sup>1</sup>.

Para o diagnóstico da causa do derrame pleural, podem ser necessários os procedimentos de toracocentese, biópsia pleural fechada com agulha, toracoscopia e toracotomia<sup>2</sup>.

No nosso ambulatório de pesquisa em Pleurologia do Hospital Universitário Antônio Pedro, Rio de Janeiro, pesquisa publicada recentemente, mostra que a prevalência de tuberculose como causa de derrame pleural é de 56,0%<sup>3,4</sup>.

Os exames convencionais, para o diagnóstico de tuberculose pleural, nos materiais obtidos pelos procedimentos citados, incluem, tradicionalmente, a pesquisa do Bacilo Álcool Ácido Resistente (BAAR), a cultura de Micobactérias e o exame de histopatológico pleural<sup>1</sup>.

Na prática clínica, a pesquisa do BAAR possui baixa sensibilidade; a cultura de Micobactérias, em meio sólido, demanda uma espera de até sessenta dias para análise efetiva; o cultivo de Micobactérias, em meio líquido, pelo sistema radiométrico (BACTEC), ainda não está difundido e a técnica do PCR (*polymerase chain reaction*) é ainda muito dispendiosa. O interferon gama é um marcador sensível, mas ainda não utilizado na rotina clínica. Em sendo assim, o diagnóstico de tuberculose pleural, baseia-se no exame histopatológico, geralmente obtido pela biópsia pleural fechada com agulha<sup>5</sup>.

Uma alternativa, relatada nos últimos anos, para o diagnóstico de tuberculose pleural, vem sendo a dosagem da enzima adenosina desaminase<sup>1-6</sup>.

O objetivo deste estudo foi comparar, por meio de análises estatísticas dos resultados obtidos, o exame da dosagem da atividade da enzima adenosina desaminase com o exame histopatológico decorrente de biópsia pleural fechada para o diagnóstico de tuberculose pleural.

## Metodologia

A pesquisa foi um estudo prospectivo denominado “*within-subject design*”, também conhecido como estudo por indivíduos. Neste delineamento cada participante do estudo é avaliado em duas condições diferentes, isto é, o indivíduo é o par de si mesmo – cada participante serve como seu controle<sup>7</sup>.

Selecionamos pacientes com tuberculose pleural que procuraram, espontaneamente ou referenciados, o ambulatório de pesquisa em Pleurologia, situado no Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP), vinculado aos Cursos de Pós-Graduação em Pneumologia, do Centro de Ciências Médicas, da Universidade Federal Fluminense (UFF), situado no município de Niterói, Estado do Rio de Janeiro, entre os anos de 1994 e 1998.

O projeto que originou a pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da UFF, após receber, analisar e emitir parecer sobre a documentação referente ao protocolo de pesquisa e seu respectivo termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Todos os pacientes foram encaminhados, após diagnóstico clínico e por imagem de síndrome de derrame pleural, para realização de procedimentos e exames que esclarecessem a causa da síndrome. Exames mínimos necessários no líquido pleural foram realizados, alguns também no soro, coletados simultaneamente, para esclarecimento do diagnóstico da causa da síndrome de derrame pleural<sup>3</sup>. Na casuística do ambulatório todos os pacientes foram acompanhados por no mínimo seis meses.

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

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

3. Professor Adjunto do Departamento de Medicina Clínica da Universidade Federal Fluminense. Disciplina de Pneumologia.

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

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

Artigo recebido para publicação no dia 05/09/2005 e aceito no dia 27/09/2005, após revisão.

Para o diagnóstico conclusivo de tuberculose pleural os seguintes exames, no líquido pleural, foram considerados: baciloscopia e cultura de Micobactérias. Entre três e cinco fragmentos de biópsia fechada de pleura parietal, obtidos em único sítio, foi solicitado o exame histopatológico convencional com coloração pela hematoxilina-eosina. Exame realizado no Laboratório de Anatomia-Patológica do HUAP. Quando o exame histopatológico era inconclusivo, foi confirmado o diagnóstico de tuberculose pleural através de citopatologia convencional sugestiva no líquido pleural, pela técnica de Papanicolau, e toracoscopia com biópsia pleural orientada<sup>2</sup>.

Alterações histopatológicas consideradas conclusivas para o diagnóstico de tuberculose pleural: células gigantes, granuloma e caseose. Alterações histopatológicas consideradas inespecíficas: fibrose pleural, infiltrado linfoplasmocitário e deposição de fibrina<sup>2</sup>.

A enzima adenosina desaminase (ADA) foi dosada, quantitativamente, pelo método colorimétrico de Giusti e Galanti<sup>8</sup>. Os reagentes foram manipulados no laboratório de pesquisa em líquido pleural da disciplina de Pneumologia da UFF, porque o *kit* comercial não tem validade para uso clínico e pesquisa<sup>9</sup>. O valor de referência ou de reatividade  $\geq 40\text{U/L}$  foi considerado para diagnóstico de tuberculose pleural pelo exame da ADA, observando sempre, clinicamente e laboratorialmente, as possíveis causas de falsos-positivos<sup>3</sup>.

Os pacientes que foram excluídos do estudo apresentaram um dos seguintes critérios: contra-indicação absoluta ou recusa para realização de toracocentese e biópsia pleural, infecção pelo HIV, uso de corticosteróides ou outros estados de imunodeficiências<sup>6</sup>.

Quarenta amostras de líquidos pleurais e quarenta amostras de fragmentos de pleural parietal oriundos de 40 pacientes com diagnóstico comprovado de tuberculose pleural que realizaram, simultaneamente, dosagem de ADA no líquido pleural (ADA-L), obtido pelo procedimento de toracocentese, e exame histopatológico dos fragmentos pleurais, obtidos pelo procedimento de biópsia pleural fechada com agulha de Cope.

### Análise estatística

A entrada e armazenamento dos dados foram realizados por meio da Planilha do Programa *MS Excel*, versão 2000.

Estatística descritiva das variáveis: sexo e idade. Sexo foi classificado como variável categórica, do tipo nominal (masculino/feminino). Idade foi classificada como variável quantitativa, contínua, em anos. ADA-L

foi classificada, inicialmente, como variável quantitativa contínua, transformada, posteriormente, em variável qualitativa, categórica, nominal, dicotômica, dependendo do limiar de reatividade estipulado em trabalho anterior<sup>3</sup> (resultado  $\geq 40\text{U/L}$  positivo/ $< 40\text{U/L}$  negativo) e histopatológico pleural foi analisado como variável categórica, nominal, dicotômica (conclusivo/inconclusivo)<sup>10</sup>.

O tipo de análise estatística empregada foi a tabular<sup>10</sup>.

As sensibilidades isoladas de cada exame e a sensibilidade resultante com os testes usados em paralelo (Sp) foram calculadas com seus respectivos intervalos de confiança a 95%. A sensibilidade resultante com os exames usados em paralelo foi calculada com auxílio de regras de cálculo de probabilidades para a união de dois eventos independentes. A seguinte fórmula foi utilizada:  $T_{p+} = A + \cup B +^{10}$ .

Com finalidade de medida de significância estatística dos exames, a comparação dos resultados positivos entre os dois exames foi calculada pelo teste não-paramétrico de McNemar. Considerou-se que as amostras eram dependentes e as variáveis dicotômicas. A rejeição da hipótese de nulidade foi considerada significativa com probabilidade alfa de 95% ( $p < 0,05$ )<sup>10</sup>.

Para avaliar a correlação entre os exames da ADA-L e histopatológico pleural utilizou-se a correlação não-paramétrica tetracórica, adequada para estes exames com laudos dicotômicos (positivo/negativo; conclusivo/inconclusivo)<sup>11</sup>.

Os programas MedCalc, GraphPad e SYSTAT 10.2 foram utilizados para análise estatística descritiva e inferencial.

### Resultados

Os resultados da comparação do exame da ADA-L e do histopatológico pleural resultante de biópsia pleural fechada para diagnóstico de tuberculose pleural na casuística estudada estão resumidos nas tabelas 1 e 2.

**Tabela 1** – Variáveis demográficas dos 40 pacientes com tuberculose pleural, 40 dosagens de ADA no líquido pleural e 40 resultados de histopatológico pleural.

Variável	Resultado
Idade	
Limites (anos)	8 – 84
Média (anos)	43,5
Desvio padrão	21,03
Coefficiente de variação (%)	48,3
Sexo	
Masculino (%)	70,0
Feminino (%)	30,0

Fonte: Laboratório de pesquisa em líquido pleural – UFF (1994-1998).

**Tabela 2** – Análise estatística inferencial dos casos de tuberculose pleural, 40 dosagens de ADA no líquido pleural e 40 resultados de histopatológico pleural.

Testes estatísticos	Resultados	IC 95 %	Significância estatística
Sensibilidade - ADA-L $\geq$ 40U/L (%)	77,5	63,0 – 88,0	
Sensibilidade - histopatológico pleural conclusivo (%)	57,7	41,0 – 70,0	
Sensibilidade da ADA-L e histopatológico pleural (testes em paralelo) (%)	90,5	81,5 – 99,5	
Teste de McNemar	$\chi^2_{mc} = 1,565$		$p = 0,2109$
Correlação Tetracórica	0,607		Alta correlação

IC 95 %: Intervalo de Confiança de 95%.

Fonte: Laboratório de Pesquisa em Líquido Pleural – UFF (1994-1998).

## Discussão

Nos últimos anos um grande número de marcadores, visando o diagnóstico de uma causa específica, vêm sendo pesquisados e testados em diversas enfermidades que se apresentam ou evoluem com síndrome do derrame pleural<sup>3,6,12</sup>. É neste contexto que o estudo da enzima adenosina desaminase é importante, especialmente, em países onde as taxas de incidência e prevalência de tuberculose, ainda, permanecem elevadas<sup>6</sup>.

Apesar da realidade acima, diversos importantes autores nacionais e internacionais preconizam que para o diagnóstico da causa de síndrome do derrame pleural o procedimento de toracocentese, para a retirada de líquido pleural, deve ser simultaneamente realizada uma biópsia pleural fechada com agulha para a retirada de fragmentos pleurais<sup>1,5,13,14,15</sup>.

A literatura especializada ensina que diagnóstico é o processo de decisão clínica que baseia-se, conscientemente ou não, em probabilidade. O uso dos testes diagnósticos têm as seguintes finalidades: identificar/confirmar a presença de doença ou situação relacionada à saúde; avaliar a gravidade do quadro clínico; estimar o prognóstico e monitorar a resposta a uma intervenção.

Na casuística apresentada na tabela 1, a idade dos pacientes variou entre 8 e 84 anos, com média de 43,5 e desvio padrão de 21,03. Coincidentemente, em artigo que revisamos com casuística da Espanha, a média de idade dos pacientes com derrame pleural não maligno, com alta prevalência de tuberculose, a média de idade dos pacientes foi de 43,1 anos e desvio padrão de 21,6<sup>16</sup>. O predomínio do sexo masculino também está de acordo com outros trabalhos pesquisados<sup>3,4</sup>.

Em mãos experientes o procedimento de biópsia pleural fechada com agulha não apresenta complicações fatais, mas a literatura relata diversas complicações em potenciais, com casos fatais de hemotórax, pneumotórax hipertensivo, fragmento e quebra do gancho da agulha, entre outras<sup>3</sup>. Na casuística do presente trabalho não

ocorreram complicações com o procedimento de toracocentese e nem com o de biópsia pleural fechada com agulha de Cope. Radiografias convencionais de tórax também não foram solicitadas como rotina. Tal fato explica-se porque a maioria dos pacientes era ambulatorial; concorreu para isso, a experiência adquirida, pelo orientador da equipe, em quinze anos de funcionamento do ambulatório.

A tuberculose pleural e as neoplasias primárias e metastáticas da pleura, são as duas principais doenças que podem ser diagnosticadas pelo exame de histopatológico oriundos de biópsia pleural fechada por agulha<sup>1</sup>.

O critério diagnóstico adotado para tuberculose pleural, no exame histopatológico na prática clínica, apesar de opiniões discordantes, é a presença de granuloma pleural, na ausência de imunossupressão ou doença pulmonar sugestiva de sarcoidose, principalmente, em áreas com alta prevalência de tuberculose<sup>17</sup>. A necessidade da presença de necrose caseosa nos granulomas pleurais torna-se sem valor clínico, ao contrário do que ocorre no pulmão, onde outras doenças granulomatosas devem ser consideradas e investigadas.

A porcentagem de resultados positivos de laudos conclusivos (sensibilidade) de histopatológico pleural foi de 57,7% (tabela 2). Na literatura pesquisada, a sensibilidade do histopatológico pleural, obtido por biópsia pleural fechada, para o diagnóstico de tuberculose pleural, variou de 40% e 90%<sup>1,5,14,15</sup>.

A sensibilidade para o valor de referência de ADA-L  $\geq$  40U/L igual a 77,5% está entre os valores de sensibilidade de diversos autores (tabela 2). Para o exame da ADA-L, com mesmo método de dosagem, o índice de sensibilidade variou entre 88% e 100% na literatura pesquisada<sup>3,18,19</sup>.

O valor encontrado para o cálculo de qui-quadrado de McNemar foi de 1,565 ( $p = 0,2109$ ). Significa que não houve diferença, estatisticamente, significativa quando o exame da ADA-L foi comparado com o do histopatológico pleural para diagnóstico de

tuberculose desta localização (tabela 2). O único artigo que tivemos acesso para comparação foi de um resumo para congresso do Dr. Cestari Filho e colaboradores<sup>18</sup>. Os autores encontraram uma sensibilidade para o exame da ADA-L de 100%, utilizando também o limiar de reatividade de 40U/L, e para o histopatológico esta foi de 78% para diagnóstico de tuberculose pleural. Com destemor científico concluíram que “nos casos clinicamente suspeitos de tuberculose (... a dosagem da ADA...) deve ser realizada antes da biópsia, reservando esta para os resultados negativos”.

O Dr. Cestari Filho e colaboradores foram os pioneiros no Brasil em publicação de pesquisa com o exame da ADA-L. É com satisfação que registramos outro resumo de congresso publicado em 1986 e posteriormente traduzido em artigo original<sup>19,20</sup>.

Em 1987, um dos autores desta pesquisa defendeu tese de mestrado sobre adenosina desaminase. Outro trabalho pioneiro no Brasil e na literatura internacional porque o método de dosagem utilizado foi o colorimétrico de Martinek<sup>6</sup>.

Testes múltiplos podem ser aplicados de duas maneiras gerais: em paralelo (todos ao mesmo tempo) ou em série (consecutivamente). São utilizados quando é necessária uma abordagem rápida do diagnóstico<sup>21</sup>. Os testes múltiplos em paralelo quando utilizados aumentam a sensibilidade, mas diminuem a especificidade do diagnóstico. A possibilidade de omissão de uma doença é menor, mas diagnósticos falsos-positivos também são mais prováveis<sup>21</sup>.

O grau em que a sensibilidade aumenta depende da extensão em que os testes identificam pacientes com a doença não detectada pelos outros testes usados<sup>21</sup>.

Neste trabalho a sensibilidade paralela dos exames comparados foi de 90,5% (81,5 – 99,5). Não foram encontrados dados na literatura pesquisada para comparação.

O coeficiente tetracórico é o teste mais indicado para dados dicotômicos, embora pouco divulgado (tabela 2). O valor de 0,607 encontrado para a correlação entre os exames de ADA-L e histopatológico pleural significa que a correlação foi altamente positiva, segundo uma avaliação qualitativa do grau de correlação entre os dois exames pesquisados<sup>11</sup>. Não foram encontrados dados na literatura pesquisada para comparação.

Conde e colaboradores, *apud* do I Consenso Brasileiro de Tuberculose, preconizaram os seguintes critérios diagnósticos para tuberculose pleural: dados clínicos e radiológicos; resultados de exames bioquímicos e citológicos do líquido pleural; anátomo-patologia de fragmento de pleura obtido por punção-biópsia. Sugerem que o diagnóstico de probabilidade

de tuberculose pleural deva incluir pelo menos quatro itens: derrame pleural com características de exsudato; contagem celular igual ou maior que 80% de linfócitos; presença de PPD reator e idade menor de 35 anos<sup>22</sup>.

O I Consenso Brasileiro de Tuberculose (1997) preconizou a dosagem da ADA-L para diagnóstico de tuberculose pleural associado com características clínicas e radiológicas, mas com ressalvas quanto a excluir os empiemas e a dosagem ser realizada pelo método de Giusti<sup>22</sup>.

Entretanto, é importante ressaltar que os casos de empiema pleural podem ser diagnosticados por meio de outros indicadores, além do quadro clínico e de imagem. O diagnóstico diferencial com a tuberculose pleural é extremamente simples e de baixo custo, na prática clínica. Em trabalho anterior mostramos que a especificidade do exame da ADA-L para o diagnóstico de tuberculose pleural aumenta para 95,0% se os casos de empiema pleural são retirados da casuística. A eficácia do exame se eleva para 88,0%<sup>23</sup>.

Quanto às ressalvas preconizadas pelo Consenso de 1997, além dos empiemas pleurais, devem ser consideradas a artrite reumatóide e as doenças linfoproliferativas como possíveis causas para o aumento de atividade da ADA-L.

Ainda tendo como referência pesquisa original em nosso serviço, cuja taxa de prevalência de linfomas é muito baixa (2,0%), a especificidade do exame da ADA-L para o diagnóstico de tuberculose pleural aumenta para 99,0% se estes pacientes forem diagnosticados corretamente. A acurácia do exame se eleva para 89,0%<sup>23</sup>. Nem o exame de histopatologia oriundo de biópsia pleural fechada com agulha é de grande utilidade diagnóstica nestes casos. Habitualmente, o procedimento de toracocentese com pesquisa pela citometria de fluxo é suficiente para o diagnóstico<sup>1</sup>.

Em nossa experiência pessoal, com base em critérios estatísticos para validade de um exame/teste laboratorial diagnóstico para tuberculose pleural, a especificidade da ADA-L eleva-se para 100,0%, tendo-se em conta que na casuística do trabalho citado, a taxa de prevalência de artrite reumatóide foi zero<sup>23</sup>.

Não encontramos, em nossos trabalhos anteriores, casos de falsos-positivos em pacientes com derrame pleural maligno por câncer brônquico e câncer de mama, que se incluem entre 75% das causas de derrames metastáticos, segunda causa mais freqüente de derrame pleural exsudativo em nosso meio<sup>1,23</sup>.

Os autores deste trabalho, com base em casuística pessoal e de outros colegas no Brasil, são de opinião que a ADA deve fazer parte dos critérios principais para diagnóstico de tuberculose pleural. A II Diretrizes

Brasileira para Tuberculose (2004), classifica a adenosina desaminase em “outros métodos diagnósticos” para tuberculose pleural<sup>24</sup>.

Com base em análises estatísticas rigorosas estamos sugerindo durante a elaboração da I Diretrizes sobre Doenças Pleurais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, a inclusão do item adenosina desaminase como um dos critérios principais para o diagnóstico de tuberculose pleural.

Conclui-se, a partir da comparação com o histopatológico pleural, que o exame da adenosina desaminase no líquido pleural deva ser utilizado como parte do critério diagnóstico de tuberculose pleural.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Light RW. Pleural diseases. Third ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1995.
2. Silva Junior CT, Andrade E. Derrame pleural – Orientação diagnóstica. *Arq Bras Med* 1992;66(6):517-8.
3. Neves DD, Silva Junior CT, Chibante AM. Derrame pleural. In: Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Estado do Rio de Janeiro. *Pneumologia: prática e atual*. Rio de Janeiro: Revinter; 2001. p.185-99.
4. Silva Junior CT, Cardoso GP, Souza JBS. Prevalência de tuberculose pleural no ambulatório de pleurologia do Hospital Universitário Antônio Pedro. *Pulmão RJ* 2003;12(4):203-7.
5. Tarantino AB, Chibante AMS. Derrames pleurais. In: Tarantino AB. *Doenças pleurais*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1997. p.905-39.
6. Silva Junior CT. Adenosina desaminase. Estudo clínico nos derrames pleurais [Tese]. Niterói: Universidade Federal Fluminense; 1987.
7. Campana AO, Padovani CT, Freitas CBD, Paiva SAR, Hossne WS. *Investigação científica na área médica*. 1a. ed. São Paulo (SP): Manole; 2001.
8. Giusti G, Galanti B. Adenosine deaminase, colorimetric method. In: Bergmeyer HU editor. *Methods of enzymatic analysis*. 2nd ed. New York: Academic Press; 1974. p.315-23.
9. Chalroub M, Silva SL, Fidelis R, Cardoso AS, Barral Netto M. Comparação da técnica padrão da dosagem de atividade da adenosina deaminase com “kit” comercial disponível no Brasil. *J Pneum* 1996;22(S1):47.
10. Soares JF, Siqueira AL. *Introdução à estatística médica*. 2a. ed. Belo Horizonte (MG): Coopmed; 2002.
11. Bisqueria R, Sarriera JC, Martinez F. *Introdução à estatística*. 1a. ed. Porto Alegre (RS): Artmed; 2004.
12. Hiraki A, Aoe K, Eda R, Maeda T, Murakami T, Sugi K, Takeyama H. Comparison of six biological markers for the diagnosis of tuberculous pleuritis. *Chest* 2004;125(3):987-9.
13. Bethlem N. *Pneumologia*. 4a ed. Rio de Janeiro (RJ): Atheneu; 1996.
14. Corrêa da Silva LC. Tuberculose pleural. In: Picon PD, et al. *Tuberculose*. Rio de Janeiro: Medsi; 1993. p.335-73.
15. Silva RA, Chalhoub M, et al. Avaliação dos métodos diagnósticos rotineiros em 150 pacientes com derrame pleural tuberculoso. *J Pneum* 1994;20(S3):90.
16. Bandres Gimeno R, Abal Arca J, Blanco Perez J, Gomez-Gonzalez MC, Cueto Baelo M, Pineiro Amigo L. Adenosine deaminase activity in the pleural effusion. A study of 64 cases. *Arch Bronconeumol* 1994;30(1):8-11.
17. Chusid EL, Siltzbach LE. Sarcoidosis of the pleura. *Ann Intern Med* 1974;81:190-4.
18. Cestari Filho F, Rassi RH, Rassi IE, Mendonça SAD, Pires MFC, Morrone N. Atividade da adenosina deaminase x biopsia pleural no diagnóstico da tuberculose pleural. *J Pneum* 1986;12(S):53.
19. Rassi RH. Atividade da adenosina deaminase (ADA) no diagnóstico do derrame pleural. *J Pneum* 1986;12(S):27.
20. Cestari Filho F, Rassi RH, Mendonça SAD, Pires MFC, Rassi IE, Morrone N. Atividade da adenosina deaminase no diagnóstico do derrame pleural. *Rev Paul Med* 1987;105(5):276-8.
21. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. *Clinical epidemiology: the essentials*. Baltimore (USA): Williams & Wilkins; 1996.
22. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. I Consenso Brasileiro de Tuberculose. *J Pneum* 1997;23(6):294-301.
23. Silva Junior CT. Adenosina desaminase “versus” histopatológico pleural: avaliação da importância da toracocentese isolada para o diagnóstico de tuberculose pleural. [Tese]. Niterói (RJ): Universidade Federal Fluminense; 2000.
24. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. II Diretrizes Brasileiras para Tuberculose. *J Bras Pneum* 2004;30(S1):S16-S23. ■

# Informação e campanhas de esclarecimento como fatores de sucesso no abandono do tabagismo

## *Information and awareness campaigns as success factors in smoking cessation*

Isabel Cristina Echer<sup>1</sup>, Sergio Menna Barreto<sup>2</sup>,  
José Roberto Goldim<sup>3</sup>, Maria Lucia Tiellet Nunes<sup>4</sup>

### RESUMO

Pulmão RJ 2005; 14(3): 220-27

**Introdução:** incrementar a adesão dos fumantes à decisão de parar de fumar tem sido um desafio para os profissionais de saúde. O objetivo deste estudo é investigar o papel da informação sobre os malefícios do fumo e o das campanhas de esclarecimento no sucesso de abandono do tabagismo. **Metodologia:** estudo qualitativo, no qual foram entrevistados dez indivíduos que pararam de fumar há mais de seis meses, com dependência média, elevada e muito elevada. As informações foram examinadas pela Análise de Conteúdo. **Resultados:** o abandono do tabagismo foi resultado de um conjunto de fatores, sendo foco deste artigo as categorias informação sobre os malefícios do fumo, subdividida em evidências de prejuízos à saúde e comprometimento com a decisão de parar de fumar, e campanhas de esclarecimento, subdividida em prazer versus culpa e o impacto das campanhas. **Conclusões:** os fatores analisados favorecem o sucesso do abandono do tabagismo porque atuam de forma a reforçar a conscientização e o comprometimento necessários para a tomada de decisão para parar de fumar.

**Descritores:** abandono do hábito de fumar, comportamento de redução de risco, promoção da saúde.

### ABSTRACT

**Introduction:** increase the amount of smokers that decide to quit smoking has been a challenge to health care professionals. The aim of this study is to investigate the roles of information concerning the harmful effects of smoking and the awareness campaigns as success factors in smoking cessation. **Methodology:** qualitative study in which ten individuals that stopped smoking for over six months were interviewed, who had an intermediate, high, and very high dependency level. The information was examined by Content Analysis. **Results:** smoking cessation was a result of a set of factors and this article gave focus to the categories of *information concerning harmful effects*, evidences of its harm to health and the commitment with the decision to stop smoking; and the *awareness campaigns*, pleasure versus guilt and the impact of the campaigns. **Conclusions:** the factors analyzed in this article favor the success of smoking cessation because they reinforce the conscientiousness and the commitment needed to take the decision to stop smoking.

**Keywords:** smoking cessation, risk reduction behavior, health promotion.

1. Professora da Escola de Enfermagem da UFRGS. Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, UFRGS.
  2. Professor titular do Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina da UFRGS. Chefe do Serviço de Pneumologia do HCPA. Pesquisador-bolsista do CNPQ.
  3. Biólogo do HCPA. Professor adjunto da Faculdade de Medicina da PUCRS.
  4. Professora titular da Faculdade de Psicologia, PUCRS.
- Local de realização: Parte da tese de doutorado "Sucesso no abandono do tabagismo: estratégias individuais utilizadas" em desenvolvimento no Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, RS, com financiamento do Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

**Endereço para correspondência:** Isabel Cristina Echer. Rua São Luiz 700 / 504 Bairro Santana 90620-170 Porto Alegre - RS. Tel: 51 3223-4699 / 51 9805-6149. E-mail: Isabel.echer@terra.com.br

Artigo recebido para publicação no dia 18/08/2005 e aceito no dia 23/09/2005, após revisão.

## Introdução

Apesar dos esforços realizados para controlar o tabagismo, existe o reconhecimento de que os métodos para obter e manter a abstinência ao fumo necessitam ser mais eficientes e eficazes. Nesse contexto, entende-se que a melhor compreensão sobre como ocorre o processo de abandono do tabagismo pode contribuir para o deixar de fumar.

Dentre as possibilidades para dissuadir o início e promover o afastamento do tabagismo, encontram-se a abordagem cognitiva comportamental, a farmacoterapia, o acompanhamento clínico, os grupos terapêuticos e o apoio da família. Além disso, desde a década de 80 ressalta-se a importância da divulgação na mídia dos malefícios do fumo, das vantagens em ser fumante em abstinência e dos danos ambientais que ele acarreta<sup>1</sup>.

O fato de o fumo ser a maior causa de mortalidade prevenível fortalece o papel da equipe de saúde e da sociedade na promoção da saúde e na realização de atividades que estimulem o cessar de fumar. Apesar das frequentes campanhas de incentivo ao abandono do cigarro, pouco se sabe sobre os reais motivos que levam uma pessoa a abandonar essa dependência.

Para compreender melhor essa situação, desenvolveu-se uma investigação na qual o objetivo foi identificar estratégias de sucesso no abandono do tabagismo em longo prazo. Os resultados deste estudo apontaram, entre outros fatores de sucesso no processo de abandono do tabagismo, a informação sobre os malefícios do cigarro e campanhas de esclarecimento, cujo papel este artigo busca investigar.

## Metodologia

Estudo qualitativo, exploratório-descritivo, do qual fizeram parte dez indivíduos de Porto Alegre, sendo cinco homens e cinco mulheres, escolhidos por conveniência, e cujo número foi definido pela saturação dos dados<sup>2</sup>. Para ser incluído no estudo, o indivíduo deveria ter parado de fumar há mais de seis meses e ter apresentado dependência média, elevada e muito elevada pela escala de Fagerström<sup>3</sup>, além de manifestar concordância em fazer parte do estudo e assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido<sup>4</sup>.

O projeto de pesquisa que originou este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Foram realizadas entrevistas do tipo semi-estruturado<sup>5</sup>, gravadas em áudio, com duração média de 80 minutos cada, com a seguinte questão norteadora: “Como acontece o processo bem sucedido de abandono do tabagismo?”.

Após a transcrição das entrevistas, as informações foram examinadas pela Análise de Conteúdo<sup>2</sup>, método que consiste em analisar as entrevistas por meio das etapas de pré-análise, exploração do material e categorização das informações. As categorias levantadas representam a síntese de uma comunicação; nesta etapa, são destacados os aspectos mais significativos, envolvendo valores, crenças, hábitos, atitudes e opiniões<sup>4</sup>.

Na pesquisa qualitativa a preocupação não é com a representatividade e sim em explorar as dimensões de um fenômeno, a maneira como se manifesta e os fatores com os quais se relaciona<sup>6,7</sup>. A validade e significância dos achados gerados na pesquisa qualitativa tem maior relação com a riqueza de informações dos casos abordados, capacidade observacional e analítica do investigador do que com o tamanho da amostra<sup>8</sup>.

As categorias descritas neste artigo estão constituídas por alguns dos depoimentos, os quais foram identificados por códigos numéricos em que se distinguem a entrevista e a pontuação na escala de Fagerström, preservando assim o anonimato dos participantes do estudo (por exemplo: E1F5 entrevista de número 1 e pontuação 5 na escala de Fagerström).

## Resultados e discussão

Os entrevistados tinham entre 29 e 62 anos, com média de 48,5 anos, e apresentavam grande diversidade quanto à profissão e ao grau de escolaridade, incluindo desde o ensino fundamental completo até o nível de pós-graduação. Eles iniciaram o uso do fumo entre 11 e 22 anos de idade e o hábito de fumar durou de 10 a 40 anos, com média de 28,9 anos. A quantidade de cigarros consumidos por dia variou entre 20 e 40, com média de 24,9 cigarros, com pontuação na escala de Fagerström de 5 a 10 pontos, com média de 8,1 pontos (a escala varia de 0 a 10 pontos), o que significa que os indivíduos estudados eram dependentes da nicotina.

### *Informação sobre os malefícios do cigarro*

Uma das características da dependência é a persistência no uso da substância apesar da evidência clara de conseqüências nocivas à saúde<sup>9</sup>. Pode-se dizer que hoje as informações sobre os malefícios do cigarro estão disseminadas em toda parte e, mesmo assim, as pessoas continuam fumando, donde se pode inferir que a informação por si só não leva ao abandono do cigarro, mas é um fator importante que contribui, principalmente, quando há ocorrência de manifestações clínicas. Esta categoria foi subdividida em (A)

evidências de prejuízos à saúde e (B) comprometimento com a decisão de parar de fumar.

(A) *Evidência de prejuízos à saúde*

A informação auxilia o fumante a se dar conta dos malefícios do cigarro à sua saúde, pois faz com que ele associe o hábito de fumar a problemas de saúde, desconforto, falta de força física, o que, por vezes, o conscientiza de que a resolução desses seus problemas de saúde está associada ao abandono do tabagismo:

*Conscientizei-me que o cigarro estava causando um dano no meu organismo [...] o pessoal fuma e não sabe o que vai no fumo, na própria propriedade da planta, fora os outros produtos químicos* E8F8.

*[...] todo dia de manhã eu acordava tossindo, me sentia muito mal, sempre tossindo, tossindo, parecia que tinha alguma coisa trancada na garganta. Daí eu sabia que era do cigarro [...]* E5F6.

*Meu dedo do pé esquerdo começou a ficar roxo [...] e disseram: “Se o senhor continuar fumando, provavelmente daqui a três, seis meses ou talvez nunca vamos ter que começar amputando seus dedos...” [...]. Além disso, [...] contraí uma pneumonia e continuei fumando. A minha pneumologista [...] disse que eu estava com um espessamento de pleura e que isso [...] ia dar dificuldades respiratórias. O pessoal começou a inculir e cultivar certos medos [...] estou perto dos 60 anos e ainda tenho liberdade de ir e vir, consigo caminhar e eles querem cortar os meus pés, [...] vou ter que ficar dentro de um balão de oxigênio. Bem, então está na hora de eu parar de fumar* E10F10.

A evidência dos prejuízos para a saúde sentida pelos participantes do estudo, aliada à orientação da equipe de saúde sobre os malefícios do fumo, é um fator que contribui para o deixar de fumar. Por isso, é recomendado que esses profissionais utilizem todas as oportunidades para informar e esclarecer os fumantes sobre os danos do cigarro à saúde.

Os prejuízos à saúde também podem se apresentar em alguém próximo, o que também colabora para o pensar em parar de fumar:

*Cada internação dele (marido por enfisema pulmonar) [...] eu dizia: “Meu Deus, eu tenho que parar. Eu não posso mais continuar assim do jeito que eu estou”. [...] Era uma dor na consciência que eu ficava [...] mais olhando esses 2 tubos de oxigênio que eu tenho dentro de casa [...] então juntou tudo e eu tomei essa decisão que deu certo* E6F10.

O depoimento acima evidencia que nem conviver e visualizar os efeitos do prejuízo à saúde advindos do cigarro é suficiente para algumas pessoas pararem de fumar. Como a pessoa disse, isso contribuiu, mas ela precisou “decidir parar” e, para isso, procurou ajuda. Outro participante se viu mobilizado pelo simples fato de lhe terem prescrito o uso de óculos, junto com a orientação médica para parar de fumar:

*[...] preocupação em função de uma evidência, um marco evidente que foi o uso de óculos a minha vontade de parar começou [...]* E7F10.

Esses relatos mostram que o processo de abandono não é linear, existem múltiplos caminhos, que pequenos detalhes podem fazer a diferença e que uma prova concreta de limitação na saúde é fator que pode auxiliar na tomada de decisão; e neste processo, a informação e o apoio da equipe da saúde são importantes.

A informação sobre os malefícios do cigarro e a preocupação com a saúde aumentam as chances de um indivíduo parar de fumar e diminuem a recaída em fumantes em abstinência<sup>10</sup>. As evidências de prejuízos à saúde existem, são reais e aconteceram com os participantes do estudo, levando-os a refletir e auxiliando-os na opção de abandonar o cigarro.

(B) *Comprometimento com a decisão de parar de fumar*

Embora a informação, por si só, não leve ao abandono do cigarro, ela pode mobilizar, provocar reflexões e associações. Junto com ela, surge o sentimento de culpa por ser fumante, o medo de ter prejuízos na saúde. Entretanto, o sucesso no empreendimento de parar de fumar é alcançado quando o uso do fumo é associado a algo que realmente incomode o fumante:

*Não adianta dizer que a pessoa vai morrer mais cedo. A gente sabe tudo isso. O fumante sabe tudo isso, o problema é encontrar alguma coisa que incomode ele. Ele sabe dos malefícios e continua fumando. É que nem eu: no começo, eu preferia viver menos a ser infeliz pela falta do cigarro* E2F7.

*[...] uma frase que ele (irmão) me disse e que foi fundamental: vocês da área da saúde pensam que as doenças só são para os outros que vocês estão imunes, [...] ele disse isso e eu estava fumando aquele cigarro que ficou sem graça, não que eu tenha parado nesse dia [...], mas pesou demais* E3F10.

*Quando meu pai faleceu de enfisema pulmonar, pouquíssima capacidade respiratória, já*

*estava com aqueles tubos de oxigênio presos do ladinho, não podia mais respirar sem oxigênio em função do cigarro, aí eu olhava para o meu pai e pensava “eu vou parar”, mas pensava “isso não vai acontecer comigo”. A gente nunca acha que vai acontecer com a gente. Vou fumar esse último cigarro, talvez naquela última tragada esteja o teu câncer de pulmão. Então todo fumante vai te responder isso, tu nunca acha que vai ser tu a próxima vítima [...], mas pode acontecer [...] hoje eu sei o mal que fez para mim e que faz para todo mundo. Senti na pele E4F7.*

Embora exista comprovação científica da relação entre enfisema pulmonar e cigarro, é interessante observar que a dependência à nicotina é mais forte. Mesmo diante de evidências sérias de prejuízos à saúde, os fumantes negam a associação problema de saúde versus cigarro e continuam fumando, conforme depoimentos acima.

A negação é uma constante na vida dos fumantes, levados pela dificuldade de parar de fumar. Embora reconheçam os malefícios do fumo, só conseguem parar quando se conscientizam da necessidade de parar, de que são dependentes e de que precisam de ajuda:

*[...] Eu tive colegas meus que disseram que perderam fulano, parente seu, por causa de câncer do cigarro mesmo, e eu ficava escutando. Isso entrava na cabeça, mas eu ficava pensando que isso nunca ia acontecer comigo [...]. E eu pensava que um dia podia ter um câncer por causa da porcaria do cigarro e foi o que me estimulou a deixar de fumar E5 F6.*

*Era uma decisão que eu tomava. Agora vou parar, aí eu passava dias no hospital e dava uma fugidinha e fumava um que outro. Mas daí ele (marido com enfisema pulmonar) voltava para casa e eu começava a fumar, a mesma quantidade, esquecia tudo que via lá. Até que chegou a hora do neto ajudar, porque Deus botou aquele anjo ali e me disse que não queria que eu morresse do cigarro [...] E6 F10.*

É possível evidenciar nesse depoimento o poder das crianças sobre a decisão dos adultos. O neto, por exemplo, repetia para ela a informação sobre os malefícios do cigarro que recebia da televisão. É interessante observar que, embora ela não conseguisse tomar a decisão com todo o conhecimento, pelo que via acontecer com seu marido, ela foi mobilizada pelo afeto do neto, o que reforça a importância da participação de todos nesta caminhada. Este dado vai ao encontro de estudos que referem que fumantes que recebem conselho de seus filhos, moram com

crianças ou percebem os riscos para a saúde são considerados mais propensos a largar o cigarro<sup>11,12</sup>. Os fumantes acreditam nos malefícios do cigarro, principalmente que estes atingem as crianças que convivem com eles<sup>13</sup>. Por isso, é importante considerar o papel da informação por meio da mídia no processo de esclarecimento à população - e das crianças - sobre os malefícios do cigarro.

Os depoimentos confirmam que todos detinham a informação ou foram em busca dela, mas foi preciso algo mais para que conseguissem abandonar o hábito de fumar:

*[...] li muito sobre o cigarro [...] se eu quero fazer alguma coisa, eu procuro me informar, e foi isso que eu fiz, tanto que eu fui procurar um médico [...]E9F9.*

*Eu sempre soube dos malefícios, mas eu me fazia de cego [...] Eu comecei a fazer esse trabalho uns 6 meses antes de realmente parar de fumar [...] comecei o trabalho através da literatura, depois veio o espessamento de pleura, foi um trabalho que me fez fixar a idéia E10F10.*

Os resultados evidenciam que a mobilização para parar de fumar pode ocorrer em razão do reconhecimento dos malefícios do cigarro. Os fumantes hospitalizados geralmente são mais suscetíveis às mensagens antitabágicas, não só devido à sua fragilidade e ao medo de complicações e de morte decorrentes da doença que motivou a internação, mas também pela redução da negação de sua doença ou da sua gravidade, especialmente após a definição e esclarecimento de seu problema de saúde<sup>14,15</sup>.

Programas educacionais e de cessação do tabagismo nas empresas/instituições são necessários e bem aceitos, devendo ser realizados para que as leis de restrição ao fumo sejam efetivamente cumpridas. A estratégia de abordagem deve valorizar os aspectos próprios da idade, com foco na melhoria da qualidade de vida e nos benefícios concretos e palpáveis resultantes do abandono do tabagismo. Deve também reforçar atitudes e habilidades para enfrentar as situações que levam ao tabagismo.

O diagnóstico médico pode determinar o abandono do tabagismo, mesmo quando a vontade de fumar permanece. Nessas situações, o medo de morrer e ou a perspectiva de adoecer faz com que o fumante pare de fumar, como se pode observar nas falas:

*Então não tive escolha [...] não foi uma opção minha de parar de fumar porque não gosto mais do cigarro. Foi o diagnóstico [...] quando se tem um câncer, a gente olha as coisas como se fosse a última vez [...] conheci muitas histórias tristes,*

*aprendi muito com a dor, não é por aí que a gente tem de aprender, mas às vezes é preciso tu levar um susto (diagnóstico de câncer) E4 F7.*

*Então, em síntese, posso dizer que o meu motivo maior foi o medo, o medo de me amputarem os pés e o medo de ficar inerte em cima de uma cama dentro de um balão de oxigênio E10F10.*

É importante alertar para a dificuldade que os fumantes enfrentam ao parar de fumar, e por isso a necessidade de eles contarem com o apoio da equipe de saúde, familiares e amigos para vencer a dependência. O abandono só ocorrerá quando houver um comprometimento com a decisão de parar de fumar, que é resultado da compreensão adequada das informações e de outros componentes, tais como apelos afetivos ou temores associados. A participação de profissionais de saúde das diferentes áreas e da população em geral na implementação de programas para apoio à cessação do tabagismo é importante. Isso implica a necessidade de esses profissionais estarem capacitados e preparados para entender esse hábito como uma doença crônica, que pode envolver fases de remissão e recidiva, a serem acompanhadas sem censura para a efetividade do tratamento.

### **Campanhas de esclarecimento**

As campanhas têm por objetivo informar, conscientizar e fazer os fumantes refletir sobre os malefícios do fumo. Embora sozinhas não consigam levar os fumantes a tomar a decisão de parar de fumar, elas têm o poder de mobilizar porque desacomodam os fumantes. Hoje, os indivíduos fumantes são informados, alertados e conscientizados sobre os riscos ligados ao tabagismo através de diferentes abordagens. A presente categoria foi dividida em (A) prazer versus culpa e (B) o impacto das campanhas.

#### *(A) Prazer versus culpa*

Faz parte de nossa cultura a preservação da saúde. O cigarro proporciona prazer, mas, sem dúvida, na sociedade em que vivemos, já é possível observar que junto com o prazer vem a culpa, o sentir-se discriminado, pois a informação sobre os malefícios do cigarro está disseminada. Alguns depoimentos comprovam a ambivalência dos entrevistados frente ao cigarro e evidenciam que é necessário controlar sentimentos conflitantes para manter-se longe do fumo e superar a dependência:

*Tem o prazer, mas tem a culpa junto, mas não é só o prazer E2F7.*

*[...] parar de fumar é ter certeza de poder viver*

*um pouquinho mais, mesmo que tu tenha um câncer. Em qualquer outra parte do corpo, mas que tu saiba que tu não buscou isso com as tuas mãos, que tu não buscou ele para dentro de ti, que tu não plantou ele lá dentro E4 F7.*

*[...] eu sofri tanto em deixar o cigarro quanto perder a minha irmã. Então eu tinha vergonha disso, mas ao mesmo tempo eu aceitava, e é verdade, foi uma coisa muito difícil, mas ao mesmo tempo eu me orgulho porque quando a minha irmã estava doente,... ela estava com câncer, eu olhava para ela e me sentia também envergonhada, pois ela lutava para viver e eu estava me matando. Todo o fumante tem vontade de deixar de fumar, por mais que eles digam que vão morrer de qualquer jeito, é mentira porque o fumante tem tanto medo de lidar com o vício dele e com a perda, a sensação de perda é muito grande [...] E9F9.*

Esses depoimentos possibilitam refletir sobre e compreender as dificuldades vivenciadas pelos fumantes para parar de fumar. Pensar que eles conseguem visualizar os malefícios do fumo da mesma forma que o não fumante pode comprometer o processo de abandono. É preciso entender que, para eles, fumar traz prazer e é bom e que existe a dependência. Só compreendendo esses indivíduos pode-se trabalhar com eles de forma a modificar e incorporar novos hábitos.

Para fumantes que não têm a intenção de parar de fumar, as campanhas auxiliam informando e sensibilizando sobre os malefícios do uso e sobre estratégias de cessação do fumo, especialmente sobre os benefícios associados.

#### *(B) O impacto das campanhas*

A agressividade das campanhas de esclarecimento foi citada pelos participantes como fator positivo e também negativo, comprovando, assim, a necessidade de estratégias diversificadas, a serem utilizadas para atingir um maior número de fumantes. Elas também podem mudar para um mesmo indivíduo, conforme o estado em que ele se encontra.

Entende-se que a escolha de estratégias tem implicações na terapêutica. Ela implica um processo de aprendizado longo até que o indivíduo mude o comportamento, os seus conceitos e idéias a respeito do tabaco. O abandono do fumo exige um reequilíbrio em sua vida em razão dos desagradáveis sintomas de abstinência. Algumas falas expressam a necessidade de agressividade nas campanhas antitabagismo:

*[...] colocar uma fotografia de um pulmão saudável e de um pulmão de fumante e uma*

carteira de cigarros no meio e em cima escrito “você escolhe” [...]. Tem que ser agressivo, não tem outra forma. As pessoas aprendem no tapa, tu só sabe o que é fome se tu sentir fome, tu só sabe o que é sede se tu sentir ela, tu só sabe o que é o amor quando tu é atacado e tu só sabe da tua saúde quando tu tem alguma coisa agressiva na tua frente [...] Conscientizar mais do que as pessoas já sabem, já leram, já vêem, devia ser a coisa mais agressiva E4F7.

[...] A campanha ajuda, pois às vezes eu ficava olhando aquela foto “linda” e pensava que nunca ia acontecer comigo [...] A cada carteira de cigarros, aquelas fotos, “tá” louco. Às vezes tu via aquelas fotos e pensava “Não, não vai acontecer nunca” [...] se a pessoa vê ao vivo aquela pessoa morrendo por causa do cigarro, aí não tem como não parar de fumar, tem que fazer um tratamento E5F6.

Eles tinham um cachorro lindo [...] cheguei lá e o cachorro estava magro, seco, esquelético, caminhando e cambaleando. Eu pensei que ele tinha sido picado por uma cascavel [...] Ele me mostrou uma lata com rótulo azul e uma tampa dourada e disse que o cachorro havia lambido aquela tampa, que era o veneno que eles colocavam no fumo. Aquilo ali foi um choque para mim e eu o questioneei se depois de colher a folha (do fumo) eles lavavam. [...] O solo é agredido com todas as formas de elementos químicos porque [...] na semente vai veneno, onde ele cresce vai veneno, quando eles transplantam da bandeja para a terra vai veneno, na planta adulta vai baterias de venenos [...] eu disse “vou parar” e aí parei, consegui parar. Eu acho que as campanhas deveriam ser mais agressivas [...] Mas com docilidade [...] E8 F8.

Estudo realizado no Canadá mostrou que propagandas agressivas tiveram influência no abandono ou diminuição do consumo de cigarro, pois os fumantes tiveram uma resposta emocional negativa em relação às figuras (44% medo, 58% repugnância) e cerca de 1/5 dos participantes referiram ter fumado menos por influência das figuras<sup>16</sup>.

As propagandas financiadas pelo Estado estão associadas a maior sentimento antitabaco e redução de tabagismo entre jovens. Assim, cortes no financiamento dessas campanhas podem ter conseqüências negativas para a saúde e prejuízos para o Estado. A exposição a pelo menos uma propaganda foi associada com menores índices percebidos de fumo entre amigos, maior percepção dos danos do fumo, mais fortes intenções de

não fumar no futuro e menores possibilidades de se tornar um fumante<sup>17</sup>.

No Brasil, pesquisa do CEBRID, em 2001, revelou que o uso de tabaco em todas as faixas etárias foi de 41,1%. Nos adolescentes (12-17 anos), a taxa foi de 15,7%, significando uma queda em relação às pesquisas anteriores, o que pode estar relacionado ao impacto das campanhas contra o tabaco realizadas nos últimos anos<sup>18</sup>. Esses estudos reforçam a importância das campanhas de esclarecimento, indo ao encontro dos depoimentos deste estudo.

Embora a agressividade das campanhas seja vista de forma positiva, alguns relatos evidenciam justamente o contrário, levando a crer que as campanhas que incitam o abandono podem ter resultados divergentes e que, portanto, é importante escolher estratégias diversificadas que possam ser efetivas para grande parte da população fumante. Algumas falas comprovam que a agressividade pode ser um fator impeditivo ao abandono do tabagismo:

[...] aquele curso [...] aquelas feridas que ele mostra me sentia muito mal porque me faziam me sentir mais culpada e me faziam fumar mais ainda, mas cada um é cada um [...] E9F9.

[...] a questão do ser agressivo atrapalha o parar de fumar [...]. O fumo é uma espécie de tranquilizante; se te pressionam, tu vai fazer as coisas no sentido contrário [...]. Quanto mais tu confrontar, pior é a situação. Talvez mais gente pararia de fumar se não fosse a atitude de confrontação, de agressão, descaso, incompreensão, afinal de contas, se a pessoa está na dependência, ela não está fazendo aquilo para ofender o outro E7F10.

As campanhas são peças importantes no processo de abandono do fumo porque fornecem informações para os fumantes fazerem as suas escolhas, são meios de divulgação de novos tratamentos e também mobilizam e conscientizam os fumantes a parar de fumar.

Reduzir o número de jovens que começam a fumar é um desafio para as autoridades de saúde em todo o mundo, e de seu êxito dependerão as mudanças no sentido de impactar o nível do tabagismo na vida adulta. É uma tarefa de relevância social o envolvimento de todos nas campanhas de conscientização pelo banimento do tabaco e de orientação aos seus usuários<sup>19</sup>. As campanhas podem instrumentalizar os não fumantes neste processo de conscientização necessário para auxiliar os fumantes na difícil tarefa de deixar de fumar.

Entre os jovens, as campanhas educacionais que orientam a resistir às pressões sociais que os levam a

fumar são mais efetivas. Os programas antitabagismo desenvolvidos em escolas, que enfocam aspectos sociais, têm mostrado resultados mais convincentes<sup>20</sup>. Os conteúdos do aconselhamento devem se adequar ao público jovem, usar linguagem, materiais didático e dinâmicas voltadas para a adolescência. Ênfase deve ser dada à atividade física, à perda da capacidade de escolha provocada pela dependência, aos aspectos ilusórios da propaganda de cigarros e aos cuidados corporais, como a estética e o desempenho sexual<sup>19</sup>. Acredita-se que quanto mais capaz é alguém de dirigir sua vida, tanto melhor poderá utilizar seu tempo em realizações construtivas, enfoque que pode ser trabalhado junto aos fumantes.

Devem ser pontos capitais das campanhas o controle do tabagismo materno e familiar, bem como a sua proibição nos meios de transporte, bares e restaurantes. A figura da mãe é fundamental na educação: seus hábitos norteiam o comportamento social dos filhos e podem influenciar a decisão de futuras gerações em relação ao início do hábito do tabagismo<sup>21</sup>. Devem ser realizadas campanhas esclarecendo sobre o tabagismo e os riscos para a saúde das crianças nos primeiros seis meses de vida, pois controlando-se o tabagismo dos pais garante-se um crescimento mais saudável para as crianças e futuros dividendos na prevenção das doenças respiratórias como um todo<sup>22</sup>.

Mesmo usando estratégias como aumento de preços, controle sobre a publicidade e restrição do fumo em certos ambientes, é preciso oferecer ajuda ao fumante<sup>23</sup>. O ensino aos profissionais da saúde de técnicas de como parar de fumar pode aumentar o entendimento sobre como funciona a nicotina no organismo e, assim, aumentar os índices de sucesso no abandono e prevenção do tabagismo<sup>24,25</sup>.

### Conclusões

A realização deste estudo possibilitou conhecer alguns dos percalços que o fumante encontra quando pensa em deixar de fumar, bem como refletir sobre as dificuldades que acompanham tal processo. As informações, inclusive as repassadas através das campanhas sobre os malefícios do fumo, são fatores importantes, mas não determinantes no processo de parar de fumar, pois todos os participantes relataram ter a informação muito antes de tomarem a decisão de parar de fumar. A informação alerta para os prejuízos à saúde e, assim, atua de forma a reforçar a conscientização e o comprometimento necessários para a tomada de decisão para parar de fumar.

As campanhas e as informações têm o poder de

instrumentalizar os fumantes, e também os não fumantes, sobre os malefícios do fumo. Esses últimos são peças importantes no processo de conscientização e auxílio aos fumantes na difícil tarefa de deixar de fumar.

Recomenda-se que os profissionais da saúde aproveitem todas as oportunidades para informar sobre os malefícios do cigarro e participem ativamente de campanhas de esclarecimento, e que os órgãos públicos continuem a divulgar na mídia os malefícios do fumo, pois essas atitudes podem contribuir para o abandono do tabagismo.

### Agradecimentos

A Amália de Fátima Lucena e Lygia Becker pelas sugestões valiosas.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Repace J, Lowrey A. Indoor air pollution, tobacco smoke and public health. *Science* 1980;208(2):464-72.
2. Bardin L. Análise de conteúdo. 1a. ed. Lisboa: Edições 70; 1977.
3. Fagerström KO, Schneider NG, Lunell E. Effectiveness of nicotine patch and nicotine gum as individual versus combined treatment for tobacco withdrawal symptoms. *Psychopharmacology* 1993;11:1271-7.
4. Goldim JR. Manual de iniciação à pesquisa em saúde. 2a. ed. Porto Alegre: Dacasa; 2000.
5. Nunes MLT. Entrevista psicológica. In: Cunha JA, editor. *Psicodiagnóstico - R*. Porto Alegre: Artes Médicas; 1993. p.29-50.
6. Goldenberg M. A arte de pesquisar: como fazer pesquisa qualitativa em ciências sociais. 2a. ed. Rio de Janeiro, São Paulo: Record; 1997.
7. Polit D, Hungler BP. Fundamentos em pesquisa em enfermagem. Porto Alegre: Artes Médicas; 1995.
8. Patton MQ. *Qualitative evaluation and research methods*. London: sage publications; 1990.
9. Meirelles RHS, Gonçalves CMC. Abordagem cognitivo-comportamental do fumante. *J Bras Pneumol* 2004;30(2):30-5.
10. Dijkstra A, Brosschot J. Worry about health in smoking behaviour change. *Behav Res Ther* 2003;41(9):1081-92.
11. Hammar H, Carlsson F. Smokers' expectations to quit smoking. *Health Econ* 2004;32(Epub ahead of print).
12. Netemeyer RG, Andrews JC, Burton S. Effects of antismoking advertising—based beliefs on adult smokers' consideration of quitting. *Am J Public Health* 2005;95(6):1062-6.
13. Chen MS Jr, Ferketich AK, Moeschberger ML, Wewers ME. Preparing the "Ground War" against tobacco among Chinese Americans in New York City: baseline data. *Asian Am Pac Isl J Health* 2001;9(1):88-94.
14. Halty LS. Abordagens de grupos especiais: idosos. *J Bras Pneumol* 2004;30(2):58-61.
15. Mufano M, Rigotti N, Lancaster T, et al. Interventions for smoking cessation in hospitalized patients: a systematic review. *Thorax* 2001;56:656-63.
16. Hammond D, Fong GT, McDonald PW, Brown KS, Cameron R. Graphic Canadian cigarette warning labels

- and adverse outcomes: evidence from Canadian smokers. *Am J Public Health* 2004;94(8):1442-5.
17. Emery S, Wakefield MA, Terry-McElrath Y et al. Televised state-sponsored antitobacco advertising and youth smoking beliefs and behavior in the United States, 1999-2000. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159(7):639-45.
  18. Coleman T. ABC of smoking cessation: special group of smokers. *BMJ* 2004;328(8):575-7.
  19. Sant'anna CC, Araújo AJ, Orfaliais CS. Abordagem de grupos especiais: crianças e adolescentes. *J Bras Pneumol* 2004;30(2):47-54.
  20. Hunt JM, Lumley J. Are recommendations about routine antenatal care in Austrália consistent and evidence-based? *Med J* 2002;17(6):255-9.
  21. Leoparcio W, Gigliotti A. A smoking and its peculiarities during pregnancy: a critical review. *J Bras Pneumol* 2004;30(2):176-81.
  22. Oliveira MVC, Sales MPU. Tabagismo passivo. *J Bras Pneumol* 2004;10(2):65-71.
  23. Lowe JB. Behavioral approaches in tobacco control. *Magy Onko* 2001;45(2):129-32.
  24. Chalmers K, Seguire M, Brown J. Tobacco use and baccalaureate nursing students: a study of their attitudes, beliefs and personal behaviours. *J Adv Nurs* 2002;40(1):17-24.
  25. Batra V, Patkar AA, Weibel S, Leone FT. Tobacco smoking as a chronic disease: notes on prevention and treatment. *Prim Care* 2002;29(3):629-48. ■
-

# Avaliação de um sistema de exposição tabágica passiva em modelo experimental utilizando cotinina e carboxiemoglobina como marcadores de exposição

*Evaluation of experimental tobacco exposure using cotinine and carboxyhemoglobin as exposure markers*

Paulo Roberto Bezerra de Mello<sup>1</sup>, Thelma Suely Okay<sup>2</sup>,  
Eliana Freire Gaspar de Carvalho Dores<sup>3</sup>, Clovis Botelho<sup>4</sup>

Pulmão RJ 2005; 14(3): 228-236

## RESUMO

**Introdução:** a dosagem da cotinina e da percentagem de carboxiemoglobina no sangue são utilizados como marcadores de exposição tabágica. O objetivo deste trabalho é quantificar a intensidade da exposição tabágica passiva em ratos, determinando a cotinina e a carboxiemoglobina em sangue animal. **Metodologia:** ratas virgens, divididas em grupos, foram expostas a fumaça de cigarro segundo o sistema de exposição descrito por Le Mesurier et al. (1981) e modificado por Silva et al. (1997), variando a quantidade de cigarros e o número de dias de exposição. A cotinina plasmática e a carboxiemoglobina foram determinadas pela técnica adaptada de Feyerabend et al. (1986) e pela técnica de Beutler e West (1984) respectivamente. **Resultados:** resultados mostram associação, através do coeficiente de correlação de Spearman, entre número de cigarros e níveis de cotinina e carboxiemoglobina, respectivamente 0,91 e 0,53 ( $p < 0,05$ ) para exposição única, e 0,89 e 0,75 ( $p < 0,05$ ) para exposição prolongada. Quando se variou o tempo, a intensidade de exposição constante, observou-se que apenas a cotinina, ao contrário da carboxiemoglobina, se correlacionou com o número de dias de exposição ( $r_s = 0,696$ ;  $p < 0,05$ ). **Conclusões:** para o modelo de exposição utilizado, a medida de carboxiemoglobina apresentou coeficientes de correlação maiores com a intensidade da exposição que a determinação de cotinina, e apenas a cotinina se correlacionou com o tempo da exposição.

**Descritores:** tabagismo, modelo experimental, cotinina, carboxiemoglobina, rato.

## ABSTRACT

**Introduction:** cotinine and carboxyhemoglobin in blood are used as tobacco exposure markers. The objective of this paper is to correlate the intensity of tobacco exposure with cotinine and carboxyhemoglobin levels in experimental animals. **Methodology:** virgin rats, divided in groups, were exposed to tobacco smoke increasing intensity (number of cigarettes) and frequency (number of days), using an exposure model described by Le Mesurier et al. (1981) and modified by Silva et al. (1997). Plasma cotinine was determined as described by Feyerabend et al. (1986) adapted; for blood carboxyhemoglobin Beutler and West (1984) method was adapted for rat blood. **Results:** Spearman's correlation coefficient for number of cigarettes x cotinine and carboxyhemoglobin were 0.91 and 0.53 for single exposure and 0.89 and 0.75 for multiple exposures, respectively ( $p < 0.05$ ). Time in days, at constant exposure, correlated with cotinine ( $r_s = 0.696$ ;  $p < 0.05$ ) but not with carboxyhemoglobin. **Conclusion:** for the exposure model used, carboxyhemoglobin showed better correlation than cotinine with intensity of exposure and only cotinine correlated with time of exposure.

**Keywords:** tobacco, experimental model, cotinine, carboxyhemoglobin, rat.

## Introdução

A fumaça do cigarro é um aerossol complexo, produzido pela destilação e combustão dos componentes do tabaco e no qual foram identificadas cerca de cinco mil substâncias químicas<sup>1,2</sup>. Aproximadamente 10% dessa fumaça é constituída pela fase particulada, composta principalmente de alcatrão, água e nicotina e os 90% restantes constituem a fase gasosa, que contém monóxido de carbono, dióxido de carbono, óxidos de nitrogênio e cianetos<sup>3-6</sup>.

A quantidade de nicotina absorvida pelos tabagistas depende de inúmeros fatores tais como características do cigarro, taxa de consumo e hábito de cada indivíduo (frequência de tragos, profundidade de inalação e duração). No entanto, os tabagistas são capazes de controlar a nicotemia com bastante precisão, de acordo com os efeitos psico-farmacológicos desejados<sup>3,7,8</sup>.

A fumaça do cigarro liberada no meio ambiente é constituída por dois componentes: fumaça central ou principal, e fumaça periférica ou lateral. A fumaça central é gerada quando o fumante traga o cigarro, é produzida em altas temperaturas (acima de 950°C), e polui o ambiente após ter sido aspirada através do cigarro, entrado em contato com os pulmões e, em seguida, exalada<sup>9,10</sup>. Constitui a fonte predominante de exposição dos indivíduos fumantes ativos.

A fumaça periférica é produzida em temperaturas mais baixas (cerca de 350°C), durante a queima lenta do cigarro que ocorre entre as tragadas. Oitenta e cinco por cento da fumaça de cigarro presente no ambiente é resultante da fumaça periférica produzida a partir da queima espontânea da extremidade do cigarro. Este componente difere da fumaça central inalada pelo tabagista ativo pelo fato de não ser filtrada e a despeito de diferenças quantitativas, a composição química da fumaça lateral é similar à da fumaça principal<sup>9,11,12</sup>. A fumaça lateral apresenta concentrações de alcatrão, nicotina, monóxido de carbono, dióxido de carbono, benzopireno, e substâncias cancerígenas duas a dez vezes mais elevadas que a fumaça central, muito embora o fumante passivo inale uma concentração menor destas substâncias devido à diluição que ocorre

no ar ambiente<sup>13,14</sup>. A fumaça periférica é a fonte de exposição de todos aqueles que inalam a fumaça presente no meio ambiente, os chamados fumantes passivos.

Os marcadores de exposição ao tabagismo permitem uma avaliação objetiva do grau de tabagismo e uma estimativa da quantidade inalada de fumaça de cigarro<sup>15</sup>. Os marcadores mais utilizados são: percentual de carboxiemoglobina no sangue, monóxido de carbono no ar expirado, as medidas das concentrações de tiocianato, nicotina e cotinina no plasma, saliva e urina<sup>16</sup>. A nicotina apresenta meia-vida curta (cerca de 1 a 2 horas), o que dificulta a detecção desta substância nos fluidos corporais para diagnóstico e quantificação da exposição tabágica, tanto ativa quanto passiva<sup>17</sup>.

A carboxiemoglobina é um marcador da fase gasosa do cigarro e também sofre influência dietética e da presença de monóxido de carbono no ambiente<sup>18</sup>, o que pode comprometer sua confiabilidade como marcador do tabagismo.

Por ser mais polar e menos lipofílica que a nicotina, a cotinina apresenta volume de distribuição relativamente restrito em comparação à nicotina<sup>19</sup>. Devido a baixa taxa de metabolismo e excreção renal, sua meia-vida na circulação é 10 vezes mais longa - 19 a 40 horas, (comparado com 30 a 110 minutos da nicotina) e sua concentração é relativamente estável durante todo o dia de um tabagista<sup>19-21</sup>.

Assim, por estar presente no sangue em maior concentração e por mais tempo que a nicotina<sup>22</sup>, e ainda, por ser específica para a exposição ao tabaco<sup>19</sup>, e possuir distribuição nos fluidos corporais mais restrita, a cotinina tem sido o marcador mais utilizado para avaliar o consumo de tabaco, bem como para controle de sua abstinência.

Modelos experimentais são particularmente úteis em toxicologia para o estudo de aspectos que não podem ser investigados de maneira adequada em seres humanos. Muito embora existam limitações metodológicas na toxicologia experimental, ela permite a estimativa do impacto que a exposição passiva ao tabaco causaria na saúde humana<sup>23</sup>.

1. Professor Doutor do Departamento de Pediatria da FCM/UFMT.

2. Professora Doutora do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da USP/SP.

3. Professora Doutora do Departamento de Química/ICET da UFMT.

4. Professor Doutor Titular do Departamento de Clínica Médica/FCM e do Instituto de Saúde Coletiva da UFMT.

Trabalho realizado na Faculdade de Ciências Médicas/UFMT (Experimentos), no Laboratório de Análise de Biocidas do Departamento de Química/UFMT (dosagem da cotinina) e no Laboratório Toxicon – São Paulo (dosagem da carboxiemoglobina) e no Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Parte da Tese de Doutorado do primeiro autor.

**Endereço para correspondência:** Clovis Botelho. Rua Dr. Jonas Correa da Costa, 210, 78030-510 Cuiabá - MT. Fone/Fax: (65) 3637-1471. E-mail: fbotelho@terra.com.br

Artigo recebido para publicação no dia 28/08/2005 e aceito no dia 25/09/2005, após revisão.

Estudos em ratos de laboratório permitem analisar os efeitos nocivos do tabaco em períodos de tempo mais curtos, com custo reduzido. Além disso, os efeitos tóxicos da fumaça do tabaco sobre os animais podem ser amenizados, realizando-se adaptação gradativa dos animais às exposições de intensidade crescente, modificando-se o método de exposição, e ainda, adequando-se o tipo de animal ao objetivo do estudo<sup>24</sup>.

Dentre os vários métodos que foram desenvolvidos para estudos em modelo animal dos efeitos do tabaco nas últimas décadas<sup>25-29</sup>, destacam-se aqueles que administram nicotina ao animal, e os métodos de exposição à fumaça do tabaco. Aparatos disponíveis para exposição à fumaça principal de cigarros foram devidamente testados quanto à eficiência e reprodutibilidade. Estas “máquinas de fumar” procuram mimetizar o ato humano de fumar e permitem o controle de algumas variáveis: tempo, duração, frequência, composição da mistura administrada (ar e fumaça dos cigarros), além dos intervalos entre os “puffs” de fumaça do tabaco<sup>30</sup>.

Sistemas de exposição à fumaça lateral do cigarro, que mimetizam uma exposição passiva ao tabaco, utilizam câmaras de metragem cúbica definida, e o corpo do animal é exposto totalmente. A exposição é controlada por indicadores, como a contagem de material particulado, medida por meio de monitores óticos de dispersão de partículas, e pela mensuração do monóxido de carbono e nicotina no ar inalado analisados separadamente ou em conjunto<sup>31,32</sup>.

Estudos experimentais têm sido realizados, em nosso meio, com sistemas simplificados de exposição passiva à fumaça do cigarro baseados no descrito por Le Mesurier et al.<sup>33</sup>, modificado por Cendon Filha<sup>34</sup> e Silva et al.<sup>35</sup>. No entanto, resta ainda testar esse modelo de exposição à fumaça lateral de cigarros em ratos, com a avaliação da exposição às fases gasosa e particulada do cigarro, procurando correlacionar a intensidade e a frequência da exposição tabágica passiva às concentrações dos marcadores de exposição, a saber, cotinina (fase particulada), e carboxiemoglobina (fase gasosa) com posterior aplicação do modelo em estudos específicos.

## Metodologia

Este estudo está inserido em projeto de pesquisa de avaliação dos efeitos da exposição à fumaça lateral do tabaco desenvolvido em ratas, na qual parâmetros associados à nutrição, ao crescimento intra-uterino e à lactação foram analisados<sup>36</sup>.

O modelo foi testado em ratas virgens submetidas a variações na frequência e intensidade da exposição

ao tabaco, utilizando-se como marcadores de exposição a carboxiemoglobina (fase gasosa) e a cotinina (fase particulada). Foram estudadas ratas virgens de quatro meses de idade (*Ratus Norvegicus*) da cepa Wistar fornecidas pelo Biotério Central da Universidade Federal de Mato Grosso, e mantidas no Biotério do Laboratório de Investigação da Faculdade de Ciências Médicas da UFMT, em temperatura controlada ( $22 \pm 2^\circ\text{C}$ ), umidade de 40 a 60% e ciclo de luz controlado (12 horas de claridade e 12 horas de escuridão). Os animais foram pesados à admissão e numerados por perfuração do pavilhão auricular. Foram aceitos animais com peso entre 230 e 260 gramas (balança analítica marca Marte A 500, com capacidade de 500 gramas, e variação de 0,01 g), alimentados com ração NUVILAB (NUVITAL, Curitiba, PR) e água *ad libitum*.

Para exposição dos animais foram utilizados cigarros da marca Marlboro (Phillip Moris), embalagem vermelha com 20 unidades, cada cigarro contendo 0,8 mg de nicotina, 10 mg de alcatrão e 10 mg de monóxido de carbono (o rótulo do produto indica que estes valores foram aferidos, por amostragem, no Laboratório Labstat do Canadá).

O sistema de exposição utilizado foi baseado no descrito por Le Mesurier et al.<sup>33</sup> e Cendon Filha<sup>34</sup> modificado por Silva et al.<sup>35</sup>, e consiste de caixa retangular de madeira revestida de fórmica, medindo 94,5 cm de largura, 36,2 cm de altura e 27,5 cm de profundidade, dividida em 2 compartimentos com portas individualizadas feitas em vidro: compartimento de combustão medindo 42 cm de largura e compartimento de inalação medindo 52,5 cm de largura, separados entre si por uma divisória na qual existem 4 orifícios centrais com 1,5cm de diâmetro cada um (Figura 1).



**Figura 1-** Sistemas utilizados para exposição dos animais ao ar comprimido (sistema inferior) e a fumaça do tabaco (sistema superior), constando de cilindro de ar comprimido, compartimento de combustão, parede fenestrada, compartimento de inalação e via de exaustão.

O compartimento de combustão dos cigarros contém em sua parede lateral externa uma abertura circular de dois centímetros de diâmetro na qual foi conectada uma mangueira ligada a um cilindro de ar comprimido. O fluxo de ar comprimido utilizado foi de 10 litros por minuto durante a queima dos cigarros, de forma a permitir tanto a combustão dos mesmos, quanto a condução da fumaça para o outro compartimento. Na parede lateral interna havia uma peça de madeira com cinco orifícios. Estes orifícios serviram para que os cigarros fossem imobilizados em posição vertical para sofrerem combustão.

O compartimento de inalação dispunha de abertura lateral de três centímetros de diâmetro, conectada a uma mangueira destinada à exaustão do conteúdo da câmara para o exterior (ar ambiente). Os animais eram trazidos do biotério anexo à sala de exposição, acomodados em pequenas gaiolas metálicas com três compartimentos cada, o que permitia a exposição de até três animais por gaiola, que eram colocadas diretamente dentro da câmara de inalação.

Os compartimentos de combustão e inalação possuíam portas individuais com janela de vidro transparente para permitir a visualização dos animais durante a exposição e durante a combustão dos cigarros. Estas portas fechavam-se sobre fitas de espuma de borracha densa para permitir a vedação do sistema.

Para a avaliação dos marcadores de exposição, amostras de sangue foram obtidas da veia cava dos animais anestesiados com pentobarbital na dose de 30 mg/kg por injeção intraperitoneal, imediatamente após a última exposição. Os animais foram distribuídos em grupos de acordo com o tempo e a intensidade de exposição:

**Grupos 1 a 4:** exposição única à fumaça de 1, 3, 5 ou 7 cigarros (4 grupos x 5 animais/grupo = 20 animais);

**Grupos 5 a 8:** exposição por 15 dias, 2 vezes ao dia, à fumaça de 1, 3, 5 ou 7 cigarros (total 4 grupos x 5 animais/grupo = 20 animais);

**Grupos 9 a 13:** exposição por 1, 3, 5, 10 ou 15 dias, 2 vezes ao dia, à fumaça de 5 cigarros (total 5 grupos x 5 animais/grupo = 25 animais);

**Grupo 14:** exposição por 15 dias, 2 vezes ao dia, à fumaça de 5 cigarros, exceto nas últimas 12 horas antes da coleta (total 5 animais).

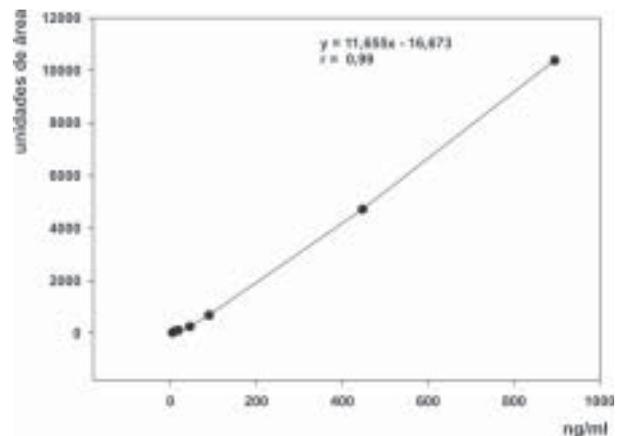
Para dosagem da cotinina o sangue foi centrifugado por 5 minutos em centrífuga refrigerada a 4°C, separado o plasma e armazenado em temperatura de -20°C até ao momento das análises.

Para determinação da cotinina plasmática foi adaptado o protocolo de Feyerabend et al.<sup>17</sup>. A cotinina foi mensurada em cromatógrafo gasoso Agilent HP 6890 com detector de nitrogênio e fósforo, usando nitrogênio

como gás de arraste e lignocaína como padrão interno. Foi utilizada coluna capilar HP-5 com 5% de fenil metil siloxano, medindo 30 metros de comprimento, 320 micrometros de diâmetro interno, 0,25 micrometros de espessura de fase.

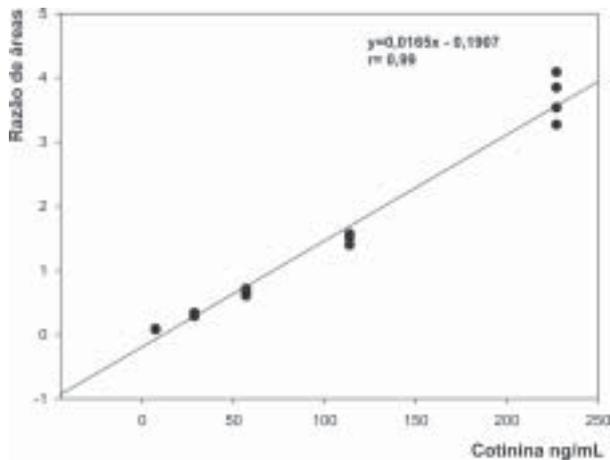
O método consistiu na extração da cotinina dissolvida no plasma (fase aquosa) para diclorometano (fase orgânica), que foi posteriormente evaporado, sendo a cotinina re-suspensa em acetona. O método foi modificado pela utilização de coluna capilar e também para permitir a utilização de menor volume de amostra. Inicialmente a 500 microlitros da amostra de plasma de rato foram adicionados a 20µL de solução aquosa (60,4 ng/mL) de lignocaína (Sigma Aldrich, EUA), seguido da adição de 1,0 mL de hidróxido de sódio 5 M e 1,5 mL de diclorometano (Diclorometano nanograde para análise de resíduos Mallinckrodt) em tubo de ensaio de 15 mL. A mistura foi agitada a baixa velocidade em agitador do tipo vórtex por dois minutos, e centrifugada a 3.000 rpm por 5 minutos. O sobrenadante foi retirado com pipeta Pasteur e o tubo foi agitado manualmente, para permitir melhor agregação da emulsão formada na interfase água/diclorometano, e novamente centrifugado na mesma velocidade por dois minutos. A fase de diclorometano foi aspirada, acondicionada em frascos de 1,5 mL para serem secadas com fluxo de nitrogênio, e posteriormente re-suspensas em 50 µL de acetona (Acetona Ultimar para cromatografia Mallinckrodt) e mantidas ao abrigo da luz em geladeira entre 4 e 8°C até o momento da injeção em cromatógrafo.

Para verificar a resposta cromatográfica a cotinina foram testadas as respostas cromatográficas de soluções padrão de cotinina (Sigma Aldrich, EUA) em acetona, em concentrações crescentes, variando de 4,47 ng/mL a 1.790 ng/mL. O coeficiente de correlação entre as concentrações de cotinina e as áreas abaixo da curva nas dos cromatogramas foi de 0,99 (Figura 2).



**Figura 2** - Valores das áreas de cotinina obtidas em leitura cromatográfica em função da concentração de cotinina (ng/mL) em solução de acetona e equação de regressão correspondente ( $x$  = concentração de cotinina;  $y$  = área de leitura cromatográfica).

Para determinar o percentual de extração, amostras de plasma de rato receberam a adição de cotinina em diferentes concentrações, variando de 7,1 ng/mL a 227,2 ng/mL, utilizando-se quatro repetições por nível de "contaminação". As áreas das leituras cromatográficas das amostras elaboradas com a adição de concentrações conhecidas de cotinina foram comparadas com as áreas das soluções de cotinina em acetona e o percentual de extração médio obtido foi de 50,5%. A equação  $y = 0,0165x - 0,1907$  foi utilizada para o cálculo das concentrações de cotinina em amostras desconhecidas, sendo y o valor da razão das áreas da leitura cromatográfica e x a concentração de cotinina a ser determinada (Figura 3). O coeficiente médio de variação das contaminações foi de 7,52%, o limite de detecção foi de 4,47 ng/mL, o limite de quantificação de 7,1 ng/mL. A variação intra-ensaio e entre ensaio das amostras de plasma de ratas fumantes foi de 10,1 e 10,2%, respectivamente. Para fins de cálculos e comparações estatísticas, os resultados de valores de cotinina "não detectados" pelo método foram expressos como o limite de detecção do mesmo (4,41 ng/mL).



**Figura 3** - Valores das razões das áreas das leituras cromatográficas de cotinina pelas áreas das leituras cromatográfica de lignocaína, em soluções de plasma de rato contaminadas com quantidades fixas de lignocaína e quantidades crescentes de cotinina

Para determinação da carboxiemoglobina em sangue de rato foi utilizada técnica descrita por Beutler e West<sup>37</sup> e um espectrofotômetro Milton Roy, modelo Stectronic Genezys monofeixe. Esta técnica mede a fração de carboxiemoglobina (COHb) a partir da relação de absorvância (Ar) da amostra a ser determinada reduzida em ditionito de sódio em 2 comprimentos de onda (420 e 432 nm) de acordo com a fórmula:

$$\text{Fração de COHb} = \frac{(1 - [Ar]F1)}{Ar (F2 - F1) - F3 + 1}$$

onde, Ar é a relação entre as absorvâncias da amostra lida a 420 e 432 nm e F1, F2 e F3 fatores de cálculo espécie-específica do espectrofotômetro utilizado.

Para a calibração espécie-específica do espectrofotômetro, foi inicialmente medida a absorvância de amostras hemolisadas de sangue de ratos não fumantes ventilados com monóxido de carbono (COHb) (n = 10) e oxigênio (n = 6) reduzidas (Hb) com ditionito de sódio e foram obtidos os fatores F1, F2 e F3 a partir da mensuração das razões das absorvâncias médias obtidas:

$$F1 = \text{AHb432/AHb420};$$

$$F2 = \text{ACOHb432/AHb420};$$

$$F3 = \text{ACOHb420/AHb420}.$$

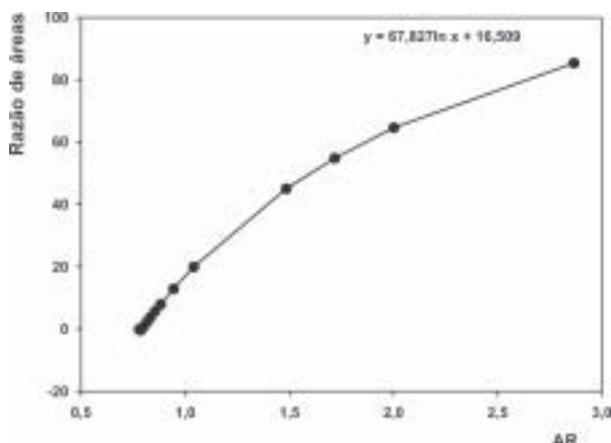
Onde: AHb420 e AHb432 são as absorvâncias médias das amostras hemolisadas ventiladas com oxigênio a 420 nm e 432 nm, respectivamente, e ACOHb420 e ACOHb432 são as absorvâncias médias das amostras hemolisadas ventiladas com monóxido de carbono. Os valores dos fatores espécie-específicos obtidos para ratos após os cálculos foram: F1 = 1,2643; F2 = 0,4493; F3 = 1,7891.

Para testar a linearidade da técnica de quantificação de carboxiemoglobina (COHb) com os fatores obtidos para sangue de rato, primeiramente foram misturadas amostras de solução hemolisada reduzidas com proporções crescentes de amostras de solução ventilada com monóxido de carbono (zero a 80%). Em seguida foi feita a leitura das razões de absorvância dessas amostras e determinado um percentual de COHb a partir da leitura. O coeficiente de correlação entre o percentual de COHb das misturas dos hemolisados (com os valores de F1, F2 e F3 obtidos) e o percentual calculado a partir da fórmula acima foi de 0,995 (p < 0,001). A relação entre os percentuais de carboxiemoglobina das misturas e as razões de absorvância (AR) medidas em 420 e 432 nm está na Figura 4. A equação  $y = 67,827 \ln x + 16,509$  permitiu calcular de forma simplificada os valores desconhecidos da COHb a partir da AR obtida em cada leitura, onde x é a razão de absorvância determinada e y é o percentual de COHb a ser determinado.

Os coeficientes de variação intra-ensaio e entre-ensaios do método foram de 8,27 % e 7,04%, respectivamente. A dose mínima detectável foi de 0,10%. Para fins de cálculos e comparações estatísticas, resultados de valores de COHb não

detectados pelo método foram expressos como o limite de detecção do mesmo, ou seja, 0,10%.

O estudo foi desenvolvido na Faculdade de Ciências Médicas da UFMT (Experimentos), no Laboratório de Análise de Biocidas do Departamento de Química/UFMT (dosagem da cotinina) e no Laboratório Toxicon – São Paulo (dosagem da carboxiemoglobina).



**Figura 4** - Relação entre os percentuais de COHb de rato obtidos por mistura de soluções de COHb e hemoglobina reduzida e respectivas razões de absorvância obtidas por leitura espectrofotométrica.

A tabulação dos dados foi feita no programa Excel e as análises estatísticas com o programa SPSS versão 9.0 para Windows. O teste de Lavene foi utilizado para verificação do comportamento da distribuição das variáveis numéricas. Para medir a associação entre duas variáveis sem distribuição normal foi utilizado o coeficiente de correlação de Spearman. O nível de significância adotado foi de 5% ( $p < 0,05$ ).

O projeto de pesquisa foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo sob nº 777/01 em 25 de outubro de 2001.

## Resultados

Os resultados da associação entre os valores de cotinina e de carboxiemoglobina, e a intensidade de exposição ao cigarro, obtida após exposição única (grupos 1 a 4), ou após exposição prolongada (2 vezes ao dia, por 15 dias – grupos 5 a 8) estão apresentados na Tabela 1. Nota-se que houve associação positiva entre o número de cigarros e os marcadores de exposição tabágica utilizados. Nestas comparações, o coeficiente de correlação de Spearman foi mais elevado para a carboxiemoglobina que para a cotinina: 0,923 e 0,499, respectivamente ( $p < 0,05$ ) para exposição única, e de 0,939 e 0,824, respectivamente ( $p < 0,05$ ), para exposição prolongada.

**Tabela 1** - Coeficientes de correlação de Spearman entre o número de cigarros (#) e os níveis de carboxiemoglobina (COHb) e cotinina em animais submetidos a fumaça do tabaco em exposição única (Grupos 1 a 4) e prolongada (2 vezes ao dia por 15 dias - Grupos 5 a 8).

Tipo de Exposição	N	COHb	N##	Cotinina
Única	20	0,923*	18	0,499*
15 dias	20	0,939*	17	0,824*

\*  $p < 0,05$ , # Exposição a 1,3,5 e 7 cigarros, ## Redução do N por perda laboratorial.

Por outro lado, quando a mesma associação foi feita entre número de dias de exposição (1, 3, 5 10 e 15 dias) e os mesmos marcadores, mantendo fixa a quantidade de cigarros, apenas a cotinina apresentou associação com o número de dias de exposição (Tabela 2).

**Tabela 2** - Coeficiente de correlação de Spearman entre o número de dias (#) e as concentrações de carboxiemoglobina (COHb) e cotinina em animais submetidos a fumaça de tabaco (5 cigarros – Grupos 9 a 13).

	N	COHb	N##	Cotinina
Número de dias	25	0,383	21	0,696*

\*  $p < 0,05$ , Exposição por 1, 3, 4, 10 e 15 dias, ## Redução do N por perda laboratorial.

O grupo de 5 animais que foi exposto por 15 dias, 2 vezes ao dia, à fumaça de 5 cigarros, exceto nas últimas 12 horas antes da coleta (grupo 14), apresentou valores de mediana das concentrações de carboxiemoglobina iguais a 0,26% (mínimo 0,10% – máximo 0,61%), e de cotinina iguais a 25,15 ng/mL (mínimo 9,73 ng/mL – máximo 33,39 ng/mL).

## Discussão

A obtenção de resultados confiáveis com a utilização de modelos experimentais de exposição tabágica não constitui tarefa fácil, uma vez que requer controle rigoroso de dose (número de cigarros) e tempo de exposição, de modo a tornar o estudo comparável a situações vividas pelos fumantes humanos. Desta forma se evita, ao mesmo tempo, exposição excessiva que pode levar à asfixia dos animais ou, ao contrário, a transformar a exposição em mero ato de fumigação<sup>38</sup>.

O método escolhido para desenvolver este estudo foi o da exposição à fumaça lateral do cigarro, por ser o que mais se adaptava às condições de trabalho do Laboratório de Investigação da Faculdade de Ciências Médicas Medicina da UFMT. Além disso, trata-se de método não invasivo, que permite mimetizar o que ocorre em seres humanos expostos passivamente ao fumo. Esta técnica tem sido ampla-

mente utilizada para demonstração da toxicidade induzida pela fumaça do cigarro no trato respiratório, em estudos envolvendo neoplasias associadas ao tabaco, e igualmente em estudos sobre reprodução<sup>31,35,39-41</sup>.

O presente estudo adotou o sistema preconizado por Le Mesurier<sup>33</sup>, desenvolvido no Brasil por Cendon Filha<sup>34</sup>, por Silva et al<sup>35</sup> e por Gurgel et al<sup>42</sup>, usando câmara de intoxicação simples e de fácil reprodutibilidade. A fumaça do tabaco é gerada pela queima espontânea da ponta do cigarro. Esta queima ocorre em temperaturas próximas a 300°C. Nesta condição, a fumaça produzida corresponde à fumaça lateral do cigarro, sendo inalada por via nasal pelos animais.

O uso de dispositivos diferentes de inalação pode causar variações na quantidade e na distribuição dos componentes do tabaco que entram em contato com o animal, o que dificulta a comparação de resultados obtidos em diferentes laboratórios<sup>43</sup>. A detecção de substâncias, que funcionam como marcadores de exposição, pode ser feita pela determinação externa do agente administrado ao animal ou pelos níveis do elemento presente no plasma ou nos tecidos. Os marcadores presentes em fluidos corpóreos são dosados de maneira relativamente fácil e reprodutível, e guardam relação com a dose de exposição<sup>17,31</sup>. No entanto, não são capazes de diferenciar o tabagismo ativo do passivo, mas revelam a eficácia da exposição à fumaça gerada no modelo, além de quantificar a intensidade da exposição<sup>44</sup>.

Neste estudo foram utilizados dois marcadores de exposição, carboxiemoglobina e cotinina. A determinação de carboxiemoglobina foi feita pela técnica de Beutler e West<sup>37</sup>, descrita para uso em humanos e animais de experimentação. Foram determinados os fatores específicos de cálculo (F1, F2 e F3) para a espécie animal - rato e o espectrofotômetro utilizado, seguindo a orientação do método. Estes fatores foram muito próximos daqueles do sangue humano, o que está de acordo com as semelhanças espectrais das hemoglobinas das duas espécies<sup>45</sup>.

A determinação de cotinina foi feita pelo método de Feyerabend et al.<sup>17</sup> de cromatografia gasosa com detector de nitrogênio e fósforo. Diferentemente da técnica original, foi utilizada uma coluna capilar em substituição a coluna empacotada originalmente proposta. Os testes do método mostraram valores de variabilidade entre e intra ensaios satisfatórios por estarem em 10%. Já o percentual de extração de cada material biológico foi calculado pela comparação do valor obtido com o valor esperado de acordo com a curva de contaminação. Para o presente estudo, a

porcentagem de extração foi de apenas 50%, o que foi menor que o obtido em outras determinações cromatográficas de cotinina<sup>46</sup>. Contudo, o coeficiente de variação médio das amostras contaminadas com diferentes concentrações, excluídos aos valores que caíram abaixo do limiar de detecção, foi de 7,52%, mostrando boa reprodutibilidade do método escolhido.

Os testes realizados com animais que foram submetidos a variação da intensidade e de tempo de exposição, mostraram índices de correlação significativos entre as determinações de carboxiemoglobina e cotinina e a intensidade e o tempo de exposição adotados. A medida de carboxiemoglobina apresentou níveis de correlação maiores com a intensidade da exposição que a determinação de cotinina, que diferentemente se correlacionou com o tempo da exposição. Essa diferença nos índices de correlação dos marcadores estudados possivelmente seja devida a maior estabilidade e duração dos níveis de cotinina no sangue animal em relação a carboxiemoglobina.

Em tabagistas a carboxiemoglobina é um marcador da fase gasosa do cigarro e a quantidade absorvida depende da gravidade e da duração da exposição e seu nível depende da quantidade de cigarros fumados nas últimas horas<sup>7,18,47</sup>. Em animais de experimentação a afinidade pode ser diferente, como em camundongos, cuja hemoglobina apresenta baixa afinidade pelo monóxido de carbono (meia vida de aproximadamente meia hora) em oposição a meia vida (3 horas) em humanos<sup>48</sup>.

Neste estudo, o encontro de níveis reduzidos de carboxiemoglobina e a detecção de cotinina em animais que não foram expostos nas últimas 12 horas antes de serem sacrificados sugerem maior estabilidade do marcador de fase particulada em relação ao marcador de fase gasosa.

Também em tabagistas, os níveis séricos de cotinina são mais estáveis e refletem o consumo dos últimos 2-3 dias antes da coleta do fluido corporal utilizado<sup>47,49</sup>. Da mesma forma que a carboxiemoglobina, estudos em laboratório mostraram que ratos possuem valores de meia vida de cotinina cerca de 3 vezes menores que os de humanos (5,2 horas x 17 horas) assim como clearance plasmático maior (0,2 x 0,9 mL.min<sup>-1</sup>.kg<sup>-1</sup>)<sup>50</sup>.

Em conclusão, este estudo mostrou a existência de associação entre intensidade e tempo de exposição com um marcador de fase particulada e de gasosa da fumaça do tabaco, o que sugere parâmetros de funcionalidade para uma metodologia que vem sendo utilizada no Brasil. A medida de carboxiemoglobina apresentou níveis de correlação maiores com a

intensidade da exposição que a determinação de cotinina, que diferentemente se correlacionou com o tempo da exposição. Isto sugere que o referido sistema de exposição pode ser utilizado em animais de experimentação para obtenção de efeitos decorrentes de ação da nicotina, visto que seu metabólito foi detectado.

### Agradecimentos

Os autores desejam expressar seus agradecimentos ao Prof. Dr. Ruy Curi do Instituto de Ciências Biomédicas I da Universidade de São Paulo e à Prof<sup>a</sup>. Dra. Maria Elisa Siqueira do Departamento de Análises Clínicas da Escola de Farmácia e Odontologia de Alfenas.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Dube M, Gree CR. Methods of collections of smoke for analytical purposes. *Recent Adv Tobacco Sci* 1982;8:42-102.
- Churg DF, Prior WA. Free radical chemistry of cigarette smoke and its toxicological implications. *Environ Health Perspect* 1985;64:111-26.
- Armitage AK, Dollery CT, George CF, Houseman TH, Lewis PJ, Turner DM. Absorption and metabolism of nicotine from cigarettes. *Br Med J* 1975;4:313-6.
- Abel EL. Smoking during pregnancy: a review of effects on growth and development of offspring. *Hum Biol* 1980;52:593-625.
- Nash J, Persaud T. Embryopathic risks of cigarette smoking. *Exp Pathol* 1988;33:65-73.
- Byrd JC. Environmental tobacco smoke. Medical and legal issues. *Med Clin North Am* 1992;76:377-98.
- Russell MAH, Wilson C, Patel UA, Feyerabend C, Cole PV. Plasma nicotine levels after smoking cigarettes with high, medium, and low nicotine yields. *Br Med J* 1975;2:414-6.
- Plowchalk DR, Andersen ME, Debethizy JD. A physiological based pharmacokinetic model for nicotine disposition in the Sprague-Dawley rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 1992;116:177-88.
- Weiss ST, Tager IB, Schenker M, Speizer FE. The health effects of involuntary smoking. *Am Rev Respir Dis* 1983;128:933-42.
- Scherer G, Conze C, Meyerinck LV. Importance of exposure to gaseous and particulate phase components of tobacco smoke in active and passive smokers. *Arch Occup Environ Health* 1990;62:459-66.
- Law RL, Hackshaw AK. Environmental tobacco smoke. *Br Med Bull* 1996;52:22-34.
- Sopori ML, Kozak W. Immunomodulatory effects of cigarette smoke. *J Neuroimmunol* 1998;15;83:148-56
- U.S. Department of health and human services. Smoking and health. A report of the surgeon general. Washington (DC): U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Office of the Assistant Secretary of Health, Office on Smoking and Health, 1979 [cited June 12 2004]. DHEW Publication No. (PHS) 79-50066. Available from: URL: [http://www.cdc.gov/tobacco/sgr/sgr\\_1979/index.htm](http://www.cdc.gov/tobacco/sgr/sgr_1979/index.htm)
- Schvartsman C. Exposição ao tabagismo domiciliar em lactentes com síndrome de sibilância, utilizando nível urinário de cotinina como indicador biológico [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 1996.
- Barlow RD, Stone RB, Wald NJ, Puhakainen EVJ. The direct barbituric acid assay for nicotine metabolites in urine: a simple colorimetric test for the routine assessment of smoking status and cigarettes smoke intake. *Clin Chim Acta* 1987;165:45-52.
- Haufroid V, Lison D. Urinary cotinine as a tobacco-smoke exposure index: a minireview. *Int Arch Occup Environ Health* 1998;71:162-8.
- Feyerabend C, Bryant AE, Jarvis MJ, Russel MAH. Determination of cotinine in biological fluids of nonsmokers by packed column gas liquid chromatography. *J Pharm Pharmacol* 1986;38:917-9.
- Sepkovic DW, Haley NJ. Biomedical application of cotinine quantitation in smoking related research. *Am J Public Health* 1985;75:663-5.
- Benowitz NL, Kuyt F, Jacob PIII, Jones RT. Cotinine disposition and effects. *Clin Pharmacol Ther* 1983;34:604-11.
- Etzel RA, Greenberg RA, Haley NJ, Loda FA. Urine cotinine excretion in neonates exposed to tobacco smoke products in utero. *J Pediatr* 1985;107:146-8.
- Jacob PJ, Benowitz NL, Shulgin AT. Recent studies of nicotine metabolism in humans. *Pharmacol Biochem Behav* 1988;30:249-53.
- Langonne JJ, Gijika HB, Van Vunaski H. Nicotine and its metabolites: radioimmunoassays for nicotine and cotinine. *Biochemistry* 1973;12:5025-30.
- Witschi H, Joad JP, Pinlerton KE. The toxicology of environmental tobacco smoke. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1997;37:29-52.
- Kendrick J, Nettersheim P, Guerin M, Caton J, Dalbey W, Griesemer R, Rubin I, Maddox W. Tobacco smoke inhalation studies in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1976;37:557-67.
- Terkel J, Blake CA, Hoover V, Sawyer CH. Pup survival and prolactin levels in nicotine-treated lactating rats. *Proc Soc Exp Biol Med* 1973;143:1131-5.
- Guerin MR, Stokely JR, Higgins CE, Moneyhun JH, Holmberg RW. Inhalation bioassay chemistry – Walton horizontal smoking machine for inhalation exposure of rodents to cigarette smoke. *J Natl Cancer Inst* 1979;441-8.
- Erickson CK, Stavchansky SA, Koch KI, Mcginitly JW. A new subcutaneously-implantable reservoir for sustained release of nicotine in the rat. *Pharmac Biochem Behav* 1982;17:183-5.
- Griffith RB, Hancock R. Simultaneous mainstream-side stream smoke exposure systems I. Equipment and procedures. *Toxicology* 1985;34:123-38
- Murrin LC, Ferrer JR, Wanyun Z, Haley NJ. Nicotine administration to rats: methodological considerations. *Life Sciences* 1987;40:1699-708.
- Bruguerolle B, Roucoules X, Lorec AM. Cigarette smoke increases bupivacaine metabolism in rats. *Can J Anaesth* 1994;41:733-7.
- Zhu BQ, Sun YP, Sievers RE, Glantz SA, Parmlev WW, Wolfe CL. Exposure to environmental tobacco smoke increases myocardial infarct size in rats. *Circulation* 1994;1282-90.
- Subramaniam S, Srinivasan S, Bummer PM, Gairola CG. Perinatal sidestream cigarette smoke exposure and the

- developing pulmonary surfactant system in rats. *Hum Exp Toxicol* 1999;18:206-11.
33. Le Mesurier SM, Stewart BW, Lykke AW. Injury to type-2 pneumocytes in rats exposed to cigarette smoke. *Environ Res* 1981;24:207-17.
  34. Cendon Filha SP. Enfisema pulmonar. Modelo experimental em ratos expostos à fumaça do cigarro [Dissertação]. São Paulo: Escola Paulista de Medicina; 1993.
  35. Silva RMVG, Santos MGL, Botelho C. Influência do tabagismo no ganho ponderal, crescimento corporal, consumo alimentar e hídrico de ratos. *J Pneumol* 1997;23:124-9.
  36. Mello PRB. Efeito do tabagismo sobre a liberação de prolactina, produção láctea e componentes imunes do leite de ratas [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2004.
  37. Beutler E, West C. Simplified determination of carboxyhemoglobin. *Clin Chem* 1984;30:871-4.
  38. Becker RF, Little CRD, King JE. Experimental studies on nicotine absorption in rats during pregnancy. *Am J Obst & Gynec* 1968;100:957-68.
  39. Joad JP, Chunmey J, Kott KS, Bric JM, Pinkerton KE. In utero and post natal effects of sidestream cigarette smoke exposure on lung function, hyperresponsiveness, and neuroendocrine cells in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1995;132:63-71.
  40. Floreck E, Marszalek A, Biczysko W, Szymanowski K. The experimental investigations of the toxic influence of tobacco smoke affecting progeny during pregnancy. *Hum Exp Toxicol* 1999;18:245-51.
  41. Floreck E, Marszalek A. An experimental study of the influences of tobacco smoke on fertility and reproduction. *Hum Exp Toxicol* 1999;18:272-8.
  42. Gurgel RSS, Botelho C. Influência da naloxona no peso corporal e consumo alimentar em ratos fumantes. *Pulmão RJ* 2000;9:31-7.
  43. Binns R, Beven JL, Wilton LV, Lugton WG. Inhalation toxicity studies on cigarette smoke III. Tobacco smoke inhalation dosimetry study on rats. *Toxicology* 1976;6:207-17.
  44. Cendon Filha SP. Efeito do fumo passivo no aparelho mucociliar de ratos [Tese]. São Paulo: Escola Paulista de Medicina; 1994.
  45. Verma K, Penney DG, Helfman CC, Sutariya BB. Carboxyhemoglobin in the rat: improvements in the spectrophotometric measurement and comparison to other studies. *J Appl Toxicol* 1989;9:323-30.
  46. Luck W, Nau H. Nicotine and cotinine concentrations in serum and urine of infants exposed via passive smoking or milk from smoking mothers. *J Pediatr* 1985;107:816-20.
  47. Jarvis MJ, Russell MAH, Feyerabend C. Absorption of nicotine and carbon monoxide from passive smoking under natural conditions of exposure. *Thorax* 1983;38:829-33.
  48. Watson ES, Jones AB, Ashfaq MK, Barret JT. Spectrophotometric evaluation of carboxyhemoglobin in blood of mice after exposure to marijuana or tobacco smoke in a modified Walton horizontal smoke exposure machine. *J Anal Toxicol* 1987;11:19-23.
  49. Nafstad P, Kongerud J, Botten G, Urdal P, Silsand T, Pedersen BS et al. Fetal exposure to tobacco smoke products: a comparison between self-reported maternal smoking and concentrations of cotinine and thiocyanate in cord serum. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996;75:902-7.
  50. Kyerematen GA. Metabolism of nicotine. *Drug Metab Rev* 1991;23(1-2):3-41. ■
-

# Quando devemos utilizar a dessensibilização tuberculínica

*When we shall use tuberculin desensitizing therapy*

João Cláudio Barroso Pereira

## RESUMO

*Pulmão RJ* 2005; 14(3): 237-241

Dessensibilização tuberculínica é uma das principais terapias para tuberculides. Alguns relatos de caso da doença referem apenas tratamento com drogas antituberculosas. Embora haja polêmica sobre o assunto, a dessensibilização tuberculínica possui importante papel nas reações de hipersensibilidade aos antígenos do bacilo e deve ser considerada sempre que pacientes tiverem diagnóstico de tuberculides. Este artigo descreve as indicações clínicas da dessensibilização, seu preparo, posologia nas diferentes formas de tuberculides e possíveis efeitos colaterais observados.

**Descritores:** dessensibilização imunológica, tratamento, antituberculosos, reação de hipersensibilidade.

## ABSTRACT

Tuberculin desensitizing therapy is one of the main treatment to tuberculids. Some case reports refer to treatment using antituberculous drugs only. Even though there are polemics about this subject, desensitizing therapy plays an important role in the hypersensitivity reactions to the tuberculous antigens and must be considered whenever patients have diagnosis of tuberculids. This article describes clinical indications for using desensitizing therapy, its preparation, posology and possible collateral effects observed.

**Keywords:** desensitization, immunologic, therapy, antitubercular agents, hypersensitivity reaction.

## Introdução

As tuberculides representam um grupo de doenças raras, com espectro clínico variado resultante de uma reação alérgica a tubérculo-proteína do bacilo de Koch. A reação alérgica é do tipo hipersensibilidade tardia, à distância de um suposto foco de bacilo, sendo este em quantidade ínfima, ou até mesmo inexistente de bactéria, sem condições de causar tuberculose doença, porém liberando tuberculina suficiente para provocar manifestações oftalmológicas, assim como quadros reumatológicos e dermatológicos<sup>1-4</sup>.

O diagnóstico das tuberculides depende, além da sintomatologia clínica, de outros critérios que são:

- 1) Prova tuberculínica forte reatora (maior ou igual a 15mm);
- 2) Teleradiografia de tórax normal, afastando doença em atividade;
- 3) Sorologias e marcadores negativos que excluem doenças que podem ocorrer de modo similar;
- 4) História de tuberculose ou de contato domiciliar com tuberculose pulmonar;
- 5) Resposta favorável ao tratamento, incluindo a dessensibilização tuberculínica<sup>1-3,5-7</sup>.

O objetivo deste artigo é descrever as indicações clínicas para o emprego da dessensibilização, analisando

1. Médico do Setor de Emergência do Hospital Municipal Nelson de Sá Earp - Município de Petrópolis – RJ. Médico Tisiologista do Centro de Saúde Santa Maria – Município de Belford Roxo – RJ.

Local de realização: Policlínica Geral do Rio de Janeiro.

**Endereço para correspondência:** João Cláudio Barroso Pereira. Rua Silva Guimarães, 61 / 301 Tijuca 20521-200 Rio de Janeiro - RJ. Tel (21) 2288-2514. E-mail jclaudiobarroso@terra.com.br

Artigo recebido para publicação no dia 25/06/2005 e aceito no dia 23/08/2005, após revisão.

o preparo das soluções, modo de uso e possíveis efeitos colaterais.

**Patogenia da tuberculose e o binômio alergia-imunidade**

Após inalação de partículas contendo o bacilo da tuberculose, a bactéria alcança os alvéolos onde sofre fagocitose pelos macrófagos residentes nas vias respiratórias, sendo removido para interstício. Passado algumas horas, o bacilo se multiplica no alvéolo e interstício e a partir destes focos iniciais de proliferação, há uma tentativa de disseminação pela via linfática e hematogênica. Se o bacilo não for contido pelo sistema imunológico do hospedeiro ou por meio dos tuberculostáticos, a doença evoluiu para as formas disseminadas, muitas vezes fatais<sup>1,2,5</sup>. Na maioria dos casos, o indivíduo infectado apresenta uma resposta imunológica celular específica ao bacilo de Koch, impedindo a replicação e extinguindo a maioria dos focos infectantes. Apesar de haver cura clínica do processo, os pacientes continuam albergando o *Mycobacterium* no interior das células do sistema macrófago-mononuclear. No futuro, tais pacientes poderão vir a adoecer, através da reativação de focos quiescentes ou após nova exposição ao patógeno<sup>1,2,5</sup>. De um modo geral, somente 10 a 20% das pessoas infectadas vão desenvolver a doença, em 80 a 90% dos restantes a doença será contida<sup>1,6</sup> e em menos de 1% dos casos poderão desenvolver alergia ao bacilo<sup>2</sup>.

$$L \Rightarrow \frac{\uparrow N + \uparrow V + H}{\downarrow R . (n + a)}$$

**Figura 1 - Equação de Rich.** Na análise da equação de Rich, o estabelecimento da lesão (L) necessita de fatores ou condições desfavoráveis ao hospedeiro, colocados no numerador, que são: número de bacilos (N); "virulência" dos bacilos (V); hipersensibilidade do hospedeiro ao bacilo (H). Já no denominador desta equação estão os fatores favoráveis ao paciente, que são: resistência natural orgânica (Rn); imunidade adquirida (Ra).

Em relação ao bacilo da tuberculose, observa-se que tanto a imunidade quanto a alergia são fenômenos independentes e não associados entre si, desenvolvendo-se simultaneamente em pacientes portadores de tuberculose e nos contactantes sadios. A hipersensibilidade não implica em resistência ou imunidade específica, apesar dos pacientes com prova tuberculínica positiva poderem ser mais resistentes aos contágios, uma vez que têm imunidade e não porque são sensíveis a

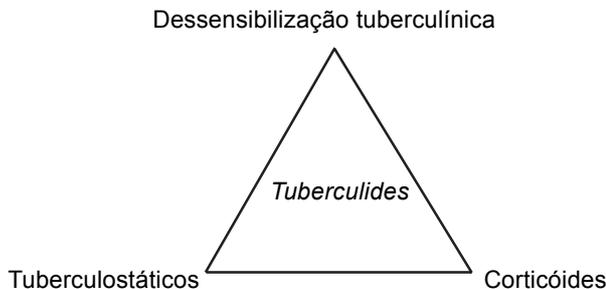
tuberculina<sup>1</sup>. A resistência ou imunidade adquirida pode inclusive permanecer intacta, mesmo depois de abolida a hipersensibilidade tuberculínica por dessensibilização<sup>1,2</sup>. Rich, por meio de seu postulado ou equação, foi quem melhor sintetizou e explicou o papel do binômio alergia-imunidade sobre condições favoráveis e desfavoráveis ao desenvolvimento da tuberculose-doença<sup>1,5,6</sup>. Indivíduos adoecem após contágio, em virtude da quantidade e virulência dos bacilos, das condições de resistência, imunidade e hipersensibilidade do hospedeiro<sup>5</sup> (Figura 1). Pode-se também, por analogia, interpretar o postulado de Rich usando um enfoque conceitual das tuberculides (Figura 2).

$$L \Rightarrow \frac{\uparrow H}{R . (n + a)}$$

**Figura 2 - Postulado de Rich aplicado as tuberculides.** Ao se adaptar a definição das tuberculides no Postulado de Rich, comparando a mesma equação para tuberculose, observa-se que há quantidade insuficiente de bacilos para produzir doença, logo, o número de bacilos e a virulência tendem a zero. A hipersensibilidade, a característica primordial das tuberculides, se desenvolve de maneira exacerbada. Já a resistência, que independe de fenômenos alérgicos, permanece inalterada.

**O tratamento das tuberculides e a dessensibilização tuberculínica**

De um modo geral, para o tratamento das tuberculides, empregam-se dessensibilização tuberculínica, tuberculostáticos e corticóides<sup>1,2,8,9</sup>. Podemos, por analogia, comparar o tratamento das tuberculides a um triângulo equilátero, no qual em seu interior se encontra a doença (no caso a tuberculide) e em cada ponta do triângulo as suas terapias preconizadas, destacando-se a dessensibilização com PPD, o uso de tuberculostáticos e a corticoterapia<sup>1,2</sup> (Figura 3).



**Figura 3 - Esquema de tratamento das tuberculides.**

### **Tuberculostáticos**

Tuberculostáticos são empregados quando houver indícios de tuberculose em atividade associada a manifestações de hiperergia tuberculínica. Nas tuberculides oculares, são sempre utilizados, anteriormente a dessensibilização tuberculínica. A monoterapia com isoniazida é indicada quando houver necessidade de quimioprofilaxia, principalmente de contactantes<sup>2</sup>.

### **Corticóides**

Corticoterapia sistêmica é utilizada na fase aguda dos sintomas. A corticoterapia tópica sob forma de colírios, cremes ou pomadas pode ser empregada nas manifestações oculares e cutâneas, porém tem sido observado que somente com a terapia tópica não foi possível controlar a sintomatologia<sup>2,5,7</sup>.

### **Dessensibilização tuberculínica**

A dessensibilização ou hipossensibilização tuberculínica consiste em administrar injeções semanais de tuberculina bruta diluída. Esta terapia é empregada visando minimizar ou abolir a reação de hipersensibilidade e os sintomas associados<sup>1,2</sup>. São descritas algumas maneiras de se amenizar a resposta de hiperergia tuberculínica, como o BCG aplicado por via oral e o PPD aplicado por via endovenosa; entretanto, no nosso meio, o método mais usado é a dessensibilização tuberculínica por via subcutânea<sup>1,2</sup>.

As indicações de uso da dessensibilização são as tuberculides oculares<sup>1-5,8</sup>, dermatológicas<sup>2,3,6,8</sup> e articulares<sup>6-10</sup> associadas ao quadro de hiperergia tuberculínica confirmada pela prova tuberculínica maior ou igual a 15mm<sup>1,2,7</sup> (Quadro 1). No tratamento do reumatismo de Poncet, é rotina do Serviço da Policlínica do Rio de Janeiro utilizar somente a dessensibilização tuberculínica<sup>1,9</sup>.

#### **Quadro 1 - Indicações para emprego da dessensibilização tuberculínica na prática clínica.**

<p>Estados clínicos associados a hiperergia tuberculínica;</p> <p><i>Tuberculides oculares:</i> uveíte anterior, irite ou iridociclite, ceratoconjuntivite flictenular, coriorretinite;</p> <p><i>Acometimento reumatológico:</i> osteoartrópia de Poncet;</p> <p><i>Formas dermatológicas:</i> tuberculides papulo-necróticas, líquen escrofuloso, eritema indurado de Bazin e eritema nodoso;</p> <p><i>Sistêmicas:</i> febre.</p>
--

No Serviço de Pneumologia da Policlínica Geral do Rio de Janeiro, o Prof. Afonso B. Tarantino e o Dr. Fernando Carneiro introduziram e difundiram a técnica de dessensibilização ou hipossensibilização tubercu-

línica, tendo o Dr. Júlio Guimarães mantido um Serviço de Dessensibilização, durante quase 20 anos com bons resultados obtidos<sup>1</sup>, principalmente nos casos diagnosticados de uveítes por hipersensibilidade (tuberculides oftalmológicas), com regressão da sintomatologia ocular, e algumas vezes sem perda da visão.

### **Preparo da solução**

A tuberculina empregada, PPD-Rt 23 - 2UT é preparada rigorosamente pela Divisão Nacional de Pneumologia Sanitária, usando soro fisiológico, além de conter estabilizadores fosfatos, quinosol e Tween 80, sendo uma unidade de tuberculina equivalente a 0,04 microgramas e 2UT em 0,1ml. A solução é fabricada em frascos de 20ml e conservada a 4°C<sup>1</sup>. Alguns cuidados são usados no preparo das soluções de dessensibilização tuberculínica. As soluções são sempre preparadas por profissionais de saúde (enfermagem ou médico) qualificados e com treinamento no preparo da vacina e na técnica de aplicação. É importante, além da assepsia dos profissionais, utilizar luvas estéreis e rigorosa assepsia do frasco de tuberculina e dos diluentes. Agulhas e seringas estéreis que servem para aspirar as soluções são usadas separadamente para cada frasco de solução produzida e, após uso, descartadas em recipientes adequados<sup>1</sup>.

Para se obter a solução ou "vacina" de dessensibilização, se dilui a tuberculina bruta em água destilada. Os frascos empregados são de 5ml e quando se preparam as soluções retiram-se sempre 0,5ml dos frascos dos solventes, uma vez que este volume corresponde ao volume de tuberculina bruta e/ou diluída a ser acrescentada para formar a solução. As

#### **Quadro 2 - Preparo de vacinas de dessensibilização.**

<p>Solução (PPD bruto ou diluído + diluente)</p> <p>Diluente corresponde a água destilada</p> <p>Solução 1:10 (TBK1) = 0,5ml PPD-RT 23-2UT (tuberculina bruta) + 4,5ml de diluente (água destilada)</p> <p>Solução 1:100 (TBK2) = 0,5ml sol.1:10 + 4,5ml de diluente (água destilada)</p> <p>Solução 1:1000 (TBK3) = 0,5ml sol.1:100 + 4,5ml de diluente (água destilada)</p> <p>Solução 1:10.000 (TBK4) = 0,5ml sol 1:1000 + 4,5ml de diluente (água destilada)</p> <p>Solução 1:100.000 (TBK5) = 0,5ml sol. 1:10.000 + 4,5ml de diluente (água destilada)</p> <p>Solução 1:1.000.000 (TBK6) = 0,5 ml sol. 1:100.000 + 4,5ml de diluente (água destilada)</p> <p>Solução 1:10.000.000 (TBK7) = 0,5 ml sol. 1:1.000.000 + 4,5ml de diluente (água destilada)</p>
--

soluções são identificadas de acordo com a concentração que possuíam e ordenadas de forma decrescente, indo da mais concentrada para a menos concentrada. Para formar a solução mais concentrada (TBK1), acrescenta-se 0,5ml de PPD ao frasco de água destilada, preparando solução 1:10. A solução (TBK2) com diluição 1:100 é produzida pelo acréscimo de 0,5ml da solução 1:10 (TBK1) em novo frasco de água destilada. Solução com diluição 1:1000 (TBK3) é obtida pela mistura de 0,5ml de solução 1:100 (TBK2) em novo frasco de diluente, e assim por diante, conforme descrito no quadro 2.

### **Forma de aplicação da dessensibilização e efeitos colaterais**

O tratamento completo divide-se em fase de ataque e manutenção. Inicia-se, geralmente, com 20 sessões de tuberculoterapia com dose de ataque de 0,10ml de tuberculina bruta diluída a 1:1000 (TBK3), aumentando-se de modo gradual 0,10ml a 0,20ml, até atingir volume máximo de 1,0ml. Deve-se tomar como ponto de partida o título da solução a qual o paciente reage. Por exemplo, se o paciente responde a solução 1:1000, mantém-se durante todo tratamento a titulação correspondente. Deve-se evitar o emprego de soluções muito concentradas (TBK1 sol 1:10) e extremamente diluídas (TBK7 sol 1:10.000.000). Em relação à manutenção da vacina, o tempo de aplicação e o intervalo de aplicação entre as doses variam de acordo com as respostas individuais<sup>1,2,9</sup>.

Nas tuberculides oculares, inicia-se dose de ataque de 0,10ml da solução 1:10.000 (TBK4), uma vez por semana, sendo que nos casos com sintomatologia mais acentuada pode-se usar soluções mais concentradas, com título de 1:1000 (TBK3) ou até 1:100 (TBK2). O tempo de aplicação das vacinas, durante fase de manutenção é em média 4 a 6 meses, com doses aplicadas semanalmente, durante 2 meses iniciais, e posteriormente com intervalo de 2 semanas entre as doses, até completar toda fase de manutenção.

Já na artropatia de Poncet, preconiza-se inclusive a dessensibilização tuberculínica como única terapia, apesar da polêmica levantada sobre o assunto. A dose de ataque utilizada é de 0,50ml de solução 1:1000 (TBK3) ou 1:10.000 (TBK4), atingindo em muitos casos dose máxima de 1,0ml. A manutenção leva cerca de 4 a 6 meses, com intervalo de aplicação entre as doses de 2 a 3 semanas.

Nos casos dermatológicos, a dose de ataque é de 0,1ml da solução 1:1000 (TBK3) e o intervalo de aplicação entre as doses durante manutenção é de 2 semanas.

Os critérios de observação da evolução do tratamento variam desde a melhora clínica sintomática até quase o desaparecimento dos sintomas e a diminuição da intensidade da reação ao PPD<sup>8,9</sup>.

Em relação aos efeitos colaterais observados, alguns doentes apresentam prurido no local de aplicação da tuberculina. Com frequência, há também queixas inespecíficas de cefaléia durante tratamento. A tuberculoterapia é contra-indicada no tratamento da tuberculose em atividade, sendo empregada apenas como terapia complementar para todas as formas de tuberculides. Auxilia geralmente na diminuição ou desaparecimento dos sintomas<sup>1,9</sup>. Pode haver recidivas, em prazos variáveis, necessitando reiniciar dessensibilização. Em outros casos, a sintomatologia pode regredir completamente e não apresentar mais recidiva<sup>9</sup>.

### **Comentários finais**

Há muitos questionamentos sobre a existência e tratamento das tuberculides na literatura. A maioria dos autores crê que as tuberculides nada mais são do que outra forma de apresentação da tuberculose extrapulmonar e sua terapia seria feita com tuberculostáticos e eventualmente corticosteróides<sup>5,7,10</sup>. Outra corrente defende a teoria de que as tuberculides seriam manifestações distintas das formas extrapulmonares, e para que pudessem existir seria necessário que o paciente, em alguma época de sua vida, tenha pelo menos sido sensibilizado, por pequena quantidade de bacilos, não apresentando doença, porém liberando tuberculina na circulação e provocando sintomas reumatológicos, dermatológicos e mais comumente oculares. Este mesmo grupo preconiza o uso da dessensibilização tuberculínica associada aos tuberculostáticos e às vezes ao corticóide, como terapia das mais diversas formas de tuberculides<sup>1,2,4,9</sup>. Até o momento, muito pouco foi comprovado sobre a eficácia da dessensibilização tuberculínica no tratamento da hipersensibilidade ao PPD. Há somente vagos relatos sobre o método, nos compêndios de pneumologia<sup>9</sup>.

Podemos concluir que, apesar de raras, as tuberculides podem ter graves conseqüências como perda da visão e limitação das articulações pela dor. Um estudo mais aprofundado sobre o assunto poderá, de algum modo, fornecer esclarecimentos sobre tópicos ainda pendentes, relacionados a dados epidemiológicos, diagnóstico e inclusive podendo confirmar ou não a eficácia da dessensibilização tuberculínica como tratamento das tuberculides.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

1. Tarantino AB. Doenças pulmonares. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 1997. p.329-37.
  2. Picon PD, Rizzon CFC, Ott WP. Tuberculose - Epidemiologia, diagnóstico e tratamento em Clínica e Saúde Pública. Rio de Janeiro: Medsi; 1993. p.487-90.
  3. Kritiski AL, Conde MB, Souza GRM. Tuberculose: do ambulatório à enfermaria. São Paulo: Atheneu; 2000. p.91-3.
  4. Silva LC. Conduas em Pneumologia. Rio de Janeiro: Revinter. 2001. p.430.
  5. Veronese RML, Morterá DA. Oftalmologia clínica. Rio de Janeiro: Cultura Médica 2001. p.555-9.
  6. Ruffino Neto A. A carga da tuberculose: reflexões sobre o tema. Editorial. J Bras Pneumol 2004;30:307-9.
  7. Oréfice F. Uveíte clínica e cirúrgica. Tuberculose. Rio de Janeiro: Cultura Médica; 2000. p.415-41.
  8. Mariani B. Present applications of tuberculin desensitizing therapy. Folia Allergol (Roma) 1969;16(4):439-41.
  9. Seda H. Reumatologia. Rio de Janeiro: Cultura Médica; 1982. p.68-86.
  10. Sincock DE, Mukherjee D, Gendi NST. Poncet's disease – a novel cause of non compliance with anti-tuberculous drugs. Respiratory Medicine 2004;98:795-7. ■
-

# Aspectos celulares da silicose pulmonar

## *Cellular aspects of pulmonary silicosis*

Januário Gomes Mourão e Lima<sup>1,2</sup>, Luis Felipe da Fonseca Reis<sup>1,3</sup>,  
Marco Aurélio Martins<sup>2</sup>, Patrícia Machado Rodrigues e Silva<sup>2</sup>

### RESUMO

*Pulmão RJ 2005; 14(3): 242-45*

Silicose é uma doença pulmonar crônica caracterizada por lesões fibróticas e granulomatosas pelo acúmulo de partículas de sílica inaladas. Os macrófagos alveolares são as primeiras células a entrar em contato com essas partículas e promovendo conseqüentemente sua ativação e liberação de diversas citocinas e outros mediadores, provocando o acúmulo de neutrófilos e linfócitos, estimulando a proliferação de fibroblastos com alteração da matriz extracelular. Os mecanismos patogênicos da silicose pulmonar ainda não estão totalmente claros.

**Descritores:** silicose pulmonar, sílica, fibrose pulmonar, macrófago alveolar.

### ABSTRACT

Silicosis is a chronic lung disease characterized by fibrotic and granulomatous lesions due to accumulation of inhaled silica particles. The alveolar macrophage is believed to be the key initial responder cell that ingests silica and consequently becomes activated to produce a variety of cytokines and other mediators, promote neutrophil and lymphocyte accumulation, and stimulated fibroblast proliferation with altered connective tissue matrix deposition. The pathogenic mechanisms of silicosis pulmonary still are not total clear.

**Keywords:** pulmonary silicosis, silica, pulmonary fibrosis, alveolar macrophage.

## Introdução

A silicose aparece com a inalação crônica de cristais de sílica, sendo uma das mais antigas doenças ocupacionais que a cada ano causa mortalidade a milhares de pessoas no mundo. A doença, uma vez instalada, possui caráter progressivo, mesmo ao se interromper a exposição. A evolução e o comportamento desta doença é dependente do tempo e da quantidade de partículas inaladas.

No Brasil, a silicose é a pneumoconiose de maior prevalência, devido a ubiqüidade da exposição à sílica.

Embora tenham ocorrido nítidas melhorias nas condições de trabalho em alguns setores nas últimas décadas, continua-se a diagnosticar casos de silicose com freqüência na prática clínica, sendo talvez uma das doenças ocupacionais de maior morbidade e mortalidade mundiais<sup>1</sup>. Esta doença inicia-se com uma resposta inflamatória aguda desencadeada por uma ativação macrófágica a partir da interação com a sílica, com conseqüente aumento do número de linfócitos e neutrófilos que evoluirá para um recrutamento fibroblástico e uma progressiva fibrose tecidual.

1. Laboratório de Morfologia do Centro Universitário Augusto Motta (LABMORF/UNISUAM).

2. Laboratório de Inflamação do Departamento de Fisiologia e Farmacodinâmica da Fundação Oswaldo Cruz (IOC/FIOCRUZ).

3. Laboratório de Proliferação e Diferenciação Celular da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

**Endereço para correspondência:** Laboratório de Morfologia. Av. Paris, 72 Bonsucesso 21041-020 Rio de Janeiro RJ. E-mail: januario@unisiam.edu.br  
*Artigo recebido para publicação no dia 26/07/2005 e aceito no dia 17/08/2005, após revisado.*

## Silicose

A silicose é uma doença pulmonar inflamatória crônica e fibrótica causada pela inalação de cristais de sílica (SiO<sub>2</sub>) em várias formas (mais comumente o quartzo), e que se caracteriza pelo acúmulo exagerado de células mesenquimais e produção de colágeno<sup>2</sup>.

A deposição das partículas de sílica no pulmão humano ou no animal experimental depende do tamanho, da forma, da massa e de outras propriedades físicas deste mineral amorfo. Enquanto as partículas com tamanho maior que 10mm se depositam nas vias aéreas superiores, as partículas entre 5-10mm se depositam nas vias aéreas de médio calibre e aquelas entre 0,5-5mm se depositam em vias aéreas mais distais, localizando-se preferencialmente em alvéolos e pequenas vias aéreas e provocando uma progressiva falência respiratória causada pela reação fibrótica pós-ativação macrofágica<sup>2,3</sup>.

Após a exposição à sílica, as partículas que penetram nas vias aéreas são encontradas no espaço alveolar, no parênquima pulmonar e nos linfáticos pulmonares. Dentro dos alvéolos pulmonares, as partículas se aderem à superfície das células epiteliais, aos pneumócitos do tipo II e, preferencialmente, nos ductos de bifurcação interalveolares e nos macrófagos alveolares, que são as *células-chave* no desenvolvimento da silicose<sup>4</sup>. Logo após a inalação, as partículas de sílica são observadas no espaço intersticial, dentro de macrófagos intersticiais e em seguida nos nódulos silicóticos que começam a ser formados. Desta forma, o macrófago alveolar parece desempenhar um papel central na progressão desta doença<sup>5</sup>.

A silicose, mesmo tendo sido descrita desde a antiguidade, ainda hoje apresenta uma grande prevalência em profissionais de fundição, pedreira e mineradores, sendo talvez uma das doenças ocupacionais de maior morbidade e mortalidade<sup>1</sup>.

## Sílica

Sílica é um nome genérico para denominar compostos que contêm átomos de silício e oxigênio que, ao se estruturarem entre si, formam diversas substâncias químicas. A sílica se apresenta na forma cristalina e amorfa, sendo que a forma cristalina (quartzo) é a de maior importância no contexto ocupacional. Considera-se que as partículas menores são as mais patogênicas mostrando que as propriedades aerodinâmicas das partículas cristalinas no pulmão são influenciadas por fatores físicos, o tamanho sendo um dos mais importantes. É bem conhecido o fato de que partículas maiores impactam e sedimentam nas vias aéreas superiores e que somente as partículas menores

chegam aos ácinos alveolares. No pulmão humano tem sido verificado que as partículas de sílica retidas têm diâmetros que variam entre 0,5 e 0,7mm. Porém, os efeitos da sílica amorfa não podem ser considerados, de forma absoluta, como biologicamente inertes. A presença de grupos de radicais reativos nos planos de clivagem da sílica recém-fraturada parece aumentar a toxicidade da sílica. Isto explicaria a alta incidência da doença nos jateadores de areia<sup>6</sup>.

## Mecanismos celulares

### 1. Macrófagos pulmonares

Os macrófagos pulmonares têm um papel importante na defesa inespecífica do hospedeiro assim como nas respostas imunes específicas do pulmão, mediadas através de suas funções fagocítica, microbicida e secretória. Pelo menos duas subpopulações diferentes de macrófagos estão localizados em compartimentos anatômicos diferentes, os macrófagos alveolares e os macrófagos intersticiais, situados respectivamente nos espaços aéreos e no tecido conjuntivo pulmonar (septos alveolares)<sup>7,8</sup>. Os macrófagos alveolares residem nos alvéolos pulmonares ocupando uma posição estratégica na defesa primária do pulmão contra material particulado inalado, microorganismos e toxinas do meio ambiente<sup>9,10</sup>. Por outro lado, os macrófagos intersticiais apesar de menos numerosos, têm importante papel biológico e/ou de defesa. Por estarem em contato direto com a MEC (matriz extracelular) e com outros componentes do tecido conectivo, a liberação de mediadores ou enzimas por estas células tem maiores conseqüências do que a liberação feita nos espaços aéreos<sup>11</sup>.

Apesar de estudos anteriores considerarem que o macrófago alveolar correspondia ao estágio terminal de diferenciação de monócitos sanguíneos e que o macrófago intersticial correspondia ao estágio intermediário de diferenciação<sup>12</sup>, existem evidências consideráveis de que ambos os tipos de macrófagos representam populações distintas com atributos funcionais diferentes. Os macrófagos alveolares exibem maior atividade funcional relativa à inflamação e defesa antimicrobiana incluindo quimiotaxia, fagocitose, citotoxicidade e liberação de intermediários reativos de oxigênio e nitrogênio, Fator de Necrose Tumoral (TNF- $\alpha$ ) e Interferon Gama (IFN- $\gamma$ ). Por outro lado os macrófagos intersticiais expressam maior quantidade de receptor C3 e ICAM-1, são mais ativas na secreção de Interleucina-1 e Interleucina-6 e exibem uma maior expressão de antígeno la juntamente com maior função acessória. Portanto os macrófagos intersticiais têm

uma capacidade imunoregulatória pronunciada sugerindo um envolvimento maior nas respostas imunes específicas. Além disso, os macrófagos intersticiais apresentam uma capacidade proliferativa significativamente maior que os macrófagos alveolares o que parece estar relacionado com a manutenção do "pool" de macrófagos pulmonares em situações homeostáticas e patológicas<sup>11</sup>.

### 2. Fibroblastos

Os fibroblastos são células geralmente fusiformes responsáveis pela produção de elementos da MEC. São células que possuem forma alongada, núcleo elíptico, retículo endoplasmático rugoso e aparelho de Golgi bem desenvolvidos e numerosos filamentos de vimentina. Quando os fibroblastos derivados de tecidos normais crescem *in vitro*, estes adquirem fenótipos de miofibroblastos, apresentando um sistema de microfilamentos compostos basicamente por actina – este sistema é chamado de fibras de estresse. Na silicose é bastante relevante a participação dos fibroblastos no processo de reparo tecidual. Estas células são capazes de responder a agentes químicos que causam alteração dos seus genes, mais especificamente genes que estão relacionados com as proteínas da MEC e com as proteínas do citoesqueleto; estas alterações podem ser influenciadas por fatores de crescimento e citocinas liberados pelas células inflamatórias que estão presentes no local da lesão<sup>13</sup>.

### 3. Epitélio respiratório

Células epiteliais têm como característica básica apresentarem-se classificadas em subtipos específicos, exercendo como função básica o revestimento de diferentes locais do organismo, dentre os quais a árvore respiratória. No caso particular dos alvéolos, adquirem a denominação de pneumócitos I e II e possuem participação ativa no processo de trocas gasosas. Neste sentido, um crescente número de evidências aponta para um papel importante das células epiteliais das vias aéreas no estabelecimento do quadro inflamatório, fenômeno este, que parece estar associado a uma alteração fenotípica no sentido de levar à produção de uma variedade de mediadores que incluem prostaglandinas, citocinas e quimiocinas<sup>14-16</sup>. Mais ainda, estudos complementares demonstraram a capacidade de células epiteliais brônquicas em expressar moléculas de adesão (CD 11b/CD18, ICAM-1), o que de forma clara reforça a potencial contribuição destas células no recrutamento leucocitário para o foco inflamatório<sup>17</sup>.

### Mecanismos imunológicos

Fatores imunológicos têm sido implicados na patogênese da silicose, porém até o momento não há

muitas evidências para tal. Uma grande maioria de pacientes com silicose exibe hipergamaglobulinemia policlonal freqüentemente acompanhada por um aumento do fator reumatóide circulante, anticorpos anti-nucleares e complexos imunes. Estes achados são indicativos de estimulação policlonal não específica do sistema imune humoral<sup>18-20</sup>.

### Modelos experimentais

Os modelos animais de silicose reproduzem a seqüência de eventos da silicose humana<sup>21-26</sup> e têm sido explorados para a melhor compreensão dos mecanismos celulares e moleculares envolvidos na doença. Entretanto, não podemos afirmar que o modelo animal é uma reprodução fiel dos fenômenos ocorridos em humanos, principalmente pelo tempo de exposição e pela forma de inalação da sílica.

### Conclusão

Apesar de existirem diversos estudos sobre os mecanismos celulares e moleculares da silicose, ainda há muito para se estudar sobre o processo de fibrose pulmonar. Principalmente para que se possa criar um fármaco capaz de reverter o quadro de fibrose pulmonar.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Goldsmith DF, Winn DM, Shy CM. Silica, silicosis and cancer: Controversy in occupational medicine. New York: Praeger; 1986.
2. Davis GS. Pathogenesis of silicosis: Current concepts and hypotheses. *Lung* 1986;164:139-54.
3. Piguet PF, Collart MA, Grau GE, Sappino AP, Vassalli P. Requirement of tumor necrosis factor for development of silica-induced pulmonary fibrosis. *Nature* 1990;344:245-7.
4. Brody AR, Roe MW, Evans JN, Davis GS. Deposition and translocation of inhaled silica in rats. Quantification of particle distribution, macrophage participation, and function. *Lab Invest* 1982;47:533-42.
5. Fujimura N. Pathology and pathophysiology of pneumoconiosis. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2000;6:140-4.
6. Vallyathan V, Castranova V, Pack D, Leonard S, Shumaker J, Hubbs AF et al. Freshly fractured quartz inhalation leads to enhanced lung injury and inflammation. *Am J Resp Crit Care Med* 1995;152:1003-9.
7. Brain JD. Mechanisms, measurement, and significance of lung macrophage function. *Environ Health Perspect* 1992;97:5-10.
8. Crowell RE, Heaphy E, Valdez YE, Mold C, Lehnert BE. Alveolar and interstitial macrophage populations in the murine lung. *Exp Lung Res* 1992;118:435-46.
9. Nicod LP. Pulmonary defense mechanisms. *Respiration* 1999;66:2-11.
10. Zhang P, Summer WR, Baghy GJ, Nelson S. Innate immunity and pulmonary host defense. *Immunology Rev* 2000;173:39-71.

11. Laskin DL, Weinberger B, Laskin JD. Functional heterogeneity in liver and lung macrophages. *J Leukoc Biol* 2001;70:163-70.
  12. Blas van Oud Alblas A, Van Furth R. The origin of pulmonary macrophages. *Immunobiology* 1982;161:186-92.
  13. Mariani TJ, Roby JD, Mecham RP, Parks WC, Crouch E, Pierce RA. Localization of type I procollagen gene expression in silica-induced granulomatous lung disease and implication of transforming growth factor- $\beta$  as a mediator of fibrosis. *Am J Pathol* 1996;148:151-64.
  14. Smith SM, Lee DK, Lacy J, Coleman DL. Rat tracheal epithelial cells produce granulocyte/macrophage colony-stimulating factor. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1990;2:59-68.
  15. Jany B, Betz R, Schreck R. Activation of the transcription factor NF- $\kappa$ B in human tracheobronchial epithelial cells by inflammatory stimuli. *Eur Respir J* 1995;8:387-91.
  16. Kinnula VL, Adler KB, Ackley NJ, Crapo JD. Release of reactive oxygen species by guinea pig tracheal epithelial cells in vitro. *Am J Physiol* 1992;262:708-12.
  17. Kai H, Yoshitake K, Isohama Y, Hamamura I, Takahama K, Miyata T. Involvement of protein kinase C in mucus secretion by hamster tracheal epithelial cells in culture. *Am J Physiol* 1994;267:526-30.
  18. Stankus RP, Salvaggio JE. Bronchopulmonary humoral and cellular enhancement in experimental silicosis. *J Reticuloendothel Soc* 1991;29:153-61.
  19. Youinou P, Ferec C, Cledes J, Zabbe C, Philippon P, Dewitte JD, Guillermin D, Clavier J. Immunological effect of silica dust analyzed by monoclonal antibodies. *J Clin Immunol* 1985;16:207-10.
  20. Castro HA, Silva CG, Lemle A. Estudo de imunoglobulinas, complementos e auto-anticorpos em 58 trabalhadores expostos à sílica. *J Bras Pneumol* 2004; 30:201-6.
  21. Reiser KM, Hesterberg TW, Haschek WM, Last JA. Experimental silicosis. I. Acute effects of intratracheally instilled quartz on collagen metabolism and morphologic characteristics of rat lungs. *Am J Pathol* 1982;107:175-85.
  22. Kumar RK. Quantitative immunohistologic assessment of lymphocyte populations in the pulmonary inflammatory response to intratracheal silica. *Am J Pathol* 1989;135:605-14.
  23. Ohtsuka Y, Munakata M, Ukita H, Takahashi T, Satoh A, Homma Y, Kawakami Y. Increased susceptibility to silicosis and TNF- $\alpha$  production in C57BL/6j mice. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:2144-9.
  24. Gossart S, Cambon C, Orfilla C, Lepert JC, Rami J, Carré P, Pipy B. Reactive oxygen intermediates as regulator of TNF- $\alpha$  production in rat lung inflammation induced by silica. *J Immunol* 1996;156:1540-8.
  25. Huaux F, Lardot C, Arras M, Delos M, Many MC, Coutelier JP et al. Lung fibrosis induced by silica particles in NMRI mice is associated with an upregulation of the p40 subunit of interleukin-12 and Th2 manifestations. *Am J Resp Cell Mol Biol* 1999;20:561-72.
  26. Davis GS, Pfeiffer LM, Hemenway DR. Expansion of interferon- $\gamma$  producing lung lymphocytes in mouse silicosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999;20:813-24.
  27. Arras M, Huaux F, Vink A, Delos M, Coutelier JP, Many MC et al. Interleukin-9 reduces lung fibrosis and type 2 immune polarization induced by silica particles in a murine model. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001;24:368-7. ■
-

# Telepatologia - Nova ferramenta diagnóstica para lesões do aparelho respiratório e importante elo tecnológico entre as áreas da Patologia, Clínica Cirúrgica e Pneumologia

*Telepathology - A new diagnostic tool for respiratory lesions and important technological link between Pathology, Surgery and Pneumology*

Mauricio Ribeiro Borges<sup>1</sup>, Heliomar de Azevedo Valle<sup>2</sup>,  
Rossano Kepler Alvim Fiorelli<sup>3</sup>, Carlos Alberto Basílio de Oliveira<sup>4</sup>

## RESUMO

Pulmão RJ 2005; 14(3): 246-250

Telepatologia é a prática da Patologia à distância, utilizando computadores, videomicroscopia remota e redes digitais integradas (intra-hospitalar ou internet). Os autores têm por objetivo demonstrar a importância da Telepatologia nos procedimentos diagnósticos de rotina para lesões do aparelho respiratório, principalmente as pulmonares, além de ressaltar as vantagens do uso de estações de trabalho telepatológicas relatadas na literatura internacional.

**Descritores:** telepatologia, videomicroscopia, microscopia virtual, telemedicina, informática médica.

## ABSTRACT

Telepathology is the practice of Pathology at a distance by using computers, remote videomicroscopy and integrated service digital network (intra-hospital or internet). This study presents the utility and accuracy of telepathology in the routine diagnosis of respiratory lesions and review the benefits of telepathology workstations in the literature.

**Keywords:** telepathology, videomicroscopy, virtual microscopy, telemedicine, medical informatics.

1. Consultor na área de informática médica. Pós-graduado em Anatomia Patológica pela Pontifícia Universidade Católica (PUC-RJ) e Mestrando em Neurologia/Neurociências na área de teleneuropatologia na Escola de Medicina e Cirurgia (EMC) da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO).

2. Professor Adjunto de Anatomia Patológica da EMC/UNIRIO.

3. Professor Titular e Livre-Docente em Técnica Operatória da EMC/UNIRIO.

4. Professor Titular e Livre-Docente em Anatomia Patológica da EMC/UNIRIO.

Local de realização: Escola de Medicina e Cirurgia (EMC) da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO).

**Endereço para correspondência:** Hospital Universitário Gaffrêe e Guinle. Serviço de Anatomia Patológica. Rua Mariz e Barros, 775 Tijuca 20270-901 Rio de Janeiro – RJ. Tel.: (21) 2204-2710. E-mail: mauriciorb@bol.com.br

Artigo recebido para publicação no dia 19/08/2005 e aceito no dia 09/09/2005, após revisão.

## Introdução

A telepatologia desenvolve propósitos de diagnóstico, didática e pesquisa associando conhecimentos de informática médica e patologia digital com recursos de telecomunicação, relacionando-se às modalidades da telemedicina: telediagnóstico, teleconsulta e teleducação. Devido a sua importância como ferramenta diagnóstica e importante elo tecnológico entre os campos de atuação da patologia humana e as áreas clínicas ou cirúrgicas integradas - relacionando-se ainda, às atividades de consulta e educação médica à distância - é considerada hoje grande referencial de patologia moderna<sup>1-3</sup>.

A partir dos anos 80 do século XX, houve grande progresso da tecnologia aplicada aos microcomputadores tanto de forma corporativa quanto doméstica, relacionado à crescente oferta de quantidade e qualidade de equipamentos e programas aplicativos, além da progressiva redução dos custos de aquisição. Isso proporcionou interessante desenvolvimento em importantes campos da Medicina como a informática médica e a telemedicina, e, particularmente, o da imagem diagnóstica digital, que aos poucos foi auxiliando a Patologia e suas subespecialidades. A anatomia patológica, por exemplo, é uma ciência visual colorida e conseguimos importante desenvolvimento ao gerar imagens diagnósticas a partir de tecidos humanos com possibilidade de apresentar disposições diferentes como tamanho, aumento, seleção de campo, contraste, brilho, etc, além de armazená-las em computadores para análises comparativas em tempo real<sup>2</sup>.

As câmeras fotográficas digitais com cada vez mais pontos de resolução (*megapixels*) e videocâmeras digitais associadas a microscópicos polioculares, placas digitalizadoras de vídeo e escâneres de alta resolução, proporcionam, em conjunto, a captura de imagens macro e microscópicas além de outros exames complementares por imagem (radiografias, tomografia computadorizada, ressonância nuclear magnética, etc). Quanto maior a resolução óptica, real ou interpolada, destes equipamentos e a competência – e a criatividade – do patologista, maior é a qualidade diagnóstica que se pode conseguir<sup>4</sup>. Os computadores, se configurados para captura e edição de imagens, habilitados ao tráfego pela internet (modem, cabo, banda larga) e, com programas aplicativos (*softwares gráficos*), proporcionam produtos e serviços qualificados no tratamento de imagens diagnósticas em Patologia ou, mais precisamente, patologia digital. A precisão diagnóstica é diretamente influenciada pela qualidade e quantidade das imagens enviadas além da escolha dos campos mais representativos<sup>1</sup>.

O termo telepatologia foi usado pela primeira vez no editorial do jornal médico-científico *Human Pathology* em 1986, prevendo a importância da criação de técnicas de diagnóstico em rede, o que na década seguinte se tornaria realidade<sup>3</sup>. Os primeiros resultados diagnósticos por videomicroscopia foram publicados em 1987 por Ronald S. Weinstein e colaboradores. Inicialmente, os patologistas especulavam que imagens de conteúdo anatomopatológico, geradas ou dispostas no computador, apresentavam qualidade sofrível, não confiável, a ponto de não considerá-las como objeto de estudo ou opção diagnóstica. Acostumados a grande resolução focal dos sistemas ópticos dos microscópios convencionais, a rejeição só diminuiu proporcionalmente à medida que ocorreu a popularização do microcomputador, os baixos custos de aquisição dos equipamentos, os avanços em alta tecnologia de resolução das imagens digitais e, preferencialmente, a disposição das vantagens das estações de trabalho de telepatologia em artigos e trabalhos publicados na literatura<sup>2,3</sup>.

### Modalidades da telepatologia

A telepatologia, além das definições clássicas, é subdividida atualmente em duas modalidades:

**Estática** – quando envolve os processos de captura, armazenamento, tratamento e envio de imagens digitais estáticas (videomicroscopia, “*store-and-forward pathology*”);

**Dinâmica** – também chamada de interativa, quando emprega tecnologias avançadas como microscopia virtual, robotizada, ou recursos de videoconferência<sup>3,5</sup>.

#### Telepatologia Estática

A prática da anatomia patológica à distância envolvendo a transmissão de imagens digitais fixas (estáticas), capturadas, escanerizadas, tratadas ou não, define a modalidade estática da telepatologia. De um extremo ao outro, há o patologista que captura, seleciona, trata quando necessário e envia (transmissor) e os outros (remotos) que consultam ou recebem as imagens diagnósticas<sup>2,3,5</sup>.

Com a popularização da internet, a grande velocidade de transmissão das fibras ópticas e os satélites, as *intranets* hospitalares podem interligar seus departamentos de anatomia patológica, patologia cirúrgica e patologia clínica, desde salas interpostas até centros especializados públicos ou privados do mundo inteiro. As formas de transmissão para diagnóstico e consulta via rede das imagens digitais em telepatologia estática são: correio eletrônico (e-mail), protocolo ftp, páginas web e programas específicos que facilitam a operação de captura e envio<sup>1</sup>.



**Figura 1** - Exemplo de estação de trabalho para telepatologia e aplicação de patologia digital.  
Fonte: Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Universitário Gaffrêe e Guinle/UNIRIO.

As estações de trabalho para telepatologia estática se caracterizam por apresentar baixo custo e são configuradas, basicamente, por microscópio convencional tri ou poliocular, dispositivo de captura e microcomputador (Figura 1). Os dispositivos de captura podem ser escâneres, placas de captura ou digitalizadoras, máquinas fotográficas tradicionais/digitais ou videocâmeras analógicas ou, preferencialmente, digitais. As videocâmeras digitais compõem nas estações de trabalho mais recomendadas para videomicroscopia, apresentando bom desempenho e acurácia diagnóstica, com flexibilidade, pois as imagens são diretamente passadas ao computador, seja por meio direto como a conexão USB (presente na imensa maioria dos computadores atuais) ou por meio de cabos S-vídeo, composto ou VGA<sup>2-4,6</sup>.

A comunicação entre centros de patologia cirúrgica com laboratórios de anatomia patológica universitários, centros especializados privados ou médicos remotamente localizados (ex: celulares, palmtops e laptops), por meio da telepatologia estática, reduz significativamente o tempo de resposta diagnóstica, comparado a serviços de correio tradicional ou *currier*. Além do mais, ela promove o intercâmbio entre especialistas distantes destes centros, constituindo os processos de segunda opinião, tão importantes no caso de neoplasias, por exemplo<sup>3,7</sup>.

### *Telepatologia Dinâmica*

A telepatologia dinâmica requer vultosos investimentos, em grande parte proibitivos para a maioria das instituições (principalmente nos países em desenvolvimento) e requer manejo muito especializado com técnica refinada (microscópios robóticos e programas aplicativos de controle remoto) e conexões de alta velocidade de transferência de dados (banda larga) para melhor desempenho<sup>2,3,8-11</sup>.

Em telepatologia robotizada, o patologista remoto (receptor), em tempo real, pode controlar a platina do microscópio (robotizado) que está na estação de

trabalho do patologista controlador, analisando o caso remotamente. O patologista remoto seleciona ativa ou interativamente as imagens que deseja armazenar; as imagens digitais são transmitidas e armazenadas de forma imediata<sup>2</sup>.

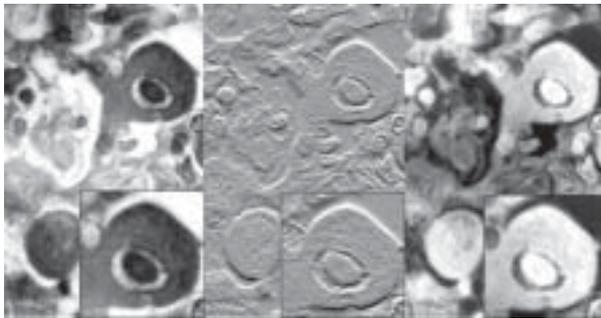
O microscópio virtual ou slide virtual em Patologia é uma modalidade de telepatologia dinâmica, mas utiliza a técnica de telepatologia estática. Trata-se de uma interessante alternativa aos altos custos da telepatologia dinâmica. O patologista remoto acessa uma página da internet com um programa interativo, que permite a movimentação por vários campos de uma lâmina, simulando uma técnica telepatológica robotizada. Na verdade, diversas imagens digitais são capturadas ou escaneadas de campos da mesma lesão e justapostas por programa aplicativo gráfico disponibilizando teclas de movimento (direita, esquerda, acima, baixo e em alguns, diagonal)<sup>2,3,12</sup>.

### **Importância no contexto médico atual**

Em nosso país, a pesquisa bibliográfica sobre telepatologia ou patologia digital ainda é escassa. Na literatura internacional, os artigos e trabalhos mais atuais trazem a experiência pessoal ou institucional no uso de estações de trabalho telepatológicas utilizando como critérios de avaliação dos resultados: a sensibilidade, a especificidade e a acurácia diagnóstica das amostras digitais, valores preditivos negativo e positivo para tumores, além da observação direta em porcentagem

das taxas de concordância ou discordância entre os diagnósticos intra-observador (microscopia óptica, à lâmina) e inter-observador (microscopia virtual, remoto).

A telepatologia, nas modalidades estática e dinâmica, pode ser aplicada no diagnóstico de lesões do aparelho respiratório, principalmente as pulmonares, que muitas vezes demandam diagnósticos rápidos e precisos como nos estudos anatomopatológicos ou citopatológicos em biópsias, punções aspirativas por agulha fina (PAAF), procedimentos de congelação e necropsias<sup>2,3</sup> (Figura 2).



**Figura 2** - Diagnóstico telepatológico de citomegalovirose pulmonar, onde são observadas inclusões nucleares “em olho de pássaro”; fotos tratadas com patologia digital. Fonte: Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle/UNIRIO.

Ronald S. Weinstein<sup>3</sup>, pioneiro na área de videomicroscopia digital e criador da telepatologia dinâmica, concluiu que relacionado a performance humana, os sistemas de telepatologia oferecem acurácia diagnóstica de 74% a 88% sob rígidos critérios, enquanto que sob critérios mais brandos, pode chegar a 97%.

Há diversos trabalhos que avaliaram centenas de imagens digitais de tecidos humanos concluindo que mais de 90% de assertividade nos diagnósticos foi suficiente para indicar a telepatologia como importante ferramenta diagnóstica e ligação, em tempo real, dos serviços de cirurgia e anatomia patológica de um hospital<sup>1,3,7,12-17</sup>.

A telepatologia em amostras de congelação demonstra-se eficaz na indicação de procedimento cirúrgico, na discriminação de tumores benignos e malignos, na confirmação de metástases para órgãos distantes e linfonodos, além de permitir decisões sobre acometimento de margem cirúrgica<sup>1,8,12-18</sup>.

Discutir as aplicações, vantagens e desvantagens da telepatologia como ferramenta diagnóstica requer a observação de fatores humanos, onde há interação do médico patologista na estação de trabalho telepatológica, e fatores materiais que incluem a

avaliação técnica dos recursos de videomicroscopia, informática e telecomunicação considerando requisitos mínimos dos sistemas aplicáveis, correta configuração e adequabilidade<sup>3-6,8,9,13,16,19</sup>.

Programas de implantação da telepatologia para ensino ou diagnóstico devem basear-se em coordenação, cooperação, disponibilidade de informação, divulgação e aceitação por parte de todos os departamentos clínico-cirúrgicos integrados<sup>20</sup>.

Concluindo nosso estudo, observamos que uma das maiores conquistas da telepatologia, como modalidade telemédica, é a de integrar áreas carentes de recursos de saúde (muitas delas desprovidas de patologistas) como localidades rurais, países com áreas desérticas ou de miséria e fome, infortúnios da natureza como terremotos, furacões, maremotos, enchentes, etc, ou áreas centrais de guerras ou terrorismo<sup>3</sup>.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Borges MR. Telepatologia. Definição, histórico, modalidades, vantagens e desvantagens do uso da patologia digital como ferramenta diagnóstica de alta tecnologia. Monografia (Especialização). Rio de Janeiro: Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro; 2004.
2. Ferreres LA. Manual de telepatologia. Pamplona, Espanha: Sociedade Espanhola de Anatomia Patológica; 2001.
3. Weinstein RS, Descour MR, Liang C, Bhattacharyya AK, Graham AR, Davis JR, et al. Telepathology overview: from concept to implementation. *Hum Pathol* 2001;32:1283-99.
4. Leong FJ, Brady M, Mcgee JOD. Digital photography in anatomical pathology. *J Postgrad Med* 2004;50:62-9.
5. Furness PN, Bamford WM. Telepathology. *Current Diagnostic Pathology* 2001;7:281-91.
6. Micklem K, Sandersons J. Digital imaging in pathology. *Current Diagnostic Pathology*;2001;7:131-40.
7. Nordrum I, Johansen M, Amin A, Isaksen V, Ludvigsen JA. Diagnostic accuracy of second-opinion diagnoses based on still images. *Hum Pathol* 2004;35(1):129-35.
8. Cross SS, Dennis T, Start RD. Telepathology: current status and future prospects in diagnostic histopathology. *Histopathology* 2002;41:91-109.
9. Wells CA, Sowter C. Telepathology: a diagnostic tool for the millennium? *J Pathol* 2000;191(1):1-7.
10. Wolf G, Petersen I, Dietel M. Microscope remote control with an Internet browser. *Analytical and Quantitative Cytology and Histology* 1998;20(2):127-32.
11. Zhou J, Hogarth MA, Walters RF, Green R, Nesbitt TS. Hybrid system for telepathology. *Hum Pathol* 2000;31(7):829-33.
12. Helina H, Lundin M, Lundin J, Martikainen P, Tammela T, Helin, H, et al. Web-based virtual microscopy in teaching and standardizing Gleason grading. *Hum Pathol* 2005;36:381-6.
13. Della Mea V, Viel F, Beltrami AC. A pixel-based autofocus technique for digital histologic and cytologic slides. *Computerized Medical Imaging and Graphics* 2005;29:333-41.

14. Fisher SI, Nandedkar MA, Williams BH, Abbondanzo SL. Telehematopathology in a clinical consultative practice. *Hum Pathol* 2001;32:1327-33.
  15. Hitchcock CL, Hitchcock LE. Three years of experience with routine use of telepathology in assessment of excisional and aspirate biopsies of breast lesions. *Croat Med J* 2005;46(3):449-57.
  16. Williams BH, Hong IS, Mullick FG, Butler DR, Herring RF, O'Leary TJ. Image quality issues in a static image-based telepathology consultation practice. *Hum Pathol* 2003;34:1228-34.
  17. Winokur TS, McClellan S, Siegal GP, Reddon D, Gore P, Lazenby A, et al. A prospective trial of telepathology for intraoperative consultation (frozen sections). *Hum Pathol* 2000;31(7):781-5.
  18. Ziol M, Vacher-Lavenu MC, Heudes D, Ferrand J, Mayelo V, Molinie V, et al. Expert consultation for cervical carcinoma smears. Reliability of selected-field videomicroscopy. *Analytical & Quantitative Cytology & Histology* 1999;21(1):35-41.
  19. Leong FJ, Brady M, Mcgee JOD. Correction of uneven illumination (vignetting) in digital microscopy images. *J Clin Pathol* 2003;56(8):619-21.
  20. Obstfelder A. Social dilemmas in a telemedicine network: experience with the implementation of the Norwegian pathology network. *J Telemed Telecare* 2003;9(suppl 1):S29-30. ■
-

# Sistemas de inalação na asma: vantagens e desvantagens

## *Inhalation systems for asthma: advantages and disadvantages*

Gisele Pena de Oliveira<sup>1</sup>, Walter Araújo Zin<sup>2</sup>,  
Patricia Rieken Macedo Rocco<sup>3</sup>

### RESUMO

*Pulmão RJ 2005; 14(3): 251-57*

A administração de medicamentos por inalação possibilita grandes concentrações da droga diretamente nas vias aéreas, reduzindo os efeitos sistêmicos adversos. Há muitos inaladores disponíveis no mercado, cada um com suas vantagens e desvantagens. O inalador dosimetrado pressurizado (pMDI) constitui o sistema de inalação mais usado, porém necessita de treinamento para assegurar uma adequada coordenação em seu uso. O inalador de pó seco (DPI) é mais fácil de usar do que o pMDI, mas sua eficácia pode variar de acordo com o fluxo inspiratório. Os nebulizadores dispensam uma manobra respiratória coordenada ou um grande esforço respiratório, mas são pesados e seu uso requer algum tempo. Como há evidências fisiopatológicas sugerindo que o processo inflamatório da asma acomete não somente as vias aéreas centrais, como, também, as vias aéreas periféricas e o parênquima pulmonar, estão sendo desenvolvidos novos inaladores para administrar medicamentos às vias aéreas mais distais.

**Descritores:** nebulizador, asma, inalador.

### ABSTRACT

Drug delivery via inhalation is the ideal method for the treatment of asthma because it allows large drug concentrations into the airways, reducing systemic side effects. Many inhalers are available and each one has its advantages and disadvantages. The pressurized metered-dose inhaler (pMDI) is widely used; however, it requires an adequate coordination of the patient. The dry powder inhaler (DPI) is easier to use than pMDI, but its efficacy may vary according to the inspiratory flow rate. Nebulizers do not require a coordinated breathing maneuver or a strong inspiratory effort, but are heavy and time-consuming. Pathological and physiological evidence suggest that the inflammatory process in asthma extends beyond the central airways to the distal airways and the lung parenchyma. In this context, new devices aiming the delivery of asthma drugs to more distal airways are being developed, in order to improve the inhalation therapy.

**Keywords:** nebulizer, asthma, inhaler.

1. Estagiária de Aperfeiçoamento. Laboratório de Investigação Pulmonar.

2. Professor Titular. Laboratório de Fisiologia da Respiração.

3. Professora Adjunto IV. Laboratório de Investigação Pulmonar.

Local de realização: Laboratório de Investigação Pulmonar, Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Centro de Ciências da Saúde.

**Endereço para correspondência:** Patricia Rieken Macedo Rocco, MD, PhD.

Universidade Federal do Rio de Janeiro, Centro de Ciências da Saúde, Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho. Ilha do Fundão 21949-900 Rio de Janeiro – RJ. Tel: (21) 2562-6530, Fax: (21) 2280-8193. E-mail: prmrocco@biof.ufrj.br

Artigo recebido para publicação no dia 25/08/2005 e aceito no dia 23/09/2005, após revisão.

## Introdução

A asma é uma doença que acomete aproximadamente 7-10% da população. Dados do DATASUS mostram que, no Brasil, a doença é responsável por quase 400 mil internações hospitalares/ano no SUS, a um custo superior a 200 milhões de reais. Segundo os dados do GINA (*Global Initiative for Asthma*)<sup>1</sup>, há 300 milhões de pessoas com a doença no mundo.

Define-se a asma em função de suas três principais características: inflamação crônica das vias aéreas, reversibilidade da obstrução ao fluxo aéreo e hiperresponsividade brônquica a uma variedade de estímulos<sup>2</sup>. O conceito de que a asma representa uma doença de caráter inflamatório foi estabelecido há mais de cem anos com base na análise de amostras de grandes vias aéreas de pacientes asmáticos obtidas durante necrópsias<sup>3</sup>. Devido à dificuldade em se estudar a periferia pulmonar, foi considerada, por muito tempo, como uma doença de vias aéreas centrais. Entretanto, evidências recentes sugerem que o processo inflamatório se estende das vias aéreas centrais até as periféricas, comprometendo, também, o parênquima pulmonar. Porém, há controvérsias quanto ao local onde a inflamação mostra-se mais intensa<sup>4-10</sup>. A natureza crônica do processo inflamatório pode levar ao remodelamento da via aérea, acarretando irreversibilidade da obstrução ao fluxo aéreo e prejuízo da função pulmonar<sup>10,11</sup>.

O *National Asthma Education and Prevention Program* publicou, em 2002, diretrizes para o diagnóstico e tratamento da asma<sup>12</sup>. Dentre os

medicamentos que devem ser usados na terapia da asma, os corticosteróides e os  $\beta_2$  agonistas apresentam os melhores resultados, sendo preferida a via inalatória para a administração desses medicamentos<sup>2</sup>.

Há vários inaladores disponíveis no mercado e muitas divergências na literatura acerca de sua eficácia clínica. Eles se dividem em inaladores dosimetrados pressurizados (*pressurized Metered Dose Inhalers – pMDIs*) e inaladores de pó seco (*Dry Powder Inhalers – DPIs*). Os pMDIs necessitam de um propelente para gerar o aerossol, que pode ser o hidrofluoroalcano (HFA) ou o clorofluorocarbono (CFC)<sup>13,14</sup>. Quando usado um sistema pMDI, a deposição pulmonar do aerossol é otimizada com o uso de espaçadores. Dessa forma, torna-se maior a quantidade do fármaco depositada nas vias aéreas, e a depositada na cavidade oral (responsável pelos efeitos extrapulmonares da medicação) fica reduzida<sup>15-17</sup>. A inalação da medicação através dos DPIs depende apenas do fluxo inspiratório gerado pelos usuários. Há, também, a opção de gerar o aerossol através de nebulizadores mecânicos. Nesse caso, um fluxo de ar ou de oxigênio nebuliza a solução contendo o medicamento.

Esta revisão tem como objetivo ressaltar as principais características dos inaladores disponíveis no mercado, além de expor as perspectivas futuras com base nos recentes avanços no entendimento da fisiopatologia da asma.

A tabela 1 lista as principais vantagens e desvantagens de cada um dos três tipos de inaladores (Tabela 1).

**Tabela 1- Principais vantagens e desvantagens dos pMDIs, DPIs e nebulizadores.**

Inaladores	Vantagens	Desvantagens
<b>pMDIs</b>	Pequenos	Necessitam manobra inalatória coordenada
	Manobra inalatória de curta duração	Requerem inaladores ou câmaras de contenção
	Portáteis	Alta deposição na orofaringe
	Custo mais baixo que DPIs	Não estão disponíveis para todas as formulações utilizadas no controle da asma
<b>DPIs</b>	Disponíveis em modelos ativados pela respiração	Necessitam de propelentes
	Pequenos	A maioria necessita de alto fluxo inspiratório para um ótimo desempenho
	Manobra inalatória de curta duração	Grande variabilidade da dose que chega aos pulmões
	Portáteis	Sinais de irritação nas vias aéreas em pacientes sensíveis à inalação do pó seco
<b>Nebulizadores</b>	Não necessitam de propelentes	Não estão disponíveis para todas as formulações utilizadas no controle da asma
	Não necessitam de espaçadores	Mais caros que os pMDIs
	Capazes de administrar altas doses do medicamento	A inalação do fármaco tem longa duração
	Convenientemente para pacientes hospitalizados e crianças	Alto custo
	A manobra de inalação dispensa coordenação	Necessitam uma fonte de energia
	Não necessitam de propelentes	Pesados e incômodos

### **Deposição pulmonar do aerossol**

A deposição pulmonar do medicamento constitui um fator determinante para a eficácia de aerossóis inalados. Durante a inalação, uma porção pequena da dose prescrita penetra nos pulmões, enquanto a maior parte colide com os tecidos na região da orofaringe, sendo, posteriormente, deglutida<sup>18,19</sup>. A dose depositada nos pulmões pode ser eliminada pelo *clearance* mucociliar, fenômeno que ocorre de modo mais importante nas vias aéreas centrais, ou pode ser absorvida pela corrente sanguínea<sup>19,20</sup>.

Os métodos utilizados para avaliar a deposição de um aerossol, após a inalação, são a farmacocinética e a cintigrafia gama. Tais técnicas refletem aspectos diferentes: a farmacocinética utiliza medidas indiretas de amostras do plasma ou da urina para diferenciar a absorção de medicamento pelo trato gastrointestinal daquela realizada pelas vias aéreas traqueobrônquicas e região alveolar, demonstrando quanto da dose inalada pode efetivamente produzir o efeito clínico; a cintigrafia (em duas ou três dimensões) produz imagens que possibilitam a determinação direta da distribuição do aerossol nas diversas regiões do pulmão<sup>21</sup>.

A morfologia das vias aéreas, o tamanho e a aerodinâmica das partículas, o *clearance mucociliar* e o fluxo inspiratório durante a manobra de inalação são alguns dos fatores que influenciam a deposição das partículas de aerossol nos pulmões, afetando, por conseguinte, a eficácia da medicação inalada<sup>15,18,22,23</sup>.

A difusão, a sedimentação e o impacto da droga na parede das vias aéreas são os principais mecanismos responsáveis pela deposição das partículas. O impacto das substâncias ocorre principalmente na via aérea superior, e é proporcional ao tamanho da partícula, enquanto que a difusão e a sedimentação predominam nas vias aéreas mais distais<sup>23</sup>. O tamanho da partícula do aerossol parece estar intimamente relacionado à deposição pulmonar da droga. Partículas menores que 3  $\mu\text{m}$  sofrem pequeno impacto nas vias aéreas centrais, tendendo a se depositar na periferia pulmonar. Partículas menores que 2  $\mu\text{m}$  depositam-se nos alvéolos ou são exaladas<sup>24-28</sup>. Por outro lado, partículas maiores que 3  $\mu\text{m}$  se depositam nas vias aéreas mais centrais<sup>24,29</sup>. O aerossol produzido por pMDIs e DPIs contém uma percentagem de partículas menores que 6  $\mu\text{m}$  inferior a 40%<sup>30</sup>.

O fluxo inspiratório desenvolvido durante a manobra de inalação também altera o padrão de distribuição da droga no pulmão: fluxos altos aumentam a deposição da substância em vias aéreas mais centrais, reduzindo sua distribuição pulmonar, independentemente do tamanho da partícula<sup>24</sup>.

A eficácia da terapia inalatória também estará prejudicada se a dose administrada não alcançar o sítio de ação e/ou os receptores para o medicamento administrado. Os receptores para os fármacos  $\beta_2$  agonistas e antagonistas muscarínicos-3 (M3), por exemplo, não se encontram distribuídos uniformemente pelo pulmão. Alguns estudos evidenciaram que os receptores  $\beta_2$  adrenérgicos se apresentam em alta densidade no epitélio dos bronquíolos, enquanto receptores M3 têm maior densidade nas células submucosas das vias aéreas centrais. Desta forma, para produzir boa eficácia terapêutica, os medicamentos  $\beta_2$  agonistas e os antagonistas M3 devem ser administrados de modo a produzir maior deposição na periferia do pulmão e grandes vias aéreas, respectivamente<sup>20,31</sup>.

### **Desenvolvimento dos inaladores**

Utiliza-se a administração de drogas diretamente aos pulmões há muitos séculos. No século XVII, preparações anticolinérgicas à base de ervas eram usadas em cigarros para o tratamento da asma. Cigarros, charutos e também medicamentos adicionados à água fervente foram amplamente utilizados no século XIX<sup>32</sup>. Na última metade do século XX, a via inalatória tornou-se importante meio de administração de medicamentos, já que apresentava as seguintes vantagens: 1) o medicamento se depositava diretamente no local de ação; 2) o início de ação era mais rápido; 3) havia menor ocorrência de efeitos sistêmicos adversos; 4) necessitava-se de menor quantidade da droga para se atingir determinado efeito terapêutico<sup>26,32-34</sup>.

Os primeiros aparelhos utilizados para inalação de medicamentos em forma de aerossol foram os nebulizadores, nos anos 50<sup>32</sup>. Os inaladores dosimetrados (MDIs) são conhecidos para terapia de inalação desde 1960 e utilizavam, como gás propelente, o sistema clorofluorocarbono (CFC). Em 1987, com o reconhecimento de que o CFC liberado na atmosfera era responsável pela destruição da camada de ozônio, foi firmado acordo multinacional (Protocolo de Montreal) determinando que os sistemas geradores de aerossol à base de CFC fossem retirados do mercado. Considerando-se que essa proibição poderia representar risco para milhões de usuários de medicação inalável, as companhias farmacêuticas tiveram um prazo para desenvolver novos sistemas com outros propelentes. Dentre as opções encontradas para substituir o CFC estavam os hidrofluoroalcanos (HFAs), HFA 134a e HFA 227, que apresentavam propriedades físicas e químicas similares às do CFC, porém com algumas diferenças. Por exemplo, os HFAs têm alta polaridade, o que resulta em pequena solubilidade em surfactante, lecitina e ácido oléico<sup>35,36</sup>. Além disso, algumas formulações, como o dipropionato

de beclometasona, apresentam maior percentagem de (micro) partículas menores que  $2,1 \mu\text{m}^{37}$  no aerossol produzido pelo pMDI-HFA do que no aerossol do pMDI convencional, resultando maior deposição pulmonar<sup>38</sup>. Logo, várias companhias farmacêuticas passaram a investir na pesquisa e desenvolvimento da tecnologia para administração de medicamentos via inalatória, através de inaladores ambientalmente corretos. Entretanto, apesar do prejuízo ambiental, ainda se utiliza amplamente os pMDIs-CFC<sup>39-42</sup>.

### Nebulizadores

Os nebulizadores antecederam os inaladores dosimetrados, predominando do final do século XIX até 1955, quando foi lançado o primeiro MDI. Esses aparelhos representam alternativas sem propelentes para a terapia inalatória e não necessitam de uma manobra respiratória coordenada ou esforço inspiratório grande e, por conseguinte, são bastante utilizados em idosos, crianças e pacientes hospitalizados. Além disso, os nebulizadores constituem a única forma disponível para se administrar doses muito altas de algumas drogas inaladas, como, por exemplo, antibióticos e mucolíticos para o tratamento da fibrose cística. Nesses casos, a dose necessária para se alcançar eficácia excede a capacidade de carga de DPIs e pMDIs<sup>32,43</sup>.

Os nebulizadores podem ser de dois tipos: nebulizador do tipo *jet* (ou pneumático), que utiliza ar comprimido ou oxigênio para aerossolização de um líquido, e nebulizador ultrasônico, que utiliza o efeito piezoelétrico de um cristal para gerar o aerossol. Ambos produzem uma percentagem de partículas de 1-5  $\mu\text{m}$  entre 25 a 50%<sup>43,44</sup>. A penetração intra-pulmonar da droga, estimada pela técnica de cintigrafia para o nebulizador do tipo *jet*, aproxima-se de 4,2% da dose prescrita<sup>44</sup>.

Apesar de serem relativamente ineficientes, pesados, incômodos e consumirem tempo, estes aparelhos continuam sendo utilizados freqüentemente.

### Inaladores dosimetrados

Inaladores dosimetrados pressurizados (pMDIs) são portáteis, convenientes e fornecem múltiplas doses. O medicamento encontra-se em solução ou suspensão em um frasco pressurizado com o gás propelente. A dose estipulada é liberada mecanicamente pelo paciente, que deve inspirar lentamente em sincronia com a produção de *spray* pelo aparelho. O *spray* de muitos pMDIs contém propelentes, cujas partículas se movem com grande velocidade, e, portanto, facilmente colidem e ficam retidas nas mucosas da boca e da orofaringe. Como resultado, somente uma pequena

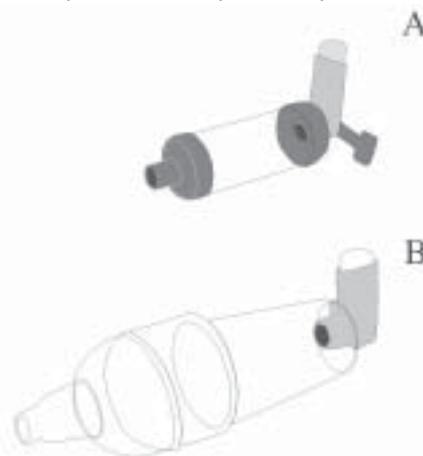
fração da dose alcança os pulmões. Como consequência da rápida expulsão do aerossol pelo inalador, muitos pacientes têm dificuldades em coordenar a ativação do aparelho com a inspiração e acabam por realizar uma técnica de inalação inadequada<sup>26,45</sup>. Além disso, alguns pacientes interrompem a inalação quando o aerossol atinge a orofaringe, principalmente quando o propelente é o CFC<sup>45</sup>. Tais limitações fazem variar a quantidade e o local de deposição da droga nas vias aéreas, além de contribuir para os efeitos sistêmicos adversos. De fato, foi demonstrado que uma porção mínima de pacientes usando pMDIs convencionais realiza a manobra de inalação corretamente<sup>17,45</sup>.

Algumas medidas foram propostas para tentar contornar as desvantagens dos pMDIs. A coordenação necessária para usar um inalador dosimetrado, por exemplo, pode ser facilitada quando este é usado com um espaçador<sup>15,17,35</sup>.

Espaçadores são artefatos desenvolvidos para minimizar as dificuldades de coordenação<sup>46</sup> e aumentar a deposição pulmonar. Tais efeitos são possíveis pela lentificação sofrida pelo aerossol ao percorrer uma distância maior até alcançar a boca do paciente, ao mesmo tempo em que o propelente evapora, contribuindo, também, para diminuir a velocidade do *spray*. Os principais tipos de espaçadores são: a) tubo simples; b) câmaras de contenção (de pequeno ou grande volume, geralmente contendo uma válvula unidirecional no bocal). A figura 1 apresenta esquematicamente os principais tipos de espaçadores.

O pMDI ativado pela respiração representa uma alternativa para minimizar o problema da coordenação. Como exemplos, podem ser citados: o Autohaler™ (3M Health Care, St Paul, MN, EUA) e o Easi-Breathe™ (Ivax Pharmaceuticals, Londres, Reino Unido), ambos não disponíveis, até o momento, no

**Figura 1** - Principais tipos de espaçadores. Acima: espaçador tipo tubo simples; abaixo: espaçador tipo aerocâmara.



mercado do Brasil. Estes inaladores têm o frasco inserido em um aparelho de tamanho similar ao pMDI tradicional e a inalação do paciente dispara uma mola, que libera a dose automaticamente. Alguns estudos demonstraram a maior eficiência do Autohaler™, em relação aos pMDIs convencionais, em depositar medicamento nos pulmões de pacientes adultos que apresentam dificuldades em coordenar a manobra de inalação e, também, em crianças, mas não aumenta a deposição na ausência desta descoordenação<sup>15,47</sup>.

### **Inaladores de pó seco**

Os inaladores de pó seco (DPIs) foram desenvolvidos após os pMDIs. Desde o lançamento do primeiro DPI, o SpinHaler, para inalação de cromoglicato, já se tinha conhecimento da maior limitação dos pMDIs: a necessidade de coordenação entre a ativação do aparelho e o ciclo respiratório. O SpinHaler foi criado com o intuito de minimizar este problema, uma vez que era ativado pela respiração<sup>48</sup>. Subseqüentemente foram desenvolvidos vários modelos desta categoria de inalador. Há no mercado DPIs que administram múltiplas doses, doses únicas, recarregáveis e até aqueles que oferecem ao paciente um *feedback* quanto à correta manobra de inalação<sup>49</sup>.

Os DPIs produzem um aerossol mais estável e não necessitam de propelentes, sendo, portanto, uma alternativa para os CFC-MDIs. As formulações em pó podem vir em uma forma pura, tal como a budesonida no Turbuhaler® ou misturada com um excipiente inativo, geralmente a lactose. O fluxo aéreo desenvolvido no início da inspiração desagrega o pó que fica aglomerado no recipiente armazenador, devido a forças de coesão, determinando o tamanho das partículas do aerossol<sup>39-42</sup>.

Há vários modelos de DPIs no mercado, sendo a maioria desenhada para liberar o medicamento por fluxo inspiratório alto durante a manobra de inalação, assim potencializando a deposição pulmonar do mesmo. De fato, estudo utilizando a cintigrafia bidimensional em indivíduos saudáveis demonstrou a dependência da deposição pulmonar em relação ao fluxo inspiratório<sup>50</sup>. Eles podem ser classificados em: a) dose única, como o sistema de cápsulas para inalação, Aerolizer® e o Handihaler®; b) os de múltiplas doses individuais, como o Diskus®, que contém um disco cartucho com um determinado número de doses individuais, oferecendo melhor proteção contra a umidade; c) os de múltiplas doses, como o Turbuhaler® e o Pulvinal®, que apresentam um reservatório onde fica armazenado o pó para inalação e um carregador para seleção da dose estipulada.

Os DPIs exigem força muscular inspiratória e função pulmonar adequadas, o que limita o seu uso em crianças

muito jovens, idosos e pacientes com doença pulmonar grave. Para tentar contornar este problema, alguns DPIs novos, para atuarem a fluxos inspiratórios mais baixos, estão sendo desenvolvidos e lançados no mercado. O Spiros®, por exemplo, é um DPI ativado por fluxos em torno de 15 L/min, o que o torna vantajoso para pacientes pediátricos, idosos e aqueles com comprometimento grave das vias aéreas<sup>36,51</sup>.

Devido à grande variabilidade de fluxo inter e intra-paciente, a proporção da dose que chega aos pulmões varia consideravelmente<sup>39-42</sup>. Além disso, quando utilizados de forma inadequada, o pó contido no reservatório destes inaladores pode absorver umidade do fluxo expiratório dos pacientes, aumentando significativamente a coesão das partículas e diminuindo a geração de partículas diminutas. Portanto, apesar de se basearem em uma técnica de inalação mais simples que a dos pMDIs, muitos usuários cometem erros durante o uso dos DPIs, como a geração de um fluxo lento durante a inalação e a expiração para dentro do aparelho<sup>45</sup>.

Muitos estudos compararam o desempenho clínico de pMDIs e DPIs. Löfdahl e cols.<sup>39</sup>, por exemplo, utilizando apenas metade da dose de um pMDI convencional no Turbuhaler®, obtiveram broncodilatações similares. Bondesson e cols.<sup>40</sup> constataram que o salbutamol inalado via Turbuhaler® causou maior broncodilatação e efeitos extrapulmonares do que o pMDI, refletindo maior deposição da droga no pulmão e conseqüente absorção desta para a circulação sistêmica. Derom e cols.<sup>41</sup> usaram uma dose 3,14 vezes maior com um pMDI para obter o mesmo efeito broncodilatador da terbutalina utilizada com o Turbuhaler®.

### **Nova tecnologia em inaladores**

O Respimat® SMI (Boehringer Ingelheim) é um inalador de última geração, desenvolvido recentemente com o intuito de promover melhor deposição pulmonar do que aquelas dos pMDIs e DPIs e reduzir a deposição de medicamento na orofaringe. Até o momento, ele se encontra disponível somente na Alemanha, com a combinação brometo de ipratrópio/fenoterol (Berodual® Respimat®). O Respimat® SMI não necessita de propelentes, contém múltiplas doses (120 por cartucho), e usa as propriedades mecânicas de uma mola para gerar a nuvem de aerossol a partir de uma solução. O elemento chave deste novo dispositivo é um sistema com múltiplos canais de filtro, extremamente finos, que geram uma nuvem de aerossol cinco vezes mais lenta do que o pMDI-CFC convencional, com uma alta fração de partículas finas (menores que 5,8 µm de diâmetro). Além disso, estima-se a fração de partículas menores que 1 µm em torno de menos de 1%<sup>13,30,52</sup>.

Em um estudo randomizado fase II, o Respimat® SMI provocou um aumento do VEF<sub>1</sub> significativamente maior do que o obtido com a maior dose do pMDI-CFC<sup>14</sup>. Kunkel e cols.<sup>13</sup> também realizaram um estudo em adultos asmáticos e observaram que ambas as doses, 160/400 mg e 320/400 mg, produziram broncodilação equivalente àquela de 320/800 mg via CFC-MDI. Vincken e cols.<sup>52</sup> constataram que a dose de brometo de ipratrópio/fenoterol via Respimat® SMI pode ser de duas a quatro vezes menor, com igual eficácia, em relação àquela administrada por um pMDI-CFC. Estudo feito com cintigrafia pulmonar constatou que o Respimat® SMI apresentou maior deposição pulmonar e menor deposição na orofaringe de fenoterol ou flunisolida em comparação com o pMDI com e sem espaçador<sup>35</sup>.

### Considerações

Recomenda-se a medicação inalatória dado à sua alta razão terapêutica, em outras palavras, grandes concentrações dos medicamentos são liberadas diretamente nas vias aéreas com potentes efeitos terapêuticos e poucos efeitos sistêmicos. Cada sistema de inalação existente no mercado (MDI, DPI e nebulizador) apresenta vantagens e desvantagens. Idealmente, a escolha do sistema deve levar em consideração a opção do usuário, sua capacitação em utilizá-lo, o objetivo do tratamento e o custo (Tabela 2), sendo a eficiência global modulada por todos estes fatores. Segundo as diretrizes sugeridas pela *Global Initiative on Asthma*, os inaladores devem ser portáteis, exigir uma técnica de inalação simples (especialmente para crianças), com mínima necessidade de cooperação e coordenação, não necessitar de energia e ser de fácil manutenção<sup>1</sup>. Portanto, fazem-se fundamentais novas pesquisas para desenvolver inaladores capazes de produzir uma ampla distribuição pulmonar e, ao mesmo tempo, serem acessíveis a diferentes classes de usuários.

**Tabela 2-** Fatores que influenciam a escolha do inalador e a deposição pulmonar do medicamento.

Escolha do inalador	Deposição pulmonar do medicamento
Dose prescrita	Técnica de inalação
Deposição desejada	Características do paciente
Habilidade do paciente	Característica do aerossol
Aceitação do paciente	Gravidade da doença
Custo	

### Agradecimento

Agradecemos ao Dr. Hisbello Campos pelas sugestões que tanto contribuíram para a execução deste artigo.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- GINA Executive Committee. Inhaler charts for use with GINA documents. [Access 2005 May 5]. Available from: URL: www.ginasthma.com
- National Asthma Education and Prevention Program. Expert panel report 2: guidelines for the diagnosis and management of asthma 1997 National Institutes of Health Bethesda, MD: Publication Number 97-4051.
- Figura 1. Representação esquemática dos principais tipos de espaçador. A) Espaçador tipo tubo simples; B) espaçador tipo aerocâmara.
- Tulic MK, Hamid Q. Contribution of the distal lung to the pathologic and physiologic changes in asthma: potential therapeutic target Roger S. Mitchell lecture. *Chest* 2003;123(Suppl 3):348-55.
- Yanai M, Sekizawa K, Ohru T, Sasaki H, Takishima T. Site of airway obstruction in pulmonary disease: direct measurement of intrabronchial pressure. *J Appl Physiol* 1992;72(3):1016-23.
- Carroll N, Elliot J, Morton A, James A. The structure of large and small airways in nonfatal and fatal asthma. *Am J Rev Respir Dis* 1993;147(2):405-10.
- Kuwano K, Bosken CH, Pare PD, Bai TR, Wiggs BR, Hogg JC. Small airways dimensions in asthma and in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1993;148(5):1220-5.
- Kraft M, Djukanovic R, Wilson S, Holgate ST, Martin RJ. Alveolar tissue inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154(5):1505-10.
- Wagner EM, Bleecker ER, Permutt S, Liu MC. Direct assessment of small airways reactivity in human subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(2):447-52.
- Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, Johnson M, Vignola AM. Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(5):1720-45.
- Xisto DG, Farias LL, Ferreira HC, Picanco MR, Amitrano D, Lapa E Silva JR, et al. Lung parenchyma remodeling in a murine model of chronic allergic inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(8):829-37.
- Maddox L, Schwartz DA. The pathophysiology of asthma. *Annu Rev Med* 2002;53:477-98.
- Kallstrom TJ. Evidence-based asthma management. *Respiratory Care* 2004;49(7):783-92.
- Kunkel G, Magnussen H, Bergmann K, Juergens UR, de Mey C, Freund E, et al. Respimat (a new soft mist inhaler delivering fenoterol plus ipratropium bromide provides equivalent bronchodilation at half the cumulative dose compared with a conventional metered dose inhaler in asthmatic patients. *Respiration* 2000;67(3):306-14.
- Goldberg J, Freund E, Beckers B, Hinzmann R. Improved delivery of fenoterol plus ipratropium bromide using Respimat compared with a conventional metered dose inhaler. *Eur Respir J* 2001;17(2):225-32.
- Newman SP, Weisz AW, Talaei N, Clark SW. Improvement of drug delivery with a breath actuated pressurised aerosol for patients with poor inhaler technique. *Thorax* 1991;46(10): 712-6.
- Fowler SJ, Wilson AM, Griffiths EA, Lipworth BJ. Comparative *in vivo* lung delivery of hydrofluoroalkane-salbutamol formulation via metered-dose inhaler alone, with plastic spacer, or with cardboard tube. *Chest* 2001;119(4):1018-20.
- Vella C, Grech V. Assessment of use of spacer devices for inhaled drug delivery to asthmatic children. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16(3):258-61.

18. Newman SP, Paiva D, Moren F, Sheahan NF, Clarke SW. Deposition of pressurized aerosols in the human respiratory tract. *Thorax* 1981;36(1):52-5.
19. Melchor R, Biddiscombe MF, Mak VH, Short MD, Spiro SG. Lung deposition patterns of directly labelled salbutamol in normal subjects and in patients with reversible airflow obstruction. *Thorax* 1993;48(5):506-11.
20. Mak JC, Barnes PJ. Autoradiographic visualization of muscarinic receptor subtypes in human and guinea pig lungs. *Am Rev Respir Dis* 1990;141(6):1559-68.
21. Bondesson E, Bengtsson T, Borgström L, Nilsson LE, Norrgren K, Trofast E, Wollmer P. Planar gamma scintigraphy—points to consider when quantifying pulmonary dry powder aerosol deposition. *Int J Pharm* 2003;258(1-2):227-40.
22. Anhoj J, Thorsson L, Bisgaard H. Lung deposition of inhaled drugs increases with age. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(5):1819-22.
23. Heyder J. Mechanisms of aerosol particle deposition. *Chest* 1981;80(Suppl 6):820-3.
24. Dolovich M, Ryan G, Newhouse MT. Aerosol penetration into the lung. Influence on airway responses. *Chest* 1981;80(Suppl 6):834-6.
25. Matthys H. Inhalation delivery of asthma drugs. *Lung* 1990;168 Suppl:645-52.
26. Ariyananda PL, Agnew JE, Clarke SW. Aerosol delivery systems for bronchial asthma. *Postgrad Med J* 1996;72(845):151-6.
27. Paiva, D. Efficacy and safety of inhalation therapy in chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Respirology* 1997;2 (Suppl 1):5-10.
28. Usmani OS, Biddiscombe MF, Nightingale JA, Underwood SR, Barnes PJ. Effects of bronchodilator particle size in asthmatic patients using monodisperse aerosols. *J Appl Physiol* 2003;95(5):2106-12.
29. Dolovich MB, Sanchis J, Rossman C, Newhouse MT. Aerosol penetration: a sensitive index of peripheral airways obstruction. *J Appl Physiol* 1976;40(3):468-71.
30. Van Noord JA, Smeets JJ, Creemers JP, Greenhorst LP, Dewberry H, Cornelissen PJ. Delivery of fenoterol via Respimat, a novel 'soft mist' inhaler. A randomised, double-blind (within device), placebo-controlled, crossover, dose-ranging study in asthmatic patients. *Respiration* 2000;67(6):672-8.
31. Carstairs JR, Nimmo AJ, Barnes PJ. Autoradiographic visualization of beta-adrenoceptor subtypes in human lung. *Am Rev Respir Dis* 1985;132(3):541-7.
32. Dessanges JF. A history of nebulization. *J Aerosol Med* 2001;14(1):65-71.
33. III Consenso Brasileiro no Manejo da Asma. *Jornal de Pneumologia* 2002;28(Suppl1):1-28.
34. Kallstrom TJ. Evidence-based asthma management. *Respir Care* 2004;49(7):783-92.
35. Newman SP, Brown J, Steed KP, Reader SJ, Kladders H. Lung deposition of fenoterol and flunisolide delivered using a novel device for inhaled medicines. Comparison of RESPIMAT with conventional metered-Dose inhalers with and without spacer devices. *Chest* 1998;113(4):957-63.
36. Nelson H, Kemp JP, Bieler S, Vaughan LM, Hill MR. Comparative efficacy and safety of albuterol sulfate Spiros inhaler and albuterol sulfate metered-dose inhaler in asthma. *Chest* 1999;115(4):329-35.
37. Janssens HM, De Jongste JC, Hop WC, Tiddens HA. Extra-fine particles improve lung delivery of inhaled steroids in infants: a study in an upper airway model. *Chest* 2003;123(6):2083-8.
38. Leach CL, Davidson PJ, Boudreau RJ. Improved airway targeting with the CFC-free HFA-beclomethasone metered-dose inhaler compared with CFC-beclomethasone. *Eur Respir J* 1998;12(6):1346-53.
39. Löfdahl CG, Andersson L, Bondesson E, Carlsson LG, Friberg K, Hedner J, et al. Differences in bronchodilating potency of salbutamol in Turbuhaler as compared with a pressurized metered-dose inhaler formulation in patients with reversible airway obstruction. *Eur Respir J* 1997;10(11):2474-8.
40. Bondesson E, Friberg K, Soliman S, Löfdahl CG. Safety and efficacy of a high cumulative dose of salbutamol inhaled via Turbuhaler or via a pressurized metered-dose inhaler in patients with asthma. *Respir Med* 1998;92(2):325-30.
41. Derom E, Borgström L, Van Schoor JV, Löfroos AB, Pauwels R. Lung deposition and protective effect of terbutaline delivered from pressurized metered-dose inhalers and the Turbuhaler in asthmatic individuals. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1398-402.
42. Newhouse MT, Patel P, Parry-Billings M. Protection against methacholine-induced bronchospasm: salbutamol pMDI versus Clickhaler DPI. *Eur Respir J* 2003;21(5):816-20.
43. Weber A, Morlin G, Cohen M, Williams-Warren J, Ramsey B, Smith A. Effect of nebulizer type and antibiotic concentration on device performance. *Pediatr Pulmonol* 1997;23(4):249-60.
44. Reyckler G, Keyeux A, Cremers C, Veriter C, Rodenstein DO, Liistro G. Comparison of lung deposition in two types of nebulization. intrapulmonary percussive ventilation vs jet nebulization. *Chest* 2004;125(2):502-8.
45. Melani AS, Zanchetta D, Barbato N, Sestini P, Cinti C, Canessa PA, et al. Inhalation technique and variables associated with misuse of conventional metered-dose inhalers and newer dry powder inhalers in experienced adults. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;93(5):439-46.
46. Demirkan K, Tolley E, Mastin T, Soberman J, Burbeck J, Self T. Salmeterol administration by metered-dose inhaler alone vs metered-dose inhaler plus valved holding chamber. *Chest* 2000;117(5):1314-8.
47. Devadason SG, Huang T, Walker S, Troedson R, Le Souëf PN. Distribution of technetium-99m-labelled QVAR delivered using an Autohaler device in children. *Eur Respir J* 2003;21(6):1007-11.
48. Robson RA, Taylor BJ, Taylor B. Sodium cromoglycate: spincaps or metered dose aerosol. *Br J Clin Pharmacol* 1981;11(4):383-4.
49. Munzel U, Marchall K, Fyrnys B, Wedel M. Variability of fine particle dose and lung deposition of budesonide delivered through two multidose dry powder inhalers. *Curr Med Res Opin* 2005;21(6):827-33.
50. Newman SP, Pitcairn GR, Hirst PH, Bacon RE, O'Keefe E, Reiners M, et al. Scintigraphic comparison of budesonide deposition from two dry powder inhalers. *Eur Respir J* 2000;16(1):178-83.
51. Ahrens RC, Hendeles L, Clarke WR, Dockhorn RJ, Hill MR, Vaughan LM, et al. Therapeutic equivalence of Spiros dry powder inhaler and Ventolin metered dose inhaler. A bioassay using methacholine. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(4):1238-43.
52. Vincken W, Bantje T, Middle MV, Gerken F, Moonen D. Long-term efficacy and safety of ipratropium bromide plus fenoterol via Respimat® Soft Mist® Inhaler (SMI) versus a pressurised metered dose inhaler in asthma. *Clin Drug Invest* 2004;24(1):17-28. ■

## Relato de caso

# Pneumonia lipóide – Relato de caso

## *Lipoid pneumonia – Case report*

Selma Maria de Azevedo Sias<sup>1</sup>, José Moreira dos Santos<sup>2</sup>,  
Érica Moreira Carreiro<sup>2</sup>, Thais Placido Lengruber<sup>2</sup>,  
Viviane Ferraz de Arruda da Fonseca<sup>3</sup>

### RESUMO

*Pulmão RJ 2005; 14(3): 258-261*

A pneumonia lipóide resulta, na maioria das vezes, da aspiração de óleo mineral. Tem seu diagnóstico subestimado, pois apresenta quadro clínico inespecífico ou ausente e alterações radiológicas que simulam outras doenças pulmonares. É mais freqüente na criança e no adulto debilitado, mas pode ocorrer em pessoas saudáveis. O objetivo é relatar o caso de uma lactente de dois meses, hígida, que fez uso prévio de óleo mineral, desenvolvendo pneumonia inicialmente tratada como bacteriana, mas a história compatível e a dissociação clínico-radiológica nos alertaram para o diagnóstico de pneumonia lipóide, que foi confirmado através do lavado broncoalveolar que mostrou glóbulos de gordura no interior dos macrófagos alveolares. Ressalta-se a importância deste diagnóstico nos casos de pneumonia de evolução arrastada sem resposta a antimicrobianos, especialmente em lactentes ou crianças com fatores de risco para aspiração e com história de ingestão de óleo mineral.

**Palavras-chaves:** pneumonia lipóide, óleo mineral, lactente.

### ABSTRACT

The lipoid pneumonia results, in the majority of the times, from the mineral-oil aspiration. It has underestimate diagnosis because presents unespecific or absent clinical picture and radiological alterations that simulate other pulmonary illnesses. It is more frequent in the child and in the debilitated adult, but it can occur in healthful people. The objective is to describe the case of an infants of two months, healthy, that made previous use of mineral-oil, developing pneumonia treated initially as bacterial. The compatible history, the physician exam without many abnormalities and with important radiological alterations contribution for the diagnosis of lipoid pneumonia, which was confirmed through the bronchoalveolar lavage that showed globules of fat in alveolar macrophages. The importance of this diagnosis in cases of pneumonia with dragged evolution and without reply the antimicrobials, especially in infants or children with factors of risk for aspiration and mineral-oil history of ingestion.

**Keywords:** pneumonia, lipoid, mineral oil, infant.

1. Professora Adjunta da Disciplina de Medicina Integral da Criança e do Adolescente da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense.
  2. Internos da Disciplina de Medicina Integral da Criança e do Adolescente da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense.
  3. Residente de Pediatria do Hospital Universitário Antonio Pedro vinculado à Universidade Federal Fluminense.
- Local de realização: Enfermaria de Lactente do Hospital Universitário Antonio Pedro vinculado à Universidade Federal Fluminense.

**Endereço para correspondência:** Selma Maria de Azevedo Sias. Rua Álvares de Azevedo, 256 Icaraí 24220-021 Niterói – RJ. Tel: (21) 2622-2040. Fax: (21) 2622-2040. E-mail: selma.sias@terra.com.br

*Artigo recebido para publicação no dia 13/09/2005 e aceito no dia 27/09/2005, após revisão.*

## Introdução

A pneumonia lipóide (PL), descrita pela primeira vez por Laughlen em 1925, é considerada uma inflamação proliferativa intersticial crônica rara, decorrente do acúmulo pulmonar de materiais oleosos endógenos ou exógenos, de natureza animal, mineral ou vegetal<sup>1,2</sup>.

A sintomatologia inicialmente pode ser inexpressiva sendo algumas vezes descrita como achado radiológico numa radiografia de tórax ou pode ocorrer com extenso envolvimento pulmonar podendo resultar em óbito. As alterações radiológicas variam de consolidações perihilares à áreas extensas de comprometimento alveolar com broncograma aéreo, predominando nos segmentos posteriores. Na maioria das vezes é impossível diferenciá-la da pneumonia bacteriana apenas pelo aspecto radiológico<sup>3,4</sup>.

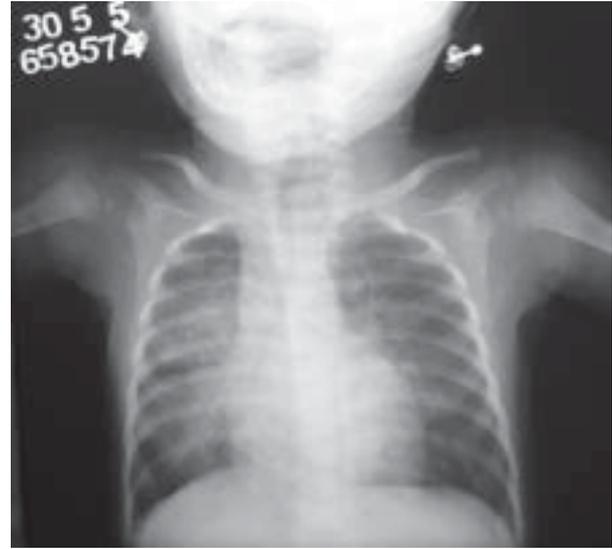
Os fatores predisponentes relacionados com a PL incluem a idade (idosos e lactentes têm maior risco de aspiração), alterações neuromusculares e gastrointestinais com disfunção de deglutição, anormalidades da faringe e esôfago (acalasia, divertículo de Zenker, hérnia hiatal, fístula traqueoesofágica e refluxo), anestesia, coma, uso de substâncias oleosas para desobstrução nasal, constipação intestinal, bem como a ingestão forçada destas substâncias. Mas pode ocorrer sem qualquer fator predisponente<sup>2,3,5-7</sup>.

O objetivo é relatar o caso de uma lactente de dois meses previamente hígida, com história de uso de óleo mineral no primeiro mês de vida, prescrito para uma falsa constipação intestinal (a criança recebia amamentação exclusiva ao seio) e que apresentou pneumonia inicialmente tratada como bacteriana, mas a investigação diagnóstica comprovou, por meio do lavado broncoalveolar, ser pneumonia lipóide.

## Relato do caso

MELB, feminino, dois meses de idade, natural do Rio de Janeiro, atendida na emergência pediátrica do Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP) com febre e tosse seca há cinco dias, usando paracetamol e descongestionante sistêmicos sem melhora, e gemência, motivo do atendimento médico. Apresentava taquipnéia e febre, sem esforço respiratório, bom estado geral, aceitando as mamadas (aleitamento materno exclusivo). Na ausculta pulmonar havia broncofonia em hemitórax direito e estertores crepitantes esparsos bibasais. Demais aparelhos e sistemas sem alterações. Radiografia de tórax com consolidações em ambas as bases e no lobo superior direito (figura 1). Hemograma com leucocitose e

trombocitose. A hipótese diagnóstica inicial foi bronquiolite aguda e pneumonia, sendo iniciado ceftriaxone, paracetamol e nebulização com fenoterol e soro fisiológico. Evoluiu em 24 horas sem febre, mantendo bom estado geral, sugando bem o seio materno. Na anamnese dirigida, a mãe informou uso de óleo mineral durante um mês para tratamento de falsa constipação intestinal.



**Figura 1-** RX de tórax: consolidações nos lobos inferiores e lobo superior direito.



**Figura 2-** TC tórax: consolidações predominando nos segmentos posteriores com broncograma aéreo.

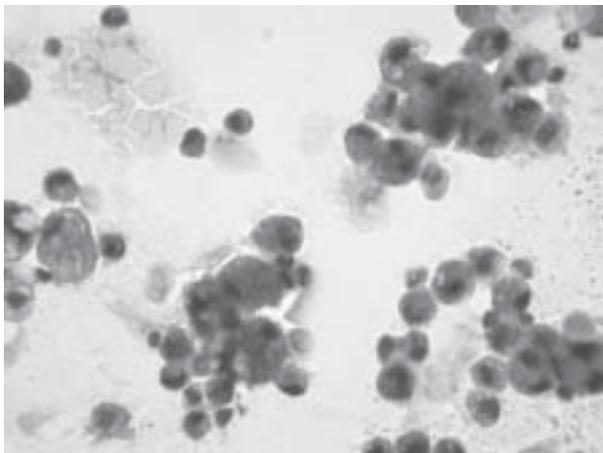
Devido à dissociação clínico-radiológica, ou seja, pouca sintomatologia com alterações radiológicas exuberantes, foi indicada uma tomografia computadorizada de alta resolução de tórax (TCAR), realizada no HUAP, que mostrou extensas consolidações predominando nas regiões posteriores e inferiores dos pulmões, com densidade negativa em alguns cortes (figura 2) e uma broncoscopia com lavado



**Figura 3** - Aspecto do lavado broncoalveolar: líquido turvo com halo de gordura sobrenadante.

broncoalveolar (LBA), que confirmou o diagnóstico de pneumonia lipóide. O aspecto do líquido do LBA era turvo (figura 3) com aumento da celularidade total e presença de macrófagos espumosos cuja coloração com Sudan comprovou tratar-se de gordura (figura 4). As culturas para bactérias, fungos e *Mycobacterium tuberculosis* foram negativas. A broncoscopia e o processamento do LBA foram realizados no HUAP.

A conduta terapêutica foi iniciar corticoterapia (prednisona 1mg/kg/dia) devido à gravidade das lesões pulmonares e a baixa idade da criança com suspensão do antimicrobiano e realizar lavados pulmonares segmentares seriados. A criança encontra-se em acompanhamento ambulatorial com ganho ponderal satisfatório e melhora da tosse e taquipnéia.



**Figura 4** - Lâmina do lavado broncoalveolar: aumento de celularidade com predomínio de macrófagos com glóbulos de gordura no interior do citoplasma, corados pelo Sudan.

## Discussão

A pneumonia lipóide pode ser exógena quando ocorre pela aspiração ou inalação de material gorduroso (animal, vegetal ou mineral) ou endógena, também chamada de pneumonia de ouro ou de colesterol. Esta usualmente se desenvolve quando os lipídios que normalmente existem nos tecidos pulmonares (principalmente colesterol e seus ésteres) escapam da eliminação pelas células alveolares devido

à obstrução distal das vias aéreas por lesões malignas ou processo supurativo. Mais raramente pode estar associada à embolia gordurosa, proteinose alveolar pulmonar e doenças de depósito de lipídeos<sup>4</sup>.

O óleo mineral é recomendado para tratamento de constipação intestinal crônica devendo ser evitado em lactentes e crianças com distúrbios de deglutição. No nosso meio é comumente empregado também no tratamento de suboclusão intestinal por áscaris. Sua ingestão forçada ou acidental e a presença de refluxo gastroesofágico são outras formas de risco de aspiração na criança<sup>3,6,7</sup>.

Geralmente a aspiração de óleo mineral ocorre de modo imperceptível mesmo em pessoas normais, pois sua alta viscosidade inibe o reflexo protetor da tosse e não estimula o fechamento da glote, facilitando a aspiração. Também pode reduzir o movimento ciliar do epitélio brônquico dificultando sua eliminação e, predispondo a infecções secundárias<sup>3-6</sup>.

O quadro clínico, radiológico, bem como as alterações histológicas pulmonares irão depender do tipo de óleo, volume e cronicidade da aspiração. Os sintomas variam de quadros assintomáticos a sintomas crônicos como tosse e dispnéia. Menos freqüente ocorre dor torácica, hemoptise, perda de peso, febre intermitente, talvez relacionada à reação inflamatória pelo óleo ou por infecção secundária. Pode evoluir com pneumonia intersticial, fibrose e morte. O exame físico do tórax pode ser normal ou apresentar alteração na percussão, roncocal, estertores e sibilos. Em geral os exames laboratoriais de rotina são normais, entretanto pode cursar com leucocitose e aumento da velocidade de hemossedimentação, especialmente se há complicação infecciosa associada. Alguns pacientes apresentam hipoxemia<sup>2,4,6,8</sup>.

No caso relatado a criança era pouco sintomática queixando-se de tosse e febre. Esta provavelmente estava relacionada à infecção viral aguda. A discordância entre os dados clínicos pouco significativos e as importantes alterações radiológicas motivaram a realização da TCAR de tórax e da broncoscopia.

O diagnóstico da PL é suspeitado a partir de uma anamnese dirigida em pacientes com fatores predisponentes, história de ingestão de óleo e com dissociação clínico-radiológica, como no caso apresentado.

As alterações radiológicas do tórax são inespecíficas, ocorrendo consolidação principalmente nos lobos inferiores e médio, não sendo muitas vezes possível diferenciá-las da pneumonia bacteriana. Lesões irregulares, simulando massa, é comum em adultos. Opacidades bilaterais pouco definidas e padrão intersticial retículo-nodular bilateral e simétrico também tem sido descrito<sup>1,3</sup>.

A TCAR e a Ressonância Magnética (RM) podem detectar gordura dentro do tecido pulmonar. Na TCAR, a medida da densidade, nas áreas de maior consolidação, com valores de atenuação tomográfica entre -150 a -30 unidades *Hounsfield* são altamente sugestivos de gordura e, portanto de PL. Entretanto a presença de inflamação, hemorragia e fibrose circunjacentes às áreas de condensação podem interferir na aferição desta densidade, não sendo possível ter leitura negativa, gerando falso diagnóstico. Atenuação em vidro fosco, espessamento de septos interlobulares, opacidades lineares, bronquiectasias e linfonodomegalias mediastinais também podem ser encontrados. A TCAR parece ser superior à RNM no diagnóstico de PL. Esta mostra sinal de alta intensidade em T1 com uma lenta diminuição de sinal em T2, sinais encontrados em sangue ou gordura<sup>1,3,4,6,9</sup>.

A radiografia de tórax do caso relatado mostrou envolvimento dos dois pulmões predominando à direita sugerindo pneumonia bacteriana, mas a TCAR mostrou nas regiões de maior consolidação, em alguns cortes, densidade de gordura (negativa). Dados semelhantes são registrados por Furuya M et al<sup>6</sup>.

A broncoscopia com a detecção de macrófagos com gordura corada pelo Sudan é considerada padrão ouro no diagnóstico de PL. É um procedimento que se realizado por equipe bem treinada tem índices mínimos de complicação e morbidade, evitando a biópsia pulmonar. A aparência macroscópica do LBA com halo de gordura sobrenadante é forte indício deste tipo de pneumonia. A análise química do LBA por meio da cromatografia e espectrometria pode definir a origem exógena do lipídio<sup>4,9,10</sup>.

Os óleos vegetais (soja, oliva) não desencadeiam reação inflamatória exceto se houver aspiração de material gástrico concomitante, já os de origem animal são hidrolisados a ácidos graxos livres causando intensa reação hemorrágica e necrose tecidual com fibrose. O óleo mineral comporta-se como substância química inerte, não é hidrolisado e a resposta tissular resulta em reação tipo corpo estranho, mas pode desenvolver uma reação fibrótica<sup>3,6-9</sup>.

Não há um consenso a respeito do tratamento da PL. O objetivo é resolver a sintomatologia, a hipoxemia, os transtornos nutritivos, a infecção sobreposta e eliminar a exposição ao óleo. O uso de corticosteróides pode acelerar a recuperação sendo indicado nos casos de maior gravidade. Tem sido descrito tratamento com lavado pulmonar total<sup>1,2,4,5,8</sup>.

No caso descrito foram realizados lavados pulmonares segmentares e iniciado corticoterapia devido à baixa idade e extenso comprometimento

pulmonar, com melhora do quadro clínico-radiológico em um mês.

Concluímos que a PL exógena é um diagnóstico ainda subestimado no nosso meio. Deve ser considerada em toda pneumonia com evolução refratária a antimicrobianos e, em especial se houver fatores de risco associados, além da discordância clínico-radiológica e história de ingestão de substâncias à base de óleo. A TCAR de tórax com densidade negativa é útil, mas a broncoscopia com lavado broncoalveolar e coloração especial para gordura é que irá definir o diagnóstico. O óleo mineral, ainda muito utilizado no nosso meio, não é uma substância inócua devendo ser evitado em lactentes e crianças com distúrbio de deglutição devido ao risco de aspiração e complicação com pneumonia lipóide.

### Agradecimentos

Às professoras Maria Clara d'Araújo M. Chaves e Adelaide Lucas de Souza, citologistas do Serviço de Anatomia Patológica do HUAP e Leonice Pinto Soares – técnica de enfermagem, representando a equipe de enfermagem do serviço de broncoscopia do HUAP.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ciravegna B, Sacco O, Moroni C, Silvestri M, Pallecchi A, Loy A, Rossi GA. Mineral oil lipid pneumonia in a child with anoxic encephalopathy: treatment by whole lung lavage. *Pediatr Pulmonol* 1997;23:233-7.
2. Payá AP, Serrano CM, Andreu JAL, Aznar IC, Serradilla JMR. Rapid developed of pneumonia. *An Pediatr* 2003;58:619-20.
3. Oliveira, GA, Lamego CMB, Vargas, PRM. Pneumonias lipóides exógenas na infância. *Rev Ass Med Brasil* 1984;30:34-6.
4. Spickard A III, Hirschmann JV. Exogenous lipid pneumonia. *Arch Intern Med* 1994;154:686-92
5. Bandla HPR, Davis SH, Hopkins NE. Lipoid pneumonia: a silent complication of mineral oil aspiration. *Pediatrics* 1999;103:1-4.
6. Furuya MEY, Martinez I, Zúñiga-Vasquez G, Hernández-Contreras I. Lipoid pneumonia in children: clinical and imagenological manifestations. *Arch Med Res* 2000;31:42-71.
7. Sharif F, Crushell E, O'Driscoll K, Bourke B. Liquid paraffin: a reappraisal of its role in the treatment of constipation. *Arch Dis Child* 2001;85:121-4.
8. Annobil SH, El Tahir M, Kameswaran M, Morad N. Olive oil aspiration pneumonia (lipoid) in children. *Trop Med Int Health* 1997;2:383-8.
9. Hugosson CO, Riff EJ, Moore CCM, Akhtar M, Tufenkeji HT. Lipoid pneumonia in infants: a radiological-patjological study. *Pediatr Radiol* 1991;21:193-7.
10. Kameswaran M, Annobil SH, Benjamin B, Salim M. Bronchoscopy in lipoid pneumonia. *Arch Dis Child* 1992;67:1376-7.

## Relato de caso

# Seqüestro pulmonar associado à tuberculose pulmonar: relato de caso

## *Pulmonary sequestration associated with pulmonary tuberculosis: a case report*

Geraldo Andrade Capuchinho Júnior<sup>1</sup>,  
Maria Ribeiro Morard<sup>2</sup>, Denise Duprat Neves<sup>3</sup>

*Pulmão RJ 2005; 14(3): 262-66*

### RESUMO

O seqüestro pulmonar é um segmento ou cisto pulmonar com suprimento arterial anômalo proveniente, na maioria dos casos, da aorta torácica descendente. Suas manifestações clínicas mais comuns são decorrentes das freqüentes co-infecções bacterianas piogênicas, assemelhando-se a diversas supurações broncopulmonares. Os autores pretendem, com tal relato, mostrar a investigação de uma supuração pulmonar de evolução insidiosa, cujo diagnóstico foi de seqüestro pulmonar associado à tuberculose pulmonar.

**Descritores:** seqüestro broncopulmonar, tuberculose pulmonar, supuração.

### ABSTRACT

The bronchopulmonary sequestration is a segment or pulmonary cyst with proceeding anomalous arterial supplement, in the majority of the cases, from the aortic thoracic descendant artery. Its most common of clinical manifestations is decurrently of the frequent pyogenics bacterial co-infections, resembling diverse diseases. The authors intend to show with such relate the inquiry of a dragged pulmonary suppuration, whose diagnosis was pulmonary sequestration associated by pulmonary tuberculosis.

**Keywords:** bronchopulmonary sequestration, pulmonary tuberculosis, suppuration.

## Introdução

O termo seqüestro pulmonar foi criado em 1946 por Pryce<sup>1</sup> e é classicamente definido como uma massa separada do sistema brônquico com suprimento arterial anômalo<sup>2</sup>. É uma má-formação congênita rara e, além disso, poucos estudos foram publicados relatando a presença de seqüestro pulmonar associado à micobacterioses pulmonares<sup>3,4</sup>.

O objetivo deste estudo é relatar o caso de um paciente internado no Hospital Universitário Gaffrée e Guinle da Escola de Medicina e Cirurgia / Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO) para investigação de supuração pulmonar cujo desfecho foi seqüestro pulmonar associado a tuberculose pulmonar.

1. Acadêmico de Medicina da Escola de Medicina e Cirurgia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO).

2. Médica do Serviço de Cirurgia do Tórax (3ª Enfermaria) do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO).

3. Professor Adjunto de Pneumologia do Departamento de Medicina Especializada da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), Disciplina Cardiopulmonar.

Trabalho realizado na Unidade Cardiopulmonar (9ª Enfermaria) e Setor de Cirurgia do Tórax (3ª Enfermaria) do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle – UNIRIO.

**Endereço para correspondência:** Geraldo Andrade Capuchinho Júnior. Rua Alberto de Sequeira, 42 Tijuca 20260-160 Rio de Janeiro - RJ. E-mail: jrcapuchinho@yahoo.com.br

Artigo recebido para publicação no dia 09/09/2005 e aceito no dia 25/09/2005, após revisado.

### Relato de caso

Homem de 34 anos, branco, casado, motorista, natural do Rio de Janeiro foi internado com queixa de febre há três dias acompanhada de calafrios, tosse produtiva com expectoração purulenta, dispnéia moderada e dor torácica não pleurítica, em base do hemitórax esquerdo, sintomas que melhoraram parcialmente após início de lincomicina prescrita por facultativo. Relatava que, há aproximadamente 15 dias, surgira foliculite em axilas, sendo que à direita evoluiu para abscesso que foi espontaneamente drenado e curado. Apresentava história pregressa de infecções respiratórias de repetição há mais de 10 anos, sendo a última há um ano, atribuídas à exposição ao frio. Durante o período em que trabalhou no Parque de Itatiaia, como militar, também referia infecções respiratórias de repetição, além de dois episódios de pneumonia e um de fístula anal. Era etilista social e tabagista (10 cigarros/dia) há 15 anos.

Ao exame físico encontrava-se em bom estado geral, PA=120x70 mmHg, FC=96 bpm, FR=30 irpm e  $T_{ax}=37,8$  °C. Apresentava estertores crepitantes, ronos esparsos e diminuição do murmúrio vesicular nos dois terços inferiores do hemitórax esquerdo. Restante do exame físico sem alterações.

Exames laboratoriais: hemoglobina = 16,0g/dL, leucócitos =  $13.100/mm^3$  (linfócitos = 16%, monócitos = 5%, neutrófilos = 77% e eosinófilos = 2%). Plaquetas =  $352.000/mm^3$  e VHS = 15mm na 1ª hora. EAS (urina tipo 1) dentro dos padrões da normalidade, assim como os exames bioquímicos (Glicose = 102mg/dL, Uréia = 19mg/dL, Creatinina = 0,8mg/dL, Bilirrubinas Totais = 0,57mg/dL e Bilirrubina Direta = 0,08mg/dL, Proteínas Totais = 7,3g/dL sendo Albumina = 4,5g/dL, Alanina-aminotransferase = 26U/L, Aspartato-aminotransferase = 39U/L, Gama-Glutamiltransferase = 18U/L, Sódio sérico = 145mEq/L, Potássio =

4,6mEq/L e Cloreto = 105mEq/L).

A telerradiografia de tórax da internação mostrava uma imagem de hipertransparência anular em terço inferior posterior do hemitórax esquerdo com nível hidroaéreo, sugerindo abscesso pulmonar (Figura 1).

O exame ecocardiográfico evidenciou pequeno prolapso de válvula mitral.

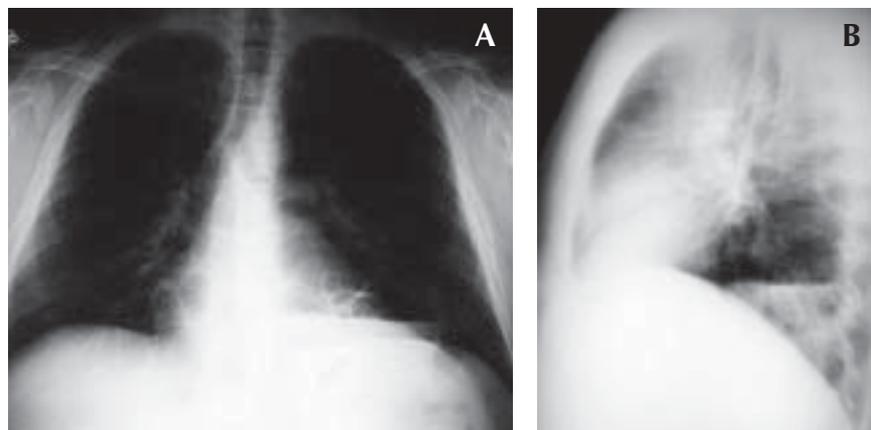
A broncoscopia mostrou: laringe, cordas vocais, traquéia, carina e árvore brônquica à direita normais; à esquerda, observa-se hiperemia difusa e abundante secreção purulenta fluindo, principalmente, do segmento basal posterior. Aberturas lobares e segmentares preservadas.

Durante o período de internação, foram realizadas quatro broncoscopias com lavado broncoalveolar evidenciando pesquisa de bacilo álcool-ácido-resistente (BAAR) negativa, cultura com crescimento de *Pseudomonas aeruginosa* e citologia compatível com processo inflamatório agudo e ausência de malignidade. Foi tratado com penicilina cristalina e oxacilina seguido de cefalosporina e clindamicina, permanecendo com expectoração purulenta abundante e imagem de hipertransparência anular com nível hidroaéreo (Figura 2). Recebeu alta para acompanhamento ambulatorial em uso de ciprofloxacina.

Realizou-se uma tomografia computadorizada do tórax (Figura 3) que evidenciou condensação heterogênea e múltiplas imagens císticas, sendo uma volumosa e com nível hidroaéreo localizada no segmento posterior do lobo inferior esquerdo.

Durante o acompanhamento ambulatorial foram realizadas outras duas broncoscopias com cultura do escarro ainda mostrando crescimento de *Pseudomonas aeruginosa* sensível aos antibióticos utilizados. Na cultura para *Mycobacterium tuberculosis*, realizada no material obtido na primeira broncoscopia, contatou-se o crescimento de 29 colônias. Apesar de iniciado esquema específico I (RIP – Rifampicina, Isoniazida e Pirazinamida), após dois meses de tratamento o paciente permanecia com expectoração purulenta e febre, além de evidenciar-se um aumento do nível hidroaéreo da imagem de hipertransparência anular na (Figura 4). Dessa maneira, foi encaminhado ao Setor de Cirurgia Torácica para avaliação.

Foi submetido à lobectomia inferior esquerda sendo constatada a presença de artéria anômala com calibre de 0,5 cm na base



**Figura 1** - A e B: radiografia em PA e perfil esquerdo – Imagem de hipertransparência anular em terço inferior posterior do hemitórax esquerdo com nível hidroaéreo.

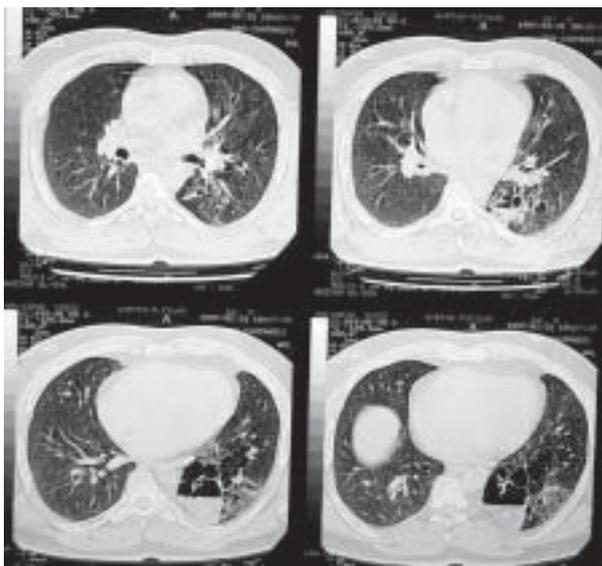
do lobo inferior esquerdo proveniente da aorta torácica. O lobo inferior apresentava-se congestionado e com presença de linfonodomegalias no pedículo e no ligamento pulmonar.

No pós-operatório imediato, o paciente apresentou síndrome de desconforto respiratório agudo e diabetes insípido, ambos de causa não esclarecida, porém tratados com sucesso. Recebeu alta hospitalar no 15º dia do pós-operatório e, após esse período, não houve intercorrência.

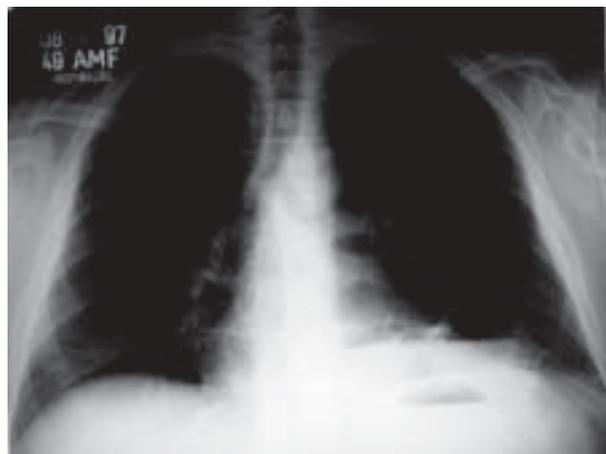
O exame anatomopatológico da peça cirúrgica evidenciou cistos multiloculares com trabéculas e vasos espessados e foi conclusivo para seqüestro pulmonar intralobar com organização broncopneumônica (Figuras 5 e 6).



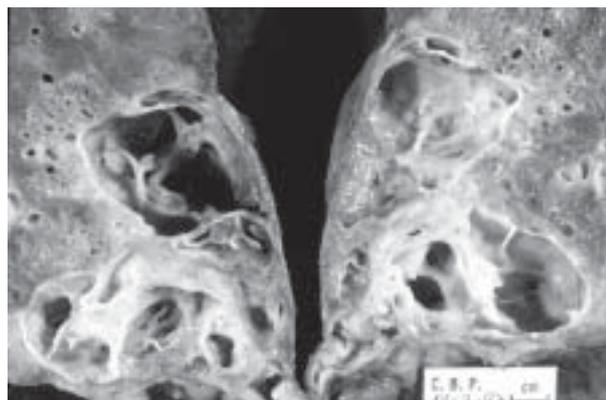
**Figura 2** - Radiografia em PA – Evolução após 20 dias: mesma imagem de hipertransparência anular com nível hidroaéreo menor que anteriormente.



**Figura 3** – Cortes da TC de tórax mostrando condensação heterogênea e múltiplas imagens císticas.



**Figura 4** – Radiografia em PA – Evolução ambulatorial: aumento do nível hidroaéreo da imagem de hipertransparência anular.



**Figura 5** - Aspecto macroscópico da lesão: ao corte, verificam-se, nos segmentos póstero-laterais e inferiores, vários cistos multiloculares com trabéculas grosseiras e vasos espessados, contendo mucosidade. A maior cavidade tem 4 cm de diâmetro e o conjunto de cavitações 7x6x6cm. No restante do parênquima observam-se pequenas condensações esparsas. Não há permeação brônquica para as áreas císticas.



**Figura 6** - Aspecto radiológico do seqüestro em lobo inferior esquerdo apresentando na face lateral e póstero-inferior catéter introduzido em vaso de 0,5 cm de diâmetro.

## Discussão

O termo "seqüestro" refere-se a um segmento ou cisto pulmonar com suprimento arterial anômalo. Quando ocorre tal anomalia congênita, geralmente o suprimento arterial é fornecido pela aorta torácica descendente, embora aorta abdominal, tronco celíaco, artérias intercostais, artéria subclávia e artérias renais também possam irrigar a massa anômala<sup>5</sup>. Neste caso apresentado, o suprimento anômalo foi procedente da aorta torácica descendente.

Pryce<sup>1</sup>, em 1946, já havia classificado tais máis-formações e, atualmente, apenas dois tipos são reconhecidos, o extralobar (SPE) e o intralobar (SPI), dependendo da presença ou não de envoltório próprio, respectivamente<sup>6</sup>.

A maioria dos casos (75%) é do tipo SPI<sup>7</sup>. Esses pacientes geralmente se apresentam com sintomas de infecção respiratória de repetição, com problemas cardíacos (insuficiência cardíaca) e com fístula para via aérea ou para o trato digestivo. Os sintomas mais comuns no SPI são: tosse, febre e hemoptise<sup>8</sup>. Um número pequeno de pacientes encontra-se assintomático (15%)<sup>9</sup>, sendo o achado ocasional. Apesar de o SPI poder ser visto em qualquer localização, quase 90% dos casos acomete o lobo inferior, principalmente no segmento posterior desse lobo, sendo que em torno de 2/3 dos casos é a esquerda<sup>10</sup>. Os principais diagnósticos diferenciais incluem cisto pulmonar congênito ou adquirido, tumores do mediastino posterior, hérnia hiatal de Bochdaleck e cisto diafragmático congênito<sup>11</sup>. Além disso, bronquiectasia, abscesso, empiema, micose, tuberculose, pneumonia necrotizante, pneumatocele, neoplasia escavada e divertículo esofágico são diagnósticos diferenciais que podem ser pesquisados, dependendo da apresentação clínica e radiológica.

No SPE o paciente encontra-se, habitualmente, assintomático e o diagnóstico usualmente é feito com base em achados radiológicos após os 20 ou 30 anos de idade. Complicações são raras a menos que haja comunicação com trato gastrointestinal. O diagnóstico diferencial deve ser feito principalmente com massa pulmonar ou mediastinal. Neste tipo de seqüestro, o parênquima é circundado por pleura própria e em torno da metade dos casos existe outra anomalia congênita<sup>12,13</sup>.

Dados bacteriológicos não são comumente descritos nas apresentações de casos. Apesar disso, encontramos relatos de alguns casos de infecções com bacilos álcool-ácido resistentes, tais como *Mycobacterium tuberculosis*<sup>3</sup>, *Mycobacterium avium-intracellulare*<sup>4</sup> e *Mycobacterium kansasii*<sup>14</sup>. Em nosso relato, a presença

de *Mycobacterium tuberculosis* na cultura de secreção respiratória confirma a possibilidade desta associação, especialmente em regiões com alta prevalência de tuberculose pulmonar como no Estado do Rio de Janeiro.

A suspeita diagnóstica parte de uma história clínica semelhante à bronquiectasia devido às infecções respiratórias de repetição e a imagem de massa radiopaca ou de hipertransparência anular encontrada na telerradiografia de tórax leva às hipóteses de abscesso pulmonar ou massa cística.

A possibilidade de abscesso crônico, que persiste por mais de quatro meses a despeito do tratamento correto, é uma indicação para o tratamento cirúrgico. Além disto, a hemoptise, que pode surgir nestes casos, é outra indicação para a cirurgia. Para evitar possíveis complicações resultantes de uma hemorragia por secção de vaso arterial, o diagnóstico de SPI deve ser suspeitado durante o pré-operatório e confirmado pela aortografia retrógrada, que permanece como padrão-ouro, apesar de novas técnicas como TC helicoidal<sup>15</sup> e eco-dopler<sup>16</sup> colorido poderem evidenciar de forma não invasiva o suprimento arterial anômalo.

O tratamento para seqüestro pulmonar é a ressecção do parênquima pulmonar seqüestrado. Esse tipo de cirurgia no SPE não costuma ser difícil, pois a malformação está bem separada do pulmão normal pelo seu próprio invólucro pleural. Na forma intralobar, contudo, a presença de alterações infecciosas pode dificultar a realização do procedimento. Habitualmente é realizada uma lobectomia e a evolução pós-operatória é bastante favorável<sup>10</sup>.

Alguns autores têm proposto um tratamento conservador e a necessidade cirúrgica para todos os casos permanece controversa, porém a presença de co-morbidade, tal como aspergilose, tumores benignos, hemoptise, entre outras, exige o tratamento cirúrgico.

Podemos concluir que, apesar do seqüestro pulmonar não ser freqüente, esta possibilidade deve ser lembrada e investigada antes de qualquer procedimento cirúrgico em casos de supuração crônica pulmonar. Ressaltamos também a necessidade de se investigar a possibilidade da tuberculose pulmonar nestes pacientes.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pryce DM. Lower accessory pulmonary with intralobar sequestration of lung, report of seven cases. *J Pathol* 1946;58:457-67.
2. Clements BS, Warner J. Pulmonary sequestration and congenital bronchopulmonary-vasculature mal-formations: nomenclature and classification based on anatomical and embryological considerations. *Thorax* 1987;42(6):409-16.

3. Shiota Y, Arikita H, Aoyama K, Horita N, Hiyama J, Ono T, et al. Pulmonary sequestration associated by *Mycobacterium intracellulare* infection. Intern Med 2002;41:990-2.
  4. Lin SH, Lee LN, Chang YL, Lee YC, Ding LW, Hsueh PR. Infected pulmonary sequestration caused by *Mycobacterium kansasii*. Thorax 2005;60(4):355.
  5. Dähnert W. Bronchopulmonary sequestration. In: Radiology review manual. 5<sup>th</sup> ed. Baltimore: Williams e Wilkins; 1996. p.394-6.
  6. Shanmugam G, MacArthur K, Pollock JC. Congenital lung malformations – antenatal and postnatal evaluation and management. Eur Jour Card Surg 2005;27:45-52.
  7. Tsolakis CC, Kollias VD, Panayotopoulos PP. Pulmonary sequestration: experience with eight consecutive cases. Scand Cardiovasc J 1997;31:299-332.
  8. Halkic N, Cuénod PF, Corthésy ME, Ksontini R, Boumghar M. Pulmonary sequestration: a review of 26 cases. Eur J Cardiothorac Surg 1998;14:127-33.
  9. Elia S, Alifano M, Gentile M, Somma P, D'Armiento FP, Ferrante G. Infection with *Mycobacterium tuberculosis* complicating a pulmonary sequestration. Ann Thorac Surg 1998;66:566-7.
  10. Pego-Fernandes PM, Freire CH, Jatene FB, Beyruti R, Suso FV, Oliveira AS. Seqüestro pulmonar: uma série de nove casos operados. J Pneumologia 2002;28(4):175-9.
  11. Savic B, Birtel FJ, Tholen W, Funke HD, Knoche R. Lung sequestration: report of seven cases and review of 540 published cases. Thorax 1979;34:96-101.
  12. Hunninghake GM, Kanarek DJ. Pulmonary sequestration supplied by a coronary artery. Thorax 2005;60:792.
  13. Berna P, Lebled ED, Assouad J, Foucault C, Danel C, Riquet M. Pulmonary sequestration and aspergillosis. Eur Jour Card Surg 2005;27:28-31.
  14. Laberge JM, Bratu I, Flageole H. The management of asymptomatic congenital lung malformations. Paed Resp Rev 2004;5(Suppl A):S305-12.
  15. Ko SF, Ng SH, Lee TY, Wan YL, Liang CD, Lin JW, Chen WJ, Hsieh MJ. Noninvasive imaging of bronchopulmonary sequestration. Am J Roentgenol 1990;154:241-9.
  16. Hernanz-Schulman M, Stein SM, Neblett, WW, Atkinson JB, Kirchner SG, Heller RM, et al. Pulmonary sequestration: diagnosis with doppler sonography and a new theory of associated hydrothorax. Radiology 1991;180:817-21. ■
-