

Sumário *Content*

Editorial *Editorial*

Mantendo os ideais.

Keeping the example.

Antonio Chibante. _____ 1

Artigo original *Original Article*

O colesterol no diagnóstico dos exsudatos pleurais.

Cholesterol on the diagnosis of pleural exsudates.

Antonio Monteiro da Silva Chibante, Denise Duprat Neves, Simone Miranda, Ricardo Marques Dias. _____ 2

Comparação da função pulmonar com a radiografia de tórax em trabalhadores expostos à sílica.

Comparison of the respiratory function with the chest radiography in silica-exposed workers.

Agnaldo José Lopes, Arnaldo José Noronha, Teresinha Yoshiko Maeda, Alberto José de Araújo, Pedro Lopes de Melo, Domenico Capone, José Manoel Jansen. _____ 6

O ensino de iniciação científica no curso de graduação em medicina.

The education of scientific initiation in the course of graduation.

Maria do Carmo Valente de Crasto, Denise Duprat Neves, Maria Lúcia Elias Pires, Livia Pitta Nascimento, Luiz Paulo Villela Vieira, Eduardo Pitanga Serafim. _____ 12

Prevalência de asma nos funcionários do Hospital Nossa

Senhora da Conceição – Tubarão – SC.

Prevalence of asthma among workers of Nossa Senhora da Conceição Hospital - Tubarão - SC.

Rosemeri Maurici da Silva, Leila Prado de Almeida, Gleyce Kelly Prado de Almeida, Thiago Mamôru Sakae. _____ 17

Curso de tuberculose - aula 6 *Tuberculosis Course*

Tratamento da tuberculose.

Tuberculosis treatment.

Hisbello S. Campos. _____ 21

Atualização *Review*

Novos métodos no diagnóstico da tuberculose pleural.

New diagnostic tools for pleural tuberculosis.

Denise Duprat Neves, Patrizio Morisson. ————— 32

Entendendo os mecanismos relacionados a obesidade e asma.

Understanding the mechanisms related to obesity and asthma.

Simone A Saraiva, Débora G Xisto, Cristina M Dias, Jose Roberto Lapa e Silva, Patricia RM Rocco. ————— 39

Relato de Caso *Case Report*

Doença relacionada ao asbesto: estudo de sete casos em duas famílias.

The disease related to asbestos: study of seven cases in two families.

Hermano Albuquerque de Castro, Thais Emanuelle Ribeiro, Karen dos Santos Gonçalves. ————— 44

Dois casos de cisto broncogênico do mediastino em lactentes sintomáticos.

Two cases of mediastinal bronchogenic cyst in symptomatic infants.

Maristela Fraga Pereira Portella, Leonardo Vejar Mourgues, Ricardo Madrid Henao, Nadinne Clerc Fray, Aquiles Hachim Gutierrez, Patricio Le Cerf Simpson. ————— 49

Instrução para autores *Instructions for the authors* ————— 53

A **Pulmão RJ** tem por missão fazer prospecção, promover e divulgar trabalhos científicos e educativos para médicos, pesquisadores, professores, estudantes e demais partes interessadas, visando contribuir para a pesquisa e o desenvolvimento das melhores práticas médicas relacionadas ao tórax, com ênfase na pneumologia, no Brasil e no Mundo, por meio da distribuição trimestral de uma revista criativa e inovadora que reúne a opinião e a experiência dos mais competentes profissionais e entidades correlatas.

DIRETORIA DA SOPTERJ - BIÊNIO 2005/2007

Presidente :

Antonio Monteiro Chibante - chibante@domain.com.br

Vice-presidente:

José Manoel Jansen

Capital e Baixada Fluminense:

Arnaldo Noronha - ajotenezinho@uol.com.br

Niterói e Região dos Lagos:

Cyro Teixeira da Silva Jr. - ctsilvajunior@predialnet.com.br

Região Serrana:

Renato Abi-Ramía

Região Norte:

Simone Fagundes - simonepneumo@ig.com.br

Região Sul:

Gilmar Alves Zonzin - g.zonzin@bol.com.br

Secretário Geral:

Bernardo Henrique Ferraz Maranhão - b.c.maranhão@uol.com.br

Secretário Adjunto:

Eduardo Bordallo

Secretário de Assuntos Científicos:

João Pantoja - jpantoja@copador.com.br

Secretário de Divulgação:

Simone Miranda - simonemiranda@terra.com.br

Tesoureiro:

Arthur Vianna - aoavianna@uol.com.br

Membros do Conselho Fiscal:

Carlos Pereira Nunes

Domenico Capone - caponerj@terra.com.br

Fernando David - ferdavidtorax@aol.com.br

Presidente do Conselho Deliberativo:

Thiers Monteiro - thiers@frionline.com.br

Departamento de Cirurgia Torácica:

Fernando David - ferdavidtorax@globo.com

Departamento de Endoscopia:

Denis Muniz Ferraz - dmferraz@terra.com.br

Departamento de Pneumologia Pediátrica:

Andréa Lebreiro - andrelebreiro@uol.com.br

Departamento de Edição (Revista Pulmão RJ):

Denise Duprat Neves - pulmaorj@gmail.com

Comissão de Asma brônquica:

Ronaldo Nascentes da Silva - ronaldonascentes@ig.com.br

Comissão de Câncer de Pulmão:

Marcos Paschoal - mepaschoal@hucff.br

Comissão de Doença Intersticial Pulmonar:

Eduardo Bethlem - epbethlem@uol.com.br

Comissão de Doenças da Pleura:

Eduardo Saito - eduardosaito@uol.com.br

Comissão Doenças Ocupacionais:

Hermano Albuquerque de Castro - castro@ensp.fiocruz.br

Comissão de DPOC:

Alexandre Pinto Cardoso - alexcard@openlink.com.br

Comissão de Educação Médica Continuada:

Paulo César de Oliveira - pcotere@globo.com

Comissão de Fisiopatologia Pulmonar:

Ricardo Marques Dias - dias.ricardomarques@gmail.com

Comissão de Honorários Médicos:

Marcelo Pegado - mpegado@terra.com.br

Comissão de Imagem:

Mauro Esteves

Comissão de Infecção:

João Mariné Neto - jmarine@globo.com

Comissão de Patologias Respir. Relacionadas ao Sono:

Flávio Magalhães - flaviomagalhaes@cmb.com.br

Comissão de Residência Médica:

Cristóvão Clemente Rodrigues - clemente.cr@ig.com.br

Comissão de Tabagismo:

Carlos Alberto Barros Franco - respirar@pobox.com

Comissão de Terap. Int. e Vent. Mecânica:

Gustavo Nobre - gustavofreitasnobre@globo.com

Comissão de Tuberculose:

Miguel Aiub Hijjar - miguel.hijjar@saude.gov.br

Comissão de Hipertensão Pulmonar:

Daniel Waetger - waetge@hucff.ufrj.br

SOPTERJ

Rua da Lapa, 120 - Grupos 301/302

Centro Rio de Janeiro 20021-180

Fax: (21) 3852-3677

E-mail: sopterj@rjnet.com.br

Site: www.sopterj.com.br

Comunicação científica: Patrícia Rosas CRB/7
3978 e Rafael de Micco Junior CRB/8171/204

Diagramação e arte:

Mariana Castro Dias - mari.designer@gmail.com

Revisão de texto:

Martha Castro Dias

Publicação oficial da Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Rio de Janeiro. Todos os direitos reservados. Indexada no banco de dados do LILACS (BIREME). **Contato:** pulmaorj@gmail.com. **Circulação:** Trimestral. **Distribuição:** assinantes e, gratuitamente, aos sócios da SOPTERJ, às sociedades regionais de pneumologia, a bibliotecas de faculdades e hospitais universitários do Brasil. **Capa:** Histopatologia da lesão evidenciando a presença de epitélio respiratório pseudo-estratificado colunar ciliado, contendo glândulas brônquicas, músculo liso e cartilagem.

EXPEDIENTE

Editores

Agnaldo José Lopes - MD, MS UERJ - RJ

Cyro Teixeira da Silva Junior - MD, PhD UFF - RJ

Período	Editores anteriores
1991-1993	Alfred Lemle
1993-1995	Alexandre Pinto Cardoso
1995-1997	José Luiz C Dias Tavares
1997-1999	Rogério Rufino
1999-2001	Claúdia Costa
2001-2003	Marcus Barreto Conde
2003-2006	Denise Duprat Neves

Conselho Editorial

Adalberto Sperb Rubin - MD, PhD
Universidade Federal do Rio Grande do Sul - RS

Alexandre Pinto Cardoso - MD, PhD
Universidade Federal do Rio de Janeiro - RJ

Antonio Monteiro da Silva Chibante - MD, PhD
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - RJ

Antonio Ruffino Neto - MD, PhD
Universidade São Paulo e Faculdade de Medicina de Riberão Preto - SP

Antonio Segorbe Luis - MD
Presidente da Sociedade Portuguesa de Pneumologia - PT

Ashley Woodcock - MD
University of Manchester and South Manchester University Hospital - UK

Carlos Alberto de Barros Franco - MD
Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro - RJ

Clemax Sant'Anna - MD, PhD
Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira da Universidade Federal do Rio de Janeiro - RJ

Clóvis Botelho - MD, PhD
Universidade Federal do Mato Grosso - MT

Domenico Capone - MD, PhD
Universidade do Estado do Rio de Janeiro - RJ

Edson Marchiori - MD, PhD
Univ. Federal do Rio de Janeiro e Univ. Federal Fluminense - RJ

Eduardo Pamplona Bethlem - MD, PhD
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - RJ

Elauria Rosa Martins - MD, MS
Vice-Presidente da Sociedade Paraibana de Pneumologia - PB

Elizabeth Giestal de Araujo - MD, PhD
Universidade Federal Fluminense - RJ

Emílio Pizzichini - MD, PhD
Universidade Federal de Santa Catarina e Global Initiative for Asthma - SC

Fernando Augusto Fiúza de Melo - MD, PhD
Instituto Clemente Ferreira e Secret.de Saúde do Estado de São Paulo - SP

Giovanni Antonio Marsico - MD, PhD
Hospital Geral do Andaraí (MS) e Instituto de Doenças do Tórax (UFRJ)

Helio Ribeiro de Siqueira - MD, MS
Universidade do Estado do Rio de Janeiro - RJ

Hermano Albuquerque de Castro - MD, PhD
Escola Nacional de Saúde Pública da FIOCRUZ - RJ

Hisbello da Silva Campos - MD, PhD
Centro de Referência Prof. Hélio Fraga - Ministério da Saúde - RJ

Hugo Goulart de Oliveira - MD, PhD
Universidade Federal do Rio Grande do Sul - RS

José Dirceu Ribeiro - MD, PhD
Universidade Estadual de Campinas - SP

José Manoel Jansen - MD, PhD
Universidade do Estado do Rio de Janeiro - RJ

José Roberto Jardim - MD, PhD
Universidade Federal de São Paulo - SP

Julio Abreu Oliveira - MD, PhD
Universidade Federal de Juiz de Fora - MG

Leila John Marques Steidle - MD, PhD
Universidade Federal de Santa Catarina - SC

Lúcia Helena Messias Sales - MD, PhD
Universidade Federal do Pará - PA

Marcelo Chalhoub Coelho Lima - MD, PhD
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública - BA

Marcio Mesquita Judice - MD
Hospital de Guaranição de Florianópolis - SC

Margareth Pretti Dalcolmo - MD, PhD
Centro de Referência Prof. Hélio Fraga - Ministério da Saúde - RJ

Martyn Partridge - MD, FRCP
Imperial College London and NHLI Division - UK

Mauro Musa Zamboni - MD, MS
Instituto Nacional do Câncer - RJ

Miguel Abidon Aidé - MD, PhD
Universidade Federal Fluminense - RJ

Miguel Aiub Hijjar - MD
Centro de Referência Prof. Hélio Fraga - Ministério da Saúde - RJ

Nelson Rosário Filho - MD, PhD
Universidade Federal do Paraná - PR

Paulo Augusto Camargos - MD, PhD
Universidade Federal de Minas Gerais - MG

Peter John Barnes - MD, PhD
National Heart and Lung Institute and at Imperial College - UK

Rafael de Castro Martins - MD
Médico Pneumologista da Clínica Barros Franco - RJ

Renato Sotto-Maior - MD
Hospital de Santa Maria - PT

Robert J. Meyer, MD, FACP, FCCP
United States Food and Drug Administration - USA

Ricardo Marques Dias - MD, PhD
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - RJ

Rodolfo Acatuassú Nunes - MD, PhD
Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Rogério Rufino - MD, PhD
Univ. do Estado do Rio de Janeiro e National Heart and Lung Institute - UK

Rui Haddad - MD, PhD
Universidade Federal do Rio de Janeiro - RJ

Saulo Maia Davila Melo - MD
Universidade Federal de Sergipe - SE

Sergio Menna Barreto - MD, PhD
Universidade Federal do Rio Grande do Sul - RS

Sidney Stuart Braman, MD
Brown Medical School, Rhode Island Hospital, US

Stephen Townley Holgate - MD, FRCP
Southampton General Hospital - UK

Suzanne Hurd - PhD
Global Initiative for Asthma (GINA) and for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) - USA

Thais Mauad - MD, PhD
Universidade de São Paulo - SP

Vera Luiza Capellozzi - MD, PhD
Universidade de São Paulo - SP

Mantendo os ideais.

Keeping the example.

Antonio Chibante.

Ao fim de quase 2 anos de gestão, a atual Diretoria da Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Estado do Rio de Janeiro (SOPTEJ) apresenta o balanço de suas atividades, moldadas em obrigações e no saneamento financeiro da mesma. Felizmente, apesar da tumultuada situação financeira, decorrente da ausência de retorno material por parte do Congresso Regional/ Nacional de junho de 2005 e da enorme inadimplência dos sócios, no que tange às anuidades 2006/2007, a situação já se encontra saneada neste aspecto, sem quaisquer conseqüências para a próxima Diretoria.

Do ponto de vista Educativo/Informativo, conseguimos manter a Revista Pulmão RJ com um design moderno e dentro de um padrão progressivamente melhor, tanto nos aspectos editorial como científico, com média de artigos originais por número acima dos habituais e autorias de todas as partes do país.

Nosso site encontra-se completo e atualizado, oferecendo aos interessados as informações técnico-científicas necessárias.

As Sessões Científicas mensais têm sido mantidas, sendo que este ano obedecem à filosofia da Itinerância, deslocando-se até as Sessões Clínicas dos diversos Serviços de Pneumologia da capital.

Cursos de Broncopatias, Imagem, Infecção e Urgências Respiratórias foram levados a efeito, assim como deslocamentos às Regiões Serrana, Sul e dos Lagos, com intuito de oferecer módulos de Asma, DPOC, Hipertensão Pulmonar e Doenças Relacionadas ao Sono.

Através de convênio assinado com o Ministério da Saúde, empenhamo-nos na educação e na divulgação do combate à Tuberculose, por todas as regiões do estado, numa itinerância que deverá atingir cerca de 1000 profissionais. Ao mesmo tempo, elaboramos a I Jornada da SOPTEJ de Tuberculose do Rio de Janeiro, com a presença de autoridades do Ministério da Saúde e o apoio do CREMERJ.

Conseguimos elaborar e distribuir CDs informativos sobre Tuberculose na Infância, assim como estamos em fase de conclusão de um Atlas de Imagens de Tuberculose Pulmonar, material fundamental dentro da realidade que o problema Tuberculose exige e que, em breve, estará disponível no site da SOPTEJ.

O trabalho tem sido árduo mas frutífero, mostrando que, quando a equipe é progressista e desfruta dos mesmos ideais, os resultados podem ser obtidos quaisquer que sejam as dificuldades.

Artigo original

O colesterol no diagnóstico dos exsudatos pleurais.

Cholesterol on the diagnosis of pleural exsudates.

Antonio Monteiro da Silva Chibante¹, Denise Duprat Neves²,
Simone Miranda³, Ricardo Marques Dias⁴.

RESUMO

Introdução: apesar do critério de Light (cL) ser o mais empregado para diferenciar exsudatos de transudatos pleurais, alguns autores têm sugerido outras variáveis com a mesma finalidade. O objetivo deste estudo é calcular o melhor valor discriminatório e o rendimento do Colesterol (COL) como teste diagnóstico para diferenciação entre transudatos e exsudatos. **Metodologia:** num estudo transversal histórico, foram estudados os níveis do COL em 283 líquidos pleurais obtidos, de forma consecutiva, de pacientes em investigação para a causa de síndrome do derrame pleural, num Hospital Universitário e num Centro de Investigações Pneumológicas. **Resultados:** estudando 250 exsudatos e 33 transudatos, calculamos uma sensibilidade de 83% (IC95% 75,8-85,8) e especificidade de 97% (IC95% 84,2-99,5) para o diagnóstico de exsudato, utilizando o valor discriminatório de 50 mg/dL. Com esta prevalência, de 88,3% de exsudato, o valor preditivo positivo foi de 99,5% e o negativo, de 42,67%. A razão de verossimilhança positiva foi de 27,33 e a negativa, de 0,18. **Conclusão:** a sensibilidade foi algo inferior ao cL, enquanto a especificidade foi superior. Os resultados obtidos são semelhantes aos observados por outros autores e apresentam o colesterol como parâmetro valioso, rápido e econômico, isolado ou associado a outros marcadores.

Descritores: derrame pleural; exsudato; transudato; colesterol.

ABSTRACT

Introduction: Light's criteria (Lc) are still used to classify pleural exsudates and transudates although some authors refer the value of cholesterol (COL) as a possible substitute. Based on this statement we tried to evaluate the discriminatory value and accuracy of COL as a diagnostic parameter to differentiate pleural transudates from exsudates. **Methodology:** in a retrospective transversal study 283 Col levels have been evaluated on pleural fluid in order to investigate the etiologic causes of pleural effusions in an University Hospital and in a Centro de Investigações Pneumológicas. **Results:** using a cut-off of 50 mg/dL the analysis of 250 exsudates and 33 transudates presented 83% (95%CI 75.8-85.8) sensibility and 97% (95%CI 84.2-99.5) specificity to classify exsudate and, respectively, 99.5% and 42.67%, positive and negative predictive values. **Conclusion:** the sensibility was slightly inferior to Lc but the specificity was superior. Our results are similar to other author's and point COL, alone, as a valuable, rapid and cheap parameter to separate pleural transudates from exsudates and may help to define some situations when Lc do not classify the pleural fluid.

Keywords: pleural effusion; exsudates; transudates; cholesterol.

1. Prof. Associado da Disciplina Cardiopulmonar da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO

2. Prof. Adjunto da Disciplina Cardiopulmonar da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO

3. Especialista em Pneumologia pela Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO.

4. Prof. Titular da Disciplina de Pneumologia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO

Trabalho realizado no Serviço de Pneumologia, do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO e no Centro de Investigações Pneumológicas. Não existe conflito de interesses nem fomento a esta pesquisa.

Endereço para correspondência: Antônio M. S. Chibante. Disciplina Cardiopulmonar, Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, Rua Mariz e Barros 775, CEP 20270-004, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. e-mail: chibante@domain.com.br.

Recebido em 21/09/2006 e aceito em 13/11/2006, após revisão.

INTRODUÇÃO

A finalidade inicial, frente a um derrame pleural a ser explorado, é identificá-lo como exsudato ou transudato, mediante a dosagem de determinados parâmetros classificatórios. Dentre eles, o critério de Light,¹ descrito em 1972, tem sido considerado como clássico pela maioria dos estudos envolvendo o assunto. No entanto, há vários anos, diversos autores têm procurado identificar outras avaliações que pudessem substituir ou igualar-se ao critério de Light para classificação de transudatos e exsudatos pleurais.²⁻⁵

Dentre os diversos parâmetros considerados na literatura o valor do colesterol (COL) no líquido pleural, isolado ou relacionado com os níveis séricos, tem sido utilizado em vários estudos como elemento competitivo com os critérios de Light em avaliações que envolvem um número considerável de derrames pleurais.⁶⁻⁹ Valorizando os níveis de COL, outros autores associaram a concentração deste no líquido pleural com outros elementos para separarem derrames inflamatórios de não inflamatórios.^{6,10-14}

Este estudo teve como objetivo calcular o melhor valor discriminatório e o rendimento como teste diagnóstico do COL para diferenciação entre transudatos e exsudatos pleurais e, em função dos resultados, considerá-lo como método de diagnóstico diferencial, simples, rápido e econômico.

MATERIAL E MÉTODO

Um estudo transversal histórico dos pacientes em investigação da causa do derrame pleural foi realizado em dois serviços: o Departamento de Doenças da Pleura, do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro e o do Centro de Investigações Pneumológicas do Rio de Janeiro, no período de 1996 a 2000.

Selecionamos, para o estudo, 283 casos de pacientes consecutivos, em que a dosagem do colesterol no líquido pleural foi realizada. Excluímos aqueles que ficaram sem diagnóstico etiológico após os exames de rotina ou que apresentaram mais do que uma possibilidade para este.

Os pacientes foram classificados em dois grupos: exsudatos, quando um diagnóstico de envolvimento pleural foi identificado, e transudatos, quando da ausência de um diagnóstico de comprometimento pleural e na presença de evidências de alterações que pudessem causar este tipo de derrame, ou preenchesse o critério de Light e col.¹ No grupo dos exsudatos (88%) foram incluídos: 112 tuberculoses, 74 neoplasias metastáticas, 25 infecções não tuberculosas, 11 embolias pulmonares e 28 miscelâneas. Os resultados foram confirmados por meio da abordagem da pleura parietal pela agulha de Cope ou por métodos outros que confirmassem o diagnóstico do derrame pleural.

O colesterol pleural foi dosado, como rotina de investigação em laboratório com programas de controle de qualidade, por técnicos que desconheciam o diagnóstico, pelo método enzimático colorimétrico, colesterol oxidase (CHOD) e peridose (POD), Colestat da Wiener Lab.

Foram calculadas a medida central, a de dispersão e a amplitude do colesterol nos grupos e subgrupos. As propriedades do teste diagnóstico foram calculadas a partir de tabela de contingência 2X2, sendo o valor discriminatório de maior acurácia determinado pela curva ROC (receiver operating characteristic), utilizando-se o programa MedCalc®.¹⁵

RESULTADOS

Os valores centrais e de dispersão do colesterol, segundo o diagnóstico, são mostrados na tabela 1. Dentre os pacientes avaliados, 3 no grupo dos transudatos e 34 no grupo dos exsudatos eram portadores do HIV. A prevalência de exsudato na amostra foi de 88,3%.

Tabela 1 – Número de casos estudados nos grupos e subgrupos com a respectiva média, desvio padrão, valores mínimo e máximo.

	Transudato	Exsudato*	TB	NEO	PPN	EMB	MISC
Número	33	250	112	74	25	11	28
Média	27,97	75,6	72,42	80,77	69,08	73,55	81,32
DP	13,71	27,28	24,22	27,45	32,53	27,29	31,73
Min	4	15	15	18	23	44	40
Max	52	162	162	137	137	112	142

* Incluindo os casos de tuberculose (TB), neoplasia (NEO), parapneumônico (PPN), embolia pulmonar (EMB) e miscelânea (MISC).

O rendimento como teste (incluindo a sensibilidade e especificidade, valor preditivo positivo e negativo, assim como a razão de verossimilhança) para o diagnóstico de exsudato, em três diferentes valores discriminatórios, é apresentado na tabela 2.

Tabela 2 – Rendimento do colesterol como teste diagnóstico em diferentes valores discriminatórios.

	40mg/dL	45mg/dL	50mg/dL
Sensibilidade	91,2	84	82,8
Especificidade	78,8	90,9	96,97
VP Positivo	97,2	98,59	99,52
VP Negativo	54,1	42,86	42,67
RL Positiva	4,29	9,25	27,33
RL Negativa	0,11	0,18	0,18

VP = Valor preditivo e RL = razão de verossimilhança

O valor discriminatório igual ou maior que 50mg/dL mostrou o maior rendimento para o diagnóstico, apresentando: sensibilidade (S) = 83% (IC95% 75,8-85,8) e especificidade (E) = 97% (IC95% 84,2-99,5), mostrando que o COL, como parâmetro isolado, é útil para excluir transudatos, face à sua alta especificidade e ao valor preditivo positivo, conforme mostrado no gráfico 1.

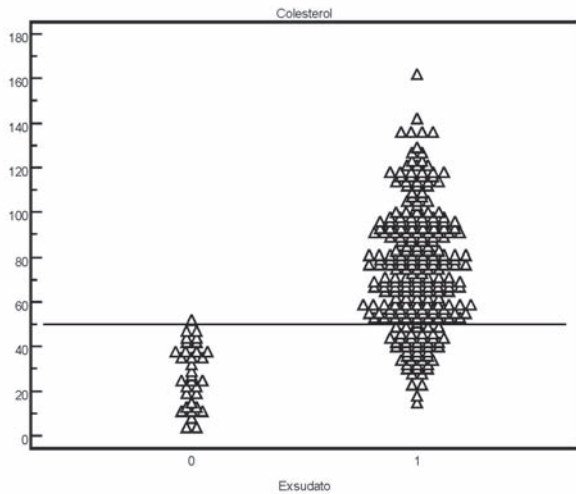


Gráfico 1 - Distribuição dos valores do colesterol nos transudatos (0) e nos exsudatos (1).

No gráfico 2 é apresentada a curva ROC, obtida com os casos estudados e o respectivo intervalo de confiança a 95%.

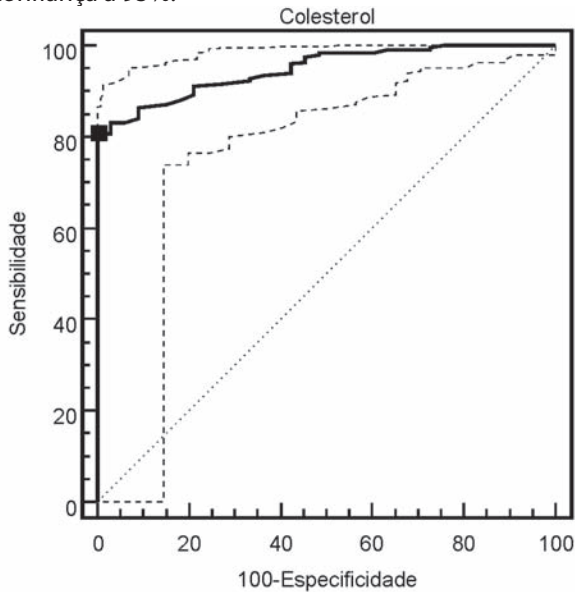


Gráfico 2 - Curva ROC, com IC95%, para o diagnóstico de exsudato pleural

DISCUSSÃO

A prevalência de 88,3% de exsudatos encontrada em nossa amostra é um pouco superior àquela observada em outros estudos: 81% por Porcel et al,¹⁶ 80,2% por de Heffner et al,² 75% por Romero et al,¹⁷ 74,6% por de Sanches Hernandez et al,¹⁸ e 72,7% no artigo de Costa et al.⁹ Esta variabilidade pode ser decorrente da necessidade de confirmação diagnóstica, frente à possibilidade de derrames transudativos, nos diversos locais de realização dos estudos.

Vários estudos têm conseguido demonstrar bons resultados quanto à utilização do colesterol como dosagem isolada, na diferenciação dos transudatos e exsudatos.^{6,7,9,10} Os achados obtidos em nosso trabalho são semelhantes aos de outros autores.^{7,9,10} A tabela 3

resume o rendimento obtido em diversos trabalhos, tanto para o critério de Light como para o COL, utilizando diferentes valores discriminatórios para este último. Nota-se que a especificidade do COL apresenta-se superior à dos critérios de Light, embora a sensibilidade seja menor, apesar de boa.

Tabela 3 – Rendimento dos Critérios de Light e do Colesterol pleural em diversos estudos.

Autor	N	C. LIGHT		COLESTEROL		Valor
		S	E	S	E	
Ortega ⁸	104	100	83	96	92	40
Costa ⁹	180	98	82	99	98	45
Gásquez ¹⁰	193	97	71	84	84	50
Gil Suay ¹⁹	204	100	64	95	91	54
Valdés ²⁰	253	94	78	91	100	55
Burguess ²¹	393	98	83	54	92	60

S=sensibilidade; E=especificidade; N=número de casos

Observamos também, nesta tabela, que os valores discriminatórios do COL, quando maiores do que 40 a 60mg/dL, sugerem a presença de exsudato, nos diversos trabalhos.

Neste estudo, o valor discriminatório de maior acurácia foi maior do que 50mg/dL, intermediário aos habitualmente descritos. Considerando este valor discriminatório, obtivemos uma alta especificidade (de 97%) e uma sensibilidade razoável (de 83%), sendo um teste útil para excluir a possibilidade de transudato, como pode ser observado no gráfico 1. Como a prevalência de exsudato foi grande, e a especificidade alta, o valor preditivo positivo do COL para o diagnóstico de exsudato foi de 99,5%.

Numa meta-análise, em que o colesterol pleural foi avaliado em 1348 pacientes, o valor discriminatório utilizado foi de 45mg/dL, obtendo-se uma sensibilidade de 89% (IC95% 86,8 a 91,2), uma especificidade de 81,4 (IC95% 76,6 a 86,2), com uma RL+ de 4,79 e negativa de 0,13.²²

Levando-se em consideração a necessidade de serem avaliadas duas dosagens séricas e duas pleurais para a utilização do critério de Light, observamos que o COL, como parâmetro único, parece ter um comportamento semelhante e mais econômico na caracterização do tipo de derrame pleural, podendo, de certa forma, apresentar-se como marcador decisivo em determinadas situações, como complemento ao critério de Light ou quando não dispomos dos exames necessários para utilizar este critério. Contudo, é importante lembrar de que a sensibilidade para o diagnóstico de exsudato não é a ideal.

Alguns autores recomendam a associação do COL com outras dosagens, especialmente a desidrogenase láctica no líquido pleural, como uma maneira eficiente, mais simples e barata no diagnóstico diferencial entre os transudatos e exsudatos.^{14,23} A acurácia do critério de Light (96%) foi maior do que a dos demais parâmetros testados no estudo, embora sem diferença estatisticamente significativa para a combi-

nação LDH-COL (93%).¹⁷ Como esta associação tem se mostrado tão efetiva quanto o critério de Light, pode-se abrir mão dos testes séricos, sem sacrifício da acurácia diagnóstica.^{16,18,22}

Podemos concluir que o COL é um parâmetro bioquímico (único e, portanto, mais econômico e sim-

ples que o critério de Light) que apresenta excelentes especificidade e valor preditivo positivo para o diagnóstico de exsudato, configurando-se como um bom marcador para diferenciar exsudatos de transudatos pleurais, isoladamente e possivelmente associado a outros parâmetros.

REFERÊNCIAS

1. Light RW. *Pleural Diseases*. 3rd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1995.
2. Heffner JE, Sahn SA, Brown LK. Multilevel likelihood ratios for identifying exsudative pleural effusions. *Chest* 2002;121:1916-20.
3. Sahn SA. The pleura: state of the art. *Am Rev Resp Dis* 1988;138:184-234
4. Gonlugur U, Gonlugur TE. The distinction between transudates and exsudates. *J Biomed Sci* 2005;12(6):985-90.
5. Ruiz Garcia AR; Márquez de Prado Urquia AMM; Borque de Larrea L. Distinguishing pleural transudates and exsudates through the quantification of biochemical parameters. *Rev Clin Esp* 2004;204(10):511-20.
6. Porcel-Pérez JM, Vives Soto M, Esquerda Serrano A, Jover Saenz A. Cut-off values of biochemical tests on pleural fluid: their usefulness in differential diagnosis of 1040 patients with pleural effusions. *An Med Interna* 2004;21:113-7.
7. Guleria R, Argarwal SR, Sinha S, Pande JN, Misra A. Role of pleural fluid cholesterol in differentiating transudative from exsudative pleural effusion. *Natl Med Índia* 2003;16(2):64-9.
8. Ortega L. Diagnóstico diferencial entre exsudados y transudados pleurales: valor del colesterol. *Medicina Clínica* 1991;96:367-70.
9. Costa M, Quiroga T, Cruz E. Measurement of pleura fluid cholesterol and lactate dehydrogenase. A simple and accurate set of indicators for separating exsudates from transudates. *Chest* 1995;108:1260-3.
10. Gásquez I, Porcel JM, Vives M, Vicente de Vera MC, Rubio M, Rivas MC. Comparative analyses of Light's criteria and other biochemical parameters for distinguishing transudates from exsudates. *Respir Med* 1998;92 (5):762-5.
11. Metintas M, Alatas O, Alates F, Colak O, Ozdemir N, Erginel S. Comparative analysis of biochemical parameters for differentiation of pleural exsudates from transudates Light's criteria, cholesterol, bilirubin, albumin gradient, alkaline phosphatase, creatine kinase and uric acid. *Clin Chim Acta* 1997;264(2):149-62.
12. Porcel JM, Pena JM, Vicente de Vera C, Esquerda A.- Reappraisal of the standard method (Light's criteria) for identifying pleural exsudates. *Med Clin (Barc)* 2006;126(6):211-3.
13. Alexandrakis MG, Kyriakou D, Alexandrakis R, Pappa KA, Antonakis N, Bouros D. Pleural interleukim-1 beta in differentiating transudates and exsudates: comparative analysis with other biochemical parameters. *Respiration* 2002;69(3):201-6.
14. Chibante A M, Miranda S. *Doenças da Pleura*. Rio de Janeiro, Ed Atheneu, 2001.
15. MedCalc® versão 6.16 para Windows. MedCalc Software. Mariakerke Belgium, www.medicalsoftware.com.
16. Porcel JM, Vives M, Vicente de Vera MC, Cao G, Rubio M, Rivas MC. Useful tests on pleural fluid that distinguish transudates from exsudates. *Ann Clin Biochem* 2001;38(6):671-5.
17. Romero S, Martinez A, Hernandez L, Fernandez C, Espasa A, Candela A, Martin C. Light's criteria revisited: consistency and comparison with new proposed alternative criteria for separating pleural transudates from exsudates. *Respiration* 2000; 67(1):18-23.
18. Sanchez Hernandez I, Ussetti Gil P, Delgado Cirerol V, Gallardo Carrasco J, Carrillo Arias F, Hontoria Suarez J. [Cholesterol in pleural fluid. Its usefulness in differentiating between exsudates and transudates]. *Arch Bronconeumol* 1994;30(5):240-4.
19. Suay GV, Martinez ME, Cases Viedma E, Perpina Tordera M. Pleural cholesterol in differentiating transudates and exsudates: a prospective study of 232 cases. *Respiration* 1995;62:57-63.
20. Valdés LA, Pose J, Suarez JR, Gonzalez-Juanatey, Sarandeses A, San Jose E, et al. Cholesterol: a useful parameter for distinguishing between pleural exsudates and transudates. *Chest* 1991;99:1097-1102.
21. Burgess LJ, Maritz FJ, Taljaard JJ. Comparative analysis of the biochemical parameters used to distinguish between pleural transudates and exsudates. *Chest* 1995;107(6):1604-9.
22. Heffner JE, Brown LK, Barbieri CA. Diagnostic value of tests that discriminate between exsudative and transudative pleural effusions. Primary Study Investigators. *Chest* 1997;111(4): 970-80.
23. Jimenez Castro D, Diaz Nuevo G, Perez-Rodriguez E. Comparative analysis of Light's criteria and other biochemical parameters to distinguish exsudates from transudates]. *Rev Clin Esp* 2002;202(1):3-6.

Artigo original

Comparação da função pulmonar com a radiografia de tórax em trabalhadores expostos à sílica.

Comparison of the respiratory function with the chest radiography in silica-exposed workers.

Agnaldo José Lopes¹, Arnaldo José Noronha², Teresinha Yoshiko Maeda³, Alberto José de Araújo⁴, Pedro Lopes de Melo⁵, Domenico Capone⁶, José Manoel Jansen⁷.

RESUMO

Introdução: a radiografia de tórax ainda é, nos dias atuais, o principal método de diagnóstico da silicose. A determinação das conseqüências funcionais também é aspecto central da avaliação desses trabalhadores. O objetivo deste trabalho é descrever os achados funcionais e compará-los com os da radiografia de tórax, em indivíduos com história de exposição à sílica. **Metodologia:** foi realizado um estudo de corte transversal, em que foram avaliados 44 indivíduos não-tabagistas e sem história pregressa de tuberculose. As radiografias foram classificadas de acordo com a proposta da Organização Internacional do Trabalho (OIT). As variáveis funcionais foram mensuradas através de espirometria, oscilações forçadas, diluição com hélio e difusão com monóxido de carbono (D_{CO}). **Resultados:** dos 44 trabalhadores estudados, 41 eram homens, com média de idade de 48,4 anos. Com relação ao padrão de dano funcional, 26 trabalhadores apresentaram distúrbio obstrutivo, 10 tinham distúrbio misto, três tinham distúrbio restritivo e 18 mostraram redução da D_{CO} . Diagnosticaram-se radiologicamente 40 casos de silicose, constatando-se que, quanto mais avançada a categoria radiológica, como as grandes opacidades, piores foram os resultados das medidas de fluxo, D_{CO} e complacência dinâmica do sistema respiratório. **Conclusão:** a obstrução ao fluxo aéreo é o dano funcional mais freqüente em indivíduos não-fumantes com exposição à poeira de sílica. A deterioração da função pulmonar associa-se à classificação das grandes opacidades na radiografia de tórax, o que reforça o valor dos testes de função pulmonar no acompanhamento da silicose.

Descritores: silicose/radiografia; doenças ocupacionais; testes de função respiratória.

ABSTRACT

Introduction: chest radiography is the main instrument used in the diagnosis of silicosis at present, following the International Labor Organization (ILO) recommendations. The determination of functional consequences is also central in the evaluation of these workers. The aim of this study was to describe the functional findings and compare it with the chest radiography in silica-exposed workers. **Methodology:** a cross-sectional study was conducted, where 44 non-smoking and no history of tuberculosis subjects were evaluated. Chest radiography results were classified according to the International Labor Organization (ILO) recommendations. The functional changes were measured by spirometry, forced oscillation, helium dilution, and diffusion by carbon monoxide (DL_{CO}). **Results:** From 44 studied subjects, 41 were male. The mean age was 48.4 years. Regarding the pattern of pulmonary function impairment, 26 workers had an obstructive defect, 10 a mixed pattern, 3 a restriction of lung volumes, and 18 showed a reduced DL_{CO} . Forty were radiologically classified as cases of silicosis. Increasing grades of large opacities were associated with lower measurements of volume, DL_{CO} and respiratory system dynamic compliance. **Conclusion:** in non-smoking and silica-exposed workers, the most common ventilation disorder is the obstructive one. The deterioration of pulmonary function correlates with the classification of large opacities in chest radiography. These results shows the value of the pulmonary function tests in silicosis.

Keywords: silicosis/radiography; occupational diseases; respiratory function tests.

1. Mestre em Pneumologia pela Universidade Federal Fluminense (UFF). Doutorando em Medicina pelo Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ). Professor Substituto de Pneumologia e Tisiologia, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).

2. Professor Auxiliar de Pneumologia e Tisiologia, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).

3. Mestre em Pneumologia pela Universidade Federal Fluminense (UFF). Professora Assistente de Pneumologia e Tisiologia, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).

4. Professor Substituto de Pneumologia e Tisiologia, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).

5. Engenheiro. Doutor em Engenharia Biomédica pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Professor Adjunto do Instituto de Biologia, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).

6. Doutor em Radiologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Professor Adjunto de Pneumologia e Tisiologia, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ). Professor da Universidade Gama Filho.

7. Doutor em Pneumologia pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Professor Titular de Pneumologia e Tisiologia, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ). Membro Titular da Academia Nacional de Medicina.

Trabalho realizado no Hospital Universitário Pedro Ernesto, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).

Endereço para correspondência: Agnaldo José Lopes. Rua José do Patrocínio, 290/405, Grajaú, CEP 20560-160, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Tel: 55 (21) 2576 2030, e-mail: phel.lop@uol.com.br

Recebido em 17/11/2006 e aceito em 15/12/2006, após revisão.

INTRODUÇÃO

Silicose é uma doença fibronodular crônica, desencadeada pela inalação de sílica na forma livre e cristalizada.¹ A doença acomete trabalhadores de diversas atividades, incluindo indústria extrativa mineral (mineração), beneficiamento de minerais (corte de pedras, britagem, moagem e lapidação), indústria de transformação (cerâmicas, fundições, marmorarias) e atividades mistas (perfuração de túneis, jateamento de areia, cavadores de poços, protéticos, borracheiros, artistas plásticos).² De acordo com a intensidade e duração da exposição à poeira, são descritas três formas clínicas de silicose: crônica, acelerada e aguda. Silicose crônica é a forma mais comum e ocorre após tempo de exposição de, pelo menos, 10 anos a níveis relativamente baixos de poeira. Pode ser dividida em silicose simples e fibrose maciça progressiva (também referida como silicose complicada), dependendo dos achados radiológicos.^{3,4}

A radiografia simples de tórax continua sendo o instrumento de maior versatilidade e eficácia no monitoramento regular de trabalhadores expostos à poeira de sílica, não apenas por sua ampla disponibilidade, mas também em razão de outros atributos, como baixo custo e baixa dose de radiação.⁵ Por convenção, o tipo, a profusão e a extensão das lesões silicóticas são avaliados, radiologicamente, de acordo com a classificação internacional das pneumoconioses, da Organização Internacional do Trabalho (OIT).⁶ Este sistema foi criado para codificar as anormalidades radiológicas de maneira simples e reprodutível.

Quanto aos testes de função pulmonar, apesar de não serem usados como ferramentas para o diagnóstico da doença, são amplamente utilizados para analisar a limitação funcional ou a incapacidade laborativa e para acompanhar, longitudinalmente, estes indivíduos. Na silicose complicada, tanto a fibrose maciça progressiva quanto as seqüelas de tuberculose são responsáveis pela síndrome restritiva; a obstrução, nesta fase, deve-se ao tabagismo associado ou à conglomeração das massas de fibrose que, pela retração, determina distorção dos brônquios e bronquíolos. Na silicose simples, entretanto, discute-se qual seria o verdadeiro papel da sílica no desenvolvimento das alterações funcionais, já que parcela significativa desses pacientes tem história de tabagismo.^{7,8}

Na silicose, a verificação da correlação entre radiografia simples de tórax e provas de função respiratória é fundamental, uma vez que, na prática clínica do dia-a-dia, são os exames mais freqüentemente utilizados nesses pacientes. Entretanto, a quantificação da gravidade da doença por meio dos testes de função pulmonar é prejudicada pela presença de tabagismo e enfisema pulmonar associado, fato este ressaltado pela maioria dos investigadores.^{7,9-11}

Portanto, o objetivo do presente estudo é descrever os achados funcionais e compará-los com os da radiografia de tórax, em indivíduos não-fumantes e com história de exposição à sílica.

MÉTODOS

De março de 2005 a novembro de 2006, foi realizado um estudo de corte transversal, em que foram avaliados 44 trabalhadores não-tabagistas, com relato de exposição à sílica, selecionados aleatoriamente. A participação desses indivíduos ocorreu após a ciência quanto ao objetivo do estudo e com o consentimento prévio, de acordo com as normas éticas vigentes. O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, do Hospital Universitário Pedro Ernesto, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (HUPE/UERJ).

Considerando os objetivos do estudo, foi adotado como critério de inclusão a história ocupacional de exposição à poeira de sílica, com tempo de exposição de, pelo menos, 10 anos (silicose crônica). Foram excluídos os indivíduos tabagistas e ex-tabagistas, os que apresentavam a associação de silicose com doenças do colágeno e os que tinham achados radiológicos sugestivos de tuberculose pulmonar.

Utilizaram-se os seguintes instrumentos para avaliação radiológica e funcional:

a) Radiografia simples de tórax, com leitura independente, feita por três leitores experientes em pneumoconioses. Por motivo de simplificação, a classificação de profusão das pequenas opacidades foi feita de forma resumida (0/-, 0/0, 0/1 = 0; 1/0, 1/1, 1/2 = 1; 2/1, 2/2, 2/3 = 2; 3/2, 3/3, 3/+ = 3). As grandes opacidades foram classificadas em tipos A, B e C, de acordo com as radiografias-padrão. Os resultados foram sumarizados pela mediana das leituras. Considerou-se como diagnóstico de silicose a obtenção de classificação maior ou igual a 1/0, por dois leitores, de acordo com classificação padronizada pela OIT (Quadro 1).⁶

b) Testes de função pulmonar constituído por espirometria, técnica de oscilações forçadas (TOF), método de diluição com hélio e método de respiração única para a difusão do CO. As equações de referência utilizadas para espirometria, medida dos volumes pulmonares estáticos e capacidade de difusão foram as de Knudson, Goldman & Becklake e Gaensler & Smith, respectivamente.¹²⁻¹⁴

Os testes abaixo seguiram a padronização e interpretação da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, analisando-se:¹⁵

- espirometria: capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁), relação VEF₁/CVF, fluxo expiratório forçado entre 25-75% da CVF (FEF_{25-75%}) e relação FEF_{25-75%}/CVF;
- método de diluição com hélio: volume residual (VR), capacidade pulmonar total (CPT) e relação VR/CPT;
- método da respiração única para difusão do CO: capacidade de difusão do CO (D_{CO}).

Através da TOF, foram obtidos os seguintes parâmetros: resistência total do sistema respiratório (R0), inclinação do componente resistivo da impedância (S), resistência relacionada a vias aéreas (Rm) e complacência dinâmica do sistema respiratório (Crs,dyn).¹⁶

Quadro 1 - Lista de abreviaturas da classificação radiológica da OIT

Profusão das Pequenas Opacidades	
0	Ausência de pequenas opacidades.
1	A profusão é baixa e geralmente localizada.
2	Todos os campos estão comprometidos e há um borramento do desenho vascular.
3	A vasculatura pulmonar está borrada.
Tamanho das Pequenas Opacidades	
p	Opacidades com diâmetros de até cerca de 1,5mm.
q	Opacidades com diâmetros acima de 1,5mm e de até cerca de 3mm.
r	Opacidades com diâmetros acima de 3mm e de até cerca de 10mm.
s	Opacidades com largura de até cerca de 1,5mm.
t	Opacidades com largura acima de 1,5mm e de até cerca de 3mm.
u	Opacidades com largura acima de 3mm e de até cerca de 10mm.
Tipo de grandes opacidades	
A	Uma grande opacidade cujo diâmetro mais longo seja de até 50mm ou várias grandes opacidades cuja soma de seus diâmetros mais longos não ultrapasse 50mm.
B	Uma ou mais grandes opacidades cujo diâmetro mais longo ou cuja soma de diâmetros ultrapasse 50mm, mas não excedam a área equivalente à zona superior direita.
C	Grande opacidade que exceda a área equivalente à zona superior direita, ou várias grandes opacidades cujas áreas somadas excedam a área equivalente à zona superior direita.
Símbolos	
ax	Coalescência de pequenas opacidades.
cn	Calcificação em pequenas opacidades.
co	Anormalidades de forma e/ou tamanho do coração.
di	Distorção de estrutura intratorácica.
em	Enfisema.
ih	Contorno cardíaco mal definido.

Na análise estatística, utilizaram-se os programas estatísticos Epi-Info 6.04 e Statistica 5.01. Para descrição dos dados foram utilizadas, para as variáveis quantitativas, médias e desvios-padrão e, para as variáveis categóricas, freqüências relativas e absolutas. Na comparação das leituras radiológicas, aplicou-se o cálculo dos coeficientes de concordância. Para comparação das médias dos parâmetros funcionais entre as diversas categorias radiológicas utilizou-se análise de variância (ANOVA). Neste trabalho, os resultados considerados significantes foram aqueles com $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

Dos 44 indivíduos avaliados, 41 eram homens (93,2%) e 3 eram mulheres (6,8%). As médias de idade e de tempo de exposição à sílica foram de 48,4 e 16,1 anos, respectivamente. Dentre as atividades profissionais, as mais citadas foram as de jateamento de areia (45,5%) e a de lapidação (34,1%). Outras ocupações foram: marmoraria (6,8%), pedreira (4,5%), fundição (4,5%), confecção de próteses dentárias (2,3%) e esmerilador (2,3%).

De acordo com a classificação radiológica da OIT para profusão das pequenas opacidades, a distribuição

dos indivíduos ocorreu da seguinte forma: categoria 0 – 4 (9,1%); categoria 1 – 22 (50%); categoria 2 – 14 (31,8%); categoria 3 – 4 (9,1%), levando ao diagnóstico de 40 casos de silicose. Quanto a forma e tamanho das pequenas opacidades, as radiografias foram classificadas como: “qq” = 14; “rq” = 7; “pq” = 4; “qr” = 4; “pp” = 3; “qp” = 3; “rr” = 3; “qt” = 1; “st” = 1 (Figura 1). O único paciente classificado como “st”, para pequenas opacidades, tinha, também, grande opacidade, o que permitiu o diagnóstico da enfermidade. Para a classificação das grandes opacidades, verificou-se que: quatro pacientes apresentaram grande opacidade do tipo A (9,1%), 12 do tipo B (27,3%), sete do tipo C (15,9%) e 21 não tinham esse tipo de lesão na radiografia de tórax (47,7%) (Figura 2). Os símbolos mais frequentemente observados foram: “ax” (22 casos); “cn” (14 casos); “co” (14 casos); e “di” (12 casos). A análise da concordância interobservador para profusão das pequenas opacidades (categorias 0, 1, 2 e 3) e o tipo de grandes opacidades (tipos 0, A, B e C) mostrou coeficientes Kappa de 0,31 ($p < 0,001$) e 0,75 ($p < 0,001$), respectivamente.

Quanto à função pulmonar, a média e o desvio-padrão dos índices avaliados, assim como a distribuição desses valores de acordo com a classificação radiológica, são apresentados nas Tabelas 1, 2 e 3. Para a classificação das grandes opacidades, observamos diferença estatisticamente significativa para as médias de fluxo, D_{CO} e $Cr_{s,dyn}$; entretanto, para as pequenas opacidades, não encontramos diferenças significativas entre as médias dos índices funcionais. Com relação ao padrão de dano funcional, 26 trabalhadores apresentaram distúrbio obstrutivo, 10 tinham distúrbio misto, três tinham distúrbio restritivo e cinco tinham exame espirométrico normal. Através do método de respiração única para a medida da difusão pulmonar, 18 indivíduos mostraram redução da D_{CO} .



Figura 1 – Homem de 39 anos, lapidador, portador de silicose simples. Sua radiografia de tórax em PA demonstra infiltrado micronodular difuso. Classificação OIT: pequenas opacidades – profusão 3/+ e tipo “qq”; grandes opacidades – tipo 0; símbolos – “cn” e “co”. Testes de função pulmonar: $CVF(\%T) = 83$; $VEF_1(\%T) = 67$; $VEF_1/CVF(\%) = 67$; $FEF_{25-75}(\%T) = 31$; $FEF_{25-75}/CVF(\%T) = 33$; $R0(\text{cmH}_2\text{O/L/s}) = 2,9$; $S(\text{cmH}_2\text{O/L/s}^2) = -15,2$; $Rm(\text{cmH}_2\text{O/L/s}) = 2,8$; $Cr_{s,dyn}(\text{L/cmH}_2\text{O}) = 0,014$; $CPT(\%T) = 94$; $VR(\%T) = 114$; $VR/CPT(\%) = 35$; $D_{CO}(\%T) = 93$; $D/VA(\%) = 99$.



Figura 2 – Homem de 58 anos, jatista de areia, portador de silicose complicada. Sua radiografia de tórax em PA evidencia grandes opacidades nos lobos superiores. Classificação OIT: pequenas opacidades – profusão 1/0 e tipo “qp”; grandes opacidades – tipo C; símbolos – “co”, “di”, “em” e “ih”. Testes de função pulmonar: CVF(%T) = 41; VEF₁(%T) = 35; VEF₁/CVF(%) = 73; FEF_{25-75%}(%T) = 23; FEF_{25-75%}/CVF(%T) = 51; R0(cmH₂O/L/s) = 3,8; S(cmH₂O/L/s²) = -23,1; Rm(cmH₂O/L/s) = 3,6; Crs,dyn(L/cm/H₂O) = 0,009; CPT(%T) = 44; VR(%T) = 59; VR/CPT(%) = 31; D_{CO}(%T) = 50; D/VA(%) = 120.

Tabela 1 - Resultados dos testes de função pulmonar em trabalhadores expostos à sílica

Índices funcionais	Média	Desvio-padrão
CVF (%T)	90,5	22,6
VEF ₁ (%T)	75	22,8
VEF ₁ /CVF (%)	69	12,1
FEF _{25-75%} (%T)	54,2	27,7
FEF _{25-75%} /CVF (%T)	53,9	27,8
R0 (cmH ₂ O/L/s)	3,3	1,4
S (cmH ₂ O/L/s ²)	-15,8	59,3
Rm (cmH ₂ O/L/s)	3	1,1
Crs,dyn (L/cm/H ₂ O)	0,014	0,006
CPT (%T)	88	19,1
VR (%T)	92,6	31,6
VR/CPT (%)	34,8	8,9
D _{CO} (%T)	83,9	24,1

%T = Porcentagem do valor teórico

Tabela 2 - Resultados dos testes de função pulmonar de acordo com a classificação radiológica de profusão das pequenas opacidades

Índices funcionais	Categoria 0	Categoria 1	Categoria 2	Categoria 3	p valor
	(N=4)	(N=22)	(N=14)	(N=4)	
CVF (%T)	87,8	90,7	94,8	76,8	0,578
VEF ₁ (%T)	71,3	76,5	79,1	66,8	0,787
VEF ₁ /CVF (%)	68,5	69	68,3	72,5	0,947
FEF _{25-75%} (%T)	52,5	57	53,1	44,3	0,866
FEF _{25-75%} /CVF (%T)	54	56,4	50,7	50,8	0,942
R0 (cmH ₂ O/L/s)	3,9	3,4	3	2,9	0,687
S (cmH ₂ O/L/s ²)	-54,9	-11,2	-12,3	-14,6	0,604
Rm (cmH ₂ O/L/s)	3,3	3,1	2,8	2,8	0,685
Crs,dyn (L/cm/H ₂ O)	0,013	0,014	0,015	0,015	0,945
CPT (%T)	83,3	90	89,1	77	0,612
VR (%T)	85,5	95,9	92,2	83,5	0,865
VR/CPT (%)	32	35,8	35,6	29,8	0,572
D _{CO} (%T)	94,3	87,2	74,4	89	0,323

%T = Porcentagem do valor teórico (valores expressos como médias)

Tabela 3 - Resultados dos testes de função pulmonar de acordo com a classificação radiológica das grandes opacidades

Índices funcionais	Tipo 0	Tipo A	Tipo B	Tipo C	p valor
	(N=21)	(N=4)	(N=12)	(N=7)	
CVF (%T)	98,1	87,8	85,5	77,7	0,152
VEF ₁ (%T)	88,9	69,8	66,9	56,3	0,002
VEF ₁ /CVF (%)	75,7	64,7	64,9	58,4	0,002
FEF _{25-75%} (%T)	71,7	37,5	43,3	29,9	0,001
FEF _{25-75%} /CVF (%T)	68	36,3	47,4	32,6	0,001
R0 (cmH ₂ O/L/s)	3	4,8	3,3	3,3	0,158
S (cmH ₂ O/L/s ²)	-17,1	-16,5	-36,3	-23,5	0,213
Rm (cmH ₂ O/L/s)	2,9	4,1	2,9	2,9	0,21
Crs,dyn (L/cm/H ₂ O)	0,02	0,008	0,014	0,011	0,012
CPT (%T)	91	84,3	87,1	82,6	0,754
VR (%T)	88,6	78,8	103,5	94,1	0,478
VR/CPT (%)	30,4	32,5	39,1	42	0,002
D _{CO} (%T)	94,4	91	74,9	64	0,001

%T = Porcentagem do valor teórico (valores expressos como médias e diferenças significativas entre as médias em negrito)

DISCUSSÃO

Na silicose, a quase totalidade dos trabalhos que analisaram a função pulmonar incluíram indivíduos fumantes, ex-fumantes e/ou com história de tuberculose pulmonar, fato este que pode ser justificado pela forte associação desses achados na população de indivíduos silicóticos.^{7,9-11,17-20} Entretanto, em nosso estudo, muito cuidado foi tomado, no sentido de retirar os efeitos do tabaco e das seqüelas de tuberculose nos testes de função pulmonar. Para este fim, até se chegar à amostra ideal, foi necessário o recrutamento de pacientes de diversos centros de referência em silicose do Estado do Rio de Janeiro.

A classificação internacional das pneumoconioses, da OIT, é usada em pesquisas epidemiológicas, para triagem e vigilância de trabalhadores que se encontrem em ocupações que os exponham a poeira e para fins clínicos, sendo composta por um conjunto de radiografias-padrão; entretanto, é sabido que há considerável variação interobservador nas leituras de algumas radiografias.⁶ Utilizando esta classificação, observamos maior discordância entre os leitores para as categorias das pequenas opacidades; já para as grandes opacidades, a variabilidade interindividual nas leituras foi baixa. Esses dados estão de acordo com outros trabalhos, que também mostraram maiores valores Kappa para as grandes opacidades.^{10,17,19,21} Apesar dessa limitação, a radiografia simples de tórax continua sendo o método mais empregado na avaliação inicial desses indivíduos, tendo em vista a sua ampla disponibilidade.²²

Com relação à função pulmonar, observamos que o distúrbio obstrutivo foi o mais freqüente, tendo sido diagnosticado em 81,8% dos casos (59,1% com obstrução

“pura” e 22,7% com distúrbio misto). Este dado está de acordo com outros estudos, que também mostraram maior predominância do fenômeno obstrutivo, em relação à síndrome restritiva. Em nosso país, Carneiro e colaboradores, em 2001, estudando 126 indivíduos tabagistas e não-tabagistas com história de exposição à sílica, observaram limitação crônica ao fluxo aéreo em 49,2% deles.²¹ Já Leung e colaboradores, em 2005, avaliando 1.576 silicóticos (89,1% deles com história de tabagismo), observaram redução isolada da relação VEF_1/CVF em 28,5%, redução isolada da CVF em 7,6% e diminuição tanto da relação VEF_1/CVF quanto da CVF em 8,4% dos casos.²⁰ As diferenças percentuais entre estes trabalhos pode ser explicada pela inclusão de pacientes com história de tuberculose nos estudos de Carneiro e colaboradores e Leung e colaboradores, uma vez que as seqüelas da doença podem reduzir os volumes pulmonares e, conseqüentemente, “apagar” os achados de obstrução.

Considerando o fato de a amostra do presente trabalho ter sido constituída exclusivamente de indivíduos não-fumantes, a gênese do fenômeno obstrutivo não deve ser atribuída ao tabaco. Dessa forma, é possível que a limitação ao fluxo aéreo tenha sido desencadeada por outros fatores, como: 1) irritação brônquica pela poeira; 2) broncoestenoses secundárias à fibrose peribronquiolar e linfonodomegalias intrapulmonares; 3) existência de enfisema como componente da própria pneumoconiose, conforme evidências mostradas em trabalhos experimentais e em estudos de correlação da função pulmonar com a tomografia computadorizada de alta resolução.^{11,23,24}

Na comparação da classificação radiológica das pequenas opacidades com a função pulmonar, não observamos alteração significativa dos parâmetros funcionais com a progressão das categorias avaliadas. Entretanto, para as grandes opacidades, notamos queda progressiva da função pulmonar, à medida que se avançava a classificação radiológica. Estes achados estão de acordo com outros trabalhos, que também mostraram maior correlação do dano funcional com o grau das grandes opacidades.^{9-11,19-20} De fato, a presença de grandes opacidades causa distorção significativa da arquitetura pulmonar, o que reduz a função pulmonar.¹⁸

Na amostra estudada, a presença de grandes opacidades determinou queda expressiva das medidas de flu-

xo aéreo, especialmente $FEF_{25-75\%}$ e relação $FEF_{25-75\%}/CVF$. Uma explicação para este achado é que as massas conglomeradas acabam por determinar, em última análise, a distorção e compressão das vias aéreas.²³ A redução da D_{CO} na silicose complicada também já tinha sido verificada por outros investigadores, que atribuíram essa associação à presença de fibrose maciça progressiva; essas grandes massas de fibrose, com o avançar da doença, tendem a se contrair, levando ao aparecimento de espaços císticos e enfisema paracatricial e a diminuição da área de superfície disponível para troca gasosa.^{7,11,18,25}

A associação obtida entre grandes opacidades e diminuição de $Cr_{s,dyn}$ é interessante, uma vez que, pelo nosso conhecimento, não há estudo na literatura analisando as medidas de complacência com a classificação radiológica da OIT. A $Cr_{s,dyn}$ tem como expressão física a relação da variação de volume pela variação de pressão total no sistema respiratório (pressão alveolar subtraída da pressão atmosférica). Representa, na prática, a facilidade com que o sistema respiratório, incluindo os pulmões e a parede torácica, alcança a CPT.¹⁶ Ademais, uma vez que sua medida é feita por meio não-invasivo, a $Cr_{s,dyn}$ representa elevado potencial na avaliação de pacientes portadores de silicose complicada.²⁶

Em conclusão, nosso estudo mostra que a obstrução ao fluxo aéreo é o dano funcional mais freqüente em indivíduos não-fumantes com exposição à poeira de sílica. Ademais, nossos resultados indicam que a deterioração da função pulmonar associa-se à presença de grandes opacidades na radiografia simples de tórax, o que reforça o valor dos testes de função pulmonar no acompanhamento da silicose.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos aos médicos que encaminharam os pacientes dos mais diversos centros hospitalares do Estado do Rio de Janeiro (capital e interior), o que permitiu dar um caráter multicêntrico ao trabalho: Alberto José da Araújo; André da Costa Furtado; Angela Santos Ferreira; Arnaldo José Noronha; Hermano Albuquerque de Castro; Isabela Cristina Torres de Mendonça; Jacyr Antônio Abbud Filho; Jaime da Cunha Barros; Lillian Pinto de Azevedo Oliveira; Luiz Augusto Alves Carneiro Vianna; Mara Negreiros Carvalho; Pedro Cezar Fagundes; Roger Abramino Levy; Rogério de Mattos Bártholo; Thaís Emanuele Leite Ribeiro; Thiago Bártholo.

REFERÊNCIAS

1. Kitamura S, Bagatin E, Capitani EM. Toxicologia da sílica. *J Pneumol* 1996; 22(4):185-94.
2. 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.
3. Cohen R, Velho V. Update on respiratory disease from coal mine and silica dust. *Clin Chest Med* 2002; 23:811-26.
4. Ferreira A, Antão VS, Pinheiro GA, Mogami R, Miyagui T, Capone D. Pneumopatias ocupacionais. In: Capone D, Mogami R, Miyagui T (eds.). Tomografia computadorizada de alta resolução nas

doenças difusas pulmonares – correlação anatomopatológica. São Paulo – Rio de Janeiro – Belo Horizonte. Atheneu, 2003; 249-96.

5. De Capitani EM. A silicose (ainda) entre nós. Editorial. *J Bras Pneumol*. 2006; 32(6):xxxiii-xxxv.
6. Occupational Safety and Health. Guidelines for the use of the ILO International classification of radiographs of pneumoconiosis. 2000 ed. rev. Geneva: International Labour Organization; 2002.
7. Kinsella M, Müller N, Vedral S, Staples C, Abboud RT, Chan-Yeung M. Emphysema in silicosis – a comparison of smokers with nonsmokers using pulmonary function testing and computed

- tomography. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141(6):1497-500.
8. Hnizdo E, Sluis-Cremer GK, Baskind E, Murray J. Emphysema and airway obstruction in non-smoking South African gold miners with long exposure to silica dust. *Occup Environ Med* 1994; 51(8):557-63.
 9. Bergin CJ, Müller NL, Vedal S, Chan-Yeung M. CT in silicosis: correlation with plain films and pulmonary function tests. *AJR* 1986; 146(3):477-83.
 10. Talini D, Paggiaro PL, Falaschi F, Battolla L, Carrara M, Petrozzino M, et al. Chest radiography and high resolution computed tomography in the evaluation of workers exposed to silica dust: relation with functional findings. *Occup Environ Med* 1995; 52(4):262-7.
 11. Ooi GC, Tsang KWT, Cheung F, Khong PL, Ho IWT, Ip MSM, et al. Silicosis in 76 men: qualitative and quantitative CT evaluation-clinical-radiologic correlation study. *Radiology* 2003; 228(3):816-25.
 12. 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(6):725-34.
 13. Goldman HI, Becklake MR. Respiratory function tests: normal values at medium altitudes and the prediction of normal results. *Am Rev Tuberc* 1959; 79(4):457-67.
 14. Gaensler EA, Smith AA. Attachment for automated for single breath diffusing capacity measurement. *Chest* 1973; 63(2):136-45.
 15. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes para testes de função pulmonar. *J Bras Pneumol* 2002; 28(3): S1-S238.
 16. Melo PL, Werneck MM, Giannella-Neto A. Avaliação de mecânica ventilatória por oscilações forçadas: *J Pneumol* 2000; 26(4):194-206.
 17. Antão VCS, Pinheiro GA, Terra-Filho M, Kavakama J, Müller NL. High-resolution CT in silicosis: correlation with radiographic findings and functional impairment. *J Comput Assist Tomogr* 2005; 29(3):350-6.
 18. Arakawa H, Genevois PA, Saito Y, Shida H, De Maertelaer V, Morikubo H, et al. Silicosis: expiratory thin-section CT assessment of airway obstruction. *Radiology* 2005; 236(3):1059-66.
 19. Bégin R, Ostiguy G, Fillion R, Colman N. Computed tomography scan in the early detection of silicosis. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 697-705.
 20. Leung CC, Chang KC, Law WS, Yew WW, Tam CM, Chan CK, et al. Determinants of spirometric abnormalities among silicotic patients in Hong Kong. *Occup Environ Med* 2005; 55(4):490-3.
 21. Carneiro APS, Siqueira AL, Algranti E, Ferreira CS, Kavakama JI, Bernardes ML, Castro TA, Mendes R. Estudo comparativo entre tomografia computadorizada de alta resolução e radiografia de tórax no diagnóstico da silicose em casos incipientes. *J Pneumol* 2001; 27(4):199-205.
 22. Meirelles GSP, Kavakama JI, Rodrigues RT. Imagem nas doenças ocupacionais pulmonares. *J Bras Pneumol* 2006; 32(Supl 2): S103-S111.
 23. Terra-Filho M, Santos UP. Silicose. *J Bras Pneumol* 2006; 32(Supl 2):S59-S65.
 24. Hnizdo E, Vallyathan V. Chronic obstructive pulmonary disease due to occupational exposure to silica dust: a review of epidemiological and pathological evidence. *Occup Environ Med* 2003; 60(4):237-43.
 25. Ferreira AS, Moreira VB, Ricardo HMV, Coutinho R, Gabetto JM, Marchiori E. Fibrose maciça progressiva em trabalhadores expostos à sílica. Achados na tomografia computadorizada de alta resolução. *J Bras Pneumol* 2006; 32(6):523-8.
 26. Mesquita-Júnior JA, Lopes AJ, Jansen JM, 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.

Artigo original

O ensino de iniciação científica no curso de graduação em medicina.

The education of scientific initiation in the course of graduation.

*Maria do Carmo Valente de Crasto¹, Denise Duprat Neves², Maria Lúcia Elias Pires¹,
Livia Pitta Nascimento³, Luiz Paulo Villela Vieira³, Eduardo Pitanga Serafim³.*

RESUMO

Introdução: a partir do ano 2000, foi introduzida a Iniciação Científica (IC) no Curso de Graduação em Medicina da UNIRIO. A IC I foi criada com o objetivo principal de capacitar os alunos para a leitura crítica de trabalhos científicos, além de fornecer noções de informática como instrumento para a busca de informações. Periodicamente, a IC I é reavaliada para melhor atender a ementa da disciplina. O objetivo desse estudo foi avaliar se a metodologia atualmente utilizada na IC I trouxe reais benefícios ao aprendizado. **Metodologia:** estudo transversal realizado com 131 alunos que responderam a um questionário, com itens referentes ao conteúdo programático da disciplina. Destes, 53 eram do segundo período (que tinham acabado de cursar a IC I e elaboraram e participaram de um protocolo de pesquisa); 43 do sétimo período (que cursaram a disciplina há três anos e não tiveram experiência com protocolos de pesquisa) e 35 do internato (11° e 12° períodos, que não cursaram a IC I - currículo antigo). **Resultados:** a amostra foi constituída de 74 mulheres e 57 homens, com média de idade de 22,15±2,34 anos. Quanto às respostas ao questionário como um todo, os estudantes do segundo período mostraram um número significativamente maior de acertos, quando comparados aos demais ($p<0,001$), não existindo diferença entre o sétimo e o internato ($p=0,497$). **Conclusão:** a metodologia recentemente utilizada na IC I está contribuindo para uma maior aquisição de conhecimentos; contudo, é necessário consolidar esses ensinamentos durante o Curso de Medicina.

Descritores: educação médica, iniciação científica, pesquisa médica.

ABSTRACT

Introduction: In the year 2000 it was first introduced the subjects known as Scientific Initiation (SI) at the graduation course of Medicine in UNIRIO University. Scientific Initiation I was created with the main purpose of making the students able to read scientific paperwork with a critical view as well as providing basic computer knowledge. Periodically, SI I is reevaluated for better suiting the subject's purposes. The aim of this paper was to evaluate whether the methodology used in SI I has brought actual benefits for the students. **Methodology:** a cross-sectional survey in which 131 students were tested with questions related to the subject content. Among the 131 students, 53 were from the second grade (had just finished SI I and elaborated research projects), 43 were from the seventh grade (had finished SI I 3 years ago and did not elaborate research projects) and 35 were from internship (old curriculum – did not include SI). **Results:** there were 74 females and 57 males with mean age of 22.15±2.34 years. Based on numbers of right answers, students of the second grade had a best performance when compared to the upper grades ($p<0.001$), while there was no significant difference between seventh grade and internship ($p=0.497$). **Conclusion:** we conclude that Scientific Initiation is actually contributing for increasing medical knowledge; however, it is still necessary to provide changes in order to consolidate information during medical course.

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

1. Prof. Associado da Disciplina de Iniciação Científica da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO

2. Prof. Adjunto da Disciplina de Iniciação Científica da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO

3. Aluno do curso de graduação em Medicina da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO

Trabalho realizado na Escola de Medicina e Cirurgia (EMC) da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO. Não existe conflito de interesse.

Endereço para correspondência: Denise Duprat Neves. Rua Mariz e Barros 775, Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, DEMESP, Pneumologia, Tijuca, Rio de Janeiro, Brasil, CEP 20270-004. Tel: 55 21 2264 5015 e-mail: dduprat@unirio.br

Recebido em 02/10/2006 e aceito em 17/11/2006, após revisão.

INTRODUÇÃO

A Escola de Medicina e Cirurgia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO) realizou, no ano de 2000, uma ampla reforma curricular no seu Curso de Graduação em Medicina, com base nas novas Diretrizes Curriculares Nacionais, homologadas pelo Ministério da Educação.^{1,2} Inseridas nesse contexto, foram criadas três disciplinas, obrigatórias, de Iniciação Científica (IC), intituladas Iniciação Científica I, II e III, propostas para os três primeiros períodos do Curso de Graduação em Medicina, respectivamente.

De acordo com as diretrizes acima referidas, formar médicos com uma visão mais holística do paciente é de fundamental importância. É prioridade, estabelecida pelo governo, a existência de médicos que estejam em constante atualização científica e em contato com o que há de mais novo no seu campo de atuação. O médico deve estar capacitado a proporcionar ao seu paciente, diagnósticos, prognósticos e condutas terapêuticas mais adequadas e com melhor relação custo benefício.² Dessa forma, para que essas metas sejam alcançadas, os Cursos de Graduação em Medicina devem valorizar o ensino ligado à prática; incentivar o aprendizado da Metodologia Científica e da Bioestatística, ensinando aos estudantes a lerem criticamente os artigos lançados pela comunidade médica e a interpretar os dados amostrais por meio da análise estatística; além de incentivar os estudantes a participarem de projetos de pesquisa e de extensão. Estes são alguns dos aspectos que formam o novo paradigma para o ensino de graduação médica.³⁻⁵

A disciplina de IC I, da UNIRIO, fornece os conhecimentos básicos da Metodologia Científica, mediante o aprendizado de modelos de pesquisa médica, além de noções de informática como instrumento de processamento e busca de informações. Essa nova disciplina configura-se, assim, como fundamental e obrigatória no curso de graduação, uma vez que é o alicerce para a busca do conhecimento em bases confiáveis e para o desenvolvimento de leitura crítica e discussão de trabalhos científicos ao longo do curso de graduação e de toda a sua vida profissional médica.

O novo currículo vem sendo constantemente avaliado e aperfeiçoado ao longo do tempo e as disciplinas de IC conseguiram uma maior integração entre elas, o que resultou na implementação de importantes modificações em seu ensino. Uma das mais importantes foi a elaboração e o desenvolvimento um protocolo de pesquisa pelos alunos, sob supervisão docente, o que nos pareceu causar um maior impacto no aprendizado, pois amplia a aquisição e a fixação de conhecimentos. Os protocolos elaborados pelos alunos na IC I continuam sendo desenvolvidos durante a disciplina de IC II, na qual os dados coletados referentes aos protocolos de pesquisa servem como banco de dados para análise estatística, cujos resultados são apresentados como trabalho final da referida disciplina.

Diante dessa gama de mudanças visando melhorar o aprendizado do alunado, resolvemos realizar uma investigação com alunos de diferentes períodos do curso de medicina, que nos desse uma visão geral do percentual de fixação do conteúdo programático da disciplina, em diferentes momentos do curso de graduação.

Dessa forma, o objetivo deste estudo foi avaliar a aquisição do conhecimento da metodologia científica (denominada de Iniciação Científica I na grade curricular da Escola de Medicina e Cirurgia da UNIRIO), entre os alunos do Curso de Graduação em Medicina, comparando o nível de conhecimento dos acadêmicos do internato (aquisição não formal) com os discentes do segundo e do sétimo período (que cursaram uma disciplina específica, com diferentes metodologias).

METODOLOGIA

Estudo observacional, com corte transversal, realizado, em junho de 2004, com os alunos do Curso de Graduação da Escola de Medicina e Cirurgia da UNIRIO.

Foram convidados a participar do estudo alunos do segundo período, sétimo e internato (11^º e 12^º períodos). Todos responderam a um questionário impresso, contendo itens referentes ao conteúdo programático da disciplina. O índice de acertos das respostas dos alunos do internato (últimos períodos do Curso de Graduação em Medicina), cuja grade curricular não oferecia a disciplina de IC (currículo antigo), foi comparado com o dos alunos do segundo e sétimo períodos, que cursaram a referida disciplina do currículo novo, entretanto, com metodologias diferentes. Os do segundo período participaram mais ativamente de seminários e elaboraram protocolos de pesquisa, que foram vivenciados em campo, sob orientação docente; ao contrário dos alunos do sétimo período que não tiveram essa experiência.

Foram critérios de exclusão: alunos que não estivessem presentes no dia selecionado para a pesquisa; aqueles que não quisessem participar e alunos do segundo e sétimo períodos que não cursaram a IC I.

Após lerem o termo de consentimento livre e esclarecido e concordarem em participar da pesquisa, os alunos responderam, anonimamente, a um questionário com 15 questões objetivas contendo, cada uma, cinco alternativas de resposta. Foram abordados no questionário os seguintes temas: itens para elaboração de um protocolo de pesquisa, ética em pesquisa, busca de artigos na internet, leitura crítica de artigos, tipos de estudo, avaliação da metodologia de estudos sobre teste diagnóstico e terapêutico. No questionário, existiam pelo menos duas questões diferentes para cada um dos principais tópicos do conteúdo programático, para melhor avaliação da fixação dos ensinamentos. Em uma das opções (letra "e") o participante afirmava não conhecer a resposta ou não estar seguro para responder. Essa opção teve como objetivo evitar que

possíveis acertos ao acaso influenciassem no resultado da pesquisa. Aplicou-se o questionário a todos os voluntários em data programada e com a colaboração dos docentes dos referidos períodos.

A análise estatística foi feita utilizando o programa MedCalc®, versão 8.01. Foram calculadas as freqüências das variáveis nominais e as medidas centrais e de dispersão das variáveis contínuas, para a apresentação das características da amostra. A comparação entre grupos foi realizada pelo teste do qui-quadrado e testes não paramétricos, sendo o nível de significância adotado de 5%.

RESULTADOS

Participaram do estudo 131 alunos, sendo 53 (40%) do segundo período, 43 (33%) do sétimo período e 35 (27%) do internato (11^o e 12^o períodos). Houve um leve predomínio do sexo feminino na amostra (56,5%), contudo, sem diferença estatisticamente significativa ($p=0,1330$) entre os grupos avaliados (tabela 1). A maioria dos alunos (69%) é natural do Rio de Janeiro, sendo que 4,3% vieram do exterior.

Tabela 1 – Distribuição de freqüências, média, desvio padrão, por período curricular, em cada item apresentado.

	2º período	7º período	Internato
Tamanho da amostra	53	43	35
Sexo Fem / Masc	31 / 22	28 / 15	15 / 20
Idade (anos)*	20,49 ± 1,65	22,46 ± 1,72	24,28 ± 1,99
Uso Internet (acessos/semana)*	5,78 ± 1,9	4,56 ± 2,54	5,67 ± 2,19
Número de acertos no questionário*	10,36 ± 1,67	6,72 ± 2,37	7,14 ± 2,96

* = média ± desvio padrão

A média de idade dos estudantes foi de $22,15 \pm 2,34$ anos, variando de 18 a 32 anos (mediana de 22 anos). A média aumenta proporcionalmente ao período, existindo diferença estatisticamente significativa ($p<0,0001$) entre os grupos (tabela 1).

Quanto ao número de alunos com acesso a internet, apenas seis estudantes (4,7%) não tinham computador e acesso à Internet em suas residências (dois do segundo período e quatro do sétimo), entretanto, tinham livre acesso a este na universidade. Dois alunos não responderam a este item do questionário. Todos que tinham computador possuíam acesso à Internet ($n=123$), com média de uso por semana de $5,35 \pm 2,25$ acessos, conforme demonstrado na tabela 1. O número de acessos por semana foi significativamente menor ($p=0,0348$) no grupo de alunos do sétimo período.

Ao verificarmos o número de acertos dos alunos em resposta ao questionário estruturado, por período estudado, observamos que acertaram maior número de perguntas os alunos do segundo período (56,60%), com diferença significativa para os demais ($p<0,001$), não sendo identificada diferença ($p=0,497$) entre o sétimo (35,50%) e o internato (38,28%).

O sétimo período foi o que apresentou o maior percentual de respostas incorretas (20,76%) em relação ao segundo (17,96%) e ao internato (17,30%). O segundo período foi o grupo que menos deixou de responder as perguntas, escolhendo a opção "e" (25,39%), enquanto o sétimo (43,73%) e o internato (44,41%) mostraram percentual semelhante.

O internato foi o que apresentou uma maior dispersão quanto ao número de acertos, o que é mostrado no gráfico 1.

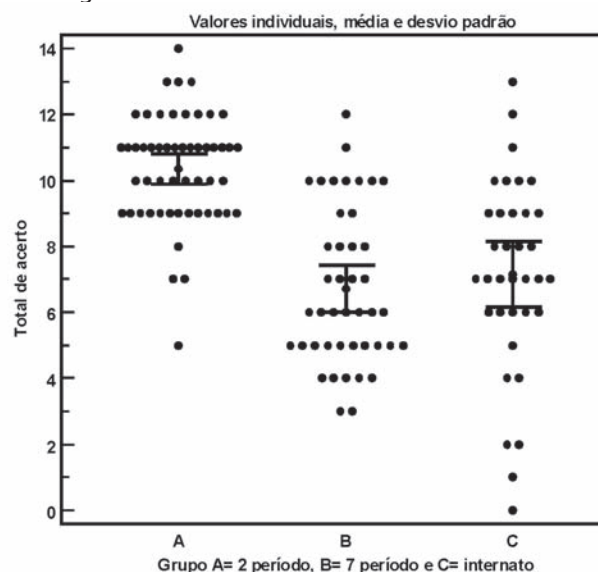


Gráfico 1 – Comparação entre o total de acertos das questões pelos períodos avaliados.

Considerando-se os assuntos abordados no questionário estruturado, observou-se diferença significativa ($p<0,05$) entre os três grupos, com relação ao conhecimento de busca de artigos na internet, de ética em pesquisa e em relação ao tópico tipo de estudo.

Quando avaliamos cada pergunta (acerto x erro), comparando os grupos, dois a dois, pelo teste do Qui-quadrado, observamos que os estudantes do segundo período tiveram um número de acertos significativamente maior que os do internato nas duas questões referentes à busca de artigos na Internet (conhecimento sobre uso de operadores *booleanos*: $p=0,0006$ e sites confiáveis: $p=0,00112$) e as duas outras sobre ética na pesquisa (sobre termo de consentimento livre e esclarecido: $p=0,0087$ e sobre os órgãos controladores das pesquisas: $p=0,0196$).

Os estudantes do sétimo período tiveram um número de acertos significativamente menor que os do internato quanto a quatro questões: duas sobre itens da elaboração do protocolo de pesquisa e as duas acima descritas sobre ética ($p=0,0346$; $p=0,0011$; $p=0,0253$ e $p=0,0010$, respectivamente).

Os estudantes do segundo período diferem significativamente daqueles do sétimo por apresentarem maior número de acertos quanto a três questões: as duas de busca de artigos na internet ($p=0,0006$, $p=0,0026$) e uma sobre teste diagnóstico ($p=0,0087$).

DISCUSSÃO

A Educação Médica atual enfatiza o interesse para uma melhor formação científica do médico na graduação. O médico, desde a sua fase de estudante, vê-se às voltas com uma grande e heterogênea quantidade de informações, as quais precisam ser selecionadas para uma melhor formação educacional. Além disso, na maioria das universidades é exigido, como requisito parcial, um trabalho final de curso em forma de trabalho científico.

A conscientização de que não só a leitura, mas, principalmente, a análise crítica de artigos da literatura médica consiste num valioso método de educação continuada, aliada ao fato de que a realização e a correta interpretação dos resultados de uma pesquisa científica exige um conhecimento prévio metodológico, motivou os educadores a enfatizarem a importância desses conhecimentos na formação médica, o que culminou com a introdução da disciplina de Iniciação Científica na grade curricular do curso médico.

O ensino da IC nos primeiros períodos do curso médico é criticado por alguns educadores, que defendem o seu aprendizado numa fase mais tardia na grade curricular. Observamos, contudo, que este início precoce não tem sido um impedimento ao bom desempenho desta disciplina, apesar da falta de conhecimento médico para a compreensão global do que está sendo lido em determinado artigo e do estudo concomitante de outras disciplinas curriculares de grande importância para a formação médica, tais como anatomia, fisiologia, bioquímica, entre outras. Ao contrário do que se possa pensar, o ensino da IC no início do curso médico possibilita ao aluno a oportunidade de participar de pesquisas no ciclo básico e proporciona um amadurecimento para melhor aproveitamento do seu estudo durante o curso, utilizando a metodologia científica durante todas as fases do aprendizado.

Uma crítica ao ensino médico, em geral, é que durante o curso poucos artigos científicos são analisados criticamente, o que acaba impedindo a contínua prática da avaliação crítica de publicações. Contudo, tem sido grande o interesse dos alunos pelo desenvolvimento dos protocolos apresentados como parte da avaliação da disciplina, inclusive estimulando-os a participar de publicações, como é o caso deste artigo.

A diferença no número de alunos que responderam ao questionário, maior nos períodos mais baixos, pode ser decorrente do pequeno e paulatino aumento do número de vagas oferecidas pela Universidade, mas também conseqüente à realização da pesquisa em dias selecionados de maior presença desses alunos no hospital. Os estudantes do internato, já em períodos mais adiantados, estão mais envolvidos com a assistência e as atividades extra-muros, o que pode ser responsável pelo menor número de interessados em participar da pesquisa.

Quanto aos resultados do questionário aplicado, observamos que o grupo do segundo período foi o grupo que exibiu maior número de acertos. Isto pode ter acontecido por que eles cursaram a disciplina recentemente, e/ou as mudanças metodológicas aplicadas a este período foram mais eficazes que a utilizada no sétimo período, resultando em um melhor aprendizado.

Os alunos do sétimo período deixaram de responder a um maior número de perguntas e obtiveram o menor número de acertos. Também foi o grupo que mostrou menor freqüência de acessos à Internet, talvez pelo fato de ter o maior número de alunos sem computador no domicílio.

Ao se analisar esses fatos, algumas conclusões podem ser sugeridas com relação ao sétimo período: (1) o aprendizado foi deficiente neste período, não havendo fixação satisfatória do conteúdo programático da disciplina; (2) houve falha na educação continuada durante os períodos letivos subseqüentes, não consolidando os ensinamentos anteriormente administrados; (3) os alunos, mais amadurecidos neste período, podem ter entendido melhor o espírito da pesquisa que era não responder quando não sabia ou estava em dúvida; (4) ou, mais provavelmente, uma combinação de fatores acima descritos.

As repostas dos alunos do internato, já desenvolvendo o trabalho de final de curso, demonstraram que estão apreendendo, na prática, com seus orientadores, ensinamentos sobre metodologia científica e sobre leitura crítica de artigos científicos. A realização de um trabalho de final de curso tem contribuído para que nossos formandos aprendam um pouco sobre metodologia da pesquisa, apesar de não terem cursado formalmente uma disciplina com esta finalidade. A maior dispersão do número de acertos neste grupo confirma a heterogeneidade da aquisição do conhecimento.

A busca de informação na internet é um aspecto fundamental na formação médica. Quanto às questões relacionadas a este conteúdo, o melhor desempenho foi atribuído aos alunos do segundo período, resultado que provavelmente ocorreu devido à participação ativa na elaboração do protocolo de pesquisa e em seminários sobre o tema, o que não ocorreu com o sétimo período e o internato.

Cada vez mais, a ética em pesquisa tem sido divulgada no meio científico; contudo, à exceção do segundo período, os outros períodos demonstraram inconsistência no conhecimento desse tópico, o que demonstra a necessidade de se destinar um período maior, durante o curso, para esclarecimento desse tema tão importante na pesquisa e na prática médica.

A literatura mundial sobre a educação médica, que diz respeito especificamente ao tema iniciação científica em medicina, é escassa. No Brasil, alguns estudos de outras universidades, nas quais essa disciplina é optativa, mostram resultados favoráveis à sua implantação na formação médica.^{6,7}

É nossa intenção reavaliar os alunos que participaram dessa pesquisa no segundo e sétimo períodos, quando estiverem cursando o sétimo período e o internato, respectivamente, quando pretendemos realizar uma comparação pareada das respostas ao mesmo questionário e, dessa forma, melhor avaliar a fixação do conhecimento.

Podemos concluir que a disciplina de Iniciação Científica I atualmente está contribuindo de forma sa-

tisfatória para a aquisição do conhecimento da metodologia científica; contudo, muito ainda precisa ser feito no sentido de consolidar os ensinamentos durante o Curso de Medicina.

AGRADECIMENTOS

Aos alunos que se dispuseram a responder ao questionário entendendo a importância em se realizar pesquisa sobre o tema.

REFERÊNCIAS:

1. Lei de Diretrizes e Bases da Educação Nacional. L nº 9.394. Act of 20 de dezembro de 1996.
2. Portaria Nº 126 – Curso de Medicina, do Ministério da Educação e do Desporto. Act of 1º de fevereiro 1999.
3. Dantas F, Ribeiro CT, Lázari CS, Zanini EJO; Rodrigues FF; Silveira GC, et al. Avaliação quali-quantitativa das disciplinas curriculares: a experiência da Universidade Federal de Uberlândia. Revista Brasileira de Educação Médica 2001; 25(1):27-35.
4. Muñoz D, Muñoz D. O ensino de ética nas Faculdades de Medicina do Brasil. Revista Brasileira de Educação Médica 2003;27(2):114-24.
5. Worley P, Esterman A, Prideaux D. Cohort study of examinations performance of undergraduate medical students learning in community settings- Br Med J 2004;328:207-10.
6. Cardoso GP, Silva Junior CT, Martinho JMSG, Cyrillo RJT. Iniciação científica em Medicina: uma questão de interesse para todas as especialidades. Pulmão RJ 2004;13(1):8-12.
7. Cardoso GP, da Silva Junior CT, Netto ALCC, Touça AS, Brigido DC, Mattos ACMT, Pacheco AB. Visão geral de um programa de iniciação científica em medicina: experiência do curso de medicina da Universidade Federal Fluminense. Pulmão RJ 2004;13(3):174-81.

Artigo original

Prevalência de asma nos funcionários do Hospital Nossa Senhora da Conceição – Tubarão – SC.

Prevalence of asthma among workers of Nossa Senhora da Conceição Hospital - Tubarão - SC.

Rosemeri Maurici da Silva¹, Leila Prado de Almeida²,
Gleyce Kelly Prado de Almeida², Thiago Mamôru Sakae³.

RESUMO

Introdução: a asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas, com alta prevalência e grande impacto socioeconômico, piorando a qualidade de vida das pessoas. **Metodologia:** com o objetivo de estimar a prevalência de asma brônquica em funcionários do Hospital Nossa Senhora da Conceição na cidade de Tubarão – SC, foi realizado um estudo observacional, com delineamento transversal, aplicando-se questionários escritos padronizados, módulo asma do ISAAC, em 198 funcionários. **Resultados:** foram avaliados 198 funcionários com média de idade de 32,3 anos, dos quais 79,8% eram caucasianos e 86,4%, do gênero feminino. A maioria dos participantes pertencia ao setor de limpeza (12,6%) e enfermagem (58,6%). Dos participantes, 16 atingiram o ponto de corte de 5 no questionário padronizado ISAAC, considerado diagnóstico para asma brônquica, configurando uma prevalência de 8,1%. **Conclusão:** a prevalência de asma encontra-se dentro da média estimada para a população brasileira.

Descritores: asma, ISAAC, trabalhadores da saúde.

ABSTRACT

Introduction: Asthma is a chronic inflammatory disease of the airways, whose high prevalence has an adverse impact on the social and economic life of asthmatic patients, as well as a decrease in their quality of life. **Methodology:** To estimate the prevalence of asthma among employees of Nossa Senhora da Conceição Hospital, in Tubarão – SC, Brazil, a cross-sectional, observational study was carried out, by using standardized written ISAAC questionnaires in 198 employees. **Results:** 198 employees were evaluated, the mean age was 32,3 years old, 79,8% were caucasians and 86,4% females. The most of them did the cleaning (12,6%) and worked with nursing practice (58,6%). Among the studied population, 16 had the cut off point at 5 in the standardized ISAAC questionnaire to diagnosis of asthma, with a asthma prevalence of 8,1%. **Conclusion:** Prevalence of asthma was 8,1%, similar the national rates.

Keywords: asthma, ISAAC, employees of hospital.

1. Professora do Curso de Medicina da Universidade do Sul de Santa Catarina (Unisul), Doutora em Medicina/Pneumologia.
2. Acadêmicas do Curso de Medicina da Unisul.
3. Professor do Curso de Medicina da Unisul.
4. Instituição: Universidade do Sul de Santa Catarina (Unisul).

Endereço para correspondência: Profa. Dra. Rosemeri Maurici da Silva - Rua Moçambique, 852, Rio Vermelho, 88060415, Florianópolis, SC.

E-mail: rosemaurici@gmail.com

Recebido em 11/06/2007 e aceito em 03/07/2007, após revisão.

INTRODUÇÃO

Asma é uma doença inflamatória crônica caracterizada por hiper-responsividade 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.

O diagnóstico de asma é feito através dos sintomas apresentados pelo paciente, pela espirometria e pela avaliação da atopia.

Sintomas como dispnéia, tosse crônica, sibilância, aperto no peito ou desconforto torácico, sintomas episódicos, melhora espontânea, ou com o uso de medicações broncodilatadoras e/ou antiinflamatórias esteróides, indicam a asma como provável diagnóstico.¹

Asma mal controlada acarreta grande impacto na vida social e econômica dos pacientes, piorando a qualidade de vida, resultando em faltas à escola ou ao trabalho, diminuição da produtividade, aposentadoria precoce e morte.²

A prevalência de asma vem aumentando em todo o mundo, estando o Brasil em oitavo lugar, com uma prevalência de 20% segundo o *International Study for Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC). Este estudo mostrou uma ampla variação, de 1,6% a 36,8% na prevalência mundial. Esta diferença também é vista no Brasil, com diferentes taxas encontradas em diversas cidades: Montes Claros 23,8%, Recife 20,9%, Curitiba 8,6%, Salvador 12,5%, São Paulo 10% e Uberlândia 10,1%.³

A asma é responsável por 350.000 internações por ano no Brasil, sendo a quarta causa de internação pelo SUS.

Diferenças socioeconômicas, culturais e ambientais, existentes dentro de um mesmo país e entre os diferentes países, podem ser responsáveis pela grande variação na prevalência da asma.⁴

Há poucos estudos em funcionários da saúde. Num deles, feito na Universidade Federal de Pernambuco, através do *European Respiratory Health Survey* (ERCHS), a prevalência de asma foi de 10,7%, sendo os maiores índices encontrados em mulheres e em pessoas mais jovens.⁹

Existem poucos dados sobre a epidemiologia da asma no Brasil. Isto se deve à falta de consenso quanto à definição de asma e ausência de uniformidade nos critérios que a identificam. Muitos estudos têm utilizado métodos e populações diferentes para pesquisa de prevalência de asma, o que dificulta a interpretação e comparação dos resultados.^{6,7}

O ISAAC fornece métodos padronizados para estudos em crianças e adolescentes.⁷ Recentemente foi feito um trabalho com a proposta de validar um ponto de corte para discriminar adultos asmáticos, utilizando o ISAAC. Neste trabalho, as perguntas do questionário foram avaliadas por especialistas quanto à importância para o diagnóstico, sendo que a soma das notas determinou o escore do questionário, adotando o ponto de corte 5, para classificar o indivíduo como asmático.⁸

Embasados neste escore, e pela carência de dados de prevalência de asma brônquica em nosso meio, propusemo-nos a realizar este estudo, com o objetivo de estimar essa prevalência em funcionários do Hospital Nossa Senhora da Conceição – Tubarão – SC.

METODOLOGIA

Foi realizado um estudo observacional, com delineamento transversal, por amostragem, na coleta de dados.

A população-alvo foi constituída por funcionários do Hospital Nossa Senhora da Conceição (HNSC), da cidade de Tubarão, Santa Catarina, identificados a partir dos dados fornecidos pela administração da Instituição, que foram submetidos ao questionário padronizado do projeto ISAAC, módulo asma.

O número total de funcionários era de 806, sendo que a amostra estudada foi de 198, considerada satisfatória para detectar uma prevalência de asma estimada em 20%, com um erro amostral de $\pm 5\%$, no nível de confiança estatística de 95% ($p < 0,05$).

Foi feita amostragem sistemática aleatória, onde o número total da população foi distribuído, proporcionalmente, entre os 9 setores do HNSC. Quando a casa decimal do número encontrado foi menor do que 5, o mesmo foi convertido para o anterior, e quando foi maior do que cinco, para o posterior.

Do setor administrativo, que tinha 83 funcionários, correspondendo a 10,2% do total, foram entrevistadas 20 pessoas. Do setor de enfermagem, com 471 funcionários (58,4%), foram entrevistadas 116 pessoas. Do setor da limpeza, com 97 funcionários (12,03%), 25 pessoas. Do setor de costura, 6 funcionários (0,74%), 1 pessoa. Do setor da farmácia, 24 funcionários (2,97%), 6 pessoas. Do setor de manutenção, 19 funcionários (2,35%), 5 pessoas. Do setor de cozinha, 74 funcionários (9,18%), 18 pessoas. Do setor de radiologia, 28 funcionários (3,47%), 7 pessoas. Não foi entrevistado nenhum dos 2 funcionários que trabalhavam na caldeira (0,24%). Após o sorteio de um número na lista de identificação, este foi utilizado como ponto de partida para a seqüência, até que o tamanho necessário da amostra fosse atingido.

O questionário ISAAC, módulo asma, é constituído por 8 questões:

- 1) Presença de sibilos alguma vez na vida;
- 2) Presença de sibilos nos últimos 12 meses;
- 3) Presença de crises de sibilos nos últimos 12 meses;
- 4) Sono perturbado por sibilos nos últimos 12 meses;
- 5) Limitação da fala por sibilos nos últimos 12 meses;
- 6) Asma alguma vez na vida;
- 7) Presença de sibilos aos esforços;
- 8) Presença de tosse seca noturna. Foi considerado como diagnóstico de asma brônquica um escore mínimo de 5.

Além das questões do ISAAC, foram coletados dados sobre o estado civil, grupo étnico, setor em que trabalhava, e se eram fumantes ou ex-fumantes, sendo considerado como ex-fumante o indivíduo que encerrou seu hábito tabágico há, no mínimo, 5 anos.

Os questionários escritos, auto-aplicáveis, foram distribuídos aos funcionários no horário de trabalho e preenchidos, sob supervisão dos pesquisadores, nos meses de agosto a setembro de 2006. Todos foram informados sobre os objetivos e métodos que seriam utilizados no estudo, concordando em participar, por assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido.

Foram utilizados como critérios de inclusão pessoas acima de 18 anos que trabalhavam no HNSC. Foram excluídos do estudo aqueles que não preencheram corretamente o questionário, os que não concordaram em participar, os que eram fumantes, ou que tinham abandonado o hábito tabágico há menos de 5 anos, e aqueles que, procurados por três vezes, não foram encontrados. Todos os excluídos foram substituídos por novos participantes que preencheram os critérios de inclusão, respeitando o setor do Hospital no qual trabalhavam e o critério de aleatoriedade.

Os dados foram digitados, a partir da ficha de inclusão, em um banco de dados criado utilizando o software Epidata® 3.0. Foram descritas as prevalências de asma em cada um dos setores e da amostra como um todo. Diferenças na prevalência, de acordo com os grupos de interesse, foram avaliadas e a existência de significância estatística foi testada pelo *qui-quadrado*, no nível de confiança estatística de 95% ($p < 0,05$).

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade do Sul de Santa Catarina (Unisul).

RESULTADOS

Foram avaliados 198 funcionários, sendo 27 (13,6%) do gênero masculino e 171 (86,4%) do gênero feminino.

A idade variou entre 18 e 75 anos, com média de idade de 32,3 anos ($DP \pm 9,3$).

Quanto ao estado civil, 62 (31,3%) eram solteiros, 98 (49,5%) casados, 19 (9,6%) amasiados e 19 (9,6%) separados.

Em relação à etnia, 158 (79,8%) eram caucasianos e 40 (20,2%) eram não-caucasianos.

A distribuição dos participantes de acordo com o setor de trabalho encontra-se demonstrada na Tabela 1.

Tabela 1 – Distribuição dos participantes de acordo com o setor de trabalho.

Setor de Trabalho	n	%
Enfermagem	116	58,6
Limpeza	25	12,6
Administrativo	20	10,1
Cozinha	18	9,1
Radiologia	7	3,5
Farmácia	6	3
Manutenção	5	2,5
Costura	1	0,5
Total	198	100

A distribuição das respostas afirmativas às perguntas do módulo asma do questionário ISAAC encontra-se demonstrada na Tabela 2.

Tabela 2 – Distribuição das respostas afirmativas ao questionário ISAAC, módulo asma.

Questão	n (%)
1. Sibilos alguma vez na vida	38 (19,2)
2. Sibilos no último ano	18 (9,1)
3. Uma ou mais crises no último ano	14 (7,1)
4. Sono perturbado por sibilos no último ano	8 (4)
5. Limitação da fala por sibilos no último ano	4 (2)
6. Asma ou bronquite alguma vez	36 (18,2)
7. Sibilos após exercício físico	13 (6,6)
8. Tosse seca noturna	51 (25,8)

Das 198 pessoas entrevistadas, 16 atingiram o ponto de corte 5 do questionário ISAAC e foram consideradas asmáticas, sendo a prevalência correspondente de 8,1%.

Em relação à faixa etária, dos 18 aos 29 anos e dos 30 aos 39 anos, 6 pessoas foram consideradas asmáticas, em cada intervalo de idade. Na faixa etária de 40 aos 49 anos e dos 50 aos 59 anos, 1 pessoa foi considerada asmática, em cada um dos intervalos ($p > 0,05$).

Quando agrupados os funcionários do setor da limpeza e da cozinha, e comparados com o restante dos funcionários, observou-se que daqueles considerados asmáticos, 3 pertenciam a estes setores de trabalho e os demais aos outros ($p > 0,05$).

DISCUSSÃO

Foi encontrada uma prevalência de asma de 8,1%, menor do que a média brasileira estimada pelo ISAAC, que foi de 20%, porém dentro da variação mundial que é de 1,6 a 36,8%.¹

Delalos e colaboradores observaram que a exposição ocupacional é um fator de risco importante para a asma em trabalhadores da saúde, tornando a prevalência neste segmento populacional aumentada, fato este não observado no presente estudo.⁹

Vários trabalhos realizados utilizando o questionário ISAAC, módulo asma, têm avaliado a prevalência de asma em crianças (de 6 a 7 anos) e adolescentes (de 13 a 14 anos), sendo escassos os dados em adultos, o que torna difícil a comparação, mostrando a importância de se estudar de prevalência de asma neste segmento da população.

Um estudo realizado num hospital de Pernambuco utilizou o questionário ERCHS e avaliou a prevalência de asma em pessoas de 18 a 44 anos. Encontrou uma prevalência de 10,7%, evidenciando que dispnéia noturna, sensação de aperto torácico e tosse noturna foram os achados mais frequentes.⁵

Uma das dificuldades encontradas em estudos epidemiológicos sobre asma refere-se à conceituação e ao diagnóstico desta doença. No estudo de Maiçãra

e colaboradores, uma escore de 5 pontos do questionário ISAAC, módulo asma, mostrou uma sensibilidade de 93% e especificidade de 100% para o diagnóstico de asma em adultos, sendo considerado um bom método para estudos de prevalência.⁸ Alguns autores não consideram o método de coleta por questionário de auto-resposta como melhor opção para pesquisa de asma, defendendo a teoria de que os indivíduos deveriam ser submetidos a testes clínicos, funcionais e alergológicos, o que não foi realizado neste estudo.⁵ Por outro lado, os questionários escritos são de baixo custo, fáceis de serem aplicados e não requerem o uso de equipamentos especiais, além de não sofrerem a influência da época do ano, temperatura e umidade.⁴ Podem ainda ser utilizados na presença de infecção respiratória e do uso de medicações para asma, que interferem nos testes de broncoprovocação.²

A prevalência encontrada neste estudo foi menor do que em outras cidades brasileiras que utilizaram o ISAAC em crianças e adolescentes. Em Curitiba, a prevalência encontrada foi de 8,6%, Montes Claros 23,8%, Recife 20,9%, Salvador 12,5%, São Paulo 10% e Uberlândia 10,1%.³ Também foi inferior à de um estudo feito em funcionários de um hospital de Pernambuco, utilizando o questionário da *European Community Respiratory Health Survey* (ERCHS), que encontrou uma prevalência de 10,7%.⁵

A menor prevalência encontrada em alguns trabalhos pode ser devida ao fato de a população estudada ser de menor nível socioeconômico.¹⁰ O diagnóstico de asma é maior em pessoas com melhor nível socioeconômico, talvez pelo maior acesso aos serviços de saúde, ao passo que pessoas com menor renda são mal diagnos-

ticadas e tratadas.³ Outra hipótese proposta por alguns autores é que pessoas com menor poder aquisitivo tem maior contato com agentes infecciosos quando crianças, tornando-os menos susceptíveis à atopia.¹¹ Apesar de o diagnóstico de asma ser maior em pessoas com melhor poder aquisitivo, os sintomas de asma e crises de maior gravidade são mais freqüentes em pessoas com menor renda.³ Além disso, a variação na prevalência de asma encontrada em diferentes cidades pode ser devida a características climáticas, ambientais, genéticas, e ao estilo de vida das distintas populações estudadas.

Um estudo utilizando o ISAAC em adultos estudantes de veterinária e medicina, e usando diferente ponto de corte para discriminá-los como asmáticos, encontrou uma prevalência de asma de 16,5%.¹²

Outro, realizado na Espanha, utilizou o questionário da *International Union Against Tuberculosis and Lung Disease* (IUATLD) em adultos jovens. Além do questionário, também foram submetidos a espirometria e teste de broncoprovocação com metacolina. Os autores encontraram uma prevalência de asma de 4,7% em Albacete, 3,5% em Barcelona, 1,1% em Galdakao, 1% em Huelva e 1,7% em Oviedo.¹³ Não houve relação entre a presença de asma e o setor em que trabalhavam os participantes.

A prevalência de asma ocupacional varia de 5 a 10% em adultos e o ambiente hospitalar pode funcionar como um fator de risco para sintomas de asma.¹⁴

Concluimos, no presente estudo, que a prevalência de asma de 8,1% mostrou-se inferior à média brasileira encontrada pelo ISAAC, mas situou-se em níveis intermediários com relação a outros estudos nacionais e mundiais sobre esse assunto.

REFERÊNCIAS

1. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. IV Diretrizes Brasileiras no Manejo da Asma. *J Bras Pneumol* 2006; 32 (Supl 7): 447-474.
2. Oliveira MA, Muniz MT, Santos LA, Faresin M, Fernandes ALG. Custo-efetividade de programa de educação para adultos asmáticos atendidos em hospital-escola de instituição pública. *J Pneumol* 2002;28:71-76.
3. Maia JGS, Marcopito LF, Amaral NA, Tavares BF, Santos FANL. Prevalência de asma e sintomas asmáticos em escolares de 13 a 14 anos de idade. *Rev Saúde Pública* 2004;38:292-9.
4. Cassol VE, Solé D, Menna-Barreto SS, Teche SP, Rizzato TM, Maldonado M, et al. Prevalência de asma em adolescentes urbanos de Santa Maria (RS). Projeto ISAAC – International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *J Bras Pneumol* 2005;31:191-6.
5. Filho ASA, Neto EPA, Sarinho ESC, Vaconcelos MM, Lima DST, Wirtsbiki PM. Prevalência de asma em funcionários de hospital universitário avaliada por meio de questionário de saúde respiratória da Comunidade Européia. *J Bras Pneumol* 2005;31:390-397.
6. Pizzichini MMM. Definir asma para estudos epidemiológicos: essa meta pode ser alcançada? *J Bras Pneumol* 2005;31:vi-viii.
7. Solé D, Naspitz CK. Epidemiologia da asma: estudo ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood). *Rev Bras Alerg Imunopatol* 1998;21:38-45.
8. Maçaira EF, Algranti E, Stelmach R, Ribeiro M, Nunes MPT, Mendonça EMC, et al. Determinação de escore e nota de corte do módulo asma do International Study of Allergies in Childhood para discriminação de adultos asmáticos em estudos epidemiológicos. *J Bras Pneumol* 2005;31:477-85.
9. Delalos GL, Gimeno D, Arif AA, Buraud KD, Carson A, Lusk C, et al. Occupational risk factors and asthma among health care professionals. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:667-675.
10. Felizola MLBM, Viegas CAA, Almeida M, Ferreira F, Santos MCA. Prevalência de asma brônquica em escolares do Distrito Federal e sua relação com o nível socioeconômico. *J Bras Pneumol* 2005;31:486-91.
11. Britto MC, Bezerra PG, Brito RC, Rego JC, Burity EF, Alves JG. Asma em escolares do Recife – comparação de prevalências:1994-1995 e 2002. *J Pediatría* 2004;80:391-400.
12. Andrade SRG, Rodrigues CE, Castro MA, Nunes ICC, Solé D, Kalil J, et al. Prevalência e fatores de risco para asma em estudantes de Veterinária e Medicina. *Rev Bras Alergia Imunopatol* 2005;28:89-93.
13. Grupo Español del Estudio Europeo del Asma. Estudio Europeo del Asma. Prevalencia de hiperreactividad bronquial y asma en adultos jóvenes de cinco áreas españolas. *Med Clin (Barc)* 1996;106:761-767.
14. Fernandes ALG, Stelmach R, Algranti E. Asma Ocupacional. *J Bras Pneumol* 2006;32 (Supl 2): S45-S52.

Curso de tuberculose - aula 6

Tratamento da tuberculose.

Tuberculosis treatment.

Hisbello S. Campos¹.

Neste módulo, será abordado o tratamento da tuberculose, comentando-se dados históricos dessa doença em nosso país e os fundamentos da quimioterapia. Serão apresentados os esquemas medicamentosos padronizados e suas indicações, assim como as

condutas em grupos especiais de doentes (nefropatas, hepatopatas, HIV+) e frente aos efeitos tóxicos das drogas. Finalmente, serão citados os novos fármacos em experimentação para serem integrados ao tratamento da tuberculose.

É possível curar a tuberculose?

A tuberculose é uma doença grave, porém curável. Se o esquema medicamentoso for adequado, se as doses corretas forem tomadas regularmente pelo tempo suficiente, praticamente 100% dos doentes poderão ser curados. No Brasil, os esquemas terapêuticos são padronizados e adequados às diferentes situações clínicas. O Programa Nacional de Controle da

Tuberculose (PNCT) é responsável pelas normas de prevenção, diagnóstico e tratamento e pela distribuição dos medicamentos, que são fornecidos, gratuitamente, a todos os doentes registrados e acompanhados nas Unidades de Saúde (US). As ações padronizadas pelo PNCT, em todo o país, são executadas pelos estados e municípios.

Como se chegou ao tratamento atual da tuberculose?

No Brasil, a primeira ação efetiva do poder público contra a doença data de 1907 e foi proposta por Oswaldo Cruz, então Diretor Geral de Saúde Pública. Em 1920, criou-se a Inspetoria de Profilaxia da Tuberculose, que priorizou a descoberta e o tratamento adequado dos doentes. A seguir, em 1926, o Departamento Nacional de Saúde Pública criou modelo centralizado de ações profiláticas, hospitalares, dispensariais e laboratoriais, coordenadas pelo Setor Público. Até a década de 40, quando ainda não havia medicamento efetivo, o tratamento era hospitalar, com o uso de técnicas cirúrgicas, tais como o pneumotórax. Com a descoberta da estreptomina (SM), em 1944, seguida pela da isoniazida (INH) e pela do ácido para-amino-salicílico (PAS), inicia-se a era quimioterápica da tuberculose. O otimismo inicial, quando passou a ser possível curar a maior parte dos doentes, começou a ser abalado pela descoberta de resistência bacteriana aos medicamentos empregados. Isso fez com que, em 1964, a Campanha Nacional Contra a Tuberculose (CNCT), fundada em 1946, passasse a definir normas para o combate à

doença, padronizando os esquemas terapêuticos de acordo com uma classificação prognóstica dos doentes tuberculosos.

- VT - virgem de tratamento e sensível às drogas;
- PS - provavelmente sensível às drogas;
- C1 - crônico passível de recuperação cirúrgica;
- C2 - crônico grave não passível de recuperação cirúrgica.

Para os doentes VT e PS, o esquema medicamentoso era composto pela SM, pela INH e pelo PAS, e tinha 18 meses de duração. Para os crônicos, foram definidos esquemas de 2ª linha e de reserva, compostos pelo etambutol (EMB), pela etionamida (ETH), pela pirazinamida (PZA), pela viomicina (VIO), pela capreomicina (CAPREO) e por outras. Em 1965, com base em ensaios terapêuticos conduzidos no país, o tempo de tratamento foi reduzido para 12 meses (3SIP/ 3IP/ 6I) e o retratamento deveria ser feito com 4EEt / 8EEt ou Z. Deve-se ressaltar que o Brasil foi o primeiro país no mundo a utilizar esquema com 12 meses de duração, de forma padronizada. A avaliação dos resultados do tratamento padronizado ambulatorial, realizada de

1. Médico do Centro de Referência Prof. Helio Fraga, MS.

Trabalho realizado pelo Centro de Referência Prof. Helio Fraga, MS. Não há conflito de interesse.

1966 a 68, revelou que cerca de 69% dos doentes se curavam, 14% abandonavam o tratamento, 6% tornavam-se crônicos e 3% morriam. Os demais (8%) enquadravam-se em outras situações. Em 1971, o esquema terapêutico padronizado de primeira linha foi modificado, passando a ser composto pela SM, pela INH e pela tiacetazona (TZ) (3SHT/ 9HT). Posteriormente, em 1979, o esquema foi novamente modificado, passando a ser composto pela rifampicina (RMP), pela INH e pela PZA, com 6 meses de duração (2RHZ / 4RH). Esse esquema é mais eficaz e menos tóxico que os anteriores, tendo sido implementado em todo o país, de for-

ma pioneira em todo o mundo. Deve-se ressaltar que é a presença da RMP que permite usá-lo por 6 meses.

No entanto, por diversas razões, os resultados alcançados na rotina das Unidades de Saúde do nosso país deixam a desejar. Num estudo de coorte, que avaliou o resultado do tratamento da tuberculose durante o período 1990-2002, observou-se baixo percentual de resultados favoráveis: 61%, entre os pulmonares bacilíferos, e 59%, no total de doentes. Cabe ressaltar que a elevada taxa de falta de informação sobre o resultado do tratamento (próxima a 20%) influenciou, significativamente, as proporções acima.

Quais as bases do tratamento da tuberculose?

Os fundamentos da quimioterapia da tuberculose – poliquimioterapia e longo tempo de tratamento – baseiam-se em características do bacilo (bacilo de Koch – BK), na farmacologia, em estudos experimentais e em ensaios terapêuticos. As características importantes do bacilo para a quimioterapia são:

Aerobiose estrita - Como o oxigênio é fundamental para o metabolismo dos bacilos, eles modulam seu comportamento de acordo com a tensão do gás no local da lesão. Considerando a patogenia da tuberculose, há, quase sempre, três ambientes distintos de lesão concomitantes: intracelular, intracaseoso e intracavitário. No interior dos macrófagos, onde o pH é ácido e o oxigênio é rarefeito, o BK deprime seu metabolismo, retardando seu ritmo de duplicação. Nas lesões caseosas fechadas, onde o pH é neutro e a tensão de oxigênio muito baixa, seu metabolismo fica ainda mais deprimido, passando a ter crescimento intermitente. Nessa situação, na qual podem levar de dias a meses sem se replicar, os bacilos são denominados “*persistentes*”, responsáveis pelas recaídas e pelas recidivas. Nas lesões cavitárias, a oferta de oxigênio e de nutrientes é alta e o pH é neutro, condições ideais para o bacilo. Sua atividade metabólica é intensa, formando grandes populações. Dessa forma, o esquema medicamentoso deve conter fármacos que atuem, tanto no pH ácido como no neutro, em altos ou baixos teores de oxigênio e em qualquer grau de atividade metabólica bacteriana. Dentre as drogas que compõem os esquemas terapêuticos padronizados, a RMP, a PZA e o EMB são as que melhor agem no meio intracelular. Na lesão caseosa, a RMP, seguida pela INH, são as mais efetivas. Finalmente, na lesão cavitária, a RMP, a INH e a SM são as mais ativas. Assim, pode-se notar que o esquema 1 (2RHZ / 4RH), padronizado para o tratamento inicial de todas as formas da doença, contém medicamentos que atuam, efetivamente, em todos os ambientes de lesão.

Multiplicação lenta - A ação do medicamento se dá quando o bacilo está metabolicamente ativo, multiplicando-se. Dessa forma, nas situações adversas, nas quais ele deprime seu metabolismo, o medicamento pode não agir. Esse fato é o determinante da cronicidade da doença e do longo tempo da quimioterapia. Assim, é importante que o tempo de tratamento preveja que os

bacilos persistentes podem passar meses em inatividade metabólica. Do mesmo modo, é possível que, ao final do tratamento, reste uma pequena população de bacilos viáveis, dormentes. Esses poderão vir a ser responsáveis pela recidiva da doença no futuro (tuberculose de reinfeção endógena).

Mutantes resistentes - O BK sofre mutações ao acaso, gerando cepas resistentes a um ou mais dos quimioterápicos empregados no tratamento da tuberculose. Essas mutações são menos freqüentes para a RMP, fazendo com que, numa população selvagem, um em cada 10 milhões de bacilos seja naturalmente resistente a ela. São um pouco mais freqüentes para a INH, o EMB e a SM (um em cada 100 a 10.000 bacilos) e ainda mais comuns para a PZA e a ETH (um em cada mil). A esse fenômeno, dá-se o nome de *resistência natural*. Dessa forma, o esquema quimioterápico deve sempre conter duas ou mais drogas para que aqueles bacilos resistentes a determinado fármaco sejam destruídos pelo outro, e vice-versa. Deve-se ressaltar que, além das mutações, a irregularidade na tomada dos medicamentos, ou doses insuficientes também induzem o desenvolvimento de resistência (*resistência adquirida*). Se um doente portador de germes resistentes infecta uma pessoa, e esta adoece, o fará com uma população bacteriana resistente a drogas que ela nunca utilizou (*resistência primária*). Quando os bacilos são resistentes a duas ou mais drogas, chama-se multirresistência (quadro 1).

Quadro 1 - Tipos de resistência do *Mycobacterium tuberculosis*.

Resistência natural: por mutação genética ocorrida ao acaso.

Resistência adquirida: por seleção de bacilos resistentes gerados por quimioterapia inadequada, irregularidade na tomada dos medicamentos ou por abandono prematuro do tratamento.

Resistência primária: transmissão de bacilos resistentes para pessoas sem tratamento anterior.

Multirresistência: resistência a mais de um medicamento. No Brasil, chama-se multidroga-resistência (MDR) a resistência à RMP, à INH e a uma ou mais das drogas que compõem os esquemas padronizados.

Para prevenir a falência do tratamento, que pode ser devida à resistência adquirida, associam-se drogas de alto poder bactericida, que atuam em todos os ambientes de lesão, na fase inicial do tratamento - fase de ataque. Dessa forma, reduz-se, rapidamente, a população bacteriana e a proporção de mutantes resistentes, além de se assegurar a eliminação de germes com resistência primária. O prolongamento da terapia - *fase de manutenção* - tem como objetivo a eliminação dos germes persistentes, prevenindo-se recaídas e recidivas. O tratamento da TBC é composto de duas fases. A primeira, ou fase de ataque, tem o propósito de diminuir, rápida e eficazmente, a população micobacteriana, com a associação de drogas de alto poder bactericida, que atuam em todos os ambientes de lesão, diminuindo a transmissibilidade da enfermidade e reduzindo o risco de desenvolvimento de resistências. A segunda, fase de manutenção, tem como objetivo a eliminação dos germes persistentes, prevenindo-se recaídas e recidivas, sendo esta a razão do prolongamento da terapia.

Quais os fármacos usados no tratamento da tuberculose e como eles agem?

Há um número razoável de medicamentos efetivos sobre o BK (quadro 2). Na rotina, os mais utilizados são a rifampicina (R), a isoniazida (I), a pirazinamida (Z), o etambutol (E), a estreptomicina (S) e a etionamida (Et). De um modo geral, os medicamentos interferem com o sistema enzimático do BK ou bloqueiam a síntese protéica. A RMP bloqueia a RNA-transferase, no momento da replicação do DNA, interferindo na construção protéica. A INH também interfere na síntese protéica, comprometendo a formação do ácido gama-aminobutírico (GABA), no ciclo de Krebs. A SM e outros aminoglicosídeos alteram a formação de proteínas da parede celular. As fluoroquinolonas, um novo grupo farmacológico que vem sendo avaliado para o tratamento da tuberculose, atuam no DNA do BK, bloqueando a DNA-girase, responsável pelo enrolamento das cadeias. A finalidade do esquema medicamentoso é atuar em diferentes estágios do metabolismo bacilar, visando potencializar o efeito destrutivo.

Quadro 2 - Medicamentos efetivos sobre o *Mycobacterium tuberculosis*, padronizados no Brasil.

Rifampicina (R)	Cicloserina (CS)
Isoniazida (I)	Capreomicina (CM)
Pirazinamida (Z)	Tiossemicarbazona (T)
Etambutol (E)	Kanamicina (K)
Estreptomicina (S)	Morfazinamida (M)
Etionamida (Et)	Ofloxacino (OFX)
	Terizidona (TZ)
	Clofazimine (CLF)
	Acido paraminosalicílico (PAS)

De acordo com os princípios farmacológicos, os medicamentos podem ser administrados por via oral ou parenteral. Obviamente, e considerando o tempo prolongado de tratamento, os de uso oral (RMP, INH, PZA e EMB) são mais cômodos do que os injetáveis

A efetividade de um quimioterápico é medida pela sua *atividade bactericida* (velocidade com a qual os bacilos são mortos na fase inicial do tratamento, que é definida como a proporção de culturas de escarro negativas 2 meses após o início da quimioterapia) e pela sua *atividade esterilizante* (capacidade de eliminar os poucos bacilos restantes, que é definida pela proporção de recidivas que ocorrem após o término do tratamento). Os esquemas padronizados no Brasil são compostos por fármacos com as maiores atividades bactericida e esterilizante, tendo, assim, grande poder de prevenir o surgimento de bacilos resistentes.

Resumindo, vimos que a poliquimioterapia visa possibilitar a destruição de germes naturalmente resistentes a uma ou outra droga, como também assegurar a ação dos medicamentos em todos os ambientes de lesão, independentemente do grau de atividade metabólica do BK. Vimos, também, que o tempo prolongado do tratamento visa atingir aqueles bacilos dormentes nas lesões caseosas, principais responsáveis pela recidiva da tuberculose.

(SM). Há diferença na potência desses medicamentos, que pode ser medida por seus níveis de difusão sérica e tecidual. A INH e a RMP são as que têm melhor difusão tecidual, alcançando concentração sérica máxima 2 a 4 horas após a tomada. A RMP, a PZA e o EMB têm maior capacidade de penetração nos macrófagos, fato relevante para a eliminação dos bacilos *persistentes* e para a esterilização das lesões. O pH do meio interfere na ação dos medicamentos. Enquanto a PZA tem uma boa atuação em pH ácido (interior do macrófago e nas zonas acidificadas das lesões caseosas), a SM só age em pH neutro (paredes das lesões cavitárias).

O metabolismo do BK é influenciado pelo nível do cortisol plasmático, que varia durante o ritmo circadiano, fazendo com que seu metabolismo seja maior após o meio-dia. Como os medicamentos atuam tanto *por nível*, ou seja, mantendo um nível sérico constante, como principalmente *por pico*, no momento do ponto máximo de sua concentração, é desejável que se alcance o pico de concentração dos medicamentos no momento de maior intensidade metabólica dos bacilos, quando são mais suscetíveis à ação dos medicamentos. Assim, os medicamentos devem ser tomados ao acordar, considerando que seus níveis sanguíneos máximos se estabelecem entre 2 e 4 horas.

Com exceção da SM, praticamente todos os medicamentos empregados na tuberculose são metabolizados no fígado, porém variam quanto à excreção. A RMP, a INH e a PZA, têm maior excreção hepática e menor renal. Já a SM é de exclusiva excreção renal e o EMB é, quase totalmente, excretado pelos rins. Este conhecimento tem importância frente ao aparecimento de efeitos colaterais ou para evitar fenômenos tóxicos em determinadas situações, como no tratamento de hepatopatas ou nefropatas.

Quais os esquemas quimioterápicos padronizados para o tratamento da tuberculose no Brasil?

No Brasil, os esquemas medicamentosos são padronizados de acordo com a forma clínica e a história de tratamento anterior (tabelas 1-4). Qualquer que seja o esquema, a medicação é de uso diário e deve ser administrada em uma única tomada

Tabela 1 - Esquema 1 - 2RHZ / 4RH

Indicado nos casos novos de todas as formas de tuberculose pulmonar e extrapulmonar.

Fases do tratamento	Drogas	Peso do doente até 20 kg Mg/kg/dia	Mais de 20 kg e até 35 kg mg/dia	Mais de 35 kg e até 45 kg mg/dia	Mais de 45 kg mg/dia
1ª fase (2 meses RHZ)	R	10	300	450	600
	H	10	200	300	400
	Z	35	1000	1500	2000
2ª fase (4 meses RH)	R	10	300	450	600
	H	10	200	300	400

Síglas: Rifampicina = R - Isoniazida = H - Pirazinamida = Z - Etambutol = E - Estreptomicina = S - Etionamida = Et

Observações:

- Os medicamentos deverão ser administradas preferencialmente em jejum, em uma única tomada ou, em caso de intolerância digestiva, junto com uma refeição.
- O tratamento das formas extrapulmonares (exceto a meningoencefálica) terá a duração de seis meses. Em casos individualizados, cuja evolução clínica inicial não tenha sido satisfatória, com a colaboração de especialistas das áreas, o tempo de tratamento poderá ser prolongado na sua 2ª fase por mais três meses (2RHZ/7RH).
- No tratamento da associação tuberculose e HIV, independente da fase de evolução da infecção viral, o tratamento será de seis meses, podendo ser prolongado por mais três meses, caso a evolução clínica não seja satisfatória.

Tabela 2 - Esquema 1M - 2RHZ/7RH

Indicado para a forma meningoencefálica da tuberculose.

Fases do tratamento	Drogas	Doses para todas as idades mg/kg/dia	Peso do doente mais de 20 kg até 35 kg mg/dia	Mais de 35 kg até 45 kg mg/dia	Mais de 45 kg mg/dia	Dose máxima
1ª fase (2 meses-RHZ)	R	10 a 20	300	450	600	600
	H	10 a 20	200	300	400	400
	Z	35	1000	1500	2000	2000
2ª fase (7 meses-RH)	R	10 a 20	300	450	600	600
	H	10 a 20	200	300	400	400

Observações:

- Nos casos de concomitância entre tuberculose meningoencefálica e qualquer outra localização, usar o esquema E-1M.
- Nos casos de tuberculose meningoencefálica em qualquer idade, recomenda-se o uso de corticosteróides (prednisona, dexametazona ou outros) por um período de 1 a 4 meses, no início do tratamento.
- Na criança, a prednisona é administrada na dose de 1 a 2mg/kg de peso corporal, até a dose máxima de 30mg/dia. No caso de se utilizar outro corticosteróide, aplicar a tabela de equivalência entre eles.
- A fisioterapia na tuberculose meningoencefálica deverá ser iniciada o mais cedo possível.

Para o tratamento de todas as formas clínicas, exceto a meningoencefálica, em doentes que nunca foram tratados de tuberculose ou, se usaram tuberculostáticos, o fizeram por período inferior a um mês ou há mais de cinco anos, está indicado o esquema 1 (2RHZ/4RH) (tabela 1). Nas formas que comprometem o sistema nervoso central, está preconizado o esquema 1M (2RHZ/7RH) (tabela 2). No tratamento das recidivas, tanto após cura como após abandono, recomenda-se o esquema 1R (2RHZE/4RHE)

Tabela 3 - Esquema 1R - 2RHZE/4RHE

Indicado nos casos de recidiva após cura ou retorno após abandono do Esquema 1 (E-1).

Fases do tratamento	Drogas	Peso do doente até 20 kg mg/kg/dia	Mais de 20 kg e até 35 kg mg/dia	Mais de 35 kg e até 45 kg mg/dia	Mais de 45 kg mg/dia
1ª fase (2 meses-RHZE)	R	10	300	450	600
	H	10	200	300	400
	Z	35	1000	1500	2000
	E	25	600	800	1200
2ª fase (4 meses-RHE)	R	10	300	450	600
	H	10	200	300	400
	E	25	600	800	1200

Observações:

- Os casos de recidiva de esquemas alternativos por toxicidade ao esquema E-1 devem ser avaliados para prescrição de esquema individualizado.
- O paciente que apresentar alteração da visão deverá ser encaminhado para uma unidade de referência, com o objetivo de avaliar o uso do etambutol.

Tabela 4 - Esquema 2 - 3SZEET/9EEt

Indicado nos casos de falência de tratamento.

Com Esquema 1 (E-1) e Esquema 1 reforçado (E-1R)

Fases do tratamento	Drogas	Peso do doente até 20 kg mg/kg/dia	Mais de 20 kg e até 35 kg mg/dia	Mais de 35 kg e até 45 kg mg/dia	Mais de 45 kg mg/dia
1ª fase (3 meses-SZEET)	S	20	500	1000	1000
	Z	35	1000	1500	2000
	E	25	600	800	1200
2ª fase (9 meses-EEt)	Et	12	250	500	750
	E	25	600	800	1200
	Et	12	250	500	750

Observações:

- A estreptomicina deve ser usada por via intramuscular (IM). Em situações especiais, pode ser aplicada por via endovenosa (EV), diluída a 50 ou 100ml de soro fisiológico correndo por um mínimo de 1/2hora.
- Em casos especiais, com dificuldades de aceitação de droga injetável ou para facilitar seu uso supervisionado na Unidade de Saúde, o regime de uso da estreptomicina pode ser alterado para aplicações de 2ª a 6ª feira por 2 meses e duas vezes semanais por mais 4 meses.
- Em pessoas maiores de 60 anos, a estreptomicina deve ser administrada na dose de 500mg/dia.

(tabela 3). Esse esquema é o esquema 1 acrescido do EMB e visa aumentar a potência terapêutica, dada a maior possibilidade de resistência bacteriana, já que o doente foi submetido a tratamento anterior. Quando ocorre a falência de qualquer dos esquemas citados, está recomendado o esquema 3 (3SZEET/9EEt) (tabela 4). Com esse esquema, o risco de efeitos tóxicos é maior e a potência terapêutica é menor. Daí, é importante fazer o tratamento inicial da maneira correta, para reduzir a chance de vir a usá-lo. Considera-se falência a persistência da positividade do escarro ao final do tratamento. Isso inclui o doente que, antes do início do tratamento, é positivo ao exame direto e mantém esta situação até o 4º mês, ou cuja positividade inicial é seguida de negativação e nova positividade, por dois meses consecutivos, a partir do 4º mês de tratamento. O aparecimento de poucos bacilos no exame direto do escarro, na altura do 5º ou 6º mês, isoladamente, não significa, necessariamente, falên-

cia do tratamento, em especial se acompanhado de melhora clínico-radiológica. Neste caso, o paciente será seguido com exames bacteriológicos.

Se houver falência do esquema E-2, deve ser considerada a possibilidade de tratar-se de tuber-

culose multirresistente (TBMR). Nessa situação, o esquema terapêutico será definido com base no teste de sensibilidade às drogas e deverá ser conduzido em Unidades de Saúde especificamente designadas.

O que é tuberculose multidroga-resistente?

A era da quimioterapia, presumidamente, efetiva da tuberculose iniciou-se em 1952 com a incorporação da estreptomicina (SM). Desde então, vêm surgindo cepas do *Micobacterium tuberculosis* resistentes a vários fármacos, comprometendo tanto o resultado do tratamento como programas de controle da doença. A definição de tuberculose multirresistente adotada no Brasil é diferente daquela proposta pelo Centers of Disease Control (CDC), nos EUA, em 1992, aceita na maior parte dos países. Nessa, basta haver demonstração de resistência à rifampicina e isoniazida. No Brasil, tuberculose multirresistente (TBMR) foi definida como resistência *in vitro* à rifampicina e isoniazida e a uma terceira droga, pelo menos, dentre aquelas pertencentes aos esquemas padronizados em nosso país. Recentemente, foi proposta uma nova denominação para as formas multirresistentes da tuberculose – XDR. Essa sigla, que significa tuberculose extensivamente resistente (*Extensively drug-resistant tuberculosis*), vem sendo aplicada para uma forma relativamente rara de tuberculose resistente a quase todas as drogas usadas para tratar a doença, incluindo a rifampicina e a isoniazida, as fluoroquinolonas e, pelo menos, uma das três injetáveis (amicacina, kanamicina ou capreomicina).

Na maior parte das vezes, a TBMR é resultado do uso incorreto dos medicamentos para o tratamento da doença, seja por irregularidade na tomada, seja por dose ou por esquema inadequado, ou por interrupção prematura. Os mecanismos biológicos de resistência das bactérias aos quimioterápicos advêm das mutações cromossômicas que podem acontecer ao acaso. Assim, a emergência da resistência a uma droga representa a sobrevivência de bactérias que sofreram mutações ao acaso, não uma mudança causada por exposição ao medicamento. Por exemplo, mutações causando resistência à INH ou à RMP ocorrem, habitualmente, em uma a cada 108 a 109 replicações do bacilo. Dessa forma, a possibilidade de mutação espontânea causando resistência a ambas RMP e INH seria de uma em cada 1016 replicações. No entanto, esse modelo não tem valor quando a quimioterapia é inadequada. Seja por monoterapia, por ingestão errática dos medicamentos, pela omissão de um ou mais dos medicamentos que compõem o esquema terapêutico, por dose subótima, por falha na absorção ou por número insuficiente de medicamentos no esquema prescrito, cepas sensíveis tornam-se resistentes a múltiplas drogas em meses.

O principal preditor de bacilos MDR é a história de tratamento incorreto. Infelizmente, em parte das vezes, o tratamento inadequado é fruto de falhas do Sistema de Saúde, que não possibilita o esclarecimento ao paciente sobre sua doença e sobre a importância da tomada regular da medicação pelo tempo estabelecido, ou permite falhas no fornecimento dos medicamentos. Certamente, a política de tratamento ambulatorial, iniciada ao final da década de 60, embora correta, propiciou o desenvolvimento de níveis crescentes de resistência bacteriana. Nas décadas de 50 e de 60, quando o tratamento da tuberculose era prioritariamente hospitalar, o acompanhamento próximo do tratamento assegurava taxas maiores de esquemas adequados, de regularidade na tomada dos medicamentos e de adesão, e a proporção de resistência adquirida era menor. Tornar o tratamento ambulatorial permitiu a expansão das ações de controle da tuberculose, aumentando a cobertura populacional, mas possibilitou, também, índices maiores de irregularidade terapêutica e de abandono. A estratégia DOTS (*Direct Observed Treatment Strategy*), proposta pela Organização Mundial da Saúde nos últimos anos, visa, principalmente, assegurar a tomada adequada dos medicamentos e reduzir as taxas de abandono e de resistência bacteriana.

O fenômeno da multidroga-resistência vem impulsionando a pesquisa para o desenvolvimento de novos medicamentos. Dessa forma, derivados quinolônicos, da ansamicina e da pirazinamida vêm sendo avaliados em ensaios terapêuticos. Ao mesmo tempo, antigos medicamentos, como a ciclosserina, a terizidona, a capreomicina e o ácido paraminossalicílico, vêm sendo testados e reincluídos no arsenal terapêutico contra a tuberculose. O tratamento de um doente MDR é difícil e caro. São utilizados múltiplos medicamentos, de alto custo, com grande potencial de efeitos indesejáveis. Mais ainda, o doente MDR, em geral, tem um histórico de tratamento irregular e de abandono, o que torna necessário conduzir a terapêutica de forma supervisionada. Isso representa dispor de ambiente próprio, com normas de biossegurança que reduzam o risco de contaminação dos profissionais de saúde, e fazer o doente comparecer, periodicamente, para testemunhar a tomada da medicação.

A maior parte dos estudos indica que o esquema medicamentoso deve ser composto por, pelo menos, 4 drogas com sensibilidade demonstrada

in vitro, e, pelo menos, duas nunca usadas, sendo uma injetável, como aminoglicosídeo ou derivado polipeptídico, e uma quinolona oral, por um período mínimo de 18 a 24 meses. Na maior parte das vezes, é utilizada a associação de aminoglicosídeo (estreptomicina, amicacina) ou derivado polipeptídico (capreomicina) injetável, com drogas orais tais como: ofloxacino ou levofloxacino, etionamida, protionamida, rifampicina, isoniazida. A associação com tiosemicarbazona, pirazinamida, etambutol, ciclosserina, terizidona, capreomicina, amicacina, ca-

namicina, clofazimina, viomicina, pirazinamida, estreptomicina e ácido para-aminosalicílico também é viável em determinadas situações. As taxas de cura, definidas como o tempo de negatificação bacteriológica, sem sinais de doença, após a alta, são baixas e, em geral, ficam em torno dos 25 a 45%.

Além de “ressuscitar” velhos medicamentos, a TBMR fez com que a cirurgia da tuberculose voltasse a ter papel de destaque. Apesar de pouco frequentes, lesões limitadas têm indicação cirúrgica, desde que as condições do doente permitam.

O que muda no tratamento da tuberculose quando o doente é HIV+?

O esquema quimioterápico da tuberculose recomendado para os infectados pelo HIV, ou mesmo aids, é o esquema 1. É importante lembrar que o esquema antituberculose modula a escolha de anti-retrovirais, visando evitar problemas com a interação medicamentosa. A RMP interage com os anti-retrovirais inibidores de protease e inibidores da transcriptase reversa não-nucleosídeos. O EMB interage com a didanosina (ddl) ou com a zalcitabina (ddC), aumentando o risco de neuropatia periférica. O uso associado de antifúngicos (cetoconazol e fluconazol), ou de inibidores do sistema enzimático hepático citocromo P-450, pode elevar o risco de hepatotoxicidade pela RMP e de diminuição, por esta, dos seus níveis séricos. Como, habitualmente, o portador de HIV faz uso concomitante de várias drogas, a frequência de efeitos adversos das drogas anti-tuberculose é maior nele. A hepatite medicamentosa e a trombocitopenia atribuída à rifampicina, assim como reações cutâneas importantes, como Stevens-Johnsons, têm sido descritas.

As normas de controle do Programa Nacional de Controle da Tuberculose prevêm a conduta a ser

adotada para cada grau de comprometimento imune e de forma da tuberculose (tabela 5).

Deve-se ressaltar que, após o início do esquema 1, pode haver exacerbação dos sinais/sintomas de tuberculose, sem que isso signifique agravamento da doença ou falência dos medicamentos. Tal evento, chamado de reação paradoxal, pode estar ligado à restauração da resposta de hipersensibilidade retardada, bem como à exposição e conseqüente reação exacerbada a antígenos micobacterianos. Pode, também, estar relacionada à terapêutica anti-retroviral concomitante. A reação paradoxal inclui piora da radiografia de tórax, surgimento ou aumento dos linfonodos e aumento das lesões cutâneas. Geralmente, há resolução sem que haja necessidade de mudança no esquema anti-TB, mas, em parte das vezes, é necessário introduzir corticosteróides (dose diária inicial de 60-80mg, com redução após 1-2 semanas) no esquema medicamentoso.

A frequência maior de tuberculose entre os infectados pelo HIV torna a quimioprofilaxia dessa doença uma ação importante na proteção desse grupo.

Tabela 5 - Recomendações terapêuticas para pacientes HIV+ com tuberculose.

Características da situação	Recomendação
Paciente HIV+, virgem de tratamento para tuberculose com contagem de células T-CD4+ e carga viral não disponíveis.	Tratar a tuberculose durante seis meses, utilizando o Esquema 1 (E-1) ⁽¹⁾ recomendado pelo Ministério da Saúde e aguardar estabilidade clínica para realização de contagem de células T-CD4 e carga viral para avaliação da necessidade de terapia anti-retroviral ⁽²⁾ .
Paciente HIV+, já em acompanhamento clínico anterior, virgem de tratamento para tuberculose e com contagem de células T-CD4+ acima de 500 células/mm ³ .	Tratar a tuberculose durante seis meses, utilizando o Esquema 1 (E-1) ⁽¹⁾ recomendado pelo Ministério da Saúde e não iniciar terapia anti-retroviral ⁽³⁾ .
Paciente HIV+, já em acompanhamento clínico anterior, virgem de tratamento para tuberculose, com contagem de células T-CD4+ entre 350 e 500 células/mm ³ e carga viral para HIV <100.000 cópias/ml.	Tratar a tuberculose durante seis meses, utilizando o Esquema 1 (E-1) ⁽¹⁾ recomendado pelo Ministério da Saúde e iniciar ou substituir o tratamento anti-retroviral por um dos seguintes esquemas compatíveis com uso concomitante de RMP ⁽⁴⁾ : <ul style="list-style-type: none"> • 2 ITRN ⁽⁵⁾ • ZDV + 3TC + ABC ^(6,9) • 2 ITRN + EFZ ^(7,9) • 2 ITRN + RTV/SQV ⁽⁷⁾

Características da situação (Continuação)	Recomendação
Paciente HIV+, já em tratamento clínico anterior, virgem de tratamento para tuberculose, com contagem de células T-CD4+ entre 350 e 500 células/mm ³ e carga viral para HIV ≥100.000 cópias/ml.	Tratar a tuberculose durante seis meses, utilizando o Esquema 1 (E-1) ⁽¹⁾ recomendado pelo Ministério da Saúde e iniciar ou substituir o tratamento anti-retroviral por um dos seguintes esquemas compatíveis com uso concomitante de RMP ⁽⁴⁾ : <ul style="list-style-type: none"> • 2 ITRN + EFZ^(7,9) • 2 ITRN + RTV/SQV⁽⁷⁾
Paciente HIV+, virgem de tratamento para tuberculose e com contagem de células T-CD4+ abaixo de 350 células/mm ³	Tratar a tuberculose durante seis meses, utilizando o Esquema 1 (E-1) ⁽¹⁾ recomendado pelo Ministério da Saúde e iniciar ou substituir o tratamento anti-retroviral por um dos seguintes esquemas compatíveis com uso concomitante de RMP ⁽⁴⁾ : <ul style="list-style-type: none"> • 2 ITRN + EFZ^(7,9) • 2 ITRN + RTV/SQV⁽⁷⁾
Paciente HIV+, com meningoencefalite tuberculosa.	Tratar a tuberculose durante nove meses, utilizando o Esquema 2 (E-2) ⁽⁸⁾ recomendado pelo Ministério da Saúde e iniciar ou substituir a terapia anti-retroviral com esquemas compatíveis com uso concomitante de RMP, a serem escolhidos conforme parâmetros de contagem de células T-CD4+ e carga viral para pacientes HIV+ virgens de tratamento para tuberculose ^(4,6,7,9) .
Paciente HIV+, em situação de retratamento para tuberculose.	Tratar a tuberculose durante seis meses, utilizando o Esquema 1 Reforçado – IR (E-1R) ⁽¹⁰⁾ , recomendado pelo Ministério da Saúde e iniciar ou substituir a terapia anti-retroviral com esquemas compatíveis com uso concomitante de RMP, a serem escolhidos conforme parâmetros de contagem de células T-CD4+ e carga viral para pacientes HIV+ virgens de tratamento para tuberculose ^(4,6,7,9,11) .
Paciente HIV+, em situação de falha a tratamento anterior para tuberculose.	Tratar a tuberculose durante 12 meses, utilizando o Esquema 3 (E-3) ⁽¹²⁾ recomendado pelo Ministério da Saúde e iniciar ou substituir o tratamento anti-retroviral pelo esquema considerado mais adequado do ponto de vista imunológico e virológico ^(4,6,7,9,11) .
Paciente HIV+, com tuberculose multidroga-resistente.	Encaminhar aos serviços de referência em tuberculose para avaliação de especialista e uso de esquemas especiais.

Observações:

1. Dois meses iniciais com R+H+Z, seguido de quatro meses com R+H (2RHZ/4RH).
2. O adoecimento por tuberculose frequentemente promove a elevação da carga viral e a redução concomitante da contagem de células T-CD4+ em pacientes HIV+. Sugere-se aguardar pelo menos 30 dias após início da terapia antituberculose e a estabilização clínica do quadro de tuberculose para se utilizar esses parâmetros na indicação de terapia anti-retroviral. Pacientes com formas graves de tuberculose (ex: meningoencefalite, formas disseminadas) poderão iniciar terapia anti-retroviral potente (com uso de esquemas com IP e/ou ITRNN) concomitante ao tratamento antituberculose, mesmo sem esses parâmetros laboratoriais, observando-se a compatibilidade farmacológica entre os esquemas propostos. Para a escolha da opção de tratamento, deve-se também avaliar o risco de toxicidade e capacidade de adesão do paciente aos tratamentos, considerando a possibilidade de utilizar esquemas anti-retrovirais menos complexos (2 ITRN), ou mesmo postergar o início do tratamento anti-retroviral naqueles com quadros de imunodeficiência menos graves.
3. Em caso de carga viral elevada (≥100.000 cópias/ml), pode-se considerar a possibilidade de iniciar tratamento anti-retroviral, pois há risco de progressão mais rápida da imunodeficiência causada pelo HIV, devendo ser avaliados os parâmetros clínicos e laboratoriais específicos (contagem de células T-CD4+ e carga viral) com maior frequência. É importante considerar a motivação do paciente e a probabilidade de adesão, antes de iniciar o tratamento.
4. Pacientes com tuberculose cuja indicação seja de uso do esquema I (E-1), mas que não possam utilizar algum dos esquemas anti-retrovirais compatíveis com rifampicina, deverão ser tratados durante 12 meses com esquema para pacientes com intolerância ou contra-indicação para uso de rifampicina, recomendado pelo Ministério da Saúde (dois meses iniciais com H+Z+S+E, seguidos de 10 meses com H+E – 2HEZS/10HE).
5. O uso de terapia dupla (2 ITRN) está indicado como uma das opções para pacientes HIV+ com contagem de células T-CD4+ entre 350 e 500 células/mm³ e carga viral < 30.000 cópias/ml. Entretanto, pacientes com intolerância significativa aos IP e/ou ITRNN, independente dos parâmetros laboratoriais, também poderão considerar a possibilidade de usar terapia dupla.
6. A experiência clínica com o uso do abacavir em indivíduos HIV+ com tuberculose é limitada. Atualmente o seu uso está restrito para pacientes em terapia anti-retroviral inicial, não devendo ser utilizado naqueles com carga viral elevada e/ou comprometimento significativo da imunidade celular. Nesses casos, deve-se utilizar esquemas anti-retrovirais sabidamente mais potentes que contenham ITRNN e/ou IP. O uso concomitante de abacavir e de outros inibidores da transcriptase reversa nucleosídeos (ITRN) com RMP não está contra-indicado, pois não existe nenhuma interação farmacológica com tuberculostáticos descrita até o momento.
7. Não há dados que permitam escolher entre esquemas com ITRNN ou IP nessas situações. Entretanto, o uso de ritonavir associado a drogas antituberculose utilizadas no esquema I (E-1) apresenta risco aumentado de hepatotoxicidade. Sugere-se monitorar cuidadosamente as transaminases, realizar outras provas de função hepática do paciente durante o tratamento e não iniciar esquema com esse anti-retroviral associado ao esquema I (E-1), caso os níveis basais dessas enzimas hepáticas estejam três vezes acima dos valores de referência.
8. Dois meses iniciais com R+H+Z, seguido de sete meses com R+H (2RHZ/7RH). Observar que doses mais elevadas de rifampicina e isoniazida são recomendadas nessa situação.
9. Abacavir e efavirenz são drogas contra-indicadas durante a gravidez.
10. Dois meses iniciais com R+H+Z+ E, seguido de quatro meses com R+H (2RHZE/4RHE).
11. Recomenda-se monitorar rigorosamente a adesão (tratamento supervisionado) e colher material para teste de sensibilidade aos medicamentos antituberculose.
12. Três meses iniciais com S+Et+E+Z, seguidos de nove meses com Et+E (3SEtE/9EtE).

Em que se baseia a intermitência do tratamento da tuberculose?

Sabe-se que o BK fica inativo metabolicamente, por períodos variáveis, após a exposição aos medicamentos. O tempo de inatividade depende do fármaco e da concentração desse à qual o bacilo foi exposto. Esse foi o motivo racional para a proposta de usar os medicamentos de modo intermitente, reduzindo-se assim o risco de efeitos tóxicos e o custo da medicação.

Comprovadamente, a efetividade do esquema intermitente é equivalente à do diário. No entanto, mesmo em esquemas intermitentes, é importante que a primeira fase do tratamento (2 meses) seja diária, para que a maior parte dos bacilos seja destruída rapidamente e a possibilidade de desenvolvimento de bacilos resistentes seja menor.

Quais os efeitos indesejáveis mais comuns dos medicamentos usados no tratamento da tuberculose e o que fazer caso eles surjam?

Nas doses recomendadas, a toxicidade dos tuberculostáticos é baixa, mas determinadas situações podem fazer com que o risco de aparecerem se eleve. Na maior parte das vezes, os fatores envolvidos com os efeitos tóxicos são superdosagem, alcoolismo, hepatopatia ativa, função renal comprometida, interação medicamentosa e fenômenos de hipersensibilidade. Uma outra situação particular é a gravidez, já que alguns dos fármacos podem ser teratogênicos. Manifestações de intolerância gastrintestinal não são raras, principalmente nos primeiros meses de tratamento, mas não costumam ser graves e não motivam interrupção ou alteração do tratamento. As mais comuns são náuseas, pirose e epigastralgia. No entanto, mesmo não sendo graves, as manifestações gastrintestinais podem provocar o abandono do tratamento. Assim, em sua presença, deve-se interromper o tratamento por 48 a 72 horas, e medicar os sintomas. Uma vez controlados os sintomas, deve-se reiniciar o tratamento, indicando a administração da pirazinamida após o almoço e da rifampicina, combinada com a isoniazida, após o desjejum. Se os sintomas de intolerância reaparecerem, suspender todas os medicamentos por mais 24 horas e reiniciar o tratamento da seguinte forma: uma droga a cada 48 horas, nesta ordem: pirazinamida, isoniazida e, finalmente, rifampicina. Se os sintomas persistirem e o medicamento responsável pelos sintomas tiver sido identificado, deve-se modificar o esquema, conforme abaixo:

Substituição da *pirazinamida*:

2 RHE/ 4 RH

Substituição da *isoniazida*:

2 RESZ/ 4 RE

Substituição da *rifampicina*:

2 SEHZ/ 10 HE

As principais manifestações de toxicidade e respectiva conduta podem ser vistas nas tabelas 6 e 7.

Tabela 6 - Efeitos menores dos remédios antituberculose.

Efeito	Medicamento	Conduta
Irritação gástrica (náusea, vômito) Epigastralgia e dor abdominal	Rifampicina Isoniazida Pirazinamida	Reformular os horários de administração da medicação Avaliar a função hepática
Artralgia ou Artrite	Pirazinamida Isoniazida	Medicar com ácido acetilsalicílico
Neuropatia periférica (queimação das extremidades)	Isoniazida Etambutol	Medicar com piridoxina (Vitamina B6)
Cefaléia e mudança de comportamento (euforia, insônia, ansiedade e sonolência)	Isoniazida	Orientar
Suor e urina cor de laranja	Rifampicina	Orientar
Prurido cutâneo	Estreptomicina Rifampicina	Medicar com anti-histamínico
Hiperuricemia (com ou sem sintomas)	Pirazinamida Etambutol	Orientação dietética (dieta hipopurínica) Medicar com halopurinol
Febre	Rifampicina Isoniazida	Orientar

Tabela 7 - Efeitos maiores dos remédios antituberculose.

Efeito	Medicamento	Conduta
Exantemas	Estreptomicina Rifampicina	Suspender o tratamento Reintroduzir o tratamento droga a droga após resolução Substituir o esquema nos casos graves ou reincidentes.
Hipoacusia	Estreptomicina	Substituir a medicação por etambutol.
Vertigem e nistagmo	Estreptomicina	Substituir a medicação por etambutol.
Psicose, crise convulsiva, encefalopatia tóxica e coma	Isoniazida	Substituir por estreptomicina + etambutol
Neurite ótica	Etambutol Isoniazida	Substituir
Hepatotoxicidade (vômitos, Hepatite, alteração das provas de função hepática)	Todas os medicamentos	Suspender o tratamento temporariamente até resolução
Trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia, anemia hemolítica, Agranulocitose, vasculite	Rifampicina Isoniazida	Dependendo da gravidade, suspender o tratamento e reavaliar o esquema de tratamento.
Nefrite intersticial, rabdomiólise com mioglobulinúria e insuficiência renal	Pirazinamida	Suspender o tratamento

O que fazer em caso de manifestações de hepatotoxicidade?

A maior parte dos medicamentos usados no tratamento da tuberculose são, potencialmente, hepatotóxicos. Considerando apenas as três drogas que compõem o esquema 1, a rifampicina é uma droga metabolizada no fígado e excretada, principalmente, pela via biliar, que elimina cerca de 2/3 da dose pela bile, enquanto o restante é reabsorvido no intestino. Nos hepatopatas moderados e graves, a metabolização da rifampicina é reduzida, elevando assim o seu nível sérico. Em caso de hepatite crônica ativa, cirrose hepática ou insuficiência hepática grave, é aconselhável evitar o uso da pirazinamida associada com a rifampicina. Nesses casos, deve-se iniciar o tratamento com a associação: estreptomicina – etambutol – isoniazida. A INH também é metabolizada (acetilada) no fígado, mas é eliminada, na sua maior parte, pela urina. Em pessoas com mais de 50 anos ou nos hepatopatas, sua meia-vida é mais longa e seus níveis séricos mais altos. Nos casos de insuficiência hepática, sua dose pode ser reduzida. A PZA, por sua vez, é hidrolizada no fígado e, subsequentemente, excretada por filtração glomerular renal. Na presença de doença hepática prévia, devem ser feitos testes seriados da função hepática, além de acompanhamento clínico rigoroso. Em parte das vezes, a dose deve ser reduzida para 25mg/Kg (dose máxima de 2g). Na presença de hepatite crônica ativa, cirrose hepática ou

insuficiência hepática grave deve-se evitar o uso da pirazinamida associada com a rifampicina. Nestes casos, deve-se iniciar o tratamento com a associação: SM-EMB-INH.

Mesmo em indivíduos sem comprometimento hepático prévio, pode-se observar elevação assintomática dos níveis séricos das enzimas hepáticas, seguida de normalização espontânea, sem qualquer manifestação clínica nos dois primeiros meses de tratamento. Na maior parte das vezes, não há necessidade de interrupção ou alteração do esquema terapêutico. No entanto, se os valores das enzimas atingirem, pelo menos, três vezes o seu valor normal, ou surgir icterícia, o tratamento deve ser interrompido e o doente encaminhado para um serviço de referência. Se, após a interrupção do tratamento, houver redução dos níveis séricos das enzimas hepáticas e resolução dos sintomas, reinicia-se o esquema 1, da seguinte maneira:

- Icterícia sem aumento sérico das enzimas hepáticas – iniciar o tratamento com rifampicina, acrescentar isoniazida e, por último, pirazinamida, com intervalo de três dias entre elas.
- Icterícia com aumento sérico das enzimas hepáticas – iniciar o tratamento com isoniazida, acrescentar rifampicina e, por último, pirazinamida, com intervalo de três dias entre elas, ou substituir o esquema 1 por um esquema alternativo.

O que fazer em caso de hiperuricemia e artralgia?

A hiperuricemia assintomática é um efeito adverso freqüente durante o uso da pirazinamida e, em menor freqüência, com o uso do etambutol. A PZA pode ser responsável por artralgia, sem relação com a hiperuricemia. Nessa situação, o uso de antiinflamatórios não esteroidais costuma ser efetivo. A hiperuricemia pode

ser causa de graves problemas renais (nefrolitíase, nefropatia por uratos ou por ácido úrico) que podem evoluir para a insuficiência renal. Na presença de hiperuricemia, deve-se fazer orientação dietética (dieta hipopurínica) e, na presença de sintomas de gota, associar alopurinol.

Como tratar a tuberculose em nefropatas ou diabéticos?

Idealmente, deve-se medir *clearance* da creatinina antes de iniciar o esquema terapêutico, para que seja realizado o ajuste das doses (tabela 8).

$$\text{Clearance de creatinina} = \frac{(140 - \text{idade}) \times (\text{peso} / \text{Kg}) \text{ para homens } (\times 0,85 \text{ para mulheres})}{72 \times \text{creatinina sérica mg\%}}$$

É importante lembrar que tanto a RMP quanto a PZA podem causar *nefrite intersticial*, *Trombocitopenia*, *leucopenia*, *eosinofilia*, *agranulocitose*, *anemia* e *vasculite* com formação de anticorpos antinucleares

são alterações relacionadas à hipersensibilidade ao uso da isoniazida ou da RMP em esquema intermitente. A PZA também pode ser responsável por *rabdomiólise* com conseqüente *mioglobínúria*. O exame do sedimento urinário, a bioquímica sérica e o hemograma podem auxiliar na identificação do problema. A SM pode causar lesão glomerular, particularmente em crianças e em idosos. A nefrotoxicidade devida ao uso de estreptomicina é menos freqüente do que com outros aminoglicosídeos.

O que fazer em caso de manifestações neurológicas e psiquiátricas?

A INH está associada à *neuropatia periférica* em cerca de 17% dos pacientes que utilizam doses maiores de 300mg/dia. Se ocorrer, deve-se empregar piridoxina. A INH também pode ser responsável por *distúrbios do comportamento*, *alterações do sono*, *redução da memória*, *psicoses*, *crise convulsiva* e *coma*. O EMB pode

causar *neurite ótica*, que se manifesta por redução do campo visual, da acuidade ou da visão de cores. Na presença de alterações visuais, seu uso deve ser interrompido, sob risco de cegueira irreversível. Em crianças de baixa idade e em idosos, a SM pode lesar o VIII par craniano (nervo auditivo) e levar à surdez.

Tabela 8 – Ajuste das doses dos medicamentos antituberculose na insuficiência renal.

Medicamento	Método	Clearance de Creatinina ml/min			Suplementação por diálise
		> 50-90	10-50	< 10	
Etambutol	D	100%	50-100%	25-50%	HEMO: desconhecida CAPD: desconhecida CAVH: desconhecida
Etionamida	D	100%	100%	50%	HEMO: desconhecida CAPD: desconhecida CAVH: desconhecida
Isoniazida	D	100%	75-100%	50%	HEMO: dose após diálise CAPD: dose p/ clearance 10-50 CAVH: dose p/ clearance 10-50
Pirazinamida	I	q 24h	q 24h	q 48-72h	HEMO: dose após diálise CAPD: desconhecida CAVH: provável remoção- dose p/ clearance 10-50
Rifampicina	D	100%	100%	100%	HEMO: nada CAPD: nada CAVH: nada
Estreptomina	I	q 24h	q 24-72h	q 72-96h	HEMO: dose após diálise ½ normal CAPD: dose p/ GFR 10-50 CAVH: dose p/ GFR 10-50

(Diseases of kidney – 6th ed. / edited by Robert W. Schrier, Carl W. Gottschalk)

CAVH: hemofiltragem artério-venosa contínua; CAPD: diálise peritoneal crônica ambulatorial; D: redução da dose; I: aumento do intervalo entre as doses; GFR: filtração glomerular renal.

Pode haver problemas com a interação medicamentosa dos tuberculostáticos com outros medicamentos?

Sim. Diversas interações medicamentosas podem trazer problemas para o doente. É importante lembrar disso ao iniciar o tratamento da tuberculose ou ao submeter um tuberculoso a uma cirurgia. Por exemplo, no caso de mulheres em uso de anticoncepcionais; cardiopatas em uso de digitálicos, anti-hipertensivos (Captopril e Enalapril), anticoagulantes; asmáticos em uso de beta 2 agonistas ou de teofili-

na, pode ser necessário alterar a dose da medicação. Cuidados especiais devem ser tomados quando do uso de Cetoconazol, corticóides, hipoglicemiantes, Metadona/Propafenona, narcóticos, analgésicos, quinidina, Fenilhidantoinas e hidantoinas, cetoconazol, sulfas e sulfoniluréias, antiácidos, derivados imidazólicos, acetaminofen, benzodiazepínicos, cefalosporina, polimixinas e curarizantes.

Quando hospitalizar um tuberculoso em tratamento?

Graças à elevada efetividade do esquema 1, a necessidade de hospitalização diminuiu significativamente. Hoje, talvez a principal indicação de hospitalização sejam as razões sociais. Segundo as normas de controle da tuberculose vigentes no país, a hospitalização é admitida somente em casos especiais:

- Meningoencefalite.
- Indicações cirúrgicas em decorrência da tuberculose.
- Complicações graves da tuberculose.
- Intolerância medicamentosa incontrolável em ambulatório.
- Intercorrências clínicas e/ou cirúrgicas graves.

- Estado geral que não permita tratamento em ambulatório.
- Em casos sociais, como ausência de residência fixa ou grupos com maior possibilidade de abandono, especialmente se for um caso de retratamento ou falência.

O período de internação deve ser reduzido ao mínimo possível, devendo limitar-se ao tempo suficiente apenas para atender às razões que determinaram sua indicação, independente do resultado do exame bacteriológico, procurando não estendê-lo além da primeira fase do tratamento.

Há perspectivas de mudança no tratamento da tuberculose?

Na verdade, com exceção da rifapentina, recentemente aprovada para o tratamento da tuberculose, estamos usando medicamentos com mais de 30 anos

de idade. Apesar de cerca de 8 milhões de pessoas adoecerem e 3 milhões morrerem de tuberculose anualmente, há pouco interesse na indústria farmacêuti-

ca no desenvolvimento de novos fármacos para essa doença. Atualmente, as fluoroquinolonas (ofloxacin, moxifloxacin, gatifloxacin e levofloxacin) podem ser consideradas o único grupo medicamentoso potencialmente “novo” que vem sendo submetido a ensaios terapêuticos na tuberculose. Ensaios clínicos estão sendo conduzidos para avaliar o seu valor. Aparentemente, as quinolonas de última geração – gatifloxacina e moxifloxacina – são mais efetivas que as antigas e parecem ser boas opções. Outros fármacos recém-desenvolvidos vêm sendo testados, visando aumentar o número de opções terapêuticas para a tuberculose. Dentre eles, pode-se citar quatro que vem despertando a atenção e podem vir a ser incluídos no arsenal

terapêutico: 1) o Linezolid, um antibiótico do grupo da oxazolidinone, que é efetivo *in vitro* e *in vivo* sobre o BK; 2) o PA-824, um composto nitroimidazopirânico relacionado ao metranidazol; 3) o R207910, um diarilquinolina e 4) o LL-3858, um derivado pirrólico. Todos são ativos sobre bacilos tanto com baixa ou com alta velocidade de replicação.

Rifamicinas de ação prolongada (rifabutina e rifapentina) vêm sendo avaliadas e pode ser que venham a trazer vantagens para o tratamento. Os ensaios terapêuticos não demonstram que a rifapentina seja mais efetiva que a rifampicina, mas, dado a sua vida média ser cinco vezes maior, é possível usá-la em doses semanais.

LEITURA RECOMENDADA

1. David HL. Drug-resistance in *M. tuberculosis* and other mycobacteria. *Clin Chest Med* 1980;1:227-30.
2. Ministério da Saúde. Tuberculose. Guia de Vigilância Epidemiológica. 2002.
3. Havlir DV, Barnes PF. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *NEJM* 1999;5:367-73.
4. Nuermberger E. New chemotherapeutic strategies for tuberculosis. Program and abstracts of the 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; December 16-19, 2005; Washington, DC. Abstract 380.
5. Burman WJ, Johnson J, Goldberg S, et al. Moxifloxacin vs. ethambutol in multidrug treatment of pulmonary tuberculosis - final results of a randomized double-blind trial. Program and abstracts of the 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; December 16-19, 2005; Washington, DC. Abstract LB-31.
6. Lienhardt C, Rustomjee R, Allen J, et al. Comparison of 2 months sterilizing activities of several quinolone-containing regimens: preliminary results of a Phase II trial in South Africa. Program and abstracts of the 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; December 16-19, 2005; Washington, DC. Abstract LB2-13.
7. Alcala L, Ruiz-Serrano MJ, Perez-Fernandez T, et al. In vitro activities of linezolid against clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* that are susceptible or resistant to first-line antituberculous drugs. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:416-7.
8. Cynamon MH, Klemens SP, Sharpe CA, Chase S. Activities of several novel oxazolidinones against *Mycobacterium tuberculosis* in a murine model. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1189-91.
9. Rodriguez JC, Ruiz M, Lopez M, Royo G. In vitro activity of moxifloxacin, levofloxacin, moxifloxacin and linezolid against *Mycobacterium tuberculosis*. *Int J Antimicrob Agents* 2002;20:464-7.
10. Stover CK, Warrener P, VanDevanter DR, et al. A small-molecule nitroimidazopyran drug candidate for the treatment of tuberculosis. *Nature* 2000;405:962-6.

Atualização

Novos métodos no diagnóstico da tuberculose pleural.

New diagnostic tools for pleural tuberculosis.

Denise Duprat Neves¹, Patrizio Morisson².

RESUMO

Mesmo frente a uma grande evolução da medicina com relação ao diagnóstico e diante da possibilidade atual de tratamento eficaz para as diferentes causas do derrame pleural, o diagnóstico da tuberculose nesta localização continua sendo baseado em critérios estabelecidos há mais de 50 anos. São necessários testes mais sensíveis que o BAAR e mais rápidos que a cultura tradicional para este diagnóstico. Os autores apresentam uma atualização sobre o rendimento dos novos métodos para o diagnóstico da tuberculose pleural. Pode-se afirmar que a dosagem da adenosina desaminase (ADA), apesar de ser um método indireto (não bacteriológico), tem rendimento superior ao dos métodos tradicionais e já foi mais estudada que os demais novos métodos. Sua alta sensibilidade permite excluir a possibilidade do diagnóstico de tuberculose frente a valores inferiores a 30U/L. Diante de valores elevados de ADA, em um paciente jovem com um exsudato não purulento ou com predomínio de linfócitos, a probabilidade de o derrame ser secundário à tuberculose é superior a 90%. Outros exames podem auxiliar neste diagnóstico, mas um maior número de estudos ainda será necessário antes de incorporá-los à rotina.

Descritores: tuberculose pleural; sensibilidade e especificidade, diagnóstico, adenosina desaminase.

ABSTRACT

Despite many recent advances in medicine with regard to the diagnosis and the possibility of efficient treatment for different causes of the pleural effusion, the diagnosis of the pleural tuberculosis continues to depend upon methods and criteria established more than 50 years ago. New tests that are more sensitive than the BAAR and faster than the traditional culture are needed for accurate and prompt diagnosis. We present an evaluation of the usefulness of new methods for the diagnosis of the pleural tuberculosis. Measurement of adenosine deaminase (ADA), even an indirect method (not bacteriological), is already well studied and is useful in clinical practice. Its high sensitivity allows accurate exclusion of the possibility of tuberculosis, if values are lower than 30U/L. If ADA levels are raised in a young person without an empyema or in someone with a predominance of lymphocytes, the probability of the effusion being secondary to tuberculosis is greater than 90%. Other tests can assist in this diagnosis, but a larger number of studies are necessary before we can evaluate their role in clinical practice.

Keywords: pleural tuberculosis; sensibility and specificity, diagnosis; adenosine deaminase.

Em qualquer ciência o “corpo de informação” passa por revisões constantes, na medida em que novos conhecimentos vão sendo adquiridos. Toda nova tecnologia tem um “ciclo de vida”, com fases distintas de entusiasmo. A excitação inicial pelo novo e suas possibilidades, habitualmente exagerada, nos leva ao desapontamento com suas limitações na prática, mas na medida em que aprendemos a conviver com elas, ou as superamos, entramos na fase da realidade de sua utilização em nossa rotina.

Mesmo frente a uma grande evolução da medicina com relação ao diagnóstico e diante da possibilidade atual de tratamento eficaz para as diferentes causas do derrame pleural (DP), o diagnóstico da tuberculose - principal causa de DP entre adultos jovens em nosso meio - continua sendo baseado em critérios estabelecidos há mais de 50 anos.¹ Idealmente, a confirmação do diagnóstico se dá por meio da identificação do bacilo, como nos métodos baseados na bacteriologia e na biologia molecular, mas métodos indiretos que de-

1. Professora adjunta de Pneumologia na Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO). Doutora em Medicina.

2. Aluno da Escola de Medicina e Cirurgia – UNIRIO. Bolsista de Iniciação Científica do CNPq.

Trabalho realizado pela Disciplina Cardiopulmonar da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro. Não existe conflito de interesse.

Endereço para correspondência: Denise Duprat Neves. Rua Mariz e Barros 775, Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, DEMESP, Pneumologia. Tijuca, CEP 20270-004, Rio de Janeiro, Brasil. Tel: 55 21 2264-5015, e-mail: deduprat@gmail.com

Recebido em 09/11/2006 e aceito em 13/12/2006, após revisão.

tectam alterações imuno-bioquímicas produzidas pelo bacilo também têm sido utilizados, com maior rendimento diagnóstico.

Neste artigo apresentamos uma atualização sobre o rendimento e a utilização de novos métodos para o diagnóstico da tuberculose pleural.

O DIAGNÓSTICO BACTERIOLÓGICO

As técnicas bacteriológicas tradicionais permanecem como as únicas formas de confirmação do diagnóstico da tuberculose, pois demonstram a presença do bacilo na lesão. Obviamente, considerando o baixo rendimento do exame direto e o longo tempo necessário para a confirmação por meio da cultura, técnicas mais sensíveis, para o exame direto, e mais rápidas, para o cultivo, são necessárias. Foi buscando uma solução para estes dois pontos que se desenvolveram as novas tecnologias aqui apresentadas.

A "cultura rápida" pelo BACTEC® (Becton Dickinson Diagnostic Instruments Systems) é um sistema comercial semi-automatizado, de cultivo em meio líquido, usado para o isolamento e a identificação de micobactérias, além dos testes de suscetibilidade aos antimicrobianos, já em uso na rotina de diversos laboratórios. Fundamenta-se na detecção radiométrica de CO₂ produzido pela atividade metabólica das micobactérias, a partir de meio de cultura específico, marcado com C¹⁴. Esse teste pode ser realizado em qualquer material biológico, incluindo sangue, escarro, urina, lavado bronco-alveolar, líquido de serosas, tecidos, entre outros. O sistema BACTEC 460TB® e o BACTEC-MGIT 960® são os, atualmente, recomendados.

Apesar da sensibilidade poder ser maior com a inoculação do líquido pleural em meio de cultura a "beira do leito",² o que é muito mais fácil utilizando-se meios líquidos, o rendimento das culturas de ambos os meios (o convencional de Lowenstein-Jensen e o Bactec®) são semelhantes: em torno de 15%, com o cultivo do líquido pleural, e de aproximadamente 80%, no fragmento de pleura.³ Assim, a principal vantagem do sistema Bactec® é ser mais rápido que a cultura convencional, levando, em média, 15 a 21 dias para fornecer o diagnóstico, pelo menos a metade do tempo do método tradicional.^{2,3}

A desvantagem desta técnica está ligada ao seu custo elevado e à utilização de material radioativo. Sistemas automatizados não radiométricos como o Bactec/Alert 3D® vêm sendo avaliados, podendo vir a ser usados em laboratórios de menor complexidade de países em desenvolvimento.⁴ Outros métodos como a luciferase em meio de cultura, o tubo indicador de crescimento, o "Alamar Blue", as placas de microdiluição para o teste de sensibilidade, entre outros, estão sendo avaliados, mas ainda não têm sido utilizados na rotina.⁵

Recentemente, as técnicas de amplificação dos ácidos nucléicos (NAA) têm merecido destaque, prometendo detectar a presença de poucos bacilos em horas.⁶ A reação de polimerase em cadeia (PCR) baseia-

se na replicação ou "amplificação" do DNA do microorganismo, *in vitro*, sem proliferação biológica do organismo portador de tal genoma, criando-se milhões de cópias deste material, em poucas horas. O objetivo da "reação em cadeia", que amplifica exponencialmente os novos produtos do DNA, é a de criar, em tese, um milhão de cópias, após 20 ciclos, podendo chegar a um bilhão, após 30 ciclos. Isto justificaria seu uso em formas paucibacilares, pois necessita de um número de bacilos significativamente menor do que o BAAR para um resultado positivo.

Eisenach e colaboradores,⁷ em 1988, sintetizaram um iniciador que amplificou um fragmento presente numa seqüência repetitiva (IS6110) do DNA do *M. tuberculosis*. Esta tem sido a seqüência mais comumente empregada e foi desenvolvida comercialmente, recebendo a denominação de "Amplicor *Mycobacterium tuberculosis* assay" (Roche Diagnostic Systems, Branchburg, New Jersey). Posteriormente, outras metodologias foram propostas como a amplificação de um fragmento gênico da seqüência 16S que codifica o RNA ribossomial, e a detecção do RNA convertido em DNA complementar pela enzima transcriptase reversa.⁸ Esta última técnica foi desenvolvida comercialmente com a denominação de "Gen probe Amplified *Mycobacterium tuberculosis* Direct Test" (AMTD da Gen-Probe, San Diego, CA), sendo positivo apenas quando existe RNA viável e presumindo-se que apresente correlação direta com atividade bacilar. Um estudo demonstrou que a concordância dos resultados obtidos com o AMTD e o Amplicor foi de 98,7%.⁹ A técnica da PCR tem sido aperfeiçoada nos últimos anos, mas ainda não existe recomendação para seu uso em espécimes clínicas de origem não pulmonar.

As taxas de sensibilidade e especificidade da PCR dependem de inúmeros fatores, tais como: o tipo de iniciador; o padrão-ouro utilizado; o método de detecção do produto amplificado; o método de preparação da amostra para PCR (presença de inibidores, ocorrência de contaminação, método da extração), o uso de kits comerciais ou do próprio laboratório ("in house"); o número de ciclos; entre outros.^{6,10-13} Portanto, o rendimento desse teste diagnóstico relatado é muito variado.

Ainda não existe consenso sobre a utilidade da PCR em líquido pleural. A sensibilidade descrita nos estudos varia de 13% a 100%, dependendo da seqüência amplificada e desenho do estudo, com uma especificidade de 78% a 100%.^{2,6,14-16} Varia de 30% a 60%, nos com cultura negativa, a até 86% a 100%, naqueles com presença da micobactéria identificada por outro método.^{2,7,17} Nos pacientes com diagnóstico de probabilidade, a sensibilidade foi menor (32%) dos que nos confirmados (74%) e, nestes, a confirmação do diagnóstico pelo histopatológico teve um rendimento menor (59%) do que nos com cultura positiva (86%).¹⁷ Este fato também foi evidenciado em outro estudo, onde a sensibilidade foi de 100%, nos com BAAR positivo no lí-

quido, de 33,3%, nos com cultura positiva, e de apenas 3,7%, nos com exame bacteriológicos negativos mas histopatológico sugestivo de tuberculose.¹⁸

É um método promissor, bastante sensível, rápido e direto, mas com um alto custo, com técnica relativamente trabalhosa, e que requer aparelhos sofisticados para a sua realização. Deve-se destacar que seu uso em espécimes paucibacilares, como o líquido pleural, é muito limitado.¹⁸

MARCADORES DA TUBERCULOSE

Dentre estes, merecem destaque a dosagem do interferon gama (IFN- γ) e da atividade da adenosina desaminase (ADA) e suas isoenzimas, que já foram avaliados em um número maior de casos e com resultados promissores.^{1,19,20}

Adenosina desaminase e suas isoenzimas

Até o momento, não se conhece, definitivamente, o mecanismo de elevação da ADA no derrame pleural secundário à tuberculose. Como os linfócitos são as células predominantes nos derrames dessa etiologia e contêm níveis elevados da enzima, inicialmente foi sugerido que a ADA teria origem nestas células. Não se conseguiu provar esta relação, pois não existe correlação entre os valores da ADA e a quantidade de linfócitos no líquido pleural.^{21,22} Foi sugerida a possibilidade da ADA ser liberada pelos neutrófilos,²³ e mais recentemente pelos macrófagos.²⁴

Há muitos estudos avaliando o rendimento da ADA no líquido pleural e de outras serosas, inclusive de dados nacionais. Uma meta-análise do rendimento da dosagem da ADA com mais de 2.000 pacientes, de diversos países, revela que um quarto destes derrames foi secundário a tuberculose. O valor discriminatório foi em média de 42U/L, com a sensibilidade e a especificidade variando de 55% a 100%, mas, geralmente, com ambas acima de 80%.²⁵

Devido à alta sensibilidade, quando a dosagem da ADA for inferior a 30U/L, a probabilidade de tuberculose é menor do que 1,6%, e se maior do que 80U/L, a probabilidade de neoplasia é menor do que 0,6%.²⁶ O Consenso Brasileiro de Tuberculose²⁷ e as novas Diretrizes de Tuberculose²⁸ reconhecem a utilidade da ADA para o diagnóstico de probabilidade da tuberculose pleural, recomendando o valor discriminatório de 40U/L, associado à presença de outras características, como a presença de linfocitose em um exsudato.

Já foi observado que a ADA₂ é a isoenzima que predomina no derrame secundário à tuberculose, representando mais de 50% da atividade, em até 95% dos pacientes. Ambos os subtipos da ADA₁ estão presentes nos derrames infecciosos não tuberculosos, representando mais de 70% da atividade.²⁹⁻³¹ Nos derrames com outras causas, inclusive a neoplasia, as 3 isoenzimas estavam presentes de modo semelhante. Com relação ao rendimento como teste diagnóstico, a maioria dos trabalhos vem demonstrando problemas semelhantes

aos observados com a determinação da ADA total.³¹ É possível que sua dosagem seja útil em alguns casos especiais, mas, na maioria das vezes, não é conclusiva e torna a investigação mais cara e trabalhosa.^{32,34} Não se questiona somente sua utilidade, mas também existem controvérsias sobre o melhor método de quantificação das isoenzimas, utilizando diferentes substratos, adenosina e 2'desoxiadenosina ou o uso do inibidor específico, a eritro-9 (2-hidroxi-3-nonil) adenina - ENHA.³²⁻³⁵

Resultado falso-negativo é raro e pode ser observado na fase inicial, nos pacientes já em tratamento ou por erro na dosagem.³⁶⁻³⁷ Resultados falso-positivos da ADA total são encontrados, principalmente, em alguns casos de doenças linfoproliferativas, nos raros casos de acometimento pleural por artrite reumatóide e nos empiemas, onde não há predomínio de linfócitos.^{22,25,38-40}

Interleucinas

As **interleucinas** (IL) são peptídeos solúveis secretados pelas células e que irão afetar o comportamento de outras células próximas, por meio de mecanismo não enzimático. Linfócitos T previamente sensibilizados por um antígeno, quando estimulados por meio de um novo contato, sofrem transformação blástica e produzem linfocinas, que são importantes na resposta imune à tuberculose, aumentando, por exemplo, a atividade bactericida dos macrófagos. Várias citocinas participam da resposta imunológica à presença do *M. tuberculosis*, entre elas as interleucinas (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12), quimiocinas alfa e beta, fator de necrose tumoral (TNF- α), interferon (IFN), fator estimulador de crescimento de colônias. Algumas já foram avaliadas como teste diagnóstico em derrame pleural.

A IL-1 β tem níveis mais elevados nos derrames bacterianos,⁴¹ especialmente nos empiemas,⁴² podendo ter alguma utilidade no diagnóstico diferencial com a tuberculose. No entanto, outros estudos são necessários para se estabelecer seu real rendimento. Para o diagnóstico da tuberculose, mostrou uma sensibilidade de 19% e especificidade de 74%.⁴³

O fragmento do receptor da IL-2 tem sido identificado na superfície de várias células, incluindo os linfócitos T e B, monócitos e macrófagos, podendo ser liberado como uma forma solúvel. Já foi observado valor mais elevado deste nos derrames por tuberculose do que naqueles secundários a neoplasias e em outros benignos, que não a tuberculose, sugerindo que possa ser útil, especialmente, no diagnóstico diferencial entre os derrames bacterianos e o inicial da tuberculose.⁴⁴ Existe uma correlação positiva com os valores da ADA, no grupo da tuberculose ($r=0,805$ e $r=0,774$), descrita em 2 trabalhos.^{45,46} Pode ser um marcador adicional, apesar de ser menos "confiável" que a ADA.

A dosagem de IL-2, IL-6 e IL-8 em derrames secundários a neoplasia e tuberculose mostra que apenas a IL-2 pode ser útil, apesar de ter um rendimento inferior a ADA e IFN.^{41,46} A IL-6 e a IL-8 são importantes na resposta inflamatória aguda, exibindo valores maiores

nos exsudatos do que nos transudatos, e valores elevados foram descritos em casos de empiema, existindo correlação com a presença de neutrófilos.⁴³

A IL-10, que inibe a inflamação mediada pelas células T, não se mostrou útil no diagnóstico diferencial dos derrames.⁴⁷ A IL-12 conhecida por sua importante ação em promover a atividade de células NK e a resposta mediada por célula Th1, controlando a produção de IFN pelas células T e NK, encontra-se elevada nos derrames tuberculosos, em relação aos malignos, mas com um rendimento menor, para o diagnóstico diferencial, do que o IFN.^{47,48} A IL-16 também encontra-se mais elevada no derrame secundário a TB do que nos malignos, sendo, no entanto, de pouca utilidade no diagnóstico diferencial, devido à sobreposição entre os dois grupos.⁴⁹

O *interferon* (IFN) foi inicialmente descrito, em 1977, como uma substância solúvel, com atividade antiviral. É uma das principais citocinas produzidas pelas células Th1 e, reconhecidamente, a mais importante no estímulo a macrófago, tendo ação importante na infecção por organismos intracelulares, onde participa da formação de granulomas e da resposta de hipersensibilidade retardada.⁵ É dosado pela técnica de ELISA, com substância marcada com radiatividade ou não, de modo simples e reprodutível. As diferenças quanto à técnica de dosagem entre os estudos dificulta estabelecer o melhor valor discriminatório para o IFN como teste diagnóstico. Inicialmente, foi pesquisado no líquido pleural e no sangue, mas devido a sua produção ser local, não existe correlação entre estas duas dosagens, nem a dosagem sérica mostrou utilidade.⁵⁰

Os estudos mostram sensibilidade em torno de 94% e especificidade variando de 92 a 100%,^{42,50-53} mesmo na presença de imunodepressão.⁵⁴⁻⁵⁶ Seu desempenho, em termos de acurácia, é semelhante ao da ADA, para o diagnóstico da tuberculose pleural.^{42,55,57} Pode-se esperar por resultado falso positivo, especialmente no derrame secundário a doenças autoimunes e nos causados por patógenos intracelulares.^{52,58}

Parece ser promissor, uma vez que apresenta um bom rendimento. Pode ser utilizado em associação à ADA, pois não existe correlação entre suas dosagens, e apresenta resultados falsos em casos distintos.⁵² No entanto, seu custo é bem mais elevado, cerca de 15 vezes maior que o da ADA.^{55,59}

O *fator de necrose tumoral alfa* (TNF- α) é uma glicoproteína com atividade pleomorfa, sendo um mediador central nas inflamações. Liberada tanto por fagócitos mononucleares quanto por linfócitos T, esta citocina tem como uma das suas principais ações o recrutamento de polimorfonucleares para o sítio de lesão. É fundamental para a formação do granuloma e a eliminação do bacilo, estando aumentada na tuberculose.⁶⁰

Dosado por técnica de ELISA, com resultado em 2 dias, seu desempenho como teste diagnóstico para a tuberculose pleural é inferior ao rendimento da ADA e do IFN.^{43,61} A sensibilidade varia de 50% a

88% e a especificidade, entre 77% a 100%.^{42,43,61,62} Os pacientes com derrame infeccioso bacteriano mostram valores de TNF maiores do que o observado no grupo da tuberculose e, em ambos, as médias foram significativamente superiores aos dos derrames não infecciosos.^{42,43,65}

ELISA para pesquisa de anticorpos

O sonho de um diagnóstico sorológico para a tuberculose remonta a 1898, com as primeiras experiências utilizando teste de aglutinação, mas, somente após 1972, quando surgiu o método imunoenzimático conhecido como "enzyme-linked immunosorbent assay" (ELISA), de alta sensibilidade, é que foi aplicado mais amiúde no diagnóstico de diversas doenças infecciosas.⁶⁴ Pode ser realizado tanto no sangue como em outros líquidos orgânicos, com razoável sensibilidade e boa especificidade.

A sensibilidade desta técnica para a detecção de anticorpos no soro tem relação direta com as características do método empregado, a prevalência da tuberculose na região estudada, a extensão e cronicidade da doença, e a presença de BAAR. Sendo assim, a sensibilidade, oscila entre 60% a 80%, sendo maior nos países em desenvolvimento, onde estas características estão presentes. A especificidade varia de acordo com o antígeno empregado, ficando em torno de 97% a 100%, sendo os valores mais altos alcançados com o emprego de antígenos purificados.⁶⁵⁻⁶⁷ A pesquisa no líquido pleural tem uma sensibilidade baixa (geralmente inferior à do soro), variando de 23% a 77%, e alta especificidade, em torno de 95%.⁶⁸⁻⁷⁰

O método despertou grande interesse, inclusive pela possibilidade de diagnóstico precoce a baixo custo, mas, até o momento, não provou sua auto-suficiência. Pela característica de proporcionar melhores resultados em dosagens séricas, pode vir a ser de grande auxílio nas localizações extrapulmonares da tuberculose e, para isso, investigações continuam sendo realizadas na busca de um antígeno ideal ou da melhor combinação destes.

Lisozima

A lisozima é uma enzima produzida pelos polimorfonucleares (neutrófilos) e pelas células do sistema mononuclear fagocitário (monócitos, macrófagos ativados e granulócitos), estando presente nas células epitelióides dos granulomas, e já tendo sido encontrada em certas células tumorais.³³ Encontra-se elevada em derrames secundário a tuberculose, possivelmente liberada pelos granulomas em atividade, mas também nos empiemas, sarcoidose e nos derrames da artrite reumatóide, além de já ter sido descrito resultado falso positivo em neoplasias e doenças do colágeno.⁵²

Pode ser dosada através de um "kit" comercial por imunodifusão radial (Lysoplate®), com resultado obtido em torno de 8 horas, ou por método turbidimétrico.⁵² A sensibilidade varia de 66% a 100% e a especificidade está próxima de 62%, dependendo da composição do grupo controle.^{52,71} A relação entre a concentração de

lisozima no líquido pleural e no sangue parece ter um melhor desempenho (em torno de 90%) com relação à especificidade, mas não permite diferenciar a tuberculose do empiema.⁵²

Tem a desvantagem de ser menos sensível do que a ADA, fato observado em alguns estudos,^{52,71} com resultados falsos em casos semelhantes e a necessidade da dosagem no líquido e no sangue.

Proteína C reativa

A proteína C reativa é uma proteína da fase inflamatória aguda, em resposta a diferentes estímulos que causam dano tecidual. Infecções bacterianas constituem o mais potente estímulo para sua geração e o aumento sérico ocorre em poucas horas, após o dano tecidual.⁷² Quando o estímulo deixa de ocorrer, a concentração baixa com a mesma rapidez, o que torna sua dosagem mais sensível que outros parâmetros para monitorar a resposta terapêutica nas infecções.⁷³ Valores que se mantêm elevados, ou que voltam a aumentar durante o tratamento de uma pneumonia, em dosagem seriada, podem ser um sinal de complicação (inclusive desenvolvimento de empiema) ou de falha da terapêutica, com possibilidade de óbito.⁷³

É um teste de baixo custo realizado, de rotina, nos laboratórios.⁷⁴ A dosagem que fornece resultados quantitativos, em mg/dL, facilitam a interpretação clínica. Existe uma grande variação da proteína C reativa no sangue periférico de pacientes com tuberculose, na dependência da gravidade e localização da doença. Já foram realizados alguns estudos, no líquido pleural, para o diagnóstico da tuberculose; no entanto, a dosagem tem sido mais útil para diagnóstico diferencial entre transudato e exsudato (sensibilidade e especificidade em torno de 85%) e na diferenciação entre o derrame infeccioso, especialmente o parapneumônico, e o secundário a neoplasia.^{46,74}

Outras

A β -2-microglobulina é uma proteína presente na membrana de todas as células nucleadas, particularmente nos linfócitos. É a cadeia beta das moléculas da classe I do complexo de histocompatibilidade principal (MHC). Dosada no líquido pleural, pode ser um marcador útil para o diagnóstico de tuberculose desta localização, mas o aumento da casuística é necessário para se estabelecer um limiar de reatividade adequado.⁷⁵⁻⁷⁷

A *neopterina* é liberada pelos monócitos e macrófagos, quando estimulados pelo IFN, e reflete a ativação do sistema imune celular.⁷⁷ Apesar de já ter sido dosada em líquido pleural e mostrar aumento significativamente maior na tuberculose do que nos derrames neoplásicos, seu uso clínico, na prática, pode apresentar os mesmos problemas, com relação aos falsos positivos, dos enfrentados com a ADA.⁷⁷ Valores superiores a 30nmol/l no líquido pleural foram capazes de diferenciar os derrames por tuberculose com uma sensibilidade e especificidade de 85% e 93%, respectivamente.⁷⁸

A expressão de *CD26* pelos linfócitos CD4+ também está relacionada com a produção de citocinas da resposta Th1. A pesquisa de sua fração solúvel aumentou no líquido pleural, mas não no soro, nos derrames por tuberculose e é capaz de diferenciá-los de outras causas. Sua dosagem mostra correlação com o nível de ADA e do IFN no grupo da tuberculose.⁷⁹

Aparentemente, dosagens de *fibronectina*, da *fosfatase alcalina* e do *óxido nítrico* não são úteis para o diagnóstico da tuberculose pleural.^{46,63}

A *enzima conversora de angiotensina* (ECA) encontra-se elevada naqueles pacientes com sarcoidose em atividade, sendo útil como critério de atividade da doença no acompanhamento de casos. É pouco específica, podendo estar elevada em outras doenças, especialmente as com formação de granulomas. Sua pesquisa no líquido pleural foi pouco estudada. Encontra-se mais elevada nos exsudatos do que nos transudatos, mas não se mostrou útil como fator discriminante entre derrames malignos e benignos.⁸⁰

A pesquisa do *ácido tuberculoesteárico* (TSA), um lipídeo da membrana presente nas espécies da ordem dos *Actinomycetales* (incluindo as micobactérias), pode ser de alguma utilidade no diagnóstico da tuberculose pulmonar e já foi pesquisada no líquido pleural. Seu custo é elevado e a sensibilidade semelhante à da cultura. No escarro, a sensibilidade e especificidade foram ambas de 90%, enquanto que, em líquido pleural e em lavado bronco-alveolar, a sensibilidade foi de 70%.^{46,81}

A CA 125 é uma glicoproteína de alto peso molecular, descrita em 1981, e conhecida como um marcador de carcinoma de ovário. Está elevada no soro de pacientes, tanto do sexo masculino como feminino, com derrame pleural por tuberculose,⁸² com sensibilidade de 100% e especificidade de 75%.⁵¹ Não existe correlação entre os valores do sangue e do líquido pleural no grupo de pacientes com tuberculose. A associação deste parâmetro com a ADA mostrou que, quando ambos eram positivos ou negativos, não ocorria classificação incorreta.^{51,82}

Podemos concluir que, dentre os novos métodos apresentados, a ADA merece destaque e já vem sendo utilizada, de rotina, em alguns serviços de diversas partes do mundo. O diagnóstico bacteriológico continua sendo importante, pois a tentativa de se isolar o bacilo é justificada pela possibilidade de se realizar testes de suscetibilidade aos antibióticos. Isso é particularmente importante no cenário atual, no qual o número de casos resistentes aos esquemas terapêuticos convencionais vem crescendo. Contudo, a continuidade dos estudos, a diminuição dos custos, o aperfeiçoamento e o melhor controle de algumas das técnicas aqui descritas (como a PCR, a pesquisa de anticorpos pelo ELISA e o IFN) farão com que outras técnicas diagnósticas sejam incorporadas na rotina de investigação da tuberculose pleural, possibilitando uma evolução nos critérios não bacteriológicos de diagnóstico da tuberculose pleural, hoje restritos ao exame histopatológico.

REFERÊNCIAS

- Heifets L. Dilemmas and realities of rapid diagnostic tests for tuberculosis. *Chest* 2000;118:4-5.
- Ferrer J, Hamm H, Light RW. Pleural tuberculosis. *Eur Respir J* 1997;10:942-7.
- Hasaneen NA, Zaki ME, Shalaby HM, El-Morsi AS. Polymerase chain reaction of pleural biopsy is a rapid and sensitive method for the diagnosis of tuberculous pleural effusion. *Chest* 2003;124:2105-11.
- Angeby KAK, Werngren J, Toro JC, Hedstrom G, Petrini B, Hoffner SE. Evaluation of the BacT/ALERT 3D system for recovery and drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9:1148-52.
- Rom WN, Garay S. Tuberculosis. New York: Little, Brown and Company; 1996.
- Kritski AL, Rossetti ML, Bonfim G, Castelo A, Mello FCQ. Reação em cadeia da polimerase (RCP/PCR) aplicada ao diagnóstico de tuberculose. *J Pneumol* 1997;23(1):33-42.
- Eisenach KD, Crawford JT, Bates JH. Repetitive DNA sequence as probes for *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Microbiol* 1988;26:2240-5.
- Bödinghaus B, Roball T, Flohr T, Blocker H, Bottiger EC. Detection and identification of mycobacteria by amplification of rRNA. *J Clin Microbiol* 1990;28:1751-4.
- Ichiyama S. Evaluation of gen-probe amplified *M. tuberculosis* and Roche PCR microwell plate hybridization method (Amplicor mycobacterium) for direct detection of *M. tuberculosis*. *J Clin Microbiol* 1996;32:130-3.
- Noordhoek GT, Kolk AH, Bjune G, Catty D, Dale JW, Fine PE, Godfrey-Faussett P, Cho SN, Shinnick T, Svenson SB. Sensitivity and specificity of PCR for detection of *Mycobacterium tuberculosis*: a blind comparison study among seven laboratories. *J Clin Microbiol* 1994;32(2):277-84.
- Kox LFF, Rhienthong D, Medo AM, Udomsantisuk N, Ellis K, Leeuwen F, Heusden S, Kujiper S, Kolk AHJ. A more reliable PCR for detection of *Mycobacterium tuberculosis* in clinical samples. *J Clin Microbiol* 1994;32(3):672-8.
- Shamputa IC, Rigouts L, Portaels F. Molecular genetic methods for diagnosis and antibiotic resistance detection of mycobacteria from clinical specimens. *APMIS* 2004; 112:728-52.
- Bayram A, Celiksoz C, Karsligil T, Balci I. Automates PCR Evaluation of *Mycobacterium tuberculosis* complex in respiratory and nonrespiratory specimens. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2006; 46:48-52.
- Fegou E, Jelastopuluz E, Sevdali M, Anastassiou ED, Dimitracopoulos G, Spiliopoulou I. Sensitivity of the Cobas Amplicor System for detection of *Mycobacterium tuberculosis* in respiratory and extrapulmonary specimens. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11:593-6.
- Hayashi M, Nagai A, Kobayashi K, Sawai T, Konno K. [Utility of polymerase chain reaction for diagnosis of tuberculous pleural effusion] [abstract]. *Nippon-Kyobu-Shikkan-Gakkai-Zasshi* 1995;33(3):253-6.
- Nagesh BS, Sehgal S, Jindal SK, Arora SK. Evaluation of polymerase chain reaction for detection of mycobacterium tuberculosis in pleural fluid. *Chest* 2001;119:1737-41.
- Villegas MV, Labrada LA, Saravia NG. Evaluation of polymerase chain reaction, adenosine deaminase and interferon- γ in pleural fluid for the differential diagnosis of pleural tuberculosis. *Chest* 2000;118(5):1355-64.
- Moon JW, Chang YS, Kim SK, Kim YS, Lee HM, Kim SK, Chang J. The clinical utility of polymerase chain reaction for the diagnosis of pleural tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2005 Sep 1;41(5):660-6.
- Kataria YP. Adenosine deaminase in the diagnosis of tuberculous pleural effusion. *Chest* 2001;120(2):334-5.
- Roth BJ. Searching for tuberculosis in pleural space. *Chest* 1999;116:3-5.
- Ocaña I, Martínez-Vázquez JM, Ribera E, Segura RM, Pascual C. Adenosine deaminase activity in the diagnosis of lymphocytic pleural effusions of tuberculous, neoplastic and lymphomatous origin. *Tubercle* 1986;67:141-5.
- Ocaña I, Martínez-Vázquez JM, Segura RM, Fernández-de-Sevilla T, Capdevila JS. Adenosine deaminase in pleural fluids: a test for diagnosis of tuberculosis pleural effusions. *Chest* 1983;84(1):51-3.
- Ungerer JP, Grobler SM. Molecular forms of adenosine deaminase in pleural effusions. *Enzyme* 1988;40(1):7-13.
- Pérez-Rodríguez E, Walton IJP, Hernández JJS, Pallares E, Rubi J, Castro DJ, et al. ADA1/ADA_p ratio in pleural tuberculosis: an excellent diagnostic parameter in pleural fluid. *Respir Med* 1999;93:816-21.
- Grevo S, Girardi E, Masciangelo R, Capocchetta GB, Saltini C. Adenosine deaminase and interferon gamma measurements for the diagnosis of tuberculous pleurisy: a meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003;7(8):777-86.
- Cruz E, Pinto E, Serrat H, Pertuze J, Pino G. Adenosine Deaminase (ADA) en líquido pleural: valor para la identificación de la etiología tuberculosa. *Enferm Respir Cir Torac* 1987;3(1):176-81.
- I Consenso Brasileiro de Tuberculose. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *J Pneumol* 1997;23(6):281-342.
- Castelo Filho A, Kritski AL, Barreto AW, Lemos ACM, Netto AR, Guimarães CA et al. II Consenso Brasileiro de Tuberculose: Diretrizes Brasileiras para Tuberculose 2004. *J Bras Pneumol* 2004; 30(1):S57-86.
- Ungerer JP, Oosthuizen HM, Retief JH, Bissbort SH. Significance of adenosine deaminase activity and its isoenzymes in tuberculous effusions. *Chest* 1994;106(1):33-7.
- Valdes L, Alvarez D, San Jose E, Penela P, Valle JM Garcia-Pazos JM, Suarez J, et al. Tuberculous pleurisy: a study of 254 patients. *Arch Intern Med* 1998;158(18):2017-21.
- Carstens ME, Burgess LJ, Maritz FJ, Taljaard JJ. Isoenzymes of adenosine deaminase in pleural effusions: a diagnostic tool? *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2(10):831-5.
- Gakis C. Adenosine deaminase (ADA) isoenzymes ADA1 and ADA2: diagnostic and biological role. *Eur Respir J* 1996;9:632-3.
- Valdes L, San Jose E, Alvarez D, Valle JM. Adenosine deaminase (ADA) isoenzyme analysis in pleural effusions: diagnostic role, and relevance to the origin of increased ADA in tuberculous pleurisy. *Eur Respir J* 1996;9(4):747-51.
- Kataria YP. Adenosine deaminase in the diagnosis of tuberculous pleural effusion. *Chest* 2001;120(2):334-5.
- Valdes L, San-Jose E, Alvarez D, Sarandeses A, Pose A, Chomon B, et al. Diagnosis of tuberculous pleurisy using the biologic parameters adenosine deaminase, lysozyme, and interferon gamma. *Chest* 1993;103(2):458-65.
- Hsu WH, Chiang CD, Huang PL. Diagnostic value of pleural adenosine deaminase in tuberculous effusions of immunocompromised hosts. *J Formos Med Assoc* 1993;92(7):668-70.
- Pérez-Rodríguez E, Castro DJ. The use of adenosine deaminase and adenosine deaminase isoenzymes in the diagnosis of tuberculous pleuritis. *Curr Opin Pulm Med* 2000;6:259-66.
- Aoki Y, Katoh O, Nakanishi Y, Kuroki S, Yamada H. A comparison study of IFN- γ , ADA, and CA125 as the diagnostic parameters in tuberculous pleuritis. *Respir Med* 1994;88(2):139-43.
- Burgess LJ, Maritz FJ, Roux I, Taljaard JJF. Combined use of pleural adenosine deaminase with lymphocyte/neutrophil ratio. Increased specificity for the diagnosis of tuberculous pleuritis. *Chest* 1996;109(2):414-9.
- Pettersson T, Ojala K, Weber TM. Adenosine deaminase in the diagnosis of pleural effusions. *Acta Med Scand* 1984;215:299-304.
- Kim YC, Pak KO, Bom HS, Lim SC, Na HJ, Park JH. Combining ADA, protein and IFN- γ best allow a discrimination between tuberculous and malignant pleural effusion [abstract]. *Korean J Intern Med* 1997;12(2):225-31.
- Ogawa K, Koga H, Hirakata Y, Tomono K, Tashiro T, Kohno S. Differential diagnosis of tuberculous pleurisy by measurement of cytokine concentrations in pleural effusion. *Tuber Lung Dis* 1997;78(1):29-34.
- Naito T, Ohtsuka M, Ishikawa H, Satoh H, Hasegawa S. [Clinical significance of cytokine in pleural effusion] [abstract]. *Kekkaku*

- 1997;72(10):565-72.
44. Aviles Ingles MJ, Contessotto C, Ontanon J, Muro M, Berlinches P, de la Torre J, Sanchez Gascon F, Alvarez Lopez MR. [Comparative study of soluble interleukine 2 receptor and adenosine deaminase levels in tuberculous and other etiologies pleural fluis]. *Arch Broncoemol* 1996;32(10):523-6.
 45. Ito M, Kojiro N, Shirasaka T, Moriwaki Y, Tachibana I, Kokubu T. Elevated levels of soluble interleukin-2 receptors in tuberculous pleural effusions. *Chest* 1990;97(5):141-3.
 46. Peces EA, Alonso JLI, Iglesias JAS. Utilidad de los marcadores biológicos en el derrame pleural. *Rev Clin Esp* 1996;196(2):107-12.
 47. Lee MK, Park SK, Kim YS, Lee HJ. IL-12, IL-10, IFN-gamma in tuberculosis pleural effusion. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(3):A577.
 48. Okamoto M, Hasegawa Y, Hara T, Hashimoto N, Imaizumi K, Shimokata K, Kawabe T. T-Helper Type 1/T-Heppler Type 2 Balance in Malignant Pleural Effusions Compared to Tuberculous Pleural Effusions. *Chest* 2005; 128:4030-5.
 49. Qin XJ, Shi HZ, Huang ZX, Kang LF, Mo WN, Wu C. Interleukin-16 in tuberculous and malignant pleural effusions. *Eur Respir J* 2005;25(4):605-11.
 50. Ribera E, Ocana I, Martinez-Vazquez JM, Rossell M, Espanol T, Ruibal A. High level of interferon gamma in tuberculous pleural effusion. *Chest* 1988;93(2):308-11.
 51. Aoki Y, Katoh O, Nakanishi Y, Kuroki S, Yamada H. A comparison study of IFN-gamma, ADA, and CA125 as the diagnostic parameters in tuberculous pleuritis. *Respir-Med* 1994;88(2):139-43.
 52. Valdes L, San-Jose E, Alvarez D, Sarandeses A, Pose A, Chomon B, Alvarez-Dobano-JM, Salgueiro M, Rodriguez-Suarez SO. Diagnosis of tuberculous pleurisy using the biologic parameters adenosine deaminase, lysozyme, and interferon gamma. *Chest* 1993;103(2):458-65.
 53. S'nderblom T, Nyberg P, Teppo AM, Klockars M, Riska H, Pettersson T. Pleural fluid interferon-gamma and tumour necrosis factor-alpha in tuberculous and rheumatoid pleurisy. *Eur Respir J* 1996;9(8):1652-5.
 54. Blanco-Vaca F, Pérez MM, Domínguez CP, Gerique JAG, Gil JR, Mir RC, Sastre FG. Análisis de la adenosina desaminasa y sus subfracciones como parámetro diagnóstico del derrame pleural tuberculoso. *Rev Clin Esp* 1989;184(1):7-11.
 55. Wongtim S, Silachamroon U, Ruxrungtham K, Udompanich V, Limthongkul S, Charoenlap P, Nuchprayoon C. Interferon gamma for diagnosing tubeuculous pleural effusions. *Thorax* 1999;54:921-4.
 56. Villena V, López-Encuentra A, Echave-Sustaeta J, Martín-Escribano P, Ortuno-de-Solo B, Estenoz-Alfaro J. Interferon-gamma in 388 immunocompromised and immunocompetent patients for diagnosing pleural tuberculosis. *Eur Respir J* 1996;9(12):2635-9.
 57. Valdes L, Alvarez D, San Jose E, Penela P, Valle JM Garcia-Pazos JM, Suarez J, Pose A. Tuberculous pleurisy: a study of 254 patients. *Arch Intern Med* 1998;158(18):2017-21.
 58. Hooks JJ, Moutsopoulos HM, Geis AS, Stahl NI, Decker JL, Notkins AL. Immune interferon in the circulation of patients with autoimmune disease. *N Engl J Med* 1979;301:5-8.
 59. Light RW. Estabilishing the diagnosis of tuberculous pleuritis. *Arch Intern Med* 1998;158:1967-8.
 60. Barnes PF, Fong SJ, Brennan PJ, Twomey PE, Mazumder A, Modlin RL. Local production of tumor necrosis factor and IFN-gamma in tuberculous pleuritis. *J Immunol* 1990;145(1):149-54.
 61. Marino GC, Silva Jr CT, Antunes LV, Reis Filho RF, Silva DT, Verbicário LPS. Expressão do fator alfa de necrose tumoral (alfa-TNF) e da adenosina desaminase (ADA) na síndrome do derrame pleural. *J Pneumol* 1998;24(51):144.
 62. Gursel G, Gokçora N, Elberg S, Samurkasoglu B, Ekim N. Tumour necrosis factor - alpha (TNF-a) in pleural fluid. *Tubercle and Lung Dis* 1995;76(4):370-1.
 63. Hamed EA, El-Noweihi AM, Mohamed AZ, Mahmoud A. Vasoactive Mediators (VEGF and TNF-a) in patients with malignant and tuberculous pleural effusions. *Respirology* 2004; 9:81-6.
 64. Nassau E, Parsons ER, Johnson GD. The detection of antibodies to Mycobacterium tuberculosis by microplate enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). *Tubercle* 1976;57:67-70.
 65. Verbon A, Weverling GJ, Kuijper S, Speelman P, Jansen HM, Kolk AHJ. Evaluation of different tests for the serodiagnosis of tuberculosis and the use of likelihood ratios in serology. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:378-84.
 66. Conde MB, Perkins MD, Oliveira JR, Kritski AL. O diagnóstico sorológico da tuberculose (TB) usando um rápido e simples método multi-antigênico. *J Pneumol* 1998;24(5-1):154.
 67. Turneer M, Van Vooren JP, Bruyn J, Serruys E, Dierckx P, Vernault JC. Humoral immune response in human tuberculosis: immunoglobulins G, A, and M directed against the purified P32 protein antigen of Mycobacterium bovis Bacillus Calmette-Guérin. *J Clin Microbiol* 1988;26(9):1714-9.
 68. Murate T, Mizoguchi K, Amano H, Shimokata K, Matsuda T. Antipurified-protein-derivative antibody in tuberculous pleural effusions. *Chest* 1990;97:970-3.
 69. Sales LHM, Andrade G, Kritski A, Rabahi MF, Bravo de Souza R, Neves DD, Medeiros MA, Fonseca LS. Teste ELISA com antígeno PPD para o diagnóstico da tuberculose pleural. *J Pneumol* 1990;16(S1):90.
 70. Kunter E, Cerrahoglu K, Ilvan A, Isitmangil T, Turken O, Okutani O, Kartaloglu Z Cavuslu S. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9:212-20.
 71. Villena V, Navarro-González JA, Garcia-Benayas C, Manzanos JA, Echave J, Lopez-Encuentra A, Arenas Barbero J. Rapid automated determination of adenosine and lysozyme for differentiating tuberculous and nontuberculous pleural effusions. *Clin Chem* 1996;42(2):218-21.
 72. Okamura JM, Miyagi JM, Terada K, Hokama Y. Potential Clinical applications of C-reactive protein. *J Lab Analys* 1990;4:231-5.
 73. Smith RP, Lipworth BJ, Cree IA, Spiers EM, Winter JH. C-reactive Protein. A clinical marker in community acquired pneumonia. *Chest* 1995;108:1288-91.
 74. Yilmaz Turay U, Yildirim Z, Turkoz Y, Biber C, Erdogan Y, Keyf AI, Ugurman F, Ayaz A, Ergun P, Harputluoglu Y. Use of pleural fluid C-reactive protein in diagnosis of pleural effusions. *Respir Med* 2000;94(5):432-5.
 75. Pessôa CLC, Silva Jr CT, Behrsin RF, Marino GC, Rios MGB, Verbicário LPS. Expressão da beta-2-microglobulina (beta-2-M) na síndrome do derrame pleural. *J Pneumol* 1998;24(51):145.
 76. Tamura S, Nishigaki T, Moriwaki Y, Fujioka H Nakano T, Fujii J, Yamamoto T, Nabeshima K, Hada T, Higashino K. Tumor markers in pleural effusion diagnosis. *Cancer* 1988;61(2):298-302.
 77. Hosp M, Elliott AM, Raynes JG, Mwinga AG, Luo N, Zangerle R, Pobee JO, Wachter H, Dierich MP, McAdam KP, Fuchs D. Neopterin, beta 2-microglobulin, and acute phase proteins in HIV-1 seropositive and seronegative Zambian patients with tuberculosis. *Lung* 1997;175(4):265-75.
 78. Tozkoparan E, Deniz O, Cakir E, Yaman H, Ciftci F, Gumus S, Ozcan O, Akgul OE, Bilgic H, Erbil K, Ekiz K. The diagnostic values of serum, pleural fluid and urine neopterin measurements in tuberculous pleurisy. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2005;9(9):1040-5
 79. Oshikawa K, Sugiyama Y. Elevated soluble CD26 levels in patients with tuberculous pleurisy. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;5(9):868-72.
 80. Bedrossian CWM, Stein DA, Miller WC, Woo J. Levels of angiotensin-converting enzyme in pleural effusion. *Arch Pathol Lab Med* 1981;105:345-6.
 81. Muranishi H, Nakashima M, Ando T, Shigematsu N Isobe R. [Basic and clinical evaluation of rapid diagnosis of tuberculosis by detecting tuberculostearic acid] [abstract]. *Kekkaku* 1990;65(1):39-42.
 82. Nakanishi Y, Hiura K, Katoh O, Yamaguchi T, Kuroki S, Aoki Y, Yamada H. [Clinical significance of serum CA125 in patients with tuberculous pleurisy] [abstract]. *Kekkaku* 1991;66(8):525-30.

Atualização

Entendendo os mecanismos relacionados a obesidade e asma.

Understanding the mechanisms related to obesity and asthma.

*Simone A Saraiva¹, Débora G Xisto², Cristina M Dias³,
Jose Roberto Lapa e Silva⁴, Patricia RM Rocco⁵.*

RESUMO

Asma e obesidade são condições que representam problemas de saúde pública, sendo a obesidade fator de risco para a asma. Diversos estudos têm evidenciado que a obesidade aumenta a prevalência e a incidência da asma, sendo que a perda de peso melhora a evolução do indivíduo com asma. Vários são os mecanismos propostos para explicar a relação entre obesidade e asma, dentre eles: a) etiologias comuns (condições intra-uterinas e genéticas), b) existência de co-morbidades: refluxo gastro-esofágico, distúrbios respiratórios, diabetes tipo II e hipertensão, c) efeitos da obesidade na mecânica pulmonar, reduzindo a capacidade residual funcional, e d) modificações nas adipocinas (fator de necrose tumoral- α , interleucina-6, leptina, e adiponectina), influenciando a função da via aérea. O conhecimento dos diversos mecanismos envolvidos na relação entre asma e obesidade tornará possível uma melhor abordagem terapêutica.

Descritores: resistência de vias aéreas, leptina, adipocinas, citocinas.

ABSTRACT

Asthma and obesity represent problems of public health, and obesity is a risk factor for asthma. Many studies have shown that obesity increases the prevalence and incidence of asthma, while weight loss in the obese improves asthma outcomes. There are several mechanisms proposed to explain the relationship between obesity and asthma: a) common etiologies (in utero conditions and genetics), b) co-morbidities (gastroesophageal reflux, sleep disorder breathing, type II diabetes, and hypertension), c) effects of the obesity on lung mechanics reducing the functional residual capacity, and d) changes in adipokines (tumoral necrosis factor- α , interleukin-6, leptin, and adiponectin) changing airway function. The study of the mechanisms related to the relationship between obesity and asthma is clinically relevant and may be useful to develop novel therapeutic strategies.

Keywords: airway resistance, leptin, adipokines, cytokines.

1. Estagiária do Laboratório de Investigação Pulmonar - Instituto de Biofísica Carlos Chaga Filho, UFRJ.

2. Doutoranda do Laboratório de Investigação Pulmonar - Instituto de Biofísica Carlos Chaga Filho, UFRJ.

3. Pós-doutoranda do Laboratório de Investigação Pulmonar - Instituto de Biofísica Carlos Chaga Filho, UFRJ.

4. Professor Titular. Departamento de Clínica Médica – Faculdade de Medicina, UFRJ

5. Professora Associada. Chefe do Laboratório de Investigação Pulmonar - Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, UFRJ.

Apoio Financeiro: Programa de Núcleos de Excelência – Ministério de Ciência e Tecnologia (PRONEX-FAPERJ), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ), Instituto do Milênio (INOFAR).

Endereço para correspondência: Patricia Rieken Macêdo Rocco, MD, PhD. Laboratório de Investigação Pulmonar, Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Edifício do Centro de Ciências da Saúde, Bloco G-014, Av. Carlos Chagas Filho, s/n, Cidade Universitária, Ilha do Fundão, Rio de Janeiro, RJ, Brasil, CEP: 21941-902. Tel: (+5521) 2562-6530 Fax: (+5521) 2280-8193 e-mail: prmrocco@biof.ufrj.br

Recebido em 01/04/2007 e aceito em 27/04/2007, após revisão.

INTRODUÇÃO

Asma e obesidade são condições que representam problemas de saúde pública, sendo a obesidade fator de risco para a asma.¹ A asma é uma doença inflamatória crônica caracterizada por hiperresponsividade das vias aéreas e limitação variável ao fluxo aéreo, reversível espontaneamente ou com tratamento.² A obesidade é definida como um acúmulo excessivo de tecido adiposo, que decorre de um aporte calórico excessivo e crônico de substratos presentes nos alimentos e bebidas, tais como proteínas, hidratos de carbono, lipídeos e álcool, em relação ao gasto energético, que é regulado pelo metabolismo basal, efeito termogênico e atividade física. Hábitos alimentares e de estilo de vida, fatores sociológicos e alterações metabólicas e neuroendócrinas, assim como os componentes hereditários, contribuem para a obesidade.³

A inflamação brônquica constitui a principal característica da asma, sendo resultante de interações complexas entre células inflamatórias, mediadores e células estruturais das vias aéreas.⁴ A inflamação da via aérea acarreta limitação ao fluxo aéreo, seja através de broncoconstricção, edema de via aérea, formação crônica de muco ou remodelamento brônquico.⁵ A resposta inflamatória na asma tem características especiais e inclui infiltração eosinofílica, degranulação de mastócitos, lesão epitelial e intersticial das paredes das vias aéreas e ativação de linfócitos Th2, que produzem citocinas, como as interleucinas (IL)-4, IL-5, IL-13 e outras, responsáveis pelo início e manutenção do processo inflamatório.⁶ Já a obesidade, por si só, está associada com inflamação sistêmica, incluindo elevação de leucócitos no sangue periférico, o que causa um aumento nos níveis de proteína C-reativa plasmática, citocinas pró-inflamatórias, tais como fator de necrose tumoral (TNF)- α e IL-6 e moléculas de adesão.^{7,8}

Tanto a asma como a obesidade são determinadas por alterações genéticas e influências ambientais. Atualmente, diversos estudos têm evidenciado uma importante correlação entre essas duas condições e a obesidade, demonstrando que a diminuição da capacidade residual funcional (CRF) nos obesos e as modificações nos fatores endócrinos, tais como alterações hormonais e de citocinas, contribuem para agravar o padrão da asma.⁹

EPIDEMIOLOGIA

A asma é considerada um importante problema de saúde pública, de acordo com dados do *International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)*.¹⁰ Um estudo recente mostrou que 24% das crianças em idade escolar e 19% dos adolescentes brasileiros apresentam asma.¹¹ A prevalência mundial da asma cresceu consideravelmente nas últimas décadas, entretanto estudos têm demonstrado estabilização dos indicadores.¹² Atualmente, cerca de 10% das pessoas têm asma,¹³ sendo sua prevalência maior em crianças e

adolescentes.¹⁴ Adicionalmente, a obesidade também é um importante problema de saúde pública, e sua incidência vem aumentando mundialmente.¹⁵ Dados divulgados pela Sociedade Brasileira de Cardiologia apontam que 80% da população brasileira é considerada sedentária, sendo 32% dos adultos obesos.¹⁶ De acordo com a Pesquisa de Orçamentos Familiares, do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 38,8 milhões de pessoas com 20 anos de idade ou mais estão acima do peso, o que significa 40,6% da população total do país, e, dentro deste grupo, 10,5 milhões são consideradas obesas.¹⁷

A obesidade está associada ao aumento do risco de desenvolvimento de doenças como diabetes tipo II, doenças coronarianas, hipertensão arterial e apnéia do sono.¹⁸ Nos últimos anos, diversos estudos epidemiológicos mostraram que a prevalência da asma em obesos e indivíduos com sobrepeso tem aumentado, tanto em crianças quanto em adultos.¹⁹

O índice de massa corpórea (IMC – que é calculado dividindo-se o peso corporal em quilograma pela altura em metro ao quadrado) tem sido utilizado para verificar uma possível associação entre obesidade e sintomas da asma. Através de um questionário que englobava idade, sexo, raça, IMC, relatos de asma, tabagismo, hospitalização, atividade física, uso de broncodilatadores e presença de distúrbio ventilatório obstrutivo pela espirometria, observou-se aumento na prevalência dos sintomas da asma entre indivíduos obesos, mas não um incremento na prevalência dos distúrbios obstrutivos, sugerindo que a dispnéia e a restrição aos exercícios seriam os principais fatores determinantes dos sintomas.²⁰ Estudos em adolescentes²¹ e adultos²² demonstraram que o aumento do IMC pode estar relacionado com a exacerbação dos sintomas²¹ e com os riscos de incidência de asma,²² mas não com aumento na prevalência de asma grave.²¹ Em um estudo longitudinal, onde foram avaliados 135.000 homens e mulheres, na Noruega, ficou evidenciado que pessoas obesas ou com sobrepeso apresentavam risco aumentado de asma.²³ Recentemente, Chinn e colaboradores constataram maior incidência de asma em pacientes obesos, quando comparados aos não obesos, sendo esta incidência maior em mulheres do que em homens.²⁴ Entretanto, estudo realizado em crianças apresentou resultado contrário, já que meninos apresentavam risco elevado para o desenvolvimento de asma.²⁵ Certamente, mais estudos são necessários para o melhor entendimento entre a relação sexo, obesidade e asma.

RELAÇÃO PESO CORPÓREO E ASMA

A investigação acerca da possibilidade de programas intensivos de redução de peso contribuir para a melhora da gravidade da asma em mulheres obesas concluiu que, com a perda de peso, pode haver melhora da função pulmonar.²⁶

Pacientes submetidos à cirurgia bariátrica para redução de peso mostraram diminuição da prevalência e da gravidade da asma, além de redução do uso de medicamentos e do tempo de hospitalização devido à doença.²⁷ Além disso, observou-se melhora nos sintomas da asma em indivíduos asmáticos e obesos submetidos à dieta para redução de peso,²⁸ provavelmente por reduzir o colapso de via aérea, estimular a atividade adrenal e diminuir os possíveis alérgenos contidos na dieta.²⁹

Através de um estudo que levou em consideração peso corporal, história de asma na família, tabagismo, idade e sexo, ficou comprovado que a obesidade é um importante fator de risco para o desenvolvimento de asma em adultos.²⁹ Jones e colaboradores constataram que os volumes pulmonares, em especial a capacidade residual funcional e o volume de reserva expiratório, diminuía consideravelmente à medida que o peso corporal aumentava.³⁰

MECANISMOS RELACIONADOS A OBESIDADE E ASMA

Estudos epidemiológicos têm mostrado que a obesidade aumenta a incidência de asma, entretanto os mecanismos envolvidos nesta relação precisam ser melhor elucidados.

Inicialmente, acreditava-se que não havia uma relação direta entre asma e obesidade, mas sim entre dieta e asma e exercício e asma.¹⁹ Entretanto, vários estudos clínicos e experimentais, controlando-se os fatores exercício físico e dieta, comprovaram que havia relação entre asma e obesidade.³¹

Por exemplo, a obesidade aumenta o risco de refluxo gastro-esofágico e do distúrbio do sono que, por sua vez, pode provocar ou piorar a asma (Figura 1). No entanto, tem sido demonstrado que a relação entre obesidade e incidência da asma não se altera com o controle desses dois distúrbios.³² Em estudo realizado em camundongos ob/ob, constatou-se que os distúrbios do sono presentes nesses animais regrediam após injeção de leptina, sugerindo que essa substância seria a responsável por tais sintomas. A hipertensão arterial e o diabetes tipo 2 são importantes co-morbidades que cursam com a obesidade, porém pouco se sabe acerca do impacto dessas condições na asma. As hipóteses formuladas para explicar a interação entre asma e obesidade também incluem a dificuldade para realização de atividade física em indivíduos asmáticos, e a utilização de medicamentos para o tratamento da asma grave que induzem ganho de peso.^{9,33}

Em indivíduos obesos, o aumento da massa abdominal e da parede torácica acarreta redução da capacidade residual funcional (CRF),³⁰ levando à diminuição no comprimento do músculo liso da via aérea.³⁴ Além disso, a respiração espontânea produz potente efeito broncodilatador,³⁴ porém, os indivíduos obesos assumem um padrão respiratório com alta frequência e redução do volume corrente. Conseqüen-

temente, o mecanismo broncodilatador torna-se comprometido, predispondo esses indivíduos a aumento da responsividade das vias aéreas, em comparação aos indivíduos normais (Figura 1).³⁴ King e colaboradores demonstraram que o volume pulmonar e o calibre da via aérea estavam reduzidos nos indivíduos obesos, sendo que nos indivíduos com sobrepeso constatou-se apenas redução do calibre da via aérea. Entretanto, o aumento do peso corporal não estava associado com episódios recentes de dispnéia, hiperresponsividade da via aérea e ocorrência de asma.³⁵

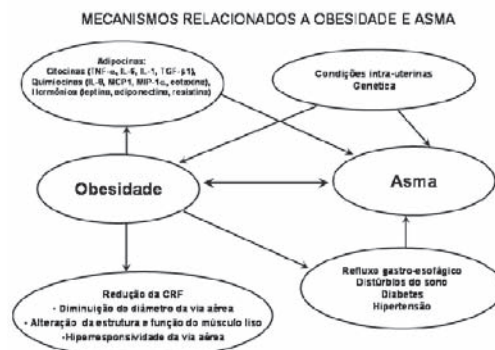


Figura 1. Mecanismos relacionados à asma e obesidade. TNF- α (fator de necrose tumoral α), IL (interleucina), TGF- β 1 (fator transformador de crescimento β 1), MCP-1 (proteína 1 quimiotática de monócito), MIP1 α (proteína inflamatória de macrófago 1 α), CRF (capacidade residual funcional).^{9,10,30,33,37}

McLachlan e colaboradores correlacionaram a porcentagem de gordura corporal (adiposidade) com o diagnóstico de asma, obstrução do fluxo aéreo e inflamação de vias aéreas e confirmaram que o aumento da adiposidade estava relacionado com diagnóstico de asma e obstrução do fluxo aéreo, sendo que esta associação foi encontrada apenas em mulheres.³⁶ Entretanto, os autores não constataram relação entre adiposidade e inflamação da via aérea.

As condições intra-utero e fatores genéticos comuns também podem contribuir para a relação entre obesidade e asma. Nesse contexto, algumas regiões estudadas para asma, como as dos cromossomos 5q, 6p, 11q e 12q, contêm alguns genes que podem estar relacionados com a obesidade.³⁷

Além dos mecanismos citados anteriormente, várias substâncias têm sido estudadas, entre elas citocinas, quimiocinas, hormônios e outros fatores, que são sintetizadas e secretadas pelo tecido adiposo, conhecidas como adipocinas. Estas substâncias encontram-se alteradas na obesidade podendo afetar a função da via aérea.¹⁰

O aumento dos níveis circulantes do TNF- α na obesidade pode contribuir para exacerbação da asma. Nesse contexto, Berry e colaboradores observaram que pacientes com asma refratária têm aumento da expressão de TNF- α , TNFR1 (receptor 1 do fator de necrose tumoral) e enzima conversora de TNF α no sangue.³⁸ Uma vez que a hiperresponsividade brônquica se reduz em

presença de anti-TNF α ³⁹ acredita-se que tal substância pode vir a ter potencial terapêutico em obesos asmáticos. A IL-6 é outra citocina elevada na obesidade e com expressão aumentada na via aérea de indivíduos com asma,⁴⁰ sugerindo seu papel no processo inflamatório no binômio asma e obesidade.

Uma importante adipocina envolvida na relação asma-obesidade é a leptina.⁴¹ A leptina é um hormônio produzido pelos adipócitos e age no hipotálamo enviando sinais de saciedade e aumentando o metabolismo basal. Seu conteúdo no soro encontra-se aumentado na obesidade,⁴² e existem evidências demonstrando que a leptina também tem atividade pró-inflamatória (Figura 1).⁴³ Células T CD4+, monócitos e macrófagos podem responder à leptina com ativação da resposta inflamatória, através do aumento na produção de algumas citocinas.⁴⁴ A leptina também causa ativação do NF- κ B, induzindo o estresse em células endoteliais.⁴⁵ Shore e colaboradores demonstraram que ratos sensibilizados e desafiados com ovalbumina (OVA) mostravam maior hiperresponsividade da via aérea após infusão de leptina, quando comparada com a infusão de salina.⁴⁶ Neste mesmo estudo, foi constatado aumento de macrófagos no fluido do lavado broncoalveolar (BALF) e de IgE no soro dos animais do grupo OVA, com infusão de leptina. De acordo com os autores, o aumento da leptina no soro intensificou a resposta alérgica de vias aéreas. Logo, a leptina, que está usualmente aumentada na obesidade, possui grande potencial de exacerbar a asma em indivíduos obesos.

Os efeitos da obesidade induzida por dieta foram estudados em modelo murino de asma. Os autores constataram que os camundongos que receberam dieta hipercalórica apresentaram: a) maior concentração de leptina no soro, b) maior proliferação dos esplenó-

citos em resposta a ovalbumina e aumento na produção de IL-2, c) maior número de mastócitos e d) menor nível de IgE, em comparação com a dieta padrão. Assim, a resposta alérgica observada nos animais obesos estaria mais relacionada a modificações na função das células T do que na resposta mediada por IgE.⁴⁷

A eotaxina⁴⁸ (quimiotático para eosinófilo) e o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF)⁴⁹ também parecem participar dos mecanismos pelo qual a obesidade aumenta o risco de indução de asma ou modificação em seu fenótipo. O VEGF tem potente ação na angiogênese, está expresso no tecido adiposo, apresenta-se elevado em indivíduos obesos e o aumento de sua expressão nas células das vias aéreas apresenta relação inversa com o calibre brônquico.⁴⁹

Os adipócitos também produzem uma citocina denominada visfatina, previamente descrita como PBEF (*pré-B-cell colony-enhancing factor*), que promove a contratilidade na musculatura lisa vascular.⁵⁰ Acredita-se que essa citocina também possui efeito similar na musculatura lisa da via aérea. Logo, o aumento de seu nível sérico na obesidade poderia contribuir para a hiperresponsividade da via aérea.⁵⁰ Enquanto a maioria das adipocinas encontra-se elevada na obesidade, a adiponectina apresenta-se reduzida e se eleva após perda de peso.⁵¹ A adiponectina apresenta várias funções: a) inibe gliconeogênese, b) aumenta oxidação de ácidos graxos e c) induz atividade anti-inflamatória.⁵²

CONCLUSÃO

A relação entre asma e obesidade tem se tornado bastante evidente através de estudos clínicos e experimentais. Vários são os mecanismos propostos para explicar a relação entre obesidade e asma, sendo que o conhecimento desses mecanismos possibilitará uma melhor abordagem terapêutica

REFERÊNCIAS:

1. National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI). Workshop Report on Obesity and Asthma; 2002.
2. Busse WW, Lemanske RF Jr. Asthma. N Engl J Med 2001; 344: 350-62.
3. Corbalan MS, Marti A, Forga L, Martínez-Gonzalez MA, Martínez JA. β -Adrenergic receptor mutation and abdominal obesity risk: effect modification by gender and HDL-cholesterol. Eur J Nutr 2002; 41: 114-8.
4. Kumar RK. Understanding airway wall remodeling in asthma: a basis for improvements in therapy? Pharmacol Ther 2001; 91: 93-104.
5. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention; 2005.
6. Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY, Barneon G, Ghavanian N, Enander I, et al. Eosinophilic inflammation in asthma. N Engl J Med 1990; 323:1033-39.
7. Ziccard P, Nappo F, Giugliano G, Esposito K, Marfella R, Cioffi M, et al. Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year. Circulation 2002; 105: 804-9.
8. Marti A, Marcos A, Martínez JA. Obesity and immune function relationships. Obes Rev. 2001; 2: 131-40.
9. Shore SA, Johnston RA. Obesity and asthma. Pharmacol Ther. 2006; 110: 83-102.
10. Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F, et al. International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): rationale and methods. Eur Respir J. 1995; 8: 483-91.
11. Sole D, Wandalsen GF, Camelo-Nunes IC, Naspitz CK; ISAAC – Brazilian Group. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and atopic eczema among Brazilian children and adolescents identified by the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) – Phase 3. J Pediatr (Rio J). 2006; 82: 341-6.
12. Sly RM. Continuing decreases in asthma mortality in the United States. Ann Allergy Asthma Immunol 2004; 92: 313-8.
13. Woolcock AJ, Peat JK. Evidence for an increase in asthma worldwide. Ciba Found Symp 1997; 206: 122-34.
14. Huang SL, Shiao G, Chou P. Association between body mass index and allergy in teenage girls in Taiwan. Clin Exp Allergy 1999; 29: 323-9.
15. Seidell JC, Flegal KM. Assessing obesity: classification and epidemiology. Br Med Bull 1997; 53: 238-52.
16. Sociedade Brasileira de Cardiologia [homepage on the internet]. Programa Nacional de Prevenção e epidemiologia. [cited 1999 April 14]. Available from: <http://www.cardiol.br/epidemiol.htm>.
17. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa de

- Orçamentos Familiares; 2004.
18. Flegal KM, Carroll MD, Kuczmarski RJ, Johnson CL. Overweight and obesity in the United States: prevalence and trends, 1860-1994. *Int J Obes Related Metab Disord* 1998; 22: 39-47.
 19. Camargo CA Jr, Weiss ST, Zhang S, Willett WC, Speizer FE. Prospective study of body mass index, weight change and risk of adult-onset asthma in women. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2582-88.
 20. Sin DD, Jones RL, Man SF. Obesity is a risk factor for dyspnea but not for airflow obstruction. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1477-81.
 21. Cassol VE, Rizzato TM, Teche SP, Basso DF, Hirakata VN, Maldonado M et al. Prevalence and severity of asthma among adolescents and their relationship with the body mass index. *J Pediatr* 2005; 81: 305-9.
 22. Ford ES, Mannino DM, Redd SC, Mokdad AH, Mott JA. Body mass index and asthma incidence among USA adults. *Eur Respir J* 2004; 24: 740-4.
 23. Nystad W, Meyer HE, Nafstad P, Tverdal A, Engeland A. Body mass index in relation to adult asthma among 135,000 Norwegian men and women. *Am J Epidemiol* 2004; 160: 969-76.
 24. Chinn S, Downs SH, Anto JM, Gerbase MW, Leynaert B, de Marco R, et al. Incidence of asthma and net change in symptoms in relation to changes in obesity. *Eur Respir J* 2006; 28:763-71.
 25. Mannino DM, Mott J, Ferdinands JM, Camargo CA, Friedman M, Greves HM, et al. Boys with high body masses have an increased risk of developing asthma: findings from the National Longitudinal Survey of Youth (NLSY). *Int J Obes (Lond)* 2006; 30: 6-13.
 26. Aaron SD, Fergusson D, Dent R, Chen Y, Vandenneen KL, Dales, RE. Effect of weight reduction on respiratory function and airway reactivity in obese women. *Chest* 2004; 125: 2046-52.
 27. Simard B, Turcotte H, Marceau P, Biron S, Hould FS, Lebel S, et al. Asthma and sleep apnea in patients with morbid obesity: outcome after bariatric surgery. *Obes Surg* 2004; 14: 1381-88.
 28. Stenius-Aarniala B, Poussa T, Kvarnstrom J, Gronlund EL, Ylikahri M, Mustajoki P. Immediate and long term effects of weight reduction in obese people with asthma: randomized controlled study. *BMJ* 2000; 320: 827-32.
 29. Hakala K, Mustajoki P, Aittomäki J, Sovijärvi AR. Effect of weight loss and body position on pulmonary function and gas-exchange abnormalities in morbid obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995; 19: 343-6.
 30. Jones RL, Nzekwu MM. The effects of body mass index on lung volumes. *Chest* 2006; 130: 827-833.
 31. Beckett WS, Jacobs DR, Jr., Yu X, Iribarren C, Williams OD. Asthma is associated with weight gain in females but not males, independent of physical activity. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 2045-50.
 32. Sulit LG, Storfer-Isser A, Rosen CL, Kirchner HL, Redline S. Associations of obesity, sleep-disordered breathing, and wheezing in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 659-64.
 33. Shore SA. Obesity and asthma: lessons from animal models. *J Appl Physiol* 2007; 102: 516-28.
 34. Fredberg JJ, Inouye DS, Mijailovich SM, Butler JP. Perturbed equilibrium of myosin binding in airway smooth muscle and its implications in bronchospasm. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 959-67.
 35. King GG, Brown NJ, Diba C, Thorpe CW, Munoz P, Marks GB, et al. The effects of body weight on airway caliber. *Eur Respir J* 2005; 25: 896-901.
 36. McLachlan CR, Poulton R, Car G, Cowan J, Filsell S, Greene JM, et al. Adiposity, asthma and airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 1:1-10.
 37. Weiss ST. Obesity: insight into the origins of asthma. *Nat Immunol* 2005; 6: 537-9.
 38. Berry MA, Hargadon B, Shelley M, Parker D, Shaw DE, Green RH, et al. Evidence of a role of tumor necrosis factor alpha in refractory asthma. *N Engl J Med* 2006; 354: 697-708.
 39. Kim J, McKinley L, Natarajan S, Bolgos GL, Siddiqui J, Copeland S, et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha antibody treatment reduces pulmonary inflammation and methacholine hyper-responsiveness in a murine asthma model induced by house dust. *Clin Exp Allergy* 2006; 36:122-32.
 40. Mattoli S, Marini M, Fasoli A. Expression of the potent inflammatory cytokines, GM-CSF, IL6, and IL8, in bronchial epithelial cells of asthmatic patients. *Chest* 1992; 101: 275-295.
 41. Sood A, Ford ES, Camargo CA Jr. Association between leptin and asthma in adults. *Thorax* 2006; 61: 300-5.
 42. Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y, et al. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat Med* 1995; 1: 1155-61.
 43. Gainsford T, Wilson TA, Metcalf D, Handman E, McFarlane C, Ng A, et al. Leptin can induce proliferation, differentiation and functional activation of hematopoietic cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 14564-8.
 44. Martin-Romero C, Santos-Alvarez J, Gobema R, Sanchez-Margalet V. Human leptin enhances activation and proliferation of human circulating T lymphocytes. *Cell Immunol* 2000; 199: 15-24.
 45. Bouloumie A, Marumo T, Lafontan M, Busse R. Leptin induces oxidative stress in human endothelial cells. *FASEB J* 1999; 13: 1231-8.
 46. Shore SA, Schwartzman IN, Mellema MS, Flynt L, Imrich A, Johnston RA. Effect of leptin on allergic airway responses in mice. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 115: 103-9.
 47. Mito N, Kitada C, Hosoda T, Sato K. Effect of diet-induced obesity on ovalbumin- specific immune response in a murine asthma model. *Metabolism* 2002; 51: 1241-46.
 48. Vasudevan AR, Wu H, Xydakis AM, Jones PH, Smith EO, Sweeney JF, et al. Eotaxin and obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 256-61.
 49. Hoshino M, Nakamura Y, Hamid QA. Gene expression of vascular endothelial growth factor and its receptors and angiogenesis in bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 1034-8.
 50. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005; 307: 426-30.
 51. Serra A, Granada ML, Romero R, Bayes B, Canton A, Bonet J, et al. The effect of bariatric surgery on adipocytokines, renal parameters and other cardiovascular risk factors in severe and very severe obesity: 1-year follow-up. *Clin Nutr* 2006; 25: 400-8.
 52. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama H, et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NFkappaB signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation* 2000; 102: 1296-301.

Relato de Caso

Doença relacionada ao asbesto: estudo de sete casos em duas famílias.

The disease related to asbestos: study of seven cases in two families.

Hermano Albuquerque de Castro^{1}, Thais Emanuelle Ribeiro², Karen dos Santos Gonçalves³.*

RESUMO

O asbesto ou amianto, no Brasil, é utilizado principalmente na indústria de fibrocimento, sendo também empregado na produção de pastilhas de freios, embreagem, revestimento de pisos, produtos de vedação e impermeabilizantes, em tubulações de água, na fiação e tecelagem de amianto, em filtros, entre outros.

O objetivo desta apresentação é mostrar o aspecto da repercussão da exposição ao asbesto na indústria têxtil em dois grupos familiares, através do relato de sete casos.

Serão relatados sete casos de trabalhadores oriundos da indústria têxtil com exposição ao amianto e de dois grupos familiares diferentes, atendidos no serviço especializado de pneumologia ocupacional no período entre 2000 e 2005. Destes, cinco pacientes são da mesma família, sendo 05 casos do sexo masculino composto por quatro irmãos e um primo (caso 1 ao caso 5) e dois casos do sexo feminino, sendo duas irmãs (caso 6 e caso 7).

Os casos mostram a possibilidade de fatores genéticos e familiares terem um papel no processo de adoecimento, mas a presença do asbesto/amianto é sempre um fator necessário como causa básica de cada caso.

Descritores: asbesto; amianto; asbestose; mesotelioma; genética.

ABSTRACT

The asbestos in Brazil is used mainly in the asbestos cement industry, production of brakes' tablets, clutch, covering of floor, waterproof products and water tubing's, wiring and weaving of asbestos, filters, among others.

The objective of this presentation is to show the repercussion of the exposition to asbestos in the textile industry in two familiar groups, through the story of seven cases.

We will report seven cases of workers in the textile industry with exposition to asbestos and two different familiar groups, treated in the specialized service of occupational pneumology in the period between 2000 and 2005. Of these, five patients are of same family, being five cases of masculine sex, composed by four brothers and a cousin (case 1 to case 5) and two cases of sex, involving two sisters (case 6 and case 7).

The cases show the possibility of genetic and familiar factors in the process of disease, but the presence of asbestos is always a necessary factor as basic cause of each case.

Keywords: asbestos; asbestosis; mesothelioma; genetic.

1. *Coordenador do CESTEH/ENSP/FIOCRUZ

2. Médica Pneumologista - Ambulatório de Doenças Pulmonares Ambientais e Ocupacionais; CESTEH/ENSP/FIOCRUZ

3. Bolsista PIBIC/CNPq - Ambulatório de Doenças Pulmonares Ambientais e Ocupacionais; CESTEH/ENSP/FIOCRUZ

Trabalho realizado no Ambulatório de Doenças Pulmonares Ambientais e Ocupacionais; CESTEH/ENSP/FIOCRUZ. Não há nenhum interesse financeiro ou outro no assunto-questão do trabalho que possa ser considerado um conflito de interesse real, potencial ou aparente. Financiamento: CNPq / Bolsa PIBIC.

Endereço para correspondência: Rua Leopoldo Bulhões, 1480, Manguinhos, Rio de Janeiro, CEP: 21041-210. Tel.: 55-21-2598-2682

e-mail: castro@ensp.fiocruz.br

Recebido em 05/05/2007 e aceito em 11/06/2007, após revisão.

INTRODUÇÃO

O asbesto ou amianto, no Brasil, é utilizado principalmente na indústria de fibrocimento, sendo também empregado na produção de pastilhas de freios, embreagem, revestimento de pisos, produtos de vedação e impermeabilizantes, em tubulações de água, na fiação e tecelagem de amianto, em filtros, entre outros.

Milhares de pessoas expõem-se ao amianto, direta ou indiretamente, no Brasil, nos últimos 40 anos¹, principalmente em atividades extrativas (britagem, secagem, beneficiamento, peneiramento, eliminação de poeiras e pedriscos, desfibramento, ensacamento e carregamento) e na industrialização e manufaturas de produtos, nas quais a exposição é mais direta e intensa. A exposição ocupacional indireta ocorre durante a manipulação de produtos de linhagem final, como em áreas que utilizam peças de amianto na construção civil ou no manuseio de freios contendo asbesto ou amianto.

As principais doenças relacionadas ao amianto são: asbestose, câncer de pulmão, mesotelioma e doenças pleurais, entre outras.

A fibra, quando inalada na fração respirada, é capaz de migrar para as diferentes regiões do pulmão, o que contribui para o longo período de latência até o aparecimento da doença. Esse período pode variar entre 20 e 40 anos.

Estudos envolvendo grupos familiares não são freqüentes no mundo. No entanto, em uma área industrial na Itália, foi realizado um estudo de mesotelioma de pleura em 40 casos em 19 famílias, entre pais, irmãos e filhos. Os resultados mostraram a possibilidade de fatores ambientais e nutricionais estarem presentes, como cofatores para a doença². Iman e cols realizaram um estudo na Turquia, região da Capadocia, esta com presença natural de asbesto no solo, demonstrando a susceptibilidade genética para o mesotelioma maligno de pleura e identificaram seis famílias, em seis gerações, com 526 indivíduos, onde 41 desenvolveram mesotelioma maligno quando adultos.³

Deste modo, o objetivo desta apresentação é mostrar o aspecto da repercussão da exposição ao asbesto na indústria têxtil em dois grupos familiares, através do relato de sete casos.

METODOLOGIA

São relatados sete casos de trabalhadores oriundos da indústria têxtil com

exposição ao amianto e de dois grupos familiares diferentes, sendo cinco da mesma família, atendidos no serviço especializado de pneumologia ocupacional no período entre 2000 e 2005. Cinco casos são do sexo masculino, quatro irmãos e um primo (caso 1 ao caso 5) e dois do sexo feminino, sendo duas irmãs (caso 6 e caso 7).

O diagnóstico da asbestose foi feito com a história ocupacional de exposição a poeiras contendo asbesto e radiografia com imagens compatíveis com a doença. As radiografias foram classificadas quanto à profusão de lesões e o tipo de lesão, e classificadas nas categorias de 0 a 3, previstas na classificação da OIT/2000. Os casos que apresentaram leitura radiológica acima de 1/0 foram considerados como asbestose.

Os sintomas incluídos foram: tosse, expectoração, chiado no peito e dispnéia. A avaliação clínica foi realizada por pneumologistas do serviço, tendo em vista a identificação de alterações clínicas agudas ou crônicas e morbidade progressiva.

A prova de função pulmonar, incluindo a curva fluxo-volume, foi realizada em aparelho do tipo pneumotacógrafo, marca Vitalograph, de acordo com as normas aceitas internacionalmente pela American Thoracic Society (ATS). Para avaliação dos resultados, os valores encontrados foram comparados com os valores teóricos de Knudson. As definições de cada parâmetro foram determinadas pelas normas do I Consenso Brasileiro sobre Espirometria de 1996.⁴

São apresentados os resultados da leitura radiológica dos pacientes, da espirometria e da tomografia computadorizada de tórax (TCAR) de alguns pacientes. A tabela 1 mostra os valores espirométricos dos pacientes estudados.

Tabela 1: Valores da espirometria dos sete casos estudados.

CASO	VEF1	CVF	VEF1/CVF	CONCLUSÃO
1	3.77 (98% T) 1996	4.80 (104% T) 1996	78.54 (95%) 1996	Normal
	3.28 (97.7% T) 2005	4.46 (101.6% T) 2005	73.59 (92.3%) 2005	Normal
2	2.78 (100% T) 1996	3.28 (97% T) 1996	84.76 (104% T) 1996	Normal
	2.43 (987.8% T) 2000	2.88 (82.4% T) 2000	84.24 (106.6% T) 2000	Normal
3	4.18 (167% T) 1996	5.14 (170% T) 1996	81.32 (100% T) 1996	Normal
	3.36 (145% T) 2006	4.48 (150% T) 2006	74.90 (96% T) 2000	Normal
4	2.57 (81% T) 1996	3.99 (101% T) 1996	64.41 (80% T) 1996	Normal
	1.69 (55% T) 2000	3.10 (79.7% T) 2000	54.39 (69% T) 2000	DVO/ BD+ CVF normal
5	2.80 (121% T) 1996	3.30 (116% T) 1996	84.85 (106% T) 1996	Normal
	1.36 (69.9% T) 2003	1.86(76,2% T) 2003	72,88 (91,7% T) 2003	DVO e CVF red
6	1.68 (79.5% T) 1997	2.27 (86.9% T) 1996	73,73 (88,1 % T) 1996	Normal
	0,77 (40,1% T) 2003	1.36 (46.6% T) 2003	68,29 (86,1 % T) 2003	DVO associada a restrição grave
7	0.92 (42% T) 1997	1.34 (50% T) 1997	68.70 (81% T) 1997	DVO e CVF
	0.91 (42% T) 1998	1.32 (49% T) 1998	69.05 (85% T) 1998	DVO e CVF

VEF1 = volume expiratório forçado no 1º segundo

DVO = distúrbio ventilatório obstrutivo

CVF = capacidade vital forçada

RESULTADOS

Caso 1

E.S., 38 anos, calandrista, trabalhou por onze anos em ambiente parcialmente aberto. Em sua primeira consulta, apresentava tosse seca há oito anos, com piora nos últimos quatro anos, evoluindo para tosse produtiva e diária, associada com dor torácica ventilatório-dependente. História pregressa de pneumonia. Ex-tabagista, parou de fumar há sete anos, com carga tabágica de 18 maços/ano. Espirometria com resultado normal. Raio X de tórax 2/1 st e doença pleural. TCAR mostrou estrias fibrosas em HTE residual, espessamento da parede brônquica bilateral, espessamento pleural contíguo às áreas de fibrose e bandas parenquimatosas no LSE.

Caso 2

GS, 50 anos, operador de máquina, trabalhou por 24 anos em ambiente fechado. Referiu, em sua primeira consulta, início dos sintomas há três anos, com tosse produtiva. No último ano, apresentou dor torácica difusa e chiado nos dias frios. Ex-tabagista, parou de fumar há 19 anos, com carga tabágica de 17 maços/ano. A espirometria mostrou resultado normal. Raio X de tórax 2/2 st e doença pleural. TCAR evidenciou calcificação pleural e áreas de vidro-fosco, com sinais de alveolite e aprisionamento aéreo, atelectasia redonda em LID, calcificação linfonodal hilar direita, espessamento e calcificações bilaterais (pleura posterior e diafragma). Figuras 1 e 2.

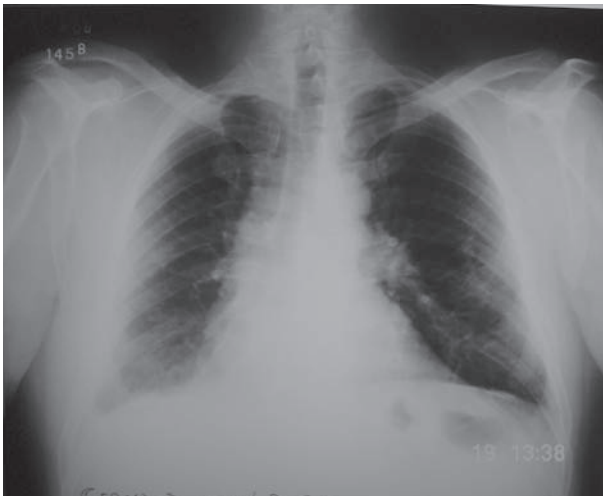


Figura 1- Caso 2 com RX de tórax 2/2 st e doença pleural.

Caso 3

NS, 52 anos, modelador, trabalhou por 20 anos em ambiente fechado. Em sua primeira consulta, referiu início dos sintomas há três anos, com tosse produtiva, principalmente à noite. Nos últimos dois anos, apresentou dor torácica à inspiração e, no último ano, chiado e um episódio de hemoptise. Nega tabagismo. Hipertensão arterial sistêmica. Espirometria normal. Raio X de tórax 1/0 st e ausência de doença pleural. TCAR mostrou opacidade de contorno irregular, justa pleural no LSE associada a pequenos nódulos com

densidade de partes moles, estrias densas e bandas parenquimatosas.

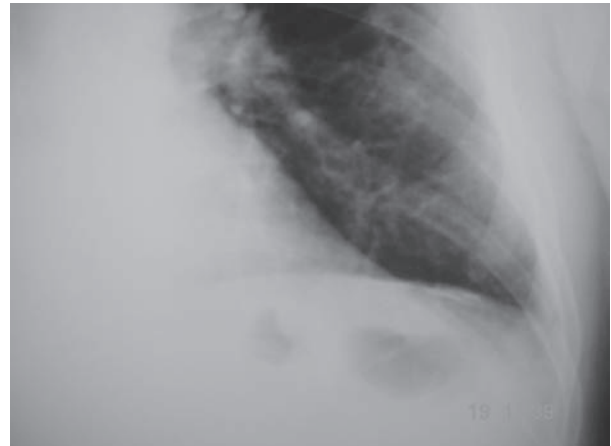


Figura 2- Ampliação do RX do caso 2 mostrando placa pleural.

Caso 4

HS, 59 anos, operador de recuperação de solventes, trabalhou por 24 anos em ambiente fechado. Na primeira consulta, referiu tosse produtiva, que piorava pela manhã, com dispnéia há quase vinte anos. Ex-tabagista, parou há dois anos, com carga tabágica de 8 maços/ano. Espirometria inicial foi normal e, quatro anos após, apresentava obstrução moderada, com resposta positiva à broncodilatação e CVF normal. Raio X de tórax 1/2 tt e ausência de doença pleural. TCAR não realizada.

Caso 5

OS, 60 anos, pesador, trabalhou por 24 anos em ambiente fechado. Referiu, na sua primeira consulta, crises de chiado e dispnéia há 18 anos (oito crises no último ano), dor torácica, por 17 anos, e tosse produtiva, por 12 anos. Espirometria inicial mostrou-se normal e, posteriormente, com obstrução e redução da CVF. História de bronquite crônica e hipertensão arterial sistêmica. Ex-tabagista, parou há 16 anos, com carga tabágica de 4 maços/ano. Raio X de tórax 2/3 st com doença pleural, diminuição volumétrica dos pulmões. TCAR não realizada. Figura 3



Figura 3- Caso 5 com RX de tórax 2/3 st, doença pleural e diminuição volumétrica dos pulmões.

Caso 6

DCA, 62 anos, fiandeira, trabalhou por 21 anos em ambiente fechado. Na primeira consulta, queixava-se de dor torácica há sete anos. História progressiva de pneumonia e hipertensão arterial sistêmica. Nega tabagismo. Espirometria normal. Raio X de tórax 2/1 st, sem doença pleural, diminuição volumétrica dos pulmões. TCAR evidenciou áreas em vidro-fosco, com espessamento do septo intralobular e espessamento na periferia. Durante o *follow up* apresentou espessamento pleural e espirometria com obstrução leve e restrição acentuada. Foi diagnosticado mesotelioma evoluindo para o óbito. Figura 4

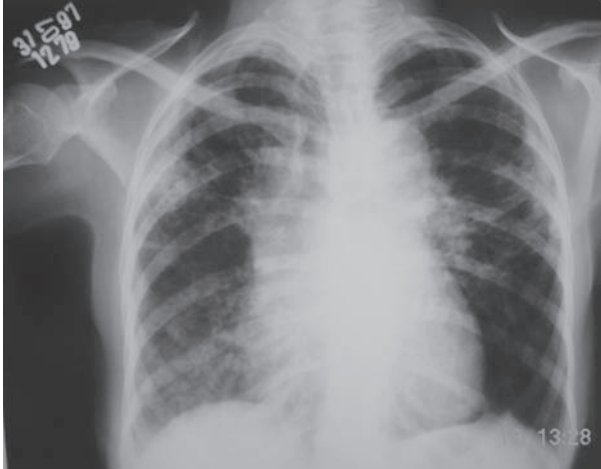


Figura 4- Caso 6 com RX de tórax 2/1 st, sem doença pleural e diminuição volumétrica dos pulmões.

Caso 7

DFC, 59 anos, fiandeira, trabalhou por 19 anos em ambiente fechado. Na primeira consulta, referiu dor torácica há 19 anos e tosse produtiva há dez anos, que se tornou constante nos últimos três meses, com aumento da expectoração. História progressiva de pneumonia, derrame pleural, hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus e insuficiência cardíaca congestiva. Nega tabagismo. Espirometria apresentou obstrução e restrição. Raio X de tórax 3/2 tt, presença de bolhas na base esquerda e cardiomegalia. TCAR não realizada. Evoluiu para óbito com insuficiência respiratória. Figura 5



Figura 5- Caso 7 com RX de tórax 3/2 tt, presença de bolhas na base esquerda e cardiomegalia.

DISCUSSÃO

Em alguns áreas econômicas, pode haver uma tendência de grupos familiares estarem empregados no mesmo setor industrial, o que pode facilitar o adoecimento, nestes grupos específicos. Caso haja padrões genéticos ou familiares, estes grupos tornam-se mais vulneráveis a determinadas exposições, como no caso do asbesto.

Nos sete casos, o intervalo antes do início dos sintomas variaram entre quatro e 25 anos, depois do início da exposição. Dor torácica foi tão freqüente quanto tosse e expectoração. Dispnéia, o sintoma mais freqüente de asbestose, não foi tão proeminente. Opacidades irregulares foram muito incipientes, exceto em um caso. A TCAR, entretanto, mostrou anormalidades muito evidentes. Lesões pleurais foram visualizadas tanto pelo Raio X quanto pela TCAR. A espirometria foi anormal em quatro trabalhadores o que mostra a repercussão funcional da lesão fibrótica, bem como possíveis impactos da fibra do amianto na função pulmonar.

Quatro membros da mesma família tiveram exposição intensa e prolongada, o caso 1 apresentando o menor tempo de exposição. Todos realizavam atividades com intensa exposição, fato que pode conduzir à hipótese de asbestose familiar ou predisposição genética para asbestose complicada. Não há referência a doença imunológica ou colagenose nos membros destas famílias estudadas.

O quadro clínico, em todos os cinco pacientes, foi predominantemente relacionado a sintomas brônquicos, dor torácica, chiado e, principalmente, tosse e expectoração. A amostra envolvia indivíduos que nunca fumaram, tabagistas leves ou ex-tabagistas.

Uma observação importante foi a ocorrência de asbestose em cinco membros de uma mesma família, mesmo trabalhando em áreas diferentes, o que pode nos indicar uma predisposição genética para a doença. Esse fato não pode ser confundido com relatos bem documentados, como a presença de asbestose em familiares de trabalhadores expostos que se contaminam, provavelmente, através da manipulação de roupas trazidas da fábrica.

Para o mesotelioma vários estudos apontam para a possibilidade de ocorrência dentro da mesma família⁵. Estudos de mesotelioma maligno entre irmãos⁶⁻⁷⁻⁸⁻⁹⁻¹⁰⁻¹¹, entre pai e filho^{10, 12, 15} e marido e mulher^{15, 16} têm sido desenvolvidos, buscando parâmetros genéticos e familiares.

É possível que a presença da doença relacionada ao asbesto possa sugerir o papel da predisposição genética dos casos¹⁷. Huncharek e cols. demonstraram a predisposição genética para o mesotelioma maligno, quando realizaram um estudo de caso-controle, com 39 pacientes com mesotelioma maligno e 259 controles. No entanto, os estudos mostram que o mesotelioma maligno tem na sua base a exposição ao asbesto ocupacional ou ambiental e doméstica.¹⁸

Os casos apresentados neste artigo são oriundos da indústria têxtil e parecem mostrar a predominância da asbestose clássica, exceto pela baixa prevalência de alterações funcionais. As opacificações foram de variedade irregular e, principalmente, em ambas as bases pulmonares. O quadro clínico, entretanto, foi predominante em sintomas brônquicos, possivelmente secundários a fatores ambientais e/ou clínicos.

Considerando-se a magnitude de nossa população exposta, estudos de predisposição genética,

principalmente para mesotelioma e outras doenças relacionadas ao asbesto, fazem-se necessários, principalmente em função do longo período de latência para o aparecimento da doença. Porém, mesmo havendo padrões genéticos, é urgente a substituição do amianto/asbesto por outras fibras consideradas não carcinogênicas até o momento, principalmente devido ao difícil controle ocupacional e ambiental da grande quantidade de asbesto/amianto presente nos processos produtivos brasileiros.

REFERÊNCIAS

1. Castro, HA, Giannasi, F, Novello, C. A luta pelo banimento do amianto nas Américas: uma questão de saúde pública. *Ciência & Saúde Coletiva*, 2003; 8(4):903-911
2. Bianchi, C, Brollo, A, Ramani, L, Bianchi, T and Giarelli, L. Familial mesothelioma of the pleura. A report of 40 cases. *Industrial Health* 2004, 42, 235–239
3. Iman RH, Siegel, J, Emri, S, Testa, JR, Carbone, M. Genetic-susceptibility factor and malignant mesothelioma in the Cappadocian region of Turkey *The Lancet* 2001; Vol 357, February 10, p:445
4. Pereira, CAC *et al.* I Consenso Brasileiro de Espirometria. *J Pneumol* 1996; mai-jun, 22(3): 105-164
5. Ascoli, V *et al.* Familial pleural malignant mesothelioma: clustering in three sisters and one cousin. *Cancer Letters* 1998; 130: 203–207
6. Risberg, B, Nickels, J, Wagermark, J. Familial clustering of malignant mesothelioma, *Cancer* 1980; 45: 2422–2427.
7. Martensson, G, Larsson, S, Zettergren, L. Malignant mesothelioma in two pairs of siblings: is there a hereditary predisposing factor?, *Eur J Resp Dis* 1984; 65:179–184.
8. Lynch, HT, Katz, D, Markvicka, SE. Familial mesothelioma: review and family study, *Cancer Genet Cytogenet* 1985; 15: 25–35.
9. Clin 1988; 40:453–457.
10. Hammar, S, Bockus, D, Remington, F, Freidman, S, LaZerte, G. Familial mesothelioma: a report of two families, *Hum Pathol* 1989; 20:107–112.
11. Dawson, A, Gibbs, A, Browne, K, Pooley, F, Griffiths, M. Familial mesothelioma, *Cancer* 1992; 70:1183–1187.
12. Li, FP, Lokich, J, Lapey, J, Neptune, WB, Wilkins, EW, Familial mesothelioma after intense asbestos exposure at home, *J. Am. Med. Assoc.* 1978; 240 (5): 467.
13. Li, FP, Dreyfus, MG, Antman, KH, Asbestos-contaminated nappies and familial mesothelioma, *Lancet* 1989; 909–910.
14. Otte, KE, Sigsgaard, TI, Kjaerulff, J. Malignant mesothelioma: clustering in a family producing asbestos cement in their home, *Br J Ind Med* 1990; 47:10–13.
15. Bianchi, C, Brollo, A, Zuch, C. Asbestos-related familial mesothelioma, *Eur J Cancer Prev* 1993; 2:247–250.
16. Lillington, GA, Jamplis, RW, Differding, JR. Conjugal malignant mesothelioma, *N. Engl J Med* 1974; 291:583–584.
17. Huncharek, M, Genetic factors in the aetiology of malignant mesothelioma, *Eur J Cancer* 1995; 31:1741–1747.
18. Huncharek, M, Kelsey, K, Muscatc, J, Christian, DJ. Parental cancer and genetic predisposition in malignant pleural mesothelioma: a case-control study. *Cancer Letters* IO2 1996; 205-208
19. Ascoli, V, Carnovale-Scalzo, C, Nardi, F, Efrati, C, Menegozzo, M. A one-generation cluster of malignant mesothelioma within a family reveals exposure to asbestos-contaminated jute bags in Naples, Italy. *Eur J Epidemiol* 2003; 18:171–174

Relato de Caso

Dois casos de cisto broncogênico do mediastino em lactentes sintomáticos.

Two cases of mediastinal bronchogenic cyst in symptomatic infants.

Maristela Fraga Pereira Portella¹, Leonardo Vejar Mourgues², Ricardo Madrid Henao³, Nadinne Clerc Fray⁴, Aquiles Hachim Gutierrez⁵, Patricio Le Cerf Simpson⁶.

RESUMO

Os cistos broncogênicos são malformações relativamente infreqüentes, que causam 10% das massas e 60% dos cistos mediastinais. No entanto, uma intervenção cirúrgica, geralmente, é necessária para a confirmação do diagnóstico, para a exclusão de malignidade e prevenção de complicações, tais como hemorragia e infecção.

Descrevemos dois casos de cisto broncogênico do mediastino, em lactentes com menos de 1 ano de vida. Os diagnósticos foram suspeitados devido à evolução com sintomas digestivos, associados à compressão esofagiana, demonstrada na radiografia de tórax e na seriografia esôfago-gástrica com bário. A tomografia computadorizada de tórax reforçou a hipótese diagnóstica e ambos os pacientes foram submetidos à cirurgia, sendo o diagnóstico confirmado com a histopatologia das lesões. Os dois casos obtiveram total sucesso terapêutico, tornando-se assintomáticos após a cirurgia.

Este trabalho reforça a importância de se incluir a possibilidade do diagnóstico de cisto broncogênico mediastinal, em lactentes com sintomas digestivos de refluxo gastro-esofágico que não melhoram com o tratamento clínico adequado.

Descritores: cisto broncogênico; massa mediastínica/criança; malformação pulmonar.

ABSTRACT

Mediastinal bronchogenic cysts are relatively unusual malformations that cause 10% of the masses and 60% of the mediastinal cysts. However, surgery is usually required to confirm diagnosis, exclude malignity and prevent hemorrhage and infection.

We described two infants, less than one year of age, with mediastinal bronchogenic cysts. The diagnosis was suspected because of a symptomatic evolution with digestive symptoms, associated with esophageal compression, demonstrated by chest radiograph and chest radiograph with barium. Chest computed tomography supported the diagnosis and both infants were submitted to surgery, and the diagnosis were confirmed by histopathology. The two infants achieved success with surgery, returning without symptoms after that.

This study emphasizes the importance of including the possibility of the diagnose of mediastinal bronchogenic cysts in infants with digestive symptoms that do not improve with the adjusted clinical treatment.

Keywords: bronchogenic cyst; mediastinal mass /child; pulmonary malformations.

1. Pediatra, Mestre em Ciências da Saúde (UNB), Unidade Broncopulmonar.

2. Pediatra, especialista em Pneumologia Pediátrica, Unidade Broncopulmonar e RED Infante Juvenil - Hospital Dr. Sotero del Rio.

3. Pediatra, especialista em Pneumologia Pediátrica, Unidade Broncopulmonar - Hospital Dr. Sotero del Rio.

4. Pediatra, especialista em Pneumologia Pediátrica, Chefe da Unidade Broncopulmonar - Hospital Dr. Sotero del Rio.

5. Cirurgião Infantil, Cirurgia Infantil - Hospital Dr. Sotero del Rio.

6. Médico Patologista, Anatomia Patológica - Hospital Dr. Sotero del Rio.

Trabalho realizado no Hospital Dr. Sotero del Rio, Santiago, Chile.

Endereço para correspondência: Hospital Dr. Sotero del Rio. Endereço residencial: Cerro La Parva 777 Departamento 101. Las Condes - Santiago - Chile. Tel (fax): 00XX 562 3562984. e-mail: hebermar2@uol.com.br

Endereço para correspondência do autor no Brasil: (Maristela Portella): Rua Olegarilha 47 bloco 1 apt 302. Grajaú. CEP 20560-200, Rio de Janeiro - RJ. Tel: 21 25767172.

Recebido em 18/04/2007 e aceito em 11/06/2007, após revisão.

INTRODUÇÃO

O cisto broncogênico é o mais freqüente dentre as lesões císticas do mediastino. O achado radiológico de cisto mediastinal, em virtude dos contornos bem delimitados e conteúdo líquido, quase sempre dá a impressão de que se trata de uma entidade clínica de comportamento benigno. No entanto, o cisto broncogênico tem considerável potencial para se tornar sintomático e desenvolver complicações.^{1,2}

Descrevemos dois casos em lactentes sintomáticos, acompanhados no Hospital Sotero del Rio (Santiago-Chile), que obtiveram êxito com a ressecção cirúrgica das lesões.

RELATO DO CASO 1

Paciente feminina, 7 meses, natural de Curico (VII Região do Chile - área rural), com história de tosse freqüente, principalmente durante e após a alimentação. Manteve bom ganho ponderal. Com relação aos antecedentes, nasceu de parto normal, sem intercorrências, Apgar 9/9, peso de nascimento (PN) 3330g, estatura de nascimento (EN) 48cm, a termo (AT). Aos 3 meses, foi realizada uma telerradiografia de tórax, que mostrava imagem arredondada, causando alargamento do mediastino à direita e, aos 4 meses, realizou tomografia computadorizada (TC) de tórax, que evidenciou a imagem cística bem delimitada, de densidade homogênea, medindo 5cm o maior diâmetro, localizada em mediastino médio (figura 1), sugerindo cisto broncogênico.

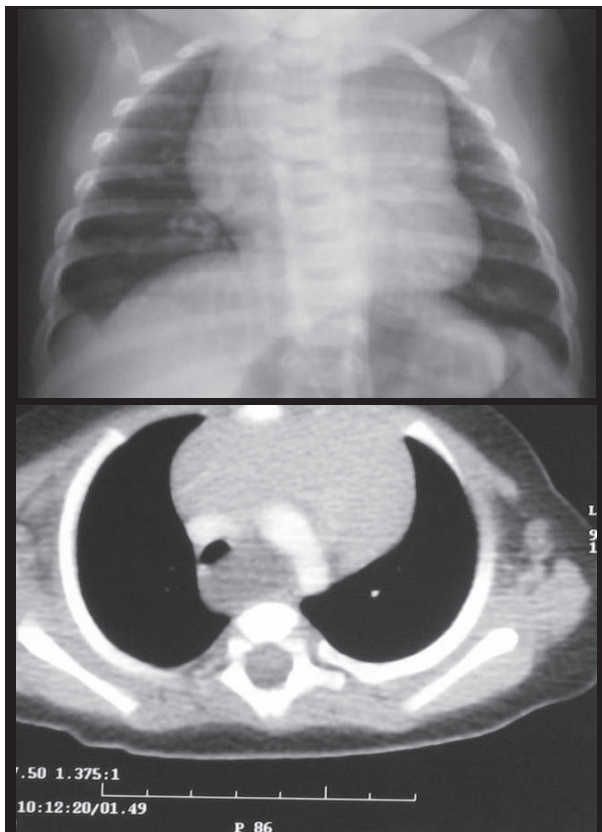


Figura 1 - Telerradiografia e TC de tórax demonstrando imagem mediastinal arredondada e bem delimitada, sugerindo processo benigno.

Aos 5 meses e 20 dias, foi realizada toracotomia pósterio-lateral direita, no quarto espaço intercostal, com a ressecção de cisto de 5cm, o maior diâmetro.

A macroscopia mostrou lesão cística, de conteúdo claro, cristalino e mucóide. A microscopia confirmou a presença de epitélio compatível com cisto broncogênico.

A paciente evoluiu bem depois da cirurgia, tornando-se assintomática. Foi acompanhada por dez meses, sem apresentar intercorrências.

RELATO DO CASO 2

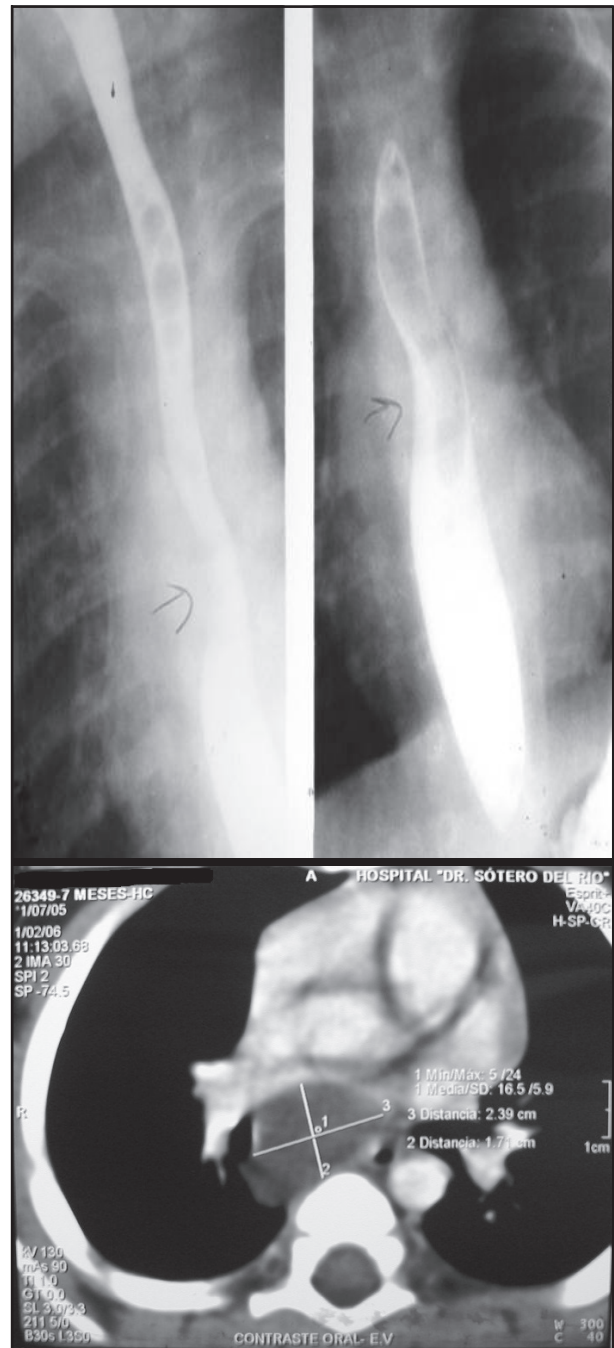


Figura 2 - Seriografia Esôfago-Gástrica com bário mostrando lesão arredondada comprimindo a porção mediana do esôfago e TC de tórax mostrando a mesma lesão, em mediastino posterior

Paciente do sexo masculino, 1 ano de idade, natural de Santiago, com história de bronquiolite aos 3 meses, época na qual realizou telerradiografia de tórax, a qual não apresentava nenhuma imagem sugestiva de massa mediastínica. Evoluiu com regurgitação persistente e voz rouca ao chorar e ao balbuciar, desde os 6 meses. Nasceu de parto normal, sem intercorrências, Apgar 9/9, PN 3880g, EN 51,5cm, AT. Foi acompanhado na Clínica de Refluxo Gastro-Esofágico (RGE), onde foi realizada Seriografia Esôfago-Gástrica com bário (figura 2), quando foi evidenciada lesão arredondada, comprimindo a porção mediana do esôfago. Em seguida, aos sete meses, foi realizada TC de tórax, a qual mostrou imagem cística bem delimitada, arredondada, de densidade homogênea, medindo cerca de 2,5cm, o maior diâmetro, sem septos e/ou calcificações em seu interior, localizada no mediastino posterior, região subcarinal.

Foi realizada toracotomia com a ressecção da lesão, com 1 ano de vida. A macroscopia mostrou lesão cística, de conteúdo claro, cristalino e mucóide. A microscopia (figura 3) confirmou a presença de epitélio compatível com cisto broncogênico. O paciente evoluiu bem, assintomático, após a cirurgia, tendo sido acompanhado por nove meses, sem intercorrências.

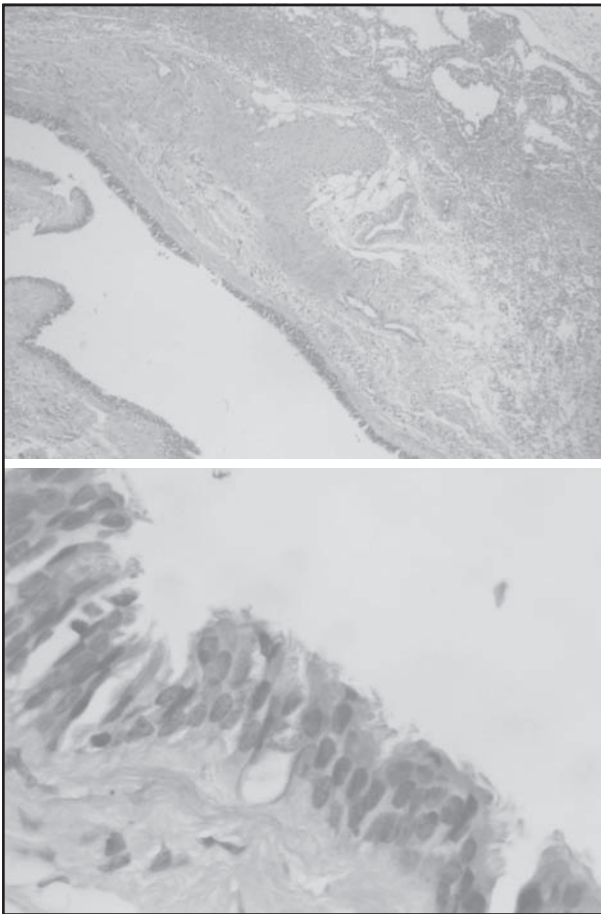


Figura 3 – Histopatologia da lesão evidenciando a presença de epitélio respiratório pseudo-estratificado colunar ciliado, contendo glândulas brônquicas, músculo liso e cartilagem.

DISCUSSÃO

Os cistos broncogênicos do mediastino são lesões congênitas que representam entre 6% e 15% das massas mediastinais.^{3,4} Eles representam 50 a 60% de todos os cistos do mediastino, sendo originados a partir de um brotamento anormal do intestino anterior primitivo que forma a árvore traqueobrônquica.^{5,6} Oitenta e cinco por cento dos cistos broncogênicos surgem no mediastino e têm relação anatômica com a traquéia, brônquio principal e carina, localizando-se, na maioria das vezes, no mediastino médio ou posterior, preferencialmente nas regiões paratraqueal e carinal, sendo que 15% ocorrem no pulmão.^{3,4,6} Existem relatos de casos de cistos broncogênicos em outras localizações, tais como cervicais, paravertebrais, entre outros.^{5,7} Eles são também descritos em associação com outras anormalidades pulmonares congênitas, tais como o seqüestro pulmonar.⁵ Os nossos dois casos estavam localizados no mediastino, sendo que o primeiro em mediastino médio e o segundo na região de mediastino posterior, o que está de acordo com o descrito na literatura; e nenhum dos dois estava associado a outra malformação pulmonar.

Os cistos broncogênicos imitam a estrutura da traquéia ou brônquios, sendo revestidos, internamente, por epitélio respiratório (pseudo-estratificado colunar ciliado), contendo glândulas brônquicas, músculo liso e ilhas de cartilagem, externamente, sendo incomum a comunicação com a árvore traqueobrônquica.^{3,4,6} O conteúdo dessas estruturas é variável, podendo estar preenchidas por fluido seroso, material mucóide, pus ou sangue.^{5,6} A macro e microscopia das lesões aqui relatadas são compatíveis com o que há descrito na literatura.^{3,4,6}

Ocorrem, tipicamente, em adultos dos dois sexos, em qualquer grupo etário.⁶ Raramente são diagnosticados ao nascimento. Geralmente permanecem assintomáticos por muito tempo, podendo constituir achado radiológico; porém, podem apresentar sintomas, devido à compressão e/ou irritação de estruturas adjacentes ou por infecção.^{3,4,6} Nossos pacientes tiveram o diagnóstico estabelecido ainda na fase de lactente, devido às manifestações clínicas importantes; os dois apresentavam sintomas relacionados à compressão esofágica. Vários autores destacam a importância desses sintomas, mostrando que este é um diagnóstico diferencial, que deve ser lembrado no pacientes com refluxo gastro-esofágico que não melhoram com o tratamento clínico.^{9,10} Alguns autores referem-se à recorrência de sintomas obstrutivos como uma forma comum de apresentação.^{11,12} Outros autores chamam a atenção para o diagnóstico diferencial da tosse crônica em lactentes, indicando a realização de telerradiografia de tórax, broncoscopia, teste do suor e até outros exames de imagem, como a TC de tórax, a seriografia esôfago-gástrica e a ultrassonografia torácica.^{5,13,14} Os sintomas, que se apresentam mais co-

mumente na fase adulta, são devidos à infecção: febre, dor torácica e tosse produtiva. Os lactentes e crianças, mais comumente, apresentam sintomas de obstrução severa de via aérea, mas também podem apresentar quadro de pneumonia.^{3,6} Outras complicações que podem ocorrer são ruptura do cisto infectado para o interior de um brônquio, pericárdio ou pleura, hemorragia e degeneração maligna.^{1,3,6}

Radiologicamente, os cistos broncogênicos aparecem como massas mediastinais com paredes bem delimitadas, de forma esférica, homogênea, ou podendo conter nível hidro-aéreo, de tamanho que varia de dois a dez centímetros.^{1,4} No nosso primeiro caso, houve a grande suspeita diagnóstica inicial de massa mediastinal, através da imagem arredondada que apareceu na telerradiografia de tórax, realizada aos três meses vida, sendo, posteriormente, reforçada pela TC de tórax. Com este exame, é possível precisar-se a localização anatômica da lesão, que geralmente aparece como massa cística bem delimitada, de densidade homogênea, variando de acordo com o seu conteúdo, podendo apresentar calcificações na sua parede.^{1,2,6} Já o nosso segundo paciente apresentou um quadro sugestivo de bronquiolite aos três meses, época em que

realizou telerradiografia de tórax, o qual não evidenciou nenhuma imagem sugestiva de massa mediastinal. Como o paciente seguiu com sintomatologia de RGE, foi realizada seriografia, a qual mostrou lesão arredondada que comprimia a porção mediana do esôfago. Nesta época, então, foi suspeitada a presença de um cisto broncogênico e realizada a TC de tórax, que apoiou o diagnóstico.

O tratamento cirúrgico está indicado, primariamente, para todos os cistos broncogênicos sintomáticos.^{3,15} No entanto, a cirurgia pode ser uma opção mesmo nos casos assintomáticos, uma vez que cerca de 85% destas lesões podem tornar-se sintomáticas ao longo do tempo.^{3,6} Em nossos dois pacientes foi realizada toracotomia com ressecção completa da lesão cística, obtendo, ambos, total sucesso terapêutico. A abordagem cirúrgica preconizada na literatura médica envolve a ressecção completa do cisto por toracotomia ou por videotoracoscopia.^{1,3,8}

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor Clemax Couto Sant'Anna, pela valiosa e inestimável orientação e incentivo na elaboração deste trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Suen HC, Mathisen DJ, Grillo HC, LeBlanc J, McCloud TC, Moncure AC, et al. Surgical management and radiological characteristics of bronchogenic cysts. *Ann Thorac Surg.* 1993; 55 (2): 476-81.
2. Lima NF, Dias GM, Carvalho AA. Cisto broncogênico complicado por mediastinite e empiema contra-lateral. *J Bras Pneumol.* 2004; 30 (1): 56-9.
3. Brandão DS, Boasquevisque CHR, Haddad R, Ponzio ES. Tratamento cirúrgico de cisto broncogênico paratraqueal por mediastinoscopia cervical. *J Bras Pneumol.* 2005; 31 (4): 364-5.
4. Franco A, Mody NS, Meza MP. Imaging Evaluation of Pediatric Mediastinal Masses. *Radiologic Clinics of North America.* 2005; 43 (2): 325-53.
5. Taussig, Lynn M. *Pediatric Respiratory Medicine.* 1st ed. St Louis, Missouri, USA: Mosby, Inc., 1999. p.1118-9.
6. Junior MAMC, Castro MAM, Wietzycoski CR, Mespague CB. Cisto broncogênico. *Rev AMRIGS* 2005; 49 (4): 257-9.
7. Mehta RP, Faquin WC, Cunningham MJ. Cervical bronchogenic cysts: a consideration in the differential diagnosis of pediatric cervical cystic masses. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2004; 68 (5): 563-8.
8. Duranceau ACH, Deslauriers J. Foregut cysts of the mediastinum in adults. In: Shields TW, editor. *General thoracic surgery.* 5th ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams, 2000; 2401-9.
9. Nobuhara KK, Gorski YC, La Quaglia MP, Shamberger RC. Bronchogenic cysts and esophageal duplications: common origins and treatment. *J Pediatr Surg.* 1997; 32 (10): 1408-13.
10. Lai P, Nguyen LHP, Kim PCW, Campisi P. No unusual case of biophasic stridor in na infant: Suprasternal bronchogenic cyst. *Journal of Pediatrics,* 2006; 149 (3): 424.
11. Montesi J, Duarte MC, Sá MCC, Ferrari MTM. Cisto broncogênico simulando asma brônquica em criança. *Pulmão RJ.* 2003; 12 (3): 186-8.
12. Mampilly T, Kurian R, Shenai A. Bronchogenic cyst – cause of refractory wheezing in infancy. *Indian J Pediatr.* 2005; 72 (4): 363-4.
13. Chang AB, Glomb WB. Diagnosis and management of cough: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2006; 129 (1): 260S-83S.
14. Marchant JM, Masters IB, Taylor SM, Cox NC, Seymour GJ, Chang AB. Evaluation and outcome of young children with chronic cough. *Chest,* 2006; 129 (5): 1132-41.
15. Parikh D, Samuel M. Congenital cystic lung lesions: is surgical resection essential? *Pediatr Pulmonol.* 2005; 40(6): 533-7.

CARACTERÍSTICAS DA REVISTA

A Pulmão RJ, ISSN 1415-4315, órgão oficial da Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Estado do Rio de Janeiro (SOPTEJ), é uma revista cujo objetivo é a divulgação de trabalhos científicos que contribuam para um melhor entendimento de todos os aspectos referentes às Ciências Pneumológicas. Trata-se de uma publicação trimestral, registrada na base de dados LILACS da BIREME e na Excerpta Medica, distribuída a todos os sócios da SOPTEJ e demais Sociedades Regionais de Pneumologia, bem como às bibliotecas das Faculdades de Medicina e dos maiores hospitais do país.

INSTRUÇÕES PARA OS AUTORES

Os textos, em português, devem ser encaminhados por e-mail para <pulmaorj@gmail.com>, utilizando o editor de texto Word, versão 6.0 ou superior, digitados em espaço duplo, com letra de tamanho 12, fonte do tipo *Arial*, margens de 2,5 cm e numeração desde a primeira página. Textos em outros idiomas somente serão aceitos quando os autores forem estrangeiros ou, se brasileiros, estiverem radicados no exterior.

CATEGORIAS E FORMA DOS TEXTOS

Artigos originais

Devem descrever uma investigação original com um texto que não deve ultrapassar 20 páginas. Toda abreviatura utilizada, na primeira vez em que for empregada no texto, deve aparecer entre parênteses em seguida à sua definição. As unidades de medidas devem seguir o sistema internacional. O artigo original deve apresentar as páginas de título, de resumo e de *abstract*, bem como as tabelas, as figuras e as referências bibliográficas em folhas separadas, com seus conteúdos dispostos como é mostrado a seguir:

Página de título (página 1)

A página de título, numerada como página 1, deve conter o título do trabalho (não excedendo 100 caracteres em português e inglês e apenas com a primeira letra maiúscula) e um *running title* (título resumido não excedendo 50 caracteres e também com apenas a primeira letra maiúscula). A seguir devem ser colocados os nomes dos autores (obedecendo aos critérios para autoria), com seus números sobrescritos, listados abaixo com suas respectivas afiliações. Deve constar também o local de realização, conflito de interesses e órgão financiador da pesquisa, se houver. O nome do autor para quem a correspondência deve ser enviada deve estar claramente assinalado e acompanhado do endereço completo, incluindo o código de endereçamento postal (CEP), o telefone (com o código de área) e o e-mail.

Resumo (página 2)

Resumo em português, de forma estruturada, com

introdução, metodologia, resultados e conclusão, dividido em quatro parágrafos com cada uma destas informações (*Ann Intern Med* 1987;106:598-604), com texto não ultrapassando 250 palavras. Ao final da página, listar o máximo de seis *descritores* (palavras-chaves), não necessariamente iguais às palavras do título, de acordo com os descritores em saúde ou *Medical Subjects Headings (Mesh)*. Consulte os termos em <<http://decs.bvs.br/>>.

Abstract (página 3)

Esta folha deve conter a versão em inglês do resumo do trabalho dividido da mesma forma, no caso, *Introduction, Methodology, Results e Conclusion*, além das *key words* de acordo com *Mesh*. Consulte <www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>.

Texto (a partir da página 4)

O texto deve ser disposto na seguinte ordem:

Introdução: curta e incluindo o objetivo do trabalho.

Metodologia: incluindo o desenho do estudo, definições, considerações éticas em trabalhos envolvendo humanos e a análise estatística utilizados.

Resultados: numa seqüência lógica, sem necessidade de repetir os dados de tabelas e gráficos, mas enfatizando ou resumindo os dados importantes.

Discussão: destaque para os dados importantes, correlacionando-os aos conhecimentos já estabelecidos. Comente as limitações e méritos do estudo e conclua com recomendações.

Agradecimentos: se houver

Referências: recomendamos o sistema seqüencial, onde as citações são numeradas na ordem de aparecimento no texto e listadas nesta mesma ordem ao final. O número de cada citação deve aparecer sobrescrito em fonte do mesmo tamanho que o restante do texto (*Arial* 12), sem parênteses e após pontuação, se houver. As regras para as referências devem seguir o "Estilo Vancouver", conforme definidas pelo *International Committee of Medical Journal Editors (Ann Intern Med* 1997; 126:36-47). Evitar incluir material não publicado e comunicações pessoais; se absolutamente necessárias, descrever no corpo do texto. O formato geral consiste no último sobrenome do(s) autor(es) com a primeira letra maiúscula, espaço, iniciais dos prenomes em letras maiúsculas (sem espaço entre elas). Quando houver mais de um autor, seus nomes são separados por vírgula. Quando o número de autores for maior que seis, apenas os seis primeiros devem ser listados, seguidos de *et al.* O(s) nome(s) do(s) autor(es) são seguidos de: ponto, do título do trabalho, ponto, do nome do periódico (com sua abreviação padronizada internacionalmente e sem destaque tipográfico) seguido do ano da publicação, ponto e vírgula, do volume, dois pontos (caso seja suplemento ou número, colocar entre parênteses antes dos dois pontos), do número da

primeira página e da última, separados por um hífen, omitindo os dígitos duplicados. Exemplo: Cummings SR, Lillington GA, Richard RJ. Estimating the probability of malignancy in solitary pulmonary nodules. *Am Rev Respir Dis* 1986;134: 449-52. Atente ao uso do espaço, demonstrado na referência acima. Outros exemplos, incluindo livros, capítulos de livros, trabalhos em congressos ou conferências, publicações em meios eletrônicos, entre outras, podem ser vistos em <www.icmje.org> ou <http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html> ou *JAMA* 1993;269:2282-6.

Tabelas, gráficos, desenhos e fotografias:

Devem ser enviados em páginas ou arquivos separados, tendo no corpo do texto sua referência de entrada (título e/ou legenda, numeradas em algarismos arábicos). As tabelas podem vir em formato Excel ou Word: fonte *Arial* tamanho 9, títulos e dados com apenas a primeira letra maiúscula. Os gráficos e desenhos em formato tiff ou jpg, de preferência com qualidade superior a 150 dpi. Nas fotografias, o título do trabalho e o nome do primeiro autor devem constar no verso.

Revisões, atualizações e como eu faço.

Serão realizadas a convite do Conselho Editorial, mas também poderão ser consideradas para publicação, se de grande interesse. O texto deve ter no máximo 25 páginas, 4 figuras ou gráficos e 50 referências. A formatação da folha de título, da folha de referências e das figuras deve seguir o modelo do Artigo Original. Resumo e abstract são obrigatórios e com o máximo de 150 palavras.

Relato de casos, diagnóstico por imagem, endoscópicos, métodos gráficos ou patológicos.

Devem conter um máximo de 5 páginas, 4 ilustrações, 5 autores e 15 referências. A formatação da folha de título, do resumo, do *abstract*, da folha de referências e das figuras deve seguir o modelo do Artigo Original. Entretanto o resumo, e portanto o *abstract*, não deve ultrapassar 150 palavras, com o máximo de seis descritores ou palavras-chaves. Consentimentos para descrição do caso e uso de imagens devem ser obtidos.

Cartas à redação

Serão consideradas cartas comentando ou criticando matéria publicada anteriormente no *Pulmão RJ* ou referentes a algum tema relacionado às Ciências Pneumológicas, que seja de interesse, a critério do Conselho Editorial. A carta deve conter até 3 páginas

e o número máximo de 5 referências. As respostas dos autores, quando pertinentes, devem obedecer às mesmas regras.

Outras contribuições

Resumo crítico a artigos ou resumos publicados em outros meios, livros ou *sites*, opiniões, publicações em duplicata ou secundárias (artigos publicados em outra revista, especialmente se em outro idioma), entre outras contribuições, serão avaliadas pelo Conselho Editorial. Quando necessário ou se solicitadas, uma cópia do artigo original, bem como uma autorização do Editor da revista, devem acompanhar o material enviado para publicação.

AVALIAÇÕES DOS ARTIGOS

Os trabalhos científicos que se enquadrarem nas características editoriais da revista serão avaliados para publicação por pelo menos dois revisores, especialistas na área de conhecimento do artigo, que permanecerão anônimos. Um especialista no assunto pode ser sugerido pelos autores para a revisão. O parecer final será sempre do Conselho Editorial. Os dados e as interpretações contidos no manuscrito não serão retidos, copiados, publicados ou utilizados sem a permissão dos autores. No caso da aceitação do artigo ser condicionada a modificações, estas devem ser realizadas pelos autores no prazo de 15 dias. As provas tipográficas serão realizadas pela Redação, caso os autores não indiquem o contrário. Uma vez que o artigo seja aceito pelo Conselho Editorial, os autores devem enviar uma carta, assinada por **todos** os autores, transferindo os direitos autorais do texto (indicar o título do trabalho) para a SOPTERJ e assinalando de forma clara sua categoria (exemplo: artigo original, relato de caso, etc.). Os autores devem informar ainda que não estão submetendo o artigo a outro periódico e que o mesmo não foi publicado anteriormente, no todo ou em parte. Em caso de publicação semelhante, enviar cópia do artigo e informações sobre o local e o andamento do processo da outra publicação. A responsabilidade por conceitos emitidos nos artigos é exclusiva de seus autores. Os autores receberão uma cópia da revista e seu artigo em formato eletrônico (*.pdf). Permitida a reprodução total ou parcial dos artigos, desde que mencionada a fonte.

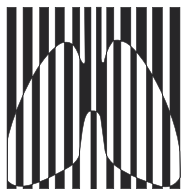
Entre em contato conosco por e-mail em caso de dúvidas sobre qualquer um destes pontos.

Os textos devem ser encaminhados, por correio ou e-mail, para:

Antonio Monteiro da Silva Chibante

Rua da Lapa, 120, salas 301/302, Centro, CEP: 20021-180, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

e-mail: pulmaorj@gmail.com



Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Estado do Rio de Janeiro (SOPTERJ)

REGIONAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Ficha de Inscrição para Novo Sócio

Dados Pessoais

Código

Nome:

Sexo: M F

Data de nascimento: ___/___/___

Endereço residencial:

Bairro:

CEP:

Cidade:

UF:

DDD:

Tel.:

Fax:

Local de trabalho:

Endereço profissional:

Bairro:

CEP:

Cidade:

UF:

DDD:

Tel.:

Endereço p/ correspondência: Residencial Profissional CRM

UF:

Endereço eletrônico:

Formação

Nome da Instituição:

Ano:

Residência médica

Mestrado

Doutorado

Especialização

Pós-doutorado

Outros

Especialidade

Nome da Instituição

Cidade

Ano de conclusão

Profissionalização

• Tem título de especialista na SBPT? Sim Não Ano:

• Especialidade em exercício:

Pneumologia

Cirurgia Torácica

Outra

Envolvimento no Ensino Médico

Faculdade:

Cargo:

Área de pesquisa:

Há interesse em vinculação a algum Departamento ou Comissão da SOPTERJ?

Sim

Não

Quais?

Assinatura do Proponente

Assinatura do Secretário da SOPTERJ

Data: ___/___/___