

Maturidade intelectual.

Intellectual Maturity.

*Denise Duprat Neves, Agnaldo José Lopes e Cyro Teixeira da Silva Junior
Editores Biênios 2003-2007.*

Prezados leitores e colaboradores. É com grande felicidade, apesar do muito trabalho, que vemos a expansão da revista em diversos sentidos: o crescimento do número de contribuições originais; a diversidade dos assuntos abordados com a colaboração de outras especialidades correlatas e a introdução de novos temas, como a visão do paciente, qual o seu diagnóstico e comentários sobre POEMS e Medicina Baseada em Evidências; além da distribuição para um maior número de leitores.

Como já devem ter notado, temos publicado um significativo número de artigos originais (em torno de seis por número), dentre outras contribuições inéditas e importantes. Os editores enfatizam a necessidade de participação dos membros das diversas comissões científicas da SOPTERJ na Pulmão RJ. Pensamos que, para continuar a integrar tais comissões, os colegas devem ter uma participação ativa no aspecto científico da sociedade. Isto só poderá ser documentado com a publicação de artigos em nossa revista.

Quanto à diversidade de assuntos, os leitores mais atentos devem ter observado o destaque na classificação dos artigos com relação à adesão das especialidades correlatas, enfatizando-se, até o momento, a participação da Pediatria e da Cirurgia de Tórax.

Estamos lançando o “qual o seu diagnóstico”, no qual pretendemos apresentar imagens obtidas por diferentes métodos. Se você possui algum caso, ou realiza exames endoscópicos, de função pulmonar ou de imagem, e tiver algum aspecto característico, nos envie e divida a sua experiência.

Em uma nova série sobre temas atuais, começando neste número no “Como eu faço”, vamos abordar o assunto “transplante” em diversos aspectos. Inicialmente, será comentado um aspecto primordial – o processo de morte cerebral e os cuidados avançados com o doador. Este assunto interessa especialmente aos intensivistas, dos quais aguardamos uma maior participação.

O autor se propõe a dividir conosco a experiência adquirida durante os últimos três anos em que esteve no Canadá, trabalhando no Toronto General Hospital, que tem um programa de excelência em transplantes. Estão previstos outros artigos abordando: 1) indicações gerais e considerações para a seleção de candidatos; 2) o procedimento de transplante e o peri-operatório; 3) os problemas infecciosos no pós-transplante; 4) a imunologia e imunossupressão; 5) a manutenção de um centro de referência e de uma central de transplante.

Na rotina pneumológica, as provas de função respiratória, aliadas aos métodos de imagem, são os exames mais freqüentemente utilizados na condução das doenças intersticiais pulmonares, uma vez que a biópsia nem sempre está disponível durante o acompanhamento e na avaliação da resposta terapêutica desses pacientes. Neste número, trazemos um artigo que mostra a importância de mais uma ferramenta – a técnica de oscilações forçadas – no manejo das pneumopatias intersticiais, fornecendo novos parâmetros para análise da mecânica ventilatória.

Na prática do futebol – a maior paixão nacional – “morte súbita” é um termo utilizado para designar o fim da partida, mediante o gol (“gol de ouro”), na prorrogação. Mas momentos empolgantes do jogo, a rigor, são também responsáveis por milhões de mortes em todo o mundo, muitas vezes de maneira súbita. Esse fato tem trazido preocupação às entidades ligadas ao futebol, especialmente no que tange à modernização do aparato de primeiros socorros, dentro dos estádios. E isso é definido como POEM (Patient-Oriented Evidence that Matters), pois formula uma questão, mede um resultado que interessa a nós e aos nossos pacientes e tem potencial para modificar a prática. A partir do presente número, iniciamos a abordagem de POEMs, por meio desse artigo sobre a morte durante a Copa do Mundo e em algumas datas comemorativas. Pretendemos manter este, com a publicação de outros

trabalhos sobre os POEMs. Para tanto, é nossa intenção abrir a colaboração a todos os que desejarem.

A idéia de publicar artigos sobre o ponto de vista do paciente nasceu depois de alguns contatos com Rosana Barros e de seu interesse em conhecer algo mais sobre a deficiência de alfa 1 antitripsina. Pouco tempo depois, foi fundada a Associação Brasileira de deficiência de alfa 1 antitripsina - ABRADAT - e já dispomos de um Cadastro Brasileiro de portadores desta deficiência, conforme divulgado pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Segundo informações, "a Sociedade de Hepatologia já foi contatada e tudo esta caminhando de forma positiva - alguns portadores já se filiaram e dois já conseguiram o medicamento". Estas associações são importantes para melhor conscientizar a sociedade, o governo e a classe médica, além de apoiar e orientar os portadores de doenças crônicas e/ou raras. A luta pela maior distribuição de medicamentos, como os para asma, continua. Assim, pretendemos manter este espaço aberto para a manifestação de outras associações e pacientes.

Neste mesmo sentido, de "ouvir" os pacientes, divulgamos no "contos e crônicas" a visão de um médico e filósofo sobre o sofrimento e sentimentos de um paciente.

A iniciativa do Curso de Tuberculose tem merecido elogios, inclusive pelo seu potencial de uso em aulas de atualização sobre o tema, em variados níveis, e o interesse de diferentes especialidades. Temos recebido apoio por meio de um Convênio para o Fortalecimento das Ações de Controle da Tuberculose do Ministério da Saúde com nossa Sociedade e, em breve, outras ações, frutos desta parceria, serão aqui divulgadas.

Por fim, a possibilidade de uma distribuição mais abrangente de nossa revista. Fazer parte da rotina de novos leitores aumenta a nossa responsabilidade, mas certamente nos trará novas contribuições e maior interação com colegas de outras especialidades e de outros locais de atuação. Entre as nossas metas, está prevista a distribuição da revista para outros países de língua portuguesa. Vamos iniciar os contatos em breve.

Artigo original

Influência da idade sobre a atividade da adenosina desaminase na tuberculose pleural.

Influence of the age on the activity of adenosine desaminase in pleural tuberculosis.

Cyro Teixeira da Silva Junior¹, Gilberto Perez Cardoso²,
Clarice Siqueira Silva³, Elizabeth Giestal de Araújo⁴.

RESUMO

Introdução: apesar da alta sensibilidade e especificidade da adenosina desaminase (ADA-L) para diagnóstico de tuberculose pleural, ainda não sabemos a influência da idade dos pacientes sobre a atividade desta enzima, no líquido pleural. Este estudo teve como objetivos avaliar uma possível dependência da ADA-L em relação à idade, nos pacientes com tuberculose pleural, e expressar matematicamente esta relação, por meio de uma equação. **Metodologia:** 112 pacientes com diagnóstico comprovado de tuberculose pleural, examinados, entre os anos de 1994 e 2000, no Laboratório de Pesquisa em Líquido Pleural da Universidade Federal Fluminense, cidade de Niterói, Rio de Janeiro, Brasil. Modelo ajustado de regressão linear simples após teste de Kolmogorov-Smirnov, correlação de Spearman e transformação logarítmica de dados. ADA-L (U/L) como variável dependente e idade (anos) como variável independente. **Resultados:** média de idade dos pacientes (81,0% do sexo masculino) foi de 40,5 anos, com desvio-padrão de 16,25 e coeficiente de variação de 40,12%. A média de atividade da ADA-L foi de 73,9U/L. O desvio-padrão da média de atividade da ADA-L foi de 50,33 e o coeficiente de variação de 68,0%. Equação de regressão: $\text{Log}(Y) = 2,11 + (-0,2169) \text{Log}(X)$. $R^2=0,0175$; $r=-0,1322$ ($p=0,1466$); $t=-1,46$ ($p=0,14$); $F=2,13$ ($p=0,147$). **Conclusão:** a variabilidade dos valores de ADA-L explicada pela idade dos pacientes é pequena e estatisticamente não significativa no modelo proposto.

Descritores: derrame pleural; tuberculose pleural; adenosina desaminase; idade; regressão linear.

ABSTRACT

Introduction: despite the high sensitivity and specificity of adenosine deaminase (L-ADA) for diagnosis of pleural tuberculosis it is not well known the influence of the age of the patient on the activity of this enzyme in the tuberculosis pleural fluid. The aim of this study was to evaluate a possible relationship between the L-ADA and the age of the patients with pleural tuberculosis and establish through a mathematical equation this relationship. **Methodology:** 112 patients with confirmed diagnosis of pleural tuberculosis (between 1994 and 2000) by Pleural Liquid Research Laboratory from Federal Fluminense University in Niterói City, Rio de Janeiro, Brazil. Adjusted model of simple linear regression after test of Kolmogorov-Smirnov, correlation of Spearman and logarithmic transformation of the data. L-ADA (in U/L) as dependent variable and age (in years) as independent variable. **Results:** male patients represented 81.0%. Mean age of the patients were 40.5 years, with a coefficient of variation of 40.12% and standard deviation (SD) was 16.25. Mean L-ADA activity was 73.9; SD was 50.3 and coefficient of variation of 68.0%. Regression equation: $\text{Log}(Y) = 2.1121 + -0.2169 \text{Log}(X)$. Coefficient of determination with 0.0175; $r=-0.1322$ ($p=0.1466$); F ratio=2.1354 ($p=0.147$). **Conclusion:** the variability of the values of L-ADA explained for the age of the patients is small and statistically not significant in the considered model.

Keywords: pleural effusion; pleural tuberculosis; adenosine deaminase; age; linear regression.

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

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

3. Graduanda de Nutrição do Instituto Biomédico da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro.

4. 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. Não existe conflito de interesse por parte dos autores e da instituição onde foi realizado o trabalho.

Endereço para correspondência: Cyro Teixeira da Silva Junior. Rua da Conceição 13/210, Centro, CEP: 24020-080, Niterói, Rio de Janeiro.

e-mail: ctsilvajunior@predialnet.com.br

Recebido em 02/06/2006 e aceito em 30/06/2006, após revisão.

INTRODUÇÃO

A tuberculose acomete, preferencialmente, indivíduos jovens, e a idade dos pacientes tem sido um dos critérios (na história clínica) preconizados pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, para a suspeita do diagnóstico de tuberculose pleural, em associação com a dosagem da adenosina desaminase pleural (ADA-L), a epidemiologia da tuberculose na região e outras dosagens bioquímicas e citológicas no líquido pleural, para agilização do tratamento.¹

Apesar da alta sensibilidade e especificidade da ADA-L para diagnóstico de tuberculose pleural, ainda não sabíamos se a idade dos pacientes seria capaz de influenciar a atividade desta enzima, no líquido pleural dos pacientes com tuberculose.

Cabe lembrar, que no estudo da variabilidade de valores de referência baseados em grupos, a idade dos pacientes selecionados apresenta-se como uma das mais notáveis e importantes variáveis. Outras, mencionadas na literatura, são sexo, gravidez, obtenção e processamento das amostras.²

Por este motivo, este estudo teve como objetivos avaliar uma possível dependência da atividade da ADA-L em relação à idade, nos pacientes com tuberculose pleural, e expressar matematicamente esta relação, por meio de uma equação.

METODOLOGIA

Delineamento e local do estudo

Estudo primário, observacional, transversal, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense (UFF) e do Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP), Município de Niterói, Estado do Rio de Janeiro. Analisamos 122 casos de tuberculose pleural, diagnosticados entre os anos de 1994 e 2000.

Crítérios de inclusão

Para o diagnóstico conclusivo de tuberculose pleural, foram considerados os resultados dos seguintes exames no líquido pleural: baciloscopia ou cultura positiva 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. Quando o exame histopatológico era inconclusivo, foi confirmado o diagnóstico de tuberculose pleural, por meio de citopatologia convencional sugestiva no líquido pleural, pela técnica de Papanicolau, e de toracoscopia com biópsia pleural aberta orientada.³ As alterações histopatológicas consideradas conclusivas para o diagnóstico de tuberculose pleural foram a presença de células gigantes, granuloma e caseose. As alterações histopatológicas consideradas inespecíficas foram a presença de fibrose pleural, infiltrado linfoplasmocitário e deposição de fibrina.³

Crítérios de exclusão

Os doentes que foram excluídos do estudo apresentaram um dos seguintes critérios: contra-indicação absoluta ou recusa para realização de toracocenteses e biópsia pleural, alterações nos exames de coagulação do sangue, infecção pelo HIV, uso de corticosteróides ou outros estados de imunodeficiência.³

Dosagem da ADA-L

A enzima ADA-L foi dosada, quantitativamente, pelo método colorimétrico de Giusti e Galanti.³ Os reagentes foram manipulados no laboratório de pesquisa em líquido pleural, da disciplina de Pneumologia da UFF, porque o *kit* comercial vendido no Brasil não tem validade estatística para uso clínico e pesquisa.³ De acordo com trabalho anterior dos autores, o valor de referência ≥ 40 U/L foi considerado para diagnóstico de tuberculose pleural pelo exame da ADA-L.³

Estudo estatístico⁴⁻¹⁰

Após a coleta, os dados dos 122 casos de pacientes com diagnóstico comprovado de tuberculose pleural foram transferidos dos prontuários para a planilha eletrônica do *Microsoft Excel™*, versão 2000. No momento da análise estatística, os dados selecionados para cálculo foram transferidos para planilha do programa MedCalc, com objetivo de estudo descritivo e inferencial.

O estudo inferencial foi realizado por meio de análise de regressão. Na regressão foi utilizada a técnica de regressão linear simples, após estudo da distribuição de normalidade (teste de Kolmogorov-Smirnov) das variáveis incluídas no modelo pesquisado. A dosagem de atividade da ADA-L, em U/L, foi considerada como variável dependente (Y) e a idade dos pacientes, em anos, como variável independente (X), ambas expressas de forma quantitativa.

Antes da análise de regressão e após estudo da distribuição de normalidade, foi calculada a correlação entre as variáveis estudadas. Com base nos resultados do teste de Kolmogorov-Smirnov, foi realizada a correlação não paramétrica de Spearman e a transformação logarítmica das variáveis.

Os seguintes parâmetros fundamentais para construção de um modelo paramétrico de regressão foram considerados:

- 1) variável dependente medida em escala contínua;
- 2) variáveis independentes medidas em escala contínua ou variáveis categóricas transformadas em variáveis *dummy*;
- 3) distribuição normal de todas as variáveis e, caso esse critério não fosse atingido, ajuste dos dados das variáveis com transformação algébrica;
- 4) relação linear entre a variável dependente e as variáveis independentes;
- 5) não ocorrência de interação entre as variáveis independentes e a variável dependente;
- 6) não ocorrência de multicolinearidade entre as variáveis independentes;
- 7) variáveis independentes medidas sem erro.

As exigências mencionadas no parágrafo anterior foram necessárias para que se pudessem validar as inferências sobre os coeficientes de regressão, embora esses parâmetros não sejam necessários para calcular tais coeficientes.

Para análise do modelo final de regressão linear simples, foram considerados o coeficiente de regressão e o valor da estatística *t* no desempenho individual da variável independente do modelo. O valor de *p* foi considerado significativo, com 95% de probabilidade alfa ($p < 0,05$). Para construção do gráfico de dispersão, reta de regressão e coeficiente linear de Pearson, também foi utilizado o programa MedCalc.

Para avaliação do modelo final de regressão linear simples, foi calculada a análise de variância (teste F) e o coeficiente de determinação. O teste F é uma técnica utilizada para testar o ajuste da equação como um todo, ou seja, um teste para verificar se a equação de regressão obtida é significativa ou não. O valor de *p* foi considerado significativo com 95 % de probabilidade alfa ($p < 0,05$).

Tamanho mínimo necessário calculado da amostra.

Assim como ocorre com outros tratamentos estatísticos, é importante dispor de um número apropriado de observações, em qualquer estudo que envolva regressão. Fórmulas complexas são necessárias para estimar o tamanho da amostra.¹¹ Atualmente podemos usar programas estatísticos potentes para fazer tais cálculos.¹² Para o cálculo do tamanho mínimo da amostra, neste trabalho, foram utilizados: a) uma variável preditora; b) um índice ES (*effect size*) amplo de 0,35; c) um poder estatístico de 0,80; d) um erro tipo I de 0,05 ($p = 0,05$). O tamanho mínimo da amostra calculado com o *software* utilizado foi de 25 casos.

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

RESULTADOS

A tabela 1 resume os resultados encontrados para as variáveis, obtidos nos 122 pacientes com tuberculose pleural.

A tabela 2 resume a análise de distribuição da normalidade, pelo teste de Kolmogorov-Smirnov, entre os valores encontrados de ADA-L e a idade, no grupo de 122 pacientes com tuberculose pleural.

A tabela 3 mostra o coeficiente de correlação de Spearman (r_s), entre a variável independente pesquisada e a ADA-L, antes da transformação logarítmica dos dados.

O modelo final, com os resultados da regressão linear simples, encontra-se na tabela 4.

Tabela 1 – Estatística descritiva das variáveis obtidas nos 122 pacientes com tuberculose pleural. Período de 1994-2000.

Variáveis	Resultado
Média de idade (anos)	40,5
Limite de idade (anos)	8 a 81
Desvio-padrão da idade	16,25
Coefficiente de variação da idade (%)	40,12
Média de atividade da ADA-L (U/L)	73,99
Desvio-padrão de ADA-L (U/L)	50,33
Coefficiente de variação de ADA-L (%)	68
Sexo feminino (%)	19
Sexo masculino (%)	81

Fonte: Laboratório de Pesquisa em Líquido Pleural Pneumologia / Universidade Federal Fluminense (1994-2000)

Tabela 2 – Análise de distribuição da normalidade pelo teste de Kolmogorov-Smirnov entre os valores encontrados de ADA-L e idade no grupo de 122 pacientes com tuberculose pleural.

Variável	Valor de p^*
ADA-L (U/L)	0,007
Idade (anos)	0,729

Fonte: Laboratório de Pesquisa em Líquido Pleural Pneumologia / Universidade Federal Fluminense (1994-2000)

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

Tabela 3 – Coeficiente de correlação de Spearman (r_s) antes da transformação logarítmica dos dados entre a variável independente pesquisada e a adenosina desaminase pleural.

Variável Independente	Valor de r_s	Valor de p
Idade (anos)	-0,202	0,0261

Fonte: Laboratório de Pesquisa em Líquido Pleural Pneumologia / Universidade Federal Fluminense (1994-2000)

Tabela 4 – Resultados da análise de regressão linear simples aplicada aos dados de 122 pacientes com tuberculose pleural. ADA-L como variável dependente (y – U/L) e idade como variável independente (x – anos)

Variável independente	Coefficiente de regressão	Valor de t	Valor de p	Decisão
Intercepto da reta com o eixo Y (A)	2,11209	8,9632	< 0,0001	Rejeita H_0
Coefficiente angular ou de inclinação da reta com eixo Y (B)	-0,21689	-1,4613	0,1465	Aceita H_0
Coefficiente de determinação (R^2)	0,0175			

Fonte: Laboratório de Pesquisa em Líquido Pleural Pneumologia / Universidade Federal Fluminense (1994-2000)
F = 2,1354 ($p = 0,147$)

A figura 1 apresenta o gráfico de dispersão da reta de regressão com os valores individuais de ADA-L (Y) e a idade (X), com dados não transformados. Em detalhe, são mostrados o coeficiente linear de Pearson (r), o coeficiente de determinação (R^2), além da equação do modelo de regressão linear simples, ajustado após transformação logarítmica dos dados.

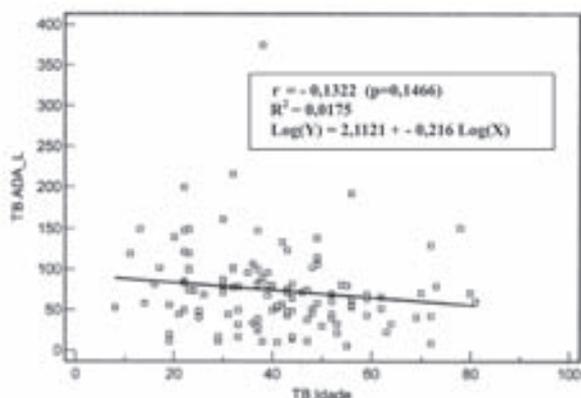


Figura 1 – Diagrama de dispersão com dados não transformados relacionando ADA-L (U/L) e idade (anos) dos 122 pacientes com tuberculose pleural. Laboratório de Pesquisa em Líquido Pleural. Universidade Federal Fluminense (1994-2000).

DISCUSSÃO

Os valores de referência podem ser definidos como um conjunto de valores de uma quantidade medida obtidos a partir de um grupo de indivíduos (ou um só indivíduo) em um estado definitivo de “saúde”.²

Os autores não encontraram, na literatura pesquisada, a influência da idade nos valores de referência de bioquímica, em líquido pleural de pacientes, por qualquer causa de síndrome do derrame pleural. Valores de referência diferentes, em relação à idade dos pacientes, já foram descritos na literatura, no sangue, para colesterol total, albumina, creatinina, ferritina, fosfatase alcalina, entre outros.²

a) Conceito de Análise de Regressão

Análise de regressão é uma metodologia estatística que utiliza a *relação* entre duas ou mais variáveis quantitativas (ou qualitativas), de tal forma que uma variável pode ser predita a partir da outra (ou outras).⁸ A análise de regressão pode ser: 1) linear simples, que relaciona duas variáveis por meio de uma reta; 2) linear múltipla, que relaciona três ou mais variáveis por meio de uma reta; 3) não-linear, que relaciona duas ou mais variáveis por meio de uma curva matemática, que não a reta.⁸

A regressão linear é uma técnica utilizada para ajustar uma reta a um conjunto de dados, de tal forma que esse modelo possa ser utilizado para explicar essa relação, bem como para previsão de dados, tanto dentro do intervalo amostrado, quanto fora dele. Caso não seja possível ajustar uma reta, ou seja, os dados não pareçam estar alinhados em torno de uma reta, é necessário normalizar a relação, usando transformações (funções tais como exponencial, logarítmica, entre outras), ou utilizar os modelos de regressão não linear.^{8,9}

O resultado final de uma regressão linear simples é uma equação da reta, que representa a melhor predição de uma variável dependente a partir de uma variável independente. Esta equação representa um modelo aditivo, no qual a *variável preditora*

soma-se na explicação da *variável critério*. A equação da regressão linear pode ser representada por: $Y = A + BX + E$. Onde, “Y” é a variável dependente ou explicativa; “A” é o intercepto entre a reta e o eixo Y; “B” é o coeficiente de inclinação da reta com o eixo Y; “X” é a variável independente (preditora ou explicativa) e “E” é o erro ou resíduo. O resíduo representa a diferença entre aquilo que foi realmente observado e o que foi predito pelo modelo de regressão.⁸

Pensamos que é importante lembrar que ajustar uma regressão linear simples aos dados significa achar a equação da reta que melhor descreve o fenômeno que desejamos estudar.

b) Premissas do modelo de regressão linear

Para que o uso da equação de regressão linear simples ou múltiplo seja eficaz na predição da variável dependente em estudo, o pesquisador deve examinar, previamente, os parâmetros da regressão linear, bem como identificar as conseqüências da sua violação. Entre os parâmetros citados por Abbad e Torres,¹³ após citarem Tabachnick e Fidell,¹⁴ estão a multicolinearidade, a singularidade e a homogeneidade nas variâncias, a normalidade e a linearidade.

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

Quando algum dos requisitos para o emprego da estatística paramétrica não puder ser preenchido pelos dados de uma amostra, o pesquisador pode, ainda, tentar o recurso da transformação dos dados, antes de optar pela aplicação da estatística não-paramétrica. É um recurso que sempre vale a pena tentar, porque a estatística paramétrica é, evidentemente, mais poderosa que a não-paramétrica.^{8,9}

Uma vez normalizada e homogeneizada a distribuição dos dados amostrais, por intermédio da transformação que se comprovar mais conveniente, o pesquisador estará autorizado a utilizar os testes paramétricos. Contudo, mesmo após terem sido tentados todos os recursos disponíveis, se, ainda assim, a distribuição continuar se demonstrando não-normal, não-homogênea ou até mesmo não-aditiva, não há alternativa senão utilizar a estatística não-paramétrica.^{8,9}

c) Estatística descritiva das variáveis estudadas

A análise da tabela 1 mostra que a média de idade dos 122 pacientes estudados, com tuberculose pleural (81,0% do sexo masculino), foi de 40,5 anos. O desvio-padrão da média de idade (16,25) e o coeficiente de variação (40,12%) traduzem a distribuição paramétrica dos dados, confirmada, pelo teste de Kolmogorov-Smirnov, na tabela 2. Coincidentemente, em artigo que revemos com casuística da Espanha, a média de idade dos doentes com derrame pleural não maligno, com alta prevalência de tuberculose, foi de 43,1 anos.¹⁵

A análise da tabela 1 mostra que a média de atividade da ADA-L, dosada nos 122 pacientes estudados,

com tuberculose pleural, foi de 73,9U/L. O desvio-padrão da média de atividade da ADA-L (50,33U/L) e o coeficiente de variação elevado (68,0%) traduzem a distribuição não paramétrica dos dados, confirmada, pelo teste de Kolmogorov-Smirnov, na tabela 2.

A falta de normalidade, geralmente, vem junto com falta de homogeneidade de variâncias. Por este motivo é que, primeiro, foi usada a transformação logarítmica dos dados, antes da análise de regressão linear simples. Frequentemente, a mesma transformação estabiliza a variância e a aproxima da normalidade.

Antes do cálculo da equação de regressão linear simples, foi verificado que existe um coeficiente não paramétrico negativo ($r_s = -0,202$) e significativo estatisticamente ($p=0,0261$), pela correlação de Spearman (tabela 3). Cabe lembrar que uma associação significativa estatisticamente entre X e Y não necessariamente implica numa relação de causa e efeito.

d) Teste de hipótese do coeficiente B

Os cálculos de A e B são usados para ajustar o modelo, isto é, para *quantificar* a relação entre Y e X e, usando esta relação, *prever* uma nova resposta Y para um dado valor de X.

O critério de avaliação da variável independente para o modelo de regressão linear simples proposto foi o valor de p menor do que 0,05 da estatística t para o coeficiente B (em outros modelos o critério é de exclusão).

A análise do coeficiente de declividade B (-0,21689) da reta, no modelo de regressão linear simples (RLS) proposto (tabela 4), mostrou o valor de $p=0,1465$. A hipótese nula para a análise de RLS estabelece que as variáveis X e Y não são relacionadas ($H_0: \beta=0$). Isto é, podemos dizer que o coeficiente da população não é nulo e, portanto, o coeficiente B não é um bom estimador. Isto significa que tivemos uma boa evidência de que não houve relação estatisticamente significativa entre a idade dos pacientes (X) e a dosagem da atividade de ADA-L (Y). Assim, caracterizamos o coeficiente de inclinação como não significativo.

e) Coeficiente de determinação e coeficiente linear

O coeficiente de determinação (R^2) informa que fração da variabilidade de uma característica é explicada, estatisticamente, pela outra variável. Assume valores entre 0 e 1. Logo, quanto mais próximo de 1 estiver o R^2 , maior a proporção da variação total explicada pelo modelo. Neste modelo, o valor de R^2 foi de 0,0175 (tabela 4 e Figura 1), o que significa que somente 1,75% da regressão de ADA-L pode ser explicada pela idade dos pacientes. Assim, 98,25% (coeficiente de alienação) desta regressão é explicada por outras variáveis independentes, não incluídas no modelo.

REFERÊNCIAS:

1. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. II Diretrizes Brasileiras para Tuberculose. J Bras Pneum 2004; 30 (S1): S1-S85.
2. Individual character of variation in time-series studies of healthy people: II. Differences in values for clinical chemical analytes in serum among demographic groups, by age and sex.

O coeficiente de correlação linear (r) ou produto-momento ou de Pearson (Karl Pearson, 1896) é uma medida da intensidade de associação existente entre duas variáveis.⁸ Neste trabalho, o valor de $r=-0,1322$ ($p=0,1466$) significou que ocorreu uma associação negativa e não significativa, quantitativamente (e estatisticamente), entre os valores de ADA-L e a idade dos pacientes (Figura 1). Neste caso, o valor de $p=0,1466$ ajudou a resolver um dos objetivos deste estudo. A atividade de ADA-L e a idade dos pacientes com tuberculose pleural não se correlacionam. O que se observou com o valor de $r=-0,1322$ ocorreu por acaso. Qualitativamente, a associação entre as duas variáveis foi fraca (entre 0 e 0,30).⁹

f) Teste de hipóteses com a distribuição F

A distribuição F é usada para realizar testes de significância da equação da reta de regressão como um todo, ou seja, são testes de aceitação do modelo de regressão proposto. Na hipótese nula, o coeficiente B é igual a zero e rejeita-se o modelo. Na hipótese alternativa, o coeficiente B é diferente de zero e aceita-se o modelo com $p<0,05$.

Ainda na tabela 4, o valor de $F=2,1354$ ($p=0,147$) indicou que devíamos rejeitar o modelo linear proposto. Cabe lembrar que a distribuição F é igual à distribuição t ao quadrado, isto é, $F=t^2$ (tabela 4).

Com o diagnóstico deste modelo de regressão linear simples proposto, concluiu-se que: a) a variável independente idade não é significativa no modelo proposto ($t=-1,4613$; $p=0,1465$); b) a variabilidade dos valores de ADA-L explicada pela idade dos pacientes é pequena ($R^2=1,75\%$); c) o valor de $F=2,1354$ com $p=0,1465$ indica que a regressão não é significativa, ao nível de 95% de confiança; d) a atividade da ADA-L, em pacientes com tuberculose pleural, não depende, significativamente, da idade dos pacientes. Para cada acréscimo de um ano na idade, ocorre apenas um decréscimo de 0,216 unidades de atividade da ADA-L.

Para finalizar, chamamos a atenção que estas avaliações quantitativas de regressão linear simples fornecem uma bússola para orientar o pesquisador ou o clínico, ao trabalhar com o exame da ADA-L.

AGRADECIMENTOS

Os demais autores agradecem ao Professor Cyro Teixeira da Silva Junior e à Clarice Siqueira Silva, pela análise estatística. Neste trabalho, contamos com a ajuda pessoal de Daniel S. Soper, da Universidade do Estado do Arizona, cujo *software*, desenvolvido para cálculo de amostra mínima em análise de regressão linear, é extremamente simples de ser manuseado.

3. Clin Chem 1978; 24 (2): 313-20.
3. Silva Junior CT. Adenosina desaminase "versus" histopatológico pleural: avaliação da importância da toracocentese isolada para o diagnóstico de tuberculose pleural [tese de doutorado]. Niterói (RJ): Universidade Federal Fluminense; 2000.

4. Pereira MG. Epidemiologia – Teoria e Prática. 3a edição. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan; 2000.
5. Neufeld JL. Learning business statistics with Microsoft™ Excel 2000. 1st ed. USA: Pearson Education, Inc; 2001.
6. Pagano M, Gauvreau K. Principles of Bioestatistic. Second Ed. USA: Thomson Learning; 2000.
7. Anderson DR, Sweeney DJ, Williams TA. Essentials of statistics for business and economics. 2nd ed. USA: Thomson Learning; 2003.
8. Hair Jr JF, Anderson RE, Tatham RL, Black WC. Multivariate Data Analysis. 5th edition. USR (New Jersey): Prentice-Hall, Inc; 1998.
9. Callegari-Jacques SM. Bioestatística. 1a edição. Porto Alegre: ARTMED Editora; 2003.
10. Dawson B, Trapp RG. Basic & Clinical Biostatistics. 3rd. Lisboa: McGraw- Hill Companies; 2001
11. Hsieh FY, Bloch DA, Larsen MD. A simple method of sample size calculation for linear and logistic regression. Stat Med 1998;17:1623-34.
12. Soper DS. A priori sample size calculator. [cited 2006]. Available from: www.danielsoper.com.
13. Abbad G, Torres CV. Regressão múltipla stepwise e hierárquica em psicologia organizacional: aplicações, problemas e soluções. Estud Psicol (Natal) 2002;7:19-29.
14. Tabachnick B, Fidell L S. Using multivariate statistics. 3rd ed. New York (USA): Harper Collins; 1996.
15. 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.

Artigo original

Alterações eletrocardiográficas em pacientes asmáticos.

Electrocardiographic alterations in asthmatic patients.

André Luís Mancini¹, Sonia Regina da Silva Carvalho²,
Maria do Carmo Valente de Crasto³, Ricardo Marques Dias⁴.

RESUMO

Introdução: a asma é uma doença inflamatória crônica cuja prevalência vem aumentando nos últimos 20 anos. Demanda grande utilização de recursos, principalmente no grupo grave. Neste, há consumo crônico de corticóides inalatórios e de β 2-agonistas, que podem produzir uma série de problemas. O objetivo deste trabalho é o de rastrear as alterações eletrocardiográficas e relacioná-las ao grau da asma. **Metodologia:** selecionamos 87 pacientes do ambulatório de asma do HUGG, que, de rotina, possuem uma espirografia e um eletrocardiograma (ECG) feitos com um intervalo máximo de um mês. As alterações eletrocardiográficas encontradas foram relacionadas com o grau da asma. Foram usadas estatísticas não paramétricas para essas comparações. **Resultados:** encontramos diferenças significativas ($p \leq 0,05$) quanto a idade, tempo de asma e saturação da hemoglobina (SaO₂), entre os grupos leve e grave. Na amostra, foi identificada alta prevalência de BRD (46%) e de Onda U (42,5%). **Conclusão:** o ECG identificou uma série de anormalidades, dependentes ou não da gravidade da asma. A associação da Onda U à hipopotassemia deve ser avaliada.

Descritores: asma; espirometria; eletrocardiograma.

ABSTRACT

Introduction: asthma is a chronic inflammatory disease, and in the last twenty years its increasing prevalence has raised the demand for medical resources, especially in severe cases. In such cases, treatment with inhaled steroids and β 2-agonists can produce side effects. The objective of this study is to look for electrocardiographic alterations and correlate them with the severity of the disease. **Methodology:** we selected 87 asthmatic patients from the Asthma Clinic of the Gaffrée Guinle University Hospital. During the trial, each patient had a spirometry and an electrocardiogram (ECG) performed with an interval of less than a month from. The statistical analysis was proceeded by non-parametric tests. **Results:** we found significant differences ($p \leq 0.05$) for age, duration of the disease, and hemoglobin saturation (SaO₂). In the population under analysis, we identified a high prevalence of Right Branch Blockade (46%) and U-wave (42.5%). **Conclusion:** the ECG identified many abnormalities, depending on the severity of the asthma. The association of U-Wave and hypokalemia must be further investigated.

Keywords: asthma; spirometry; electrocardiogram.

1. Médico formado pela Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO. Monitor da disciplina de Iniciação Científica 2.

2. Prof. Assistente da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO. Mestre em medicina.

3. Prof. Adjunto da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO. Doutor em medicina.

4. Prof. Titular da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO. Doutor em medicina

Trabalho realizado no Hospital Universitário Gaffrée e Guinle da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO. Parte do trabalho de final de curso do primeiro autor. Não existe conflito de interesse.

Endereço para correspondência: Ricardo Marques Dias. Rua Mariz e Barros 775, Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, DEMESP, Pneumologia. Tijuca, CEP 20270-004, Rio de Janeiro, Brasil. Tel: 55 (21) 2569-7610 /ramal 304, e-mail: dias.ricardomarques@gmail.com

Recebido em 11/05/2006 e aceito em 21/06/2006, após revisão.

INTRODUÇÃO

A asma é uma doença inflamatória crônica, caracterizada por hiperresponsividade das vias aéreas inferiores e por limitação variável ao fluxo aéreo, reversível espontaneamente ou com tratamento, manifestando-se clinicamente por episódios recorrentes de sibilância, dispnéia, aperto no peito e tosse, particularmente à noite e pela manhã, ao despertar. Resulta de uma interação entre genética, exposição ambiental e outros fatores específicos que levam ao desenvolvimento e manutenção dos sintomas.¹

Segundo Upton et al,² a prevalência da asma em indivíduos adultos aumentou mais de duas vezes, em um período de vinte anos (entre 1976 a 1996), associada, principalmente, à atopia.

Quanto à gravidade, a asma pode ser classificada, segundo o Consenso Brasileiro de Asma 2002,¹ em leve intermitente, leve persistente, moderada e grave. Estima-se que 60% dos casos de asma sejam intermitentes ou persistentes leves, 25% a 30% moderados e 5% a 10% graves.¹

O tratamento da asma, nos grupos moderado e grave, envolve uso crônico de β_2 -agonistas e de corticóides inalatórios, gerando alterações adicionais às da doença. Del Rio-Navarro et al³ mostraram um aumento da morbidade e da mortalidade relacionada à asma, possivelmente devido ao uso excessivo de β_2 -agonistas.

Taylor et al⁴ verificaram que o uso de β_2 -agonistas produziu um aumento significativo da frequência cardíaca e encurtamento do intervalo QT. De modo não significativo, identificaram uma redução da amplitude da onda T e relacionaram o seu uso a atividades ectópicas supra-ventriculares e ventriculares. O tratamento com prednisona não alterou, significativamente, a resposta cardiovascular. Por outro lado, concluíram que os efeitos bioquímicos agudos do uso de β_2 -agonistas são maiores em pacientes com tratamento prévio com corticóides e que o grau de hipocalcemia, produzido pela interação entre as drogas, pode ter significância clínica nas condições hipoxêmicas da obstrução aguda do fluxo aéreo.

Tai Fu et al⁵ e Johansson & Larsson⁶ demonstraram a relação da hipopotassemia com a onda U do traçado eletrocardiográfico, causada por uma pós-hiperpolarização precoce do músculo ventricular. Desta forma, o eletrocardiograma (ECG) poderia identificar precocemente essas alterações do nível do potássio (K^+).

A utilização de β_2 -agonistas pode produzir hipocalcemia, decorrente da estimulação da atividade de membrana da Na^+/K^+ -ATPase, que promove o influxo de potássio nas células. Além disso, o uso de altas doses de β_2 -agonistas pode estar associado a arritmias cardíacas em pacientes com obstrução crônica do fluxo aéreo, estando também implicado em alguns casos de morte súbita.⁷

Deste modo, é importante avaliar as alterações cardiovasculares nos asmáticos, a fim de identificar possíveis fatores de risco. O objetivo deste trabalho é determinar a prevalência das alterações eletrocardiográficas em pacientes do ambulatório de asma do

Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG). Como objetivo específico, correlacionar as alterações encontradas à classificação de gravidade da asma.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo transversal, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HUGG. Foram selecionados, de forma consecutiva, 100 pacientes adultos, de ambos os sexos, atendidos no ambulatório de asma da disciplina cardiopulmonar do HUGG, da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), com diagnóstico de asma. Foram excluídos os pacientes com idade inferior a 15 anos e superior a 75, além dos que realizaram os exames com mais de 30 dias de diferença.

Para participar do estudo, os indivíduos preencheram um formulário de consentimento livre e esclarecido e receberam solicitação de exame de Prova de Função Pulmonar e ECG.

Os métodos de avaliação realizados foram:

1. Revisão de prontuário, buscando por dados de doença prévia ou concomitante, medicamentos em uso regular, tratamento anterior para a asma, tratamento recomendado pelo serviço, tempo de asma.

2. Avaliação da função pulmonar realizada com espirógrafo computadorizado, empregando a versão 4.0 do programa Spiromatic. As variáveis pesquisadas, obtidas da manobra de capacidade vital forçada, foram: capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1), relação VEF1/CVF, fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da CVF (FEF25-75%), tempo expiratório forçado entre 25 e 75% da CVF (TEF25-75%), pico de fluxo expiratório (PFE) e fluxos expiratórios forçados a 50% e 75% da CVF (FEF50-75%). Os valores previstos foram os de Knudson et al.⁸ As técnicas de exame e mensuração são as recomendadas pelo Consenso Brasileiro¹ e pela American Thoracic Society / European Respiratory Society (ATS/ERS).^{9,10} A classificação do tipo e grau de distúrbio ventilatório, assim como o critério de prova broncodilatadora positiva, são os recomendados pela ATS/ERS.^{11,12} Desta forma, os pacientes foram classificados em 3 grupos: asma leve, moderada e grave.

3. ECG realizado em repouso e com 12 derivações, com aparelho "Ecafis - Eletrocardiógrafo ECG 6" calibrado, e em decúbito dorsal.¹³ Foram considerados como normais os exames cujos parâmetros estivessem de acordo com os critérios de normalidade indicados por Enéas F. Carneiro.¹⁴

Os exames foram realizados por profissionais experientes, do próprio ambulatório do HUGG, e os laudos de cada tipo de exame foram dados por um mesmo examinador.

A estatística descritiva foi feita pela mediana e pelos percentis 25 e 75%. Em razão da natureza das variáveis, confirmada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov, foram empregados testes não-paramétricos. O teste do Qui-quadrado foi empregado para as variáveis ca-

tegorias e os testes de Kruskal-Wallis para variáveis contínuas. Para as comparações múltiplas, foi utilizado o teste de Student-Newman-Keuls. O nível de significância de 5% foi estabelecido para rejeição da hipótese de nulidade ou igualdade ($\alpha=0,05$), em teste bi-caudal. Foram usados o MS Excel 2003[®],¹⁵ o GraphPad InStat^{®16} e o MedCalc[®].¹⁷

RESULTADOS

As características da amostra foram resumidas na Tabela 1. Pelo fato de nem todos os dados estarem disponíveis nos prontuários avaliados, foi necessário explicitar o tamanho amostral para cada parâmetro apresentado.

Tabela 1 - Características gerais da amostra por classificação de gravidade da asma

Variável	Teste	Leve	Moderada	Grave
		n = 16 (18,4%) Mediana (p.25% - p.75%)	n = 35 (40,2%) Mediana (p.25% - p.75%)	n = 36 (41,4%) Mediana (p.25% - p.75%)
Idade (anos)	=0,0230*	n= 16/16 (100,%) 41 (25,5 - 47,0)	n= 35/35 (100,%) 44 (33,0 - 52,75)	n= 36/36 (100,%) 49 (40,0 - 62,0)
Tempo de doença (anos)	=0,0068*	n= 10/16 (62,5%) 15,5 (2,0 - 36,0)	n= 27/35 (77,1%) 13 (7,5 - 28,5)	n= 29/36 (80,6%) 33 (17,0 - 50,0)
Tempo de tratamento no HUGG (meses)	=0,9018	n= 9/16 (56,3%) 52 (31,0 - 55,0)	n= 23/35 (65,7%) 49 (33,0 - 55,5)	n= 28/36 (77,8%) 49 (31,8 - 65,0)
Tabagismo	p=0,2317	2/16 (12,5%)	6/35 (17,1%)	9/36 (25,0%)
HAS	=0,0386*	n= 5/16 (31,3%) 05 (0,0%)	n= 22/35 (62,9%) 5/22 (22,7%)	n= 24/36 (66,7%) 10/24 (41,7%)
PAS (mmHg)	=0,0850	n= 9/16 (56,3%) 110 (110 - 110)	n= 19/35 (54,3%) 120 (110 - 130)	n= 22/36 (61,1%) 130 (120 - 148,5)
SaO ₂ (%)	=0,0091*	n= 5/16 (31,3%) 97 (97,0 - 98,0)	n= 30/35 (85,7%) 97 (96,0 - 98,0)	n= 32/36 (88,9%) 96 (94,5 - 97,0)

* teste estatisticamente significativo (p<0,05).

HAS - Hipertensão Arterial Sistêmica PAS - Pressão Arterial Sistólica SaO₂ - Saturação de HUGG - Hospital Universitário Gaffrée e Guinle

Houve predomínio do sexo feminino em relação ao masculino, em todos os grupos, na proporção de: 13:3 (81,3%) na asma leve, 24:11 (68,6%) na asma moderada, e 28:8 (77,8%) na asma grave, mas sem diferença entre os grupos (p=0,5380).

Em relação à idade, foi verificada uma diferença estatisticamente significativa (p=0,0230), entre os graus grave e leve. Na asma grave, os pacientes apresentaram um maior tempo de doença, com diferença estatisticamente significativa em relação aos outros grupos.

O tabagismo, definido como uma carga tabágica de mais de 5 maços/anos, foi encontrado em 19,5% (17/87) dos pacientes e não foi significativamente diferente entre os grupos, conforme Tabela 1.

Foi encontrada hipertensão arterial sistêmica (HAS) em 15/51 (29,4%), principalmente no grupo de asma grave (41,7%).

A média de idade nos pacientes com história de hipertensão foi significativamente maior (54,67 ± 13,937 anos, IC95% 46,95 a 62,38, p=0,0102) do que nos que não apresentaram história de HAS, de 42,68 ± 15,250 (IC95% 37,87 a 47,49).

Deste modo, com exceção de idade, tempo de asma e SaO₂, não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas (p>0,05), para os parâmetros acima referidos, quando comparados ao grau da asma (Tabela 1).

Os achados eletrocardiográficos classificados pelo grau de asma estão resumidos na Tabela 2. Destacamos que existe diferença quanto à presença de alterações de repolarização entre os grupos e a alta frequência de onda U na amostra.

a) Asma Leve:

Quanto ao ritmo, a arritmia foi verificada em 2/16 (12,5%), sendo ela do tipo bradicardia sinusal; bloqueios de condução foram encontrados em 9/16 (56,3%), sendo em sua maioria bloqueio de ramo direito (BRD) de 1º grau (4/9=44,4%) e um de 2º grau (1/9=11,1%); os outros corresponderam a bloqueio de ramo esquerdo (BRE) de 1º grau (3/9=33,3%) e bloqueio átrio-ventricular (BAV) de 1º grau (1/9=11,1%).

Além disso, a presença de onda U positiva foi identificada em 10/16 indivíduos (62,5%); alterações de repolarização (AR) em 3/16 (18,75%), sendo elas: uma alteração de repolarização ventricular (ARV) de parede anterior e duas do tipo repolarização precoce (vagotonismo).

b) Asma Moderada:

Encontramos arritmias em 7/35 (14,3%), dentre eles bradicardia sinusal em 4/7 (57,1%), extra-

Tabela 2 - Achados eletrocardiográficos classificados pelo grau de asma

Variável	Teste	Leve	Moderada	Grave
		n = 16 (18,4%)	n = 35 (40,2%)	n = 36 (41,4%)
Variáveis categóricas				
Onda U (positiva)	p=0,158	10 - 62,5%	9 - 25,7%	19 - 52,8%
Alt. Repolarização	p=0,0118*	3 - 18,75%	6 - 17,1%	13 - 36,1%
Arritmia	p=0,5272	2 - 12,5%	7 - 20,0%	4 - 11,1%
BRD	p=0,475	5 - 31,25%	16 - 45,7%	19 - 52,8%
Baixa voltagem	p=0,8605	3 - 18,75%	5 - 14,3%	6 - 16,7%
Variáveis contínuas				
		Mediana (p.25% - p.75%)	Mediana (p.25% - p.75%)	Mediana (p.25% - p.75%)
Eixo elétrico	-0,657	47,5 (31,2 - 70,0)	50 (30,0 - 70,0)	45 (30,0 - 62,5)
Onda p (em mm)	-0,158	1 (1,00 - 1,00)	1 (1,00 - 1,25)	1 (1,00 - 1,63)
Onda p (em seg)	-0,315	0,08 (0,06 - 0,08)	0,08 (0,06 - 0,08)	0,08 (0,06 - 0,08)
QRS (em seg)	-0,305	0,08 (0,06 - 0,08)	0,08 (0,07 - 0,08)	0,08 (0,08 - 0,10)

* teste estatisticamente significativo (p<0,05).

sístole ventricular em 2/7 (28,6%) e um caso com esses distúrbios associados (14,3%).

Bloqueios de condução foram encontrados em 23/35 (65,7%), sendo em sua maioria BRD de 1º grau (15/23=65,2%) e um de 2º grau (1/23=4,3%); os outros corresponderam a BRE de 1º grau (4/23=17,4%). Já o BAV de 1º grau, o BRE de 3º grau e o hemi-bloqueio anterior esquerdo (HBAE) apresentaram, cada um, um caso (1/35=4,3%). Foi encontrado também um caso de distúrbio de condução intra-ventricular (4,3%).

Além da presença de onda U positiva (9/35=25,7%), encontramos onda U negativa (1/35=2,9%). Em relação às alterações de repolarização, destacou-se a do tipo repolarização precoce (vagotonismo), encontrada em 3/6 (50%) destes; os outros são: ARV em parede inferior, e ARV em parede ântero-septal.

c) Asma Grave:

Quanto às arritmias, foram verificados 4/36 (11,1%) casos, sendo eles: bradicardia sinusal, extra-sístole ventricular, extra-sístole ventricular associada a extra-sístole supra-ventricular e taquicardia sinusal, cada tipo correspondendo a 25% do total.

Bloqueios de condução foram encontrados em 26/36 (72,2%), sendo em sua maioria BRD de 1º grau (18/26=69,2%) e um de 2º grau associado a HBAE (1/26=3,8%); os outros corresponderam a BRE de 1º grau (1/26=3,8%), BRE de 2º grau (2/26=7,7%) e HBAE (4/26=15,4%). Também foi visto um caso de distúrbio de condução intra-ventricular.

Não verificamos a presença de onda U negativa, porém, a onda U positiva mostrou-se muito freqüente neste grupo (19/36=52,8%).

Em relação às alterações de repolarização, destacaram-se as do tipo ARV em parede inferior (4/13=30,8%), repolarização precoce (vagotonismo) (2/13=15,4%), e um caso de ARV primária de parede lateral e lateral alta, ARV parede ínfero-lateral e isquemia anterior extensa, todas elas sugerindo isquemia miocárdica; por outro lado, a ARV secundária foi encontrada em 3/13 (23,1%).

Com relação às alterações observadas no EGC, observamos diferença estatisticamente significativa ($p=0,0118$) apenas nas alterações de repolarização, conforme Tabela 2, sendo mais freqüente sua ocorrência na asma grave (13/36=36,1%). Seu componente mais freqüente foi a alteração de repolarização ventricular em parede inferior (4/13=30,8%), seguido da ARV secundária (3/13=23,1%).

Dos pacientes que apresentaram ARV em parede inferior, 80% (4/5) apresentavam asma grave, enquanto que os outros apresentavam asma moderada. Nestes, a média de idade foi de $59,4 \pm 12,542$ anos (IC95% de 43,83 a 74,97 anos).

Em relação à arritmia, encontramos 7/87 (8,0%) pacientes com bradicardia sinusal, sendo mais freqüente no grupo com asma moderada (4/7=57,1%); 2/87 (2,3%) com extra-sístoles ventriculares, ocorrendo somente nesse grupo; outras alterações apareceram

em apenas 4/87 (4,6%), sendo que a grande maioria (74/87=85%) não apresentou distúrbios do ritmo.

Como já foi mencionado, não encontramos diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, com relação ao BRD, encontrado em 46% da amostra e em 19/36 (52,8%), no grupo com asma grave. Além disso, não verificamos uma tendência estatisticamente significativa de que o avançar da doença pudesse aumentar a freqüência dos casos de BRD ($p=0,1614$). O BRD de 1º grau correspondeu a 43,7% (38/87) de todas as formas de bloqueios e a 92,7% (38/41), dentre os bloqueios de ramo direito. A média de idade nos pacientes que apresentaram BRD foi de $47,32 \pm 14,244$ anos (IC95% 42,57 a 52,07 anos). Não encontramos associação estatisticamente significativa entre o grau da asma (grave vs. leve e moderada) e a existência de BRD ($p=0,3071$).

A hipertrofia ventricular foi verificada em 8,0% (7/87) da amostra, sendo 5/7 (71,4%) de HVE e 1/7 de HVD, encontrado apenas no grupo grave.

A freqüência de onda U na amostra foi 42,5% (37/87); destes, foi positiva em 36/37 (97,3%) e negativa em 1/37 (6,7%). A onda U positiva foi mais freqüente no grupo com asma grave, em relação aos outros, conforme Gráfico 1.

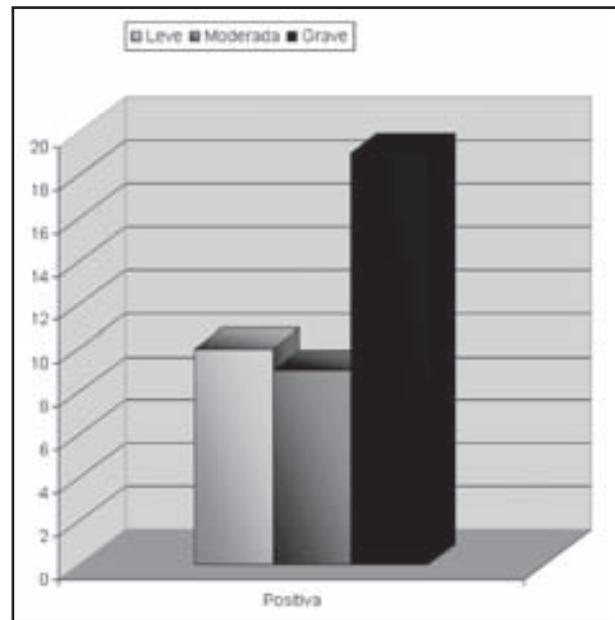


Gráfico 1 – Freqüência da onda U nos asmáticos

DISCUSSÃO

As avaliações dos exames eletrocardiográficos demonstram um conjunto de alterações nos pacientes em tratamento ambulatorial regular para asma. Apesar de alguns achados serem mais freqüentes naqueles classificados como asma grave,¹ devemos levar em consideração aspectos importantes nesse subgrupo, um dos quais seria a idade. Nesse caso, verificamos uma tendência estatisticamente significativa de aumento da média de idade, acompanhando a evolução

da doença. O grupo com asma grave apresenta, para a idade, IC95% de 44,7 a 55,3 anos. Em contrapartida, a população classificada como asma leve apresenta IC95% de 29,2 a 45,9 anos. Relacionado a esse dado, podemos inferir também que a maior frequência de HAS encontrada no grupo grave (41,7%) possa estar associada à idade avançada, já que houve diferenças estatisticamente significativas entre as médias de idade nos hipertensos, em relação aos não hipertensos.

Ademais, temos uma maior possibilidade de ocorrência de outras doenças cardiovasculares, bem como uma maior morbidade, à medida que a idade aumenta. Deste modo, pode ficar comprometida a inferência de que alguns achados, encontrados no eletrocardiograma, possam estar, isoladamente, relacionadas à asma. Por outro lado, esses achados nos asmáticos justificam a sua investigação rotineira, com a finalidade de diagnosticar, precocemente, alguma complicação possível.

Além da idade avançada, o grupo com asma grave apresenta maior tempo de doença, com diferença média de, aproximadamente, 13 anos entre eles.

Apesar de pouco analisada na prática clínica, pela sua difícil identificação no registro eletrocardiográfico, a frequência de onda U positiva foi encontrada em 43,7% da amostra. Alguns autores mencionam a relação desta com a hipopotassemia.^{5,6}

Verificamos diferença estatisticamente significativa em relação à hipoxemia, com maior prevalência no grupo grave. Deste modo, devemos nos preocupar com a hipopotassemia identificada, já que os efeitos das drogas usadas no tratamento da asma são responsáveis pela redução desse íon no sangue. Taylor et al⁴ chamaram a atenção para o potencial de risco dessa

alteração do potássio. Apesar de não terem encontrado repercussões clínicas significativas em seu trabalho, envolvendo o uso de corticóides e de β_2 -agonistas em indivíduos saudáveis, os autores chamam atenção para o risco de seu uso em pacientes que apresentam condições hipoxêmicas, como é o caso dos asmáticos pela obstrução intermitente e progressiva do fluxo aéreo.

Seria de grande importância um seguimento deste estudo, investigando o comportamento do íon potássio, por meio da dosagem sérica, no mesmo momento em que se realizaria um ECG, para a pesquisa da onda U. O ECG é um exame barato e não invasivo, capaz de detectar alterações cardiovasculares precoces. Deste modo, poderíamos orientar e propor medidas que poderiam diminuir o risco de morte súbita. A partir desse momento, seria avaliada a necessidade da reposição daquele íon nesses pacientes, devido ao uso de medicamentos ou pelo potencial risco da associação dado pela hipoxemia, como sugerido por Taylor et al.⁴

Já onda U negativa, que sugere isquemia miocárdica, foi encontrada numa mulher de 39 anos com história de HAS.

Os achados eletrocardiográficos identificados com maior prevalência na amostra estudada foram: a presença de baixa voltagem em 14/87 (16,1%) da amostra, o BRD em 40/87 (46,0%), a arritmia em 13/87 (15,0%) e alterações de repolarização em 22/87 (25,3%).

Podemos concluir que, nos asmáticos, o ECG é um exame sensível para detectar, precocemente, alterações cardiovasculares. Além disso, pela alta prevalência da onda U, é importante um estudo para determinar a sua causa, que poderia ser uma alteração precoce da hipopotassemia, decorrente do tratamento da asma.

REFERÊNCIAS:

1. III Consenso Brasileiro no Manejo da Asma. *J Pneumol*, 2002;28(supl 1):S1-S28, 2002.
2. Upton MN; Mcconnachie A; Mcsharry C; Hart CL; Smith GD; Gillis CR; et al. Intergenerational 20 year trends in the prevalence of asthma and hay fever in adults: the Midspan family study surveys of parents and offspring. *Brit Med J*:2000; 321:88-92.
3. Del Río-Navarro BE; Sienra-Monge JJ; Álvarez-Amador M; Reyes-Ruiz N; Arevalo-Salas A; Berber A. Serum potassium levels, CPK-MB and ECG in children suffering asthma treated with beclomethasone or beclomethasone-salmeterol. *Allergol et Immunopathol* 2001;29(1):16-21.
4. Taylor DR; Wilkins GT; Herbison GP; Flannery EM. Interaction between corticosteroid and beta-agonist drugs. Biochemical and cardiovascular effects in normal subjects. *Chest* 1992;102(2):519-24.
5. Tai Fu L; Kato N; Takahashi N. Hypopotassemia-induced U wave in electrocardiogram (an experimental study for possible mechanism). *Basic Res Cardio* 1984;79(4):494-502.
6. Johansson BW; Larsson C. A hypokalemic index ECG as a predictor of hypokalemia. *Acta Med Scand* 1982;212(1-2):29-31.
7. Lipworth BJ; McDevitt DG; Struthers AD. Hypokalemic and ECG sequelae of combined beta-agonist/diuretic therapy. *Chest* 1990;98:811-5.
8. Knudson RJ; Lebowitz MD; Holberg CJ; Burrows B. Changes in the normal maximal expiratory flow volume curve with growth and aging. *Am Rev Respir Dis* 1983;127:725-34.
9. American Thoracic Society. Standardization of spirometry: 1987 update. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:1285-98.
10. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R et al. ATS/ERS Task Force: Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26: 319-338.
11. American Thoracic Society. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1202-1218.
12. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, et al. ATS/ERS Task Force: Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005; 26:948-968.
13. Guimaraes JI. Normatização dos equipamentos e técnicas para a realização de exames de eletrocardiografia e eletrocardiografia de alta resolução. [cited in May, 2006]. Available at: <http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2003/site/012.pdf>.
14. Carneiro EF. O eletrocardiograma: 10 anos depois. Editora: Enéas Ferreira Carneiro, [S.l.] ISBN: 9765031920.
15. Microsoft® Office Excel 2003 versão 11.6560.6568 SP2. Microsoft Office Professional Edição 2003, USA.
16. GraphPad InStat versão 3.01 para Windows 95, Copyright 1992-1998. GraphPad Software Inc, San Diego California USA, www.graphpad.com.
17. MedCalc® versão 6.16 para Windows XP; MedCalc Software. Mariakerke Belgium, www.medcalcsoftware.com.

Artigo original - Pediatria

Diagnóstico endoscópico da etiologia do estridor na criança e no adolescente.

Endoscopy diagnosis of stridor etiology in child and adolescent.

Ana Cristina Barbosa Domingues¹, Gesmar Volga Haddad Herdy²,
Selma Maria de A. Sias³, Guilherme A. de Freitas Milward⁴.

RESUMO

Introdução: o estridor é uma indicação freqüente de laringotraqueobroncoscopia (LTB) nos serviços de endoscopia respiratória pediátrica. O objetivo deste estudo foi conhecer a incidência de estridor como indicação do exame endoscópico, sua relação com a idade e o sexo, descrever as complicações do exame, os achados endoscópicos e identificar as causas de estridor. **Metodologia:** foi feito um estudo descritivo retrospectivo dos casos de estridor, examinados no Instituto Fernandes Figueira (IFF), no período de janeiro de 1996 a dezembro de 1999. Duzentos e sessenta e oito (268) exames com broncoscópico flexível foram realizados, sob contenção e anestesia tópica. Os outros 15 exames foram realizados sob anestesia geral inalatória, com broncoscópico rígido. Os dados foram computados no software EPI-INFO 5 e avaliados com estudo de freqüência simples e percentual. **Resultados:** o estridor foi a principal indicação de LTB, com 283 casos (16,1%). A idade variou de 5 dias a 17 anos, com média de 6,7 meses (DP=15,59m) e mediana de 4 meses. O predomínio do sexo masculino foi de 1,7/1. Não ocorreram complicações durante o exame. A principal causa de estridor foi a laringomalácia, com 183 ocorrências (65,72%). **Conclusão:** os resultados do trabalho compartilham com os dados encontrados na literatura. A LTB é uma técnica de fácil utilização, oferecendo baixos índices de complicações, o que justifica a sua importância como método diagnóstico das causas de estridor na criança.

Descritores: broncoscopia; sons respiratórios; diagnóstico; criança; adolescente.

ABSTRACT

Introduction: stridor is often an indication of laryngotracheobronchoscopy (LTB) in the pediatric respiratory endoscopy services. The aim of this work was to observe the incidence of stridor, the relation with gender and age, description the endoscopies findings, exams complications and to identify the causes of stridor. **Methodology:** a descriptive retrospective research was carried out from January 1996 to December 1999 using 268 laryngotracheobronchoscopies under contention topic anesthesia with flexible bronchoscope. In 15 exams was used general inhalator anesthesia with a rigid bronchoscope. The data was treated using EPI-INFO 5 software and assessed with a study of simple frequency and percentage. **Results:** it was observed that in 283 cases studied, (16.1%) was stridor. The age of patients varied from 5 days to 17 years old, with an average of 6.7 months (DP=15.59m) and mean of 4 months. The predominance of male was 1.7/1. There weren't complications reported during the procedure. The main causes of stridor were laryngomalacia with 186 cases (65.72%). **Conclusion:** the results of this work are in accordance with the literature. Laryngotracheobronchoscopy is a simple technique offering low complication incidence. Therefore this justifies its importance in the diagnosis of child with stridor.

Keywords: bronchoscopy; respiratory sounds; diagnosis; child; adolescent.

1. Mestre em Medicina, área de Pediatria, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense – UFF - Niterói, RJ, Brasil.
2. Professor Titular de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense – UFF - Niterói, RJ, Brasil.
3. Professor Adjunto de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense – UFF - Niterói, RJ, Brasil.
4. Chefe do Setor de Endoscopia Respiratória do Instituto Fernandes Figueira – IFF - Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ - Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Trabalho realizado no Instituto Fernandes Figueira, da Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro (RJ), Brasil. Não há conflito de interesses.

Endereço para correspondência: Ana Cristina Barbosa Domingues. Avenida das Américas, 1245/1407, Barra da Tijuca, RJ, Rio de Janeiro, CEP 22631-000. Tel (fax): (21) 2491-4533, e-mail: hanac@ig.com.br
Recebido em 30/05/2006 e aceito em 19/06/2006, após revisão.

INTRODUÇÃO

“O estridor é um ruído respiratório causado por uma obstrução à passagem de ar nas vias aéreas, que resulta em um fluxo de ar turbulento”.¹ As lesões que causam estridor podem ocorrer nas fossas nasais, rinofaringe, orofaringe, hipofaringe, glote, infraglotte e traquéia. As lesões altas causam estridor inspiratório, as baixas, estridor expiratório e as lesões médias, estridor bifásico.² O mais comum é o estridor inspiratório, tendo origem na laringe, parte superior da traquéia ou hipofaringe.³ A incidência é maior em recém-nascidos e lactentes, com média de idade de quatro meses,³ sendo que a maioria dos estudos sobre estridor mostra predomínio do sexo masculino sobre o feminino. As principais causas de estridor são congênitas e ocorrem com maior frequência na laringe e, em seguida, na traquéia e nos brônquios.³

A endoscopia respiratória vem sendo indicada como método diagnóstico e terapêutico de diversas doenças pulmonares na criança. Possibilita a observação direta das vias aéreas superiores e inferiores e, quando realizada por equipe bem treinada, possui poucos riscos de complicações. Para a realização dos exames são utilizados dois tipos de aparelhos: broncoscópio flexível (ou broncofibroscópio), e broncoscópio rígido. O broncofibroscópio é mais utilizado para broncoscopias diagnósticas e o tipo rígido para as terapêuticas, tendo como indicação absoluta a retirada de corpo estranho.^{4,5}

O estridor é um sinal comum nos serviços de pediatria. Na maioria dos centros de endoscopia respiratórias pediátricas nacionais e internacionais os trabalhos realizados⁶⁻¹² mostram que o estridor é uma indicação freqüente de laringotraqueobroncoscopia (LTB), como mostrado na tabela 1.

Tabela 1- Resultados de trabalhos de estridor mostrando o período do estudo, número de exames endoscópicos realizados e número absoluto e percentual de pacientes com estridor.

Autor	Período do estudo	nº de exames	nº de estridor	%
Gibson NA e cols ⁶	-	35	11	31,40%
Lis, G e cols ⁷	1 ano	386	52	13,47%
Barbado A e cols ⁸	1 ano	7448	3715	81%
Dickstein PJ ⁹	jan/1990 a set/1991	170	45	26,50%
Fraga, JC e cols ¹⁰	mar/1989 a mar/1992	356	132	52%
Lindal H e cols ¹¹	1984 a 1989	196	16	30,70%
Holinger LD ¹²	4 anos	219	191	87,20%

O serviço de endoscopia respiratória do Instituto Fernandes Figueira (IFF) – FIOCRUZ é o principal centro de encaminhamento do SUS no Rio de Janeiro, prestando atendimento às redes federal, estadual, municipal e também a outros estados. Em levantamento de dados realizado no serviço, no período de janeiro de 1996 a dezembro de 1999, para conhecer as indicações de LTB, observou-se que o estridor foi a principal indicação. Devido a um número significativo de pacientes com este sinal, houve interesse em analisar esta população, saber a incidência de estridor como indicação do

exame endoscópico, sua relação com a idade e o sexo, descrever as complicações do exame endoscópico, identificar as causas de estridor, e comparar os resultados com os dados existentes na literatura.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo descritivo retrospectivo realizado no setor de Endoscopia Respiratória do IFF-FIOCRUZ, no período de janeiro de 1996 a dezembro de 1999. Identificaram-se os casos de estridor, em pacientes de 0 a 17 anos, por meio de levantamento das endoscopias respiratórias realizadas. Foram incluídos na análise os 283 casos de pacientes examinados com estridor.

Os exames endoscópicos foram previamente autorizados pelos pais e realizados no centro cirúrgico pediátrico do IFF, por equipe especializada, em sala adequadamente equipada, sob anestesia tópica ou geral, com monitorizações cardíaca, da saturação de O₂ e de CO₂ e com a criança submetida a um jejum prévio de, no mínimo, 4 horas em lactentes e 6 horas nas crianças maiores.

Na anestesia tópica, utilizou-se lidocaína gel a 2%, aplicada na narina de maior calibre e na orofaringe. Após 5 minutos, o broncoscópio flexível da marca Pentax BF 10X, diâmetro externo de 3,5 mm foi introduzido, por via transnasal, e a imagem vista em monitor de vídeo.^{4,5,13} Na anestesia geral inalatória com halotano, foi utilizado o sistema duplo T de Baraka (modificação da peça T de Ayre), na variante de Magill (ou arranjo de Mapleson-A), em ventilação intermitente, com pressão positiva e fluxo de gases variável (3 a 6 l/min). O broncoscópio rígido foi introduzido por via transoral, acoplado ao sistema ventilatório, após a estabilização da saturação, juntamente com a óptica de Hopkins, câmera e monitor de vídeo.^{4,5}

Duzentos e sessenta e oito (94,7%) exames foram realizados com anestesia tópica e contenção, utilizando o broncoscópio flexível. Quinze (5,3%) foram realizados sob anestesia geral e com broncoscópio rígido.

Após o término do exame, os pacientes foram levados à enfermaria de apoio, onde ficaram em observação até a sua completa recuperação. O laudo endoscópico foi registrado em formulário do próprio serviço e as informações anotadas numa planilha. Os dados foram computados no software EPI-INFO 5 e descritos como frequência simples e percentual.

RESULTADOS

Foram realizados 1753 exames endoscópicos, no período avaliado. O estridor foi a principal causa, com 283 casos, prevalência de 16,1%. As demais indicações para a realização do exame estão apresentadas na tabela 2.

Tabela 2 – Indicações de LTB no Serviço de endoscopia respiratória do IFF-FIOCRUZ no período de 1996 a 1999 (n=1763).

Indicações	Freqüência	%
Estridor	283	16,10%
Obstrução alta	169	9,60%
Atelectasia	149	8,50%
Pneumonia de Repetição	148	8,40%
Susp. de tuberculose	146	8,30%
Pneumonia arrastada	146	8,30%
Pneumonia a esclarecer	117	6,70%
Disfonia, rouquidão, roncocal	104	5,90%
Dispnréa	61	3,50%
Traqueostomia	54	3,10%
Imagem pulmonar persistente	53	3,00%
Susp. de corpo estranho	51	3,00%
Outros*	45	2,60%
Bebê chiador	40	2,30%
Dificuldade de extubação	32	1,80%
Pneumonia intersticial	20	1,20%
Dificuldade de deglutiçãocal	19	1,10%
Adenomegalia hilar	16	0,90%
Tosse crônica	15	0,80%
Patologias congênital	14	0,80%
Dificuldade de entubação	13	0,70%
Susp. Fistula traqueo-esofágical	11	0,60%
Tumor	9	0,50%
Tubo Orotraqueal	7	0,40%
Bronquiolite	7	0,40%
Bronquiectasia	6	0,30%
Enfisema obstrutivocal	5	0,30%
Trauma iatrogênical	5	0,30%
Lesão escavada	5	0,30%
Hemoptise, hemoptóical	4	0,20%
HIV	3	0,20%
Febre de origem obscuracal	2	0,10%
Total	1753	100,00%

*outros = apnéa do sono, dilataçãocal de esôfago, epistaxe, encarceramento pulmonar, empiema, fístula tráqueocal-gástrica, suspeita de fístula traqueo-esofágical por projétil de arma de fogo, suspeita de laringocele, hiperinsuflaçãocal pulmonar, odinofagia e refluxo gastroesofágical)

A idade dos pacientes com estridor variou de 5 dias a 17 anos, média de 6,7 meses (desvio padrão de 15,59 meses) e mediana de 4 meses, havendo um predomínio em lactentes de 0 a 6 meses (gráfico 1). Houve predomínio do sexo masculino, 178 casos (62,9%), com relação entre masculino/feminino de 1,7/1.

Nos exames realizados não foi observado nenhum tipo de complicaçãocal.

Em 20 pacientes (7,07%), o exame foi normal, não sendo encontrada nenhuma causa que explicasse o estridor.

As causas de estridor estão apresentadas, por ordem de freqüência, na tabela 3. A principal causa de estridor foi a laringomalácia, em 186 pacientes

(65,72%): 152 (53,71%) casos tinham laringomalácia isolada e 34 (12,01%), laringomalácia associada a outras causas (tabela 4). A principal alteração anatômica encontrada foi a flacidez das cartilagens aritenóides.

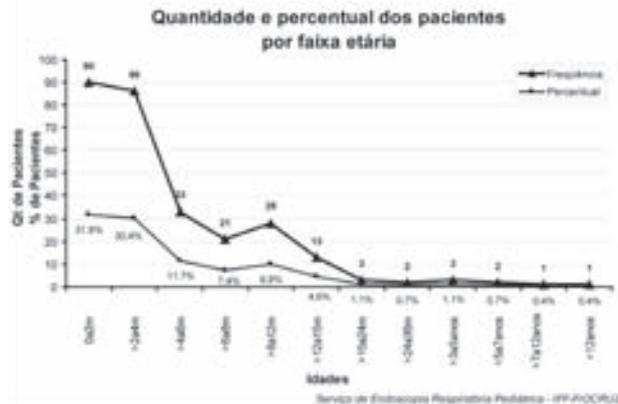


Gráfico 1- Distribuição de pacientes com estridor de acordo com a faixa etária

Tabela 3 - Distribuição das causas de estridor em número absoluto e em percentual de casos de acordo com achados endoscópicos.

Causas	Nº de Casos	%
Laringomalácia (isolada)	152	53,71
Laringomalácia (associada)	34	12,01
Paralisia de corda vocal	15	5,3
Unilateral	9	
Bilateral	6	
Estenose subglótica	11	3,89
Adquirida	10	
Congênita	1	
Proc. inflamatório inespecífical	8	2,83
Hipertrofia de adenóides	7	2,47
Tumor	6	2,12
Rinofaringe	1	
Higroma	1	
Cisto de base de língual	1	
Hemangioma subglótico	2	
Papiloma	1	
Trauma	5	1,77
Anel vascular	4	1,41
Paresia de corda vocal	4	1,41
Laringotraqueobronquite	4	1,41
viral		
Membrana laringeacal	3	1,06
Anomalias crânio-faciais	5	1,77
Retrognatia	3	
Micrognatia	2	
Inc. motora da faringecal	2	0,71
Estenose traqueal	1	0,35
Estenose brônquical	1	0,35
Atresia coanal	1	0,35
Normal	20	7,07
TOTAL	283	100

Tabela 4 – Distribuição dos casos de laringomalácia associada a outras causas.

Causas	Nº casos	% total
Hipertrofia de adenóides	11	32,35%
Processo Inflamatório Inespecífico	5	14,71%
Anomalias crânio-faciais		
Fenda Palatina	3	8,82%
Retrognatia, Micrognatia	3	8,82%
Vaso anômalo	2	5,88%
Trauma – Lesão por TOT	1	2,94%
Incoord. Motora da Faringe	1	2,94%
Granuloma de Corda Vocal	1	2,94%
Cisto de base de língua	1	2,94%
Fístula Traqueo-esofágica	1	2,94%
Edema Subglótico	1	2,94%
Estenose Subglótica Congênita	1	2,94%
Estenose Coaral Bilateral	1	2,94%
Paralisia de Corda Vocal	1	2,94%
Paresia de Corda Vocal	1	2,94%
Total de Laringomalácia associada	34	100,00%

DISCUSSÃO

O estudo realizado apontou o estridor como sendo a principal indicação de endoscopia respiratória em crianças e adolescentes. Esse resultado é superponível aos da literatura, que mostram que a incidência de estridor variou de 13,5% a 96% dos exames realizados.^{6,7,9,10,12,14}

Fraga e cols¹⁰ explicam que o predomínio do estridor na faixa etária de 0 a 5 meses ocorre porque, em lactentes, o estridor aparece como manifestação clínica de qualquer anormalidade das vias aéreas, pois o calibre das vias aéreas é muito pequeno e qualquer obstrução pode resultar em um bloqueio à passagem do ar, resultando em um fluxo de ar turbulento.¹⁵

O estudo realizado no IFF mostrou que a faixa etária predominante foi de crianças menores que seis meses, com 207 casos (73,9%), com idade média de 6,7 meses.

Na maioria dos trabalhos houve um predomínio do sexo masculino, com relações iguais ou superiores a 2:1.^{6,7,9,10,12,14} Holinger e cols³ sugerem, como hipótese para o predomínio do sexo masculino, o fato destes serem mais atingidos do que as meninas pelas anomalias congênitas benignas da laringe. No nosso estudo também observou-se predomínio do sexo masculino sobre o feminino, com relação de 1,7/1.

A maioria dos autores utilizou em seu serviço o aparelho flexível, com diâmetro externo variando entre 2,2 mm e 3,5 mm, anestesia tópica com xilocaína líquida a 1% ou 2%, cateter de oxigênio nasal e sedação. A droga mais usada para sedação foi o midazolam. Alguns autores utilizaram apenas o midazolam e outros usaram associação de drogas, sendo a mais citada a meperidina e o fentanil.^{6,7,9,16,17,18} A broncoscopia flexível tem a vantagem de não necessitar de anestesia geral. Por ser flexível, possibilita maior angulação e penetração mais periférica, permite observar a dinâmica das

estruturas anatômicas, ajuda em entubações difíceis e pode ser usado através do tubo endotraqueal e da traqueotomia. Apresenta como desvantagens depressão respiratória e hipóxia, devido às medicações utilizadas para sedação e na retirada de corpo estranho.^{19,20} A broncoscopia rígida permite um melhor controle da ventilação da via aérea, possibilita manipulação cirúrgica e do sangramento, mas apresenta como desvantagens necessidade de anestesia geral, dificuldade de angulação para visualização dos lobos superiores, interrupção durante a ventilação mecânica e não permitir a observação da dinâmica anatômica das estruturas devido à anestesia geral.^{5,14,21,22,23,24,25}

Das 283 LTB apresentadas no estudo, a maioria 268 (94,7%) foi realizada com anestesia tópica com xilocaína gel a 2%, com contenção e broncoscópico flexível. Os demais, 15 exames (5,3%), foram realizados sob anestesia geral, com broncoscópico rígido. A preferência desta técnica, pela equipe de endoscopia do IFF, é justificada porque permite a observação da dinâmica anatômica da laringe, facilitando a visualização das estruturas comprometidas, explicando a etiologia do estridor. O uso de sedativos, durante a LTB flexível, não é aceito pela equipe de anestesiologistas e endoscopistas do IFF, porque esses medicamentos provocam a perda dos movimentos da laringe durante o exame e, também, pela possibilidade de complicações, já relatadas na literatura.^{6,7,9,16,17,18}

A facilidade técnica e o registro de baixos índices de complicações, com a utilização da broncoscopia flexível, explicam a maior utilização desta técnica. Os exames realizados sob anestesia geral e broncoscopia rígida foram selecionados por meio da história sugestiva de estenose subglótica, membrana laríngea e papiloma que, provavelmente, necessitariam de procedimento terapêutico como dilatação, ruptura de membrana laríngea e curetagem de papiloma.

A incidência de complicações na literatura varia de 2 a 8,2%.¹⁵ As complicações mais frequentes, citadas nos estudos onde se utilizou o broncofibroscópio, foram leves e moderadas, incluindo queda da saturação de O₂, bradicardia, sangramento discreto, laringoespasma e broncoespasmo.^{6,7,9,16,17,18} Apenas Gibson e cols.⁹ relataram ocorrência de três complicações graves: dois pacientes apresentando infecção do trato respiratório inferior e um apresentando estridor progressivo, necessitando entubação e ventilação. Nos trabalhos de Fraga e cols¹⁰ e Lindal e cols,¹¹ onde foi utilizado broncoscópico rígido, ocorreram complicações mais graves. Fraga e cols¹⁰ relatam um caso em que o paciente teve que ser entubado e ventilado, devido a edema subglótico, após ser submetido a endoscopia rígida. Lindal e cols¹¹ relatam, em seu trabalho, cinco pneumotórax, uma ruptura de brônquio do lobo inferior direito e uma ruptura da artéria pulmonar direita, após retirada de um granuloma.

No estudo realizado no IFF, não há relato de complicações. A ausência de complicações pode ser explicada pela utilização mais freqüente do broncofibroscópio, cuja técnica é mais simples, oferecendo menos riscos durante o exame endoscópico, pelo fato de não ter sido utilizado nenhum tipo de sedativo e pelo bom treinamento da equipe de profissionais que realizaram o exame.

Os trabalhos de Gibson e cols,⁶ Lis e cols,⁷ Dickstein PJ⁹ e Holinger e cols¹² mostram que a laringomalácia foi a principal causa de estridor (acima de 50%).

A laringomalácia é a principal causa de estridor em lactentes. É considerada uma anomalia congênita, de etiologia desconhecida, podendo apresentar três anormalidades anatômicas que podem estar isoladas ou associadas: cartilagens aritenóides flácidas, sendo aspiradas durante a inspiração, pregas ariepiglóticas curtas e epiglote flácida ou em "ômega", obstruindo a laringe à inspiração. As manifestações clínicas surgem, em geral, dentro dos 10 primeiros dias de vida. Na maioria das vezes, ocorre estridor inspiratório intermitente, de intensidade variável, que decresce com a distensão do pescoço e permanece na posição de decúbito ventral. O choro é geralmente normal, a dispnéia é rara e, em alguns casos, ocorrem distúrbios da deglutição. O ruído é mais alto quando o paciente está dormindo.¹⁵ Há predomínio em recém-nascidos e lactentes menores e a proporção do sexo masculino sobre o feminino é de 2:1.^{3,15,26}

A classificação do tipo de laringomalácia não está relacionada à gravidade dos sintomas encontrados, mas ao tipo de alteração anatômica.¹⁵ A maioria dos autores cita que a laringomalácia leve e moderada são as formas que predominam, sendo raros os casos mais graves (em torno de 10% a 15%).¹⁵ A principal alteração anatômica encontrada foi a flacidez das cartilagens aritenóides, sendo aspiradas para o interior da glote na inspiração.⁷ O tratamento, na maioria das vezes, é conservador. Geralmente ocorre melhora entre os 12 a 18 meses. O tratamento cirúrgico é indicado nos casos mais graves e consiste em ariepiglotoplastia.¹⁵

No IFF, a principal causa de estridor foi a laringomalácia, 186 (65,8%), sendo que 152 (53,71%) isoladas e 34 associadas a outras alterações. A idade média dos pacientes com laringomalácia, no presente estudo, foi de 5,11 meses, predominando no sexo masculino, com relação masculino/feminino de 1,6:1. A principal alteração anatômica encontrada foi a flacidez das cartilagens aritenóides.

A laringomalácia pode se apresentar isolada ou associada a outras anormalidades das vias aéreas. No estudo apresentado por Gibson e cols,⁶ dos 3 (2,7%) casos de laringomalácia associada, 1 era associado à traqueomalácia e 2, à traqueomalácia e a broncomalácia. Lis e cols⁷ relataram que, dos 12 casos (29%) de laringomalácia associadas, 6 (17%) eram associadas à traqueomalácia, 3 (9%) à paralisia de corda vocal, 3

(9%) à estenose subglótica. Alguns estudos identificaram a hipertrofia de adenóides, como a principal causa associada à laringomalácia.²⁷ Zalzal¹⁵ explicou que este fato deve estar relacionado ao reduzido calibre das vias aéreas, nas crianças de baixa idade.

As causas associadas à laringomalácia, encontradas no presente estudo, coincidem com as causas descritas na literatura.^{6,7,26} A hipertrofia de adenóides foi a principal associação, ocorrendo em 11 pacientes.

Das causas isoladas de estridor, no presente estudo, a paralisia de cordas vocais (PCV) foi a segunda, com 15 casos (5,3%). Nove pacientes apresentaram paralisia de corda vocal unilateral. Dois pacientes apresentavam cardiopatia associada, uma causando paralisia por lesão do nervo laríngeo recorrente e outra por compressão cardíaca do brônquio principal esquerdo. Um paciente apresentou estridor e dificuldade respiratória, no pós-operatório para correção de atresia de esôfago. Em três, a causa foi por trauma pelo TOT (tubo oro-traqueal). Nos outros três pacientes, havia suspeita de comprometimento neurológico. Das 6 crianças com PCV bilateral, 3 tinham comprometimento neurológico não especificado, duas eram sindrômicas (síndrome de Arnold-Chiari e síndrome não especificada), 1 tinha neuropatia hipóxica, com cardiopatia congênita complexa e nanismo distrófico. Os resultados apresentados neste estudo concordam com os descritos na literatura, mostrando as alterações neurológicas e os distúrbios cardiovasculares como as causas mais freqüentes de PCV.^{9,12,15,28,29}

A estenose subglótica foi a terceira causa freqüente de estridor, com 11 pacientes (3,8%). A maioria delas foi adquirida e havia história prévia de entubação traqueal por tempo prolongado. Em apenas um paciente a estenose era congênita, pois apresentava 90% de redução das vias aéreas por hipertrofia da cartilagem cricóide. A estenose subglótica congênita é secundária a uma cricóide pequena ou a uma submucosa espessa. A estenose subglótica adquirida é mais comumente secundária à intubação.^{29,30} Zalzal¹⁵ relatou que a incidência de estenose subglótica adquirida está aumentando, devido à melhor assistência aos prematuros, e que a incidência apresentada pela literatura (2% a 8%) não é real, em razão da morbidade do paciente pós-alta ou morte por outras causas.^{3,15} As outras causas de estridor isoladas tiveram um percentual de freqüência menor, assim como na literatura.

Os resultados do levantamento realizado no serviço de endoscopia respiratória do IFF são compatíveis com os dados encontrados na literatura, confirmando que o estridor é indicação freqüente de LTB, predomina no sexo masculino e em lactentes pequenos e tem como causa principal a laringomalácia. A LTB realizada com o broncoscópio flexível é uma técnica de fácil utilização oferecendo baixos índices de complicações, desde que seja realizada por equipe bem treinada, em ambiente adequado e com os cuidados essenciais.

REFERÊNCIAS

1. Tunkel DE, Zalzal GH. Stridor in infants and children: ambulatory evaluation and operative diagnosis. *Clinical Pediatrics* 1992; p.48-55.
2. Mancuso RF. Stridor in Neonates. *Pediatrics Clinics of North America* 1996;43(6):1339-55.
3. Holinger LD. Evolution of stridor and wheezing. In: Hollinger LD, Green C, Lusk R. *Pediatric Laryngology x Bronchoesophagology*. 4nd ed. Philadelphia, New York: Lippincott-Raven; 1997. p.41-8.
4. Green C, Holinger LD, Gartlan M.G. Technique. In: Holinger, LD, Green, C., Lusk, R.. *Pediatric Laryngology x Bronchoesophagology*. 4nd ed. Philadelphia, New York: Lippincott- Raven, 1997; p.97-116.
5. Holinger LD, Green C. Instrumentation, equipment, and standartization. In: Holinger LD, Green C, Lusk RP. *Pediatric Laryngology x Bronchoesophagology*. 4nd ed. Philadelphia, New York: Lippincott- Raven, 1997; p.65-8.
6. Gibson NA, Coutts AP, Paton JY. Flexible bronchoscopy under 10kg. *Respiratory Medicine*. 1994;88:131-4.
7. Lis G, Szczerbinski T, Cichocka-Jarosz E. Congenital Stridor. *Pediatric Pneumology* 1995; 20:220-4.
8. Barbado A, Magarotto M, Crivellaro M, Novello Jr A, Cracco A, de Clic J, et al. Use of pediatric bronchoscope, flexible and rigid, in 51 European centers. *European Respiratory Journal* 1997;10:1761-6.
9. Dickstein PJ. Broncoscopia flexível de fibra óptica em pediatria. *Jornal de Pediatria* 1992;68(1/2):6-12.
10. Fraga JC, Nogueira A, Palombini BC. Endoscopia respiratória rígida em criança. *Jornal de Pediatria* 1994; 70(2):105-9.
11. Lindal H, Rintala R, Malinem L, Leijala M, Sairanem H. Bronchoscopy during the first month of life. *Journal of Pediatric Surgery* 1992; 27(5):548-50.
12. Holinger LD. Etiology of stridor in the neonate, infant and child. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1980;(89):397-400.
13. Amitai Y, Zylber-Katz E, Avital A, Zangen D, Noviski N. Serum lidocaina concentrations in children during bronchoscopy with topical anesthesia. *Chest* 1990;98(6):1310-3.
14. Perez CR, Wood RE. Update on pediatric flexible bronchoscopy. *Pediatric Clinics of North America* 1994;41(2):385-99.
15. Zalzal GH. Stridor and airway compromise. *Pediatrics Clinics of North America* 1989; 36(6):1389-403.
16. Fan LL, Sparks LM, Dulinski J.P. Applications of na ultrathin flexible bronchoscope for neonatal and pediatric airway problems. *Chest* 1986; 5(89):673-6.
17. Finer NN, Etches PC. Fiberotic bronchoscopy in neonate. *Pediatric Pulmonology*. 1989;7:116-20.
18. Nussbaum E. Usefulness of Miniature flexible bronchoscopy in children. *Chest* 1994; 106:1438- 42.
19. Helms RA, Sanderson DR. Rigid bronchoscopy. *Clinics in Chest Medicine* 1995;16(3):393-9.
20. Martinot A, Closset C, Marquette H, Hue V, Deschildre A, Ramon P et al. Indications for flexible x rigid bronchoscopy in children with suspected foreign-body aspiration. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1017-9.
21. Godfrey S, Avital A, Maayan C, Rotschild M, Springer C. Yield from flexible bronchoscopy in children. *Pediatric in children. Pediatric Pulmonology* 1997;23:261-9.
22. American Toracic Society. Flexible endoscopy of pediatric airway. *Am Rev Resp Dis* 1992;145:233-5.
23. Wood RE. Pitffals in the use of flexible bronchoscope in pediatric patients. *Chest* 1990;97(1):199-203.
24. Wood RE, Prakash UBS. *Pediatric flexible bronchoscopy*. In: Prakash,U.B.S. *Bronchoscopy*. NewYork: Raven Press; 1994. p.345-6.
25. Wood RE. *Pediatric bronchoscopy*. *Chest Surgery Clinics of North America* 1996;6(2):237-51.
26. Nussbaum E, Maggi C. Laryngomalacia in children. *Chest* 1990;98(4):942-4.
27. Schnapf BM. Oxygen desaturation during fiberotic bronchoscopy in pediatric patients. *Chest* 1991;99(3):591-4.
28. Chaten FC, Lucking SE, Yong ES, Michell JJ. Stridor: intracranial pathology causing post-extubation vocal cord paralysis. *Pediatrics* 1991;87(1):39-43.
29. Holinger LD. Congenital laryngeal anomalies. In: Hollinger LD, GreenC,LuskRP.*PediatricLaryngologyxBronchosesophagology*. 4nd ed. Philadelphia, New York: Lippincott-Raven; 1997. p.137-64.
30. Carvalho M, Milward G, Lopes JMA, Almeida R. Lesões iatrogênicas causadas por intubação traqueal em recém – nascidos. *Jornal de Pediatria* 1990; 66(4/5):51-5.

Artigo original

Análise das alterações resistivas e elásticas em portadores de doenças pulmonares intersticiais por meio da técnica de oscilações forçadas.

Analysis of the resistive and elastic modifications in patients with pulmonary interstitial diseases by the forced oscillation technique.

Leonardo Cordeiro de Souza¹, Pedro Lopes de Melo^{1,2}, Agnaldo José Lopes³, José Manoel Jansen³.

RESUMO

Introdução: a Técnica de Oscilações Forçadas (FOT) oferece informações relacionadas às propriedades resistivas e elásticas do sistema respiratório, que podem contribuir para complementar os exames tradicionalmente empregados na avaliação das Doenças Pulmonares Intersticiais (DPIs). O presente estudo apresenta dois objetivos principais: 1) investigar as alterações nas propriedades resistivas e reativas do sistema respiratório de indivíduos portadores de DPIs e 2) avaliar a possível contribuição da FOT no diagnóstico e classificação dos estágios das DPIs. **Metodologia:** foram avaliados cinco grupos: (1) sem história de doenças respiratórias (controle, n=11); (2) indivíduos portadores de DPIs, porém sem distúrbio restritivo ao laudo espirométrico (grupo normal ao exame – NE, n=8); (3) portadores de DPIs com distúrbio obstrutivo leve (DVOL, n=7); (4) pacientes com obstrução de moderada a acentuada (DVO, n=4) e (5) pacientes restritivos (DVR, n=9). Foram analisadas, a resistência total do sistema respiratório (R0), a complacência dinâmica do sistema respiratório (Cr_{s,din}) e a inclinação da curva de resistência (S), ligada à homogeneidade do sistema respiratório. **Resultados:** considerando os pacientes com classificação obstrutiva, observamos uma significativa elevação de R0 (p<0,002), uma significativa redução de Cr_{s,din} (p<0,00001) e uma significativa redução em S (p<0,01). Comparando o grupo DVR com o controle, ocorreu aumento de R0 (p<0,006) e redução de S (p<0,006) e Cr_{s,din} (p<0,001). **Conclusão:** a fisiopatologia das doenças pulmonares intersticiais é adequadamente descrita pelos parâmetros obtidos pela FOT. Com base nestes resultados, e considerando as características não invasivas da técnica, podemos projetar uma significativa contribuição da FOT à assistência oferecida aos pacientes portadores de DPIs.

Descritores: doenças pulmonares intersticiais; mecânica respiratória; oscilações forçadas; instrumentação biomédica.

ABSTRACT

Introduction: Forced Oscillation Technique (FOT) may offer information related to the resistive and elastic properties of the respiratory system that could contribute to complement the traditional exams used to evaluate Interstitial Lung Diseases (ILD's). The objectives of this study were: 1) to investigate the modifications in the resistive and elastic properties in patients with ILD's, and 2) evaluate the potential contribution of the FOT in the diagnostic and classification of the ILD's. **Methodology:** five groups were evaluated: (1) a control group without history of respiratory diseases (n=11); (2) patients with PID's without restrictive results in spirometry (normal to the exam, n=8); (3) patients with light obstruction (n=7); (4) patients with mild to accentuated obstruction (n=4) and (5); patients with restrictive disturb (n=9). The parameters evaluated by FOT were the total resistance of the respiratory system (R0), the dynamic compliance (Cr_{s,dyn}) and the slope of the resistance curve (S), associated with the homogeneity of the respiratory system. **Results:** considering obstructive patients, it was observed a significant increase in R0 (p<0,002), a significant reduction in Cr_{s,dyn} (p<0,00001), and in S (p<0,01). Comparing restrictive patients and controls, it was observed an increase in R0 (p<0,006), and reductions in Cr_{s,dyn} (p<0,001) and S (p<0,006). **Conclusion:** the pathophysiology of the ILD's is adequately described by the FOT parameters. Based on these results, and considering the non-invasive characteristics of this technique, it can be anticipated a significant contribution of the FOT to the assistance of patients with ILD's.

Keywords: lung diseases, interstitial; respiratory mechanics; forced oscillation technique.

1. Laboratório de Instrumentação Biomédica – LIB – Instituto de Biologia e Faculdade de Engenharia

2. Laboratório de Pesquisas em Microcirculação – LPM – Instituto de Biologia

3. Laboratório de Provas de Função Pulmonar/Disciplina de Pneumologia – Faculdade de Ciências Médicas

Local de realização: Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Brasil. Apoio financeiro: CNPq e FAPERJ. Conflito de interesses não declarado.

Endereço para correspondência: Pedro Lopes de Melo. Rua São Francisco Xavier, 524, sala 104, Pavilhão Haroldo Lisboa da Cunha, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, CEP 20550-013, Rio de Janeiro, RJ. Tel: (21) 2587-7773, fax: (21) 2587-7760, e-mail: plopes@uerj.br

Recebido em 25/05/2006 e aceito em 23/06/2006, após revisão.

INTRODUÇÃO

As Doenças Pulmonares Intersticiais (DPIs) são constituídas por, aproximadamente, 150 doenças que, embora diversificadas, apresentam semelhanças de sintomas, aspectos de exames de imagens torácicas, alterações da fisiologia, função pulmonar e histologia típica.¹ A incidência na população é estimada entre 20 a 40 indivíduos por 100.000 pessoas, sendo responsáveis por cerca de 100.000 internações, anualmente.² As DPIs apresentam alta taxa de mortalidade e sua taxa de sobrevivência está estimada entre 3 a 5 anos, podendo aumentar para 7 anos, nos casos bem sucedidos de transplante pulmonar e/ou programa de recondicionamento pulmonar.³ Discute-se, atualmente, que a agressão inicial associada às DPIs é a lesão da superfície epitelial, causando inflamações nos espaços aéreos e nas paredes alveolares, o que dá origem a uma fase aguda, chamada de alveolite intraluminal e mural. Quando se torna crônica, a inflamação irá disseminar-se para locais como interstício e vasculatura, produzindo a fibrose intersticial, o que leva ao distúrbio significativo da troca gasosa e da função ventilatória (Distúrbio Ventilatório Restritivo – DVR), com redução gradual dos volumes pulmonares.²

A avaliação das DPIs envolve vários exames invasivos e não invasivos, dentre eles os exames de função pulmonar. Os exames funcionais, como a espirometria, a determinação da força muscular inspiratória, a difusão de CO e a pletismografia, são usuais na atualidade, porém não apresentam correlações significativas com o aspecto diferencial dos grupos e a fase inicial das doenças.³

Durante a realização de exames com a Técnica de Oscilações Forçadas (FOT), o paciente não necessita realizar manobras respiratórias forçadas, como na espirometria, e/ou permanecer em ambiente claustrofóbico, como na pletismografia. Outra vantagem importante está relacionada ao fornecimento de novos parâmetros, que permitem uma análise detalhada do sistema respiratório. No caso particular dos indivíduos com DPI, esta característica pode auxiliar no esclarecimento das anormalidades fisiopatológicas e, possivelmente, prever os eventos precoces dessas doenças. De uma maneira geral, a aplicação da FOT depende da exata identificação dos parâmetros mais adequados ao diagnóstico e acompanhamento de cada doença respiratória em particular. Neste sentido, nosso grupo vem conduzindo diversos estudos, com o objetivo de viabilizar a utilização clínica da FOT, otimizando a metodologia e o sistema de medida, em função das características específicas de cada uma das diversas doenças respiratórias.⁴⁻⁹

Neste contexto, o presente estudo apresenta dois objetivos principais: 1) investigar as alterações nas propriedades resistivas e reativas do sistema respiratório de indivíduos portadores de DPIs e 2) avaliar a contribuição da FOT no diagnóstico e classificação dos estágios das DPIs, tendo como referência os exames espirométricos.

METODOLOGIA

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto, estando em conformidade com a declaração de Helsinki.¹⁰ Nenhuma imposição foi exercida aos participantes, e os resultados foram sempre mantidos confidenciais. Os pacientes que apresentaram história de tabagismo de longa data, doenças ocupacionais e sarcoidose foram excluídos. No total, foram avaliados cinco grupos distintos: (1) sem história de doenças respiratórias (grupo controle, n=11); (2) indivíduos portadores de DPIs, porém sem distúrbio restritivo ao laudo espirométrico (grupo normal ao exame - NE, n=8); (3) portadores de DPIs com distúrbio obstrutivo leve ao laudo espirométrico (DVOL, n=7); (4) pacientes portadores de DPIs com distúrbio obstrutivo de moderado a acentuado ao laudo espirométrico (DVO, n=4) e (5) portadores de DPIs com distúrbio restritivo ao laudo espirométrico (DVR, n=9). As características biométricas dos grupos estudados estão descritas na Tabela 1. Estas são similares, entre os grupos, apresentando diferenças entre as médias estatisticamente não significativas ao teste ANOVA.

Tabela 1: Características dos indivíduos estudados. Valores representados pela média e desvio padrão.

	Altura (cm)	Idade (anos)	Peso (kg)
Controle (n=11)	156,7±9,1	57±12,0	65,9±16,0
Normal ao exame (n= 8)	168,4±6,9	50,5±7,2	75,8±14,3
DPIs com DVOL (n= 7)	165,7±10,6	61,3±12,1	70,1±24,7
DPIs com DVO (n= 4)	158,0±9,8	51,5±12,3	58,5±14,3
DPIs com DVR (n= 9)	161,5±8,5	57,8±9,1	70,0±14,9
ANOVA	ns	ns	ns

Os exames espirométricos foram realizados no Laboratório de Provas de Função Pulmonar, da Faculdade de Ciências Médicas da UERJ, utilizando o instrumento Vitatrace modelo 130SL e seguindo os procedimentos recomendados pelo Consenso Brasileiro de Espirometria.¹¹ Os laudos associados à gravidade da obstrução foram baseados nos parâmetros da espirometria, segundo a classificação proposta por Jansen.¹² Esta classificação baseia-se na premissa de que a relação $FEF_{25-75\%}/CVF$ é influenciada, principalmente, pela obstrução de pequenas vias aéreas, sendo adequada para a classificação das fases iniciais da doença obstrutiva. A relação VEF_1/CVF apresenta maior influência das grandes vias respiratórias, sendo mais adequada à classificação das fases mais avançadas da doença.

A instrumentação empregada, assim como a metodologia de realização dos ensaios de FOT, fo-

ram descritas, em detalhe, anteriormente.^{4-6,13,14} Basicamente, o sistema aplica sinais senoidais de baixa pressão (P), com frequências múltiplas inteiras de 2 em uma faixa compreendida entre 4 e 32 Hz, e analisa a resposta resultante em fluxo (Q). A razão das transformadas de Fourier dos sinais citados é utilizada para estimar a impedância total do sistema respiratório [$Z_{rs} = FFT(P)/FFT(Q)$]. A partir da extrapolação linear da componente real da impedância entre 4 e 16 Hz são obtidas a resistência no intercepto (R0), associada à resistência total do sistema respiratório e a inclinação da reta de resistências (S), associada à homogeneidade do sistema respiratório. A reatância em 4Hz (X_4) é utilizada para estimativa da complacência dinâmica ($C_{rs,dyn} = 1/2\pi f X_4$), associada às propriedades elásticas do sistema respiratório e ao aumento da resistência das vias aéreas periféricas. Durante a realização dos exames, os indivíduos permaneceram sentados, utilizando um clip nasal, suportando suas bochechas e queixo com as mãos, e respirando, calmamente, por meio de um bocal. A função de coerência mínima para aceitação dos exames foi de 0,9. Este parâmetro avalia a interferência do sinal respiratório nos ensaios, reduzindo-se quando a interferência é mais elevada.⁴⁻⁹

Os resultados são apresentados como média \pm DP. A análise estatística foi efetuada por meio do programa ORIGIN 6.0, utilizando ANOVA na avaliação da tendência apresentada pelas médias dos grupos controle, normal ao exame, obstrutivo leve e obstrutivo. Comparações entre os grupos de pacientes obstrutivos e restritivos, assim como entre os restritivos e o grupo controle, foram efetuadas utilizando testes t não pareados, sendo considerados significativos quando $p < 0,05$.

RESULTADOS

A Figura 1 mostra os resultados dos testes espirométricos, em indivíduos normais e portadores de DPIs. Considerando as classes controle, NE, DVOL e DVO, foram observadas tendências significativas de redução em todos os parâmetros espirométricos (ANOVA, $p < 0,0003$). Comparando os grupos DVO e DVR, não foram observadas diferenças significativas em VEF_1 ($p > 0,05$), enquanto a comparação de VEF_1/CVF e FEF/CVF , entre estes 2 grupos, resultou em valores significativamente mais elevados no grupo DVR.

A Figura 2 apresenta os resultados obtidos por meio da FOT. Na Figura 2A observamos uma significativa tendência de elevação de R0, considerando os pacientes com classificação obstrutiva. O grupo de pacientes com DVR apresentou R0 significativamente mais elevado que o grupo controle, porém significativamente menor que a exibida pelo grupo de pacientes com DVO, sendo semelhante a R0 média, presente no grupo DVOL.

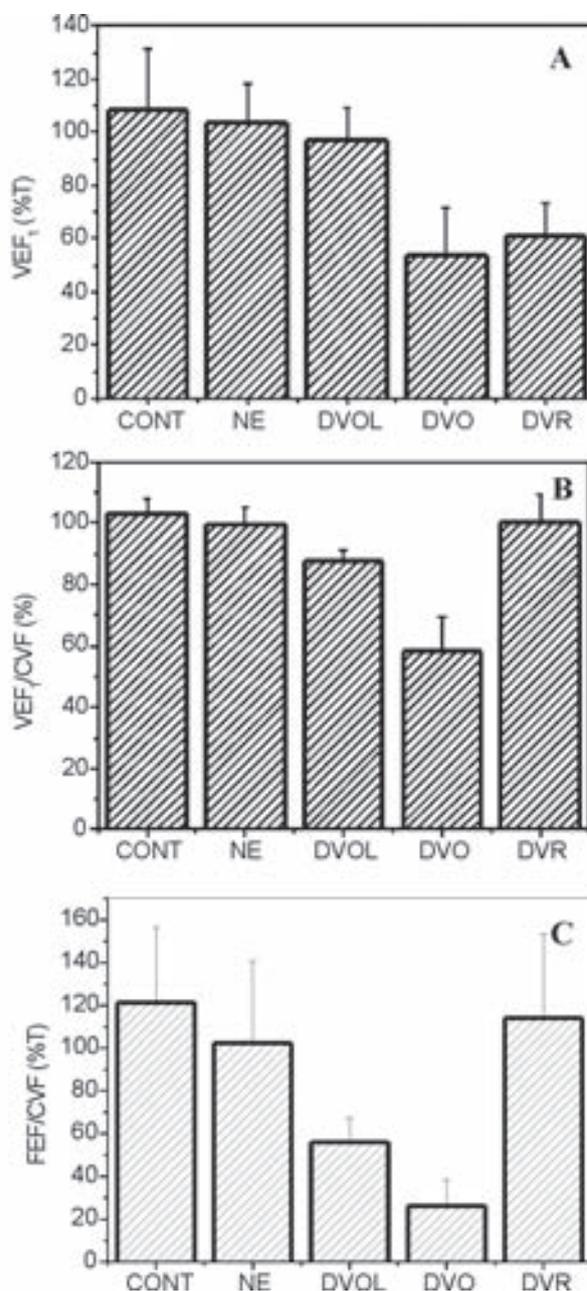


Figura 1: Comportamento do volume espiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1 , gráfico A), volume espiratório forçado no primeiro segundo/capacidade vital forçada (VEF_1/CVF , gráfico B) e do fluxo espiratório forçado/capacidade vital forçada (FEF/CVF , gráfico C) em normais e pacientes portadores de DPIs.

A Figura 2B descreve o comportamento de S nas diferentes classes estudadas. Entre os grupos controle, normal ao exame e DVO leve, foram observados valores similares, sem alterações significativas ($p > 0,05$). O teste ANOVA, incluindo o grupo controle e as classes com características obstrutivas, mostrou uma tendência significativa ($p < 0,01$) de aumento de inclinação na curva de valores resistivos, o que sugere a introdução de importantes reduções na homogeneidade do sistema respiratório, ao longo do processo de evolução da obstrução nas DPIs. O grupo de

pacientes portadores de DVR apresentou S significativamente mais elevada que o grupo controle e, em média, menor, embora sem significância estatística, que a do grupo com DVO. Estas diferenças podem ser explicadas com base na diferença entre os efeitos mecânicos resultantes dos dois quadros.

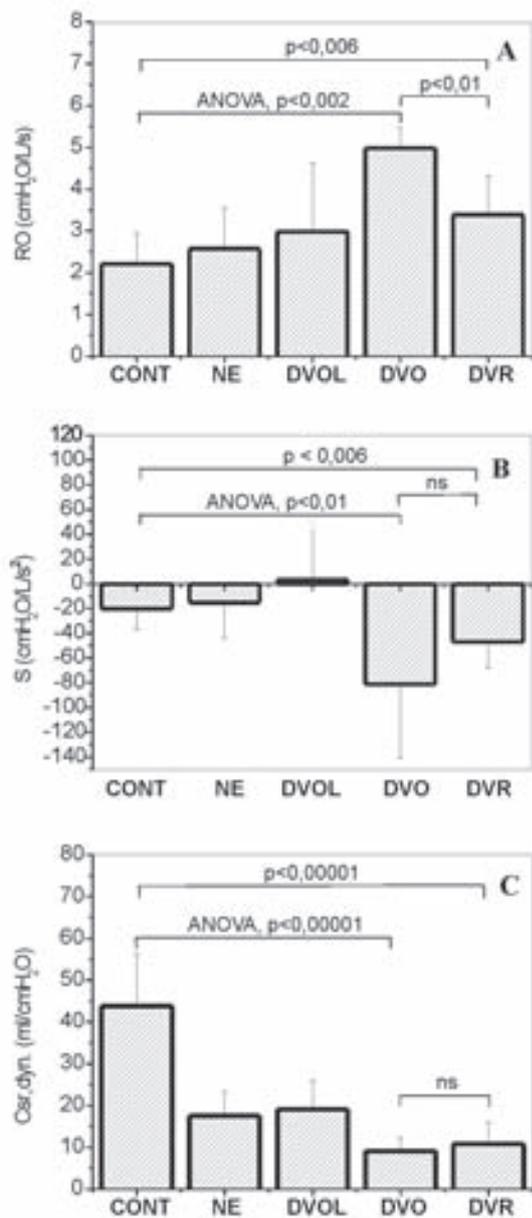


Figura 2: Comportamento da resistência total do sistema respiratório (R0, gráfico A), inclinação da curva de resistência (S, gráfico B) e complacência dinâmica (Crs,dyn, gráfico C) no grupo controle e nos pacientes com DPIs classificados segundo a espirometria.

Considerando as classes controle, NE, DVOL e DVO, observamos uma significativa tendência de redução na Crs,dyn (Figura 2C). Em relação a Crs,dyn, cabe ressaltar a presença de uma discriminação significativa ($p < 0,001$) entre os grupos controle e normal ao exame, resultado que confirma o elevado potencial da FOT em identificar, de maneira precoce, as alterações funcionais em pacientes portadores de DPIs.

DISCUSSÃO

Em concordância com os resultados do presente trabalho, Van Noord e colaboradores¹⁵ observaram pequenas, porém significativas, elevações de resistência média, avaliada por meio de FOT, em pacientes portadores de doenças pulmonares intersticiais difusas. Os autores citados sugerem que a resistência do tecido pulmonar é alterada na presença de doenças pulmonares intersticiais. Fisher e colaboradores,¹⁶ estudando a resistência total do sistema respiratório, na frequência de ressonância, em pacientes com fibrose idiopática, obtiveram valores entre 2,2 e 3,5 cmH₂O/L/s. Estes valores são coerentes com os de R0 nas classes controle, NE e DVOL descritas na Figura 2A. Van Noord e colaboradores¹⁷ simularam a presença de condições restritivas no abdome e na parede torácica, resultando na obtenção de valores significativamente mais elevados de resistência, nas duas condições. Rossman¹⁸ resalta que, nas DPIs, as pequenas vias aéreas constituem-se em importante local de inflamação. Como conseqüência, são formados *plugs* de muco, assim como exsudado inflamatório, ambos fatores que obstruem as vias aéreas. Estas alterações podem, ao menos em parte, explicar os resultados descritos na Figura 2A. Ainda com relação aos resultados apresentados na referida figura, cabe destacar a presença de importantes componentes obstrutivos, em pacientes classificados como restritivos ao exame espirométrico.

A presença de valores mais elevados de S no grupo DVO pode ser explicada pelas alterações nas vias aéreas inferiores, descritas anteriormente. Outra possível causa refere-se à presença de inflamação e fibrose nos alvéolos e nas paredes alveolares,¹⁹ produzindo alterações locais de elasticidade e, conseqüentemente, desequilíbrios nas constantes de tempo do sistema respiratório. Os resultados descritos na Figura 2B são coerentes com os reportados por Van Noord e colaboradores¹⁵ em doenças pulmonares intersticiais difusas, conforme discutido anteriormente, onde inclinações mais negativas foram observadas em pacientes com maiores comprometimentos ao exame espirométrico.

Lando e O'Brien¹⁹ atribuem a queda na complacência pulmonar, freqüentemente observada nas DPIs, à presença de inflamação e fibrose nas paredes alveolares. O padrão restritivo é a anormalidade predominante encontrada nas DPIs.¹⁹ Deste modo, os resultados descritos na Figura 2C nos grupos controle, NE, DVOL e DVO encontram-se em estreita concordância com a fisiopatologia envolvida no processo. Também em concordância com a fisiopatologia das DPIs, o grupo de pacientes com DVR apresentou média de Crs,dyn significativamente mais reduzida que a média dos indivíduos do grupo controle. A comparação com o grupo DVO, por outro lado, revelou diferenças não significativas, o que sugere a presença de

comportamento restritivo nos dois grupos. A análise da Figura 2A mostra que o grupo DVO apresenta R0 mais elevada que o grupo DVR. Deste modo, a obstrução pode, neste grupo de pacientes, ao contrário do DVR, ser a alteração predominante.

Os resultados do presente trabalho são coerentes com os obtidos, anteriormente, em um número menor de pacientes²⁰ e indicam que a fisiopatologia das doenças pulmonares intersticiais são adequadamente descritas pelos parâmetros obtidos pela FOT. Considerando as características não invasivas da téc-

nica, podemos projetar uma significativa contribuição da FOT à assistência oferecida a estes pacientes.

AGRADECIMENTOS

Aos residentes e às técnicas do Laboratório de Provas de Função Pulmonar, Edinete Limeira e Luzia Tamy, pelo auxílio na realização dos exames; aos Srs. Jayme A. M. Júnior e Josiel G. Santos, pelo auxílio na montagem da instrumentação; ao Sr. Alvaro C. D. Faria, pelo auxílio na organização do manuscrito e ao CNPq e a FAPERJ, pelo apoio financeiro.

REFERÊNCIAS

- Harrison. Medicina Interna, 14.ed. Rio de Janeiro: MC Graw Hill Companies, 1998.
- Goldman L e Benett C, Tratado de medicina interna. 21.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.
- Costabel U e King T, International consensus statement on idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Resp J* 2001;17:163-7.
- Melo PL, Werneck MM, Giannella-Neto A. Design and application of a system for asthma evaluation by the forced oscillation technique, in: Nefeen, H.E., Baena-Cagnani C.E.N. and Yanes, A. (editores) Free Communication Book of the XVI World Congress of Asthma 225-9, Monduzzi, Bologna, Itália (1999).
- Melo PL, Werneck MM, Gianella-Neto A. Avaliação da mecânica ventilatória por oscilações forçadas: fundamentos e aplicações clínicas. *J Pneumol* 2000;26(4):194-206.
- DiMango AMGT, Lopes AJ, Jansen JM, Melo PL. Changes in respiratory mechanics with increasing degrees of airway obstruction in COPD: detection by forced oscillation technique. *Resp Med* 2006;100:399-410.
- Cavalcanti JV, Lopes AJ, Jansen JM e Melo PL. Técnica de oscilações forçadas na análise da resposta broncodilatadora em voluntários sadios e indivíduos portadores de asma brônquica com resposta positiva. *J Bras Pneumol* 2006;32(2):91-8.
- Mesquita Júnior JA, Lopes AJ, Jansen JM e Melo PL. Avaliação das Características Resistivas do Sistema Respiratório de Indivíduos Portadores de Silicose pela Técnica de Oscilações Forçadas. *J Bras Pneumol* 2006;32(3):213-20.
- Cavalcanti JV, Lopes AJ, Jansen JM e Melo PL. Detection of changes in respiratory mechanics due to increasing degrees of airway obstruction in asthma by the forced oscillation technique. Trabalho aceito para publicação na revista *Respiratory Medicine*. Available at: <http://www.harcourt-international.com/journals/rmed>.
- Declaração de Helsinki da Associação Médica Mundial, 52ª Assembléia Geral da Associação Médica Mundial, Edinburgo, Escócia, 2000.
- Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes para testes de função pulmonar. *J Pneumol* 2002; 28(3).
- Jansen JM. Classificação da síndrome obstrutiva brônquica – uma proposta estatística. [Tese]. Rio de Janeiro, RJ: UFF, 1994.
- Melo PL, Werneck MM, Gianella-Neto A. New impedance spectrometer for scientific and clinical studies of the respiratory system. *Rev Sci Inst* 2000;71(7):2867-72.
- Melo PL, Werneck MM e Giannella-Neto A. Influence of the pressure generator non-linearities in the accuracy of respiratory input impedance measured by forced oscillation. *Med.& Biol Eng. & Comput* 2000;38:102-8.
- Van Noord JA, Clément J, Cauberghe M, Mertens I, Van de Woestijne KP, Demedts M, Total respiratory resistance and reactance in patients with diffuse interstitial lung disease. *Eur Respir J* 1989;2(9):846-52.
- Fisher AB, Dubois AB, Hyde RW. Evaluation of the Forced Oscillation Technique for the Determination of Resistance to Breathing. *J Clin Invest* 1968;47:2045-57.
- Van Noord JA, Demedts M, Clément J, Cauberghe M, Van de Woestijne KP. Effect of rib cage and abdominal restriction on total respiratory resistance and reactance. *J Appl Physiol* 1986;61(5):1736-40.
- Rossman MD. Lung immunology and interstitial lung diseases, in *Pulmonary Pathophysiology*, Grippi, M.A., Lippincott Williams & Wilkins, 1995.
- Lando Y, O'Brien G. Interstitial lung diseases, in *Pulmonary Pathophysiology*, Criner, G.J. e D'Alonzo, G.E., Editores, Fence Creek, Connecticut, 1999.
- Souza LC, Melo PL, Jansen JM. Respiratory mechanics in interstitial lung disease patients with and without functional alterations in spirometry by forced oscillation. *Chest* 2003;124(4-Suppl):192S.

Artigo original

Modelo experimental de silicose pulmonar em camundongos.

Experimental model of pulmonary silicosis in mice.

Januário Gomes Mourão e Lima¹, Luis Felipe da Fonseca Reis¹, Tatiana Paula Ferreira³, Franklin Mendes Moura¹, Carla Peixoto Vinha de Souza¹, Evelyn Mendes Walchan¹, Luanda Dias da Silva¹, Mônica Medeiros da Silva¹, Fernando Guimarães², Sara Lúcia Menezes².

RESUMO

Introdução: a silicose é uma doença crônica e difusa do pulmão, desenvolvida por trabalhadores expostos a inalação de partículas minerais de sílica cristalina. Depois da inalação, as partículas de sílica são fagocitadas por macrófagos alveolares (MA) que, quando ativados, irão liberar mediadores inflamatórios, espécies reativas de oxigênio, ácido aracônico, quimiocinas e citocinas. Outros tipos celulares também participam da patogênese da silicose, tais como, as células epiteliais bronquiolares e alveolares e os fibroblastos. Os modelos experimentais têm ajudado a elucidar as alterações celulares, moleculares e funcionais no pulmão. Nosso objetivo é mostrar os aspectos celulares da silicose, para ajudar no melhor entendimento dessa doença, utilizando um modelo experimental de silicose pulmonar em camundongos. **Metodologia:** foram utilizados 20 camundongos Swiss, levemente anestesiados, que receberam 50µl de salina (grupo salina) ou 20mg de sílica, diluídos em 50µl de salina estéril intratraqueal. Trinta dias após a instilação, os animais foram sacrificados, foi realizado o lavado broncoalveolar (LBA) e os pulmões foram retirados para análise histopatológica. **Resultados:** na coloração por Hematoxilina e Eosina, observamos um aumento no infiltrado inflamatório, com a formação de granulomas no parênquima pulmonar. Observamos, também, com a coloração por Picro-sírius, que houve um aumento significativo de colágeno nos animais silicóticos. No LBA, os animais do grupo silicose apresentaram aumento significativo de leucócitos totais, monócitos e neutrófilos. **Conclusão:** nossos resultados mostram que o modelo de silicose pulmonar em camundongos pode ser utilizado para o melhor entendimento dessa enfermidade e em futuros estudos de tratamentos.

Descritores: silicose; modelo experimental; fibrose pulmonar; macrófago; camundongo.

ABSTRACT

Introduction: the Silicosis is a chronic and diffuse interstitial lung disease, developing in workers exposed to the inhalation of respirable crystalline silica mineral particles. After the inhalation, silica particles are ingested by pulmonary alveolar macrophages (AM), which become activated and release inflammatory mediators, such as reactive oxygen intermediates, arachidonic acid metabolites, chemokines, and cytokines. Other cell types participate of the pathogenesis of silicosis, such as bronchiolar and alveolar epithelial cells, neutrophils, lymphocytes and fibroblasts. This experimental animal model has allowed elucidation of many cellular, molecular and functional changes in the lung. **Methodology:** twenty Swiss mice, lightly anesthetized received 50µl of sterile saline solution or 20mg of silica particles suspended in 50µl of saline intratracheal. Thirty days after the silica instillation, we made the bronchoalveolar lavage (BAL) and the lungs were prepared for histopathological analysis. **Results:** we observed an increased of inflammatory influx and the formation of granuloma in the pulmonary parenchyma. Picro-sirius slices showed an increased of collagen fibers in silicosis group. Silicotic animals, showed an increased number of leucocytes, monocytes and neutrophils. **Conclusion:** our results suggest that this model of pulmonary silicosis in mice can be used for a better understanding of silicosis and futures treatment studies.

Keywords: silicosis; experimental model; pulmonary fibrosis; alveolar macrophage; mouse.

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

2. Laboratório de Fisioterapia do Centro Universitário Augusto Motta (LABFISIO/UNISUAM).

3. Laboratório de Inflamação da Fundação Oswaldo Cruz (DFF/IOC/FIOCRUZ).

Apoio financiamento da Universidade Augusto Motta (UNISUAM).

Endereço para correspondência: Januário Gomes Mourão e Lima. Rua Francisco Otaviano, 55/302, Copacabana, CEP 22.080-040, Rio de Janeiro, RJ. Tel: (21) 2521-2443, e-mail: januario@unisuam.edu.br

Recebido em 23/05/2006 e aceito em 25/06/2006, após revisão.

INTRODUÇÃO

A silicose é uma doença crônica e difusa do parênquima pulmonar, que resulta da exposição prolongada a poeiras inaladas que contenham partículas de sílica cristalina.¹ Nos humanos é caracterizada por nódulos fibroticos, causados por uma inflamação persistente, que leva à proliferação de fibroblastos e acúmulo exagerado de colágeno.² O infiltrado inflamatório mononuclear e neutrofilico, e a fibrose subsequente, ocorrem nos locais de deposição da partícula mineral. O macrófago alveolar é a principal célula na resposta tecidual à sílica, uma vez que após a ingestão da partícula desenvolve-se uma série de eventos dependentes da sua ativação. Os macrófagos ativados produzem uma série de citocinas e quimiocinas, que promovem o recrutamento e a ativação de neutrófilos e linfócitos, a proliferação fibroblástica e a deposição excessiva de proteínas da matriz extracelular.^{3,4}

A silicose pulmonar, apesar de bastante estudada, ainda necessita de algumas elucidações sobre sua fisiopatologia. Este trabalho tem o objetivo de avaliar um modelo experimental, para melhor entendimento dessa patologia, por meio do estudo da resposta inflamatória do tecido pulmonar e da participação de células inflamatórias no processo fibrogênico, com ênfase sobre a população de neutrófilos circulantes e macrófagos alveolares.

METODOLOGIA

Animais:

Neste estudo foram utilizados 20 camundongos SWISS (n=10 por grupo), de ambos os sexos, com oito semanas de idade (20-25g de peso corporal), criados e mantidos no biotério do CECAL/FIOCRUZ.

Instilação de sílica ou salina:

Os procedimentos foram realizados com os animais anestesiados com sevoflurano. Vinte miligramas de sílica (SiO₂, S-5631 Sigma Chemical Co, St. Louis, MO, USA, tamanho de partícula: 0,5-10µm, cerca de 80% entre 1 a 5µm) foram diluídas em 50µl de salina estéril e instilada por via intratraqueal (dose única), após a dissecação da traquéia. Os animais do grupo controle foram tratados apenas com salina estéril, no mesmo volume e forma de administração dos animais do grupo sílica.

Preparação do tecido para estudo histopatológico:

Os animais foram sacrificados, trinta dias após a instilação de sílica, com uma dose letal de tiopental (i.p.). Os animais foram perfundidos, por meio de uma cânula intracardíaca com solução de salina e heparina (1:10), para a retirada do sangue. Posteriormente, os animais foram fixados, através da mesma cânula, com paraformaldeído (PFA) tamponado a 4%. Cortes histológicos, de 5µm de espessura, foram realizados nos blocos de parafina do tecido pulmonar e submetidos às seguintes colorações: hematoxilina-eosina e picro-sírius.

Estudo dos Macrófagos alveolares:

Para identificação dos macrófagos alveolares foi utilizada lectina BSL-1 biotinilada (Vector Laboratories,

Inc., Burlingame, CA, USA). Os macrófagos alveolares adjacentes aos nódulos silicóticos foram observados nos cortes corados para BSL-1. As imagens foram obtidas no microscópio de luz Olympus BX51, com lente objetiva de 40X, e digitalizadas através da câmara digital Olympus C7070.

Quantificação do colágeno:

Para a quantificação da fibrose, utilizamos os cortes histológicos corados pela técnica do ácido foscírico-Sirius Red (PMA-SR) e observados em microscópio de luz Olympus BX51. Foram obtidas dez imagens, contendo áreas adjacentes aos bronquíolos respiratórios com lesões nodulares, induzidas pela sílica, no aumento de 20X. As imagens foram processadas e o colágeno foi quantificado, através do programa de análise de imagens Image Pro Plus 4.0, considerando-se a área total estimada em µm².

Contagem total e diferencial de células no lavado broncoalveolar (LBA):

A medida deste parâmetro foi realizada em cinco animais de cada grupo, selecionados ao acaso. Uma cânula de polietileno foi inserida na traquéia e um total de 1,5ml de solução salina tamponada (PBS) heparinizada (10UI/ml) foi instilado e aspirado, em 2 lavagens sucessivas de 0,75ml. O fluido do LBA foi recolhido em seringa graduada e o volume foi medido.

A contagem dos leucócitos totais do LBA foi realizada em câmara de Neubauer e microscópio de luz (lente objetiva 10x; ocular 10X), após diluição das alíquotas em líquido de Türk (1:40).

As contagens diferenciais foram realizadas em citoesfregaços, centrifugados a uma rotação de 47 x g por 5 min e, posteriormente, corados pelo método de May-Grunwald-Giemsa. A avaliação foi feita em microscópio de luz com objetiva de imersão em óleo (lente objetiva 100x) e lente ocular de 10X.

Análise estatística:

Todos os resultados foram expressos como média ± desvio padrão (DP). Para comparação entre os dois grupos experimentais, utilizou-se o teste "t" de Student para amostras não pareadas. Para os testes, os valores de p<0,05 foram considerados significativos.

RESULTADOS

Histopatologia:

Os pulmões dos animais salina exibiram parênquima pulmonar preservado, com espaços alveolares livres de células inflamatórias e estruturas bronquiolares revestidas por epitélio cuboidal, pseudo-estratificado e, por vezes, exibindo raras células mononucleares nos alvéolos ou em septos alveolares (figura 1A).

Após 30 dias, os animais silicóticos exibiam parênquima difusamente alterado pela presença de estruturas nodulares (granulomas), por vezes confluentes, constituídas por células inflamatórias, em meio a partículas de sílica (figura 1B). Os granulo-

mas eram constituídos por macrófagos com núcleos ovalados e cromatina frouxa, linfócitos, neutrófilos e algumas células alongadas, fibroblastóides. Havia, também, uma grande quantidade de sílica livre, em meio aos granulomas (figura 1C). Observamos, ainda, que as estruturas granulomatosas localizavam-se em torno dos bronquíolos, fazendo projeções para o interior da luz bronquiolar, com hiperplasia do epitélio bronquiolar.

Na coloração por picro-sírius, observamos um aumento bastante significativo no grupo sílica ($4888,59 \pm 500,7$), em relação ao grupo salina ($220,20 \pm 300,00$), de depósito de fibras colágenas em meio aos granulomas, apresentando um aspecto reticular grosseiro evidente (figura 2).

Estudo dos Macrófagos alveolares:

Os macrófagos alveolares existentes nos pulmões de animais do grupo salina não eram reativos ao BSL 1. Nos animais silicóticos, os macrófagos intersticiais e alveolares apresentaram grande positividade em membrana celular, o que permitiu a identificação da população ativada (figura 3)

Lavado Broncoalveolar (LBA):

Observamos que havia um aumento significativo na celularidade total do LBA nos animais tratados com sílica ($4,85 \pm 0,49$), em relação ao grupo salina ($1,43 \pm 0,11$). Na contagem diferencial no LBA, observamos um aumento significativo, nos animais silicóticos, do número de mononuclear ($5,1 \pm 0,3$) e neutrófilos ($0,59 \pm 0,1$), em relação aos animais salina (mononuclear $1,35 \pm 0,06$; neutrófilos $0,01 \pm 0,00$) (figura 4).

FIGURAS

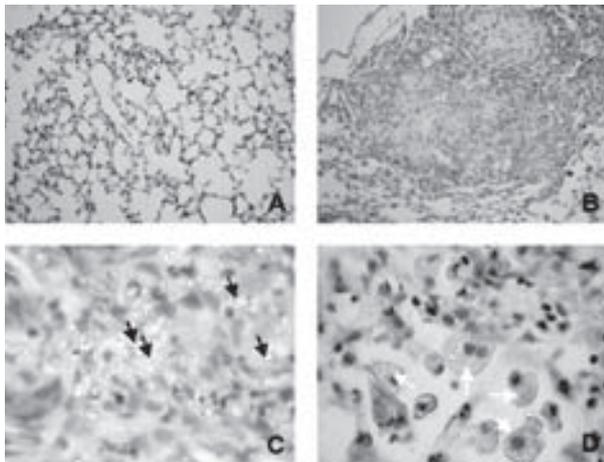


Figura 1 - Fotomicrografias de lâminas histológicas de pulmões de camundongos silicóticos coradas com Hematoxilina e Eosina. A. Grupo Salina (Aumento 20X). Parênquima pulmonar com estruturas preservadas; B. Grupo Sílica (Aumento 20X). Formação de granuloma após trinta dias de instalação de sílica; C. Grupo Sílica (Aumento 100X). Partículas de sílica em meio aos granulomas (setas pretas); e D. Grupo Sílica (Aumento 100X). Macrófagos ativados após a terem fagocitado partículas de sílica (setas brancas).

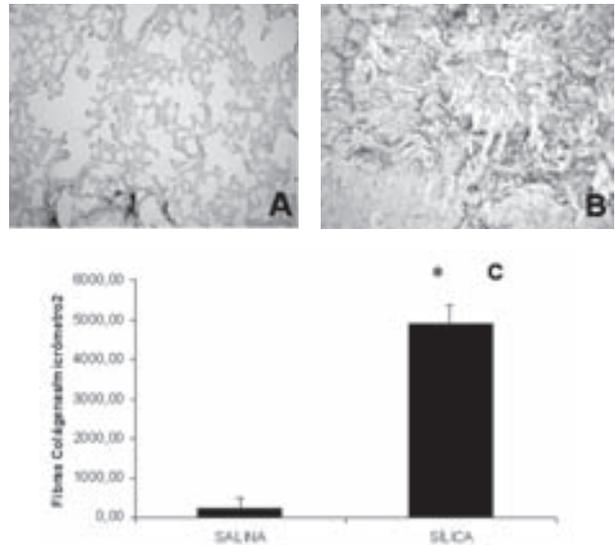


Figura 2. Fotomicrografias de lâminas histológicas de pulmões de camundongos silicóticos com Picro-sírius modificado. A. Grupo Salina (Aumento 20X). ; B. Grupo Sílica (Aumento 20X). Fibras colágenas. C. Na quantificação das fibras colágenas observamos um aumento significativo (*) no grupo sílica em relação aos animais salina ($p < 0,05$).

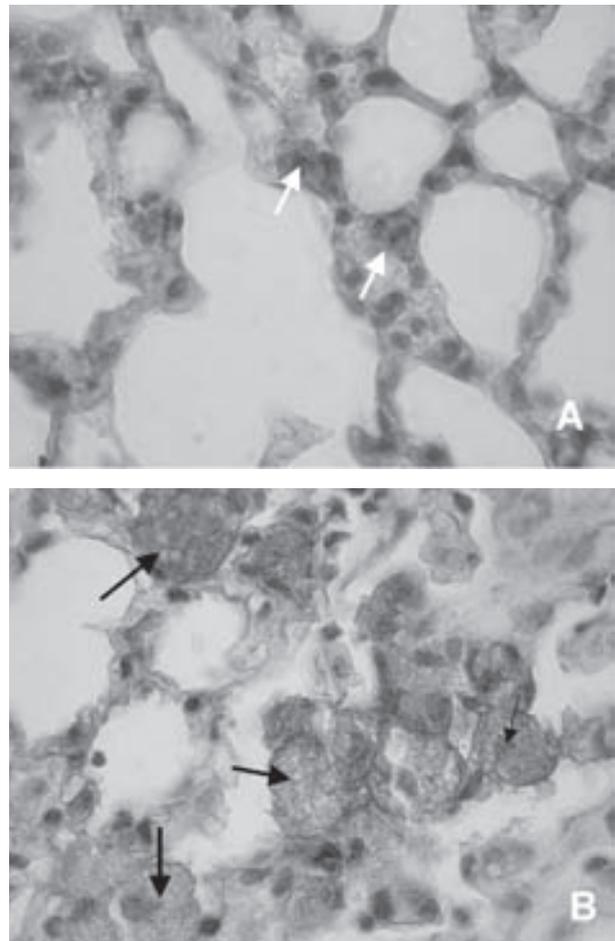


Figura 3 - Fotomicrografias de lâminas histológicas de pulmões de camundongos silicóticos marcadas pela Lectina BSL 1. A. Grupo Salina (Aumento 100X). Macrófagos intersticiais apresentando fraca marcação para Lectina (setas brancas); e B. Grupo Sílica (Aumento 100X). Macrófagos ativados e fortemente marcados para BSL 1 (setas pretas).

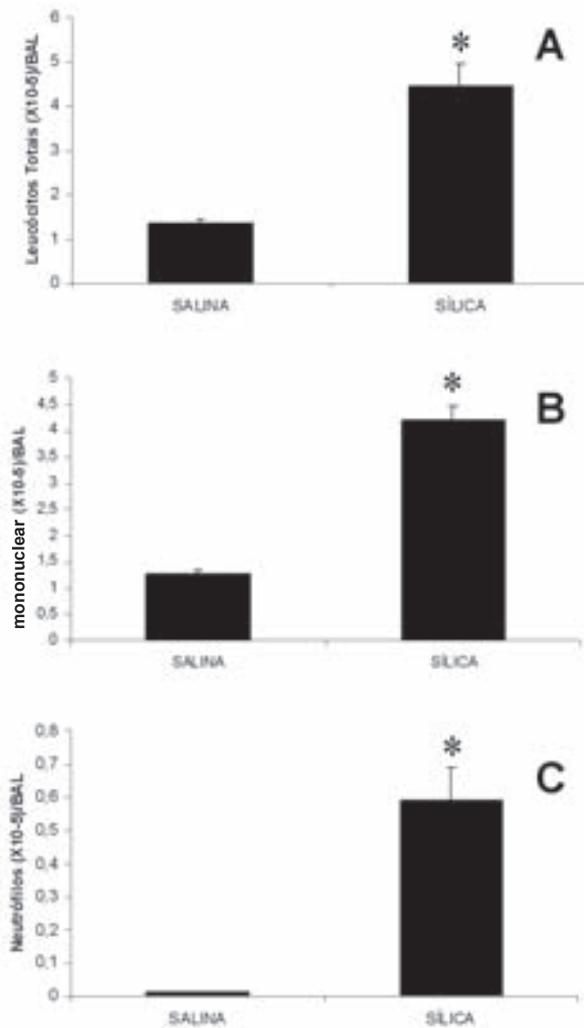


Figura 4. Contagem total e diferencial do BAL. Observamos um aumento significativo (*) no grupo sílica em relação aos animais salina ($p < 0,05$), no leucócito total, mononuclear e neutrófilos.

DISCUSSÃO

A silicose é causada pela inalação de poeira contendo sílica cristalina, cuja forma mais comum é o quartzo. O desenvolvimento e a gravidade da silicose dependem da quantidade inalada, da intensidade da inalação e da duração da exposição à sílica.⁵ Em humanos, a silicose pulmonar é caracterizada por nódulos fibróticos, causados por uma inflamação persistente, que leva a proliferação de fibroblastos e acúmulo de colágeno², localizada principalmente no ápice do pulmão.⁶

Observações em humanos demonstraram haver, para uma exposição comparável, diferenças interindividuais, com respeito ao desenvolvimento das lesões silicóticas.^{7,8}

Os modelos animais de silicose reproduzem a seqüência de eventos da silicose humana^{9,18} e têm sido explorados para a compreensão dos mecanismos celulares e moleculares envolvidos na doença. Basicamente, existem duas formas de se induzir silicose em animais: por meio de inalação das partículas em aerosol ou de instilação intra-

traqueal da sílica. Nosso modelo experimental de silicose utiliza a instilação intratraqueal de 20mg de dióxido de silício, dose utilizada por outros laboratórios.¹⁸⁻¹⁹

A instilação de sílica, em dose única foi capaz de produzir uma inflamação crônica importante nos pulmões dos camundongos selvagens, semelhante àquela vista, com a mesma via, em ratos e em camundongos C57 BL/6J e com doses um pouco menores em ratos e equivalentes em camundongos.^{12,20} O uso da dose de 20mg de sílica mostrou-se eficaz em produzir uma lesão extensa, com comprometimento de cerca de 50% da área parenquimatoza. Em trabalhos realizados em nossos laboratórios, observamos que não existe diferença na resposta inflamatória, em diferentes cepas de camundongos (dados ainda não publicados).

Com a inalação da sílica, a produção de NO e expressão da enzima óxido nítrico sintase também aumentam em macrófagos alveolares e neutrófilos, levando à formação de espécies altamente reativas. Existem evidências, *in vitro*, de que o TNF- α estimula a liberação de ROI em várias linhagens celulares.²¹⁻²³ Em contrapartida, a exposição de macrófagos alveolares a radicais livres leva à secreção de TNF- α .²⁴ Além do TNF- α , outras citocinas também parecem regular a produção de ROI lesivos aos tecidos.¹¹

A cronicidade da lesão induzida pela sílica depende do mecanismo de morte do macrófago, se por necrose e/ou apoptose, que leva ao recrutamento de polimorfonucleares e de novos macrófagos, além de induzir a fibrose local. Nestes últimos anos, diversos relatos descrevem o mecanismo de morte por apoptose dos macrófagos, na lesão induzida pela sílica. O envolvimento da via de Fas-Fas ligante foi demonstrado, em modelo de silicose, utilizando animais fas-ligante deficientes.¹⁸ Além disso, demonstrou-se que, em linhagens de macrófagos pulmonares de murinos, a interação da partícula de sílica com o seu receptor (receptor *scavenger*) promove apoptose nestas células, através do aumento de caspase-3.²⁵ Por outro lado, foi verificado que os ROI também podem mediar a apoptose de macrófagos alveolares, iniciando a ativação de caspase.²⁷ Estes autores demonstraram que antioxidantes e ROI *scavengers*, ao inibirem a produção das substâncias reativas, levam à inibição da ativação da caspase.

Em pulmões normais, os macrófagos alveolares são distribuídos aleatoriamente nos alvéolos. Porém, após a inalação de sílica, eles se concentram justamente na bifurcação dos ductos alveolares, onde as partículas de sílica são encontradas.²⁷ O macrófago alveolar é a principal célula responsável pelo *clearance* das partículas de sílica depositadas no pulmão. Seis a 12 meses após a inalação de sílica, 20% das partículas permanecem no interstício pul-

monar.⁴ Porém, ainda há controvérsias acerca da via do *clearance* de partículas inaladas.

Várias teorias foram levantadas sobre o destino das partículas de sílica, tais como: o sistema mucociliar das vias aéreas seria a maior via do *clearance*, permitindo que somente uma pequena fração chegasse aos linfonodos traqueobrônquicos, através dos linfáticos;²⁸ o transporte do alvéolo para os linfonodos de partículas inaladas, mediado pela fagocitose de partículas de sílica por macrófagos alveolares, com sua subsequente translocação para o interstício, de onde eles atingem os linfáticos e os linfonodos;^{29,30} as partículas livres passariam através dos pneumócitos do tipo I migrando para o interstício pulmonar, onde seriam fagocitadas por macrófagos intersticiais, dirigindo-se então para os linfáticos, sendo drenadas para os linfonodos.^{31,32}

REFERÊNCIAS

- Beckett W, Abraham J, Becklake M, Christiani RD, Cowie GR, Davis G, Jones R, Kreiss K, Parker J, Wagner G. Adverse effects of crystalline silica exposure. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:761-5.
- Hunninghake GW, Garret KC, Richerson HB, Fantone JC, Ward PA, Rennard SJ, Bitterman PB, Crystal RG. Pathogenesis of the granulomatous lung diseases. *Am Rev Respir Dis* 1984;130:476-96.
- Lima JGM, Reis LFF, Martins MA, Silva PMR. Aspectos celulares da silicose pulmonar. *Pulmão RJ* 2005;14(3):242-5.
- Davis GS. Pathogenesis of silicosis: Current concepts and hypotheses. *Lung* 1986;64:139-54.
- Weil LL, Jones RN, Parkes WR. Silicosis and related disease. In Parkes WR, ed. *Occupational Lung Disorders*. 3rd edition. London. 1994:285-339.
- Fujimura N. Pathology and pathophysiology of pneumoconiosis. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2000;6:140-4.
- Katsnelson BA, Polzik EV, Privalova LI. Some aspects of the problem of individual predisposition to silicosis. *Environ Health Persp* 1986;68:175-85.
- Honda K, Kimura A, Dong RP, Tamai H, Nagato H, Nishimura Y, Sasazuki T. Immunogenetic analysis of silicosis in Japan. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1993;8:106-11.
- 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.
- Kumar RK. Quantitative immunohistologic assessment of lymphocyte populations in the pulmonary inflammatory response to intratracheal silica. *Am J Pathol* 1989;135:605-14.
- Gossart S, Cambon C, Orfilla C, Lepert JC, Rami J, Carré P, Pipy B. Reactive oxygen intermediates as regulator of TNF- α production in rat lung inflammation induced by silica. *J Immunol* 1996;156:1540-8.
- 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- β as a mediator of fibrosis. *Am J Pathol* 1996;148:151-64.
- Weirich U, Friemann J, Rehn B, Henkelüdecke U, Lammers T, Sorg C, Bruch J, Gleichmann E. Silicotic lymph node reactions in mice: genetic differences, correlation with macrophage markers, and independence from T lymphocytes. *J Leukoc Biol* 1986;59:178-88.
- Huax F, Lardot C, Arras M, Delos M, Many MC, Coutelier JP, Buchet JP, Renaud JC, Lison D. 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.
- Huax F, Liu T, McGarry B, Ullenbruch M, Phan SH. Dual roles of IL-4 in lung injury and fibrosis. *J Immunol* 2003;170:2083-92.
- Davis GS, Pfeiffer LM, Hemenway DR. Expansion of interferon-gamma producing lung lymphocytes in mouse silicosis. *Am J Resp Cell Mol Biol*. 1999 20:813-824.
- Arras M, Huax F, Vink A, Delos M, Coutelier JP, Many MC, Barbarin V, Renaud JC, Lison D. 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;24:368-75.
- Borges VM, Falcão H, Leite-Junior JH, Alvim L, Teixeira GP, Russo M, Nobrega AF, Lopes MF, Rocco PM, Davidson WF, Linden R, Yagita H, Zin WA, DosReis GA. Fas ligand triggers pulmonary silicosis. *J Exp Med* 2001;194:155-64.
- Faffe DS, Silva GH, Kurtz PM, Negri EM, Capelozzi VL, Rocco PR, Zin WA. Lung tissue mechanics and extracellular matrix composition in a murine model of silicosis. *J Appl Physiol* 2001;90:1400-6.
- Ohtsuka Y, Munakata M, Ukita H, Takahashi T, Satoh A, Homma Y, Kawakami Y. Increased susceptibility to silicosis and TNF- α production in C57BL/6j mice. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:2144-9.
- Tanner WG, Welborn MB, Shepherd VL. Tumor necrosis factor alpha and interleukin- β synergistically enhance phorbol myristate acetate-induced superoxide production by rat bone marrow-derived macrophages. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1982;7:379-85.
- Klockars M & Savolainen H. Tumor necrosis factor enhances the asbestos-induced production of reactive oxygen metabolites by human polymorphonuclear leukocytes (PMN). *Clin Exp Immunol* 1992;90:68-76.
- Dapino P, Dallegri F, Ottonello L, Sacchetti C. Induction of neutrophil respiratory burst by tumor necrosis factor alpha: priming effect of solid phase fibronectin and intervention of CD11b-CD18 integrins. *Clin Exp Immunol* 1993;94:533-8.
- Chaudri G & Clark IA. Reactive oxygen species facilitate the in vitro and in vivo lipopolysaccharide-induced release of tumor necrosis factor. *J Immunol* 1989;143:1290-301.
- Chao SK, Hamilton RF, Pfau JC, Holian A. Cell surface regulation of silica-induced apoptosis by the SR-A scavenger receptor in a murine lung macrophage cell line (MH-S). *Toxicol Appl Pharmacol* 2001;174:10-6.
- Shen HM, Zhang Z, Zhang QF, Ong CN. Reactive oxygen species

Em estudo ultraestrutural, utilizando partículas de sílica amorfa, foi verificado que as partículas são fagocitadas pelos macrófagos alveolares e que estes migram para o interstício pulmonar, de onde se dirigem para os linfonodos, através dos linfáticos. Outra via existente é o movimento dos macrófagos alveolares para o tecido linfóide associado aos brônquios (BALT), de onde partem para as vias aéreas, com subsequente *clearance* pelo sistema mucociliar ou para os linfáticos peribrônquicos.³³

Não podemos dizer que os eventos encontrados em nosso modelo são uma reprodução fiel dos achados na silicose em humanos. Entretanto, nossos resultados mostram que o modelo de silicose pulmonar em camundongos pode ser utilizado para o melhor entendimento dessa doença e em futuros estudos de tratamentos farmacológicos.

- and caspase activation mediate silica-induced apoptosis in alveolar macrophages. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2001; 290:L10-7.
27. 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.
 28. Lee KP. Lung response to particulates with emphasis on asbestos and other fibrous dusts. *CRC Crit Rev* 1985;1:33-41.
 29. Lee KP, Barras CE, Griffith FD, Waritz RS. Pulmonary response and transmigration of inorganic fibers by inhalation exposure. *Am J Pathol* 1981;102:814-22.
 30. Harmsen AG, Muggenburg BA, Snipes MB, Bice DE. The role of macrophages in particle translocation from lungs to lymph nodes. *Science* 1985;230:1277-80.
 31. Bowden DH & Adamson IY. The role of cell injury and the continuing inflammatory response in the generation of silicotic pulmonary fibrosis. *J Pathol* 1984;144:149-61.
 32. Adamson IY. Cellular response and translocation of particles following deposition in the lung. *J Aerosol Med* 1990;3:31-9.
 33. Lee KP & Kelly DP. Translocation of particle-laden alveolar macrophages and intra-alveolar granuloma formation in rats exposed to Ludox colloidal amorphous silica by inhalation. *Toxicology* 1993;77:205-32.

Ponto de vista do paciente

Alfa 1 - antitripsina – a luta pela vida.

Alpha 1 - antitrypsin – fighting for life.

*Arnaldo Salgueiro Rey¹, Karina Barros Botelho Barbosa¹, Maria Vera Cruz de Oliveira²,
Cleyde Myrian Aversa Nakaie², José Roberto Jardim², Oliver Nascimento².*

Este artigo poderia abordar aspectos genéricos ou específicos sobre a deficiência de alfa 1 - antitripsina. Contudo, entendemos que, muito mais profundo que tais abordagens, são os dois depoimentos abaixo transcritos:

“Olá! Chamo-me Arnaldo Salgueiro Rey e tenho 41 anos. Sou deficiente de alfa 1 - antitripsina, homocigoto, e desenvolvi DPOC. Fui diagnosticado em 1999, mas já tinha vários sintomas da doença desde 1997.

De imediato não foi um choque, pois não entendia o que era “alfa 1” nem sabia direito o que era DPOC. Imaginei que seria uma dessas doenças comuns e que iria curá-la como outra qualquer, tomando remédios.

Como não melhorava, comecei a pesquisar o que era essa deficiência e o que ela ocasionava. Só aí me dei conta da gravidade da deficiência de alfa 1 - antitripsina e das complicações oriundas dessa enfermidade.

Infelizmente, comecei a me debilitar muito rápido, pois, de uma hora para outra, foi fulminante a “degradação dos meus pulmões”, obrigando-me a usar oxigênio 24 horas por dia, desde 2000 até 2002.

Em 2002, fiz uma “redução pulmonar” e tive uma grande melhora de minha qualidade de vida, inclusive a ponto de parar de usar o oxigênio nas 24 horas do dia, só o usando nos esforços.

De qualquer forma, não via muito futuro, a não ser o transplante pulmonar. Contudo, pelo pouco que pesquisei, não era a melhor solução, mas, pelo que eu tinha de esperança, era a última.

Descobri, por acaso, a terapia de reposição de alfa 1 - antitripsina por via intravenosa, com resultados muito positivos em pacientes no exterior. Em contato com um outro deficiente de “alfa 1” ele me informou que estava

entrando na justiça para conseguir o mesmo tratamento, aqui no Brasil, e que já tinha uma outra paciente também com o processo na justiça.

Voltei a ter esperança e me senti muito mais aliviado para poder continuar a luta pela qualidade de vida sem o transplante. E, se tudo correr bem, ver meu filho (que não é deficiente de “alfa 1”, mas somente portador dela) terminar seus estudos, ao contrário do que aconteceu com meu pai, que não pode me criar, pois desenvolveu doença hepática aos 49 anos e faleceu por causa dessa mesma deficiência, sem saber que era portador.”

E, ainda, o outro depoimento:

“Chamo-me Karina B. Botelho Barbosa e tenho 25 anos. Meu esposo chama-se Ilson, 30 anos, fenótipo MZ, e meus filhos são o Ilson Matheus, de 5 anos, fenótipo ZZ, “afetado do fígado” e a Ana Beatriz, de 6 meses, fenótipo ZZ, assintomática.

Nossa vida começou a mudar meses antes do diagnóstico. Matheus estava com 1 ano e 7 meses e suas transaminases começaram a subir e seu fígado a aumentar de tamanho. Foi submetido a vários exames até chegar a ser diagnosticado como portador da deficiência genética (deficiência de alfa 1 - antitripsina).

Diante de uma doença que nunca ouvimos falar e que aparece com “estimativas” tão pequenas, nos sentimos impotentes e assustados, por vários motivos: 1) o fato da doença comprometer o fígado; 2) a série de exames

1. Autores dos depoimentos.

2. Médicos envolvidos com a Associação e o Registro de pacientes.

aos quais seria submetido, incluindo biópsia - que posteriormente constatou que seu fígado estava "levemente granuloso"; 3) pelo alto custo desses exames, que nos impossibilitava de estendê-los aos demais familiares.

Tudo era de difícil compreensão e aceitação, nos impulsionando a pesquisar mais sobre o assunto, assim como provavelmente acontece com outros portadores da enfermidade.

Engravidei novamente e nasceu Ana Beatriz. Tinha a esperança que ela fosse MZ ou MM, mas, infelizmente, ela também é fenótipo ZZ e, até o momento, está assintomática.

Hoje, temos mais conhecimento sobre o assunto, o que nos mantém cientes de estar sempre atentos às consultas e exames periódicos, e também nos deixa mais fortes para lutar pela melhor qualidade de vida de nossos filhos. A sociedade precisa conhecer a importância do diagnóstico precoce, pois, com suas vidas "regradas", esses indivíduos passam para a fase adulta o mais "normal" possível, dentro das limitações impostas pela deficiência."

Essas pessoas sentiram, direta ou indiretamente, os efeitos da deficiência de alfa 1 - antitripsina e a falta de conhecimento dos médicos sobre as complicações que dela advêm.

Quantas outras pessoas são deficientes de alfa 1 - antitripsina e estão sendo erroneamente diagnosticadas? Quantas pessoas estão falecendo sem que fossem diagnosticadas previamente como deficientes de alfa 1 - antitripsina?

A deficiência de alfa 1 - antitripsina é uma doença genética que ainda não tem cura. Mas, no momento, tem tratamento, através da reposição de alfa 1 - antitripsina que é indicada para os pacientes com função pulmonar deteriorada e também para os pacientes com paniculite.

Para melhor conscientizar a sociedade e a classe médica, fundamos a ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE DEFICIÊNCIA DE ALFA 1 - ANTITRIPSINA- ABRADAT. Os principais objetivos da ABRADAT são:

1. divulgar a deficiência de alfa 1 - antitripsina perante

a comunidade médica, em especial, e perante o público, em geral;

2. atuar junto aos órgãos públicos, clínicas e serviços particulares, reivindicando o tratamento da deficiência de alfa 1 - antitripsina;

3. unir os portadores da deficiência de alfa 1 - antitripsina no Brasil para adotar medidas que viabilizem o tratamento;

4. formar um cadastro brasileiro de portadores da deficiência de alfa 1 - antitripsina.

Subsidiariamente, a ABRADAT pretende:

1. fornecer, a todos os associados, os conhecimentos da evolução das técnicas de tratamento e dos novos medicamentos destinados aos portadores da deficiência de alfa 1 - antitripsina, objetivando a melhora de suas condições de vida e da sobrevivência;

2. promover cursos, palestras e debates com autoridades vinculadas à saúde pública, comunidade médica em geral e portadores da deficiência de alfa 1 - antitripsina;

3. promover o intercâmbio com organizações e entidades com objetivos semelhantes, localizadas no Brasil e no exterior;

4. atuar junto aos órgãos públicos, visando promover a importância do diagnóstico completo da deficiência de alfa 1 - antitripsina (dosagem e teste genético), o mapeamento genético dos familiares e o aconselhamento genético dos portadores dos genes S e Z;

5. atuar junto aos órgãos públicos, visando a realização da dosagem de alfa 1 - antitripsina em todos os portadores de DPOC.

Para que a ABRADAT possa prosseguir, ela necessita do apoio da classe médica, em duas correntes importantes:

a. cadastrar os pacientes junto ao registro brasileiro de portadores da deficiência de alfa 1 - antitripsina, que está conectado ao registro internacional, na Suécia, acessando o site www.separ.es/air.brasil.

b. orientar o paciente e seus familiares a se filiar gratuitamente na ABRADAT, entrando em contato com a Sra. Rosana Barros Botelho pelo e-mail barros_92@hotmail.com.

Curso de tuberculose - aula 3

DIAGNÓSTICO DA TUBERCULOSE.

The diagnosis of tuberculosis.

Hisbello S. Campos¹

Neste módulo, será abordado o diagnóstico da tuberculose sob diferentes perspectivas: como passo inicial importante para a redução do problema na comunidade e como uma das etapas para diminuir o sofrimento do doente. Serão apresentados os exames complementares habitualmente realizados e suas indicações, bem

como os novos métodos que vêm sendo avaliados e seus rendimentos. Será abordada também a importância do diagnóstico da resistência bacteriana, para a definição terapêutica com maior potencial de cura. O diagnóstico radiológico não será comentado já que ele será objeto de um módulo próprio.

— Qual a importância do diagnóstico na redução do problema da tuberculose na comunidade? —

Diagnosticar um doente tuberculoso, particularmente um *bacilífero* (doente que, ao tossir, elimina bacilos no ar ambiente), e tratá-lo corretamente, curando-o, é eliminar uma fonte de infecção. Reduzir as fontes de infecção quebra a cadeia de transmissão da doença e diminui o problema da tuberculose na comunidade. A efetividade das ações de controle da tuberculose é diretamente proporcional à participação de todos, profissionais de saúde, governos e comunidades. É fundamental que os profissionais de saúde tenham participação ativa, não apenas na busca ativa de doentes tuberculosos em suas Unidades de Saúde, como capacitando membros das comunidades de forma a torná-los capazes de identificar os suspeitos e encaminhá-los para exame. Deve-se lembrar que quanto mais precoce o diagnóstico menor a chance de disseminação da doença.

A maior parte dos doentes tuberculosos tem lesão no pulmão e tosse. Denomina-se *sintomático respiratório* (SR) aquele indivíduo que apresenta tosse produtiva por quatro semanas ou mais. Em regiões com alta prevalência da doença, o SR é o principal alvo do sistema de busca de casos, já que é grande a possibilidade de ele ser um *bacilífero*. Idealmente, todo SR identificado deve ser submetido ao exame direto do escarro, buscando identificar o bacilo álcool ácido resistente.

Pode-se aumentar o rendimento da busca de casos de tuberculose examinando, também, outros grupos nos quais a probabilidade de sucesso é maior: contatos de doentes tuberculosos, pessoas HIV+, trabalhadores de saúde, albergados e pessoas que vivem em instituições fechadas (presídios, por exemplo).

— Quais os métodos de diagnóstico da tuberculose? —

Assim como em qualquer outra doença infecto-contagiosa, a suspeita clínica da tuberculose começa na presença de um quadro clínico arrastado de febre baixa, geralmente vespertina, sudorese noturna, indisposição, adinamia e perda de peso. Dependendo da localização da doença, podem surgir outros sinais e sintomas. Quando a lesão é pulmonar, pode haver tosse produtiva e sangramento respiratório. Nas formas extrapulmonares, os sinais e os sintomas dependerão do órgão afetado.

Por ser uma doença infecciosa, a confirmação diagnóstica é dada pela identificação do BK em material da lesão. Até pouco tempo atrás, isso só era possível por meio de exames bacteriológicos, particularmente a cultura. Hoje, com o desenvolvimento de técnicas imunológicas e de métodos de imagem, outros recursos podem ser usados para legitimar o diagnóstico. Globalmente, os métodos diagnósticos dividem-se em bacteriológicos, histopatológicos, imunológicos

1. Médico do Centro de Referência Prof. Helio Fraga, MS.
Trabalho realizado no Centro de Referência Prof. Helio Fraga, MS.
Não há conflito interesse.

e radiológicos. Os bacteriológicos compreendem, classicamente, exame direto e cultura. No primeiro, o material da lesão é corado com uma técnica específica (coloração de Ziehl-Neelsen), que permite identificar o BK como uma micobactéria. É um método simples, rápido e de baixo custo, que prescinde de laboratório sofisticado. No entanto, só é positivo quando há grande número de bactérias no material examinado; pelo menos 5.000 bacilos por mililitro. Assim, apenas cerca de 50 a 70% dos doentes com lesão pulmonar são positivos à baciloscopia. A cultura, por sua vez, permite identificar o bacilo como o *Mycobacterium tuberculosis* e requer menor número de bacilos no material examinado para ser positiva. Além de identificar a espécie da micobactéria, permite, também, testar sua sensibilidade aos quimioterápicos, mas requer maior sofisticação laboratorial que a baciloscopia e, pelo menos, 40 dias para o resultado.

No entanto, dispomos atualmente de alternativas que permitem reduzir o tempo para o resultado. Por exemplo, o *BACTEC® 460TB*, que detecta CO₂ radiomarcado liberado no meio pela replicação bacteriana (já utilizado de rotina em parte dos laboratórios), o *tubo indicador de crescimento bacteriano (MGIT)* e a *Reação em cadeia da polimerase (PCR)*. Considerando a complexidade e o custo, a PCR é, dentre os novos métodos diagnósticos, o mais promissor. Ele envolve a amplificação do DNA do BK e suas sensibilidade e especificidade superam os 90%.

Estudo realizado em doentes com tuberculose pulmonar negativa ao exame direto, com ou sem tosse produtiva, revelou que o uso combinado de lavado broncoalveolar e PCR aumenta a segurança diagnóstica. Para a pesquisa do BK em material não-pulmonar (líquido pleural, ascítico, pericárdico ou cérebro-espinhal; urina e exudato de linfonodo), a especificidade do PCR atinge 100% e a sensibilidade gira em torno de 93-94%, superiores a dos métodos convencionais (exame direto e cultura), além de ser mais rápido que a cultura e permitir a identificação da espécie.

Apesar de estudos sobre o emprego da PCR nas ações de controle da tuberculose demonstrarem que ela não é custo-efetiva em regiões de baixa prevalência da doença, sua aplicação em escarros positivos ao exame direto torna as decisões terapêuticas mais baratas e efetivas. Como inconvenientes para seu uso isolado, há a impossibilidade de fazer teste de sensibilidade

aos quimioterápicos e a alta taxa de falso-positivos. No entanto, está demonstrado que, se utilizado o BACTEC associado, é possível reduzir o tempo necessário para o resultado do teste de sensibilidade.

Indiscutivelmente, o desenvolvimento de técnicas de amplificação do ácido nucléico (NAA) representou melhora significativa no diagnóstico da tuberculose. Atualmente, há dois métodos comerciais disponíveis aprovados para a pesquisa direta do BK, que usam a técnica NAA: o teste amplificado direto (AMTD) e o Amplicor™. O primeiro utiliza uma sonda de DNA e o segundo é uma reação colorimétrica. Comparados com a cultura, ambos têm altas sensibilidade e especificidade em material positivo, mas baixos valores quando empregados em escarros negativos e em material extrapulmonar; justamente as situações nas quais eles seriam mais necessários. Outras tecnologias recentes incluem a PCR em tempo real, baseada na hibridização dos ácidos nucléicos amplificados com sondas fluorescentes, que têm como alvo regiões específicas de interesse do DNA, monitorada em cicladores térmicos. A fluorescência aumenta na razão direta da quantidade do produto amplificado. Sua sensibilidade e sua especificidade são próximas a 100% e os resultados são conhecidos em 1,5 a 2 horas após a extração do DNA. Uma outra tecnologia, o BDProbe Tec MTB™, é um sistema semi-automatizado para a detecção rápida do *M. tuberculosis* em material respiratório, baseado na replicação enzimática de seqüências alvo do DNA. O produto amplificado é detectado por um medidor de luminosidade. Embora sua sensibilidade e sua especificidade sejam próximas a 100%, e o tempo para o resultado gire em torno de 2 horas, as taxas de falso-positivos são significativas e dependentes da experiência do pessoal que faz o teste.

Um outro conjunto de técnicas moleculares que vem sendo empregado em alguns centros envolve a "impressão digital do DNA (*restriction fragment length polymorphism* - RFLP)". Ela é baseada na seqüência de inserção IS6110 presente no *M. tuberculosis* e é usada para diferenciar cepas da micobactéria, permitindo monitorar a transmissão, definir *clusters* de cepas em determinados grupamentos populacionais, diferenciar a reinfecção endógena da exógena, avaliar recidiva, identificar contaminação cruzada em laboratórios, estudar a evolução molecular das espécies e compreender melhor a patogênese da doença.

É possível fazer diagnóstico baseado na resposta do hospedeiro?

Uma outra perspectiva que vem sendo buscada é o diagnóstico sorológico da tuberculose. Inicialmente, tentou-se usar antígenos parcialmente purificados que permitissem a detecção de anticorpos anti-micobacteriano em suspeitos da doença. Entretanto, a especificidade era baixa. Quando se passou a usar antígenos

altamente purificados ou recombinantes, a especificidade aumentou, mas a sensibilidade diminuiu. Observou-se, também, que o grau da resposta humoral à tuberculose é heterogêneo, fazendo com que passasse a ser proposto o emprego de misturas de múltiplos antígenos do *M. tuberculosis*. De qualquer modo, até o

momento nenhum dos testes sorológicos mostrou-se preditivo o suficiente para ser usado rotineiramente.

O exame histopatológico permite identificar a lesão granulomatosa, a necrose de caseificação e outras apresentações da lesão tecidual causada pelo BK. No entanto, nenhuma das apresentações histopatológicas é patognomônica da tuberculose, já que podem ser observadas em outras etiologias, como, por exemplo, outras granulomatoses, sarcoidose e micose. Para assegurar que determinada lesão granulomatosa é tuberculosa, é necessário identificar o BK em seu interior. Em algumas formas paucibalares (como a pleura) tem sido aceito como critério definidor da doença.

O método radiológico passou a ter ainda mais valor com o advento da tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR). Determinadas apresentações radiográficas na TCAR podem ser consideradas diagnósticas de tuberculose.

Finalmente, a dosagem da adenosina deaminase (ADA) é uma técnica diagnóstica não-microbiológica, que auxilia no diagnóstico da tuberculose. É um método barato, simples e rápido, que tem particular importância na investigação do derrame pleural. No entanto, não parece ser adequado para o diagnóstico da meningoencefalite tuberculosa ou em teste sorológico.

Qual o valor diagnóstico da prova tuberculínica?

A prova tuberculínica (PPD) indica se o organismo foi infectado pelo BK. Embora não permita distinguir entre infecção e doença tuberculosa, em algumas situações, como na criança, ajuda na definição diagnóstica. Em áreas onde a vacinação BCG é feita rotineiramente, sua interpretação pode ser prejudicada. Seu valor diagnóstico é maior em pessoas não vacinadas com BCG ou naquelas vacinadas há longa data, já que a memória linfocitária diminui com o tempo.

A tuberculina utilizada no Brasil (PPD-Rt23) é aplicada segundo técnica e material preconizados pela Organização Mundial de Saúde, por via intradérmica, na parte anterior do antebraço esquerdo, na dose de 0,1ml equivalente a 2UT (unidade tuberculínica). A leitura da prova tuberculínica é realizada de 72 a 96 horas após a aplicação, devendo-se medir o diâmetro transverso da área endurecida no local da aplicação em milímetros, desprezando-se o eritema circundante. Com base nessa medida, o indivíduo é classificado como "não-reator", se o tamanho da área endurecida estiver entre 0 e 4mm; reator fraco, se estiver entre 5 e 9mm e em reator forte se o diâmetro for igual ou superior a 10mm. Ser "não-reator" pode ser interpretado como não infectado pelo BK, anérgico ou infectado há longo

período de tempo, quando já teria sido perdida a "memória imunológica". A reação fraca pode representar infecção pelo BK ou por micobactérias não tuberculosas, ou vacinação com BCG. A reação forte tanto pode espelhar infecção tuberculosa ou vacinação com BCG recentes, como doença em atividade. Nos infectados pelo HIV, uma medida ≥ 5 mm é considerado reator. Diversos fatores, como neoplasias (principalmente linfoma de Hodgkin), tuberculose disseminada, derrame pleural tuberculoso, meningoencefalite tuberculosa, sarcoidose, viroses (sarampo, febre amarela), amiloidose, hipotireoidismo, lepra lepromatosa, aids, desnutrição, uso de corticosteróides, citostáticos e vacinas virais (sarampo, pólio, febre amarela), uso de contraceptivos orais, entre outros, podem ser causa de diminuição da reação ao PPD.

Como a vacinação BCG, realizada em massa no Brasil há muitas décadas, interfere na resposta ao PPD, outros métodos imunes vêm sendo refinados e seu rendimento vem sendo aprimorado; porém a complexidade e o custo elevado são os maiores obstáculos para sua implementação, na investigação rotineira, na maior parte do mundo. Ainda há muito que desenvolver nessa área, certamente, com papel de destaque no futuro próximo.

O diagnóstico da infecção latente é importante?

Em determinadas situações, identificar o indivíduo infectado pelo BK é importante. Para isso, usa-se o teste tuberculínico (PPD) rotineiramente. No entanto, devido à vacinação em massa com BCG, o PPD tem sensibilidade e especificidade limitadas. Por isso, há investigações buscando identificar um novo método que possa substituir a prova tuberculínica. O conhecimento sobre o papel do linfócito T e do interferon-gama (IFN- γ) na patogenia da tuberculose levou ao desenvolvimento de um teste *in vitro* para detectar a infecção tuberculosa, o ELISPOT. Como ele se baseia no uso de antígenos do BK não pre-

sentes no BCG, nem na maior parte das outras micobactérias, não é afetado pela vacinação BCG, o que o torna mais acurado que o PPD. Outros métodos para a detecção da infecção tuberculosa que vêm sendo desenvolvidos baseiam-se no fato de que células T sensibilizadas por antígenos tuberculosos produzem IFN- γ , quando forem novamente expostas aos antígenos. Os kits de IFN- γ usados atualmente usam antígenos específicos do BK, tais como o ESAT6 e o CFP10, mais específicos que o PPD, já que esses antígenos não existem no BCG e na maior parte das demais micobactérias.

Quais as indicações e rendimento dos novos métodos diagnósticos de tuberculose?

Os avanços na compreensão dos mecanismos envolvidos na biologia molecular e nas bases da resistência bacteriana têm contribuído para o desenvolvimento de técnicas diagnósticas que permitam a detecção e/ou a identificação do *M. tuberculosis* de modo mais rápido. Entretanto, o custo elevado dessas técnicas, aliado à necessidade de equipamentos sofisticados e de pessoal capacitado, vem representando obstáculo significativo à sua aplicação na rotina, especialmente em países menos desenvolvidos.

Para a detecção de bacilo no escarro, uma alternativa que vem sendo avaliada para a baciloscopia é o tratamento do material com auramina, que torna a micobactéria fluorescente, facilitando a sua visualização. Segundo a maior parte dos autores, o exame direto do escarro precisa de 5 a 10 mil bacilos por mililitro de amostra, para ser positivo ao exame direto. O método fluorescente para detectar bacilos no escarro permite maior grau de detecção, ou seja, necessita de menor quantidade de bacilos para ser positivo, mas exige um microscópio fluorescente, que é mais caro que o óptico convencional. A cultura permite o diagnóstico em material com menor quantidade de bacilos (100/ml), mas leva de 3 a 8 semanas para dar o resultado. O BACTEC®, método radiométrico, permite a detecção do BK em poucos dias. Entretanto, o custo do equipamento e o uso de radioisótopos praticamente proíbem seu uso rotineiro, a não ser em laboratórios de referência, de regiões desenvolvidas. O MGIT®, outra alternativa para a cultura tradicional, é um sistema baseado na fluorescência e na medida do consumo de oxigênio pelo BK durante sua replicação, cujo resultado pode ser conhecido em 20 dias. Recentemente, foi lançado um sistema totalmente automatizado, que conjuga o BACTEC ao MGIT - BACTEC MGIT 960, que permite a identificação do BK em 12,7 dias, em média. Um outro método, o MB/BacT®, é baseado na detecção colorimétrica do CO₂ produzido pelo crescimento da micobactéria. O sistema de cultura ESP II® é baseado na detecção de mudanças de pressão que ocorre num meio de cultura selado durante o crescimento bacteriano. Ambos (MB/BacT e ESP II) não fizeram muito sucesso e são usados, apenas, em alguns laboratórios especializados. Aparentemente, um outro kit (FASTPlaque TB®) tem sensibilidade e especificidade superiores às do método da auramina e da cultura tradicional. No entanto, os resultados dos estudos que procuraram definir seu valor são contraditórios. Em alguns, o FASTPlaque TB teve positividade superior a 65% em material negativo ao exame direto; em outros, não superou o exame direto e tinha taxas mais elevadas de contaminação. O tempo mostrará seu real valor.

Testes que permitam detectar e identificar o *M. tuberculosis* também vêm sendo desenvolvidos. Tra-

dicionalmente, os métodos de identificação da micobactéria baseiam-se em diversos testes bioquímicos e em características fenotípicas, tais como velocidade de crescimento e pigmentação. Embora sejam simples de fazer e possam prescindir de equipamento sofisticado, dão trabalho e demoram a fornecer o resultado. A definição do perfil do ácido micólico da micobactéria é uma boa alternativa de identificação rápida. Consiste num método de cromatografia barato, que pode ser feito em poucas horas e permite a identificação de ampla faixa de espécies de micobactérias. Tem como principal inconveniente o investimento inicial para a compra do equipamento.

Métodos moleculares vêm sendo desenvolvidos para a identificação da micobactéria. O primeiro deles foi o AccuProbe®, baseado em sondas de DNA que hibridizam com o RNA e identificam tanto o complexo *M. tuberculosis*, como o *M. avium*, o *M. intracellulare*, o complexo *M. avium*, o *M. kansasii* e o *M. gordonae*. Sua sensibilidade e sua especificidade são altas e possibilita resultados em cerca de 2 horas, a partir de culturas positivas. O INNO-Lipa Mycobacteria® e o GenoType Mycobacterium® são métodos baseados na amplificação de uma determinada região do DNA do BK, que permitem a detecção e a identificação simultâneas da micobactéria. Diversas técnicas de PCR, baseadas na amplificação e na seqüência e comparação com padrões de partes do DNA, vêm sendo testadas.

De modo geral, os métodos moleculares oferecem diversas vantagens, quando comparados aos convencionais: maior velocidade de resultados, confiabilidade, reprodutibilidade e possibilidade de melhorar o manejo do doente. Entretanto, eles tornam obrigatórios o uso de equipamentos adicionais e de pessoal treinado, o que vem dificultando seu emprego rotineiro nas áreas menos desenvolvidas, justamente onde o problema da tuberculose é maior.

Como vimos, diversos testes diagnósticos vêm sendo pesquisados, desenvolvidos e testados. Certamente, outros surgirão em breve. Para que possam ser integrados à rotina, especialmente onde eles são mais necessários, ou seja, nas regiões onde o problema da tuberculose é maior, esses exames têm que ser iguais ou melhores que os atualmente utilizados e adequados aos recursos e estruturas existentes. No entanto, o custo elevado e a necessidade de equipamentos sofisticados e caros, aliados à necessidade de técnicos altamente capacitados, fazem com que eles fiquem restritos aos países mais desenvolvidos ou a instituições acadêmicas ou de pesquisa, fora dos domínios dos programas de controle da tuberculose em países endêmicos.

Como fazer o diagnóstico das formas pulmonares da tuberculose?

Considerando os recursos rotineiros da maior parte das Unidades de Saúde do país, o exame direto e a cultura para BK no escarro são os métodos de escolha. Todo sintomático respiratório (indivíduo com tosse produtiva há 4 semanas ou mais) identificado deve fazer baciloscopia do escarro. Na maior parte das vezes, naquelas pessoas com sinais/sintomas compatíveis com tuberculose, que nunca foram tratadas e que não têm história de contato com doentes com formas resistentes, o exame direto positivo para BAAR é suficiente para selar o

diagnóstico e iniciar o tratamento. No entanto, deve-se sempre ter em mente a possibilidade de o agente etiológico não ser o *M. tuberculosis* e sim uma outra micobactéria. Se o doente não evolui favoravelmente com o uso correto da quimioterapia, essa é uma possibilidade a ser considerada. Outra, é que o agente etiológico seja o BK, porém resistente a um ou mais dos quimioterápicos empregados. Na presença de sintomas sugestivos da doença, mas com baciloscopia negativa, há indicação de cultura e exame radiológico do tórax.

O que fazer quando há suspeita clínica e radiológica de tuberculose pulmonar e o indivíduo não consegue fornecer escarro para exame bacteriológico?

Essa é uma situação freqüente, na qual pode-se lançar mão do escarro induzido ou da broncoscopia. O rendimento de ambos os métodos é equivalente, tornando desnecessária a realização da broncoscopia na maior parte dos casos. Outro exame útil, particular-

mente nessa situação, é a tomografia computadorizada do tórax. Determinadas características das imagens são muito sugestivas de tuberculose. Em outro capítulo desse curso será apresentado o emprego da radiologia no diagnóstico da tuberculose.

Como fazer o diagnóstico das formas extrapulmonares da tuberculose?

Habitualmente, as formas extrapulmonares da tuberculose costumam ser paucibacilares e a coleta de material das lesões extrapulmonares pode exigir recursos cirúrgicos, o que cria obstáculos para o diagnóstico. Assim, é freqüente que o exame direto do material da lesão não possibilite o diagnóstico, fazendo com que a cultura e os exames histopatológico e radiográfico tenham papel de destaque. O aspecto histopatológico clássico é o granuloma que, na tuberculose, tem a característica da necrose de caseificação. Nos indivíduos infectados pelo HIV pode não haver a formação do granuloma, em função do comprometimento imune.

Na investigação etiológica do derrame pleural, após o estudo radiológico do tórax, deve-se fazer, sempre que possível, a toracocentese com biópsia pleural. Na tuberculose pleuropulmonar, geralmente o derrame é unilateral e seu volume vai de pequeno a grande. O estudo do fragmento pleural revela a presença de granuloma na maior parte (>80%) dos casos. Caracteristicamente, o líquido pleural é um exsudato amarelo citrino, mas pode ter aspecto sero-hemorrágico. No exame citológico observa-se pleocitose, com predomínio de mononucleares e raras células mesoteliais histiocitárias. A não ser que haja lesão avançada pulmonar justa pleural, e na ausência de empiema tuberculoso, a baciloscopia do líquido pleural é, geralmente, negativa e a cultura para BK no líquido pleural costuma ser positiva em apenas cerca de 15% dos casos. A determinação da atividade da ADA é um excelente método auxiliar do diagnóstico; valores acima de 30U/l têm sensibilidade e especificidade em torno de 90%. Se associada à idade do doente (menos que 45 anos), à concentração de proteínas (maior que 4mg/ml) e ao

predomínio de linfócitos no líquido pleural, aumenta significativamente a probabilidade diagnóstica da etiologia tuberculosa.

A tuberculose ganglionar é a segunda forma mais comum de tuberculose extrapulmonar e compromete, principalmente, a cadeia cervical. Deve-se obter material do gânglio afetado para o exame bacteriológico e histopatológico, seja por biópsia ou por punção aspirativa. Este último método, que tem rendimento semelhante ao da biópsia, é menos invasivo e pode ser realizado em ambulatório. O achado do granuloma específico ou do BK sela o diagnóstico.

Disúria e polaciúria são os achados clínicos mais freqüentes na tuberculose do aparelho urinário. Nas formas mais avançadas, pode haver dor lombar. O exame da urina pode mostrar desde poucos leucócitos até piúria maciça em urina ácida, com cultura negativa para germes inespecíficos, e hematúria. A baciloscopia da urina raramente é positiva, exceto quando há lesões extensas com grandes populações bacilares, e pode ocorrer resultado falso positivo. A cultura de urina no meio de Lowenstein Jensen é o exame mais importante para o diagnóstico. Sua positividade depende do tamanho da população de germes. A tomografia computadorizada e a citoscopia podem ser úteis no diagnóstico.

Dor e aumento do volume articular são os achados mais freqüentes na tuberculose óssea. A dor progride lentamente e o derrame articular não apresenta características de processo agudo, podendo evoluir para impotência funcional. O exame radiológico fornece informações úteis para o diagnóstico. Nas formas iniciais, podem ser vistos sinais de osteoporose, distensão capsular e aumento de partes moles. Quando

o comprometimento é articular, pode-se notar perda da sombra da cortical na superfície de sustentação de peso e posterior diminuição dos espaços articulares. Com a progressão da doença, surgem imagens líticas nas superfícies articulares, destruição óssea subcondral e da articulação, sobrevivendo a fusão óssea. Deve-se sempre buscar examinar o líquido sinovial, para auxiliar o diagnóstico das formas articulares. Habitualmente, a concentração de proteínas é alta e a de glicose é baixa (em média 40mg abaixo da concentração sérica). A baciloscopia costuma ser positiva em 20% das vezes e a cultura, em 90%. Quando a coluna vertebral é acometida, as vértebras dorsais baixas e lombares altas são as mais freqüentemente lesadas. Caracteristicamente, a vérte-

bra tende a forma de uma cunha, sendo acompanhada pelo restante da coluna, com formação da cifose, característica do mal de Pott. A dor é um sintoma importante, aparecendo sobretudo nos momentos de relaxamento da musculatura paravertebral. Assim, é característico, na espondilite tuberculosa, o "grito noturno", que acontece durante o sono. Para o diagnóstico, a lesão deve ser biopsiada e o material colhido levado para exames bacteriológico e histopatológico.

Na tuberculose oftálmica, o diagnóstico é presuntivo e leva em consideração o aspecto granulomatoso, observado ao fundo de olho, e o PPD, que é reator forte. O diagnóstico diferencial deve ser feito com toxoplasmose, lues, sarcoidose, brucelose e toxocaríase.

Como fazer o diagnóstico da forma meningoencefálica da tuberculose?

Esta é a forma mais grave de TB extrapulmonar. Os sinais e sintomas da meningoencefalite são resultado do processo inflamatório que se desenvolve na córtex ou nas meninges. O início dos sintomas é insidioso, exceto em crianças pequenas, quando a doença parece assumir característica aguda. Em geral, incluem febre, anorexia, adinamia, cefaléia, alterações de comportamento, diminuição do nível de consciência e confusão mental. Nas formas mais graves, podem surgir convulsões, vômitos, alterações visuais e da fala. O exame físico depende do estágio da doença e da região mais comprometida. Sinais de irritação meníngea, comprometimento de pares cranianos, principalmente 4º, 2º, 3º, 6º e 8º pares, além de evidências de alterações cerebelares, são os achados mais comuns. A pesquisa dos tubérculos coróides na retina é importante, por tratar-se de sinal sugestivo da doença e presente em até 80% dos casos de meningoencefalite tuberculose.

O comprometimento progressivo e difuso do SNC pode levar à hipertensão intracraniana, à decorticação e à descerebração. O exame do líquido cefaloraquidia-

no (LCR) é fundamental. Na meningoencefalite tuberculosa é comum observar-se pleocitose, predomínio de linfomononucleares, embora possa haver neutrófilos em maior número no início da doença, proteína alta e glicose baixa. A bacterioscopia geralmente é negativa e a cultura, embora mais sensível, não costuma ser positiva em mais do que 15% dos casos. Além disso, o longo tempo necessário para saber seu resultado faz com que ela não seja usada para o início do esquema terapêutico. Técnicas de lise centrifugação do material, realizadas previamente à cultura, permitem rendimento maior do método. A determinação da atividade da ADA, embora tenha acurácia menor do que na tuberculose pleural, é um exame importante no diagnóstico diferencial com as outras etiologias da meningoencefalite linfomonocitária. Outras testes, como a pesquisa de antígenos do bacilo e de anticorpos, mostram resultados ainda pouco promissores. A tomografia computadorizada pode mostrar sinais de pequenos infartos, devidos a trombozes vasculares pelo processo inflamatório.

Quais as particularidades do diagnóstico de tuberculose na criança?

A suspeita diagnóstica na criança passa pela história de contágio (que é tão mais presente quanto mais jovem é a criança, já que o círculo de contatos cresce junto com a idade) e pela sintomatologia. Quando a doença acomete o pulmão, as manifestações clínicas podem ser variadas, mas o sinal que mais chama a atenção é a febre, habitualmente moderada, persistente por mais de 15 dias e, freqüentemente, vespertina. Pode haver, também, irritabilidade, tosse, perda de peso e sudorese noturna.

Ainda hoje, os métodos bacteriológicos e radiológicos são os habitualmente empregados na rotina das Unidades de Saúde. No entanto, é mais difícil obter material da lesão para estudo bacteriológico entre as crianças menores. O exame de escarro para realização de baciloscopia e cultura, em geral, só é possível a par-

tir dos 5 ou 6 anos. Dependendo da situação, podem ser tentados outros métodos de coleta de material para diagnóstico, tais como lavado gástrico, broncoscopia e biópsia pulmonar por toracotomia. Por isso, quando o exame bacteriológico não é possível ou é negativo, um sistema de *score* é habitualmente usado para o diagnóstico da tuberculose pulmonar em crianças (quadro 1).

A radiografia do tórax deve ser feita sempre que houver suspeita clínica de tuberculose. Os achados radiográficos mais sugestivos da tuberculose pulmonar são: adenomegalias hilares e/ou paratraqueais (gânglios mediastínicos aumentados de volume); pneumonias com qualquer aspecto radiológico, de evolução lenta, às vezes associadas a adenomegalias mediastínicas, ou que cavitam durante a evolução; infiltrado micro nodu-

lar difuso (padrão miliar). Sempre deve ser feito o diagnóstico diferencial com tuberculose, em crianças com pneumonia de evolução lenta, isto é, quando o paciente vem sendo tratado com antibióticos para germes co-

muns, sem apresentar melhora após duas semanas. Em adolescentes, na maioria das vezes, os achados são semelhantes aos dos adultos: infiltrados pulmonares nos terços superiores, cavidades e disseminação brônquica.

Quadro1 - Diagnóstico de tuberculose pulmonar em crianças e adolescentes negativos à baciloscopia

Quadro clínico	Aspecto radiológico	Contato com adulto tuberculoso	Teste tuberculínico*	Estado nutricional
Febre ou sintomas como: tosse, adinamia, expectoração, emagrecimento, sudorese > 2 semanas	Adenomegalia hilar ou padrão miliar Condensação ou infiltrado (com ou sem escavação) inalterado > 2 semanas Condensação ou infiltrado (com ou sem escavação) > 2 semanas evoluindo com piora ou sem melhora com antibióticos para germes comuns	Próximo, nos últimos 2 anos	>10 mm em não vacinados com BCG ou vacinados > 2 anos ou >15 mm em vacinados < 2anos	Desnutrição grave ou peso abaixo do percentil 10 SISVAN**
15 pontos	15 pontos	10 pontos	15 pontos	05 pontos
Assintomático ou com sintomas < 2 semanas	Condensação ou infiltrado de qualquer tipo < 2 semanas		5 a 9 mm	
0 pontos	05 pontos		05 pontos	
Infecção respiratória com melhora após uso de antibióticos para germes comuns ou sem antibióticos	Radiografia normal	Ocasional ou negativo	< 5 mm	Peso igual ou acima do percentil 10
-10 pontos	- 5 pontos	0 pontos	0 pontos	0 pontos

*Esta interpretação não se aplica a revacinados em BCG; ** SISVAN - Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional (MS/1997)

Interpretação:	Maior ou igual a 40 pontos Diagnóstico muito provável	30 a 35 pontos Diagnóstico possível	Igual ou inferior a 25 pontos Diagnóstico pouco provável
----------------	--	--	---

Fontes: Stegen G., Jones K., Kaplan P. (1969) *Pediatr* 42:260-3; Tijidani O et al (1986) *Tubercle* 67:269-81; Crofton J et al (1992), Londres. Macmillan p; 29., adaptado por Sant'Anna C. C.

O valor do teste tuberculínico ainda é motivo de debate na literatura especializada, mas na criança seu valor é, certamente, maior que no adulto. Quando superior a 10 mm, em crianças não vacinadas com BCG ou vacinadas há mais de 2 anos, ou se for superior a 15 mm, em crianças vacinadas com BCG há menos de 2 anos, pode ser interpretado como sugestivo de infecção pelo *M. tuberculosis* ou até mesmo de doença.

As localizações extrapulmonares da tuberculose mais freqüentes na infância são a ganglionar, pleural, óssea e meningoencefálica. A tuberculose ganglionar periférica acomete, com maior freqüência, as cadeias cervicais e é geralmente unilateral, com adenomegalias de evolução lenta, superior a três semanas. Os gânglios têm consistência endurecida e podem fistulizar

(escrófula ou escrofuloderma). Quando a tuberculose compromete a pleura, surge a dor pleurítica e, dependendo do volume do derrame, dispnéia. A meningoencefalite tuberculosa costuma cursar com fase prodrômica de uma a oito semanas, quase sempre com febre, irritabilidade, paralisia de pares cranianos, podendo evoluir com sinais clínicos de hipertensão intracraniana, como vômitos, letargia e rigidez de nuca. O líquido é claro, com glicose baixa e predomínio de mononucleares. O teste tuberculínico pode ser não reator. A forma osteoarticular mais encontrada compromete a coluna vertebral (mal de Pott). Em geral, há dor no segmento atingido e posição antálgica nas lesões cervicais e torácicas, paraplegias e gibosidade. Outras localizações ósseas podem ocorrer, em menor freqüência.

Como fazer o diagnóstico da resistência bacteriana?

Estamos presenciando o aumento das taxas de resistência do BK aos quimioterápicos, em diversas regiões. No Brasil, um inquérito nacional, realizado no período 1995-1997 nas Unidades de Saúde ambulatoriais das capitais, avaliando a resistência à rifampicina

(RMP), à isoniazida (INH) e à estreptomicina (SM), revelou que a resistência primária a todas as drogas era de 8,5%. A resistência foi maior à INH (4,5%) do que à RMP (1,3%) ou à SM (0,2). A resistência primária associada de INH com RMP (multidroga-resistência - MDR) foi

de 1,1%. A resistência adquirida foi de 21% para todas as drogas e de 7,9% para a MDR. Possivelmente, esses percentuais baixos refletem uma seleção de doentes, uma vez que a maior parte dos doentes resistentes podem estar sendo tratada em hospitais ou em serviços que não entraram na amostra estudada.

O diagnóstico da resistência é fundamental para a definição e o sucesso do esquema medicamentoso. Os exames para testar a susceptibilidade incluem o método das proporções, o da concentração absoluta e o da taxa de resistência. Esse conjunto constitui o padrão ouro, na maior parte das regiões. Recentemente, o BACTEC foi adaptado para testar a sensibilidade. No entanto, todos são trabalhosos e demorados, o que vem incentivando a busca por outras técnicas. Dessa forma, surgiram os métodos genotípicos, que buscam os determinantes genéticos da resistência, em vez do fenótipo resistente. Eles têm duas etapas básicas: a amplificação do ácido nucléico, para aumentar seções do genoma do BK conhecidas por estarem alteradas em cepas resistentes, e a busca, no material amplificado, das mutações específicas correlacionadas com resistência conhecidas. Dentre as vantagens desse método, pode-se citar a velocidade para saber o resultado (dias em vez de semanas), o fato de não precisar do crescimento do bacilo, a possibilidade de aplicação direta no material clínico, a maior biossegurança e a possibilidade de automação. Como desvantagem, há problemas com os inibidores usados no material examinado. Atu-

almente, diversas técnicas que vêm sendo desenvolvidas, seja tomando por base o DNA amplificado pela PCR ou sistemas como o MGIT®, o E-test®, o MB/BacT® e o ESP II®, vêm mostrando bons resultados na pesquisa da resistência do BK e estão se tornando o padrão-ouro, nas regiões mais desenvolvidas.

Há três outros grupos de métodos de pesquisa de resistência sendo avaliados: 1) kits baseados em fagos; 2) métodos colorimétricos e 3) kit de redução do nitrato. O primeiro, usado para detectar a resistência do BK à rifampicina, tanto diretamente do escarro como da cultura, permite o resultado em dois dias, em média. Os métodos colorimétricos são baseados na redução de um indicador colorido, adicionado ao meio de cultura após a exposição do BK a diferentes antibióticos. A resistência é detectada pela mudança na cor do indicador, a qual é diretamente proporcional ao número de micobactérias viáveis no meio. O kit de redução do nitrato é uma técnica simples, baseada na capacidade do BK de reduzir o nitrato a nitrito, o qual é detectado pela adição de um reagente químico ao meio de cultura. Nesse método, o BK é cultivado na presença do quimioterápico e sua capacidade de reduzir o nitrato é medida, após 10 dias de incubação. As cepas resistentes reduzirão o nitrato, o que é revelado pela cor rosa avermelhado no meio de cultura, enquanto as sensíveis perderão essa capacidade, por serem inibidas pelo antibiótico, deixando o meio incolor. Como vantagem agregada, pode-se citar o fato de usar o mesmo meio de cultura convencional.

LEITURA RECOMENDADA

1. Van Pinxteren LA, Ravn P, Agger EM, Pollock J, Andersen P. Diagnosis of tuberculosis based on the two specific antigens ESAT-6 and CFP10. *Clin Diagn Lab Immunol* 2000;7:155-60.
2. Diraa O, Fdany K, Boudouma M, Elmdaghri N, Benbachir M. Assessment of the Mycobacteria Growth Indicator Tube for the bacteriological diagnosis of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003;7:1010-2.
3. Garg SK, Tiwari RP, Tiwari D, Singh R, Malhotra D, Ramnani VK, et al. Diagnosis of tuberculosis: available technologies, limitations, and possibilities. *J Clin Lab Anal* 2003;17:155-63.
4. Huggett JF, McHugh TD, Zumla A. Tuberculosis: amplification-based clinical diagnostic techniques. *Int J Biochem Cell Biol* 2003;35:1407-12.
5. Kivihya-Ndugga L, van Cleeff M, Juma E, Kimwomi J, Githui W, Oskam L, et al. Comparison of PCR with the routine procedure for diagnosis of tuberculosis in a population with high prevalences of tuberculosis and human immunodeficiency virus. *J Clin Microbiol* 2004;42:1012-5.
6. Noordhoek G, Mulder S, Wallace P, van Loon A. Multicenter quality control study for detection of Mycobacterium tuberculosis in clinical samples by nucleic amplification methods. *Clin Microbiol Infect* 2004;10:295-301.
7. Walsh A, McNerney R. Guidelines for establishing trials of new tests to diagnose tuberculosis in endemic countries. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8:609-13.
8. Rajalahti I, Ruokonen E-L, Kotomäki T, Sintonen H, Nieminen MM. Economic evaluation of the use of PCR assay in diagnosing pulmonary TB in a low-incidence area. *Eur Respir J* 2004;23:446-51.
9. Portillo-Gomez L, Morris SL, Panduro A. Rapid and Efficient Detection of Extra-pulmonary Mycobacterium tuberculosis by PCR Analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2000;4: 361-70
10. Ginesu F, Pirina P, Sechi LA, et al. Microbiological Diagnosis of Tuberculosis: A Comparison of Old and New Methods. *J Chemother*. 1998;10:295-300
11. Palomino JC. Nonconventional and new methods in the diagnosis of tuberculosis: feasibility and applicability in the field. *Eur Respir J* 2005;26:339-50.

Relato de Caso - Cirurgia

Edema pulmonar de reexpansão.

Reexpansion pulmonary edema.

Giovanni Antonio Marsico¹, Gustavo Carvalho Venturini², Dirceo Edson de Azevedo³, Ivam Mathias Filho⁴, Luis Gustavo De Azevedo⁴, Paula dos Santos Marsico⁵.

RESUMO

O edema pulmonar de reexpansão é uma condição incomum, porém potencialmente letal, associada à expansão do pulmão colapsado. Os relatos de casos estão relacionados à retirada de líquido ou de ar da cavidade pleural. No edema pulmonar de reexpansão, provavelmente, as causas são múltiplas, relacionadas à hipóxia local prolongada, à abrupta restauração do fluxo de sangue no pulmão e ao súbito aumento da pressão negativa intrapleural. As manifestações clínicas variam desde a forma assintomática até a falência cardiorespiratória. Medidas para prevenção do edema de reexpansão pulmonar são bem conhecidas e casos menos graves podem ser revertidos com oxigenioterapia e medicação; contudo, nas formas graves é necessária a ventilação mecânica. Neste artigo são apresentados dois casos de edema pulmonar de reexpansão.

Descritores: edema pulmonar; pneumotórax; derrame pleural.

ABSTRACT

Reexpansion pulmonary edema is an uncommon condition and potentially lethal complication associated with expansion of a collapsed lung. It has been reported to occur after evacuation of pleural effusion or pneumothorax. Reexpansion pulmonary edema is likely multifactorial and related to prolonged local hypoxia, abrupt restoration of pulmonary blood flow, and sudden increase in marked negative intrapleural pressure. The clinical manifestations are varied ranging from asymptomatic to cardiorespiratory insufficiency. Measures to prevent reexpansion pulmonary edema are well known and mild cases may be reversed with oxygenotherapy and medication; however, mechanical ventilation is the definitive treatment for this condition in its severest forms. We present two cases of reexpansion pulmonary edema.

Keywords: pulmonary edema; pneumothorax; pleural effusion.

INTRODUÇÃO

Edema pulmonar de reexpansão é uma condição clínica pouco freqüente. Entre 1958 e 1985 foram relatados 60 casos, sendo que 53 pacientes apresentaram pneumotórax e sete, derrame pleural. Quanto à localização, 93% dos edemas eram ipsilateral, 6,7% bilateral e em 0,3% dos pacientes ocorreu no hemitórax oposto ao que foi realizado o esvaziamento pleural.¹

Pinault, em 1853, citado por Genofre e cols.¹ fez a primeira referência de falência respiratória após a reali-

zação de toracocentese em um paciente, no qual retirou 3000ml de líquido pleural. Frente a esses achados, foi definida uma nova condição clínica denominada de edema pulmonar de reexpansão. Entretanto, somente em 1875, Foucart, citado por Genofre e cols.¹ apresentou o primeiro caso bem documentado. Em 1958, Carlson e cols.² descreveram, pela primeira vez, o edema pulmonar de reexpansão relacionado à drenagem de um pneumotórax. A manifestação foi atribuída, principalmente, à rápida expansão do pulmão que se encontrava colapsado.

1. Cirurgião de Tórax do Hospital Geral do Andaraí – RJ, Ministério da Saúde. Cirurgião de Tórax do Instituto de Doenças do Tórax IDT- UFRJ.

2. Residente (R3) Cirurgia Torácica do Hospital Geral do Andaraí – RJ, Ministério da Saúde.

3. Chefe do Serviço de Cirurgia Torácica do Hospital Geral do Andaraí – RJ, Ministério da Saúde.

4. Cirurgião de Tórax do Hospital Geral do Andaraí – RJ, Ministério da Saúde.

5. Acadêmica de Medicina da Universidade Gama Filho - Estagiária do Serviço de Cirurgia Torácica Hospital Geral do Andaraí – RJ, Ministério da Saúde.

Trabalho realizado no Hospital Geral do Andaraí – RJ, Ministério da Saúde. Não há conflito de interesse.

Endereço para correspondência: Giovanni Antonio Marsico. Serviço de Cirurgia Torácica sétimo andar - Rua Leopoldo, 280, Andaraí, CEP 20541-170, Rio de Janeiro, RJ. e-mail: marsicog@gbl.com.br

Recebido em 25/03/2006 e aceito em 23/05/2006, após revisão.

O edema pulmonar de reexpansão envolve mortalidade alta. Portanto, para a prevenção é fundamental o conhecimento da etiopatogenia e a execução de técnica adequada na drenagem pleural tubular e na toracocentese. A ocorrência esta relacionada, também, à retirada de grandes tumores e lesões bolhosas que comprimem o pulmão.^{1,2}

Os autores relatam a ocorrência de edema pulmonar de reexpansão em dois pacientes submetidos, respectivamente, a drenagem pleural tubular de pneumotórax e a toracocentese evacuadora em derrame pleural.

Caso 1: Mulher negra, 26 anos de idade, procurou o ambulatório do nosso hospital com queixa de dispnéia aos médios esforços e história de tratamento para tuberculose pulmonar que havia sido iniciado, empiricamente, há 45 dias. Negava doenças e tratamentos anteriores. A radiografia atual mostrava hidropneumotórax à direita, ocupando todo o hemitórax (Figura 1). Foi então submetida a drenagem tubular intercostal fechada com a saída de 700ml de líquido sero-hemorrágico e ar. Logo após o término do procedimento, a paciente referiu intenso “desconforto torácico”, dor e dispnéia, que persistiram durante 24 horas, embora, nesse ínterim, tenha ocorrido melhora clínica gradativa. Após esse período, foi realizada radiografia de tórax, na qual foi identificada imagem de hipotransparência heterogênea, comprometendo os dois terços inferiores do pulmão direito, compatível com edema pulmonar (Figura 2). A paciente neste momento estava oligossintomática, em uso de oxigênio nasal e mantendo sinais vitais normais. Durante a tosse, ainda apresentava pequeno escape de ar pelo dreno de tórax. Foi mantida até o dia seguinte com oxigênio nasal e observação. A radiografia, realizada após 72 horas de evolução, mostrou expansão pulmonar total, sem alterações parenquimatosas, e o dreno de tórax, que estava inoperante, foi então retirado. No sexto dia de internação a paciente obteve alta hospitalar, sem queixas.

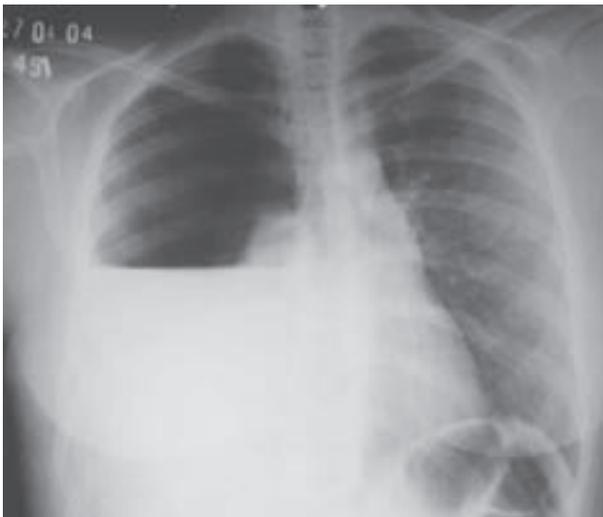


Figura 1 – Hidropneumotórax espontâneo à direita



Figura 2 – Radiografia após drenagem tubular intercostal fechada. Pulmão expandido com padrão de preenchimento alveolar.

Caso 2: Homem branco, com 27 anos de idade, queixava-se de dispnéia progressiva, com início há dois meses. Negava doenças anteriores. A radiografia de tórax mostrava velamento total do hemitórax esquerdo, com desvio do mediastino para à direita (Figura 3). Foi, então, submetido a toracocentese, biópsia pleural e retirada de 3000ml de líquido amarelo citrino, de forma contínua e espontânea, pela própria agulha de Cope, conectada ao equipo de soro. O procedimento foi interrompido no momento em que o paciente apresentou dor torácica intensa, na região anterior do hemitórax esquerdo, tosse incoercível e dispnéia. Imediatamente, foi então instituído tratamento com diurético e oxigênio nasal suplementar.



Figura 3 - Velamento total do hemitórax esquerdo com desvio do mediastino para a direita.

A radiografia de tórax, realizada após melhora clínica, mostrava derrame pleural remanescente, ocupando o terço inferior do hemitórax esquerdo, câmara de pneumotórax apical e hipotransparência heterogênea difusa em todo o pulmão esquerdo (Figura 4), alteração compatível com edema pulmonar de reexpansão. Com 24 horas de evolução, o paciente estava assintomático. No quarto dia de internação, o paciente obteve alta hospitalar e a radiografia de tórax, nessa ocasião, mostrava derrame pleural ocupando o terço inferior do hemitórax esquerdo, parênquima pulmonar normal e absorção parcial do pneumotórax. O diagnóstico final foi de tuberculose pleural.



Figura 4 - Radiografia após a toracocentese, com a retirada de 3000ml de líquido pleural. Câmara de pneumotórax apical e hipotransparência heterogênea difusa em todo o pulmão esquerdo; derrame pleural no terço inferior do hemitórax esquerdo.

DISCUSSÃO

O edema pulmonar de reexpansão é uma complicação secundária à rápida reexpansão do pulmão mantido, cronicamente, colapsado. Na maior parte dos relatos, o tempo de compressão ultrapassou três dias. São fatores de risco, principalmente, o colapso pulmonar prolongado, a hipertensão pulmonar e a hipoxemia.³

Provavelmente, o edema pulmonar de reexpansão resulta das alterações induzidas pelo rápido afluxo de sangue, no momento em que se processa a reexpansão pulmonar. O aumento abrupto na pressão capilar pulmonar possibilita a passagem de líquidos e proteínas para os alvéolos e o interstício pulmonar. A condição, geralmente, está associada às técnicas de esvaziamento da cavidade pleural e ao método de expansão empregado, principalmente quando se aplica pressão aspirativa intrapleural negativa, com valores acima de $-20\text{cm H}_2\text{O}$, com a finalidade de acelerar a reexpansão pulmonar. Possivelmente, a causa é multifatorial, relacionada diretamente ao colapso pulmonar prolongado, à conseqüente hipoxemia local, à restauração repentina do fluxo de sangue no leito vascular pulmonar e ao súbito e acentuado aumento da pressão intrapleural negativa. A hipoxemia é responsável pela lesão da parede capilar e diminuição da produção de surfactante. O dano causado aos capilares promove alterações na sua permeabilidade e liberação de mediadores inflamatórios, responsáveis pela lesão microvascular. Embora rara, a ocorrência de edema pulmonar bilateral e o comprometimento isolado do pulmão oposto ao hemitórax que foi manipulado sugerem, fortemente, o envolvimento de mediadores.^{1,3,4}

O edema pulmonar de reexpansão, com frequência, se manifesta logo após o procedimento, na primeira hora, em 64% dos pacientes, e nas 24 horas seguintes, nos restantes. A apresentação clínica costuma ser dramática. O diagnóstico do edema pulmonar de reexpansão é baseado na história, no quadro clínico e

na radiologia. As manifestações estão relacionadas à extensão do edema pulmonar e são variadas: encontramos desde pacientes assintomáticos até a grave insuficiência cardiorespiratória. Aproximadamente, três quartos dos pacientes apresentam algum sintoma.^{1,3}

A síndrome surge quase que imediatamente à drenagem do pneumotórax, geralmente é ipsilateral, mas pode ser bilateral ou ocorrer somente no pulmão oposto. A manifestação é mais comum durante a drenagem de pneumotórax crônico em pacientes com idade entre 20-50 anos. Não encontramos relatos de edema pulmonar de reexpansão com volume de pneumotórax abaixo de 30%. Alguns autores referem essa incidência em 10% dos casos de pneumotórax hipertensivo.^{2,3,5}

Durante o esvaziamento da cavidade pleural, o surgimento de tosse persistente, dor torácica ou dispnéia indica e nos alerta quanto à possibilidade do aumento na negativação da pressão intrapleural, com valores acima de $-20\text{cmH}_2\text{O}$, e da formação de edema pulmonar de reexpansão. Nesse momento, é prudente a interrupção imediata do procedimento. Os sinais e sintomas quase sempre se intensificam em 15 minutos até duas horas após a reexpansão pulmonar. Os mais freqüentes são: dispnéia, taquipnéia, cianose e tosse, associada ou não a escarro róseo e espumoso. Na ausculta pulmonar, geralmente, identificamos estertores unilaterais. Todos os pacientes evoluem com sintomas dentro de 24 horas. Alguns podem apresentar manifestações gerais, tais como: febre, náuseas, vômitos, taquicardia e hipotensão. Geralmente, desaparecem entre 24-72 horas. A mortalidade não está bem definida, posto que encontramos relatos com índice que variam de 0-20%. Contudo, quase todos os óbitos estão associados ao edema pulmonar bilateral. Conquanto a incidência no pulmão contralateral seja extremamente rara, a mortalidade pode alcançar 50%.^{1,2,4,5}

Embora não existam estudos definitivos que possam determinar quais seriam os melhores métodos de prevenção dessa complicação, acredita-se que o risco de ocorrer edema pulmonar de reexpansão pode ser minimizado com as seguintes medidas: a) a remoção lenta do ar intrapleural pela drenagem tubular subaquática, sem o emprego de aspiração negativa e com abertura intermitente do sistema de drenagem; b) o esvaziamento do derrame pleural não deve exceder o volume de 1000ml. Após o procedimento, os pacientes devem ser mantidos em observação, pelo menos durante 4 horas. Cabe ressaltar que o edema de reexpansão pode ocorrer, apesar dos cuidados e da aplicação de técnicas corretas. Pneumotórax volumoso parece ser pré-requisito para o surgimento de edema pulmonar de reexpansão, enquanto que a duração prolongada do colapso nem sempre esta presente.^{1,3,4}

Trachiotis e cols.⁵ verificaram que 83% dos pacientes que apresentaram edema pulmonar de reexpansão permaneceram com colapso pulmonar prolongado. Re-

expansão pulmonar gradual é conduta apropriada, principalmente se a duração do colapso exceder três dias.

A radiografia de tórax no edema pulmonar de reexpansão demonstra o comprometimento pulmonar unilateral e ipsilateral, com padrão de preenchimento alveolar envolvendo o pulmão por inteiro, dentro de poucas horas após a realização do procedimento; raramente, somente um lobo é afetado. O edema pode progredir nas primeiras 24-48 horas e persistir por quatro a cinco dias. Geralmente, no máximo em cinco a sete dias a resolução é total.^{3,4}

O diagnóstico diferencial inclui edema pulmonar cardiogênico, pneumonia de evolução rápida em pacientes imunocomprometidos, pneumonia de aspiração e estase no pulmão, após permanência prolongada no decúbito.^{1,3}

Embora o edema pulmonar de reexpansão seja uma complicação bem reconhecida no tratamento do pneumotórax e no diagnóstico do derrame pleural, essa condição dificilmente é descrita em associação com anestesia e videotoracoscopia. Os fatores etiológicos seriam os mesmos, somados à necessidade de ventilação pulmonar unilateral, mantendo o pulmão colapsado durante a realização do procedimento. O edema geralmente é observado nas duas horas subsequentes ao exame, eventualmente, nas próximas 24 a 48 horas, principalmente se a reexpansão ocorre em pulmão colapsado há mais de três dias.^{1,3,4,5}

REFERÊNCIAS

1. Genofre EH, Vargas FS, Teixeira LR, Vaz MAC, Marchi E. Reexpansion pulmonary edema. *J Pneumol* 2003;29:101-6.
2. Carlson RI, Classen KL, Gollan F. Pulmonary edema following the rapid expansion of a totally collapsed lung due to pneumothorax: a clinical and experimental study. *Surg Forum* 1958;9:367-72.
3. Sherman SC. Reexpansion Pulmonary Edema: A case report and review of the current literature. *J Emerg Med* 2003;24:23-7.
4. DuBose J, Perciballi J, Timmer S, Kujawski EJ. Bilateral Reexpansion Pulmonary Edema After Treatment of Spontaneous Pneumothorax. *Current Surg* 2004;461:376-9
5. Trachiotis GD, Vricella LA, Aaron BL, Hix WR: As originally published in 1988: reexpansion pulmonary edema. Updated in 1997. *Ann Thorac Surg* 1997;63:1206-7.
6. Cho SR, Lee JS, Kim MS. New treatment method for reexpansion pulmonary edema: differential lung ventilation. *Ann Thorac Surg* 2005;80:1933-4.

Os nossos dois pacientes sofreram colapso pulmonar prolongado, durante quarenta e cinco dias, no caso do pneumotórax, e dois meses, no derrame pleural. As manifestações clínicas do edema pulmonar de reexpansão unilateral surgiram logo após a drenagem pleural tubular do pneumotórax e durante a toracocentese, no paciente que apresentava derrame pleural.

Fazem parte do tratamento do edema pulmonar de reexpansão: oxigênio suplementar, suporte ventilatório, restrição hídrica, diuréticos e agentes inotrópicos. Nos casos mais graves, inicialmente é tentada a ventilação não invasiva sob máscara nasal ou facial (CPAP). Não ocorrendo melhora, utilizamos ventilação mecânica invasiva com pressão expiratória final positiva (PEEP). O uso de tubos orotraqueais de dupla luz permite fornecer volumes e pressões diferentes nos pulmões. A monitorização com cateter de Swan-Ganz permite a reposição de volume com maior segurança. No edema pulmonar unilateral, o paciente é posicionado em decúbito lateral, com o hemitórax comprometido em posição superior. O objetivo é reduzir o shunt intrapulmonar e melhorar o aporte de oxigênio.^{1,3,4,6}

Foi administrado diurético somente no paciente submetido a toracocentese, no qual o diagnóstico de edema pulmonar de reexpansão foi imediato. Na paciente submetida a drenagem intercostal fechada, o diagnóstico foi tardio, quando então já havia melhora clínica importante. Nas primeiras 24 horas, ambos foram mantidos com oxigênio nasal contínuo.

Relato de Caso

Hemorragia alveolar difusa associada ao uso de propiltiouracil.

Diffuse alveolar haemorrhage associated with propylthiouracil.

Agnaldo José Lopes¹, Ana Lucia Duque Pereira², Vania Benevides Zanela², Arnaldo José Noronha³, Domenico Capone⁴, José Manoel Jansen⁵.

RESUMO

Propiltiouracil pode causar um número de reações adversas, incluindo leucopenia, rash, febre e artrite; entretanto, complicações pulmonares são extremamente raras. Recentemente, o propiltiouracil tem sido descrito como causa de vasculite associada à presença de anticorpo anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), resultando em hemorragia alveolar e síndrome pulmão-rim. Os autores apresentam o caso de uma mulher de 81 anos, que desenvolveu hemorragia alveolar e microhematúria, durante tratamento com propiltiouracil.

Descritores: hemorragia; alvéolos pulmonares/fisiopatologia; toxicidade de drogas.

ABSTRACT

Propylthiouracil can cause a number of adverse reactions including leucopenia, rash, fever and arthritis; however, pulmonary complications are extremely rare. Propylthiouracil has recently been observed to be associated with antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-positive vasculitis, resulting in alveolar haemorrhage and pulmonary-renal syndrome. The authors report the case of a 81-year-old woman who developed alveolar haemorrhage and microhaematuria whilst treated with propylthiouracil.

Keywords: hemorrhage; pulmonary alveoli/physiopathology; drug toxicity.

INTRODUÇÃO

Capilarite pulmonar resultando em hemorragia alveolar difusa ocorre, principalmente, em associação com vasculites sistêmicas (mais freqüentemente, a granulomatose de Wegener e a poliangeíte microscópica), mas também pode estar associada a doença vascular do colágeno, síndrome de Goodpasture e uso de medicamentos, dentre eles a difenilhidantoína, a penicilamina e o propiltiouracil.

Coube a Dolman e colaboradores,¹ em 1993, os primeiros relatos de caso de vasculite auto-imune associada ao uso de propiltiouracil. Desde então, cerca de 30 casos foram descritos na literatura, a maioria deles apresentando quadros de vasculite e nefrite, associados com a presença de anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) com padrão perinuclear (ANCA-p).²

O objetivo deste trabalho foi descrever um caso de hemorragia alveolar difusa, associada à lesão renal e pre-

1. Chefe do Setor de Provas de Função Respiratória, do Serviço de Pneumologia e Tisiologia, do Hospital Universitário Pedro Ernesto.

2. Residente do Serviço de Pneumologia e Tisiologia, do Hospital Universitário Pedro Ernesto.

3. Professor Auxiliar da Disciplina de Pneumologia e Tisiologia, da Faculdade de Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

4. Professor Adjunto da Disciplina de Pneumologia e Tisiologia, da Faculdade de Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

5. Professor Titular da Disciplina de Pneumologia e Tisiologia, da Faculdade de Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Coordenador do Serviço de Pneumologia e Tisiologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto.

Trabalho realizado Serviço de Pneumologia e Tisiologia, do Hospital Universitário Pedro Ernesto, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Não há conflito de interesse.

Endereço para correspondência: Agnaldo José Lopes. Rua José do Patrocínio, 290/405, Grajaú, CEP: 20560-160, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Tel: (21) 2587-6537, (21) 9853-6162, e-mail: phel.lop@uol.com.br

Recebido em 23/05/2006 e aceito em 19/06/2006, após revisão.

sença de ANCA com padrão clássico (ANCA-c), em paciente feminina de 81 anos, que desenvolveu síndrome pulmão-rim, durante tratamento com propiltiouracil.

RELATO DO CASO

Paciente feminina, 81 anos, branca, viúva, do lar, natural de Sergipe, internada no Hospital Universitário Pedro Ernesto para investigação de hemoptóicos, infiltrado pulmonar difuso e hematúria. Referia início do quadro com fadiga, queda do estado geral e alguns episódios de hemoptóicos, cinco dias antes da internação. Relatava ainda picos febris esporádicos, durante este período, tendo feito uso de amoxicilina e posteriormente moxifloxacina, tornando-se afebril. Negava sudorese noturna, dispnéia, dor torácica, sintomas urinários ou edema de membros inferiores.

Hipertensa de longa data, a paciente fazia uso de losartan, hidroclorotiazida e propranolol. Apresentava vitiligo há 10 anos e relatava diagnóstico recente de hipertireoidismo, um mês antes da internação, descoberto, provavelmente, devido a "arritmia"; desde então, vinha em uso de propiltiouracil e cloridrato de propafenona. Ex-tabagista há 25 anos, com carga tabágica de cinco maços-ano e etilista social.

Ao exame físico, a paciente apresentava-se lúcida, orientada, hipocorada (2+/4+), hidratada, acianótica, anictérica, eupnéica e sem linfonodomegalias palpáveis. A pressão arterial era de 120 x 70mmHg, a frequência cardíaca de 90bpm e a frequência respiratória de 24irpm. A ausculta respiratória apresentava murmúrio vesicular universalmente diminuído, com alguns sibilos em terço médio, bilateralmente. O restante do exame físico não mostrava alteração.

Exames laboratoriais, realizados um mês antes da internação, apresentavam: hematócrito = 36%; hemoglobina = 12g/dl; uréia = 29mg/dl; creatinina = 0,6mg/dl. Exames da admissão na enfermaria: hemácias = 2,95 milhões/mm³; hemoglobina = 8,8g/dl; hematócrito = 24,8%; leucócitos = 5.800/mm³ com 1% de bastões; plaquetas = 408.000/mm³; VHS = 52mm/h; TAP = 92%; uréia = 62mg/dl; creatinina = 1,28mg/dl. Gasometria arterial (ar ambiente): pH = 7,46; PO₂ = 67mmHg; PCO₂ = 28mmHg; HCO₃ = 19,9mmEq/L; BE = -3.3; SatO₂ = 94%. EAS com hemácias incontáveis e presença de proteínas (1+).

A radiografia de tórax mostrava infiltrado pulmonar difuso do tipo alveolar, poupando a periferia (Figura 1). A tomografia de tórax evidenciava opacidades em vidro fosco, entremeadas por espessamento de septos interlobulares (Figura 2). Radiografia simples de seios da face: sem alterações. Provas de função respiratória: distúrbio ventilatório obstrutivo leve e difusão do CO ajustada para a hemoglobina sérica de 103% do teórico. Na broncofibroscopia não foi observado sítio de sangramento ativo, porém havia resquício de sangue em árvore brônquica, principalmente em lobo inferior direito. BAAR do lavado brônquico negativo. Exame de escarro (duas amostras) também BAAR negativo.



Figura 1 – Radiografia de tórax em PA mostrando infiltrado pulmonar difuso do tipo alveolar, poupando a periferia.



Figura 2 – TCAR: opacidades em vidro fosco associadas a septos espessados ("pavimentação irregular"). Notar a perfeita distinção dos vasos pulmonares em meio às opacidades.

Durante a internação, a paciente evoluiu com piora progressiva da função renal, chegando a apresentar valores de creatinina sérica de 2,56mg/dl. Foi realizada ultrassonografia de vias urinárias, que mostrou rins com espessura do parênquima e dissociação córtico-sinusal preservadas, com rim direito medindo 111 x 43mm e rim esquerdo 107 x 51mm, sem evidências de hidronefrose ou litíase; havia também a presença de cisto cortical, no terço superior do rim direito, medindo 44 x 30mm. Urina de 24h com clearance de creatinina de 14ml/min e proteinúria de 389mg.

Novos exames laboratoriais mostraram os seguintes resultados: fator anti-nuclear não-reagente; fator

reumatóide negativo; anticorpo anticitoplasma de neutrófilo reagente pela técnica da imunofluorescência indireta com título de 1:640 e padrão citoplasmático (valor de referência de até 1:40); VHS = 26mm.

Devido à suspeita de vasculite com síndrome pulmão-rim, a paciente foi submetida a pulsoterapia com metilprednisolona e, posteriormente, mantida com dose de manutenção de prednisona (40mg/dia) e ciclofosfamida (75mg/dia). O uso de propiltiouracil foi suspenso no início da internação devido à hipótese diagnóstica de vasculite induzida por esta droga.

A paciente permaneceu com estabilidade hemodinâmica durante toda a internação, sem novos episódios de hemoptóicos, com radiografia de tórax mostrando melhora evolutiva do infiltrado (Figura 3), discreta queda dos níveis de creatinina sérica, recebendo alta com creatinina de 2,1mg/dl, em uso de prednisona e ciclofosfamida, nas doses acima citadas. A avaliação da função tireoideana, após suspensão do propiltiouracil, revelou quadro compatível com hipertireoidismo subclínico, o qual deve ser acompanhado por serviço especializado e, se necessário, instituído radioiodoterapia.



Figura 3 – Radiografia de tórax em PA realizada 15 dias após admissão mostrando o desaparecimento das anormalidades anteriormente descritas.

DISCUSSÃO

Este relato de caso refere-se a uma paciente idosa que apresentou, como manifestação inicial de doença, síndrome de hemorragia alveolar difusa (HAD), caracterizada pela presença de hemoptóicos, anemia e infiltrado pulmonar difuso. Nessa situação, a confirmação diagnóstica do sangramento alveolar pode ser feita por meio do lavado broncoalveolar (LBA) ou da medida da capacidade de difusão do monóxido de carbono (D_{CO}).³ O LBA é bastante útil pois, além de poder detectar sangramento ativo e firmar o diagnóstico, a lavagem seqüencial dos alvéolos pode recuperar flui-

dos progressivamente mais hemorrágicos, em casos de novos episódios de hemorragia. Já a medida seriada da D_{CO} também pode auxiliar na identificação de um novo episódio de sangramento, especialmente naqueles casos onde se observa aumento maior que 30% do valor basal ou medida única com 130% ou mais do valor teórico. Entretanto, a perda de sensibilidade deste teste, caso o exame não seja realizado até 48 horas após o episódio de sangramento, constitui-se em limitação importante do método.⁴

No raciocínio diagnóstico do caso em questão, partindo-se do ponto inicial – a hemorragia alveolar difusa – as principais causas podem ser divididas em dois grandes grupos, dependendo da associação ou não com capilarite pulmonar (Quadro 1).⁵ Entretanto, durante a sua investigação, dois achados tornaram-se fundamentais para afunilar as possibilidades diagnósticas: 1) a concomitância de lesão renal, constituindo a síndrome pulmão-rim; 2) a presença de anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA).

Quadro 1 – Principais causas de hemorragia alveolar difusa (HAD).

- HAD com capilarite pulmonar:
 - granulomatose de Wegener
 - poliangeíte microscópica
 - síndrome de Churg-Strauss
 - doenças do tecido conjuntivo
 - crioglobulinemia mista
 - doença de Behçet
 - púrpura de Henoch-Schönlein
 - síndrome de Goodpasture
 - capilarite pulmonar pauci-imune
 - medicamentos (propiltiouracil, difenilhidantoína, penicilamina)
 - drogas (cocaína)
- HAD sem capilarite pulmonar:
 - hemossiderose pulmonar idiopática
 - estenose mitral
 - distúrbios da coagulação
 - doença pulmonar veno-oclusiva
 - hemangiomatose capilar pulmonar
 - linfangioleiomiomatose
 - esclerose tuberosa
 - medicamentos (abciximab)

ANCAs são um grupo de anticorpos contra enzimas neutrofílicas, extremamente úteis no diagnóstico das vasculites sistêmicas de pequenos vasos e de certas glomerulonefrites necrosantes. Há, pelo menos, dois padrões distintos de imunofluorescência: o padrão clássico (ANCA-c) e o padrão perinuclear (ANCA-p). O padrão clássico decorre de anticorpos contra a proteinase 3, uma enzima que tem alta capacidade de digerir a elastina e produzir enfisema em *hamsters*; apesar de ser altamente específico para granulomatose de Wegener, também pode ser encontrado em outras vasculites multissistêmicas, como a síndrome de Churg-Strauss e a poliangeíte microscópica.^{2,6} O padrão perinuclear, por sua vez, apresenta grande variedade de especificidades antigênicas, como a mielo-

peroxidase, elastase, lactoferrina e catepsina G, sendo, na realidade, conseqüência de um artefato técnico causado pela fixação dos neutrófilos com o etanol; esse padrão ocorre em vasculites de pequenos vasos, glomerulonefrites necrosantes e outras doenças fora do espectro das vasculites, sendo, portanto, pouco específico.⁷ Considerando, então, a especificidade do ANCA-c, restringe-se, mais ainda, o diagnóstico diferencial do presente caso.

A granulomatose de Wegener é caracterizada por uma vasculite granulomatosa necrosante, com acometimento preferencial dos tratos respiratórios superior e inferior e dos rins. A doença acomete homens e mulheres, sem predileção por sexo, mas, com maior freqüência, indivíduos na quinta década de vida.⁸ Nos pulmões, apesar do padrão de nódulos com cavitação ser o mais freqüente, opacidade alveolar do tipo consolidação ou em vidro fosco, secundária à hemorragia alveolar, também pode ser observada, mesmo na ausência de nódulos.⁹ O ANCA-c relaciona-se com a enfermidade, com especificidade de até 95%.¹⁰ No caso apresentado, entretanto, a ausência de acometimento das vias aéreas superiores é achado altamente contrário à hipótese de granulomatose de Wegener, já que sintomas respiratórios altos são descritos em até 93% desses pacientes.¹¹

A poliangeíte microscópica é uma vasculite necrosante que afeta os pequenos vasos (capilares, vênulas e arteríolas). As principais alterações pulmonares incluem nódulos cavitários, infiltrados intersticiais difusos e extensas áreas de opacidade em vidro fosco, que denunciam a presença de hemorragia alveolar. Apesar da predileção pelo acometimento de pulmões e rins, manifestações cutâneas (púrpuras e nódulos) e neurológicas (mononeurite múltipla) são muito freqüentes⁹, o que torna improvável esse diagnóstico, no caso em questão. Além do mais, na poliangeíte microscópica, 50-75% dos pacientes possuem ANCA-p, sendo o ANCA-c observado em somente 10-15% dos casos.¹²

A síndrome de Churg-Strauss é uma angeíte granulomatosa de natureza auto-imune e etiologia indeterminada, caracterizada pela presença de asma moderada a grave, infiltrados pulmonares, eosinofilia periférica, mono ou polineuropatia e comprometimento dos seios paranasais.¹³ A doença afeta homens e mulheres, na mesma proporção, com faixa etária média de 44 anos.⁹ As anormalidades radiográficas estão presentes em cerca de 60% dos casos e incluem opacidades segmentares e infiltrados intersticiais ou alveolares, comprometendo, principalmente, os lobos superiores, na região peri-hilar. Pacientes com síndrome de Churg-Strauss têm ANCA-c ou ANCA-p em apenas 30% dos casos.¹⁴

Sabe-se que alguns medicamentos e drogas ilícitas podem desencadear reação auto-imune (Quadro 1). No caso em questão, o que nos chamou a atenção foi o propiltiouracil, utilizado durante um mês para tratamento de doença tireoidiana.

Desde 1993, o uso do propiltiouracil tem sido descrito como causa de vasculite imunomediada, geralmente associada à presença de ANCA-p.^{1,2} Embora a origem de formação desses anticorpos não esteja totalmente elucidada, acredita-se que o propiltiouracil possa acumular-se nos neutrófilos e ligar-se à mieloperoxidase, alterando a sua estrutura. Essa mudança na configuração da enzima pode permitir o início da formação de autoanticorpos.¹⁵ Adicionalmente, doenças auto-imunes associadas, *per se*, poderiam contribuir para a produção de ANCA. Na doença de Graves, por exemplo, anticorpos para antígenos tireoidianos microsomais (especialmente a peroxidase tireoidiana) poderiam apresentar reação cruzada com a mieloperoxidase. Entretanto, diversos trabalhos não mostraram correlação entre os títulos de ANCA-p e os títulos de peroxidase tireoidiana, sugerindo que essa reação cruzada não desempenha papel na prevalência do ANCA-p.²

A vasculite induzida pelo propiltiouracil geralmente ocorre nas primeiras semanas após o início da terapêutica, embora haja relatos de casos que só desenvolveram a doença meses ou anos após a instituição do medicamento.¹⁶ É mais freqüentemente diagnosticada em mulheres, uma vez que a principal enfermidade associada a estes casos – a doença de Graves – predomina no sexo feminino. Além do envolvimento renal e hemorragia pulmonar, outras manifestações clínicas também podem vir acompanhadas, incluindo rash cutâneo, artrite e lesão ocular.¹⁷

A doença vascular associada ao uso do propiltiouracil não é necessariamente dose-dependente e, usualmente, melhora após a descontinuação do medicamento. Entretanto, em alguns casos (como neste aqui apresentado), torna-se necessária a introdução de terapia imunossupressora com corticosteróide e ciclofosfamida.

Chama a atenção, neste caso, a associação com ANCA-c (e não ANCA-p, encontrado na grande maioria dos casos até então descritos). Pillinger & Staud,¹⁸ em 1998, relataram um caso de granulomatose de Wegener ANCA-c em paciente recebendo propiltiouracil para doença de Graves. Considerando a alta especificidade desse anticorpo para granulomatose de Wegener, especula-se uma forma da doença primariamente desencadeada pelo uso do propiltiouracil, que alguns pesquisadores referenciam como “granulomatose de Wegener induzida por medicamentos”.^{2,10}

Concluindo, os autores enfatizam a possibilidade de hemorragia alveolar e síndrome pulmão-rim ser uma complicação associada ao uso do propiltiouracil. Nesses casos, torna-se imperiosa a descontinuação imediata do medicamento, antes que outras medidas terapêuticas sejam tomadas. Na investigação diagnóstica, o ANCA pode ser um marcador útil para detecção precoce da vasculite.

REFERÊNCIAS

1. Dolman KM, Gans ROB, Vervaat TJ, Zevenbergen G, Maingay D, Nikkels RE, et al. Vasculitis and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies associated with propylthiouracil therapy. *Lancet* 1993;342:651-2.
2. Sato H, Hattori M, Fujieda M, Sugihara S, Inomata H, Hoshi M, et al. High prevalence of antineutrophil cytoplasmic antibody positivity in childhood onset Graves's disease treated with propylthiouracil. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(11):4270-3.
3. Dweik RA, Arroliga AC, Cash JM. Alveolar hemorrhage in patients with rheumatic disease. *Rheum Dis Clin North Am* 1997;23(2):395-410.
4. Santos-Ocampo AS, Mandell BF, Fessler BJ. Alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus: presentation and management. *Chest* 2000;118(4):1083-90.
5. Schwarz MI, Cherniack RM, King Jr TE. Diffuse alveolar hemorrhage and other rare infiltrative disorders. In: Murray JF, Nadel JA (ed.). *Textbook of Respiratory Medicine*. Philadelphia: WB Saunders Company; 1994. p 1889-912.
6. Bini P, Gabay JE, Teitel A, Melchior M, Zhou JL, Elkon KB. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in Wegener's granulomatosis recognize conformational epitope(s) on proteinase 3. *J Immunol* 1992;149(4):1409-15.
7. Gallicchio MC, Savige JA. Detection of anti-myeloperoxidase and anti-elastase antibodies in vasculitides and infections. *Clin Exp Immunol* 1991;84(2):232-7.
8. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrua C. Epidemiology of the vasculitides. *Rheum Dis Clin North Am* 2001;27(4):729-49.
9. Capone D, Rufino R, Costa CH, Mogami R, Miyagui T, Pires ARC, et al. Colagenoses e vasculites pulmonares. In: Capone D, Mogami R, Miyagui T. *Tomografia computadorizada de alta resolução nas doenças difusas pulmonares – correlação anatomopatológica*. São Paulo – Rio de Janeiro – Ribeirão Preto – Belo Horizonte: Atheneu; 2003. p.165-208.
10. Homer RJ. Antineutrophil cytoplasmic antibodies as markers for systemic autoimmune disease. *Clin Chest Med* 1998;19(4):627-39.
11. Reinhold-Keller E, Beuge N, Latza U, De Groot K, Rudert H, Nolle B, et al. An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener' granulomatosis: long-term outcome in 155 patients. *Arthritis Rheum* 2000;43(5):1021-32.
12. Borges ER, Ab'Saber AM, Barbas CSV. Síndromes hemorrágicas pulmonares. *J Bras Pneumol* 2005;31(Supl 1):S36-S43.
13. Rao JK, Allen NB, Pincus T. Limitations of the 1990 American College of Rheumatology classification criteria in the diagnosis of vasculitis. *Ann Intern Med* 1998;129(5):345-52.
14. Radu AS, Levi M. Anticorpos contra o citoplasma de neutrófilos. *J Bras Pneumol* 2005;31(Supl 1):S16-S20.
15. Lee E, Miki Y, Katsura H, Kariya K. Mechanism of inactivation of myeloperoxidase by propylthiouracil. *Biochem Pharmacol* 1990;39:1467-71.
16. Ohtsuka M, Yamashita Y, Doi M, Hasegawa S. Propylthiouracil-induced alveolar haemorrhage associated with antineutrophil cytoplasmic antibody. *Eur Respir J* 1997;10:1405-7.
17. Fujieda M, Hattori M, Kurayama H, Koitabashi Y. Clinical features and outcomes in children with antineutrophil cytoplasmic autoantibody-positive glomerulonephritis associated with propylthiouracil treatment. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:437-45.
18. Pillinger M, Staud R. Wegener's granulomatosis in a patient receiving propylthiouracil for Graves' disease. *Semin Arthritis Rheum* 1998;28:124-9.

Relato de Caso

Síndrome torácica aguda grave com evolução para síndrome do desconforto respiratório agudo.

Acute chest syndrome with evolution to acute respiratory distress syndrome.

Fernão Pougy da Costa Pinto¹, Haroldo Coelho da Silva², Cesar Romaro Pozzobon³.

RESUMO

Os autores relatam um caso de homem jovem, com anemia falciforme, com boa evolução durante 24 anos e que não havia apresentado nem mesmo crises algicas relevantes. O paciente foi internado com síndrome torácica aguda de extrema gravidade, com evolução para síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) e insuficiência renal aguda (IRA).

Descritores: síndrome do desconforto respiratório agudo do adulto; anemia falciforme.

ABSTRACT

The authors present a case of a young man with sickle cell anemia without main complications for 24 years. He had never presented painful crisis and suddenly developed an acute chest syndrome with progressive disease to acute respiratory distress syndrome (ARDS), and acute renal failure (ARF).

Keywords: acute respiratory distress syndrome; adult; sickle cell disease.

INTRODUÇÃO

A doença pulmonar aguda é uma complicação comum das doenças falcemizantes, com uma frequência estimada em mais de cem vezes, quando comparada à população geral, e desta forma corresponde à segunda causa de internação nesses pacientes, resultando em considerável morbidade e mortalidade.^{1,3} Cerca de metade dos pacientes terão pelo menos um episódio, e um subgrupo terá múltiplos eventos, ao longo de suas vidas.^{1,2,3}

O termo síndrome torácica aguda (STA) surge neste contexto e, de certa forma, reflete a dificuldade em se estabelecer uma causa definitiva para o acometimento pulmonar agudo, particularmente em distinguir infecção de infarto pulmonar por oclusão microvascular.¹ A terminologia pode gerar confusão, já que inclui desde os casos com curso relativamente benigno, até aqueles que desenvolvem doença progressiva com quadro de

síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), como aqui relatado.¹

RELATO DO CASO

Paciente de 24 anos, masculino, pardo, solteiro, desempregado, natural do Rio de Janeiro, com diagnóstico de anemia falciforme desde os quatro anos de idade, sem acompanhamento, apenas em uso de ácido fólico, queixando-se de edema generalizado. Referia início do quadro há três semanas, com edema de mãos e membros inferiores. Negava dispnéia, ortopnéia, dispnéia paroxística noturna, aumento do volume abdominal e alterações urinárias. Evoluiu com piora do edema e, após dez dias, foi internado em Casa de Saúde, onde foi hemotransfundido e recebeu alta em 48 horas. Dois dias depois, procurou um hospital municipal, com astenia intensa, dispnéia em repouso, febre alta e tosse produtiva. O paciente recebeu

1. Professor Adjunto de Clínica Médica do Hospital Universitário Pedro Ernesto – Centro Universitário do Estado do Rio de Janeiro

2. Médico do Serviço de Clínica Médica do Hospital Universitário Pedro Ernesto – Centro Universitário do Estado do Rio de Janeiro

3. Interno de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas – Centro Universitário do Estado do Rio de Janeiro

Trabalho realizado no Serviço de Clínica Médica - Enfermaria 11, do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Não há conflito de interesse.

Endereço para correspondência: Dr. Haroldo Coelho da Silva. Rua Castro Barbosa, 36 - bloco 2 - 904, Grajaú, CEP 20540-230, Rio de Janeiro.

e-mail: harcoelho@terra.com.br

Recebido em 22/04/2006 e aceito em 19/05/2006, após revisão.

prescrição de azitromicina e foi encaminhado para o Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE).

Ao ser internado, referia ter sido hemotransfundido na infância. Negava diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, crises álgicas ou outros episódios semelhantes ao atual. Não era tabagista, nem etilista e negava uso de drogas ilícitas.

Ao exame físico, apresentava-se em regular estado geral, vígil e orientado, respondendo com palavras entrecortadas, hipocorado ++/4+, hipoidratado +/4+, ictérico ++/4+, acianótico, taquidispnéico, com sudorese excessiva, edema generalizado, afebril e sem turgência jugular patológica. Sinais vitais: pressão arterial = 140 X 70mmHg, frequência cardíaca de 120bpm e frequência respiratória de 60irpm. Precórdio hiperdinâmico, ritmo cardíaco regular, bulhas normofonéticas, com componente pulmonar maior que o aórtico e sopro sistólico ++/6+ audível em todos os focos. Murmúrio vesicular diminuído em bases, com estertores crepitantes até os ápices e sibilos difusos. Abdome tenso, com edema de parede, doloroso à palpação superficial, sendo o exame dificultado pelo fato do paciente não tolerar o decúbito. Membros inferiores com edema ++/4+, simétrico, com cacifo, até os joelhos, panturrilhas livres e pulsos palpáveis.

Exames da admissão:

Hemoglobina 6,5g/dL, hematócrito 19%, leucocitose 39.800/mm³, com 91% de segmentados e plaquetometria de 443.000/mm³. Uréia 64mg/dL, creatinina 1,0mg/dL, aspartato aminotransferase 70U/L, alanina aminotransferase 33U/L, gama-glutamyl-transpeptidase 425U/L, fosfatase alcalina 408U/L, desidrogenase láctica 2603U/L, bilirrubina total 10,12mg/dL, bilirrubina indireta 5,48mg/dL, bilirrubina direta 4,64mg/dL, albumina 2,74g/dL, Sódio 143mEq/L e potássio 4,2mEq/L. Coagulograma: tempo de atividade de protrombina com INR de 1,84 e tempo parcial de tromboplastina ativada de 0,94. Elementos anormais e sedimento urinário (EAS) com bacteriúria, proteinúria de 3+, hematuria de 2+ e cilindros granulados. Gasometria Arterial: pH 7,46; PO₂ 62mmHg; PCO₂ 24mmHg; HCO₃ 17mEq/L; EB -6mEq/L e saturação de 93%. A radiografia de tórax é mostrada na figura 1.



Figura 1 - A radiografia inicial do tórax mostrava opacidade pulmonar difusa bilateral, poupando apenas o ápice esquerdo e cardiomegalia.

No mesmo dia, evoluiu com sinais de fadiga respiratória e piora dos padrões gasométricos: pH 7,27; PO₂ 60mmHg; PCO₂ 45mmHg; HCO₃ 16mEq/L; EB -7mEq/L e saturação de 96%, em macronebulização com 10L de O₂/min. Foi realizada intubação orotraqueal, sendo o paciente acoplado a prótese ventilatória com os seguintes parâmetros: ventilação controlada por pressão (PCV), com pressão de pico de 30cmH₂O, PEEP de 16cmH₂O, FiO₂ de 100%, fazendo bons volumes correntes. Sua relação PaO₂/FiO₂ era 245. Foi iniciada antibioticoterapia empírica, com cefepime e claritromicina, após coleta de culturas. Um dia após evoluiu com hipotensão refratária à reposição volêmica, sendo necessária utilização de aminas vasoativas e oligoanúria com retenção de escórias nitrogenadas, precisando de hemodiálise. Neste momento, sua relação PaO₂/FiO₂ era 133. Foi então acrescentado ao esquema o antibiótico vancomicina e realizada sua transferência para o Centro de Terapia Intensiva (CTI) do HUPE. No CTI, onde permaneceu por vinte e dois dias, apresentou, após o décimo dia, melhora dos padrões ventilatórios (relação PaO₂/FiO₂ maior que 300), com manutenção do padrão radiológico.

Realizou-se traqueostomia e iniciou-se desmame da ventilação mecânica.

O ecocardiograma (ECO) mostrou diâmetros cavitários normais, função sistólica global preservada e discreto derrame pericárdico.

Na tomografia computadorizada (TC) do tórax havia preenchimento alveolar difuso, com área de coalescência em lobo inferior direito, derrame pleural e intersticial bilateral, derrame pericárdico e dilatação importante da artéria pulmonar (figura 2).

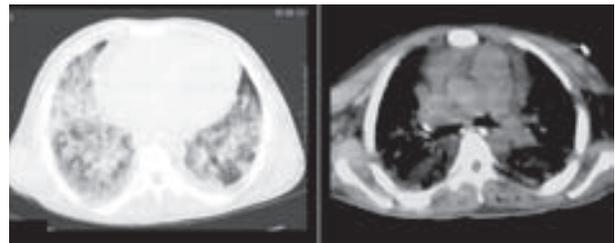


Figura 2 - Tomografia computadorizada do tórax, janelas para pulmão e mediastino, mostrando preenchimento alveolar difuso, derrame pleural e intersticial bilateral, derrame pericárdico e dilatação importante da artéria pulmonar.

No décimo-terceiro dia de CTI, completou o esquema antibiótico, sempre com culturas negativas (secreção traqueal, urinocultura e hemoculturas), mantendo ainda o mesmo padrão na radiografia do tórax. Dois dias após, foi realizada broncofibroscopia, cujo resultado foi normal. As pesquisas diretas e culturas para germes comuns, micobactérias e fungos foram negativas. No vigésimo dia de CTI, já sem ventilação mecânica e mantendo o mesmo padrão radiológico, foi submetido à biópsia pulmonar a céu aberto, com resultado histopatológico mostrando parênquima pulmonar com arquitetura preservada, apresentando leve

fibrose septal e marcante hiperplasia do epitélio alveolar, com descamação para a luz alveolar. Conclusão: pneumonia intersticial descamativa.

O doente recebeu alta do CTI para a enfermaria de Clínica Médica. A radiografia do tórax (figura 3) mostrava melhora importante. Evoluiu com melhora clínica significativa, sendo então retirada cânula de traqueostomia, aumentado o intervalo das sessões de hemodiálise, até a suspensão completa (uréia 39mg/dL; creatinina 0,9mg/dL e HCO_3^- 23mEq/L).



Figura 3 - Radiografia de tórax, após 40 dias do início do quadro, mostrando melhora significativa.

Na TC do tórax de alta resolução havia opacidades reticulares, infiltrado predominantemente intersticial, espessamento septal irregular, bronquiolectasias de tração, opacidades em vidro fosco em pulmão esquerdo e áreas de consolidação em lobo médio (figura 4). O ecocardiograma mostrava resolução do derrame pericárdico e a pressão sistólica da artéria pulmonar estimada era de 37mmHg. As sorologias mostraram teste anti-HIV negativo e anti-HCV positivo.

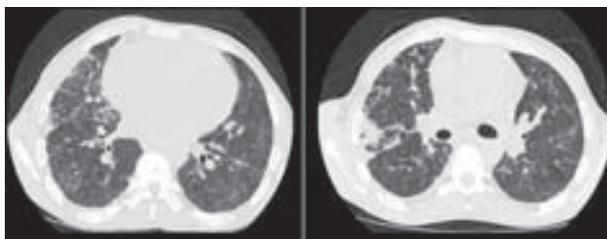


Figura 4 - Tomografia computadorizada do tórax de alta resolução.

O paciente recebeu alta após 42 dias de internação hospitalar, para acompanhamento ambulatorial pelo Serviço de Hematologia do HUPE, com planejamento de iniciar hidroxiuréia.

DISCUSSÃO

A síndrome torácica aguda (STA), em pacientes com anemia falciforme, é definida como o aparecimento de um novo infiltrado na radiografia do tórax, com um ou mais dos seguintes sintomas: febre, tosse, escarro produtivo, taquipnéia, dispnéia ou hipóxia de início súbito.¹

A doença, clínica e radiograficamente, assemelha-se a uma pneumonia bacteriana com febre, leucocitose, dor torácica do tipo pleurítica, derrame pleural e tosse com escarro purulento. Entretanto, o curso clínico, nos doentes com anemia falciforme e naqueles sem doença hematológica, é consideravelmente diferente. O envolvimento lobar múltiplo e os infiltrados recorrentes são mais comuns na anemia falciforme. A duração dos achados clínicos e o desaparecimento da imagem radiológica são prolongados, chegando a doze dias, em média.^{1,8}

Uma história pregressa de STA está associada à mortalidade precoce, quando comparada aos pacientes que nunca tiveram nenhum episódio.¹ Hematócrito baixo ou hemoglobina fetal alta associam-se a uma incidência reduzida de STA, enquanto a contagem alta de leucócitos está associada à alta incidência.¹

Dentre as principais causas de STA estão infecção, oclusão vascular in situ, embolia gordurosa e tromboembolismo pulmonar, sendo a infecção a causa mais comum em crianças e a oclusão vascular, em adultos.^{1,2,3,4}

Os germes atípicos como *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydia pneumoniae* são os principais agentes infecciosos nos adultos, enquanto o Rhinovirus seguido do *Mycoplasma pneumoniae* são os principais em crianças.^{1,2}

Os eventos fisiopatológicos responsáveis pelo desenvolvimento da STA estão relacionados à interação da hemoglobina S com o endotélio, com a liberação de radicais livres e com o desequilíbrio entre os agentes vasoconstritores e vasodilatadores.¹

A interação da Hb S com o endotélio ocorre através de proteínas adesivas expressas na hemácia e nas moléculas correspondentes na célula endotelial. Essas interações são mediadas pela trombospondina e pelo fator de Von Willebrand. Os componentes vasoativos também possuem papel importante. A endotelina 1 é um potente vasoconstritor do leito vascular pulmonar e seus níveis são aumentados com a hipoxemia. Em pacientes com anemia falciforme, os níveis de endotelina 1 são naturalmente elevados e aumentam, agudamente, logo antes e durante um episódio de STA. O óxido nítrico é um potente vasodilatador que, quando administrado por via inalatória em baixas concentrações, produz vasodilatação pulmonar seletiva, melhorando a relação ventilação/perfusão. Ele é sintetizado pela sintetase do óxido nítrico através da L-arginina que apresenta níveis reduzidos nos pacientes com anemia falciforme e STA. Assim, alterações no balanço entre vasoconstrição e vasodilatação afetam o tempo de trânsito das hemácias pelo capilar, alteram o fluxo pulmonar e aumentam a oclusão microvascular.

Em 35% dos casos, o paciente pode apresentar exame físico normal.¹ O envolvimento isolado de lobos superior e médio é mais comum em crianças, enquanto envolvimento lobar inferior predomina em adultos.

A mortalidade é maior em adultos, seja por insuficiência respiratória aguda, cor pulmonale, choque hipovolêmico ou sepse.^{1,5,6}

Em 50% dos casos, a radiografia do tórax é inicialmente normal, mostrando apenas cardiomegalia com redistribuição do fluxo para os lobos superiores pela anemia crônica.^{1,5,6} O derrame pleural está presente em mais de 50% dos casos com alteração radiológica e predomina nos adultos.¹ A radiografia pode subestimar o acometimento pulmonar, sendo a TC o principal método de imagem nesses pacientes. A cultura do escarro e a hemocultura devem sempre ser realizadas, apesar da baixa sensibilidade, dando-se preferência ao lavado broncoalveolar, através de broncoscopia.^{1,2} Em adultos, a cultura é positiva em menos de 25% dos casos.¹ Quando a etiologia é a embolia gordurosa, podem ser observados aumento do ácido úrico e da desidrogenase láctica, associados à presença de macrófagos, com gordura em seu interior, no lavado broncoalveolar.¹

O manejo destes pacientes se faz por meio da profilaxia, do tratamento adequado da doença de base e do suporte necessário durante o evento agudo. Assim, a vacinação contra germes encapsulados, como *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenza*, deve ser realizada e sua eficácia parece estar representada pela atual predominância dos germes atípicos, em relação aos germes encapsulados, na etiologia das infecções pulmonares, neste grupo de pacientes.

A hidroxiuréia associa-se a uma redução de 40% dos casos de STA, em pacientes com anemia falciforme.^{1,2}, estando indicada para qualquer paciente que apresente pelo menos dois episódios de STA. Como o prognóstico do paciente deste caso é reservado, indicou-se o seu uso. Trata-se de paciente com anti-HCV

positivo, porém, segundo a American Cancer Society, a disfunção hepática é incomum em pacientes positivos para vírus C, tratados com quimioterapia (QT) para malignidades hematológicas. Existe risco de reativação de hepatite B crônica, com desenvolvimento de hepatite fulminante, quando da retirada da QT ou do uso de corticóides.

O tratamento da fase aguda de STA deve envolver antibioticoterapia, com a utilização de cefalosporinas de 3ª ou 4ª geração associadas a um macrolídeo, combate à hipoxemia, visando manter uma saturação de oxigênio acima de 92%, já que uma pressão arterial de oxigênio menor que 75mmHg está associada a um pior prognóstico, e reposição volêmica cuidadosa, para evitar desidratação e acidose.¹

A STA na anemia falciforme evolui como pneumonia de resolução lenta, com a melhora clínica antecedendo em muito a regressão dos achados radiológicos, o que certamente provocou preocupação nos intensivistas, levando à realização de um procedimento invasivo como a biópsia pulmonar a céu aberto.⁷ A melhora clínica do paciente era evidente, assim como a dos parâmetros de troca gasosa (PaO₂ e relação PaO₂/FiO₂), constituindo-se nos principais dados para a tomada de decisões, não se devendo utilizar a radiografia para avaliação do prognóstico.¹

Em relação ao diagnóstico histopatológico, deve-se considerar a gravidade da lesão pulmonar aguda deste paciente, podendo na fase de recuperação apresentar alterações que lembrem a pneumonia intersticial descamativa, assim como várias outras doenças com padrão semelhante (alveolite alérgica extrínseca, histiocitose de células de Langherans, pneumonia eosinofílica crônica, neoplasias e proteinose alveolar pulmonar). Corticóides não foram utilizados no presente caso.⁹

REFERÊNCIAS

1. Cage SJ. The Acute Chest Syndrome. Hematol Onco Clin N Am 2005;19:857-79.
2. Cecil Textbook of Medicine, 22nd ed, Philadelphia: W. B. Saunders Company, 2004.
3. Vichinsky EP and cols. Causes and Outcomes of the Acute Chest Syndrome in Sickle Cell Disease. N Engl J Med 2000;342:1855-65.
4. Hampton R, Balasa V, Bracey SEA. Emergencias in Patients with Inherited Hemoglobin Disorders – An Emergency Department Perspectiva. Clin Ped Emerg Med 2005;6:138-48.
5. Gladwin MT and cols. Pulmonary Hypertension as a Risk Factor for Death in Patients with Sickle Cell Disease. N Engl J Med 2004;350:886-95.
6. Oswaldo C, Gladwin MT. Pulmonary Hypertension in Sickle Cell Disease: Mechanisms, Diagnosis, and Management. Hematol Onco Clin N Am 2005;19:881-96.
7. Weyers CM, Leeper KV. Nonresolving Pneumonia. Clin Chest Med 2005;26:143-58.
8. Chau T and cols. Value of Initial Chest Radiographs for Predicting Clinical Outcomes in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome. Am J Med 2004;117:249-54.
9. Sousa V, Carvalho L. DIP (Pneumonia Inestestical Descamativa): Como Quadro do Pulmão do Tabaco – Apresentação de um caso. Rev Port Pneumol 2004;5:431-5.

Qual o seu diagnóstico?

Massa intratorácica em paciente HIV+.

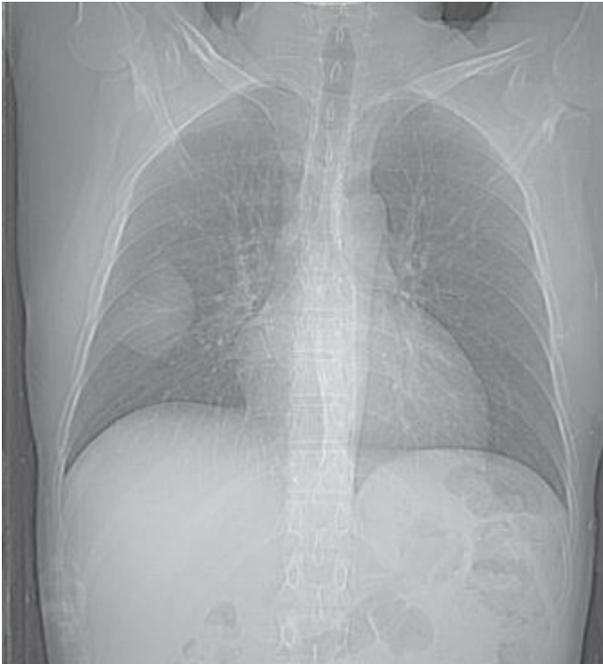
Intrathoracic mass in a HIV+ patient.

*Bernardo Tessarollo¹, Daniel Leme da Cunha², Mário Francisco Soares Jr³,
Agnaldo José Lopes⁴, Roberto Mogami⁵.*

DADOS CLÍNICOS

Paciente masculino de 43 anos, portador do vírus HIV, chega ao ambulatório com queixas de febre, tosse e discreta dor torácica à direita. Traz consigo uma radiografia, que mostra massa intratorácica posterior à direita. O paciente foi internado para investigação, sendo submetido a uma tomografia computadorizada, seguida de biópsia guiada.

ASPECTO RADIOLÓGICO



Figuras 1A e B – Escanogramas mostrando opacidade arredondada, periférica, localizada na região posterior do hemitórax direito.

1. Médico em treinamento do Serviço de Radiologia e Diagnóstico por Imagem do Hospital Universitário Pedro Ernesto – Universidade do Estado do Rio de Janeiro; Professor Assistente da Faculdade de Medicina da Universidade Severino Sombra.

2. Médico residente do Serviço de Radiologia e Diagnóstico por Imagem do Hospital Universitário Pedro Ernesto – Universidade do Estado do Rio de Janeiro; Professor Assistente da Faculdade de Medicina da Universidade Severino Sombra.

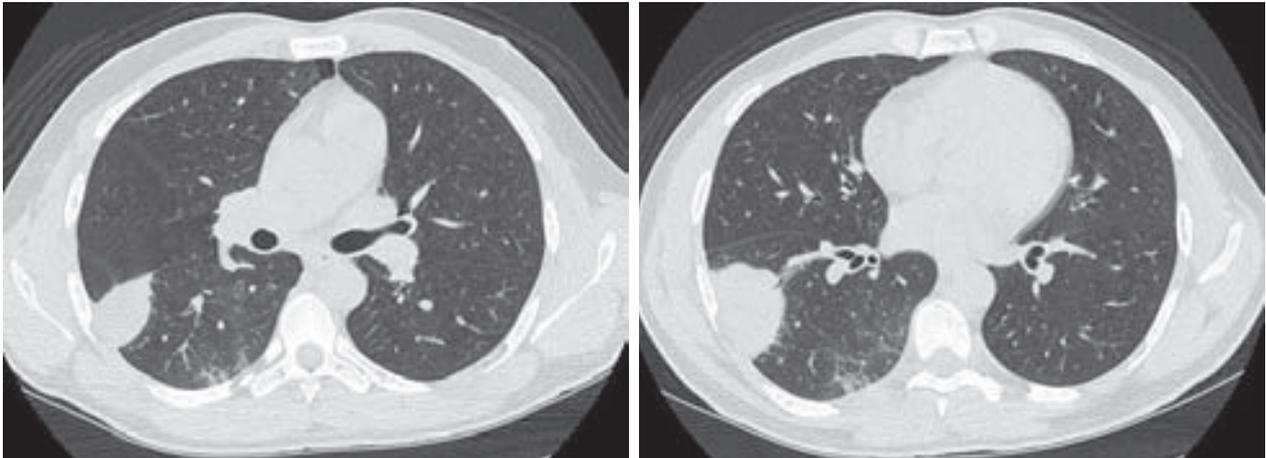
3. Médico residente do Serviço de Radiologia e Diagnóstico por Imagem do Hospital Universitário Pedro Ernesto - Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

4. Médico do Serviço de Pneumologia e Tisiologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto – Universidade do Estado do Rio de Janeiro

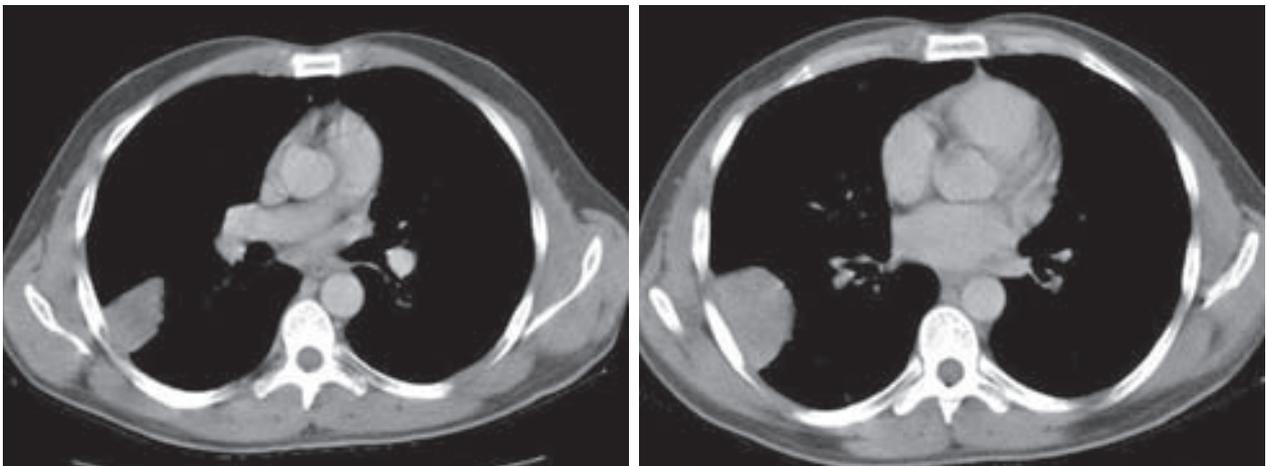
5. Professor Adjunto da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Caso do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro - UERJ. Não existe conflito de interesse ou fonte de fomento para este estudo.

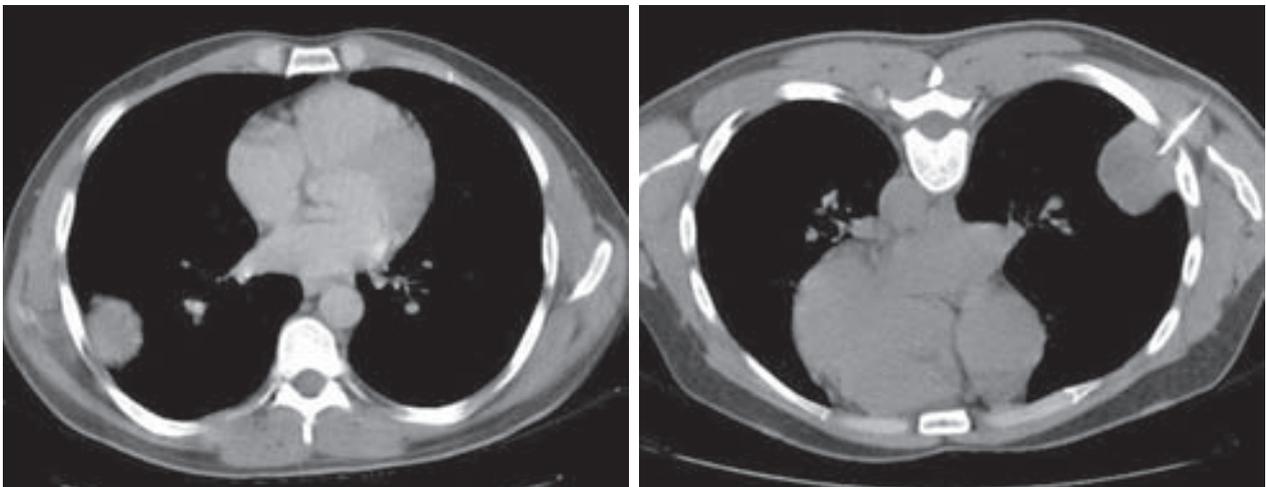
Endereço para correspondência: Bernardo Tessarollo. Serviço de Radiologia e Diagnóstico por Imagem do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Av. Vinte e Oito de Setembro, 77, CEP 20551-030, Rio de Janeiro, Brasil. Tel: (55) 21 2587-6446, e-mail: btessa@gmail.com
Recebido em 19/06/2006 e aceito em 29/06/2006, após revisão.



Figuras 2A e B – Tomografia computadorizada do tórax, de alta resolução (janela para pulmão), evidencia massa periférica, bem-definida, localizada no pulmão direito.



Figuras 3A e B - Tomografia computadorizada do tórax (janela para mediastino) demonstra massa periférica com densidade de partes moles e captação heterogênea do meio de contraste.



Figuras 4A e B - Tomografia computadorizada do tórax (janela para mediastino) demonstra massa periférica com densidade de partes moles e captação heterogênea do meio de contraste, em A. Em B, nota-se a punção guiada da lesão.

Resposta do dilema

DIAGNÓSTICO

O estudo citológico e o cultivo do material punccionado firmaram o diagnóstico de criptococose pulmonar (“toruloma”).

COMENTÁRIOS

Há, aproximadamente, 250.000 espécies de fungos conhecidas, porém, não mais de cerca de 200 estão relacionadas a doenças humanas. Estes agentes patogênicos normalmente têm vida livre no ambiente e não dependem do homem, ou de animais hospedeiros intermediários, para sobreviver. Praticamente em todos os casos, as micoses humanas dependem de uma fonte exógena e são adquiridas através de inalação, ingestão ou implante traumático.¹

O *Cryptococcus neoformans* é um fungo dimórfico que se apresenta sob a forma de levedura, tanto no seu *habitat* natural quanto em homens e animais parasitados. Não há qualquer evidência de sua transmissão de homem para homem, ou de animal para homem. O maior risco comprovado de contaminação é por meio da exposição repetida a fezes secas de pombo; em muitos casos, é possível definir claramente essa exposição. A infecção primária ocorre por via respiratória, com a inalação de microrganismos aerossolizados. Essas formas inaladas são de pequeno tamanho, menos de 4µm, o que favorece a formação de aerossóis que alcançam as vias aéreas periféricas.²

A criptococose apresenta caráter multicêntrico, tanto do ponto de vista clínico quanto radiológico. Três são as formas de apresentação clínica mais comuns: pulmonar regressiva, pulmonar progressiva e disseminada.

O caso radiológico em questão ilustra a forma pulmonar progressiva da criptococose, que se apresenta como massa periférica repleta de células fúngicas. É o antigamente chamado “toruloma”, pois a denominação anterior do *Cryptococcus neoformans* era *Torula hystolytica*.³ Radiologicamente, é a forma que mais se confunde com tumor de pulmão, caracterizando-se, habitualmente, por lesão única que compromete mais os lobos inferiores e que se localiza, quase sempre, na periferia. Não se observa tendência a linfonodomegalia mediastinal, cavitação, calcificação ou derrame pleural neste tipo de apresentação da micose.⁴

Chama a atenção, neste caso, o fato do paciente ser HIV-positivo, já que, na presença de comprometimento imunológico, há forte tendência ao aparecimento de formas invasivas e disseminadas que possuem outro tipo de manifestação radiológica.

No decurso da AIDS, a observação geral é de que apenas em pequeno número dos casos a criptococose é a condição definidora da doença - cerca de 1 a 2%.¹ A principal manifestação é a meningite, que é seguida, em frequência, por comprometimento pulmonar e por doença sistêmica (disseminada). Nos pulmões, a mais comum apresentação radiológica é a infiltração intersticial, que pode tomar a forma predominantemente reticular, ou a micronodular ou, o que é mais freqüente, a mista - retículo-nodular. A extensão do comprometimento é variável, geralmente aumentando com a progressão. Com o tempo, a invasão alveolar ocorre, podendo ser muito expandida. Também é possível a forma de nódulos maiores, geralmente em pequeno número, com até 4cm e que podem escavar.^{1,4}

REFERÊNCIAS

1. Jansen JM, Lima DB, Paiva DD, Lopes AJ, Capone D, Noronha A et al. Pneumo-AIDS. Rio de Janeiro: Revinter; 2004. 235 p.
2. American Thoracic Society. Fungal infection in HIV-infected persons. Am J Respir Crit Care Med 1995;152:816-22.
3. Jansen JM, Maeda TY, Noronha Filho AJ, Lopes AJ, Capone D, Siqueira HR et al. Prática pneumológica: 101 casos selecionados do dia-a-dia. São Paulo - Rio de Janeiro - Belo Horizonte: Atheneu; 1998. 608 p.
4. Capone D, Mogami R, Miyagui T. Tomografia computadorizada de alta resolução nas doenças difusas pulmonares - correlação anatomopatológica. São Paulo - Rio de Janeiro - Ribeirão Preto - Belo Horizonte: Atheneu; 2003. 360 p.

Mortes na Copa do Mundo de futebol e em datas comemorativas.

Deaths in the football World Cup and in commemorative dates.

Denise Duprat Neves¹, Agnaldo José Lopes².

É dito que o coração de torcedor sofre. E isso não é apenas força de expressão! Durante os jogos, principalmente quando o time “do coração” está em campo, este pode parar – literalmente – pois já foi demonstrado o aumento do risco de ataques cardíacos, em pesquisas realizadas durante as Copas do Mundo de futebol de 1998 e 2002. Também foi divulgado que um novo estudo sobre o tema está em curso na Alemanha, país do último campeonato mundial desse esporte.

Talvez motivados pela morte do humorista Cláudio Besserman Vianna, o Bussunda, de 43 anos, durante seu trabalho de cobertura na Copa do Mundo de futebol, antigos trabalhos sobre o tema voltaram a ocupar espaço nos noticiários.

Katz e colaboradores e Metzger e colaboradores realizaram dois estudos, publicados como “Cartas”. No primeiro, “Increase of out-of-hospital cardiac arrests in the male population of the French speaking provinces of Switzerland during the 1998 FIFA World Cup”, publicado no *Heart* 2005;91(8):1096-7, os pesquisadores verificaram um aumento de 25% de ataques cardíacos, no dia do jogo e nos dois dias subsequentes, após a Inglaterra perder para a Argentina, nos pênaltis, na Copa da França. No segundo estudo, realizado durante a Copa do Japão e da Coréia do Sul, com o título de “Increase of sudden cardiac deaths in Switzerland during the 2002 FIFA World Cup”, publicado no *Int J Cardiol* 2006;107(1):132-3, os autores descreveram um aumento de mortes súbitas, fora dos hospitais, de quase 60%, mesmo sem a presença do país na competição.

Estes artigos estão sendo comentados em publicações leigas – televisão, jornais e internet.

Outros artigos, avaliando competições continentais e locais, mostraram resultados semelhantes, como os dois exemplos a seguir. Witte e colaboradores escreveram “Cardiovascular mortality in Dutch men during 1996 European football championship: longitudinal population study”, no *BMJ* 2000;321:1552-4. Verificaram que a mortalidade por doença coronariana e derrame cerebral aumentou, nos homens maiores de 45 anos, no dia do jogo em que a Holanda foi eliminada da competição pela França, nos pênaltis, após prorrogação (com um risco relativo – RR – calculado, para os homens, de 1,51; IC95% entre 1,08 a 2,09). Toubiana e colaboradores replicaram o mesmo estudo, utilizando os dados franceses em “French cardiovascular mortality did not increase during 1996 European football championship”, publicado no *BMJ* 2001;322:1306. Neste, os autores observaram até uma tendência, embora não significativa, de queda da mortalidade cardiovascular (RR = 0,74; IC95% entre 0,58 a 1,02). Cabe destacar que, apesar de submetidos ao mesmo estresse – assistir ao jogo – ao final deste, os sentimentos foram bem diferentes na amostra dos dois estudos, pois, enquanto a Holanda foi derrotada, a França saiu-se vitoriosa. Além disto, o número de aparelhos de televisão ligados no jogo também foi diferente nos dois estudos – na França apenas 8% versus os 60% na Holanda, o que pode ser um viés na comparação dos resultados.

1. Professora Adjunta da disciplina Cardiopulmonar da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO).

2. Médico do Laboratório de Provas de Função Pulmonar do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ). Este artigo foi escrito antes do término da atual Copa do Mundo de futebol.

Ser campeão, local ou mundial, não só aumenta a autoestima, como pode diminuir o número de ataques do coração. Na final da Copa de 1998, quando o Brasil perdeu para a França, foi observado um declínio dos óbitos entre os franceses no dia do jogo (RR = 0,71 com IC95% entre 0,55 e 0,98, para os homens, e RR = 0,65 com IC95% entre 0,45 e 1,16, para as mulheres). A média de óbitos por dia, nos cinco dias anteriores e posteriores ao jogo, foi de 32,6 e, no dia do jogo, foram registradas somente 23 mortes por doença cardiovascular. A euforia, associada a um dia sem trabalho, pode ter contribuído, pois foi observada uma queda semelhante na taxa de óbitos por doença cardíaca, dias após a decisão do campeonato mundial, em 14 de julho, que é feriado nacional na França. Estes dados foram descritos por Berthier & Boulay na Heart 2003;89:555-6, com o título "Lower myocardial infarction mortality in French men the day France won the 1998 World Cup of football". O que terá acontecido no Brasil, que perdeu este jogo? Sendo o "país do futebol", esperamos por dados nacionais sobre o assunto.

Mas cuidado! As vitórias também podem não fazer bem, devido ao aumento da violência em comemorações, associada ao consumo de álcool. Mas isto é um outro assunto.

Um aumento significativo de morte súbita também já foi correlacionado com catástrofes e conflitos violentos, como pode ser lido no artigo publicado no N Engl J Med 1996;334(7):413-9, avaliando este desfecho, após forte terremoto ocorrido em 1994, em Los Angeles, Califórnia. Como houve declínio de óbitos abaixo do habitual, nos seis dias seguintes ao evento, os autores concluíram que o estresse emocional pode ter precipitado o evento cardíaco, em indivíduos predispostos.

Um outro tópico relacionado ao futebol, em revistas médicas, é a percepção do impedimento, pelos juízes. Como exemplos, citamos dois artigos publicados em importantes revistas: um realizado na Espanha, por Maruenda, que foi publicado no BMJ 2004;329:1470-1472 com o título "Can the human eye detect an offside position during a football match?"; e o outro, divulgado pela Nature 2000;404:33, de Raôul e colaboradores, avaliando "Errors in judging 'offside' in football". Jogadas duvidosas, durante a partida de futebol, que resultem, ou não, em gol e em possível vitória ou derrota, poderiam contribuir para o aumento ou diminuição do número de mortes. Portanto, vale a investigação e discussão do tema por cientistas.

Este ainda é um assunto controverso, pois habitualmente a análise é realizada em estudos ecológicos, com uma visão macroscópica do problema. Contudo, preenchem alguns dos critérios para serem considerados POEMs. O termo POEM refere-se a "*Patient-Oriented Evidence that Matters*", ou seja, "Evidência que Interessa, Orientada para o Paciente": refere-se a investigação válida e que é relevante, para os médicos e seus pacientes.

Conforme já escrevemos, os POEMs são assim classificados por: 1) serem comuns na prática clínica -

e o que ocorre no Brasil, especialmente em época de copa, nem precisa de comentários; 2) terem como foco um desfecho que os pacientes se importam - e todos se preocupam em morrer; 3) levarem à modificação de alguma conduta - e equipamentos de emergência foram instalados nos estádios para o campeonato europeu desde 2004 e, no Brasil, após a morte de jogadores em campo. Devem ser divulgados, por ser uma informação relevante, com subsídios fisiopatológicos que sustentam suas conclusões.

Mas outros eventos também poderiam influenciar o desfecho da vida? Existem artigos que avaliaram a possibilidade de se postergar a morte para depois de datas importantes. No entanto, apesar da crença da possibilidade de se adiar a morte, como observado na ficção - em filmes e livros - a maioria dos artigos científicos não mostrou que somos capazes de "driblá-la".

Avaliando a mortalidade de adultos, em relação ao aniversário, em 27.455.149 pessoas, Phillips e colaboradores, no artigo "The birthday: lifeline or deadline?", publicado no Psychosom Med 1992;54(5):532-42, mostraram que as mulheres morriam mais na semana seguinte ao aniversário, e menos na semana anterior, do que em qualquer outra semana do ano, independente de variação sazonal, cirurgia com risco de vida ou erros nos atestados. Em contrapartida, a mortalidade nos homens apresentava um pico pouco antes do aniversário.

Phillips e colaboradores ainda realizaram diversos outros estudos sobre este tema: "Death takes a holiday: mortality surrounding major social occasions", publicado no Lancet 1988;ii:728-32; "Postponement of death until symbolically meaningful occasions", no JAMA 1990;263:1947-51; e "Cardiac mortality is higher around Christmas and New Year's than at any other time: the holidays as a risk factor for death", disponível no Circulation 2004;110(25):3781-8. Neste último trabalho, o feriado atuaria como fator de risco; os autores concluíram que muitas variáveis poderiam contribuir para a maior mortalidade neste período, incluindo a demora na procura por atendimento médico.

Alguns destes estudos descritos acima foram realizados em populações específicas, como o que estudou a influência do período da Páscoa na mortalidade entre judeus, ou seja, avalia um evento que apresenta mobilidade no calendário, em um grupo racial específico, permitindo a inclusão de um controle com os indivíduos não praticantes. O número de óbitos foi menor do que o esperado, na semana anterior, e maior, na semana seguinte ao feriado, especialmente quando este ocorreu no final de semana, quando um número maior de pessoas poderia comemorá-lo. Esta queda ou pico de mortalidade não foi observada nos negros, orientais e crianças judias da mesma região. Em contraste com este estudo, Lee & Smith, em "Are Jewish deathdates affected by the timing of important religious events?", divulgado no Soc Biol 2000;47(1-2):127-34, não encon-

traram diferenças significativas nas taxas de mortalidade, semanas antes ou depois de feriados importantes.

A mortalidade entre chineses cai em 35,1%, na semana anterior ao Festival da Colheita, e tem um pico semelhante, de 34,6%, na semana seguinte. Este feriado também é móvel e específico para determinado grupo de indivíduos. Em termos percentuais, a maior queda de causa do óbito foi devida a doenças cardiovasculares e neoplásicas. Smith, em "Asian-American deaths near the Harvest Moon Festival", publicado no *Psychosom Med* 2004;66(3):378-81, avaliou dados semelhantes, entre 1985-2000, e concluiu que as mulheres de descendência chinesa, coreana ou vietnamita, vivendo nos Estados Unidos, não eram capazes de postergar a morte para após o referido Festival. Além do mais, isto não seria observado se o estudo anterior, de 1960 a 1984, desconsiderasse as mortes ocorridas no dia do festival.

Young & Hade publicaram na *JAMA* 2004;292:3012-6 o artigo "Holidays, Birthdays, and Postponement of Cancer Death". O estudo avalia 1.269.474 atestados de óbitos em Ohio, Estados Unidos, no período de 1989 a 2000. A análise foi baseada nos 309.221 óbitos por câncer, como causa principal destes, comparando os ocorridos uma semana antes de eventos religiosos, sociais ou pessoais, com os ocorridos na semana seguinte. Não houve nenhuma diferença significativa no aumento do número de óbitos na semana seguinte ao evento: feriado de Natal ($p=0,52$), dia de ação de graças ($p=0,26$) e aniversário da pessoa ($p=0,06$). Ainda observaram que, entre os negros, houve acréscimo de morte por câncer, antes do dia de ação de graças ($p=0,01$), enquanto que as mulheres morreram mais na semana antes do aniversário ($p=0,05$). Este estudo considera, apenas, aqueles que, teoricamente, estariam aguardando a morte e, dessa forma, poderiam tentar "negociá-la".

Skala & Freedland, em "Death takes a raincheck", publicado no *Psychosom Med* 2004;66(3):382-6, fizeram uma revisão qualitativa sobre o tema e concluíram que, apesar de alguns estudos iniciais terem encontrado modesta evidência sobre a possibilidade de se postergar a morte, nenhum mecanismo é capaz de explicar este adiamento e que, nas últimas três décadas, os pesquisadores falharam em confirmar esta possibilidade. Neste trabalho, os autores atribuíram as primeiras evidências exclusivamente a questões metodológicas.

E quanto aos suicídios? Estes apresentam menores taxas durante os feriados mais importantes, conforme demonstrado por Jessen & Jensen em "Postponed suicide death? Suicides around birthdays and major public holidays", publicado na *Suicide Life Threat Behav* 1999;29(3):272-83. Os autores avaliaram 32.291 noruegueses, com mais de 15 anos, entre 1970 e 1994. Estes achados nos levam, imediatamente, a um questionamento: "Será que, nestas datas, Natal e Páscoa, recebemos mais atenção dos nossos familiares?"

Quanto a morte por suicídio, ainda temos o artigo "The effect of country music on suicide", escrito por Stack & Gundlach e publicado no *Social Forces* 1992;71(1):211-8. Os autores estudaram, por análise de regressão multivariada, a influência de um tipo de música popular, que aborda temas comuns à população deprimida, avaliando as taxas de suicídio de 49 áreas metropolitanas. Neste trabalho, quanto maior a presença da música *country*, maior a taxa de suicídio, independente de divórcio, miséria e disponibilidade de armas na região. O modelo foi capaz de explicar 51% na variação da taxa de suicídio entre os brancos de área urbana, fazendo-nos crer que a arte é um reflexo de sua estrutura social, ou vice versa. A música popular pode, ainda, estar relacionada à alegria de um povo ou ao comportamento criminoso, conforme destacado pelos autores.

Atualização

Pleurodese.

Pleurodesis.

Eduardo Haruo Saito¹, Rodolfo Acatauassú Nunes², Cláudio Higa³.

RESUMO

A pleurodese é um dos tratamentos mais utilizados para o derrame pleural sintomático recorrente, pois promove a obliteração da cavidade pleural. Não apenas o derrame pleural não responsivo ao tratamento clínico (derrame pleural neoplásico recidivante e os derrames crônicos não neoplásicos) teria indicação de pleurodese, mas também o pneumotórax de repetição. Verificamos que inúmeros trabalhos sobre pleurodese buscam a substância ideal para este propósito, levando-se em consideração não só a capacidade da substância de provocar aderências entre as pleuras, mas também aqueles com menos efeitos colaterais. Nesta revisão de literatura, procuramos enfatizar as diversas maneiras de realização de pleurodese, bem como as principais substâncias utilizadas para este propósito.

Descritores: pleurodese; derrame pleural; pneumotórax.

ABSTRACT

Pleurodesis is a most recommended treatment for recurrent and symptomatic pleural effusion, as it obliterates pleural space. Not only pleura effusion unresponsive to clinical management (recurrent malignant pleural effusion and non-malignant chronic effusion) is treated with pleurodesis, but also repetitive pneumothorax. Several studies searched for the ideal agent to induce pleurodesis, taking in account not only its ability to promote adhesion between the two layers recovering the lung, but its collateral effects too. In this literature review, we tried to focus on the various ways to induce pleurodesis, as well as on the several agents that can be used to achieve this goal.

Keywords: pleurodesis; pleural effusion; pneumothorax.

A pleura é sede de inúmeras doenças. Muitas delas cursam com derrame pleural, durante sua evolução. Por vezes, o derrame pleural é recorrente e, na maioria dos casos, sintomáticos. Assim, este achado merece atenção especial e tratamento diferenciado.

A pleurodese é um dos tratamentos mais utilizados para o derrame pleural sintomático recorrente, pois promove a obliteração da cavidade pleural, por aderências entre a pleura visceral e a pleura parietal (pleurodese química, abrasão da pleura parietal) ou a

pleura visceral e a fâscia endotorácica (pleurectomia). O primeiro relato de pleurodese química surgiu em 1906, com Spengler¹, que utilizou nitrato de prata para controle de pneumotórax.

A pleurodese é denominada química, quando a indução das aderências entre as pleuras parietal e visceral é realizada por meio de substâncias causadoras de reação pleural, com a obliteração desta cavidade. A pleurodese cirúrgica é aquela que se faz através de uma abrasão da pleura parietal, que esfolia a camada de célu-

1. Professor Adjunto, Doutor, da Disciplina de Cirurgia Torácica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Responsável pela Comissão de Pleura da SOPTERJ.

2. Professor Adjunto, Doutor, Livre Docente, da Disciplina de Cirurgia Torácica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

3. Professor Assistente, Mestre, da Disciplina de Cirurgia Torácica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Trabalho realizado pela Disciplina de Cirurgia Torácica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Não há conflito de interesses.

Endereço para correspondência: Dr. Eduardo Haruo Saito. Hospital Universitário Pedro Ernesto, Av. 28 de Setembro, 77, Vila Isabel, CEP 20551-030, Rio de Janeiro, RJ. Tel: 2587-6193, e-mail: eduardosaito@uol.com.br
Recebido em 11/05/2006 e aceito em 19/06/2006, após revisão.

las mesoteliais, estimulando a fibrose e produzindo aderências, ou através da pleurectomia parietal, que promove a sínfise da pleura visceral com a fásia endotorácica, que fica exposta após a retirada da pleura parietal. Estes dois procedimentos cirúrgicos podem ser realizados por toracotomia ou por cirurgia torácica vídeo-assistida.^{2,3}

Não apenas o derrame pleural não responsivo ao tratamento clínico (derrame pleural neoplásico recidivante e os derrames crônicos não neoplásicos) teria indicação de pleurodese, mas também o pneumotórax de repetição, considerado um derrame gasoso.

Verificamos que inúmeros trabalhos sobre pleurodese buscam a substância ideal para este propósito, levando-se em consideração não só a capacidade da substância de provocar aderências entre as pleuras, mas também seus efeitos colaterais.^{4,5,6}

Os tipos mais comuns de doenças pleurais que em algum momento necessitam de pleurodese estão descritos a seguir.

DERRAME PLEURAL MALIGNO RECIDIVANTE

Os derrames pleurais malignos são diagnosticados pelo encontro de células malignas, no líquido ou no tecido pleural. Estes derrames são, geralmente, constituídos por líquido pleural do tipo exsudato ou, em apenas 5% dos casos, transudato.⁷ Os transudatos malignos, na realidade, são decorrentes de causas paramalignas.

As principais causas do derrame pleural maligno são: a neoplasia pulmonar, a neoplasia de mama e os linfomas, responsáveis por 75% destes derrames. Em cerca de 6%, não se consegue identificar o tumor primário.⁸

O mais importante mecanismo responsável pelo aparecimento do derrame pleural maligno é a obstrução da drenagem linfática da cavidade pleural. O sistema linfático pode ser bloqueado em qualquer ponto, desde o orifício linfático da pleura parietal até os linfonodos mediastinais e paraesternais.⁹

A indicação de pleurodese, nestes casos, faz-se quando o derrame pleural é sintomático, não acompanhado de atelectasia ou de encarceramento pulmonar, sendo recidivante e não responsivo à quimioterapia sistêmica ou radioterapia mediastinal, a fim de oferecer uma melhor qualidade de vida.⁶ Light e cols.⁶ apresentam dois critérios para se indicar a pleurodese nestes casos: primeiro, o paciente deve ter uma qualidade de vida prejudicada pela dispnéia; segundo, uma toracocentese deve melhorar a dispnéia do paciente.

O encontro de glicose no líquido pleural metastático, em taxas menores que 60 mg/dL ou de pH inferior a 7,30, está associado a um pior resultado da pleurodese.⁹ Aelony e cols.¹⁰ relatam sucesso na pleurodese com insuflação de talco, mesmo com dosagem de pH no líquido pleural metastático menor ou igual a 7,30.

PNEUMOTÓRAX

Os pneumotóraces espontâneos primários ("bleb" ou bolha isolada com parênquima pulmonar normal),

quando tratados apenas com observação ou drenagem torácica, tendem a recidivar em, aproximadamente, 40% dos casos.⁵ O tratamento cirúrgico (bulectomia com abrasão pleural ou pleurectomia, por toracotomia ou cirurgia torácica vídeo-assistida – CTVA) ou a pleurodese química estão indicados na recorrência ou na persistência do pneumotórax primário.^{3,11}

Em pacientes com persistência do pneumotórax primário ou recorrência, que apresentam co-morbidades, com risco elevado para a cirurgia, prefere-se a pleurodese química. A utilização do talco livre de impurezas, para a realização da pleurodese por insuflação ou injeção, pode evitar a recidiva do pneumotórax com sucesso, que varia de 86% a 88% dos casos.^{11,12}

Alguns autores indicam a pleurodese com tetraciclina quando da falha da pleurodese com talco, mesmo na presença de pequena fístula broncopleural, com bons resultados.^{2,12}

Os pneumotóraces secundários (aqueles decorrentes de doença pulmonar subjacente) também podem ser conduzidos com pleurodese para se evitar a recidiva.

OUTRAS INDICAÇÕES

As indicações mais comuns de pleurodese são os derrames pleurais malignos e os pneumotóraces, discutidos anteriormente. Em algumas situações, o derrame pleural benigno recidivante, não responsivo ao tratamento clínico correto, também pode ser conduzido com pleurodese para sua prevenção. Nesta última situação, encontramos, na literatura, relatos de pleurodese para controle do quilotórax, derrame pleural por cirrose com ascite, lúpus eritematoso sistêmico, insuficiência cardíaca congestiva, empiema, síndrome da unha amarela e até derrames pleurais sem etiologia, apesar de toda a investigação (toracocentese com análise do líquido pleural, biópsia de pleura, toracoscopia ou toracotomia), demonstrando bons resultados.¹³

Milanez e cols.¹³ descrevem pleurodese com insuflação de talco em 108 pacientes com derrame pleural benigno, com sucesso de 97%.

Uma vez indicada a pleurodese, diante de uma das afecções já descritas, temos que decidir que tipo de pleurodese que iremos realizar (química ou cirúrgica). No caso de optarmos pela pleurodese química, teremos de escolher qual a melhor substância a ser empregada e de que maneira ela deve ser realizada.

SUBSTÂNCIAS UTILIZADAS NA PLEURODESE

Talco: é uma substância amplamente utilizada para se obter pleurodese, tendo sido utilizada, pela primeira vez, por Bethune, em 1935.¹⁴

Considerando-se que o talco genérico contém asbestos, importante contaminante carcinogênico, dá-se sempre preferência ao uso da forma "pura" do talco.¹⁵

As formas conhecidas de realizar a pleurodese com o talco são: através da introdução de uma sus-

ensão de talco com solução salina normal ("slurry"); através do dreno de tórax e através de um pequeno cateter. Quando se faz a pleurodese com talco por meio de um cateter, deve-se aspirar o líquido pleural completamente e, após a injeção da suspensão com talco, retirar o cateter.^{15,16,17}

O talco insolúvel é misturado com 20 a 100mL de solução salina, com ou sem a adição de lidocaína e, se realizada através de dreno tubular, este deve ser mantido fechado por 2h até 6h.¹⁸ Vargas e cols.¹⁹ demonstraram não ser obrigatória a realização da mudança de decúbito, com o objetivo de dispersar a suspensão de talco por toda a cavidade pleural, uma vez que a própria dinâmica da movimentação dos líquidos na cavidade se encarrega disso, embora alguns cirurgiões ainda a realizem.¹⁸

Uma outra maneira de se efetuar a pleurodese com talco é insuflar esta substância para o interior da cavidade pleural, com a utilização de toracoscopia convencional^{15,19} ou CTVA.¹³

A quantidade de talco ideal para se obter uma pleurodese eficaz é desconhecida. Pequenas quantidades, como 2 a 4g, têm sido utilizadas com sucesso.^{15,17} Doses maiores que 5 a 10g também têm sido preconizadas.^{16,18}

A forma como o talco induz a pleurodese ainda é duvidosa. O provável meio de ação dessa substância é sua capacidade de produzir uma reação inflamatória com liberação de interleucina 8, a partir das células mesoteliais, com um rápido influxo de polimorfonucleares (com pico máximo depois de 3-24 horas), seguido de um acúmulo de macrófagos.²⁰ Há deposição de fibrina em ambas as superfícies das pleuras visceral e parietal, com um marcante aumento na atividade trombina e fibrinopeptídeo A, enquanto que a atividade fibrinolítica declina no período de 24 horas. O aumento desta fibrinólise pleural (que pode ser demonstrada pela dosagem persistentemente elevada de seu produto final, o dímero-D) está relacionado à falha da pleurodese com o talco.²¹ As modificações no raio-x e na tomografia computadorizada do tórax mais freqüentemente encontradas pós-pleurodese com talco são: loculações (axilar, 60%, intercissural, 30%, e paramediastinal, em até 34% dos casos) e, ocasionalmente, presença de nível líquido numa fase mais precoce (1º mês), em até 22%. Na fase mais tardia (6º mês) pode ser observada a presença ainda de loculações, em áreas de espessamento pleural, em até 77% dos pacientes. A tomografia computadorizada pode demonstrar a presença de um espessamento pleural característico, numa forma grosseira (42%) e/ou linear fina (58%), correspondendo ao depósito de talco sobre a superfície pleural.²²

Apesar dos relatos de efeitos colaterais, como febre (em até 63%), empiema (em até 5%), arritmias (em até 4%), hipotensão (em até 4%) e a temida insuficiência respiratória pós-pleurodese (em até 9%),^{13,15,16} a grande aceitação desta substância está na sua eficácia em produzir pleurodese, com relatos de 72% a 97% de sucesso,

com baixo custo, quando comparado com outras substâncias.^{12,23} Diacon e cols.²⁴ realizaram um trabalho prospectivo e randomizado, comparando a bleomicina e a insuflação de talco por toracoscopia e observaram que, naqueles pacientes com derrame pleural maligno, a pleurodese induzida pelo talco foi mais eficaz. Em ratos, esta substância foi a que menos causou lesão parenquimatosa pulmonar, em comparação com a bleomicina, o nitrato de prata e a tetraciclina.²⁵

Light e cols.⁶ não recomendam o talco para pleurodese, devido às complicações já descritas e a uma mortalidade global de até 1%, apesar desta substância ser uma das poucas com uso autorizado pela U.S. Food and Drug Administration (FDA).

Tetraciclina e derivados: a tetraciclina (forma injetável) foi a substância mais utilizada para produzir pleurodese na década de 80, porém seu uso foi abandonado, em decorrência da suspensão na fabricação por restrições comerciais.

A dose de tetraciclina varia de 500mg a 1500mg, diluída em 30 a 100mL de solução salina, com ou sem lidocaína, introduzida através do dreno de tórax ou por toracoscopia, com uma eficácia variando de 67% a 94,4% no controle do derrame pleural maligno.²⁴ A utilização de um pequeno cateter para aspiração do derrame pleural maligno e posterior introdução de uma solução de tetraciclina também foi descrita, com resultados semelhantes à instilação por toracoscopia.²⁶ No Brasil, esta forma de utilização do pó da tetraciclina é empregada em alguns serviços de cirurgia torácica.

Os efeitos adversos mais comuns são dor (30%) e febre (10%).⁴

O mecanismo de indução de pleurodese pela tetraciclina e seus derivados, bem como outros agentes esclerosantes, envolve a liberação de interleucina 1, interleucina 8 e fator de necrose tumoral alfa pelos macrófagos pleurais e células mesoteliais, por efeito destas substâncias. Tais citocinas causam um influxo de neutrófilos, com liberação de enzimas proteolíticas e radicais livres tóxicos, com dano sobre a camada de células mesoteliais da pleura; a seguir, ocorrem mecanismos de reparo das lesões, com intensa proliferação de fibroblastos e atividade de um fator de crescimento "like", derivado de células mesoteliais, levando a uma fibrose pleural.²⁷

Um outro importante achado do efeito da tetraciclina sobre os macrófagos pleurais é a supressão do crescimento mesotelial e estimulação da produção de colágeno pelas células mesoteliais.²⁸

A dose recomendada de doxiciclina é de 500mg, diluída em 50mL de solução salina e administrada através do dreno de tórax.⁶ Os principais efeitos colaterais da doxiciclina são: dor (em até 60%) e febre (em até 7%).⁴

Em ratos, a tetraciclina foi a substância mais irritante para o pulmão, comparativamente ao talco, à bleomicina e ao nitrato de prata. As principais modificações estruturais produzidas nestes animais foram:

edema alveolar, descamação epitelial e reação inflamatória subpleural. Ao cabo de 21 dias, as alterações decresceram, mostrando a tendência do pulmão de se recuperar parcialmente destas lesões.²⁵

Light e cols.⁶ recomendam a doxiciclina como agente indutor de pleurodese, nos pacientes com derrame pleural maligno, por ter menos efeitos colaterais do que o talco e ser mais eficaz e com menor custo que a bleomicina.

Uma outra comparação foi realizada com a pleurodese induzida com *Corynebacterium parvum*, sendo que a doxiciclina mostrou-se mais eficaz e com menos efeitos colaterais.²⁹

A minociclina também pode ser utilizada como agente indutor de pleurodese, na dose de 300mg ou 4 a 5mg/kg de peso, com ou sem lidocaína, introduzida através do dreno de tórax, com eficácia semelhante à tetraciclina.^{2,4}

Bleomicina e outros antineoplásicos: como o talco, a bleomicina é também um dos agentes aprovados para pleurodese pelo FDA (Food and Drug Administration – USA).⁶

A dose recomendada é de 1U/kg de peso ou 1mg/kg de peso (em geral, são utilizados 60mg), diluída em 100mL de solução salina ou 50mL de solução de glicose a 5%, que pode ser introduzida na cavidade pleural por meio do dreno de tórax ou um pequeno cateter pleural (ambulatorial).^{30,31}

Há relato na literatura de que a bleomicina teve 91% de sucesso em induzir eficazmente pleurodese.³¹ Outros trabalhos a comparam com outras substâncias, como o talco e a doxiciclina, com resultados menos eficazes.^{4,30}

As desvantagens da utilização desta substância estão nos altos custos e nos efeitos colaterais (dor, febre, náuseas).^{4,6}

Outros agentes anti-neoplásicos também foram utilizados com o objetivo de induzir pleurodese. Os principais são: cisplatino, citarabina, 5-fluoracil, doxorubicina, mitomicina C, beta interferon e etoposídeo. A maioria destes agentes causa efeitos colaterais como dor, náuseas, vômitos e supressão medular, além de gerar resultados menos eficazes, com exceção do fluoracil, que obteve 66% de resposta positiva, com poucos efeitos colaterais.⁴ Da mesma forma que a bleomicina, tais agentes são instilados na cavidade pleural, uma ou mais vezes, através de cateter pleural ou pelo dreno de tórax.

Nitrato de Prata: apesar do índice de sucesso em induzir pleurodese ser, em geral, acima de 90%, nos pacientes portadores de pneumotórax, esta substância foi amplamente substituída pelo talco e pela tetraciclina e seus derivados, sendo as razões não muito claras. O desenvolvimento de dor, com necessidade de internação mais prolongada, foi um dos fatores de provável contribuição para este fato.³²

Em coelhos, o nitrato de prata levou à maior produção de colágeno, comparativamente ao talco na fase

aguda, sugerindo que este produz maior injúria na cavidade pleural.³³ A adição prévia de lidocaína na cavidade pleural, com o objetivo de reduzir a dor, também foi testada nestes animais, nos quais observou-se uma tendência à redução da fibrose, porém sem modificar o processo de maturação do colágeno ou sua eficácia.⁵

Os achados de pleurodese, tanto macroscópicos como microscópicos, também foram superiores no nitrato de prata, em relação ao uso do talco, em coelhos.⁵

Uma outra observação, também experimental, é que a lesão pulmonar, principalmente a inflamação alveolar, causada pelo nitrato de prata é dose dependente, predominando nas primeiras semanas e não se observando mais nas fases tardias.³³ Esta redução progressiva da lesão pulmonar com o tempo também foi observada em experimentos utilizando ratos.²⁵

O aparecimento de efeitos colaterais graves, como a síndrome da angústia respiratória aguda, observados na pleurodese com talco, gerou o interesse em se estudar o nitrato de prata novamente. Vargas e cols.³² apresentam resultados promissores com a utilização de 20mL desta substância a 0,5%, controlando eficazmente derrames pleurais malignos em até 95,6% dos casos.

OUTROS IRRITANTES

Neste grupo, podemos incluir o *Corynebacterium parvum*, o hidróxido de sódio, a quinacrina, o iodopolvidine e o sangue.

Corynebacterium parvum: é uma bactéria gram positiva, anaeróbica, com marcante atividade imunoestimulante e efeitos citotóxicos.²

Com o objetivo de induzir a pleurodese em pacientes com derrame pleural maligno, a bactéria é introduzida pelo dreno de tórax, ou concomitante à toracocentese, diluída em solução salina, com doses variáveis de 3, 5 e 14mg/C. *parvum*.⁴ Doses de até 1mg foram utilizadas e geraram a mesma resposta que doses de 7mg do *C. parvum*.²⁹

Foram realizados trabalhos comparativos entre esta substância e a doxiciclina e a tetraciclina, resultando a mesma eficiência.^{4,29} Outros trabalhos comparativos foram realizados com a bleomicina e o talco, sendo que estas substâncias foram responsáveis por uma resposta levemente superior.⁴ Há relato de até 83% de bons resultados com a utilização do *C. parvum* na pleurodese, porém com maiores efeitos colaterais, quando comparados com a doxiciclina, como febre, dor e náuseas.²⁹

Hidróxido de Sódio: o hidróxido de sódio (NaOH) é uma substância bastante corrosiva e cáustica. Recomenda-se sua utilização em uma concentração de 0,5%, sem a adição do hidrocloreto de lidocaína, pois este reage com o hidróxido de sódio formando NaCl e lidocaína, desativando parte do NaOH injetado, reduzindo seu efeito esclerosante.^{32,34} O uso do hidróxido de sódio como indutor de pleurodese é mais observado em países sul-americanos. Sua eficácia em controlar derrames pleurais malignos variou de 80% a 100%,

com relatos de boa tolerância e presença de dor apenas discreta e passageira.³²

Quinacrina: o uso da quinacrina foi abandonado, por muitos serviços, por seus efeitos colaterais, como mal estar, febre e aparecimento de múltiplas localizações pleurais.³²

A pleurodese induzida por esta substância provocou poucas alterações na função respiratória (espirometria, gasometria e cintigrafia pulmonar).³⁵

Um achado importante na pleurodese com quinacrina foi constatar que esta elevou a dosagem do fator de necrose tumoral alfa e de óxido nítrico no líquido pleural, demonstrando indução de uma grande inflamação intrapleural e levando à interrupção da exsudação no derrame pleural maligno.³⁶

Sangue Autólogo: o sangue autólogo também é utilizado como agente indutor de pleurodese, nos pacientes portadores de pneumotórax ou em ressecções pulmonares com fístula de ar persistente e estado geral comprometido.

Em geral, recomenda-se o uso de 50 a 250mL de sangue sem heparina, introduzidos pelo dreno de tórax; a seguir posiciona-se o frasco de selo d'água 60cm acima do nível do chão.³⁷ Os resultados foram animadores, sendo superiores à pleurodese realizada com tetraciclina e colas biológicas, como o Tissucol[®], além de ser um método simples, de baixo custo e sem dor.³⁷

Iodopovidine: a solução de iodopovidine comercial (100mL, contendo 10mg de iodopovidine) foi também utilizada como agente indutor de pleurodese, sendo que 20mL desta solução, diluída com 80mL de solução salina, foram introduzidos através do dreno de tórax, com controle do derrame pleural maligno em 64,2% dos pacientes, mostrando-se um agente promissor, facilmente encontrado e de baixo custo na realização de pleurodese química.³⁸

Ainda no plano da experimentação, outras substâncias foram utilizadas para pleurodese em coelhos, com bons resultados, como é o caso do oleato de etanolamina (agente utilizado para escleroterapia de varizes de esôfago), com pouca inflamação e fibrose do pulmão subjacente ou contralateral; o hidróxido de alumínio, que induziu pleurodese em ratos com uma produção importante de colágeno e remodelamento da matriz extra-celular pleural, e o fator de crescimento transformante beta 2 (TGF- β).^{6,39,40} Light e cols.⁶ entendem que se as citocinas no espaço pleural são responsáveis por determinar, ou não, pleurodese decorrente de uma injúria pleural, a injeção intrapleural de uma citocina pode induzir pleurodese, sem necessitar de uma injúria inespecífica da pleura. Em coelhos, nos quais a pleurodese foi induzida por injeção intrapleural do TGF- β , houve uma grande produção de derrame pleural, porém com uma dosagem de desidrogenase ácido láctico (LDH) e uma contagem de células brancas sangüíneas (WBC) menor que as da injeção de talco ou doxiciclina, sugerindo que o TGF- β pode produzir

menor injúria à pleura do que aquelas duas substâncias, com provavelmente menos dor e menos sintomas sistêmicos. Teoricamente, o provável mecanismo deste agente em induzir pleurodese seja através de uma resposta imune, uma vez que o TGF- β utilizado nos coelhos foi humano.⁶

Saito e cols.⁴¹ desenvolveram um modelo experimental de pleurodese, através da injeção intrapleural de sulfato de bário a 100%, e analisaram a mecânica respiratória e a histologia pleural do parênquima pulmonar.

A escolha do sulfato de bário, com o objetivo de induzir a pleurodese em ratos, surgiu das observações de Marsico,⁴² durante a realização do estudo dos efeitos deste contraste radiológico na cavidade pleural de ratos. Torna-se fácil entender a utilização do sulfato de bário como droga indutora de pleurodese, uma vez que, na cavidade peritoneal de humanos, mesmo uma curta permanência deste contraste radiológico causa irritação, reação tecidual, ascite e adenopatias. O resultado final é a formação de aderências e granulomas. Com a evolução, ocorre, principalmente na serosa intestinal, formação de placas firmes e densas de granuloma e tecido fibroso. Os planos de clivagem são obliterados por aderências fibrosas, dificultando e impedindo a dissecação. A retirada do sulfato de bário derramado na cavidade peritoneal deve ser realizada, imediatamente, através de lavagens sucessivas com soro fisiológico.^{43,44,45}

Saito e cols.⁴¹ injetaram, na cavidade pleural direita, solução salina (2mL) (controle) ou sulfato de bário (suspensão 2mL) (pleurodese), em ratos Wistar machos. A introdução do sulfato de bário a 100% p/v na cavidade pleural dos animais foi facilmente realizada pelo método de punção subxifoideana com agulha atraumática, a mesma utilizada em bloqueio anestésico peridural. Esta técnica foi primeiramente descrita por Haddad.²⁵ Encontrou-se uma grande vantagem no método utilizado, pois o mesmo não necessita de uma incisão na cavidade torácica, como na maioria dos experimentos de pleurodese realizados, principalmente em coelhos.^{5,6,46,47} Os animais foram sedados, anestesiados, traqueotomizados e as pressões elásticas, resistivas e viscoelásticas/inomogêneas do sistema respiratório, pulmão e parede torácica foram medidas pelo método de oclusão no final da inspiração. A pleura foi estudada determinando-se, macroscopicamente, a existência de pleurodese e, microscopicamente, a presença de inflamação e fibrose, bem como a análise quantitativa do colágeno. Os efeitos no parênquima pulmonar também foram avaliados com relação à presença de inflamação e fibrose alveolar. As pressões elásticas, resistivas e viscoelásticas pulmonares aumentaram 48h após a injeção de sulfato de bário, de forma significativa, em relação ao seu grupo controle. Em 30 dias, houve normalização desses parâmetros mecânicos. A pleurodese, juntamente com a fibrose pleural, além da quantidade

de colágeno, foram significativamente maiores em relação ao grupo controle, 48 horas e 30 dias. Quando se comparou os grupos submetidos à pleurodese, esses parâmetros não se modificaram com o tempo, exceto pela presença de derrame pleural, em 48 horas, e por uma diminuição de sulfato de bário na cavidade pleural, em 30 dias. Não foram observadas inflamação ou fibrose alveolar em qualquer um dos grupos. Este modelo demonstrou que o sulfato de bário induz a pleurodese já numa fase precoce, sendo inócua ao

pulmão e com normalização das alterações da mecânica respiratória, na fase tardia.

Durante muitos anos, um grande número de profissionais de saúde envolveram-se no estudo da pleurodese. Muitos questionamentos foram respondidos, porém ainda enfrentamos, em nossa prática clínica, casos que geram muitas dúvidas. Ainda não encontramos o método e a substância ideal para a realização da pleurodese, mas, com certeza, a estamos realizando com mais segurança e compreensão de sua fisiopatologia.

REFERÊNCIAS:

- Spengler L. Zur Chirurgie des Pneumothorax. *Beitr Klin Chir* 1906;49:80-8.
- Light RW. *Pleural Diseases*. 3th ed. Baltimore: Williams & Wilkins. 1995. cap. 19: Pneumothorax.
- Kaiser LR, Shrager J. Video-assisted thoracic surgery: the current state of the art. *AJR* 1995;165:1111-7.
- Walker-Renard PB, Vaughan LM, Sahn AS. Chemical pleurodesis for malignant pleural effusions. *Ann Int Med* 1994;120:56-4.
- Vargas FS, Carmo AO, Marchi E, Vaz MAC, Ramos KP, Mattos VC, Teixeira LR. Effectiveness of silver nitrate compared to talc slurry as pleural sclerosing agent in rabbits. Influence of concomitant intrapleural lidocaine. *Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo* 1999;54:199-208.
- Light RW, Cheng DS, Lee YCG, Rogers J, Davidson J, Lane KB. A single intrapleural injection of transforming growth factor- β 2 produces an excellent pleurodesis in rabbits. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:98-104.
- Ashchi M, Golish J, Eng P, O'Donovan P. Transudative malignant pleural effusions: prevalence and mechanisms. *South Med J* 1998;91:23-26.
- Anderson CB, Philpott GW, Fergusson TB. The treatment of malignant pleural effusions. *Cancer* 1974;33:916-22.
- Sahn SA. Malignant pleural effusions. In: Shields TW, LoCicero J, Ponn RB, eds. *General Thoracic Surgery*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. p.935-43.
- Aelony Y, Kig RR, Boutin C. Thoracoscopic talc poudrage in malignant pleural effusions. Effective pleurodesis despite low pleural pH. *Chest* 1998;113:1007-12.
- Cardillo G, Facciolo F, Giunti R, Gasparri R, Lopercolo M, Orsetti R, Martelli M. Videothoracoscopic treatment of primary spontaneous pneumothorax: a 6-year experience. *Ann Thorac Surg* 2000; 69:357-61.
- Tschoopp JM, Brutshe M, Frey JG. Treatment of complicated spontaneous pneumothorax by simple talc pleurodesis under thoracoscopy and local anaesthesia. *Thorax* 1997;52:329-32.
- Milanez JRC, Vargas FS, Werebe EC, Cardoso P, Teixeira LR, Jatene FB, Light RW. Thoracoscopy talc poudrage. A 15-year experience. *Chest* 2001;119:801-6.
- Bethune N. Pleural poudrage: new technique for deliberate production of pleural adhesions as preliminary to lobectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1935;4:251-61.
- Weissberg D, Bem-Zeev I. Talc pleurodesis. Experience with 360 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106:689-95.
- Rinaldo JE, Owens GR, Rogers RM. Adult respiratory distress syndrome following intrapleural instillation of talc. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983;85:523-6.
- Saffran L, Ost DE, Fein AM, Schiff MJ. Outpatient pleurodesis of malignant pleural effusions using a small-bore pigtail catheter. *Chest* 2000; 118:417-21.
- Zimmer PW, Hill M, Casey K, Harvey E, Low DE. Prospective randomized trial of talc slurry vs bleomycin in pleurodesis for symptomatic malignant pleural effusions. *Chest* 1997;112:430-4.
- Vargas FS, Milanez JRC, Filomeno LTB, Fernandez A, Jatene FB, LIGHT RW. Intrapleural talc for the prevention of recurrence in benign or undiagnosed pleural effusions. *Chest* 1994;106:1771-5.
- Heuvel MMVD, Smit HJM, Barbierato SB, Havenith CEG, Beelen RHJ, Postmus PE. Talc-induced inflammation in the pleural cavity. *Eur Respir J* 1998;12:1419-23.
- Rodriguez-Panadero F, Segado A, Juan JM, Ayerbe R, Garcia IT. Failure of talc pleurodesis is associated with increased pleural fibrinolysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:785-90.
- Carignan S, Samson L, Lafontaine E, Cordeau MP. Modifications radiologiques du talcage pleural dans les cas d'épanchements. *Ann Chir* 1994;48:777-84.
- Zimmer PW, Hill M, Casey K, Harvey E, Low DE. Prospective randomized trial of talc slurry vs bleomycin in pleurodesis for symptomatic malignant pleural effusions. *Chest* 1997;12:430-4.
- Diacon AH, Wyser C, Bolliger CT, Tamm M, Pless M, Perruchoud AP, Solèr M. Prospective randomized comparison of thoracoscopic talc poudrage under local anesthesia versus bleomycin instillation for pleurodesis in malignant pleural effusions. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162: 1445-9.
- Haddad R. Alterações histopatológicas pulmonares na pleurodese química. Estudo experimental em ratos [Tese]. Rio de Janeiro (RJ): Universidade Federal do Rio de Janeiro; 1995.
- Evans TRJ, Stein RC, Gazet JC, Ford HT, Coombes RC. A randomized prospective trial of surgical against medical tetracycline pleurodesis in the management of malignant pleural effusions secondary to breast cancer. *Eur J Cancer* 1993;29A:316-9.
- Kroegel C, Antony VB. Immunobiology of pleural inflammation: Potential implications for pathogenesis, diagnosis and therapy. *Eur Respir J* 1997;10:2411-8.
- Hauck H, Bull PG, Pridun N. Complicated pneumothorax: short and long results of endoscopic fibrin pleurodesis. *World J Surg* 1991;15:146-50.
- Salomaa ER, Pulkki K, Helenius H. Pleurodesis with doxycycline or *Corynebacterium parvum* in malignant pleural effusion. *Acta Oncol* 1995; 34:117-21.
- Diacon AH, Wyser C, Bolliger CT, Tamm M, Pless M, Perruchoud AP, Solèr M. Prospective randomized comparison of thoracoscopic talc poudrage under local anesthesia versus bleomycin instillation for pleurodesis in malignant pleural effusions. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1445-9.
- Lan RS, Lo SK, Chuang ML, Yang CT, Tsao TCY, Lee CH. Elastance of the pleural space a predictor for the outcome of pleurodesis in patients with malignant pleural effusion. *Ann Intern Med* 1997;1997:768-74.
- Vargas FS, Teixeira LR, Carmo AO, Marchi E, Vaz MC, Anangelo L, Jatene FB. Pleurodese: perspectivas futuras. *J Pneumol* 2000;26:307-12.
- Antonangelo L, Marchi E, Carmo AO, Vaz MAC, Vargas FS, Teixeira LR. Lung damage caused by intrapleural silver nitrate in rabbits. Comparison with talc slurry. *Chest* 1999;116:269S.
- Teixeira LR, Vargas FS, Carmo AO, Cukier A, Silva LMMF, Light RW. Effectiveness of sodium hydroxide as a pleural sclerosing agent in rabbits: Influence of concomitant intrapleural lidocaine. *Lung* 1996;174:325-32.
- Ukale V, Bone D, Hillerdal G, Cederlund K, Widström, Larsen F.

- The impact of pleurodesis in malignant effusion on respiratory function. *Respir Med* 1999;93:898-902.
36. Agrenius V, Gustafsson LE, Widström O. Tumour necrosis factor- α and nitric oxide, determined as nitrite, in malignant pleural effusion. *Respir Med* 1994;88:743-48.
 37. Dumire R, Crabbe MM, Mappin FG, Fontenelle LJ. Autologous "blood patch" pleurodesis for persistent pulmonary air leak. *Chest* 1992;101:64-6.
 38. Kelly-Garcia J, Berumen JFR, Perez CI. Iodopovidone and bleomycin pleurodesis for effusions due to malignant epithelial neoplasms. *Arch Med Res* 1997;28:583-85.
 39. Teixeira LR, Vargas FS, Carmo AO, Silva LMMF, Marchi E, Light RW. Effectiveness of ethanalamine oleate as a pleural sclerosing agent in rabbits. *Respiration* 1998;65:304-08.
 40. Albuquerque DAM, Seidl VR, Santos VCT, Oliveira-Neto JA, Capelozzi VL, Rocco PRM, Zin WA. The effect of experimental pleurodesis by aluminum hydroxide on lung and chest wall mechanics. *Lung* 2001;179:293-303.
 41. Saito EH, Castro MPC, Menezes SLS, Haddad R, Antonnangelo L, Teixeira LR, et al. Respiratory mechanics and pleural remodeling in pleurodesis induced by barium sulphate. *Respir Physiol Neurobiol* 2004;139:271-80.
 42. Marsico GA. Efeitos do sulfato de bário na cavidade pleural de ratos [Tese]. Rio de Janeiro (RJ): Universidade Federal do Rio de Janeiro; 1998.
 43. Ferrante LS, Schreiman JS, Rouse JW, Rysavy JÁ, Cheng SC, Frick MP. Iopamidol as a gastrointestinal contrast agent. *Invest Radiol* 1990;25:141-5.
 44. Herrington Jr. JI. Barium granuloma within the peritoneal cavity: ureteral obstruction 7 years after barium enema and colonic perforation. *Ann Surg* 1966;164:162-6.
 45. Zheutlin N, Lasser EC, Rigler LG. Clinical studies on effect of barium in the peritoneal cavity following rupture of the colon. *Surg* 1952; 32:967-79.
 46. Kennedy L, Harley RA, Sahn AS, Strage C. Talc slurry pleurodesis. Pleural fluid and histologic analysis. *Chest* 1995;107:1707-12.
 47. Teixeira LR. Pleurodese experimental: Caracterização do efeito esclerosante da tetraciclina e de seus derivados minociclina e doxiciclina [Tese]. São Paulo (SP): Universidade de São Paulo; 1995.

Como eu faço

Transplante de pulmão: morte cerebral e o potencial doador de órgãos.

Lung Transplantation: brain death and the potential multi-organ donor.

Fernando D'Império¹.

RESUMO

Transplante de órgãos é aceito como uma opção para doença orgânica terminal, em pacientes bem selecionados. Este estado é resultado de grandes avanços nos campos da imunologia, da tecnologia da terapia intensiva e da farmacologia. Entretanto, os sistemas de transplantes são, atualmente, vítimas de seu próprio sucesso, à medida que as listas de espera se alongam, em contraste com a disponibilidade de órgãos, que permanece estável, acarretando crescente número de mortes nestas filas de espera. A comunidade de transplante respondeu a esta situação revendo os critérios de aceitabilidade de doadores e desenvolvendo novas estratégias na obtenção de órgãos, como nos casos de captação após a parada circulatória ("non-heart beating organ donors"). Ainda outra possibilidade intensamente estudada é a xenotransplante, disponível apenas experimentalmente, mas bastante promissora para um futuro não muito distante. O propósito desta revisão é auxiliar na prática médica diária, de forma a incrementar o número de órgãos doados e diminuir as perdas de candidatos a doação de órgãos, por complicações potencialmente contornáveis.

Descritores: transplante de órgãos; doadores de tecidos; pulmão.

ABSTRACT

Organ transplantation is now an accepted option for end stage organ disease in well selected patients. This position is a result of great advances in the field of immunology, critical care medicine and pharmacology. However, organ transplantation is now suffering from its own success as the number of patients in waiting lists is dramatically increasing the same is not happening with organ availability results in increasing number of mortalities while waiting for transplantation. Transplant community responses to this situation consist of reviewing the criteria for organ acceptability and developing new strategies to get organs as the called non-heart beating organ donors. Yet another modality of transplantation is being studied, but is available only experimentally, is the xenotransplantation. The purpose of this review is to help us in the everyday practice in order to be able to not waste any possible multi organ donor.

Keywords: organ transplantation; tissue donors; lung.

1. Professor Associado de Cirurgia Torácica da Escola Médica de Pós-Graduação da PUC-Rio e Assistente Doutor da Divisão de Cirurgia Torácica do IDT-UFRJ Trabalho realizado após retorno de longa temporada em Toronto, Canadá. Dediquei três anos ao estudo experimental e clínico do transplante de pulmão, com participação em mais de 150 transplantes clínicos. Não existe qualquer outro interesse ou objetivo envolvido neste trabalho, além do desejo de difundir a prática de transplantes em nossa comunidade e na educação dos médicos potencialmente envolvidos neste complexo processo.

Endereço para correspondência: Fernando D'Império. Av Armando Lombardi 1000 - bloco 1- sala 313, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Tel. 2492 8210, Fax: 2493-0255. email: fdimperio@globo.com

Recebido em 11/06/2006 e aceito em 23/06/2006, após revisão.

Transplante de órgãos tornou-se uma opção de excelência no tratamento da falência terminal de órgãos, em pacientes bem selecionados. Tal posição foi conquistada após grandes avanços nas áreas de terapia intensiva, da imunologia e da farmacologia. Entretanto, o transplante de órgãos tornou-se vítima de seu próprio sucesso, à medida que o número de pacientes aguardando por um transplante excedeu, em muito, a disponibilidade de órgãos para doação, com crescentes taxas de mortalidade na fila de espera. A comunidade de transplante vem respondendo a esta carência de órgãos com a flexibilização dos critérios clínicos de inclusão de doadores de órgãos (doadores marginais, estendidos ou não ideais, ou seja, doadores que fogem um pouco dos critérios ótimos para a doação), com a aceitação de doadores após a parada cardíaca e a chamada doação intervivos.¹ Uma outra modalidade de transplantes, ainda em fase laboratorial, são os xenotransplantes.

O incremento do número de doadores e de efetivas doações envolve uma melhor compreensão da morte cerebral, seus processos fisiopatológicos, sua identificação e as estratégias envolvidas no equilíbrio clínico do doador. Também inclui um maior conhecimento dos programas de transplante existentes e seus resultados, além dos benefícios diretos e indiretos adquiridos pela sociedade com a disponibilização de procedimentos de alta complexidade e outros agregados.

Um programa de transplante de um determinado órgão não deve ser visto de forma isolada. Suas bases organizacionais, suas necessidades, seus modos de atuação e composição de equipes multi-profissionais os tornam muito semelhantes. A participação da comunidade leiga se faz essencial à medida que se constitui na origem dos doadores. Campanhas de educação geral sobre transplantes e seus conceitos envolvidos, esclarecimento de dúvidas e combate a mitos devem ser constantes. Devemos, ainda, observar que mesmo os próprios profissionais de saúde devem ser alvo de campanhas de esclarecimento e treinamento.

Inicia-se essa série com uma proposta mais abrangente, ao abordar um tema básico aplicável a todos os programas de transplante - o processo de morte cerebral e os cuidados avançados com o doador. O autor procura transmitir sua experiência, adquirida durante os últimos três anos no Canadá, trabalhando no Toronto General Hospital, um dos mais avançados e movimentados centros de programa de transplante múltiplo de órgãos, em especial pulmão, do mundo.

O CONCEITO DE MORTE CEREBRAL

O conceito de morte cerebral iniciou-se em 1959 com a descrição do "coma *depassé*". Progressos na área de terapia intensiva proviram uma capacidade de manutenção e suporte, de modo a suportar as funções básicas do organismo por um período determinado, a despeito de um encéfalo não funcionando. Esta condição passou a ser conhecida, recentemente, como

"morte cerebral".² Entretanto, com o recrudescimento de questões éticas, morais, religiosas e legais, após o primeiro transplante cardíaco realizado na África do Sul, em 1968, a *Harvard Medical School* definiu critérios para a "morte cerebral" e constituiu a base médico legal para a utilização de órgãos destes pacientes. Este trabalho foi importante por oferecer uma definição conceitual de "morte cerebral", estabelecer critérios diagnósticos para que esta condição fosse reconhecida e por redefinir o estado de "morte", apesar do contínuo funcionamento de outros órgãos vitais.³

Morte cerebral foi conceituada como: déficit estrutural e/ou funcional do cérebro como órgão de função integradora e crítica ao organismo humano (Harvard, 1969).⁴

A seqüência de eventos durante esta fase vem demonstrando sua importância sobre o processo de transplante propriamente dito e um claro fator de risco para o receptor. Tais observações são comprovadas quando observamos transplantes com identidade HLA e nos casos de doação intervivos, onde o tempo de isquemia é otimizado.⁵

Morte cerebral é um processo complexo que altera a fisiologia de todos os sistemas orgânicos. Recentemente, foi reconhecido que a morte cerebral envolve uma série de perturbações neuro-humorais cíclicas, que incluem alterações bioquímicas e celulares que conduzem à disfunção múltipla de órgãos, repercutindo na qualidade do órgão transplantado (figura 1). Está claro que tanto as alterações iniciais quanto as tardias influem na viabilidade dos órgãos, ao comprometer sua perfusão, aumentando a lesão isquêmica.



Figura 1: Esquema demonstrando os múltiplos processos envolvidos a fisiopatologia da morte cerebral.

O processo de morte cerebral inicia-se com o aumento de pressão intracraniana (PIC), devido à expansão volumétrica do conteúdo intracraniano. Durante esta expansão, o conteúdo líquórico é drenado e o retorno venoso é comprometido, elevando progressivamente a PIC. A hipóxia celular e o edema contribuem, ainda, para este aumento. Este processo culmina com a herniação trans-tentorial do tronco cerebral pelo

forâmen magno, que bloqueia por completo a via de única saída, elevando a PIC até o momento que interrompe completamente a circulação arterial encefálica, seguindo-se, então, a morte cerebral.²

Alterações hemodinâmicas são observadas durante estas alterações. Na fase inicial, ocorre uma diminuição da pressão arterial e da frequência cardíaca, devida à atividade parasimpática secundária à elevação da PIC.

Quando a isquemia atinge o tronco cerebral, ocorre ativação simpática secundária ao acometimento do centro vagal cardiomotor na ponte (medula oblongata), com intensa elevação da pressão arterial decorrente da descarga adrenérgica, o reflexo de Cushing. Esta fase é conhecida como "tempestade adrenérgica" e tem a duração de minutos a horas.² Estes eventos traduzem a tentativa do organismo de restabelecer a comprometida circulação cerebral. Esta tentativa é mais intensa quanto mais agudo é o processo de morte cerebral. Interessantemente, é a presença de uma maior concentração de catecolaminas no coração, independente dos mecanismos descritos, o que pode ser muito importante na eventual função do enxerto cardíaco. Durante esta fase, encontramos desvio do metabolismo aeróbio às vias de metabolismo anaeróbico, aumento do cálcio intracelular, diminuição dos níveis de ATP, acúmulo de lactato, depleção de glicogênio hepático, geração de radicais livres de oxigênio e alterações das membranas mitocondriais.¹

Progressão distal da isquemia leva a desativação simpática, com declínio da resistência vascular periférica significativa, com hipoperfusão tecidual.

A isquemia do tronco cerebral é seguida de uma intensa redução dos hormônios anteriores e posteriores da hipófise, especialmente em seu lobo anterior, decorrente do comprometimento do eixo hipotálamo-hipofisário.

A redução dos níveis do hormônio anti-diurético (ADH) é encontrada em cerca de 90% dos casos e está envolvida na manutenção do equilíbrio hemodinâmico e na estabilidade cardio-vascular, nesta fase. Sua manifestação mais óbvia é o *diabetes insipidus*. Porém este hormônio tem ação sinérgica com catecolaminas, na manutenção do tônus vasomotor e da integridade endotelial.

Distúrbio tireoidiano também está presente. O TSH encontra-se diminuído, assim como os níveis de T3. Este nível de hormônio encontra-se diminuído, às custas da elevação de metabólito do T4 pouco ativo, o rT3. Além disso, está presente uma redução da expressão periférica de receptores do T3. É discutível a relação dos diminutos níveis de T3, com a redução do metabolismo oxidativo e o grau de distúrbio miocárdico.²

Hormônios pancreáticos também se encontram alterados durante esta fase. Níveis elevados de insulina e peptídeo C são demonstrados, enquanto o glucagon está normal.¹

O pulmão é um órgão altamente vulnerável às alterações hemodinâmicas descritas. Durante o período

de intensa descarga adrenérgica, o sangue é redistribuído e ocorre um aumento do retorno venoso ao ventrículo direito, o qual aumenta rapidamente seu débito, aumentando o fluxo pulmonar. Simultaneamente, a pressão de átrio esquerdo está elevada, devido a vasoconstricção periférica intensa, de tal forma que a pressão hidrostática capilar é muito aumentada, promovendo ruptura de capilares, com edema intersticial e hemorragia alveolar.² Tais alterações manifestam-se com desequilíbrio da ventilação perfusão e hipoxemia. Deve-se combater as áreas de atelectasia para diminuir o shunt e estimular secreção de surfactante, que se encontra diminuída no período pós-transplante.⁶⁻⁸

Por uma variedade de razões, incluindo a lesão original e os transtornos decorrentes da morte cerebral, distúrbios eletrolíticos estão sempre presentes. Hiponatremia, hipocalemia, hipofosfatemia, hipomagnesemia e hipocalcemia requerem imediata reposição. Hiperglicemia, normalmente, é decorrente de reposição hídrica deficiente; entretanto, existe alteração dos hormônios envolvidos em sua homeostase, além do quadro de insuficiência adrenal associado.⁹⁻¹³

Hipotermia é quase que universal e contribui para depressão miocárdica, anormalidades de coagulação, hipertensão pulmonar e instabilidade hemodinâmica.^{1,2,14}

Em 1998, foi demonstrado que o estresse decorrente deste período conduz a dano orgânico grave, secundário à eliminação de citocinas e quimiocinas. Tais proteínas seriam responsáveis por órgãos "ativados" e menos viáveis. Um influxo leucocitário ao órgão pode ser demonstrado e atribuído a essa secreção de proteínas. Este aumento de imunogenicidade parece ser proporcional ao tempo de morte cerebral. Grosseiramente, entende-se por ativado o estado induzido por certas proteínas onde a expressão de moléculas de adesão (ICAM, VCAM) e antígenos de histocompatibilidade leucocitária (HLA) classe II DR estão aumentados, nas membranas do endotélio e leucócitos, tornando-os mais imunogênicos e sujeitos aos processos de rejeição imunológica no receptor.

DIAGNÓSTICO DE MORTE CEREBRAL

Uma revisão sobre este assunto foge às propostas deste artigo, entretanto convém ressaltar alguns pontos fundamentais, já que conceitos médicos, éticos, legais e religiosos estão envolvidos.

Existem três definições diferentes para morte cerebral: morte cerebral completa, morte do tronco cerebral e morte neocortical. Por morte cerebral completa entende-se ausência irreversível de função do cérebro, do cerebelo e do tronco cerebral. Com a morte do tronco encefálico existe irreversível perda da função integradora com inconsciência, parada respiratória e instabilidade hemodinâmica subsequente. Entretanto, atividade cortical "agônica" pode ser demonstrada no EEG. A terceira definição não é aceita por incluir casos de vida vegetativa e anencéfalos.^{3,14,15}

Antes da realização de qualquer teste armado para constatação de morte cerebral algumas condições devem ser satisfeitas:

1. O paciente deve encontrar-se numa situação decorrente de dano cerebral, não disfunção, irreversível de notória etiologia. Convém assinalar que estado de decorticação e decerebração não se adequam ao estado de morte cerebral. Outro ponto a considerar é a hipótese da desintegração somática após a morte encefálica, aonde vários relatos contraditórios vêm se avolumando na literatura médica. Contudo, isto vem apenas atestar a irreversibilidade do quadro.^{3,14}

2. O paciente deve encontrar-se em coma profundo, excluindo-se:

- a. Uso de drogas depressoras;
- b. Hipotermia primária;
- c. Estados metabólicos potencialmente reversíveis.

3. O paciente deve estar sob ventilação mecânica.

4. Devem ser afastadas situações como: síndrome "locked-in", síndrome Guillain Barré, homem-medula, patologias demielinizantes, isquemia cerebral e encefalite de tronco cerebral.^{3,14}

Dentre os exames clínicos para avaliação do tronco cerebral destacam-se:

- Pupilas fixas e não foto-reagentes (a midríase pode não estar presente);
- Ausência de reflexo corneano;
- Ausência do reflexo vestibulo-ocular (recomenda-se a observação por um minuto, após a irrigação do canal auricular com soro gelado);
- Ausência de resposta motora dentro da distribuição de enervação dos pares cranianos;
- Ausência de reflexo de tosse e do "gag reflexo";
- Ausência de movimentos respiratórios.

TESTES COMPLEMENTARES PARA O DIAGNÓSTICO DA MORTE CEREBRAL

Os testes mais usuais são:

- Teste da apnéia;
- Angiografia cerebral;
- Eletroencefalografia;
- Eco-doppler transcraniano;
- Estudo do potencial evocado (somato-sensorial, visual, auditório).

Cabem algumas considerações sobre o teste de apnéia. O ventilador deve ser desconectado por um período de 10 minutos. Um cateter de fluxo contínuo de oxigênio a 6L/min deve ser instalado proximalmente ao tubo orotraqueal, para reduzir o risco de hipóxia. É essencial documentar a elevação dos níveis de PCO₂ arterial, de forma a validar o teste. Deve-se estar atento também aos pacientes retentores crônicos de CO₂, que dependem da diminuição do oxigênio arterial para gerar estímulo respiratório.³ Durante este teste, é comum presenciarmos certos movimentos de tronco e, até mesmo, membros ou esboço de movimentos respiratórios (reflexo de Lazarus).^{3,14} São relatadas como complicações do teste: pneumotórax (especialmen-

te em crianças, devido ao posicionamento do catéter de oxigênio, muito distal no tubo traqueal), edema pulmonar, arritmia, hipotensão arterial, além de outros mais raros.

No Brasil, a resolução do Conselho Federal de Medicina 1.480, de 1997, relaciona os procedimentos para constatação da morte encefálica. A morte cerebral deve ser atestada clinicamente, por médicos não envolvidos no processo de transplante, em exames com 24 horas de diferença, seguido de um exame complementar, para a constatação inequívoca do quadro de irreversibilidade neurológica.¹⁶ Os procedimentos relativos à manutenção do doador são custeados pelo SUS, com utilização de tabela de pagamentos específica.¹⁷

SELEÇÃO DO DOADOR DE ÓRGÃOS

Considerações sobre o paciente com morte encefálica fizeram-se necessárias, para decidir-se sobre a real possibilidade de um paciente tornar-se um doador de órgão em potencial.

Quase que 80% dos casos são secundários a lesões traumáticas e acidentes vasculares encefálicos. Outras causas comuns são: tumores do SNC e uso de drogas e intoxicações.

A avaliação de um possível doador de órgãos e tecidos inicia-se com cuidadosa revisão da história clínica e social e exame físico, com atenção especial a sinais de malignidade, trauma e comportamento de risco. As contra-indicações ou critérios de exclusão para a doação de órgãos e tecidos estão listados no quadro 1. Exames laboratoriais sorológicos (quadro 2) são solicitados após o consentimento para doação ter sido assinado. Estabelece-se rotina de monitorização laboratorial, de acordo ao proposto no quadro 3.

Quadro 1: Critérios gerais de exclusão para doação de órgãos e tecidos.

Sepsis não tratada
Tuberculose em atividade
Infecção por HIV
Encefalite viral
Hepatite viral (existem exceções)
Síndrome de Guillain-Barré
Uso de drogas ilícitas intra-venosa
História de malignidade

Quadro 2: Exames sorológicos solicitados de rotina para o potencial doador.

Sífilis – VDRL	Venereal Disease Research Lab
Anti-HTLV I / II	Anticorpo anti-linfócito T linfotrófico vírus humano
Anti-HIV I / II	Anticorpo anti Vírus da imunodeficiência humano
HBsAg	Antígeno de superfície do vírus da Hepatite B
HBcAb	Anticorpo contra o antígeno core da Hepatite B
Anti-HCV	Anticorpo contra vírus da hepatite C
Anti-CMV	Anticorpo contra citomegalo vírus
Anti-EBV	Anticorpo contra o vírus Epstein-Barr
Toxoplasmose	Anticorpo contra Toxoplasma gondii
Observação	Teste sorológico da mãe no caso de doador menor de 18 meses ou no caso de aleitamento materno há menos de 18 meses. Atenção ao fator de hemodiluição e sua repercussão na aferição dos resultados laboratoriais.

Quadro 3: Monitorização do doador múltiplo de órgãos.

Eletrólitos [Na,K]	4 / 4 hr	
Uréia, Creatinina	4 / 4 hr	
Glicose	4 / 4 hr	
Hemograma completo	4 / 4 hr	
PTT, TAP, INR	4 / 4 hr	
Amilase	4 / 4 hr	
Testes de função hepática	4 / 4 hr	Bilirrubina, TGO, TGP, GGT, LDH, FAic
Gasometria arterial	4 / 4 hr	intestino, pulmão
Troponina, CK, CK-MB	4 / 4 hr	coração
PVC, PAD, PAP, PAWP, CI, SVR, PVR *		coração, pulmão, intestino
Clearance de creatinina		rim
Altura / peso		figado, intestino, cora
Diâmetro abdominal		figado
Anatomia Patologia		rim, figado, pulmão
Cultura urina, escarro e sangue		
Raio X tórax AP	12 / 12 hr	coração, pulmão
Eletrocardiograma (ECG)		coração
Ecocardiografia 2D		coração, pulmão, intestino
Coronariografia		coração
Balanço hídrico	1 / 1 hr	coração, pulmão
Capacidade Pulmonar Total (CPT)		pulmão
Recrutamento pulmonar (30mmHg por 30secs) ABG após 10min em PEEP 5 / FiO ₂ 1,0	3 / 3 hr	pulmão

* PVC: pressão venosa central, PAD: pressão de átrio direito, PAP: pressão de artéria pulmonar, PAWP: pressão de artéria pulmonar encunhada, CI: índice cardíaco, SVR: resistência vascular sistêmica, PVR: resistência vascular pulmonar.

CRITÉRIOS DE SELEÇÃO ESPECÍFICOS PARA A DOAÇÃO/CAPTAÇÃO DOS PULMÕES

Critérios específicos para o aproveitamento dos pulmões de um eventual doador devem ser considerados. Resumidamente são eles: classificação sanguínea, tamanho do órgão (capacidade total prevista), história de tabagismo, história pregressa de doença pulmonar, função pulmonar (gases arteriais), aspecto radiológico, achados broncospícos e inspeção cirúrgica. Tipicamente, um doador de pulmão corresponde aos critérios estabelecidos para um doador ideal (tabela 1). A flexibilização dos critérios de aceitação (doador estendido, não ideal ou marginal) é uma contra medida à escassez de órgãos, frente à crescente lista de espera por doadores de pulmão.

Tabela 1: Avaliação do doador de pulmão.

	IDEAL	EXTENDIDO
Idade	< 55 anos	> 55 anos
Grupo sanguíneo	identidade	compatibilidade
Tabagismo	não fumante (<20m a)	< 30 maços/ano
Radiografia de tórax	normal	anormal
Trauma torácico	ausente	presente
Broncoscopia	normal	anormal
PaO ₂ (FiO ₂ 1,0, PEEP 5cmH ₂ O)	> 300mmHg	> 300mmHg
Cirurgia torácica anterior	não	?
Secreção purulenta à broncoscopia	ausente	presente
Gram do escarro	negativo	positivo
Sinais de aspiração gástrica	não	não

A idade do doador não consiste em fator de risco, isoladamente, porém correlaciona-se negativamente com a duração do período de isquemia, aonde se verifica aumento da mortalidade.¹⁸

A utilização dos gases arteriais, como critério de seleção, merece consideração acerca de uma utilidade pontual. Este método nos traduz, apenas, uma boa condição de troca gasosa naquele exato instante. Porém, não se constitui em um bom "marcador" para um bom enxerto. É comum encontrarmos bons índices de oxigenação arterial (alta PaO₂ / FiO₂) em pulmões não adequados para transplante.

O exame radiográfico do tórax é essencial para a avaliação do doador. Procuram-se condições óbvias, que precludiriam a utilização posterior do órgão, como doenças pulmonares prévias. A presença de infiltrados, edema e atelectasia deve ser julgada, individualmente, em correlação com todos os achados de história clínica e demais exames complementares, incluindo achados broncospícos.

A presença de secreção purulenta em vias aéreas distais não contra-indica o transplante; o mais importante é a quantidade de segmentos acometidos e o volume drenado. Convém utilizar cobertura antibiótica profilática, até elucidação microbiológica, incluindo a controversa antibioticoterapia profilática no doador.

Como já mencionado, o tamanho do órgão do receptor deve ser semelhante ao do doador. A capacidade total pulmonar prevista é o método mais utilizado para assegurar que um órgão grande demais para se adequar à caixa torácica do receptor seja transplantado, assim como o inverso, método de cálculo demonstrado na tabela 2. No caso de um órgão subdimensionado para o receptor (ainda mais importante nos transplante lobares), criaremos problemas de câmara pleural residual e dificuldades de manutenção da expansibilidade do enxerto. No caso de um enxerto grande para a cavidade torácica, teremos a possibilidade de uma cirurgia redutora de volume, para evitarmos a atelectasia pós-operatória, assim como o tamponamento cardíaco.

Tabela 2: Cálculo da capacidade pulmonar total (CPT).

CPT	Homens	Mulheres
Roberts, 1992	$7,956x(h) - 6,948$	$7,107x(h) - 6,435$
Grimby, 1963	$6,92x(h) - 0,017x(kg) - 4,30$	$6,71x(h) - 0,015x(kg) - 5,77$
Goldman, 1959	$0,094x(h) - 0,015x(a) - 9,167$	$0,079x(h) - 0,008x(a) - 7,49$

h – altura em metros, kg – peso em quilos, a – idade em anos.

A relação entre tabagismo e doença pulmonar é bem conhecida. Ao flexibilizarem-se os critérios de aceitabilidade, no tocante ao tabagismo, deve-se ressaltar a possibilidade proporcional de transplantar-se pulmões acometidos de hiperreatividade brônquica, hipersecreção, doença distal de vias aéreas e, mesmo, tumores já presentes ou que virão a se manifestar, com a facilitação pela imunossupressão.

A asma brônquica induz a remodelação de vias aéreas, que pode comprometer a função do enxerto, a curto e longo prazo. Porém, tais afirmações ainda necessitam de comprovação.¹⁸

Outro dois aspectos que ainda merecem esclarecimento estatístico seguro consistem no tempo de ventilação mecânica e na causa *mortis* do doador.¹⁸

O exame broncoscópico encontra-se normal em apenas um terço dos casos. Esta anormalidade deve ser encarada com muito cuidado, pois refletirá sobre a função do órgão no eventual receptor. Sinais de infecção (edema e hiperemia de mucosa brônquica, presença de secreção purulenta, localização proximal ou distal, quantidade e número de segmentos acometidos, drenagem contínua) e aspiração de conteúdo gástrico devem ser pesquisados com cuidado. O risco de deterioração da troca gasosa é bastante grande, diante da presença de comprometimento parenquimatoso por infecção. Não devem ser aceitos aqueles pulmões com sinais de aspiração. A realização de lavado broncoalveolar, para estudo bacteriológico, será bastante útil para guiar a antibioticoterapia do receptor, no período pós-operatório imediato.

A utilização de órgãos marginais deve ser avaliada em conjunto com o estado do pulmão do doador, a doença básica do receptor, a gravidade de seu caso e o procedimento proposto para o transplante (bilateral, unilateral ou lobar), além da compatibilidade de tamanhos.

TRATAMENTO DO POTENCIAL DOADOR DE ÓRGÃOS

Considerações sobre a potencial doação de órgãos devem começar, precocemente, em todo paciente em terapia intensiva, pois ao momento da morte cerebral há inversão de prioridades, para a manutenção de órgãos para transplante a despeito da lesão neurológica, momento em que o conhecimento da fisiopatologia da morte cerebral se faz essencial. É importante o contínuo envolvimento do pessoal de terapia intensiva, já que isto refletirá sobre os receptores. Neste contexto, uma monitorização específica se faz necessária, muitas vezes ainda mais agressiva, já que tal abordagem favorece o aproveitamento de órgãos.¹⁹

A manutenção do potencial doador inclui o desafio da estabilidade hemodinâmica. Arritmias atriais e ventriculares podem estar presentes e devem ser tratadas, não constituindo contra-indicação à utilização cardíaca, por si só. Anormalidade de motilidade de parede ventricular é freqüente, especialmente a do ventrículo direito, assim como algum grau de movimento paradoxal do septo interventricular. Acrescenta-se que cerca de 87% dos portadores de morte cerebral evoluem com arritmia cardíaca maligna, em menos de 72 horas. A importância da falência ventricular direita é avaliada no peri-operatório, observando-se a pronta recuperação à inspeção pelo cirurgião. Hipovolemia é uma manifestação universal e deve ser tratada, não devendo ser subestimada com a apreciação de edema pulmonar. Objetivos gerais na manutenção cardiovascular incluem: pressão arterial sistólica acima de 90mmHg, freqüência cardíaca em torno de 100bpm e pressão venosa central entre 8-10mmHg. Tais valores devem ser atingidos com reposição volumétrica e aminas, se necessário. Inicialmente preconiza-se infusão salina de 500mL/15min, seguida de reposição das perdas urinárias. Possivelmente tal volume não é tolerado pelo potencial doador de pulmão, no qual restringe-se a 100ml/hr de solução salina. No caso de simpatectomia decorrente da morte cerebral, o uso de vasoconstrictor está indicado. A vasopressina parece ser mais efetiva e de menor associação com arritmias cardíacas. Chama-se atenção para ocasionais situações de denervação funcional do coração, onde a resposta à atropina está comprometida. Nestas ocasiões, cronotrópicos (dopamina ou isoproterenol) ou, mesmo, marca-passo temporário devem ser utilizados.¹

Todos os possíveis doadores requerem ventilação mecânica. O objetivo é a manutenção de uma saturação arterial de oxigênio superior a 90%, com uma pressão parcial arterial superior a 60mmHg. Procura-se manter uma fração inspiratória em torno de 40%, com pressões inspiratórias baixas. Normalmente utilizam-se respiradores ciclando a pressão, como opção protetora ao barotrauma. Procura-se não ventilar o potencial doador com altas pressões máximas (PIP), alto volume corrente (entre 6 a 8mL/Kg) e alto PEEP (<7,0cmH₂O).

Anormalidades hidro-eletrolíticas são comuns. As mais freqüentes são: alcalose respiratória, hipocalcemia, hipercalemia, hipernatremia, hipofosfatemia e acidose metabólica. *Diabetes insipidus* é a causa mais comum de hipernatremia. A reposição de água deve seguir ao cálculo do déficit de água livre $(((Na-140)/140) \times (\text{peso}) \times (0,6))$. Alcalose é resultado da terapia ventilatória para combate à elevação da PIC. Pode acarretar disfunção cardíaca, potencializada pelas alterações do cálcio, fosfato e magnésio. Acidose metabólica não apenas indica hipoperfusão tecidual, mas sinaliza para possível disfunção cardíaca associada. Aumento do anion gap e acúmulo de lactato são indicativos de baixa perfusão tecidual, como se sabe.²⁰

A necessidade de suplementação com corticóides é controversa. Como discutido anteriormente, o estado de morte cerebral envolve um processo inflamatório em progressão. A utilidade do corticoide nesta situação foi demonstrada por Follete, em 1998, onde se constatou melhora da oxigenação e melhor aproveitamento dos pulmões disponíveis. Preconiza-se, assim, a suplementação única com 1g de metilprednisolona IV (15mg/Kg).

A coagulopatia deve ser considerada e tratada, em todos os doadores. Plaquetas, plasma fresco ou crioprecipitado freqüentemente são necessários e devem ser administrados prontamente.

Protocolo da UNOS (*United Network for Organ Sharing*) para cuidados com doador cardio-torácico são:

1. Hemodinâmica;

- a. Ecocardiograma para todos;
- b. Cateter de Artéria Pulmonar para aqueles dependentes de aminas ou Fração de Ejeção (EF) <45%;
 - i. Pressão venosa central (PVC) <12mmHg
 - ii. Pressão capilar pulmonar encunhada (PCWP) <12mmHg
 - iii. Resistência vascular sistêmica (SVR) 800-1200 dybe/sec/cm⁵
 - iv. Índice cardíaco >2,5 L/min/m²
 - v. Índice LSVI >15
 - vi. Dopamina <10mcg/kg/min

2. Balanço hidro-eletrolítico;

- a. Na⁺ <150mEq/dL
- b. K⁺ >4,0mEq/dL
- c. Leve hiperventilação (pCO₂ 30-35mmHg)
- d. Ressuscitação
 - i. Preferência a colóides
 1. Albumina se PT e PTT estiverem normais
 2. Plasma fresco se alterados
 3. Concentrado de hemácias mantendo PCWP 8-12mmHg e Hgb >10,0g/dL.

3. Ventilação;

- a. Volume corrente 10-15mmHg
- b. Pressão em via aérea máxima <30 mmHg
- c. pCO₂ 30-35mmHg

4. Reposição Hormonal;

- a. Tri-iodotironina (T3): 4mcg em bolus, 3mcg/hr em

infusão contínua ou tetra-iodotironina 20µgIV, seguido de 10µg/h IV

b. Vasopressina: 1U em bolus; 0,5-4,0u/h IV (manter SVR 800-1200)

c. Metilprednisolona: 15mg/kg bolus (repetir a cada 24hs)

d. Insulina: dripping com no mínimo 1U/h, mantendo glicose 120-180mg/dL.

RECOMENDAÇÕES GERAIS:

I. Monitorização e Suporte Hemodinâmico

A deterioração da função cardio-vascular, associada à hipertensão intracraniana, variará com a velocidade da elevação da PIC, o tempo após a herniação e a etiologia da lesão cerebral.

O suporte cardio-vascular hemodinâmico pressupõe euvolemia e é traduzido por um conjunto de aferições, onde nenhum dado isolado deve dirigir a terapia. Aceita-se que a escalada de suporte seja acompanhada por uma escalada na monitorização.

São parâmetros de monitorização aceitos: linha arterial e linha central.

São alvos hemodinâmicos: PAM >70mmHg; PAS >100mmHg; FC >60bpm e <120bpm e PVC 6-10mmHg. Manutenção da pressão arterial (PAS >100mmHg, PAM >70mmHg).

Devido ao risco de deterioração rápida após a morte encefálica, agentes de curta duração são preferíveis. A hipertensão arterial, durante o uso de vasopressores ou inotrópicos, tem correção, preferencialmente, com o ajuste das doses. Caso o uso de anti-hipertensivos se faça necessário, deve-se preferir a nitroglicerina (evitar nitroprussiato pela síndrome de roubo coronariano) e/ou labetalol ou esmolol 100-500µg/kg bolus IV, 100-300µg/kg/min.

Nos pacientes com alguma instabilidade hemodinâmica sugere-se a monitorização da saturação venosa central ou mista. Ajustes devem ser realizados com objetivo de mantê-la acima de 60%. Ressalte-se que a tendência deve ser mais valorizada que uma medição isolada.

Recomenda-se a monitorização do lactato sérico, onde qualquer anormalidade deve ser investigada e corrigida.

A cateterização de artéria pulmonar não é preconizada de rotina. Apesar da tendência à diminuição do uso do Swan-Ganz em terapia intensiva, o paciente em morte cerebral é um caso bem distinto, onde encontramos total desarranjo da fisiologia cardiovascular. Está indicada, entretanto, quando encontramos uma fração de ejeção <40% à ecocardiografia bidimensional ou em pacientes que requeiram dopamina acima de 10µg/kg/min, dois vasopressores onde um não seja vasopressina (droga de escolha onde a dose máxima não deve ultrapassar 2,4U/h) ou nos casos de persistência da instabilidade cardiovascular. Chama-se atenção que a dopamina não é o vasopressor de escolha, nem mesmo de segunda linha, lugar ocupado pela norepi-

nefrina, epinefrina ou fenilefrina, onde doses acima de 0,2µg/kg/min devem ser usadas com muita cautela. Recomenda-se PCWP 6-10, CI >2,4L/min-m², SVR 800-1200 dinas/sec-seg).⁵

II. Controle Glicêmico e Nutrição

Recomenda-se controle glicêmico (alvo de 4-8mmol/L), por meio da infusão contínua de insulina. Não se deve interpretar esta condição como contra-indicação à doação de células das ilhotas de Langerhans; quando houver qualquer suspeita os níveis de hemoglobina A1C devem ser aferidos.

Suporte calórico proteico deve ser realizado com solução de glicose IV e alimentação enteral, que é interrompida ao momento da entrada no centro cirúrgico. Não se indica nutrição parenteral.

III. Diabetes Insipidus e distúrbios hidro-eletrolíticos ácido-base

Diabetes Insipidus pode ser definido como débito urinário acima de 4ml/kg/hr, associado a sódio sérico >145mmol/L e osmolaridade >300mosM com osmolaridade urinária <200mosM. Para diagnóstico diferencial, levamos em conta os dados laboratoriais, como demonstrado na tabela 3.

Tabela 3: Valores laboratoriais no diagnóstico diferencial da diabetes insipidus.

	Diabetes insipidus	Manitol	Ambos
Osmalidade	> 292mosm/kg	> 292mosm/kg	> 292mosm/kg
Gap osmolar	5-10mosm/kg	10mosm/kg	> 10mosm/kg
Débito urinário	> 4ml/kg	> 4ml/kg	> 4ml/kg
Na ⁺ sérico	> 150mmol/l	> 150mmol/l	> 150mmol/l
Na ⁺ urinário	> 10mmol/l	50-70mmol/l	10-50mmol/l
Gravidade específica	< 1010	1020	< 1010-1020
Osmolalidade U	<300mosm	= osmolaridade soro	variável

Vasopressina é o tratamento de escolha, em especial se associado à instabilidade hemodinâmica; suas doses usuais compreendem 0,25µg a 1,0µg a cada 6 horas, para crianças, ou 1-4µg seguido de 1-2µg a cada 6 horas, para adultos. O objetivo é manter a natremia entre 130 a 150mmol/L e o débito urinário entre 0,5 e 3,0mL/kg/h.

Níveis séricos de sódio, cálcio, potássio, fosfato e magnésio devem ser acompanhados e mantidos dentro da normalidade.

IV. Terapia Hormonal Combinada

Terapia hormonal combinada é definida como o uso de hormônio tireoidiano, vasopressina e metilprednisolona, sendo recomendada sua utilização em todos os doadores com fração de ejeção de VE <40% ao ecocardiograma 2D; entretanto sua utilização, nos demais doadores, requer considerações.

Dados da UNOS, obtidos de um grande estudo retrospectivo com 18.726 pacientes com morte cerebral, sugerem um substancial benefício obtido com este tratamento, com um mínimo de risco e com maior aproveitamento de órgãos, além de maior sobrevida dos enxertos.

A utilização de corticóide é defendida por todos os centros transplantadores de pulmão, pelos seus efeitos imunomodulatórios.

V. Transfusões

As seguintes condutas, diante dos níveis de hemoglobina, plaquetas e parâmetros de coagulação, são sugeridas.

- Hemoglobina entre 90 e 100g/L é o nível mais apropriado para otimizar funções cardiopulmonares. Entretanto, níveis limitrofes de 70g/L correspondem aos níveis mais baixo na manutenção de doadores de órgãos. Efeitos adversos incluem a ativação inflamatória sistêmica, especialmente relacionada à idade do sangue estocado. Em especial nos doadores de pulmão, deve-se considerar a reposição criteriosa com cristalóide não Ringer. Nos casos onde se faça necessária a transfusão, dá-se preferência a sangue depletado de leucócitos, para evitar a contaminação pelo citomegalovírus.

- Não há limites definidos para número de plaquetas, INR ou PTT, sendo o paciente tratado de acordo com a apresentação clínica.

- Sangue para testes sorológicos deve ser colhido antes de eventual transfusão, sempre que possível.

VI. Estudos microbiológicos e antibioticoterapia profilática

Culturas de sangue positivas não são contra-indicações a doação de órgãos, entretanto antibioticoterapia apropriada deve ser iniciada, nos casos de infecção presumida ou comprovada. Até a presente data, não existe um tempo mínimo para tratamento anterior à captação de órgãos que possa ser dita mais segura. Culturas sangüíneas devem ser repetidas diariamente.

Do mesmo modo, não há suporte para a utilização de terapia antimicrobiana empírica, em doadores de órgãos.

RECOMENDAÇÕES ÓRGÃO ESPECÍFICAS:

VII. Coração: como já referido, a avaliação mínima consiste em ECG e ecocardiografia bidimensional, este último após a rescuscitação do potencial doador. Caso a fração de ejeção esteja menor que 40%, a instalação de monitorização invasiva está indicada. Este catéter não se destina a monitorização exclusiva e, sim, a avaliar a função cardio-pulmonar e fornecer informações para decisão adequada, quanto a aceitabilidade destes órgãos.

Monitorização sorológica também constitui um instrumento importante, sendo a troponona I ou T medidas a cada 12 horas.

Quando possível, a coronariografia está sempre indicada. Casos especiais são aqueles em que a idade do doador é avançada (masculino >55 ou feminino >60 anos), há presença de mais de 3 fatores de risco para doença coronariana (fumo, hipertensão arterial, diabetes, hiperlipidemia, alta massa corporal >32, história familiar, história de doença coronariana, isquemia no ECG, anormalidades na parede anterior à ecocardiografia e baixa fração de ejeção) ou história de uso de cocaína. A utilização de enxerto com doença coronária

varia, de centro para centro, sendo a realização de intervenções percutâneas ou bypass coronariano julgada caso a caso.

VIII. Pulmões: oximetria de pulso, gases arteriais seriados, aspiração de tubo traqueal, raio X de tórax, broncoscopia e lavado bronco alveolar são rotinas estabelecidas, na maioria dos centro transplantadores. FiO_2 deve ser regulada, para garantir $SO_2 > 95\%$, $PaO_2 > 80$ e VC 8-10cmH₂O. O PEEP ideal seria algo em torno de 5mmHg, com uma $PaCO_2$ 35-45mmHg.

Rotação do paciente a cada duas horas pode ser interessante, especialmente nos casos de difícil oxigenação, associado a intensificação de aspiração traqueal, fisioterapia e manobras de recrutamento alveolar (PEEP 15mmHg por 30 segundos ou PIP de 30mmHg por 30 segundos).

Não existem limites inferiores de PaO_2 que precludam a utilização dos pulmões, situações onde o bom senso predomina; entretanto, nos casos de doação unilateral de pulmão (injúria unilateral de pulmão), a PvO_2 deve ser avaliada, para se certificar da boa função contra-lateral.

Ventilação protetora, ou seja, baixos volumes correntes, traduz-se em benefício para pacientes portadores de SARA; porém não existem dados específicos para doadores de órgãos.

Com a broncoscopia e o lavado bronco-alveolar ter-se-á informações significativas quanto ao estado séptico do pulmão. O exame de Gram ou cultura deve nortear o tratamento. Antibioicoterapia profilática é praticada nos casos de alto risco para bronco-pneumonia; entretanto, não existe dados comprovando sua utilidade. Os antibióticos nefrotóxicos devem ser evitados.

IX. Fígado: doadores de fígado em potencial devem ser investigados quanto a história de icterícia, hepatite, alcoolismo. Deve ter aferidos os níveis de TGO (transaminase glutâmico oxalacética), TGP (transaminase glutâmica pirúvica), fosfatase alcalina, GGT (gama glutamil transferase), INR (relação internacional normalizada) e tempo de protrombina, a cada 6 horas.

Atualmente, não há limites dos níveis de transaminases aceitáveis, assim como a necessidade de ultrassom abdominal pré-operatório, definidos entre os centros transplantadores. A biópsia hepática encontra-se indicada, nos casos de peso acima de 100Kg, ou índice de massa corporal > 30 , ou no caso de positividade de anticorpo contra vírus da hepatite C.

X. Rim: os rins são, geralmente, considerados próprios para doação quando apresentam um clearance de creatinina superior a 80ml/min/1,73m² e sedimentoscopia normal. De forma semelhante ao aplicado na avaliação hepática, não é exigência a realização de ultrassom abdominal renal pré-operatório. Certas situações exigem avaliação histopatológica do parênquima renal e são elas: idade acima de 65 anos

ou, creatinina acima de 133µmol/L, hipertensão, diabetes ou urinálise anormal.

EXPANDINDO AS POSSIBILIDADES DE DOAÇÃO DE ÓRGÃOS

Não seria possível finalizar uma revisão como esta sem abordar dois temas bastante importantes no contexto da doação de órgãos: a doação intervivos e a doação depois da parada cardíaca. Ambas as abordagens são variantes destinadas a compensar a escassez de doadores.

A doação intervivos é bastante aplicada no transplante renal, hepático, pulmonar e cardíaco, quando é aceito o chamado transplante dominó, ou seja, o transplante do bloco coração pulmão para um receptor, cujo coração saudável é transplantado para um terceiro paciente. Apresentam importantes características que os tornam bastante convenientes como: maior compatibilidade HLA em potencial, menor tempo de isquemia do enxerto e possibilidade de transplante em melhores condições clínicas, já o que receptor não é obrigado a enfrentar longas filas de espera.²¹

O número de doadores convencionais vem diminuindo em razão de dois fatores principais: o menor número de pacientes que vem a falecer de trauma e eventos cerebro-vasculares, em virtude dos significativos progressos na área de terapia intensiva, e pelo fato de que os meios diagnósticos tornam-se cada vez mais específicos, diminuindo o número de pacientes que se encaixam nas especificações. A parada cardio-circulatória sobrevem à retirada do suporte nas unidades de terapia intensiva, em uma parcela significativa de pacientes que não atendem aos critérios de morte cerebral. A utilização destes órgãos é dependente da extensão do tempo da chamada isquemia morna, isto é, o tempo até que o órgão seja irrigado com solução de preservação. Apenas aqueles classificados como categoria 3 ou 4 na classificação de Maastricht (quadro 4) estariam aptos para doação de órgãos.²²⁻²⁴ Um aprofundamento nas técnicas envolvidas ultrapassa os propósitos desta revisão e o leitor interessado poderá encontrar uma extensa lista de referências, nos sites de pesquisa médica.

Quadro 4: Classificação de Maastricht (1995) para doadores após parada cardíaca.

Categoria 1	Morto a chegada ao hospital
Categoria 2	Ressuscitação sem sucesso
Categoria 3	Parada cardíaca aguardada
Categoria 4	Parada cardíaca em doador com morte cerebral
Categoria 5	Parada cardíaca não esperada em paciente crítico

Em conclusão, o aumento significativo das listas de espera por órgãos e a escassez de órgãos disponíveis levam-nos a um esforço para aprimorar as técnicas existentes de captação e preservação, assim como ao desenvolvimento de novas medidas para seu aproveitamento, de forma a reduzir a mortalidade nas filas de espera, que são sempre uma sombra nos programas de transplantes.

REFERÊNCIAS

1. Tuttle-Newhall JE, Collins BH, Kuo PC, Schoeder R. Organ donation and treatment of the multi-organ donor. *Curr Probl Surg* 2003;40:266-310.
2. Joost A.B., Ploeg R.J. Effects of brain death on donor viability. *Curr Opin Organ Transplant* 2001;6:75-82.
3. Elliot JM. Brain death. *Trauma* 2003;5:23-42.
4. Committee of the Harvard Medical School. Brain Death. Harvard Medical School. 1969.
5. Siebels M, Theodorakis J, Schmeller N et al. Risks and complications in 160 living kidney donors who underwent nephroureterectomy. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:2648-54.
6. de Perrot M, Liu M, Waddell TK, Keshavjee S. Ischemia-reperfusion-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:490-511.
7. de Perrot M, Keshavjee S. Lung preservation. *Ann Thorac Surg* 2002;74:629-31.
8. de Perrot M, Keshavjee S. Lung transplantation. Lung preservation. *Chest Surg Clin N Am* 2003;13:443-62.
9. Egan TM. Non-heart-beating donors in thoracic transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2004;23:3-10.
10. Lloyd-Jones H, Wheeldon DR, Smith JA, Potter CD, Wallwork J, Large SR. An approach to the retrieval of thoracic organs for transplantation. *AORN J* 1996;63:416.
11. Lloyd-Jones H. Attitudes of nurses to donor organ retrieval and visiting surgical teams. The Papworth experience. *Br J Theatre Nurs* 1996;5:28-31.
12. MacLean A, Dunning J. The retrieval of thoracic organs: donor assessment and management. *Br Med Bull* 1997;53:829-43.
13. Snell GI, Griffiths A, Macfarlane L et al. Maximizing thoracic organ transplant opportunities: the importance of efficient coordination. *J Heart Lung Transplant* 2000;19:401-7.
14. Booij L.H.D.J. Brain death and care of the brain death patient. *Curr Anatst Crit Care* 1999;10:312-8.
15. Wijdicks EFM. The diagnosis of brain death. *N Engl J Med* 2001;344:1215-21.
16. Conselho Federal de Medicina. RESOLUÇÃO 1.480. 1997.
17. Ministério da Saúde. PORTARIA Nº 3.410. 1998.
18. Orens JB, Boehler A, de Perrot M et al. A review of lung transplant donor acceptability criteria. *J Heart Lung Transplant* 2003;22:1183-200.
19. Stoica SC, Satchithananda DK, Charman S et al. Swan-Ganz catheter assessment of donor hearts: outcome of organs with borderline hemodynamics. *J Heart Lung Transplant* 2002;21:615-22.
20. Ramos HC, Lopez R. Critical care management of the brain-dead organ donor. *Curr Opin Organ Transplant* 2002;7:70-5.
21. Ridley S, Bonner S, Bray K, Falvey S, Mackay J, Manara A. UK guidance for non-heart-beating donation. *Br J Anaesth* 2005;95:592-5.
22. Corris PA. Non-heart beating lung donation: aspects for the future. *Thorax* 2002;57 Suppl 2:II53-II56.
23. Steen S, Sjoberg T, Pierre L, Liao Q, Eriksson L, Algotsson L. Transplantation of lungs from a non-heart-beating donor. *Lancet* 2001;357:825-9.
24. Egan TM. Non-heart-beating donors in thoracic transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2004;23:3-10.

Às portas de Tróia

Rodrigo Siqueira Batista¹.

Heitor hesitou um pouco antes de entrar naquele breu, manifestação de seus medos, suas dúvidas, seu mais profundo e essencial desamparo...

* * *

A doença havia se iniciado cerca de três meses antes. Nos primeiros dias, experimentara aquela indisposição — como se estivesse ficando gripado — mas sem trazer grande prejuízo ao seu trabalho. Cerca de uma semana depois, passou a apresentar uma febre baixa — sua filha, auxiliar de enfermagem, havia verificado algumas vezes a temperatura de 38,0°C —, especialmente no final da tarde. Por fim sobrevieram a tosse com expectoração (algumas vezes com sangue) e aquele terrível “suadouro” que o açoitava quase todas as noites, obrigando-o a trocar sua vestimenta e a roupa de cama. Neste período perdera muito peso — aproximadamente sete quilos.

Heitor já havia tentado uma consulta, por três vezes, nas últimas duas semanas. Na primeira oportunidade os números para atendimento no Posto de Saúde haviam terminado — e ele havia chegado à unidade por volta das 06:30h da manhã; na segunda, chegou às 04:30h, obteve o número, mas o médico faltou — o que foi informado aos que aguardavam apenas às 10:30h; na última conseguiu o número, o médico estava lá, mas, por infelicidade, foi ao banheiro exata-

mente no momento em que foi chamado, o que impossibilitou sua avaliação — ao retornar o profissional informou que não poderia mais atendê-lo, pois “estava muito atrasado”.

Desanimado com essas frustrações preferiu dirigir-se ao Pronto Socorro, onde, certamente, iria ser atendido. Após quase quatro horas de espera, Heitor foi avaliado por um médico que não o cumprimentou e que tampouco se apresentou, e que se limitou a interrogá-lo com meia dúzia de perguntas, encaminhando-o, em seguida, para “bater uma chapa do pulmão” e fazer um “exame do catarro”. Ademais, o “Dr.” havia lhe colocado uma máscara de pano, com a recomendação, lacônica, de que a mesma não deveria ser retirada, pois servia para “proteger o pessoal do hospital”.

O homem Heitor sentiu-se esmagado. Estava doente — algo completamente novo em seus 43 anos de vida — não sabia o que tinha, buscava ajuda há semanas, mas sem sucesso — afinal, o médico com quem acabara de travar contato não o auxiliara em nada. Estava, agora, diante do serviço de Radiologia, as portas abertas expondo o breu de sua solidão.

* * *

Uma lágrima fria, matiz do desamparo, rolou por sua face marcada por dias e noites de desespero, misantropia e desencanto.

1. Médico e Filósofo. Professor Titular das disciplinas de Clínica Médica e Filosofia, Fundação Educacional Serra dos Órgãos (FESO). Mestre em Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Mestre em Filosofia, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro (PUC-Rio). Doutor em Ciências, Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ).