

Sumário *Content*

Editorial *Editorial*

Nossa pauta.

Our list.

Agnaldo José Lopes. ————— 1

Artigo original *Original Article*

Avaliação de um protótipo para coleta de *Mycobacterium tuberculosis* em aerossóis gerados pela tosse.

Evaluation of a collection prototype for *Mycobacterium tuberculosis* aerosols generated by cough.

Rosemeri Maurici da Silva, Letícia Keiko Mori, Maria Luiza Bazzo, Mariana Chagas. ————— 2

Prevalência de asma no município de Braço do Norte – Santa Catarina.

Asthma prevalence in the city of Braço do Norte – Santa Catarina.

Luiz Carlos Fornasa Junior, Rosemeri Maurici da Silva, Gabriel Nagel, Thiago Mamoru Sakae, Maristela Chitto Sisson. ————— 7

Avaliação preliminar da enolase neurônio-específica para o diagnóstico diferencial na síndrome do derrame pleural.

Preliminary evaluation of neuron specific enolase for the differential diagnosis in pleural effusion syndrome.

Cyro Teixeira da Silva Junior, Gilberto Perez Cardoso, Elizabeth Giestal de Araujo. ————— 13

Efeito do Flutter® VRP1 na mecânica respiratória de indivíduos saudáveis e portadores de DPOC, asma e bronquiectasia.

Respiratory mechanic effects of Flutter® VRP1 in healthy subjects and COPD, asthma and bronchiectasis patients.

Juliana Veiga, Ingrid Almeida Miranda, Karla Kristine Dames, José Manoel Jansen e Pedro Lopes de Melo. ————— 18

Aspiração nasotraqueal profunda precedida de manobras fisioterápicas no tratamento da atelectasia de reabsorção em recém-nascidos.

Deep nasotracheal aspiration preceded by physiotherapeutic maneuvers in the treatment of reabsorption atelectasis in neonates.

Maria da Graça Coutinho Rocha, Rosemeri Maurici da Silva, Thiago Mamôru Sakae, Paulo Fontoura Freitas. ————— 22

Curso de temas avançados de tuberculose - aula 8 *Tuberculosis Course*

Tuberculose multirresistente.

Multiresistant tuberculosis.

Jorge Luiz da Rocha. ————— 27

Atualização *Review*

Entendendo a fisiopatologia da silicose.

Understanding the pathophysiology of silicosis.

Tatiana Maron Gutierrez, Cristiane Sousa Nascimento Baez Garcia, Marcelo Marcos Morales, Patricia Rieken Macedo Rocco. _____

33

Mecanismos de diferenciação neuroendócrina no carcinoma brônquico de pequenas células.

Mechanisms of neuroendocrine differentiation in small cell lung cancer.

Bruno Wendhausen de Oliveira, Cyro Teixeira da Silva Junior, Gilberto Perez Cardoso, Elizabeth Giestal de Araujo. _____

38

Como eu faço *How I do*

O essencial na orientação do paciente com tuberculose.

The essential information for tuberculosis patient.

Helio Ribeiro de Siqueira, Elizabeth da Trindade de Andrade, Ilda Marques Andrade, Paulo Roberto Chauvet, Domenico Capone, Rogério Rufino, Claudia Henrique da Costa. _____

42

Relato de Caso *Case Report*

Discinesia ciliar primária.

Primary cilirary dyskinesia.

Jorge Eduardo Manhães de Carvalho, Marcos César Santos de Castro, Luiz Maurício Ramos, Maria Lúcia Ribeiro Caldas, Marcelo Franco. _____

46

Tuberculose em paciente HIV positivo: sempre um desafio.

Tuberculosis in HIV positive patient: always a challenge.

Haroldo Coelho da Silva, Thiago Prudente Bártholo, Diego Santos Rocha, Oswaldo Ítalo Siciliano, Fernão Pougy da Costa Pinto. _____

50

Aspectos práticos em Pneumologia *Practical aspects in respiratory medicine*

Síndrome de Kartagener.

Kartagener`s syndrome.

Domenico Capone, Agnaldo José Lopes, Ronaldo de Miranda Louzada Júnior, Raphael Braz Levigard, Bernardo Tessarollo, Rafael Barcelos Capone, José Manoel Jansen. _____

55

Qual o seu diagnóstico? *What`s your diagnosis?*

Infiltrado reticulonodular em paciente de 49 anos com dispnéia progressiva.

Interstitial infiltrates in 49-year-old patient with progressive dyspnea.

Yara de Figueiredo Rocha, João Gabriel da Silva Rodrigues, Raphael Braz Levigard, Alice Vilas Boas Garson de Matos, Luciana Louzada Farias, Marilza Emiko Yanagui Hayakawa. _____

57

Instrução para autores *Instructions for the authors* _____

59

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

Presidente :

Dr. José Manoel Jansen

Vice-presidente:

Dr. Cyro Teixeira da Silva Junior - ctsilvajunior@predialnet.com.br

Capital e Baixada Fluminense:

Dr. Mario Roberto de Oliveira - mrusso@br.inter.net

Niterói e Região dos Lagos:

Dr. Carlos Leonardo Pessoa - pessoalc@hotmail.com

Região Serrana:

Dra. Gláucia Maria Zanetti - glauciazanetti@gmail.com

Região Norte:

Dr. Ricardo Madeira de Azevedo Coelho - ric.madeira@zipmail.com.br

Região Sul:

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

Secretário Geral:

Dr. Arnaldo Noronha - ajotenefilho@uol.com.br

Secretário Adjunto:

Dr. Rafael de Castro Martins - rafaelcastromartins@gmail.com

Secretário de Assuntos Científicos:

Dr. Luiz Paulo Loivos - lploivos@unisys.com.br

Secretário de Divulgação:

Dr. Agnaldo José Lopes - phel.lop@uol.com.br

Secretário de Finanças:

Dr. Décio Horta da Silva Junior - deciohorta@hotmail.com

Conselho Fiscal:

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

Dr. Fernando César David Silva - ferdavidtorax@globo.com

Dr. Domenico Capone - domenico.capone@terra.com.br

Presidente do Conselho Deliberativo:

Dr. Antonio Monteiro da Silva Chibante - chibante@domain.com.br

Departamento de Cirurgia Torácica:

Dr. Fernando César David - ferdavidtorax@globo.com

Departamento de Endoscopia:

Dra. Agnes Kosa Teixeira - agnes.kosa@uol.com.br

Departamento de Pneumologia Pediátrica:

Dr. Clemax Couto Sant'Anna - clemax01@yahoo.com.br

Departamento de Edição (Revista Pulmão RJ):

Dr. Agnaldo José Lopes - pulmaorj@gmail.com

Comissão de Asma brônquica:

Dr. Pierre D'Almeida Telles Filho - patf4444@openlink.com.br

Comissão de Câncer de Pulmão:

Dr. Mauro Musa Zamboni - mauro.zamboni@gmail.com

Comissão de Doença Intersticial Pulmonar:

Dr. Eduardo Pamplona Bethlem - epbethlem@uol.com.br

Comissão de Doenças da Pleura:

Dra. Denise Duprat Neves - deduprat@gmail.com

Comissão Doenças Ocupacionais:

Dr. Alberto José de Araújo - alberto.nett@gmail.com

Comissão de DPOC:

Dr. Rodolfo Fred Behrsin - rbpneumo@yahoo.com.br

Comissão de Educação Médica Continuada:

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

Comissão de Fisiopatologia Pulmonar:

Dra. Rita de Cássia Miranda Motta - ritammotta@bol.com.br

Comissão de Honorários Médicos:

Dr. Marcelo Magalhães Pegado - mpegado@terra.com.br

Comissão de Imagem:

Dr. Domenico Capone - domenico.capone@terra.com.br

Comissão de Infecção:

Dr. Rogério de Mattos Bartholo - rogerio.bartholo@terra.com.br

Comissão de Patologias Respir. Relacionadas ao Sono:

Dra. Anamelia Costa Faria - costafaria@gmail.com

Comissão de Residência Médica:

Dr. Marcos Eduardo Machado Paschoal - mepaschoal@hucff.ufrj.br

Comissão de Tabagismo:

Dr. Ricardo Henrique Sampaio Meirelles - ricardohsmeirelles@yahoo.com.br

Comissão de Terap. Int. e Vent. Mecânica:

Dr. Daniel Ferreira Alves Cutrim - dancutrim@yahoo.com.br

Comissão de Tuberculose:

Dr. Jorge Alexandre S. Milagres - alexandre@cigarro.med.br

Comissão de Hipertensão Pulmonar:

Dr. Daniel Waetge - waetge@hucff.ufrj.br

SOPTERJ

Rua da Lapa, 120 - Grupos 301/302

Centro Rio de Janeiro 20021-180

Fax: (21) 3852-3677

E-mail: sopsterj@rjnet.com.br

Site: www.sopsterj.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:** Ilustrações referentes à seção Aspectos práticos em pneumologia.

EXPEDIENTE

Editor Chefe

Agnaldo José Lopes - MD, PhD UERJ-RJ

Editores Adjuntos

Denise Duprat Neves - MD, PhD Unirio

Cyro Teixeira da Silva Junior - MD, PhD UFF

Bernardo Henrique Ferraz Maranhão - MD Unirio

Jorge Luiz da Rocha - MD HESM

Luis Paulo Loivos - MD, MS UFRJ

Marcus Barreto Conde - MD, PhD UFRJ

Pierre d'Almeida Telles Filho - MD HERJ

Rafael de Castro Martins - MD, PUC/RIO

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 Ribeirão 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

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

José Roberto Lapa e Silva - MD, PhD

Universidade Federal do Rio de Janeiro - RJ

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

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

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, FRCPATH

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

Nossa pauta.

Our list.

Agnaldo José Lopes
Editor Chefe Biênio 2008-2009

Nossa Revista existe há quase duas décadas. E, nesse tempo, evoluiu conforme o compasso permitido pela massa crítica da produção científica, por um lado, e pela sua credibilidade como periódico, por outro.

Felizmente, durante toda esse período de existência, os editores e colaboradores perseguiram os objetivos e nossa revista atingiu um bom nível técnico-científico. No entanto, faz-se necessária a maior participação de todos os segmentos da Pneumologia do Estado do Rio de Janeiro.

Uma das formas de avaliação da qualidade de uma revista científica é a sua indexação em bases de dados, o que traz maior visibilidade, tanto nacional quanto internacional. Para tanto, ainda é preciso adequar o nosso periódico a uma série de exigências. E esta é uma das principais metas da nova Diretoria da SOPTEJ.

Para que possamos elevar a quantidade e qualidade dos artigos, que é um importante critério para a qualificação da revista com o objetivo de atingirmos novos patamares de indexação, precisamos da contribuição de todos. Esperamos, especialmente dos sócios da SOPTEJ, o envio de artigos para serem publicados.

Pretendemos, gradativamente, criar novas seções para tornar a revista mais consistente, atraente e sólida. Neste número, já iniciamos esse processo de mudança, trazendo a seção "Aspectos Práticos em Pneumologia". Com ela, buscaremos destacar (e comentar) imagens que são de interesse na prática pneumológica do dia-a-dia, e que, inclusive, serão incorporadas no novo *layout* da capa da revista.

Pela sua importância em nosso meio, a tuberculose tem sido um assunto bastante abordado. Para os próximos números, iniciando neste, estaremos apresentando temas mais específicos na seção "Curso de Temas Avançados de Tuberculose", coordenada pelo Dr. Jorge Luiz da Rocha.

Também temos como meta, para esse biênio, a publicação de vários suplementos com assuntos relevantes em Pneumologia. O primeiro, já em fase final de diagramação, será sobre asma. E, em breve, novos suplementos serão publicados. Nesse processo de interação, gostaríamos de pedir, aos nossos leitores, sugestões de novos temas para serem desenvolvidos sob a forma desses suplementos.

Todas as formas de contribuição serão bem-vindas e analisadas, assim como os artigos originais e de atualização, por um Conselho Editorial que ainda está sendo formado entre especialistas em publicações científicas.

Não temos dúvidas de que a dinâmica e a criatividade dos Departamentos e Comissões são o motor e o espelho de uma sociedade científica, sendo imprescindível para a projeção e valorização da SOPTEJ. Assim, conclamamos os colegas a continuarem prestigiando a Pulmão RJ.

Por fim, é nossa meta a distribuição mais abrangente da revista. Isto trará novas contribuições e maior interação com colegas de outras especialidades e de outros locais de atuação.

A cooperação de todos é fundamental para aumentar a credibilidade e a respeitabilidade da Revista Pulmão RJ.

Artigo original

Avaliação de um protótipo para coleta de *Mycobacterium tuberculosis* em aerossóis gerados pela tosse.

Evaluation of a collection prototype for *Mycobacterium tuberculosis* aerosols generated by cough.

Rosemeri Maurici da Silva¹, Letícia Keiko Mori², Maria Luíza Bazzo³, Mariana Chagas⁴.

RESUMO

Objetivo: Desenvolver um protótipo de coleta de *Mycobacterium tuberculosis* em aerossóis gerados pela tosse, recuperando-os através da técnica da Reação em Cadeia da Polimerase (PCR). **Metodologia:** A primeira etapa avaliou a viabilidade da captação do *M. tuberculosis* presente em aerossóis gerados pela tosse. Foi desenvolvido um protótipo de coleta utilizando-se o Intersurgical Clear-Therm 3 filter + HME[®] com um disco FTA (Whatman Bioscience[®]) sobre o filtro interno. Este protótipo foi testado em uma paciente com tuberculose pulmonar bacilífera, no período de 8 horas, nos momentos de tosse espontânea. A segunda etapa foi realizada em pacientes com tuberculose pulmonar ou suspeita clínica. O paciente era orientado a tossir por três vezes consecutivas dentro do protótipo de coleta de aerossóis, que era constituído de um copo plástico com um disco FTA (Whatman Bioscience[®]) em seu interior. Foi avaliado o rendimento da recuperação por PCR do *M. tuberculosis* no material obtido pela tosse e coletado através do protótipo, considerando padrão-áureo a baciloscopia e cultura realizadas em amostras de escarro.

Resultados: A análise do material coletado na primeira etapa revelou resultado positivo na PCR. Na segunda etapa, foram avaliados 18 pacientes. Cinco pacientes foram excluídos do estudo por não apresentarem expectoração espontânea. Dos 13 restantes, 9 eram do gênero masculino. A média de idade foi de 37,57 anos (DP ± 10,4). Foram realizadas 13 baciloscopias, com 3 resultados positivos. Foram feitas 7 culturas, com 5 resultados positivos. A PCR não apresentou resultados positivos.

Conclusão: A recuperação do bacilo pelo primeiro protótipo confirma a efetividade do disco FTA (Whatman Bioscience[®]) e da PCR, porém o protótipo avaliado na segunda etapa não foi eficaz na recuperação do microorganismo.

Descritores: Aerossóis; tuberculose; PCR.

ABSTRACT

Objectives: Developed a collection prototype for *Mycobacterium tuberculosis* aerosols generated by cough and recaptured by the Polymerase Chain Reaction (PCR) technique. **Methodology:** The first phase evaluated the viability of the capturing of *M. tuberculosis* present in aerosols generated by cough. A prototype collection using Intersurgical Clear-Therm 3 filter + HME[®] with a FTA (Whatman Bioscience[®]) disc over the internal filter was developed. It was tested on a patient with bacillary lung tuberculosis, in a period of 8 hours, in the moments of spontaneous cough. The second phase was realized in patients with lung tuberculosis, or clinical suspicions. The patients were told to cough three times consecutively into the aerosol collection prototype that was composed of a plastic cup with a FTA disc (Whatman Bioscience[®]) in its interior. The recapturing performance rates of the airborne *M. tuberculosis* by the PCR was evaluated. Results obtained in the sputum baciloscopia and cultures were considered gold-standard.

Results: The analysis of the collected material in the first phase reveal positive results in the PCR. In the second phase of the study, 18 patients were evaluated and 5 were excluded. Of the 13 remaining, 9 were of the masculine gender. The average age was 37.7 years (DP±10.4). Thirteen sputum baciloscopias were realized and 3 had positive results. Seven culture tests were realized with 5 positive results. The PCR technique had negative results. **Conclusion:** The recapturing of the bacilli by the first prototype confirms the effectiveness of the FTA disk and the PCR technique, on the other hand, the prototype evaluated in the second phase was not efficient in the recapturing of the microorganism.

Keywords: Aerosols; tuberculosis; PCR.

1. Doutora em Medicina/Pneumologia. Professora do Curso de Medicina da Universidade do Sul de Santa Catarina (Unisul).

2. Acadêmica do Curso de Medicina da Universidade do Sul de Santa Catarina (Unisul).

3. Doutora em Microbiologia. Professora da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC).

4. Bioquímica. Mestranda em Farmácia da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC).

Trabalho realizado na Universidade do Sul de Santa Catarina (Unisul) e Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). Não há conflito de interesse. Financiador da Pesquisa: Fundação de Apoio à Pesquisa Científica e Tecnológica de Santa Catarina (FAPESC).

Endereço para correspondência: Rosemeri Maurici da Silva. Rua Moçambique, 852, Rio Vermelho, CEP 88060415, Florianópolis, SC. Telefone: (0XX48)99822796, e-mail: rosemaurici@hotmail.com.

Recebido em 10/01/2008 e aceito em 21/02/2008, após revisão.

INTRODUÇÃO

A tuberculose é uma doença de caráter crônico, causada por bactérias do grupo *Mycobacterium tuberculosis*. Sua transmissão ocorre por disseminação aérea da bactéria, através da tosse, espirro e fala, no contato muito próximo com pessoas infectadas. Ambientes fechados como creches e asilos, principalmente no inverno, são locais onde o contágio ocorre com maior facilidade.¹

Estimativas da Organização Mundial da Saúde indicam que, a cada ano, 16 milhões de pessoas adoecem, 8,2 milhões de novos casos são diagnosticados e cerca de 1,8 milhões de pessoas morrem em consequência da tuberculose. A taxa de incidência da doença no Brasil é de 26 casos para cada 100.000 habitantes, sendo, em Santa Catarina, de 27 casos para cada 100.000 habitantes.^{2,3}

Essa doença é mais comum na faixa etária entre 15 e 50 anos, podendo se manifestar na forma pulmonar ou extra-pulmonar, onde o quadro clínico atípico dificulta o diagnóstico.⁴

O diagnóstico da tuberculose pulmonar é realizado através da cultura nas amostras de escarro. Para investigação do *Mycobacterium tuberculosis*, deve-se ter uma amostra representativa das vias aéreas inferiores. São coletadas duas amostras, a primeira na própria consulta e a próxima no dia seguinte, ao despertar. A coleta deve ser realizada em ambiente aberto e ventilado, em potes descartáveis, limpos, com tampa rosqueada, boca larga e capacidade de 30 a 50 mL. O paciente, antes de se submeter à coleta do escarro, deve lavar a boca com água, para eliminar resíduos. Deve inspirar profundamente, mantendo por um tempo o ar no pulmão, e depois tossir, lançando o material no recipiente, repetindo até três eliminações.⁵

A baciloscopia direta pela coloração de Ziehl-Neelsen é o método mais utilizado para diagnóstico de probabilidade da tuberculose pulmonar, devido a sua rapidez, simplicidade, baixo custo e elevado valor preditivo positivo. O ponto negativo desta técnica diagnóstica é a necessidade de grande quantidade de bacilos (pelo menos 5000 bacilos por mililitro de amostra). Assim, é preciso lesões extensas, onde se encontram grandes quantidades de bacilos, para que a técnica tenha boa acurácia.^{1,4}

A cultura permite identificar a micobactéria, sendo o exame positivo, mesmo na presença de pequeno número de bacilos, possibilitando o diagnóstico de lesões iniciais e paucibacilares. Porém, o resultado só é possível em um período de 3 a 6 semanas.^{1,4}

Sabe-se que o diagnóstico precoce da doença aumenta as chances de cura e reduz, substancialmente, a morbimortalidade.⁴ Indivíduos que apresentam o quadro paucibacilar da doença obtém o diagnóstico pela cultura, o que leva, em média, 3 a 6 semanas. Além disso, grande parte dos pacientes não apresenta expectoração espontânea, necessitando, por vezes, de técnicas

invasivas, ou da indução de escarro, para a obtenção das amostras respiratórias.^{1,6}

Uma das alternativas diagnósticas seria a recuperação do bacilo diretamente do material aerossolizado através da tosse, onde, sabidamente, se pode encontrar o agente infeccioso.

Fennelly e colaboradores, pioneiramente, desenvolveram um equipamento de coleta e mensuração do tamanho e concentração das partículas eliminadas pela tosse, em indivíduos com tuberculose pulmonar, demonstrando que esta técnica é factível.⁷

Baseando-nos na premissa de que a recuperação do microrganismo em aerossóis gerados pela tosse é possível, acreditamos que o desenvolvimento de uma técnica alternativa de coleta teria impacto, tanto no diagnóstico precoce como na interrupção da cadeia de transmissão da doença, principalmente em indivíduos sem expectoração espontânea ou paucibacilares.

Apoiados nesta premissa, propusemo-nos a desenvolver um protótipo de coleta de *Mycobacterium tuberculosis* em aerossóis gerados pela tosse, recuperando-os pela da técnica da reação em cadeia da polimerase (PCR), e comparar o rendimento, tomando como padrão áureo a baciloscopia e a cultura no escarro.

METODOLOGIA

O presente estudo foi realizado em duas etapas.

A primeira etapa consistiu na avaliação da viabilidade da captação de *Mycobacterium tuberculosis* presente em aerossóis gerados pela tosse, em um disco FTA (Whatman Bioscience®), e recuperação do mesmo através da Reação em Cadeia da Polimerase (PCR). Para tal, foi desenvolvido um protótipo de coleta utilizando-se o Intersurgical Clear-Therm 3 filter + HME®, onde foi colocado um disco FTA (Whatman Bioscience®) sobre o filtro interno. Este protótipo (Figura 1) foi testado em um paciente do gênero feminino, com diagnóstico de tuberculose pulmonar bacilífera (+ +), a qual, durante o período de 8 horas consecutivas, nos momentos de tosse espontânea, levou a extremidade do protótipo à boca e realizou a coleta dos aerossóis.

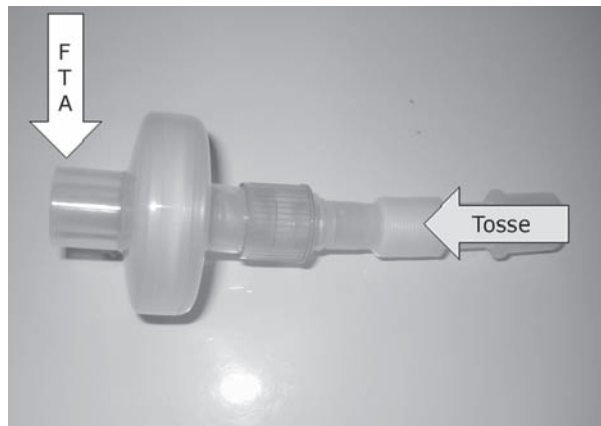


Figura 1 - Intersurgical Clear-Therm 3 filter + HME®

A segunda etapa da pesquisa foi realizada no período de 1º de julho a 30 de agosto de 2007, onde foram avaliados todos os pacientes com idade superior a 18 anos, com tuberculose pulmonar ou com suspeita clínica de tuberculose pulmonar, atendidos no Centro de Atendimento Especializado em Saúde (CAES), em Tubarão (SC).

Todos os que preencheram os critérios de inclusão acima citados foram convidados a participar, sendo orientados quanto ao estudo e à técnica diagnóstica, e assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

Foram excluídos do estudo aqueles indivíduos que não apresentaram expectoração espontânea.

Após tal procedimento, os participantes foram cadastrados em ficha de inclusão e realizaram coleta de escarro para baciloscopia e cultura, de acordo com as orientações preconizadas pelo Ministério da Saúde.⁵ As amostras de escarro foram, imediatamente, encaminhadas para o Laboratório de Análises Clínicas, para a realização de baciloscopia pela técnica de Ziehl-Neelsen e cultura em meio de Löwenstein-Jensen.

No mesmo momento, o participante foi orientado a realizar manobras de inspiração profunda e tossir, por três vezes consecutivas, dentro do protótipo de coleta de aerossóis. O protótipo de coleta constituiu-se de um copo plástico com um disco FTA (Whatman Bioscience®) em seu interior (Figuras 2, 3 e 4), desenvolvido pelos autores.

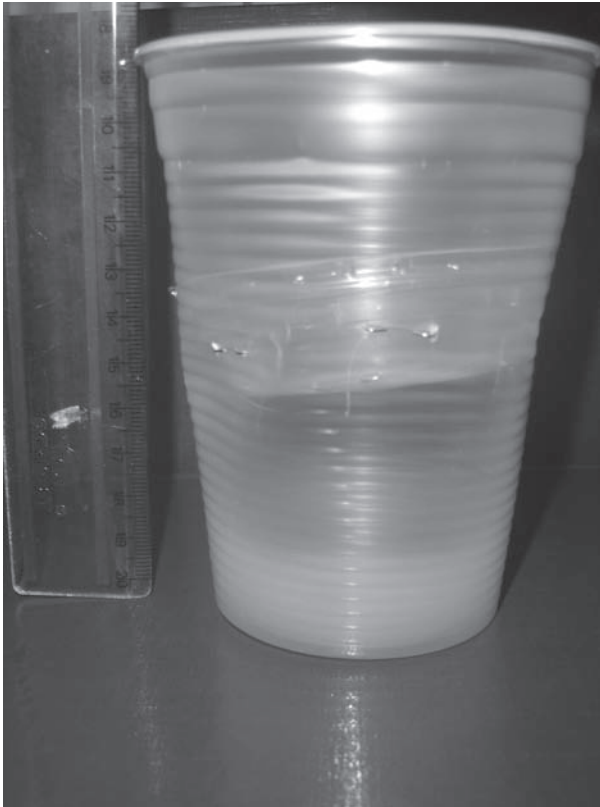


Figura 2 – Protótipo de Coleta (vista anterior).



Figura 3 – Protótipo de Coleta (vista superior com tampa).

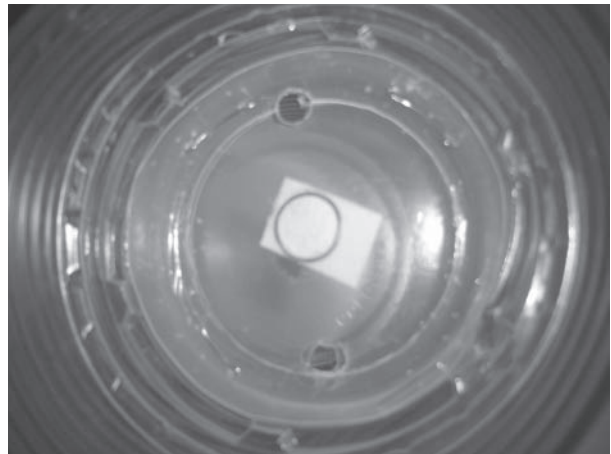


Figura 4 – Protótipo de Coleta (vista superior sem tampa).

De cada amostra fixada no papel filtro “FTA classic cards” (FTA) (Whatman Bioscience®) foram feitos dois cortes de 3mm de diâmetro cada um. Os cortes foram colocados em tubos para PCR de 200 µl (Axygen®), previamente identificados. Em seguida, foram adicionados, a cada tubo, 200 µl do reagente de purificação “FTA purification reagent” (RP) (Whatman®) e, após homogeneização, os tubos foram incubados a temperatura ambiente, por 5 minutos. Decorrido este tempo, o RP foi totalmente removido e descartado. O processo de adição do RP, homogeneização, incubação e remoção do RP foi repetido mais duas vezes. Após a última remoção do RP, foram adicionados, a cada tubo, 200 µL de TE (10mM Tris/Cl; 0,1mM EDTA, pH 8,0). Os tubos foram homogeneizados e incubados a temperatura ambiente, por 5 minutos, e, ao final da incubação, o TE foi removido. As etapas de adição do TE, homogeneização, incubação e remoção do TE foram repetidas mais uma vez. Após a última remoção, os discos secaram a temperatura ambiente, durante uma hora, e foram utilizados como molde (DNA) na reação de PCR.⁸

As variáveis foram sumarizadas como porcentagem ou média, conforme indicado. Foi avaliado o rendimento da recuperação por PCR do *Mycobacterium tuberculosis* no material aerossolizado obtido pela tos-

se e coletado através do protótipo, tomando-se como padrão áureo os resultados obtidos na baciloscopia e cultura do material expectorado.

O projeto de pesquisa foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade do Sul de Santa Catarina (Parecer 07.150.4.01.III).

RESULTADOS

A análise do material coletado na primeira etapa da pesquisa revelou resultado positivo na Reação em Cadeia da Polimerase para *Mycobacterium tuberculosis*.

Uma vez confirmada a possibilidade de recuperação do *M. tuberculosis* em aerossóis gerados pela tosse, através do uso de discos FTA, foi iniciada a segunda fase da pesquisa.

Na segunda fase foram avaliados 18 pacientes com suspeita de tuberculose, com idade acima de 18 anos, dentre os quais foram excluídos 5 pacientes, pois não tiveram escarro para a realização da baciloscopia e da cultura, como exames comparativos à técnica da reação em cadeia de polimerase (PCR).

Dos 13 pacientes restantes, 9 (69,23%) eram do gênero masculino e 4 (30,77%) do gênero feminino.

A média de idade foi de 37,57 anos, sendo a mediana de 35 e o desvio-padrão de 10,4.

Foram realizadas um total de 13 baciloscopias, com 3 (23,07%) resultados positivos e 10 (76,92%) negativos. A cultura foi realizada em 7 pacientes, dos 13 que fizeram a baciloscopia, onde 5 (71,43%) pacientes apresentaram resultado positivo e 2 (28,57%), resultado negativo. Dos 7 pacientes que realizaram ambos os exames, 5 (71,43%) tiveram resultados compatíveis com tuberculose pulmonar. Esses resultados foram positivos, tanto na baciloscopia como na cultura, em 3 (42,85%) pacientes; foram negativos em 2 (28,57%) e os outros 2 (28,57%) foram recuperados apenas na cultura.

A técnica por PCR, que foi realizada através de um protótipo com a finalidade de recuperar o *M. tuberculosis* através de três tosses consecutivas dos 13 pacientes avaliados, teve todos seus resultados negativos.

DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo mostram que a recuperação do bacilo, através da técnica da Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) de *Mycobacterium tuberculosis* em aerossóis gerados pela tosse e capturados em discos FTA, é factível em pacientes sabidamente bacilíferos e que realizem a coleta por longo período de tempo (8 horas); porém, a recuperação não foi reprodutível em pacientes com suspeita de tuberculose pulmonar, utilizando três manobras consecutivas de tosse, em um segundo protótipo desenvolvido pelos autores.

Nardell, em editorial a respeito deste assunto, comenta que as gotículas que carregam o agente transmissor da tuberculose permanecem um mistério e que muito pouco ainda se sabe sobre a aerobiologia desta doença. Sabe-se que, experimentalmente, pode-se ge-

rar grandes quantidades do agente e recuperá-lo em cultura, porém capturar aqueles aerossóis que são naturalmente eliminados por pacientes bacilíferos ainda não foi possível.⁹

Warren e colaboradores descreveram que um mínimo de cinco mililitros de escarro é necessário para melhorar a sensibilidade da baciloscopia para a identificação do *M. tuberculosis*. Isto ocorre devido à maior concentração do bacilo em amostras de maior volume.¹⁰ A pequena quantidade de bacilos eliminados em aerossóis gerados pela tosse pode ser responsável pelos resultados negativos aqui descritos. Talvez um maior tempo de coleta, como o que aconteceu com o primeiro protótipo testado, possa gerar maior número de partículas e, portanto, melhorar a sensibilidade da técnica.

Fennely e colaboradores desenvolveram um método para a cultura de *M. tuberculosis* em aerossóis gerados pela tosse. Os pacientes tossiam em uma câmara, por cinco minutos, em duas sessões. Vinte e cinco por cento dos pacientes foram positivos, em relação aos positivos na baciloscopia. Nesta técnica, a recuperação ocorreu após a semeadura e crescimento em cultura, o que, sabidamente, amplia a sensibilidade na recuperação dos bacilos. Mesmo com esta estratégia, somente um quarto dos pacientes teve o material recuperado.⁷ Neste trabalho, não realizamos cultura prévia do material coletado, o que talvez aumentasse o rendimento; porém, tal procedimento retarda, sobremaneira, o diagnóstico, visto que o crescimento deste microorganismo é lento.

Behr e colaboradores verificaram que a baciloscopia positiva identifica a maioria dos pacientes com potencial de infectar outras pessoas; porém, pacientes com baciloscopia negativa e cultura positiva são responsáveis por 17% da transmissão de tuberculose.¹¹ A recuperação de *M. tuberculosis* em aerossóis seria um grande avanço no diagnóstico rápido deste grupo específico de pacientes, sem a necessidade de aguardar o crescimento em cultura. O resultado do primeiro protótipo utilizado, com tempo maior de exposição, mostra-se promissor neste sentido.

Guio e colaboradores demonstraram que os cartões de FTA analisados por PCR têm como vantagens a coleta, o transporte e o processamento das amostras de escarro. O material bacilar permanece, por seis meses, no cartão e a análise por PCR é extremamente rápida, além de apresentar maior sensibilidade (10² micobactéria/mL) e especificidade igual à baciloscopia. O estudo orienta a análise da parte purulenta do material, por existirem mais partículas.¹² Comparando o protótipo analisado com este estudo feito em amostras de escarro, pode-se inferir que o material obtido com três manobras de tosse pode ter sido insuficiente, mesmo os aerossóis sendo a via natural de transmissão da doença. A intensidade ou o número de tossidas para captura de partículas pode ser significativa, visto que o protótipo testado, com oito horas de exposição,

resultou positivo. Talvez os aerossóis gerados por três movimentos de tosse não tenham sido suficientes para se obter material da área das vias aéreas inferiores, onde havia maior concentração bacilar.

Wan e colaboradores realizaram cultura no ar filtrado de ambiente hospitalar, por no mínimo seis horas, através de uma membrana, e analisaram o material por PCR.¹³ O método de filtragem mostrou-se eficaz em detectar *M. tuberculosis*, resultado este também demonstrado por outros autores.¹⁴ Este trabalho corrobora a hipótese que o tempo de contato é fator primordial para o sucesso do protótipo, o que foi observado na primeira etapa do trabalho.

Outra possibilidade para explicar o insucesso do segundo protótipo pode ser a parte que fica em contato com a boca do paciente, muito ampla no segundo, permitindo a fuga do material aerossolizado, fato este minimizado no primeiro protótipo testado.

REFERÊNCIAS:

1. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. II Diretrizes Brasileiras para Tuberculose 2004. J Bras Pneumol 2004;30(Supl 1):S1-S57.
2. World Health Organization. Global Tuberculosis Control. Report 2004.
3. World Health Organization. Epidemiological status of Tuberculosis (Region of Americas) 2004.
4. Kritski AL, Conde MB, Muzzy de Souza GR. Tuberculose: do ambulatório à enfermaria. 2.a ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2000. A terceira edição é de 2005
5. Brasil. Fundação Nacional de Saúde. Tuberculose: Guia de Vigilância Epidemiológica. Brasília: Ministério da Saúde; 2002.
6. Comparison of sputum induction with fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of tuberculosis. Experience at an AIDS reference center in Rio de Janeiro, Brazil. Am J Resp Crit Care Med 2000;62(6):2238-40.
7. Fennelly KP, Martyny JW, Fulton KE, Orme IM, Cave DM, Heifets LB. Cough-generated aerosols of Mycobacterium tuberculosis. A new method to study infectiousness. Am J Respir Crit Care Med 2004;169:604-9.
8. Siripattanapipong S, Worapong J, Mungthin M, Leelayoova S, Tan-ariya P. Genotypic study of Pneumocystis jiroveci in human immunodeficiency virus-positive patients in Thailand. J Clin Microbiol 2005;43:2104-10.
9. Nardell EA. Catching droplet nuclei. Am J Respir Crit Care Med 2004; 169:553-4.
10. Warren JR, Bhattacharya M, Almeida KNF, Trakas K, Peterson LS. A minimum 5.0 ml of sputum improves the sensitivity of acid-fast smear for Mycobacterium tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:1559-62.
11. Behr MA, Warren SA, Salamon H, Hopewell PC, Leon AP, Daley CL, Small PM. Transmission of Mycobacterium tuberculosis from patients smear-negative for acid-fast bacilli. Lancet 1999;353:444-9.
12. Guio H, Okayama H, Ashino Y, Saitoh H, Xiao P, Miki M, Yoshihara N, Nakanowatari S, Hattori T. Method for efficient storage and transportation of sputum specimens for molecular testing of tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis 2006;10:906-10.
13. Wan GH, Lu SC, Tsai YH. Polymerase chain reaction used for the detection of airborne Mycobacterium tuberculosis in health care settings. Am J Infect Control 2004;32:17-21.
14. Mastorides SM, Oehler RL, Greene JN, Sinnot IV JT, Kranik M, Sandin RL. The detection of airborne Mycobacterium membrane air sampling and polymerase chain reaction. Chest 1999;115:19-25.

A escassez de estudos sobre a recuperação de partículas em material gerado por aerossóis estimula a continuidade de pesquisa nesta área.

Devem ser realizadas alterações no protótipo para a coleta da amostra, objetivando a otimização do tempo de contato com o paciente e a determinação de sua capacidade diagnóstica em indivíduos bacilíferos e não-bacilíferos.

A recuperação do bacilo no primeiro protótipo confirma a possibilidade de reprodução dos resultados e a efetividade do cartão FTA e da PCR utilizados com este intento.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a colaboração do médico pneumologista do Centro de Atendimento Especializado em Saúde (CAES) em Tubarão (SC), Dr. Adilson Medeiros dos Santos.

Artigo original

Prevalência de asma no município de Braço do Norte – Santa Catarina.

Asthma prevalence in the city of Braço do Norte – Santa Catarina.

*Luiz Carlos Fornasa Junior¹, Rosemeri Maurici da Silva², Gabriel Nagel¹,
Thiago Mamoru Sakae³, Maristela Chitto Sisson⁴.*

RESUMO

Introdução: A asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas, com alta prevalência e grande impacto socioeconômico, agravando a qualidade de vida das pessoas. **Metodologia:** Com o objetivo de estimar a prevalência de asma brônquica em adultos no município de Braço do Norte - SC, foi realizado um estudo observacional, com delineamento transversal, aplicando-se questionários escritos padronizados, módulo asma do ISAAC, em 288 pessoas residentes em Braço do Norte – SC, selecionadas de forma aleatória. Foi utilizado como critério diagnóstico o escore de cinco pontos ou mais. Foram excluídos do estudo indivíduos fumantes ou ex-fumantes. **Resultados:** Foram excluídos do estudo 69 indivíduos fumantes, ficando a amostra constituída de 219 adultos, com média de idade de 32,82 (DP± 15,67 anos), dos quais 91,3% eram caucasianos e 74,0% pertenciam ao gênero feminino. Dos participantes, 39 foram considerados asmáticos pelo questionário ISAAC, resultando em uma prevalência de 17,8%. Não houve diferença estatisticamente significativa entre asmáticos e não asmáticos, quando estratificados por gênero, idade, etnia e estado civil. Todas as questões do módulo ISAAC mostraram valores com diferença estatisticamente significativa entre asmáticos e não-asmáticos. **Conclusão:** A prevalência de asma encontrada encontra-se dentro da média estimada para a população brasileira e dentro da média mundial.

Descritores: asma, ISAAC, prevalência.

ABSTRACT

Introduction: Asthma is a chronic inflammatory illness of the respiratory system with significant prevalence and great socioeconomic impact, thus affecting people's quality of life. **Methodology:** The objective of this study is to estimate the symptom prevalence of bronchial asthma in adults living in the city of Braço do Norte, Santa Catarina. For that purpose, an observational cross sectional study was carried out using the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) asthma standardized questionnaire with 288 randomly selected individuals. A score of five points or above was used as a diagnosis criterion; smokers or former smokers were excluded from the study. **Results:** Since 69 smokers individuals were excluded from the study, the sample was made up of 219 adults. The mean age was 32.82 years (SD 15.67), 91.3% out of which were caucasian and 74.0% female. Among the participants, 39 were asthmatics by ISAAC questionnaire, which results a prevalence rate of 17.8%. No statistically significant difference was found between asthmatic and non-asthmatic individuals when sorted by gender, age, ethnicity and marital status. **Conclusion:** The asthma symptom prevalence found in this study is similar to that found among the Brazilian population as well as the worldwide.

Keywords: asthma, ISAAC, prevalence.

1. Acadêmico do Curso de Medicina da Universidade do Sul de Santa Catarina (Unisul).

2. Professora do Curso de Medicina da Unisul, Doutora em Medicina/Pneumologia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

3. Professor do Curso de Medicina da Unisul, Mestre em Saúde Pública/Epidemiologia pela Universidade Federal de Santa Catarina.

4. Professora do Curso de Medicina da Unisul, Doutora em Saúde Pública pela Universidade de São Paulo.

Trabalho realizado no Centro de Ciências da Saúde – Curso de Medicina – Universidade do Sul de Santa Catarina (Unisul). Não houve fonte de financiamento externa para a realização do trabalho e não há conflitos de interesse.

Endereço para correspondência: Rosemeri Maurici da Silva. Rua Moçambique, 852, Rio Vermelho, CEP 88060415, Florianópolis, SC, Brasil. Tel. 55 (048) 9982-2796, e-mail: rosemaurici@hotmail.com.

Recebido em 23/12/2007 e aceito em 20/01/2008, após revisão.

INTRODUÇÃO

A asma brônquica é uma doença multifatorial, de alta prevalência, com sintomas recorrentes, que acomete indivíduos em todas as faixas etárias, independente da área geográfica.^{1,2}

Trata-se de uma doença inflamatória crônica, caracterizada por hiper-responsividade das vias aéreas inferiores e por limitação variável do fluxo aéreo, reversível espontaneamente ou com tratamento.^{1,3} Resulta de uma interação entre genética, exposição ambiental e outros fatores específicos que levam ao desenvolvimento e manutenção dos sintomas.¹

A asma é considerada uma das doenças crônicas mais importantes da atualidade. Essa importância pode ser evidenciada pelo seu impacto nas estatísticas de morbidade e mortalidade.^{3,4}

Atinge de 3 a 7% da população geral, com predominância na infância, sendo que aproximadamente metade dos casos surge até os 10 anos de idade. Observa-se proporção de 2:1 na relação entre o gênero masculino e feminino nos grupos mais jovens, porém esta proporção tende a igualar-se após os 30 anos de idade.³

Entre os fatores de risco para a doença, destacam-se baixo nível sócio-econômico, exposição ambiental a alérgenos, tabagismo passivo ou ativo, história familiar de asma, principalmente em parentes de primeiro grau, e dificuldades de acesso ao sistema de saúde.^{3,5}

Até a década de 90, a mortalidade por asma apresentou magnitude crescente em diversos países e regiões. Nos países em desenvolvimento, inclusive o Brasil, a mortalidade por asma aumentou até a década de 90, correspondendo a 5 – 10% das mortes por causas respiratórias, com elevada proporção de óbitos domiciliares.³

Estima-se que, no Brasil, existam 18 milhões de pessoas com asma, com uma média de 2000 óbitos por ano no País. Segundo o DATASUS do Ministério da Saúde do Brasil, anualmente, ocorrem cerca de 350.000 internações por asma, constituindo-se na quarta causa de hospitalização pelo SUS (2,3% do total), e sendo a terceira causa entre crianças e adultos jovens. Há registro de aumento do número de internações entre 1993 e 1999 e indícios de que a prevalência da asma esteja aumentando em todo o mundo, inclusive no Brasil.^{3,4} Na faixa etária dos adultos-jovens, de 20 a 29 anos, em alguns anos, foi a primeira causa de internação.⁴

Algumas são as dificuldades em estudar epidemiologicamente a asma, entre elas a falta de definição universal da doença, a inexistência de um marcador biológico ou fisiológico exclusivo, a pouca especificidade dos sintomas, e as diferentes formas de apresentação clínica da doença entre os pacientes ou em um mesmo paciente.^{6,7}

O primeiro estudo comparando prevalência de asma em vários países foi o ISAAC (*International Study for Asthma and Allergies in Childhood*), envolvendo vá-

rios centros de 56 países. Os resultados obtidos com a fase I consolidaram o ISAAC como protocolo de grande valia no estudo epidemiológico da asma na criança e no adolescente.^{2,8} No Brasil, participaram da primeira fase do ISAAC sete centros (Recife, Salvador, Uberlândia, Itabira, São Paulo, Curitiba e Porto Alegre), e foram avaliados 13.604 escolares (6 e 7 anos) e 20.554 adolescentes (13 e 14 anos).⁹

Globalmente, o estudo mostrou variabilidade de frequência de asma ativa entre 1,6% a 36,8%, estando o Brasil em 8º lugar, com prevalência média de 20%. A prevalência média de asma diagnosticada por médicos foi mais elevada entre os meninos de 6 e 7 anos quando comparados aos do gênero oposto (7,3% x 4,9%, respectivamente). A prevalência de “sibilos nos últimos 12 meses” variou entre 16,1% (Itabira) e 27,2% entre os escolares (6 e 7 anos) com índices mais elevados em Recife e Porto Alegre. Entre os adolescentes, ela variou de 9,6% (Itabira) a 27,1% (Salvador), sendo também elevada em Recife (24,7%). As formas mais graves de asma foram predominantes entre os adolescentes.^{3,9,10,11,12,13}

Um estudo de Maçãira e colaboradores, no qual o objetivo foi validar um método de construção de um escore para o módulo de asma do questionário padronizado escrito do ISAAC e propor um ponto de corte capaz de discriminar adultos asmáticos utilizando como padrão áureo o diagnóstico clínico e funcional, foi publicado no *Jornal Brasileiro de Pneumologia*.¹⁴ Para tanto, os autores selecionaram, aleatoriamente, 40 asmáticos adultos (asma leve 15%, asma moderada 45%, asma grave 25%, e não classificada 15%) e 38 controles. Asmáticos e controles foram recrutados dos ambulatórios de Pneumologia e Clínica Médica, respectivamente, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. O escore de sintomas foi constituído através de notas atribuídas a cada uma das questões do módulo de asma do questionário ISAAC por vinte especialistas, distribuídos entre pneumologistas, alergistas e clínicos gerais (todos com experiência em asma). As notas variaram de zero a dois, de acordo com a importância que o especialista atribuiu àquela informação para o diagnóstico clínico de asma. O escore variou de 0 a 14 pontos. O estudo demonstrou que um escore igual a cinco pontos permitiu discriminar pacientes asmáticos dos controles, com sensibilidade de 93% e especificidade de 100%. Os autores concluíram que a validação de uma nota de corte permite uma interpretação alternativa às informações fornecidas pelo módulo de asma do ISAAC, levando em conta o conjunto das informações e não somente as respostas individuais de cada questão em estudos de prevalência de asma em adultos.¹⁴

Este estudo teve como objetivo estimar a prevalência de asma nos habitantes do Município de Braço do Norte – SC.

METODOLOGIA

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

A população-alvo foi constituída por habitantes adultos da cidade de Braço do Norte (SC), submetidos ao questionário escrito padronizado do projeto ISAAC, módulo asma.

O número total de habitantes do Município de Braço do Norte é de 30.770 e a amostra estudada foi de 219, sendo 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% ($p < 0,05$).

A seleção do entrevistado foi feita por amostragem sistemática aleatória, com os dados cadastrais da Cerbranorte (Cooperativa de Eletrificação Rural de Braço do Norte), sendo um entrevistado por residência, num total de 288 residências.

O questionário ISAAC, módulo asma é constituído por 8 questões: 1) presença de sibilos alguma vez na vida; 2) presença de sibilos nos últimos doze meses; 3) presença de crises de sibilos; 4) sono perturbado por sibilos nos últimos doze meses; 5) limitação da fala por sibilos nos últimos doze meses; 6) asma ou bronquite alguma vez na vida; 7) presença de sibilos aos esforços; 8) presença de tosse seca noturna.

Além das questões do ISAAC os participantes deveriam responder sobre o estado civil, a idade, sendo anotados dados sobre se o participante era caucasiano ou não.

As informações para o preenchimento do questionário ISAAC, módulo asma, foram obtidas através de entrevista direta pelos pesquisadores, nas residências dos entrevistados, nos meses de agosto e setembro de 2007. Todos os participantes foram informados sobre os objetivos e métodos utilizados no estudo, concordando em participar por termo de consentimento escrito.

Foram incluídos no estudo indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos, residentes na cidade de Braço do Norte (SC).

Foram excluídos do estudo indivíduos fumantes ou ex-fumantes há pelo menos cinco anos do início do estudo, aqueles que não concordaram em participar e aqueles que, procurados três vezes, não foram encontrados.

Os participantes foram cadastrados em ficha de inclusão. Os dados foram digitados, a partir dessas fichas, em um banco de dados que foi criado utilizando o programa Epidata® 3.1. As variáveis de interesse foram descritas em percentagem, conforme indicado. Foi descrita a prevalência de asma na população total. 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 submetido e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade do Sul de Santa Catarina (Parecer número 07.133.4.01.III).

RESULTADOS

A amostra total foi de 288 adultos, distribuída entre 15 bairros da cidade de Braço do Norte – SC. Foram excluídos 69 indivíduos (23,95%), por serem fumantes ativos ou ex-fumantes há menos que cinco anos.

Dos 219 participantes do estudo, 57 (26%) eram do gênero masculino.

A média de idade foi de 32,82 anos ($DP \pm 15,67$), variando entre 18 e 80 anos.

Em relação ao estado civil, 96 se definiram como solteiros (43,8%), 98 como casados (44,7%), 18 como amasiados (8,2%), 6 separados (2,7%) e 1 viúvo (0,5%).

Dos 219 entrevistados, 200 (91,3%) eram caucasianos.

A Tabela 1 reúne as freqüências de repostas afirmativas às diversas perguntas do questionário escrito, módulo asma, do ISAAC (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*).

Tabela 1 – Distribuição das repostas afirmativas às perguntas do questionário International Study of Asthma and Allergies in Childhood segundo asmáticos e não asmáticos.

Questão	Asmáticos	Não Asmáticos	p
1- Chiado alguma vez	82,60%	17,80%	$p < 0,000001$
2- Chiado no último ano	100%	-	$p < 0,000001$
3- Uma ou mais crises de sibilos	98,90%	1,10%	$p < 0,000001$
4- Sono perturbado por chiado	87,40%	12,70%	$p < 0,000001$
5- Limitação da fala por chiado	100%	-	$p < 0,000001$
6- Asma / bronquite alguma vez	85%	15%	$p < 0,000001$
7- Chiado aos esforços	76,20%	23,80%	$p < 0,000001$
8- Tosse noturna	69,70%	30,30%	$p < 0,001$

Das 219 pessoas entrevistadas, 33 atingiram o ponto de corte 5 do questionário ISAAC e foram consideradas asmáticas.

A prevalência de asma foi de 17,8% (39), sendo que no gênero feminino foi de 33 (20,4%) e no gênero masculino foi de 6 (10,5%).

No que diz respeito à etnia, 37 (18,5%) caucasianos e 2 (25,0%) não-caucasianos foram classificados como asmáticos.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre asmáticos e não asmáticos, quando estratificados por gênero, idade, etnia e estado civil.

DISCUSSÃO

Neste estudo, obteve-se uma prevalência de asma de 17,8% na população estudada, sendo este índice muito semelhante ao da prevalência média brasileira, de 20%, que também foi obtida através da utilização do questionário escrito módulo asma do *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC), originalmente elaborado para crianças com idade entre 7-8 anos e 13-14 anos.¹⁵

Os resultados se incluem, também, dentro da variação mundial, que é de 1,6 a 36,8%.¹⁵

O município de Braço do Norte está situado na região sul do Estado de Santa Catarina. Segundo o último censo demográfico, tem população estimada

de 30.770 habitantes, dos quais 92,6% vivem no meio urbano.²⁴ A cidade tem 60% de sua economia voltada para indústria e agropecuária, sendo o restante comércio e serviços. A região apresenta clima subtropical, com temperatura média anual de 21,3°C e variação média de 10,5°C, e umidade relativa média do ar de 80% (32% a 100%).²⁵ Em localidades onde as estações são bem definidas, é recomendação do ISAAC que o estudo seja realizado fora da estação polínica.¹⁶ Isto se deve ao fato de a prevalência de rinoconjuntivite alérgica sofrer influência muito importante dessa estação.¹⁶ Entretanto, com relação à asma, há referência de relato de sintomas mais graves durante o inverno.¹⁶ O presente estudo foi realizado durante o outono e inverno. Apesar disso, a prevalência de asma de maior gravidade não foi superior à prevalência observada em outras localidades brasileiras com clima tropical.²³

Um grande número de estudos utilizando o questionário ISAAC, módulo asma, tem avaliado a prevalência de asma em crianças e adolescentes, porém é muito raro encontrar na literatura dados de população adulta, sendo assim difícil a comparação de resultados. Este motivo torna importante a realização de estudos que visem a prevalência de asma nesse nicho da população.

Uma das dificuldades encontradas em estudos epidemiológicos sobre asma refere-se à conceituação e diagnóstico desta doença. No estudo de Maiçara e colaboradores, um 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.¹⁴ 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.¹⁷ 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.¹⁶ Podem ainda ser usados na presença de infecção respiratória e uso de medicações para asma, que interferem nos testes de broncoprovocação.¹⁸

A análise comparativa da prevalência de asma ativa com outros centros nacionais ou de outros países da América do Sul, participantes da primeira fase do ISAAC, de latitude semelhante à de Braço do Norte (17,8%), revelou ser ela, em Braço do Norte, inferior à de São Paulo - SP (23,3%), Curitiba - PR (18,4%), Uberlândia - MG (21,1%) e Duque de Caxias - RJ (19%), e superior à de Santiago - Chile (11,7%), Buenos Aires - Argentina (9,9%) e Itabira - MG (9,6%).²² Estes dados questionam a importância da poluição atmosférica como agente indutor de asma, uma vez que ela é maciça em Santiago, elevada em Buenos Aires e quase inexistente em Braço do Norte. O mesmo foi documentado com

relação aos quesitos que avaliam a gravidade da asma. Segundo Mallol e colaboradores, as marcadas diferenças que existem entre os países da América Latina, e dentro deles, em relação às condições socioeconômicas, culturais e ambientais, provavelmente contribuem para essas variações de prevalência.²² A elevada prevalência de sintomas de asma em Braço do Norte, quando comparada com as de cidades de conhecido alto nível de poluição do ar, como Santiago e Buenos Aires, está de acordo com estudos que sugerem não haver relação causal entre poluição atmosférica e prevalência de asma.^{16, 22}

Observou-se que, dos 219 adultos entrevistados, 40 (18,3%) disseram ter asma ou bronquite alguma vez na vida, dado este semelhante à prevalência encontrada, que foi de 17,8%. Provavelmente isso esteja relacionado ao maior acesso ao serviço médico da população estudada, dados que também foram obtidos por outros pesquisadores, mostrando que a população de melhor condição socioeconômica tem maior acesso a serviços de saúde, maior compreensão sobre a doença e, portanto, maior esclarecimento sobre o diagnóstico.¹⁴

Em todas as perguntas do módulo ISAAC aplicadas no referente estudo foram obtidas diferenças estatisticamente significativas, sendo elas: “Chiado alguma vez na vida” foi encontrado em 82,6% dos pacientes considerados asmáticos e 17,8% dos não asmáticos ($p < 0,000001$); “Chiado no peito nos últimos doze meses”, em 100% dos pacientes considerados asmáticos e 0% dos não asmáticos ($p < 0,000001$); 98,9% dos considerados asmáticos relataram ter tido crise de sibilos, contra 1,1% dos não asmáticos ($p < 0,000001$). Na questão “Nos últimos 12 meses você teve seu sono perturbado por chiado no peito?”, 87,4% dos considerados asmáticos responderam ter o sono perturbado, ao passo que somente 12,7% dos não asmáticos tiveram o sono perturbado por chiado ($p < 0,000001$). A limitação da fala por chiado no peito, nos últimos doze meses, esteve presente em 100% dos considerados asmáticos e em 0% dos considerados não asmáticos ($p < 0,000001$). Na questão sobre diagnóstico de asma ou bronquite alguma vez na vida, 85% dos considerados asmáticos e 15% dos considerados não asmáticos responderam positivamente ($p < 0,000001$). Em 76,2% dos considerados asmáticos e em 23,8% dos considerados não asmáticos esteve presente chiado no peito após exercício físico ($p < 0,000001$). Estes dados corroboram o fato de que todas as perguntas aplicadas no questionário são importantes na distinção entre asmáticos e não-asmáticos.

Em um estudo realizado na cidade de Santa Maria – RS, em estudantes de 13 e 14 anos, os resultados encontrados foram: sibilos alguma vez na vida em 42,1%, sibilos no último ano em 16,7%, mais de quatro crises agudas de sibilância em 1,9%, dificuldade de fala por exacerbação aguda em 3,8%, asma diagnosticada por médico em 14,9%, chiado aos exercícios em 19% e tos-

se seca noturna, na ausência de infecção respiratória, em 32,5%.¹⁶ Estes resultados mostram um padrão um pouco diferente daquele demonstrado neste trabalho, podendo responsabilizar-se as diferenças pela alteração das manifestações clínicas em faixas etárias diversas e, talvez, pela condição socioeconômica diversa das populações estudadas.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre asmáticos e não asmáticos, quando estratificados por gênero, idade, etnia e estado civil.

No que diz respeito ao gênero, há variações na prevalência em diferentes estudos, alguns mostrando maior número de casos no gênero feminino e outros no gênero masculino.^{5,12,16}

Um outro estudo relata que 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 subdiagnosticadas e subtratadas.¹⁹ 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.¹³ 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 frequentes em pessoas com menor renda.¹⁹ A variação na prevalência de asma encontrada em diferentes cidades pode não ser devida somente a fatores ambientais, mas também a características climáticas, genéticas, e ao estilo de vida das distintas populações estudadas.

A prevalência de asma observada foi próxima da média mundial.¹⁶ Porém, num estudo realizado na Espanha, utilizando o questionário da *International Union Against Tuberculosis and Lung Disease* (IUATLD) em adultos jovens, que, além do questionário, também foram submetidos a espirometria e teste de bronco-provacação 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.²⁰

A elevada prevalência da asma no mundo requer que se considerem os impactos da doença. Socialmente, acarreta custos econômicos diretos, para o avia-

mento de prescrições de medicamentos que, em 1994, em Portugal, por exemplo, corresponderam a uma média de 6,5 receitas, por paciente; para atendimentos ambulatoriais e de emergência, bem como para hospitalizações.¹ Os custos indiretos incluem absenteísmo, incapacidade de administração do lar, falta às aulas, restrição das atividades diárias e necessidade de cuidados no leito.¹

Embora o controle ambulatorial adequado resulte em exacerbações não frequentes, as crises asmáticas ainda constituem, em várias instituições hospitalares, uma emergência médica muito comum. Segundo dados norte-americanos, pacientes asmáticos com broncoconstrição aguda contribuem com 1 a 5% dos atendimentos realizados, anualmente, nos setores de emergência médica, o que corresponde, aproximadamente, a um milhão de consultas médicas.²¹ No serviço de emergência do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, a asma aguda aparece em terceiro lugar entre os diagnósticos mais comuns, chegando, nos meses de inverno, a atingir 9% dos atendimentos realizados e a ter o segundo lugar na frequência de ocupação dos leitos da sala de observação.²¹ As taxas de recidiva da crise asmática são elevadas (17 a 37%), tornando estes pacientes visitantes frequentes na sala de emergência.²¹

Isso gera uma grande reflexão, pois, tendo em vista uma prevalência nacional em torno de 20% e a prevalência na cidade de Braço do Norte de 17,8%, faz surgir uma preocupação de como é a real situação e preparo de nossas emergências, em relação ao manejo da asma aguda grave.

A carência de dados epidemiológicos, no Brasil, relacionados à prevalência de asma em adultos, nos furta o conhecimento da verdadeira prevalência neste segmento populacional em diferentes regiões do país, fato este que dificulta o planejamento e a execução de programas destinados a melhor educação, diagnóstico e tratamento da asma.

Concluimos, no presente estudo, que a prevalência de asma em adultos no Município de Braço do Norte – SC, de 17,8%, está entre os valores médios mundiais, mas inferior à da maioria das capitais brasileiras e latino-americanas.

REFERÊNCIAS

1. Aguiar Filho AS, Lopes Neto EPA, Sarinho ESC, Vasconcelos MM, Accioly LS, Leão MJCC, Lima DST, Wirtsbiki PM. Conceitos de asma e instrumentos de levantamentos epidemiológicos de prevalência. *Rev Port Pneumol* 2004; 10(4):319-329.
2. Solé D, Naspitz CK. Epidemiologia da asma: estudo ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood). *J Invest Allergol Clin Immunol* 2001; 11: 123-8.
3. Stirbulov R. Epidemiologia da Asma. *Boletim Pneumologia Paulista* número 33; 2006.
4. Ministério da Saúde. Brasil. Boletim DATASUS 2004. www.datasus.gov.br
5. Chatkin MN, Menezes AMB. Prevalência e fatores de risco para asma em escolares de uma coorte no Sul do Brasil. *J. Pediatr* 2005; 81:411-6.
6. Pizzichini MMM. Definir asma para estudo epidemiológicos: essa meta pode ser alcançada? *J Pneumol* 2005; 31:vi-viii.
7. Solé D. International Study of Asthma and allergies in Childhood (ISSAC): o que nos ensinou? *J Bras Pneumol* 2005; 31:93-95.
8. The international Study of asthma and Allergies in Childhood Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 1998; 351:1225-32.
9. Solé D, Yamanda E, Vana AT, Werneck G, Solano de Freitas L, Sologuren MJ, ECT al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): prevalence of asthma and asthma-related symptoms among Brazilian schoolchildren. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2001; 11: 123-8.
10. Chatkin MN, Menezes AM, Vitoria CG, Barros FC. High

- prevalence of asthma in preschool children in Southern Brazil: a population-based study. *Pediatr Pulmonol* 2003; 35:296-301.
11. Boechat JL, Rios JL, Sant' Ana CC, França AT. Prevalência e gravidade dos sintomas relacionados a asma em escolares e adolescentes no município de Duque de Caxias, Rio de Janeiro. *J Bras Pneumol* 2005; 31:111-117.
 12. Fiore RW, Compars AB, Reck CL. Variação na prevalência de asma e atopia em um grupo de escolares de Porto Alegre, Rio Grande do Sul. *J. Pneumol* 2001; 27:237-242.
 13. Britto MC, Bezerra PG, Brito RC, Rego JC, Burity EF, Alves JG. Asma em escolares de do Recife – comparação de prevalências : 1994-1995 e 2002 *J Pediatría* 2004; 80:391-400.
 14. Maçãira 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.
 15. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. IV Diretrizes Brasileiras no Manejo da Asma. *J Bras Pneumol* 2006; 32 (Supl 7): 447-474.
 16. 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.
 17. 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.
 18. 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.
 19. 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.
 20. 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.
 21. Dalcin PTR, Medeiros AC, Siqueira MK, Mallmann F, Lacerda M, Gazzana MB, Barreto SS. Asma aguda em adultos na sala de emergência: o manejo clínico na primeira hora. *J. Pneumologia* 2000; 26(6):118-125.
 22. Mallol J, Solé D, Asher I, Clayton T, Stein R, Soto-Quiroz M. Prevalence of asthma symptoms in Latin America: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatr Pulmonol* 2000; 30:439-44.
 23. Solé D, Vanna AT, Yamada E, Rizzo MCV, Naspitz CK. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) written questionnaire: Validation of asthma component among Brazilian children. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1998; 8: 376-82.
 24. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística- IBGE. Características gerais da população. Censo Demográfico 2000. [acesso em 05/10/2007] Disponível em: <http://www.IBGE.gov.br/home/estatística/população>.
 25. Instituto Nacional de Metereologia. Divisão Técnica de Metereologia. Boletim Agroclimatológico Mensal, abril/2002 - abril/2003.

Artigo original

Avaliação preliminar da enolase neurônio-específica para o diagnóstico diferencial na síndrome do derrame pleural.

Preliminary evaluation of neuron specific enolase for the differential diagnosis in pleural effusion syndrome.

Cyro Teixeira da Silva Junior¹, Gilberto Perez Cardoso², Elizabeth Giestal de Araujo³.

RESUMO

Introdução: Enolase neurônio-específica (NSE) é uma enzima envolvida na via glicolítica, e seus níveis séricos têm sido analisados nos carcinomas de pulmão. Entretanto, sua presença nos líquidos pleurais ainda não é utilizada como método diagnóstico de rotina. **Objetivo:** Determinar a relevância da dosagem da NSE nos líquidos pleurais (NSE-L) para o diagnóstico diferencial da síndrome do derrame pleural, discriminando, especificamente, entre causas malignas e benignas. **Métodos:** Imunofluorimetria a tempo resolvido (TRIFMA). **Resultados:** NSE-L foi dosada em setenta pacientes: 20 pacientes com derrame pleural maligno, devido a NSCLC ou carcinoma brônquico não pequenas células (n=15), linfomas (n=4) e neuroblastoma (n=1). O grupo controle foi constituído por 50 pacientes com derrames pleurais benignos por várias causas, principalmente tuberculose (33%). O grupo com processos malignos foi constituído por 9 homens, com uma média de idade de 67,6 anos (35–92 anos). O grupo controle foi constituído por 30 homens, com uma média de idade de 49 anos (3–94 anos). A média de dosagens de NSE pleural (NSE-L) foi mais elevada no grupo maligno ($38,5 \pm 59,9 \mu\text{g/L}$) do que no grupo benigno ($9,35 \pm 23,7 \mu\text{g/L}$), com um valor de p bicaudal igual a 0,0304. Comparação multivariada pelo teste de Kruskal-Wallis foi estatisticamente significativa ($H=9,998$, $p=0,0067$). Teste post-hoc de Dunn calculou uma diferença estatisticamente significativa entre as doenças benignas e NSCLC ($p<0,01$), mas não entre linfomas versus NSCLC ($p>0,05$) e linfomas versus doenças benignas ($p>0,05$). **Conclusão:** A dosagem de NSE-L serve para diferenciar derrame pleural maligno e benigno.

Descritores: Enolase neurônio específica; derrame pleural; marcador biológico de tumor.

ABSTRACT

Introduction: Neuron-specific enolase (NSE) is a glycolytic enzyme involved in the glycolysis pathway. Serum NSE levels in lung cancer have been investigated widely. However, their diagnostic values have not yet been clarified in pleural fluids (PFs). **Objective:** Determine the usefulness of NSE in PFs (L-NSE) in malign pleural effusion and its differentiation from benign effusions. **Method:** Time-resolved immunofluorometric assay (TRIFMA). **Results:** L-NSE was measured in seventy patients with benign and malignant PFs. Twenty patients with malignant pleurisy due to non-small cell lung cancer or NSCLC (n=15), lymphomas (n=4) and neuroblastoma (n=1). Fifty control patients with benign PFs with miscellaneous causes, mainly tuberculosis (33.0%). The group of malign pleural effusion was 9 men and 11 women with average age of 67.6 years (35 to 92 years). Benign PFs were comprised of 30 men and 20 women with an average age of 49 years (3 to 94 years). The mean level of L-NSE was higher in malign pleural effusions ($38.5 \pm 54.9 \mu\text{g/L}$) than in patients with benign pleural effusions ($9.35 \pm 23.7 \mu\text{g/L}$). Two tail p value was statistically significant ($p=0.0304$). Kruskal-Wallis test with post hoc procedures compared three unpaired groups. It was statistically significant ($H=9.998$; $p=0.0067$). Post-Hoc Dunn's test revealed a significant difference of benign group versus NSCLC group ($p<0.01$) but not lymphomas versus benign group ($p>0.05$) and lymphomas versus NSCLC ($p>0.05$). **Conclusion:** L-NSE is useful to differentiate malignant from benign pleurisy.

Keywords: Neuron-specific enolase; pleural effusions; tumor marker.

1. Professor Adjunto de Pneumologia, da Universidade Federal Fluminense. Laboratório de Pesquisa em Líquido Pleural, do Instituto de Biologia, da Universidade Federal Fluminense.

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

3. Professora Associado I, do Departamento de Neurobiologia e do Programa de Neuroimunologia, da Universidade Federal Fluminense.

Trabalho realizado em conjunto pelos Programas de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências Médicas e Neuroimunologia, da Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ, Brasil. Não há conflito de interesse por parte dos autores..

Endereço para correspondência: Professor Dr. Cyro Teixeira da Silva Junior. Rua da Conceição, 13/210, Centro, Niterói (RJ), Brasil, CEP: 24020-080 e-mail: ctsilvajunior@predialnet.com.br.

Recebido em 02/02/2008 e aceito em 28/02/2008, após revisão.

INTRODUÇÃO

Dados da literatura mostram que 75% das causas de derrame pleural maligno podem estar relacionadas a carcinomas broncogênicos (especificamente os adenocarcinomas), linfomas e cânceres de mama.¹

Os exames mais sensíveis, decorrentes dos procedimentos indicados para investigar a causa de um derrame pleural maligno, após suspeita clínica e imagética, são o histopatológico pleural e a citopatologia do líquido pleural. Outros exames disponíveis, que podem auxiliar no diagnóstico, são os marcadores tumorais.² Neste contexto, a enzima enolase neurônio específica dosada no líquido pleural (NSE-L) é um exemplo.

A utilização da enolase neurônio-específica como marcador tumoral do pulmão começa a partir dos trabalhos de Cole e colaboradores (1980).³ Estes autores descreveram a enzima glicolítica NSE como marcador histoquímico das células pulmonares que apresentam diferenciação neuroendócrina. Devido a esta diferenciação, os autores propuseram a inclusão do pulmão como membro do sistema APUD (*amine precursor uptake and decarboxilation*).

Em 1984, foi sugerido que a NSE fosse um marcador tumoral com relevância clínica. A dosagem desta enzima poderia ser um método auxiliar para o estadiamento e para a monitoração terapêutica. Além disso, poderia ser um importante indicador para se prever possíveis recidivas da doença nos pacientes com carcinoma de pequenas células submetidos a tratamento.⁴

O objetivo do presente estudo foi avaliar a importância da dosagem da enzima NSE para o diagnóstico diferencial na síndrome do derrame pleural, discriminando, especialmente, os de causa maligna e benigna.

METODOLOGIA

a) Características do local do estudo

O estudo foi realizado no Laboratório de Pesquisa em Líquido Pleural, situado no Instituto de Biologia da Universidade Federal Fluminense, município de Niterói, Estado do Rio de Janeiro.

b) Delineamento e período

A presente pesquisa foi classificada como método de estudo epidemiológico primário, observacional, do tipo transversal, com a finalidade de diagnóstico, realizada a partir de 2003 e até 2006.

c) Pacientes

Para a pesquisa foram selecionadas 70 (setenta) dosagens de NSE, realizadas no líquido pleural (NSE-L). Essas amostras foram oriundas de 70 (setenta) pacientes, obedecendo a critérios de elegibilidade.

c.1) Critérios de inclusão

Todos os pacientes possuíam tanto diagnóstico clínico como por imagem de síndrome de derrame pleural. Os exames realizados visavam esclarecer a causa da síndrome existente.

A classificação de transudato ou exsudato foi realizada através da relação líquido pleural/soro de desidrogenase láctica, proteínas totais e do gradiente de albumina.¹

O diagnóstico de tuberculose pleural foi confirmado por meio dos exames: histopatológico pleural, atividade da enzima adenosina desaminase e de cultura de Micobactérias no líquido pleural.¹

O diagnóstico de linfomas foi feito através do exame histopatológico convencional e especializado, em gânglios cervicais ou de mediastino, e, ocasionalmente, citometria de fluxo no líquido pleural.¹

O diagnóstico dos diversos tipos de carcinoma brônquicos foi confirmado através dos exames de citopatologia e/ou histopatológico pleural, oriundos de diversos procedimentos orientados pelos exames de imagem.¹

O diagnóstico de infarto pulmonar foi confirmado através da evolução clínica, imagética e negatividade no líquido pleural para outras causas. Empiema pleural, pelos marcadores bacteriológicos, glicose e desidrogenase láctica pleural, em relação a dosagens séricas.¹

c.2) Critérios de exclusão

Líquidos pleurais de pacientes com infecção pelo HIV, síndrome de imunodeficiência adquirida, insuficiência renal crônica, hemotórax, terapia anticoagulante e trombolítica, presença de fibrina e àqueles em que o diagnóstico ficou indeterminado, apesar de exaustivamente investigados.

d) Método de dosagem

As amostras de líquido pleural, para dosagem de NSE-L, foram coletadas em frascos padronizados que estavam secos, haviam sido esterelizados e não continham anticoagulante. Antes de serem testadas, as amostras sofreram, primeiramente, macrocentrifugação após retração completa do coágulo. A seguir, a parte celular foi desprezada e, em casos de turvação, houve clareamento. Em caso de estocagem, as amostras foram armazenadas em refrigerador por até 24 horas entre 2 a 8 graus C e, após este período, em freezer a -20 ° C.

Quando transportadas, as amostras foram embaladas e rotuladas de acordo com as regulamentações nacionais e internacionais aplicáveis, referentes ao transporte de amostras clínicas e agentes biológicos.

A determinação quantitativa da NSE-L foi realizada através do ensaio de imunofluorimetria a tempo resolvido, existente em kit comercial de oncologia.⁵

e) Análise estatística⁶

Como se tratou de uma pesquisa clínica-laboratorial-diagnóstica, a técnica estatística utilizada, e adequada, consistiu na comparação, de dois grupos de pacientes: grupo I (com diagnóstico de síndrome de derrame pleural maligno tendo como causa principal carcinoma brônquico não pequenas células (NSCLC), além de linfomas e neuroblastoma) e grupo II (grupo controle, com diagnóstico de síndrome de derrame pleural benigno por outras causas).

Foi feito cálculo de freqüência das várias causas, nos dois grupos, com cálculo dos intervalos de confiança a 95%. Estatística descritiva de atividade da NSE-L, idade e sexo dos pacientes nos grupos testados. Teste de Kolmogorov-Smirnov, para avaliação da distribuição de normalidade. Teste U não paramétrico de Wilcoxon-Mann-Whitney, para comparação das medianas de dosagens de atividade da NSE-L em ambos os grupos. Teste não paramétrico de Kruskal-Wallis, para comparação geral das várias medianas das causas de síndrome do derrame pleural. Teste Post Hoc de Dunn. O valor de p significativo foi estabelecido em 5% para a probabilidade alfa.

Os resultados da pesquisa, decorrentes das análises estatísticas, foram embasados nos dados da casuística disponíveis em uma planilha do *software* Excel MS 2000® e programas estatísticos específicos contidos no *software* MedCalc versão 9.0 e GraphPad Prism versão 3.0.

RESULTADOS

A tabela 1 resume as freqüências das diversas causas de derrames pleurais incluídos no estudo transversal.

Tabela 1 – Freqüência das causas dos 70 derrames pleurais analisados para dosagem de NSE-L pelo método de imunofluorimetria a tempo resolvido em um delineamento transversal

Causa	Nº de Líquidos Pleurais	Freqüência (%)	Intervalo de Confiança (95%)
Tuberculose	23	33	22,9 – 44,5
Neoplasia Maligna	20	29	19,3 – 40,09
Empiema pleural	7	10	4,90 – 19,20
Transudato	6	9	4,05 – 17,4
Parapneumônico	5	7	3,16 – 15,6
TEP	5	7	3,16 – 15,6
Uremia	2	3	0,88 – 9,8
Paracoccidiodomicose	1	1	0,34 – 7,59
Hemotórax	1	1	0,34 – 7,59
TOTAL	70	100	0,34 – 44,5

Fonte: Laboratório de Pesquisa em Líquido Pleural/Instituto de Biologia/Universidade Federal Fluminense (2003-2006)

A tabela 2 resume os resultados da estatística descritiva encontrados para as variáveis estudadas, nos 70 pacientes com síndrome do derrame pleural nos grupos de casos e controles.

Com a finalidade de estudo estatístico inferencial, foi resumida, na tabela 3, a análise para distribuição de normalidade pelo teste de Kolmogorov-Smirnov dos valores encontrados de NSE-L nos casos e controles nos 70 líquidos pleurais analisados.

Considerando as amostras independentes e o resultado da análise de distribuição de normalidade resumido na tabela 3, a comparação das medianas de dosagem da dosagem de NSE-L dos casos e controles pelo teste não-paramétrico U de Wilcoxon-Mann-Whitney foi resumida na tabela 4.

A tabela 5 resume a estatística descritiva e inferencial de dosagem da NSE-L de diferentes amostras de pacientes que apresentaram síndrome do derrame pleural.

Tabela 2 - Variáveis estudadas nos casos (líquido pleural maligno) e controles (líquido pleural benigno de causas diversas) dos pacientes com síndrome do derrame pleural

Variáveis	Casos (n = 20)	Controles (n = 50)
Média de idade (anos)	67,6	49,3
Limite de idade (anos)	35 – 92	3 – 94
Desvio padrão da idade	16,93	25,63
Coeficiente de variação da idade (%)	25,2	52,2
Média aritmética de atividade de NSE-L (µg/L)	38,51	9,35
Limite de NSE-L (µg/L)	0,1 – 161,9	0,1 – 166,1
Desvio padrão de NSE-L (µg/L)	54,96	23,79
Coeficiente de variação de NSE-L (%)	142,7	254,4
Sexo feminino (%)	55	40
Sexo masculino (%)	45	60

Fonte: Laboratório de Pesquisa em Líquido Pleural/Instituto de Biologia/Universidade Federal Fluminense. Janeiro 2003-Janeiro 2006

Tabela 3 – Análise para distribuição de normalidade pelo teste de Kolmogorov-Smirnov dos valores encontrados de NSE-L nos derrames pleurais malignos (casos) e controles (causas diversas) nos 70 líquidos pleurais analisados

Grupos	Valor de p	Interpretação de Distribuição de Normalidade *
Casos	0,07	Aceita
Controles	< 0,001	Rejeitada
Empiema pleural	0,58	Aceita
Tuberculose	0,004	Rejeitada
Parapneumônico	0,95	Aceita
Tromboembolismopulmonar	0,73	Aceita
Transudato	0,63	Aceita
Uremia	-	Amostra pequena
Paracoccidiodomicose	-	Amostra pequena

Fonte: Laboratório de Pesquisa em Líquido Pleural/Instituto de Biologia/Universidade Federal Fluminense (2003-2006)

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

Tabela 4 – Comparação entre as medianas de dosagem da enolase-neurônio específica (NSE-L) dos casos e controles pelo teste U de Wilcoxon-Mann-Whitney

NSE-L (µg/L)	Valor de Z	Resultado de p bicaudal *
Casos vs Controles	2,16	P = 0,0304

Fonte: Laboratório de Pesquisa em Líquido Pleural/Instituto de Biologia/Universidade Federal Fluminense (2003-2006)

* Ha: $p < 0,05$

Tabela 5 – Comparações múltiplas entre as medianas de dosagens de enolase-neurônio específica (NSE-L) em 70 líquidos pleurais

Causa	Número de Amostras	Limites de Dosagens (NSE-L - µg/L)	Média Aritmética (NSE-L - µg/L)	Mediana (NSE-L - µg/L) *
Neoplasias Malignas	20	0,1 - 161,9	38,51	12
Linfomas	4	0,1 - 161,9	40,97	0,95
NSCLC	15	1,4 - 130,7	38,5	12
Neuroblastoma	1	3,1	-	-
Doenças benignas	50	0,1 - 161,9	9,3	3,3

Fonte: Laboratório de Pesquisa em Líquido Pleural/Pneumologia/Universidade Federal Fluminense (2003-2006)

* Teste de Kruskal-Wallis: $H = 9,998$ ($p = 0,0067$); Teste Post-Hoc de Dunn: doenças Benignas vs NSCLC: $p < 0,01$), linfomas vs NSCLC ($p > 0,05$) e doenças benignas vs linfomas ($p > 0,05$)

DISCUSSÃO

Os marcadores tumorais são macromoléculas produzidas, predominantemente, por células neoplásicas. A detecção pode ser realizada em amostras diversas como células, biópsias de tecido, sangue ou líquido orgânico.⁷

Uma variedade de substâncias foi qualificada como marcadores tumorais, incluindo antígenos oncofetais, proteínas placentárias, hormônios, enzimas, metabólitos de catecolaminas e outras espécies moleculares. Classicamente, os marcadores tumorais são produzidos por células neoplásicas e liberados na corrente sanguínea. Entretanto, esses marcadores podem ser produzidos por tecidos locais invadidos pelo tumor, em resposta a invasão direta ou mudanças metabólicas induzidas pelo tumor.⁷

Assim, o conceito mais preciso de marcador tumoral seria aquela substância biológica que expressa alterações celulares e moleculares associadas à transformação maligna.

Existem vários critérios de classificação. O proposto por Schwartz,⁸ em 1993, classifica os marcadores tumorais em: **a) intermediários ou precoces**, que expressam alterações celulares e moleculares antes do aparecimento da malignidade; e **b) marcadores tumorais de diagnóstico**, presentes em associação com a malignidade.

Os marcadores tumorais de diagnóstico podem ser úteis no manejo clínico dos pacientes com câncer, auxiliando nos processos de diagnóstico, estadiamento, avaliação de resposta terapêutica, detecção de recidivas e prognóstico.

A NSE existe na forma de diversas isoenzimas diméricas: alfa-alfa, alfa-beta, beta-beta e gama-gama. Dessas subunidades, as isoenzimas alfa-gama e gama-gama são as enolases neurônio-específica encontradas, principalmente, nos neurônios e nas células neuroendócrinas.⁴

A NSE é um marcador diagnóstico de maior sensibilidade no soro e tecido para carcinoma de pequenas células de pulmão (SCLC).⁴

A NSE também é encontrada em outras condições malignas como neuroblastoma, melanoma, carcinoma de células da ilhota pancreática e hipernefoma. No neuroblastoma, o NSE correlaciona-se ao prognóstico, mas não é útil para o acompanhamento das recidivas.

Neste trabalho, a atividade da NSE no líquido pleural maligno por neuroblastoma ficou abaixo da média dos derrames pleurais benignos por várias causas.

Assim como acontece nos vários trabalhos com prevalência de causas de síndrome do derrame pleural no Brasil, tanto com delineamentos prospectivos como com transversais, a maior prevalência/frequência encontrada sempre é de tuberculose (tabela 1).

A precisão do ensaio foi determinada como descrita no *National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)*.

Os autores não encontraram, na literatura pesquisada, dosagens de NSE no líquido pleural pela técnica

de imunofluorometria a tempo resolvido (TRIFMA) para a comparação de resultados.

Outras técnicas ou testes imunológicos para dosagem de NSE-L, tais como a quimioluminescência, também estão disponíveis comercialmente, mas com ausência de pesquisas em nosso meio para parâmetros diagnósticos no líquido pleural.

Os parâmetros de validade do uso da NSE-L pesquisados na literatura internacional não possuem, como dosagem de NSE, a técnica de TRIFMA.

Matsumoto e colaboradores⁹ dosaram alfa-feto proteína e antígeno carcinoembrionário no soro por TRIFMA. Os pesquisadores encontraram boa avaliação estatística do ensaio, mas não tiveram objetivos de estabelecer parâmetros diagnósticos.

A média de idade dos pacientes com derrame pleural maligno foi de 67,6 anos, com limites de 35 e 92 anos, desvio padrão de 16,9 e coeficiente de variação de 25,2% (tabela 2). A média de idade dos pacientes com derrame pleural por outras causas foi menor, de 49,3 anos, com limites 3 e 94 anos, desvio padrão de 25,3 e coeficiente de variação de 52,25% (tabela 2).

Após análise de distribuição de normalidade pelo teste de Kolmogorov-Smirnov (tabela 3) foi realizada a comparação entre as medianas de dosagem da NSE-L dos casos e controles pelo Teste U de Wilcoxon-Mann-Whitney (tabela 4). O resultado calculado foi de Z igual a 2,1645, o que determinou uma conclusão de p bicaudal igual 0,0304 (tabela 4).

Os resultados obtidos nos parágrafos anteriores estão de acordo com a literatura pesquisada.¹⁰⁻¹³

Um teste diagnóstico, para ser utilizado na prática clínica, precisa de parâmetros de validade. Porém, estes parâmetros somente podem ser calculados a partir de um valor de referência selecionado. Portanto, a escolha adequada de um valor de referência é condição imprescindível para uso laboratorial e clínico de um teste diagnóstico.

Os objetivos deste artigo não foram calcular valores de referência da NSE-L para diagnóstico de derrame pleural maligno.

Na tabela 5 também foi realizada a estatística de inferência, para comparação entre as medianas da NSE nos casos e controles, incluindo os subgrupos dos casos das múltiplas causas de síndrome do derrame pleural da pesquisa. Considerando as amostras independentes, o tamanho das amostras desiguais, o resultado da análise de distribuição de normalidade e análise de variâncias desiguais, o método estatístico indicado foi o não-paramétrico ANOVA de Kruskal-Wallis por classificações. Este teste serve para comparação das medianas, entre três ou mais populações, quanto à tendência central dos dados.

Assim como acontece no teste F de uma ANOVA paramétrica, o valor significativo encontrado de 9,998 de H ($p = 0,0067$) não indicou em quais grupos, tomados dois a dois, especificamente, ocorreram as diferenças da tabela 5.

Para identificar diferenças significativas entre as medianas dos grupos, tomados dois a dois, uma possibilidade é usar um procedimento não-paramétrico de comparações múltiplas. Neste caso, as comparações a *posteriori* ou *post-hoc* (do latim, significando “depois disso”) entre pares de medianas podem ser feitas usando-se o teste da soma de postos de Wilcoxon-Mann-Whitney, com um ajuste descendente do nível alfa para compensar as comparações múltiplas. Isto porque, quando são realizadas várias comparações planejadas, a probabilidade de se obter a significância estatística ao acaso está aumentada ou a probabilidade de um erro tipo I aumenta.

Outra maneira correta de proceder um teste *post-hoc* é calculando o teste das comparações múltiplas de Dunn (também chamado teste t de Bonferroni) após o teste de Kruskal-Wallis para avaliar a hipótese nula (tabela 5).

REFERÊNCIAS

1. Neves DD, Silva Junior CT, Chibante AM. Derrame pleural. In: Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Estado do Rio de Janeiro. Pneumologia: prática e atual. Rio de Janeiro: Editora Revinter, 2001; 185-99.
2. Silva Junior CT, Cardoso GP, Santos LM, Zamboni M, Araújo EG. Diferenciação neuroendócrina dos carcinomas brônquicos. Pulmão RJ 2006; 15(1):39-43.
3. Cole GA, Polak JM, Wharton J, Marangos PJ, Pearse AGE. Neuron specific enolase as a useful histochemical marker for the neuroendocrine system of the lung. J Pathol 1980;132:351-2.
4. Johnson DH, Marangos PJ, Forbes JT, Hainsworth JD, Welch RV, Hande KR, Greco FA. Potential utility of serum neuron-specific enolase levels in small cell carcinoma of the lung. Cancer Research 1984; 44:5409-14.
5. Diamandis EP. Immunossays with time-resolved fluorescence spectroscopy: principles and applications. Clin Bioch 1988; 21(3):139-50.
6. Dawson B, Trapp RG. Basic & Clinical Biostatistics. 3rd. Lisboa: McGraw- Hill Companies; 2001.
7. Silva Junior CT, Cardoso GP. Endocrine expression in bronchogenic carcinoma. Rev Port Pneum 2003; IX (2):109-15.
8. Schwartz MK. Cancer markers. In: DeVita Jr VT, Hellman S, Rosemberg SA, editors. Cancer: principles and practices of oncology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1993; 531-42.
9. Matsumoto K, Yuan J, Wang G, Kimura H. Simultaneous determination of alpha-fetoprotein and carcinoembryonic antigen in human serum by time-resolved fluoroimmunoassay. Anal Biochem 1999; 276(1):81-7.
10. Shimokata K, Yamamoto M, Morishita M. Pleural fluid neuron-specific enolase. A useful diagnostic marker for small cell lung cancer pleurisy. Chest 1989; 95: 602-3.
11. Ghayumi SMA, Mehrabi S, Doroudchi M, Ghaderi A. Diagnostic value of tumor markers for differentiating malignant and benign pleural effusions of Iranian patients. Path Oncol Res 2005; 11(4):236-41.
12. Miedouge M, Rouzard P, Salama G, Pujazon MC, Vincent C, Mauduyt MA, Reyre J, Carles P, Serre G. Evaluation of seven tumour markers in pleural fluid for the diagnosis of malignant effusions. Br J Cancer 1999; 81(6):1059-65.
13. Ferrer J, Villarino MA, Encabo G, Felip E, Bermejo B, Vila S, Orriols R. Diagnostic utility of CYFRA 21-1, carcinoembryonic antigen, CA 125, neuron specific enolase, and squamous cell antigen level determinations in the serum and pleural fluid of patients with pleural effusions. Cancer 1999; 86(8):1488-95.

Artigo original

Efeito do Flutter® VRP₁ na mecânica respiratória de indivíduos saudáveis e portadores de DPOC, asma e bronquiectasia.

Respiratory mechanic effects of Flutter® VRP₁ in healthy subjects and COPD, asthma and bronchiectasis patients.

Juliana Veiga^{1,3}, Ingrid Almeida Miranda¹, Karla Kristine Dames¹, José Manoel Jansen⁴ e Pedro Lopes de Melo^{1,2}.

RESUMO

Introdução: O Flutter® VRP₁ é um dispositivo que combina pressão positiva expiratória e oscilações de alta frequência com objetivo de manter as vias aéreas pérvias. Apesar de sua utilização rotineira na prática da fisioterapia, seu efeito na mecânica respiratória é escasso na literatura. O presente estudo investigou o efeito, a curto prazo, do uso deste dispositivo em indivíduos saudáveis e em pacientes portadores de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), asma e bronquiectasia. **Metodologia:** Os pacientes foram submetidos à utilização do Flutter® VRP₁ por um período de 5 a 10 minutos. Para análise da mecânica respiratória, a técnica de oscilações forçadas (FOT) e a espirometria foram realizadas antes e imediatamente após o uso do dispositivo. **Resultados:** O uso do Flutter® VRP₁ não resultou em alterações significativas nos parâmetros avaliados pela FOT nos grupos estudados. Considerando-se a espirometria, a única variável que apresentou diferença significativa ($p < 0,05$) foi VEF₁ (L) no grupo controle. **Conclusão:** Com o protocolo utilizado, nos grupos de indivíduos saudáveis e de portadores de DPOC, asma e bronquiectasia, o uso do Flutter® VRP₁ não introduziu modificações, a curto prazo, na mecânica respiratória.

Descritores: Flutter® VRP₁, DPOC, asma, bronquiectasia, oscilações forçadas, espirometria.

ABSTRACT

Introduction: The Flutter® VRP₁ is a device that combines expiratory positive airway pressure with high frequency oscillations to keep airway clean. In spite of the widely clinical use, the effect analyze of this device in the respiratory mechanics of obstructive patients is little. The aim of the present study was to investigate the short-term effect of the use of the Flutter® VRP₁ in healthy subjects and patients with Pulmonary Disease, Chronic Obstructive (COPD), asthma and bronchiectasis. **Methodology:** The patients were submitted to a protocol where the Flutter® VRP₁ was used for a period of 5 to 10 minutes. Changes in pulmonary mechanics were analyzed by the forced oscillations technique (FOT) and spirometry, which were performed before and immediately after the use of the device. **Results:** The use of Flutter® VRP₁ didn't result in significant alterations in the evaluated parameters of FOT in the studied groups. Considering spirometry, the only variable that presented significant difference ($p < 0.05$) was VEF₁ (L) in healthy group. **Conclusion:** With the used protocol, in the studied population of healthy subjects and patients with COPD, asthma and bronchiectasis, the use of the Flutter® VRP₁ do not introduced short-term modifications in respiratory mechanics.

Keywords: Flutter® VRP₁, COPD, asthma, bronchiectasis, forced oscillation, spirometry.

1. Laboratório de Instrumentação Biomédica – LIB/UERJ

2. Laboratório de Pesquisas em Microcirculação – LPM/UERJ

3. Núcleo de Pesquisa em Fisioterapia – NUPEF/UCB-RJ

4. Laboratório de Provas de Função Respiratória – HUPE/UERJ

Trabalho realizado no Laboratório de Instrumentação Biomédica e Laboratório de Provas de Função Respiratória da UERJ. Órgãos financiadores: CNPq e FAPERJ. Não há conflito de interesse.

Endereço para correspondência: Pedro Lopes de Melo. Universidade do Estado do Rio de Janeiro - Rua São Francisco Xavier, 524, Pavilhão Haroldo Lisboa da Cunha, Térreo, sala 104, CEP 20550-013, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Fone: (0XX21) 2587-7773; Fax: (0XX21) 2587-7760; e-mail: plopes@uerj.br. Recebido em 11/06/2007 e aceito em 03/07/2007, após revisão.

INTRODUÇÃO

As doenças pulmonares obstrutivas encontram-se em segundo lugar como causa de benefício da seguridade social e vêm se tornando, gradativamente, mais importantes como causas de mortalidade nos EUA (Estados Unidos da América).² O amplo espectro destas doenças inclui a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), a asma e a bronquiectasia, que apresentam como alteração comum a hipersecreção de muco em distintos graus. Esta característica fisiopatológica é um dos fatores responsáveis pelo aumento da resistência ao fluxo aéreo.³⁻⁵

A fisioterapia respiratória é amplamente utilizada no tratamento destes indivíduos, já que a dificuldade de expectoração é um dos principais problemas nos portadores de obstrução crônica.⁶ A intervenção fisioterapêutica é realizada através de inúmeros recursos para higiene brônquica, entre eles o Flutter® VRP₁. Este aparelho (Figura 1) assemelha-se a um “cachimbo de haste curta”, incluindo uma esfera de metal de alta densidade que repousa em uma peça de aspecto afunilado, coberto por estrutura plástica com vários orifícios. A presença desta esfera de metal resulta em resistência variável ao fluxo aéreo que gera ondas oscilatórias de alta frequência, com conseqüente aumento da pressão intrabrônquica em função do fluxo expiratório aplicado e da angulação do dispositivo.⁷⁻⁹ Conforme descrito anteriormente na literatura, com o posicionamento em zero grau, este dispositivo é capaz de gerar oscilações na faixa entre 14 e 16 Hz, e aumento da pressão intrabrônquica da magnitude de 12 a 14 cmH₂O¹⁰. Embora este equipamento seja amplamente utilizado na prática, a literatura a respeito dos efeitos da utilização do Flutter® VRP₁ na mecânica pulmonar nas doenças obstrutivas ainda é escassa.

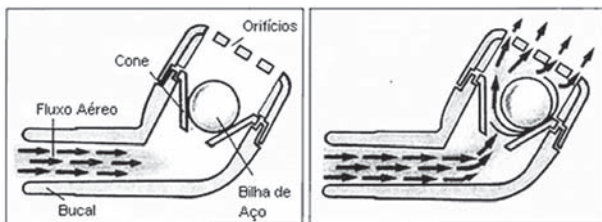


Figura 1 – Ilustração do Flutter® VRP1.

Com base no exposto, o objetivo deste trabalho é analisar o efeito em curto prazo do uso do Flutter® VRP₁ na mecânica respiratória de indivíduos sem história de doença pulmonar e em portadores de DPOC, asma e bronquiectasia.

METODOLOGIA

A fase experimental desta pesquisa foi desenvolvida no Serviço de Pneumologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE), tendo sido aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da referida instituição. Foram obtidos os termos de consentimentos livre e esclarecidos dos voluntários arrolados na pesquisa. O protocolo obedeceu às orientações da Declaração de Helsinki.¹¹

Indivíduos analisados

Foram analisados 49 indivíduos, sendo 10 saudáveis sem história de tabagismo e doença pulmonar e 39 com doenças obstrutivas, divididos nos seguintes grupos: DPOC (n= 16), asma (n=10) e bronquiectasia (n=13). As características biométricas dos grupos estão descritas na Tabela 1.

Tabela 1 – Características biométricas dos grupos estudados (média ± desvio padrão)

	Idade (anos)	Peso (kg)	Altura (cm)
Sadios (n=10)	28,7±6,1	67,9±10,7	169,2±8,1
DPOC (n=16)	65,1±7,5	62,8±16,5	165,2±5,2
Asma (n=10)	52,9±10,3	63,6±15,4	157,6±9,5
Bronquiectasia (n=13)	58,2±17,9	52,8±10,2	162,3±9,5

Instrumentação de análise da função respiratória

O efeito agudo da intervenção com Flutter VRP₁ na função respiratória foi analisado através do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) em termos absolutos (L) e percentuais do valor previsto (%),¹² assim como pela resistência total (R₀) e a complacência dinâmica (C_{rs,dyn}) do sistema respiratório. Tais parâmetros foram obtidos através dos exames de espirometria e técnica de oscilações forçadas (FOT), respectivamente. Durante a realização da FOT, os voluntários permaneceram sentados, ventilando espontaneamente através de um bocal de silicone, com a cabeça em posição neutra e utilizando clipe nasal. Para evitar a dispersão dos sinais oscilatórios nas vias aéreas superiores, com conseqüente alteração dos parâmetros obtidos, os voluntários continham suas bochechas com as mãos.¹³ O protocolo utilizado consistiu na realização de FOT e espirometria, nessa ordem, antes e imediatamente após utilização do Flutter® VRP₁, com o voluntário sentado e o dispositivo posicionado a 0° em relação ao plano horizontal, por um período mínimo de 5 e máximo de 10 minutos.⁷

Análise estatística

Os resultados são apresentados através de valores médios e desvio padrão. A análise foi efetuada por meio de programas comerciais (ESTATÍSTICA 5.0 e ORIGIN 6.0), utilizando o teste Wilcoxon e o Teste-t pareado, de acordo com as características de distribuição da amostra.

RESULTADOS

Os resultados espirométricos são ilustrados na Figura 2. No grupo de indivíduos saudáveis, a utilização do Flutter® VRP₁ introduziu diminuição significativa no parâmetro VEF₁ (L). Entretanto, nos pacientes com DPOC, não foram observadas alterações nos parâmetros da espirometria, assim como nos pacientes asmáticos e portadores de bronquiectasia.

Os resultados referentes à R₀ e C_{rs,dyn}, nas fases pré e pós Flutter® VRP₁, são apresentados na Figura 3.

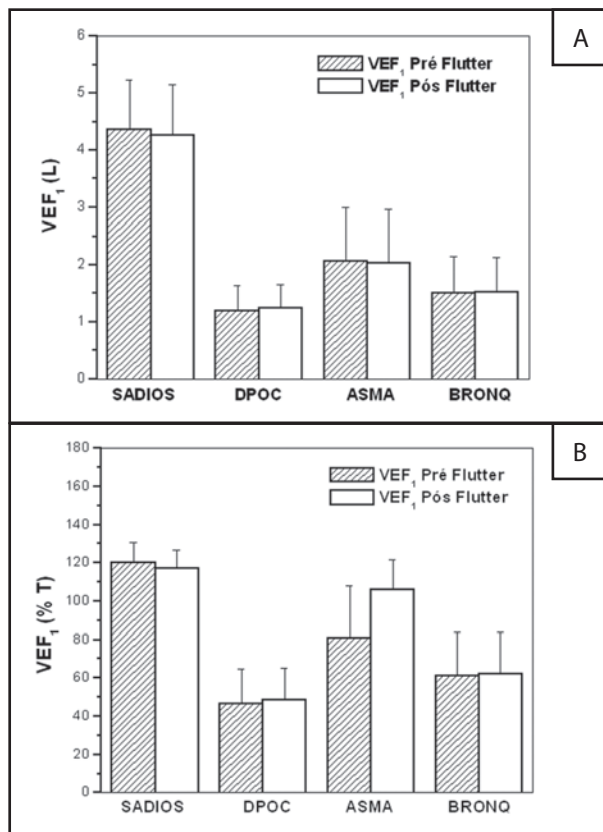


Figura 2 – Comportamento de VEF₁ - %T (A) e VEF₁ - L (B) nas fases pré e pós Flutter® VRP₁ nos grupos estudados. Houve significância estatística apenas na comparação de VEF₁ (L) no grupo de indivíduos sadios.

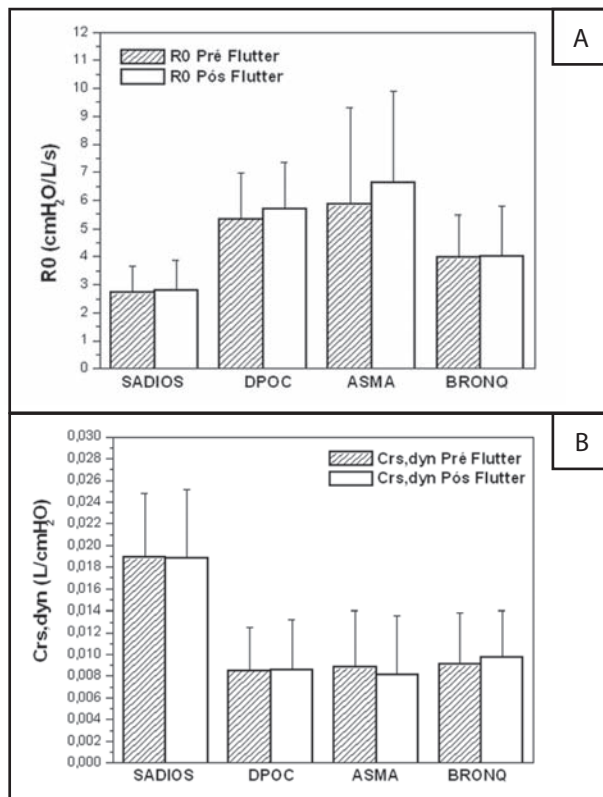


Figura 3 – Comportamento de R0 (A) e Crs,dyn (B) nos indivíduos sadios e nos pacientes portadores de DPOC, asma e bronquiectasia nas fases pré e pós Flutter® VRP₁.

No grupo com DPOC, observou-se uma pequena elevação na resistência total do sistema respiratório (R0) após a utilização do Flutter® VRP₁. Por outro lado, a complacência dinâmica (Crs,dyn) não se alterou. Na asma, a R0 apresentou um aumento não significativo, enquanto a Crs,dyn apresentou ligeira queda após o Flutter® VRP₁. Nos indivíduos bronquiectásicos, não houve diferença significativa entre as fases pré e pós do uso do Flutter® VRP₁, tanto em R0 quanto em Crs,dyn. Cabe ressaltar, nesse caso, que não existem trabalhos similares ao presente estudo na literatura, inviabilizando a realização de comparações.

DISCUSSÃO

A diferença observada no VEF₁, antes e após o uso do Flutter® VRP₁, nos indivíduos sadios é coerente com trabalhos anteriores, que ressaltam que este dispositivo de intervenção fisioterapêutica pode ocasionar algum tipo de provocação brônquica, mesmo em indivíduos sem doença pulmonar.¹⁴

A ausência de diferença pré e pós Flutter® VRP₁ nos parâmetros espirométricos dos pacientes portadores de DPOC contradizem os achados de Wolkove e colaboradores,⁷ que realizaram um estudo randomizado com 23 pacientes portadores de DPOC, utilizando o Flutter® VRP₁ associado a posterior uso de broncodilatadores. Os resultados observados foram o aumento significativo do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) e da capacidade vital forçada (CVF) alguns minutos após o uso do aparelho. Os autores concluíram que a utilização prévia deste dispositivo potencializa a ação dos broncodilatadores, interferindo diretamente na melhora da função pulmonar. A comparação com os resultados apresentados na Figura 2 nos permite inferir que, embora possivelmente a ação dos broncodilatadores possa ser potencializada pelo uso do equipamento, somente o uso do Flutter® VRP₁ não é capaz de introduzir alterações nos resultados do VEF₁.

Nos grupos de portadores de asma e bronquiectasia também não foram observadas alterações significativas nos parâmetros espirométricos com o uso do Flutter® VRP₁. Girard e Terki¹⁵ observaram um aumento não significativo do VEF₁ com o uso do Flutter® VRP₁ em asmáticos, após 30 a 45 dias utilizando o dispositivo, com frequência diária de cinco vezes, durante cinco minutos. Os resultados referentes à asma apresentados na Figura 2 corroboram os achados do estudo citado, embora ambos tenham apresentado metodologias de intervenção diferentes. Em relação aos pacientes portadores de bronquiectasia, resultados anteriormente reportados na literatura apontam para a ausência de melhora nos índices espirométricos com o uso de técnicas de higiene brônquica, como a drenagem postural e a percussão.¹⁶ Foi observado que, embora a fisioterapia torácica seja útil na mobilização de secreção destes pacientes, esta não introduz nenhum efeito na função pulmonar. Este resultado está de acordo com o presente estudo.

O uso do Flutter® VRP₁ não resultou em alterações significativas nos parâmetros avaliados pela FOT nos indivíduos saudáveis. Foi observado, apenas, um discreto aumento em R0 (Figura 3A), o que pode sugerir a sutil presença de provocação brônquica. Apesar da hiper-responsividade constituir um achado característico na asma, não é exclusiva nessa doença, estando presente em um número de indivíduos que excede a população geral de asmáticos.¹⁴

Conforme descrito anteriormente na literatura, algumas técnicas de fisioterapia respiratória, incluindo o Flutter® VRP₁, apresentam potencial para provocar broncoespasmo,^{17,18} o que pode esclarecer, ao menos em parte, o aumento encontrado em R0.

Este comportamento assemelha-se ao encontrado nos pacientes com DPOC e pode ser explicado pelo favorecimento do broncoespasmo ocasionado pelo uso do dispositivo, como citado anteriormente. Segundo Dean,¹⁸ nos casos de hiper-responsividade brônquica, é sugerido que a terapia respiratória seja precedida do uso de broncodilatador, medida que não foi adotada no presente estudo.

Os resultados obtidos dependem do protocolo de utilização do Flutter® VRP₁, sendo que este é um tópico ainda em debate na literatura.^{2,15} No presente trabalho, foi utilizado o protocolo empregado por Wolkove e colaboradores.⁷ Vale ressaltar que o dispositivo em questão deve ser utilizado em indivíduos que apresentam como característica marcante a hipersecreção de muco.⁷⁻⁹ Estes fatores introduzem resultados conflitantes nos ensaios clínicos. Nos pacientes com fibrose cística, por exemplo, o Flutter® VRP₁ demonstrou eficácia maior, igual ou, até mesmo, semelhante, quando comparado com outros métodos de depuração das vias aéreas.² No presente estudo, não foram efetuadas mensurações quantitativas em relação ao muco expectorado. Estas

avaliações poderiam ser complementares às análises de mecânica respiratória, permitindo uma compreensão mais profunda dos resultados encontrados.

Outro ponto importante está relacionado com as pressões, tanto alternadas quanto contínuas, produzidas pelo Flutter® VRP₁. Estas dependem de características como a vazão e o ângulo de utilização.⁹ Estes fatores ainda não foram padronizados. Deste modo, os resultados apresentados são válidos para o ângulo de utilização empregado neste trabalho (0°), podendo apresentar alterações se o dispositivo for empregado em diferentes ângulos.

Possíveis explicações para as alterações mínimas apresentadas neste estudo referem-se à realização de uma única sessão, assim como ao pequeno intervalo de tempo entre a utilização do dispositivo e as medidas de função respiratória. Faz-se necessária a realização de novas pesquisas com a implementação de um protocolo com diversas sessões, para obtenção de maiores esclarecimentos acerca desta intervenção, tão comum na prática diária do fisioterapeuta.

O presente estudo não revelou evidências de alterações, em curto prazo, induzidas pela utilização do Flutter® VRP₁ na mecânica respiratória de indivíduos sem história de doença pulmonar, assim como em pacientes portadores de DPOC, asma e bronquiectasia.

Estes resultados ressaltam a importância de uma definição mais precisa dos protocolos de utilização do dispositivo nas diversas doenças respiratórias, assim como das características dos pacientes que podem se beneficiar da sua utilização.

AGRADECIMENTOS

À equipe de fisioterapeutas do Laboratório de Instrumentação Biomédica pela dedicação, ao CNPq e à FAPERJ pelo apoio financeiro.

REFERÊNCIAS

- West JB. Fisiopatologia Pulmonar Moderna. 4ª ed. São Paulo: Manole; 1996.
- Scanlan CL, Wilkins RL, Stoller JK. Fundamentos da terapia respiratória de Egan. 7ª ed. São Paulo: Manole; 2000.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Disponível em: <http://www.goldcopd.com>. Acessado em: outubro/2005.
- III Consenso Brasileiro no Manejo da Asma. J Pneumol 2002; 28(1):S4-S28.
- Neto AG, Medeiros ML, Gifoni JMM. Bronquiectasia localizada e multissegmentar: perfil clínico-epidemiológico e resultado do tratamento cirúrgico em 67 casos. J Pneumol 2001; 27(1):1-6.
- Lubinski W, Targowski T, Frank-Piskorska A. Efficacy of the Flutter VRP1 device for physiotherapy patients with chronic pulmonary disease. Pol Merkuriusz Lek 2000;7(43):37-40.
- Wolkove N, Kamel M, Baltzan JR, M.A. Use Of Mucus Clearance Device Enhances The Bronchodilator Response In Patients With Stable COPD. Chest 2002;121:702-7.
- Recomendações dos Especialistas para a Prática Clínica. Jornadas Internacionais de Fisioterapia Respiratória Instrumental. Consenso de Lyon; 2000.
- Alves, CE, Santos JG, Melo, PL. Influência do fluxo e do ângulo de utilização na frequência da pressão positiva oscilante produzida pelo Shaker. Anais do V Cong Bras Asma 2005; pp.51-2.
- Alves CE, Santos JG, Melo, PL. Otimização do uso do Flutter VRP1 em Reabilitação Respiratória: Caracterização Mecânica e Desenvolvimento de Programas de Apoio ao Usuário. IFMBE Proceedings 18:1020-3, CLAIB 2007.
- Declaração de Helsinki da Associação Médica Mundial. 52ª Assembléia Geral da Associação Médica Mundial. Edinburgo: Escócia; 2000.
- Peslin R. Index d'expiration forcée, signal et bruit. Bull Eur Physiopath Resp 1982;18:679-85.
- Melo PL, Wernneck MM, Gianella-Neto A. Avaliação da mecânica ventilatória por oscilações forçadas: fundamentos e aplicações clínicas. J Pneumol 2000;26(4):194-206.
- Tarantino AB, Sobreiro MC. Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. In: Tarantino AB. Doenças Pulmonares. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002.
- Girard JP, Terki N. The Flutter VRP1: a new personal pocket therapeutic device used as an adjunct to drug therapy in the management of bronchial asthma. J Investig Allergol Clin Immunol 1994;4(1):23-7.
- Mazzoco MC, Owens GR, Kirilloff LH, Rogers RM. Chest percussion and postural drainage in patients with bronchiectasis. Chest 1985;88(3):360-3.
- Barnabé V, Saraiva B, Stelmach R, Martins, MA, Nunes, MPT. Chest Physiotherapy Does Not Induce Bronchospasm in Stable Asthma. Physiotherapy 2003;89(12):714-9.
- Frownfelter D, Dean E. Fisioterapia Cardiopulmonar. 3ª ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2004.

Artigo original

Aspiração nasotraqueal profunda precedida de manobras fisioterápicas no tratamento da atelectasia de reabsorção em recém-nascidos.

Deep nasotracheal aspiration preceded by physiotherapeutic maneuvers in the treatment of reabsorption atelectasis in neonates.

Maria da Graça Coutinho Rocha¹, Rosemeri Maurici da Silva²,
Thiago Mamôru Sakae³, Paulo Fontoura Freitas⁴.

RESUMO

Introdução: As atelectasias por reabsorção são uma das causas mais comuns de insucesso após a extubação na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN). A aspiração nasotraqueal profunda é uma técnica modificada e adaptada para neonatos e lactentes novos, que teve como base a técnica usada em crianças e adultos da *American Association for Respiratory Care*. O objetivo foi avaliar o tempo de resolução de atelectasia de reabsorção por tampão mucoso, pós-extubação, utilizando a técnica de aspiração nasotraqueal profunda precedida de manobras fisioterápicas. **Metodologia:** Foi realizado um ensaio clínico controlado, não-randomizado, com controles históricos. Os casos foram recém-nascidos com atelectasia de reabsorção por tampão mucoso, pós-extubação, confirmada por radiografia de tórax, e que não estivessem sob ventilação mecânica. O grupo de intervenção foi submetido à aspiração nasotraqueal profunda precedida de manobras fisioterápicas. Controle radiológico foi realizado após a intervenção, sendo avaliado o tempo de resolução da atelectasia. Os controles foram selecionados de uma coorte histórica de uma UTIN que não contava com tratamento fisioterápico. **Resultados:** Os grupos foram similares em todas as variáveis, exceto quanto à média de consultas de pré-natal ($p < 0,05$). O tempo médio de resolução foi de 2,2 horas, no grupo de intervenção, e de 33,9 horas, no grupo controle. A taxa de incidência de melhora nas primeiras seis horas foi nove vezes maior no grupo de intervenção (RR 9; IC: 1,39-58,45; $p < 0,001$). **Conclusão:** A aspiração nasotraqueal profunda precedida de fisioterapia mostrou um efeito importante no tempo de resolução, quando comparada ao grupo sem fisioterapia.

Descritores: neonatos, fisioterapia, atelectasia.

ABSTRACT

Introduction: Reabsorption atelectasis is one of the main causes of failure following extubation in the Neonatal Intensive Care Unit (NICU). Deep nasotracheal suctioning, a method developed by the American Association for Respiratory Care, originally used in infants and adults, was adapted to be used in neonates and young infants. Objectives: To investigate time of resolution in the reabsorption atelectasis due to mucous tampon post-extubation using Deep Nasotracheal Suctioning Method, preceded by physiotherapy. Methods: A non-randomized controlled trial was conducted using historical controls. Cases were selected as newborn babies with reabsorption atelectasis due to tampon post-extubation, confirmed by X-Ray in babies not under mechanic ventilation. The intervention group received Deep Nasotracheal Suctioning preceded by physiotherapy. Radiologic control was conducted after the intervention in order to evaluate time of resolution of the atelectasis. Controls were selected from a historical cohort in a NICU where physiotherapy was not used. Results: The two groups were similar for all variables except for mean number of prenatal care consultations ($p < 0,05$). The mean time of resolution was 2.2 hours for the intervention group and 33.9 hours among the controls. The incidence rate for improvement in the first six hours was nine times greater for the intervention group (IR 9; CI: 1.4-58.4; $p < 0,001$). Conclusion: The Deep Nasotracheal Suctioning Method preceded by physiotherapy showed an important effect on time of resolution when compared to the group without physiotherapy.

Keywords: infants, physical therapy, atelectasis.

1. Fisioterapeuta Especializada em Fisioterapia Respiratória (SOBRAFIR). Mestre em Ciências Médicas pela Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) – Joinville – SC.
 2. Médica. Doutora em Pneumologia. Professora do Curso de Medicina da Universidade do Sul de Santa Catarina – Tubarão – SC.
 3. Médico. Mestre em Saúde Pública. Professor do Curso de Medicina da Universidade do Sul de Santa Catarina – Tubarão – SC.
 4. Médico. Doutor em Epidemiologia. Professor do Curso de Medicina da Universidade do Sul de Santa Catarina – Tubarão – SC.
- Trabalho realizado na Universidade Federal de Santa Catarina. Não há conflitos de interesse ou fontes de financiamento.

Endereço para correspondência: Rosemeri Maurici da Silva. Rua Moçambique, 852, Rio Vermelho, CEP 88060415, Florianópolis, SC, Brasil. Tel. 55 (048) 9982-2796, e-mail: rosemaurici@hotmail.com

Recebido em 10/01/2007 e aceito em 29/01/2008, após revisão.

INTRODUÇÃO

As atelectasias por reabsorção de ar seqüestrado nos espaços alvéolo-ductais, após obstrução completa da via brônquica, são freqüentes em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN), sendo uma das causas mais comuns de insucesso após a extubação.¹

A aspiração nasotraqueal profunda é uma técnica modificada e adaptada para neonatos e lactentes novos, que teve como base a técnica de aspiração nasotraqueal usada em crianças e adultos da *American Association for Respiratory Care* (AARC). Esta técnica é indicada para os pacientes que retém secreções, por incapacidade de eliminá-las, e que não se encontram entubados.^{2,3}

A fisioterapia respiratória em neonatologia não foge aos princípios gerais que regem a higiene brônquica, da qual é uma aplicação específica. A fisiologia e a patologia respiratórias específicas do recém-nascido levam à questão da transposição das técnicas de uma faixa etária à outra.

Manobras fisioterápicas precedem a aspiração nasotraqueal profunda, ou seja, as técnicas de percussão, vibração e vibrocompressão para liquidificar as secreções mais espessas, aumento do fluxo expiratório (AFE), que utiliza a noção dinâmica de velocidade gasosa para deslocamento das secreções e drenagem postural para, com a ação da gravidade, deslocar o muco até os brônquios maiores.^{3,4,5} Estes procedimentos têm como finalidade a reexpansão pulmonar, com a remoção de secreções e do tampão mucoso, com o intuito de manter as vias aéreas patentes.

Não há consenso sobre a técnica ideal a ser usada nos grupo de intervenção de atelectasia em neonatos e, no caso da aspiração nasotraqueal profunda, também não há consenso sobre o número de vezes a ser realizada no mesmo paciente. Lewis e colaboradores, em um estudo australiano, descrevem que as técnicas clínicas e protocolos para fisioterapia respiratória variam, grandemente, de uma unidade intensiva neonatal para outra.⁶

O objetivo deste estudo foi avaliar o tempo de resolução em quadros de atelectasia de reabsorção, por tampão mucoso, pós-extubação, utilizando a técnica de Aspiração Nasotraqueal Profunda precedida de manobras fisioterápicas, comparando o grupo de intervenção com uma coorte histórica tomada como grupo-controle.

METODOLOGIA

No período de um ano foi realizado um ensaio clínico não-randomizado, com controles históricos.

Definição e seleção do grupo de intervenção:

Foram incluídos no estudo 10 recém-nascidos da UTI Neonatal da Maternidade Darcy Vargas – Joinville – SC, com atelectasia de reabsorção por tampão mucoso pós-extubação, confirmada por radiografia de tórax, e que não estivessem sob ventilação mecânica.

Foram considerados como critérios de exclusão:

- a) lesão aguda de cabeça, face ou pescoço;
- b) lesão de tórax;
- c) recusa dos responsáveis em participar do estudo;
- d) aqueles que não pudessem receber os procedimentos por qualquer motivo.

Os responsáveis foram informados do estudo e dos procedimentos e autorizaram a inclusão, através da assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido.

Após a assinatura do termo de consentimento e cadastro em ficha de inclusão, os participantes foram submetidos ao seguinte protocolo de atendimento:

- 1) Drenagem postural, posicionando o recém-nascido em decúbito lateral, de modo que a atelectasia ficasse no lado contralateral;⁴
- 2) Vibração + vibrocompressão, aplicando movimentos oscilatórios no tórax, com uma freqüência ideal de 3 a 75 Hz, conforme o tamanho do recém-nascido, utilizando a técnica manual;⁴
- 3) Percussão, aplicada sobre a parede torácica, em especial sobre a região a ser tratada, nas modalidades tapotagem, percussão cubital, punho-percussão ou dígito-percussão;⁵
- 4) Aumento do fluxo expiratório (AFE), utilizando-se a técnica passiva;⁵
- 5) Posicionamento do recém-nascido em decúbito lateral oposto ao anterior e repetição dos procedimentos de 1 a 4;
- 6) Aspiração nasotraqueal profunda, adaptada do modelo da técnica de aspiração nasotraqueal profunda da *American Association for Respiratory Care*:²
 - a) posicionar o paciente em decúbito dorsal e orientar um auxiliar para segurar os membros superiores com a mão esquerda e, com a direita, segurar o látex para oxigenar o paciente;
 - b) posicionar a cabeça da criança lateralizada e com hiperextensão do pescoço;
 - c) fluidificar a narina a ser aspirada com 2 a 3 gotas de soro fisiológico;
 - d) introduzir a sonda clipada na narina da criança, sempre para aspirar o lado contralateral, até encontrar leve resistência;
 - e) liberar o látex e retornar com movimentos rotatórios;
 - f) aspirar a boca;
- 7) Após duas horas da realização da aspiração nasotraqueal profunda, realização de radiografia de tórax;
- 8) Se não houvesse resolução radiológica, as manobras eram repetidas e, após duas horas, realizada nova radiografia de tórax até, no máximo, duas vezes após o procedimento inicial;
- 9) Se houvesse resolução radiológica, os procedimentos eram finalizados.

Definição e seleção dos controles:

O grupo controle foi selecionado através de uma coorte histórica no Hospital Regional de São José – São José – SC, cuja UTI neonatal não contava com tratamento fisioterápico até o ano de 2005.

Foram selecionados os recém-nascidos com atelectasia de reabsorção por tampão mucoso pós-extubação, com confirmação radiológica, e que não estavam sob ventilação mecânica, a partir do mês de maio de 2005, retrospectivamente, até completar 10 controles pareados por gênero. Foram considerados como critérios de exclusão:

- a) recém-nascidos com menos de 4 dias de vida;
- b) ausência de confirmação radiológica do diagnóstico e/ou da resolução do quadro atelectásico;
- c) recém-nascidos que evoluíram para o óbito.

Foram avaliados o tipo de atelectasia, o tratamento realizado após as manobras fisioterápicas, o tempo de resolução, a paridade, o número de consultas no pré-natal, o gênero, o Apgar no primeiro e quinto minutos, o peso neonatal e a idade gestacional.

Uma amostra de 10 indivíduos no grupo de intervenção e 10 controles foi considerada suficiente para medir as diferenças na incidência de sucesso de, pelo menos, 70% do grupo de intervenção e controles, com uma incidência esperada de sucesso entre o grupo de intervenção de, pelo menos, 80%. Foram realizadas as estatísticas descritivas das variáveis de interesse; média e desvio-padrão, para as variáveis numéricas, e proporção, para as variáveis categóricas. O teste exato de Fisher foi utilizado na comparação entre variáveis categóricas e o teste *t* de *student*, na comparação entre médias no nível de confiança estatística de 95% ($p < 0,05$).

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo comitê de ética da Maternidade Darcy Vargas. A coleta dos dados referentes aos controles foi autorizada pela direção do Hospital Regional de São José.

RESULTADOS

Foram avaliados 10 recém-nascidos, que foram submetidos à aspiração nasotraqueal profunda precedida de manobras fisioterápicas, e 10 controles, obtidos de uma coorte histórica que não receberam tratamento fisioterápico.

A Tabela 1 apresenta a distribuição do grupo de intervenção e controles segundo as variáveis demográficas e clínicas da mãe e do recém-nascido. O grupo de intervenção foi comparável ao grupo controle, somente apresentando diferença estatisticamente significativa quanto à média do número de consultas de pré-natal e ao tempo de resolução da atelectasia, menor no grupo submetido à intervenção.

A Tabela 2 demonstra a distribuição do grupo de intervenção segundo o tipo de atelectasia, tempo de resolução e tratamento efetuado após a aplicação dos procedimentos. Quanto ao tempo de resolução, um participante do grupo de intervenção apresentou-se inalterado, ou seja, não reexpandiu com os procedimentos aplicados; dois apresentaram tempo de resolução de quatro horas, ou seja, reexpandiram com o segundo procedimento; e sete apresentaram tempo

de resolução de duas horas, ou seja, reexpandiram com o primeiro procedimento. O tempo médio de resolução no grupo de intervenção foi de 2,2 horas.

Tabela 1 – Distribuição e análise comparativa do grupo de intervenção e controles segundo as variáveis demográficas e clínicas da mãe e do recém-nascido.

Variável	Grupo de intervenção	Controles	p
Paridade*	8 (IC95%: 5,8-9,2)	5 (IC95%: 3,66-6,1)	0,34
Número de consultas de pré-natal*	6,3 (IC95%: 5,68-6,92)	3,5 (IC95%: 2,88-4,12)	< 0,001
Gênero:			
Masculino	8	8	1
Feminino	2	2	
Apgar 1º minuto:			
< 5	2	1	0,36
5-6	6	3	
> 6	2	6	
Apgar 5º minuto:			
< 8	2	4	0,62
8-9	8	6	
Peso neonatal:			
< 2000 g	4	7	0,36
> 2000 g	6	3	
Idade gestacional:			
< 36 semanas	5	9	0,07
> 36 semanas	5	1	
Local de atelectasia:			
Pulmão direito	9	8	0,55
Pulmão esquerdo	1	2	
Tempo de resolução em horas*	2,2 (DP±0,2)	33,9 (DP±4,2)	< 0,001

* Média

Tabela 2 – Distribuição do grupo de intervenção segundo o local de atelectasia, tempo de resolução e tratamento efetuado após a aplicação dos procedimentos.

	n	%
Local de atelectasia:		
Pulmão direito	9	90
Pulmão esquerdo	1	10
Tempo de resolução:		
Quadro inalterado	1	10
até 2 horas	7	70
4 horas	2	20
Tratamento após procedimentos:		
Ventilação mecânica	1	10
Campânula	-	-
O ₂ na incubadora	9	90

A Tabela 3 demonstra a distribuição dos controles segundo o tipo de atelectasia e tempo de resolução do quadro. O tempo médio de resolução no grupo controle foi de 33,9 horas.

A Tabela 4 demonstra a distribuição dos grupos de intervenção e controle, de acordo com a resolução nas primeiras 6 horas. A taxa de incidência de melhora da atelectasia nas primeiras seis horas foi nove vezes maior no grupo submetido à interven-

ção de aspiração nasotraqueal profunda precedida de manobras fisioterápicas, comparada ao grupo sem intervenção (RR 9; IC:1,39-58,45; $p < 0,001$).

Tabela 3 – Distribuição dos controles segundo o local de atelectasia e tempo de resolução.

	n	%
Tipo de atelectasia:		
Pulmão direito	8	80
Pulmão esquerdo	2	20
Tempo de resolução:		
< 6 horas	1	10
> 6 horas	9	90

Fonte: SAME – Hospital Regional de São José

Tabela 4 – Distribuição do grupo de intervenção e controles de acordo com a resolução nas primeiras 6 horas.

Grupo	Resolução nas primeiras seis horas				Total	
	Sim		Não		n	%
	n	%	n	%	n	%
Intervenção	9	90	1	10	10	100
Controle	1	10	9	90	10	100

$p < 0,001$

DISCUSSÃO

O alvo desta pesquisa foi o uso de aspiração nasotraqueal profunda precedida de manobras fisioterápicas em atelectasia de reabsorção por tampão mucoso, uma das maiores causas de insucesso na extubação em pacientes de Unidades de Terapia Intensiva Neonatal.¹ Odita e colaboradores descrevem que a atelectasia pós-extubação constitui a causa mais comum de colapso pulmonar em neonatos ventilados, encontrando significativa associação entre a incidência de atelectasia e múltiplas intubações, presença de ducto arterioso persistente e sépsis neonatal.⁷

Os dados deste estudo mostram que a manobra de aspiração nasotraqueal profunda precedida de manobras fisioterápicas teve uma taxa de sucesso favorável à intervenção em neonatos com atelectasia pós-extubação, quando comparados com controles de uma coorte histórica submetida à oxigenoterapia na incubadora e nenhuma manobra fisioterápica.

A reabertura das áreas atelectásicas pode ser difícil, principalmente pelos efeitos da tensão superficial em unidades tão pequenas.⁸ As diferenças anatômicas e fisiológicas em neonatos agravam o quadro: configuração circular e horizontalizada da caixa torácica, musculatura intercostal pouco desenvolvida, complacência da caixa torácica aumentada e ausência do mecanismo de “alça de balde”, diafragma com zona de aposição mínima, diafragma com porcentagem reduzida de fibras musculares do tipo I, fraqueza do suporte cartilaginoso, ventilação colateral diminuída ou ausente, dentre outras.^{4,9} Além disso, a via aérea distal é mais estreita e não está totalmente formada na criança de até cinco anos de

idade, levando a grandes aumentos da resistência da via aérea periférica nessa faixa etária. Portanto, doenças que no adulto têm pouca repercussão funcional, na criança podem ser potencialmente fatais.^{4,9}

O uso de fisioterapia respiratória com o intuito de prevenir a atelectasia pós-extubação apresenta resultados contraditórios na literatura. Dulock e colaboradores, em um estudo de revisão de fisioterapia respiratória em neonatos, concluíram que esta previne a atelectasia pós-extubação.¹⁰ Halliday, em uma revisão sistemática, concluiu que a fisioterapia respiratória depois da extubação não diminui a atelectasia alveolar, mas diminui a necessidade de reintubação.¹¹ Krause e colaboradores, igualmente em um estudo de revisão, concluíram que, a despeito do amplo uso da fisioterapia, não há estudos suficientes com esta modalidade terapêutica em pacientes pediátricos e que há necessidade de estudos controlados para avaliar o seu real impacto.¹²

Mesmo sendo a particularidade do neonato uma verdade indiscutível, a fisioterapia respiratória em pediatria neonatal não foge aos princípios gerais que regem a higiene brônquica. Porém, a fisiologia e a patologia específicas do recém-nascido levantam a questão da transposição das técnicas de uma faixa etária à outra.⁴

A técnica utilizada neste estudo foi modificada e adaptada para neonatos, tendo como base a técnica de aspiração nasotraqueal usada em crianças e adultos da AARC, e está indicada para os pacientes que retêm secreções, não se encontram entubados e que apresentam incapacidade de eliminar estas secreções.²

O tempo de resolução nos quadros de atelectasia por tampão mucoso é de fundamental importância, pois seu atraso configura um aumento nos riscos, complicações e piora clínica dos neonatos.¹³

Comparando-se a taxa de sucesso dos grupos de intervenção e controle, observou-se uma diferença significativa favorável à intervenção. Trata-se de um procedimento simples e seguro, onde não se observou qualquer complicação.

Soong e colaboradores, em um estudo prospectivo, avaliaram a técnica de sucção traqueobrônquica direta para remoção rápida de secreção em atelectasia maciça pós-extubação. Estes autores realizaram a inserção direta do cateter de sucção na árvore traqueobrônquica, nos neonatos que não apresentavam resposta à fisioterapia convencional. A técnica foi muito efetiva em remover a obstrução e melhorar a função pulmonar, o quadro radiológico apresentou resolução parcial ou completa em todos os indivíduos, e o procedimento foi bem tolerado. Nesse estudo, nove de 31 neonatos tratados necessitaram de mais de uma sucção.¹⁴

Neste estudo, optou-se por selecionar como controles históricos pacientes de um hospital que não contava com serviço de fisioterapia na época analisada. Na análise comparativa entre grupo de interven-

ção e controle, as amostras não revelaram diferenças estatisticamente significativas, exceto no quesito pré-natal, demonstrando que eram comparáveis e diferiam basicamente no quesito intervenção. Não foram encontrados na literatura relatos sobre a relação direta da atelectasia com o número de consultas de pré-natal realizadas pela mãe.

A diferença no tempo de resolução foi estatisticamente significativa entre o grupo de intervenção (média de 2,2 horas) e o grupo de controles (média de 33,9 horas). A taxa de incidência de melhora da atelectasia,

nas primeiras seis horas, foi nove vezes maior no grupo submetido à intervenção.

É importante ter-se em mente a necessidade de novos estudos para a validação da técnica, com amostras maiores e controle de outras variáveis.

O fato da atuação da fisioterapia em neonatologia ser recente, aliada à escassez da literatura quanto ao tema, deve estimular os profissionais na realização de estudos voltados a esta área específica da fisioterapia, com o objetivo de validar e padronizar as técnicas utilizadas.

REFERÊNCIAS

1. Shelledy DC. Interrupção do suporte ventilatório. In: Scanlan CL, Wilkins RL, Staller JK. Fundamentos da Terapia Respiratória de Egan. 7a ed. São Paulo: Manole; 2000.
2. American Association for Respiratory Care. AARC Clinical Practice Guideline - Nasotracheal Suctioning. *Respir Care* 1992;37:898-901.
3. Domingues SS, Komiyama S. Cuidados Fisioterápicos ao Recém-Nascido em Ventilação Mecânica. In: Kopelman B, Myoshi M, Guinsburg R. Distúrbios Respiratórios no Período Neonatal. São Paulo: Atheneu; 1998.
4. Postiaux G. Fisioterapia Respiratória Pediátrica. 2a ed. Porto Alegre: Artmed; 2004.
5. Nicolau CM. Posicionamento e Mecânica Respiratória. In: Nicolau CM. Apostila de Atualização em Recursos Fisioterápicos para Recém-Nascidos de Alto Risco. São Paulo: Instituto da Criança, HCFMUSP; 2003.
6. Lewis JA, Lacey JL, Henderson-Smart DJ. A review of chest physiotherapy in neonatal intensive care units in Australia. *J Paediatrics & Child Health* 1992;28(4):297-300.
7. Odita JC, Kayyali M, Ammari A. Post-extubation atelectasis in ventilated newborn infants. *Pediatric Radiol* 1993;23(3):183-5.
8. West JB. Fisiologia respiratória moderna. 3a ed. São Paulo: Manole; 1996.
9. Muller NL, Bryan AC. Chest wall mechanics and respiratory muscles in infants. *Pediatr Clin North Am* 1979;26:503.
10. Dulock HL. Chest physiotherapy in neonates: a review. *AACN Clinical Issues in Critical Care Nursing* 1991;2(3):446-52.
11. Halliday HL. What interventions facilitate weaning from the ventilator? A review of the evidence from systematic reviews. *Paediatric Respir Rev* 2004;5(SupplA):5347-52.
12. Krause MF, Hoehn T. Chest physiotherapy in mechanically ventilated children: a review. *Critical Care Med* 2000;28(5):1648-51.
13. Ruppel GL. Medicina Preventiva: assistência pré-natal. In: Rezende J. Obstetrícia. 7a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1995. p.254-268.
14. Soong WJ, Jeng MJ, Hwang B. Direct tracheobronchial suction for massive post-extubation atelectasis in premature infants. *Acta Paediat Sin* 1996;37(4):266-71.

Curso de temas avançados de tuberculose - aula 8

Tuberculose multirresistente.

Multiresistant tuberculosis.

*Jorge Luiz da Rocha¹, Margareth Pretti Dalcolmo², Liamar Borga³,
Dalva Fedele³, Maria das Graças Marques⁴.*

Nas oito últimas edições, a Revista Pulmão RJ contemplou o leitor com o curso de tuberculose (TB), no qual foram abordados grandes tópicos, tais como: epidemiologia, etiopatogenia, diagnóstico, radiologia, tuberculose extrapulmonar, tratamento e quimioprofilaxia. A partir deste número, serão abordados temas avançados que merecem ser aprofundados e difundidos, dado a sua importância

para a compreensão da persistência, e até do avanço desta epidemia milenar em grande parte do mundo.

O primeiro tema a ser apresentado é a multirresistência do bacilo causador da doença, o *Mycobacterium tuberculosis*, aos medicamentos específicos, um problema mundial e um dos grandes desafios da atualidade para o controle da doença.

Introdução

O bacilo da tuberculose pode ser considerado um exemplo de como uma espécie pode se adaptar aos meios adversos e se perpetuar como causador da doença infecciosa mais importante da história da humanidade, sendo o patógeno que maior número de mortes segue produzindo. Das diversas formas de resistência que podem adquirir os microorganismos, o *Mycobacterium tuberculosis* apresenta apenas a mutação que cepas selvagens desenvolvem como fruto de sua multiplicação contínua, fazendo com que um número de bacilos se modifique geneticamente, afetando o local de atuação de determinado medicamento, caracterizando, desta forma, a resistência natural. Assim, um a cada 10^5 - 10^7 bacilos é naturalmente resistente à isoniazida (H) e um a cada 10^7 - 10^9 é resistente à rifampicina (R), por exemplo.

Já a multirresistência não é um fenômeno natural, pois, seria necessária uma população bacilar de 10^{14} para um bacilo se tornar naturalmente resistente à rifampicina e isoniazida, e 10^{19} , para rifampicina, isoniazida e etambutol (E), números impossíveis de se alojarem no corpo humano. Quando tal fenômeno ocorre, conseqüentemente ao uso inadequado dos esquemas terapêuticos, quer por irregularidade quer por baixa

potência, dá-se o nome de resistência pós-primária, adquirida, ou secundária, que sempre decorre de falha humana: por parte da equipe de saúde ou por conta do próprio enfermo. Um paciente portador de tuberculose multirresistente (TBMR) pode transmitir o bacilo resistente aos seus contatos, sem que estes tenham utilizado os medicamentos específicos previamente. O contato que adoecer poderá ser portador de TBMR primária ou inicial.

Destacam-se como principais fatores relacionados à multirresistência: a) utilização inadequada dos medicamentos (falta de adesão do paciente ao tratamento; irregularidade no uso das medicações; uso incorreto das medicações gerando sub-doses; b) absorção intestinal deficiente dos medicamentos (síndromes disabsortivas, parasitoses e aids, por exemplo); c) prescrição medicamentosa de forma inadequada (utilização equivocada dos esquemas padronizados pelo Ministério da Saúde (MS); falta de suspeição de resistência primária, por avaliação inadequada da história de contatos; adição de outros medicamentos anti-tuberculose a esquemas ineficazes, de forma arbitrária, sem teste de sensibilidade e um bom histórico terapêutico e d) falta ou falha na provisão e distribuição dos medicamentos padronizados.

1. Médico Pneumologista do Hospital Estadual Santa Maria e da Policlínica Newton Bethlem. Consultor do Projeto MSH (Management Sciences for Health).
2. Coordenadora do Ambulatório do Centro de Referência Professor Hélio Fraga/MS. Professora Adjunta da Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro.
3. Médicas do Ambulatório do Centro de Referência Professor Hélio Fraga/MS e Hospital Municipal Raphael de Paula Souza.
4. Assistente Social do Ambulatório do Centro de Referência Professor Hélio Fraga/MS..

Conceitos

O conceito de tuberculose multirresistente baseia-se na identificação de *Mycobacterium tuberculosis* resistente *in vitro* a, pelo menos, rifampicina e isoniazida, os dois principais medicamentos utilizados, universalmente, para o tratamento da doença. A Organização Mundial da Saúde (OMS) considera todo o indivíduo portador de tuberculose, que apresente teste de sensibilidade revelando resistência bacilar a, pelo menos, rifampicina e isoniazida, como multirresistente.

O Brasil, desde 1979 vem preconizando o uso de um esquema terapêutico de reserva para os casos de falência ao esquema I e ao esquema I reforçado, o esquema III, que era utilizado independentemente da realização de testes de sensibilidade. Portanto, o conceito de TBMR adotado, até o presente momento, no nosso país é: resistência *in vitro* à rifampicina, isoniazida e a,

pelo menos, mais um terceiro medicamento dos esquemas padronizados. Operacionalmente, alguns pacientes são também classificados como portadores de TBMR, ou seja, os que apresentem resistência à rifampicina e à isoniazida acompanhada de falência bacteriológica comprovada ao esquema III, realizado de forma supervisionada. São considerados casos prováveis de TBMR aqueles que apresentam resistência *in vitro* à rifampicina ou à isoniazida e falência bacteriológica comprovada ao esquema III, realizado de forma supervisionada.

No Brasil se recomenda, desde 2004, com a publicação das II Diretrizes Brasileiras para Tuberculose, que para o retratamento dos casos de TB, por retorno após abandono, recidiva ou por falência, seja realizada cultura para micobactérias, identificação da espécie e teste de sensibilidade.

Dados Epidemiológicos

A incidência de casos de TB com resistência bacilar, por pressão seletiva de um ou mais medicamentos anti-tuberculose, tem sido relatada desde a introdução das primeiras quimioterapias para a TB, na década de 40. A emergência das formas multirresistentes seguiu-se ao uso amplo da rifampicina a partir da década de 70.

Os países que conquistaram um efetivo controle da TB, com base no desenvolvimento social e ampla cobertura quimioterápica, selecionaram cepas do *Mycobacterium tuberculosis* resistentes à estreptomomicina (S) e H, dois dos principais medicamentos utilizados nos esquemas terapêuticos na década de 60, antes da incorporação da R. A maior expectativa de vida, aliada à imunodepressão, favoreceu a reativação da TB entre os idosos infectados, no período de alta prevalência, com bacilos resistentes à S e H. Tal fato possibilitou o surgimento de cepas resistentes à dupla RH, na década de 80. Desse modo, a TBMR, nos países desenvolvidos, caracteriza-se por ser basicamente primária, com transmissão institucional, relacionada à co-infecção pelo HIV, além de casos oriundos de outros países pelos movimentos migratórios. No Brasil, a maior parte dos casos de TBMR é pós-primária ou adquirida, não relacionada à co-infecção pelo HIV ou a surtos institucionais, resultando da irregularidade e do abandono do tratamento. Ressalta-se que os regimes terapêuticos são ambulatoriais e, até o final da década de 90, quase totalmente auto-administrados.

No início dos anos 90, foram observados surtos institucionais (hospitais e presídios) de TBMR nos Estados Unidos. Este fato chamou a atenção da comunidade

de científica para este problema, desencadeando uma série de medidas enfocando o conhecimento da magnitude deste fenômeno no mundo, a implementação dos métodos para diagnóstico e pesquisas no campo da terapêutica.

O número estimado de casos de TBMR no mundo, segundo a OMS, em 2006, é de 489.139 e uma prevalência de 4,8% entre os casos de TB. Metade destes casos estaria na China e na Índia, seguida pela Rússia (7%). As regiões mais críticas são o Leste Europeu e o sul da Ásia. No entanto, a magnitude da TBMR no mundo ainda não é completamente conhecida, pois, muitos países não informam dados sobre a doença: somente 185 países reportaram relatórios sobre TBMR à OMS.

No Brasil, a partir do ano 2000, vêm sendo notificados, em média, 340 casos de TBMR ao ano. A incidência de casos é notadamente maior nos estados mais populosos, tendo o estado do Rio de Janeiro a proporção mais significativa (37,4%), seguido por São Paulo, Bahia, Pará e Ceará, que também apresentam número expressivo de casos. Quanto à classificação, 95,8% dos casos apresentam resistência adquirida, ou seja, aquela detectada nos indivíduos em uso de medicamentos anti-tuberculose, ou com história prévia de uso desses medicamentos por mais de 30 dias. A proporção de casos novos de TBMR entre os casos novos de TB é de 0,4% ao ano. Dos casos de TBMR notificados, 68,6% são do sexo masculino, 55% estão situados na faixa etária de 30 a 50 anos, 98,5% são formas pulmonares, 66% apresentam padrão bilateral cavitário e 7,3% apresentam co-infecção com o HIV.¹⁷

Diagnósticos

A suspeita clínica recai, preferencialmente, nos indivíduos sintomáticos respiratórios que se enquadram nas seguintes situações:

- falência bacteriológica comprovada ao esquema vigente para TB;

- indicação de retratamento (retorno por recidiva ou após o abandono);
- contato com portador de TBMR (intra ou extradomiciliar);
- portadores do vírus HIV/aids;
- internados em hospitais gerais em contato com pa-

cientes com TB;

- profissionais de saúde;
- situações de confinamento (presídios, asilos, albergues, hospitais psiquiátricos ou outras);
- faltoso contumaz e/ou os que tratam, sabidamente, de modo irregular.

Para todos os casos suspeitos, deve-se solicitar, além de baciloscopia de escarro, cultura para micobactérias, em duas amostras, identificação da espécie e teste de sensibilidade (TS) aos medicamentos anti-tuberculose. Estes exames devem seguir protocolos

definidos e validados pelos órgãos competentes, realizados em laboratórios habilitados, com estrutura física e equipamentos adequados, recursos capacitados, normas de biossegurança implantadas e controle de qualidade rigoroso.

O método mais utilizado para a realização do TS é o das proporções em meio sólido (Lowestein Jensen). Em média, leva-se de dois a três meses para que o diagnóstico seja concluído. Existem métodos automatizados, como o MGIT 960 e o MB BACT, que são mais rápidos, porém ainda não disponíveis na maioria dos serviços de saúde.

Tratamento

A maioria dos autores sugere para o tratamento da TBMR a utilização de, pelo menos, quatro medicamentos com sensibilidade *in vitro*, pelo menos dois nunca usados, sendo um injetável (aminoglicosídeo ou derivado polipeptídico) e uma quinolona oral por um período de 18 a 24 meses. De acordo com o padrão de resistência e as possibilidades financeiras do país, este esquema poderá ser estandardizado ou individualizado.

Quando a resistência envolve, principalmente, as medicações mais potentes (rifampicina e isoniazida), são necessários outros esquemas alternativos, que usualmente apresentam menor taxa de cura, prognóstico menos favorável, mais efeitos colaterais e custo mais elevado.

No Brasil, foi realizado o I Inquérito Nacional de Resistência aos medicamentos anti-tuberculose (1995/1997), com a participação de 5.138 pacientes de TB com baciloscopias positivas, em 13 Unidades Federativas, cujo resultado mostrou: resistência primária a algum medicamento de 8,5% e prevalência de multirresistência (RH) de 1,1%; e resistência adquirida a algum medicamento de 21% e multirresistência de 7,9%. O medicamento que apresentou, isoladamente, maior taxa de resistência foi a isoniazida (4,4% para resistência primária e 11,3% para resistência adquirida). Em comparação com outros países, as taxas de resistência brasileiras são consideradas baixas, porém chama a atenção para os percentuais encontrados nos casos de retratamento.¹

Um estudo multicêntrico, prospectivo, controlado (Estudo de efetividade de esquemas alternativos para o tratamento TBMR no Brasil), realizado no Rio de Janeiro, em São Paulo e em Belém (1995/1998), coordenado pelo Centro de Referência Professor Hélio Fraga/Ministério da Saúde, propôs uma alternativa terapêutica para os pacientes portadores de TBMR. Assim, foi validado um esquema com cinco medicamentos, usado por 18 meses, cuja taxa de favorabilidade foi de 70%. Este esquema foi preconizado e vem sendo disponibilizado, regularmente, pelo Ministério da Saúde.⁹

O esquema terapêutico padronizado para TBMR no Brasil foi composto por amicacina, clofazimina, etambutol, terizidona e ofloxacino. A partir de maio de 2005, por recomendação da OMS, segundo compromisso com protocolos definidos a erradicação da hanseníase

no mundo, foi formalmente recomendado que a clofazimina fosse utilizada exclusivamente nos esquemas para essa doença. Mesmo fazendo parte do regime validado para o tratamento de TBMR no Brasil, o seu uso foi descontinuado.

O Quadro 1 apresenta, sinteticamente, o esquema de tratamento para TBMR atualmente preconizado, que deve ser realizado sob regime supervisionado e acompanhado ou monitorado por Unidades de Referência para TB contando com uma equipe de profissionais capacitados multi- e interdisciplinares, tanto em nível hospitalar (internação) quanto ambulatorialmente.

Quadro 1 – Esquema de tratamento atualmente preconizado para TBMR.

Esquema de tratamento para TBMR		
Medicamento	Posologia por dia	Tempo de uso
Amicacina (*)	Peso ≤ 60 kg = 500 mg	12 meses
	Peso > 60 kg = 1000 mg	
Terizidona	Peso ≤ 50 kg = 500 mg	18 meses
	Peso > 50 kg = 750 mg	
Ofloxacino	Peso ≤ 40 kg = 400 mg	18 meses
	Peso > 40 kg = 800 mg	
Etambutol	Peso ≤ 45 Kg = 800 mg	18 meses
	Peso > 45 Kg = 1.200 mg	
Pirazinamida (**)	Peso ≤ 45 kg = 1.000 mg	6 meses
	Peso > 45 kg = 1.500 mg	

(*) A estreptomicina será o medicamento injetável de eleição em relação à Amicacina, quando o paciente não a tiver utilizado anteriormente e o teste de sensibilidade não revelar resistência. Se o paciente tiver usado estreptomicina em dose plena anteriormente, não utilizá-la, mesmo que o teste *in vitro* mostre sensibilidade.

(**) A pirazinamida está indicada na composição do esquema quando o TS não mostrar resistência ou quando esta tiver sido utilizada apenas uma vez anteriormente.

Várias pesquisas estão em andamento no mundo para que, no futuro, novos medicamentos possam ser utilizados no combate à TBMR e no fortalecimento e melhoria da adesão aos esquemas ora vigentes. Várias classes já foram descobertas, algumas estão em fase pré-clínica e outras já estão em teste clínico, como, por exemplo: diarilquinolona, moxifloxacino, derivados do nitromidazol e pyrrole LL-3858.²⁵

O papel da cirurgia no tratamento da TBMR ainda não está formalmente definido, pois são necessários estudos multicêntricos e bem controlados para ava-

liar o seu verdadeiro valor, respondendo a questões como: risco-benefício da ressecção parcial versus total e o melhor momento para a intervenção. Alguns critérios são levados em conta para a indicação da cirurgia: critério clínico (falência terapêutica ou lesões residuais sintomáticas); tomográfico (cavidades unilaterais); funcional, por meio da espirometria e

cintigrafia pulmonar de ventilação-perfusão; além da avaliação nutricional. Admite-se que a cirurgia deva ser adjuvante ao tratamento medicamentoso e nunca realizada isoladamente. Ressalta-se que, na maioria dos casos, a possibilidade cirúrgica é inviabilizada, visto serem pacientes portadores de doença parenquimatosa grave e bilateral.

Profílatia

Todos os contatos dos pacientes portadores de TBMR devem ser avaliados do ponto de vista clínico, bacteriológico (incluindo cultura com identificação da espécie e TS), radiológico e tuberculínico (menores de 15 anos), conforme recomendação das Normas Técnicas para TB do MS.

A quimioprofilaxia recomendada pela American Thoracic Society (ATS) inclui o uso diário de etambutol (20 mg/kg) e pirazinamida (25 mg/kg), por seis meses, ou a associação de pirazinamida e uma quinolona (ofloxacina ou levofloxacina), por dois meses, porém, apresenta sérios problemas de adesão e, até o momento, não existem estudos que tenham validado regimes para a quimioprofilaxia da TBMR por ensaios controlados. As condutas individualizadas e o eventual uso de isoniazida por

seis meses necessitam de validação e estudos de custo-efetividade.

Atualmente, a OMS propõe que, mesmo em países em desenvolvimento, medidas de controle da transmissão da TB sejam adotadas em Unidades de Saúde cujo ambiente proporcione elevado risco de infecção pelo bacilo da tuberculose, de paciente para paciente, ou de paciente para profissional de saúde. Especificamente para a TBMR, não há recomendações diferentes das utilizadas para a TB, apenas ressalta-se a importância da biossegurança e a necessidade de se discutirem, na equipe multidisciplinar e com os gestores, as estratégias para a implementação das medidas de controle (administrativas, de controle ambiental e de proteção individual), enquanto se aguarda uma legislação específica para a biossegurança em TB no Brasil.

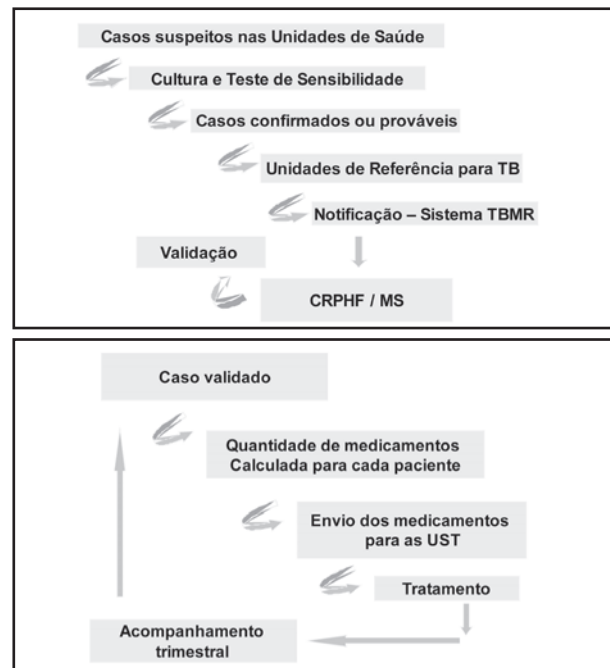
Vigilância Epidemiológica e Sistema de Informação

Todos os pacientes com TBMR devem ser notificados ao Centro de Referência Professor Hélio Fraga (CRPHF)/MS, responsável técnico pelo gerenciamento dos casos, pela vigilância epidemiológica e pelo controle dos medicamentos. No ano 2000, foi criado um banco de dados nacional para o cadastramento das fichas de notificação e das fichas de acompanhamento (trimestrais), que eram enviadas por correios ou fax ao nível central. Mediante a notificação, todas as Unidades de Referência recebem o esquema terapêutico para o tratamento dos seus pacientes.

Atualmente está em vigor um sistema informatizado, que foi elaborado pela parceria do CRPHF/MS e o Projeto MSH (Management Sciences for Health), que permite acesso aos usuários cadastrados com perfis diferenciados: notificar; acompanhar os pacientes em tratamento, e após a sua conclusão; pesquisar informações, indicadores epidemiológicos e gerenciais; e controlar o uso das medicações, o seu envio e estoque.

O Quadro 2 apresenta sinteticamente os esquemas dos fluxos do Sistema TBMR no Brasil.

Quadro 2 – Resumo das principais etapas para o diagnóstico, tratamento e acompanhamento.



Resumo das principais etapas para o diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos casos de TBMR

- 1) Suspeitar de TBMR nos grupos prioritários.
- 2) Solicitar cultura para micobactéria com identificação da espécie e teste de sensibilidade aos medicamentos, em, pelo menos, duas amostras de escarro, ao Laboratório Central do Estado (LACEN) ou outro laboratório local

- 3) Definir o esquema de tratamento, se Esquema III ou Esquema para TBMR, a partir do resultado da cultura e do teste de sensibilidade aos medicamentos, avaliado junto à história terapêutica do paciente.

- 4) Notificar o caso, preenchendo a Ficha de Notificação de Caso de TBMR, diretamente, no sistema informatizado disponível na internet, ou enviar a Ficha ao CRPHF por fax ou correios.
- 5) Administrar diariamente os medicamentos, de forma supervisionada (DOT), por 18 a 24 meses. Não há evidências para recomendar o uso intermitente dos medicamentos na TBMR.
- 6) Registrar o acompanhamento do caso, preenchendo a Ficha de Acompanhamento de caso de TBMR, pelo menos, a cada três meses, diretamente no sistema informatizado disponível na internet ou enviar a ficha ao CRPHF por fax ou correios.
- 10) Solicitar culturas de acompanhamento a cada dois

meses.

- 11) Solicitar radiografia de tórax a cada três meses.
- 12) Encerrar o caso após o período de tratamento recomendado, informando o desfecho na última Ficha de Acompanhamento de Caso de TBMR.
- 13) Todo paciente, após a alta por cura, deve ser acompanhado (na clínica, por radiografia torácica e cultura de escarro) devido ao risco de recidiva, que, até o momento, não está determinado. Registrar o acompanhamento realizado após a cura, preenchendo a Ficha de Acompanhamento Pós-Cura, diretamente, no sistema informatizado disponível na internet ou enviar a ficha ao CRPHF por fax ou correios, a cada quatro meses, durante os dois primeiros anos e, a cada seis meses, pelo menos por mais três anos.

XDR-TB

Em 2006, foram publicados os primeiros trabalhos revelando a chamada "XDR-TB" (*extensively drug-resistant tuberculosis*), ou tuberculose super-resistente, a partir de epidemia ocorrida na província de KwaZulu-Natal, na África do Sul, onde a letalidade verificada foi de 98% dos pacientes infectados, com sobrevida de menos de um mês após o diagnóstico. As cepas predominantes, denominadas KZN e Beijing, mostraram resistência à rifampicina, à isoniazida, à pirazinamida, ao etambutol, aos aminoglicosídeos (estreptomicina, kanamicina e amicacina) e a todas as quinolonas testadas.¹³

A OMS classifica de XDR-TB os casos com bacilo resistentes a, pelo menos, rifampicina, isoniazida, uma quinolona (ofloxacino, por exemplo) e a um medicamento injetável de segunda linha (amicacina, por exemplo). Esses casos, provavelmente, são frutos de tratamentos para TBMR realizados de forma inadequada, um problema ainda maior para o diagnóstico, o tratamento e o controle.

Hoje se sabe, pelo inquérito desenvolvido pela OMS, que formas de TB-XDR foram identificadas em 35 países, incluindo Estados Unidos, Canadá, México, todos os países do G8 e o Brasil. Entretanto, estima-se que, em muitas regiões do mundo, esta frequência seja maior, dado aos recursos insuficientes para o diagnóstico, principalmente o teste de sensibilidade para os medicamentos de segunda linha.

Frente a este novo desafio, a OMS e a *Stop TB Partnership* elaboraram um plano global com objetivo de evitar com que 134.000 indivíduos tornem-se portadores de TBMR e XDR-TB, no biênio 2007-2008, e de salvar 1,2 milhões de vidas até 2015, mobilizando recursos na base de dois bilhões de dólares. Fazem parte deste plano os seguintes objetivos:

1. fortalecer, com qualidade, as ações básicas de controle dos programas de TB e HIV/Aids, garantindo o suprimento regular de medicamentos;
2. dimensionar um gerenciamento programático da TBMR e XDR-TB, para alcançar os objetivos gerais deste plano;
3. fortalecer a rede laboratorial, para um diagnóstico adequado de TBMR e XDR-TB;
4. expandir os levantamentos sobre TBMR e XDR-TB e os inquéritos epidemiológicos de resistência, para melhor compreensão da magnitude do problema, além da associação com HIV/AIDS;
5. desenvolver e implementar o controle da infecção, evitando a transmissão para os contatos, profissionais de saúde, indivíduos em situação de confinamento, comunidades em geral, especialmente em áreas com alta prevalência do HIV;
6. fortalecer a comunicação e a mobilização social;
7. promover uma mobilização de recursos para todos os níveis (global, regional e nacional);
8. promover pesquisas e desenvolvimento de novos diagnósticos, medicamentos e vacinas.²⁰

LEITURA RECOMENDADA

1. Braga JU, Werneck Barreto A, Hijjar MA. Inquérito epidemiológico de resistência às drogas usadas no tratamento da tuberculose no Brasil. *Bol Pneumol Sanit* 2003;11(1):76-81.
2. Caminero J.A. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis: evidence and controversies. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10(8):829-37.
3. Carolyn E, Byom MS. The emergence of Antimycobacterial-Resistant Mycobacterium tuberculosis. *Gundersen Lutheran Medical Journal* 2003;2(1).
4. Centers for Disease Control and Prevention. Emergence of Mycobacterium tuberculosis with Extensive Resistance to Second-Line Drugs – Worldwide, 2000-2004. *MMWR* 2006;55(11):301-5.
5. Multidrug resistant tuberculosis. Draft module V. In: Public

health advisor training bureau of tuberculosis control. New York: Department of Health; 1994.

6. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for preventing the transmission of Mycobacterium tuberculosis in health care facilities. *MMWR* 1994;43:1-132.
7. Centers for Disease Control and Prevention. American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. *MMWR* 2003;52:66-72.
8. Dalcolmo MP, Fiúza de Melo FA, Afiune JB. Esquemas Alternativos para o tratamento da Tuberculose Multirresistente. *Bol Pneumol Sanit* 1995;3(2):26-34.
9. Dalcolmo MP, Fortes A, Fiúza de Melo FA. Estudo de efetividade de esquemas alternativos para o tratamento da tuberculose multirresistente no Brasil. *J Pneumol* 1999;25:70-7.

10. Dalcolmo MP, Andrade MK, Picon PD. Tuberculose Multirresistente no Brasil: histórico e medidas de controle. *Revista de Saúde Pública* 2007; 41 (supl 1): 34-42.
11. Gandhi NR. Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area os South Africa. *Lancet* 2006;4:368(9547):1554-6.
12. Fortes A, Dalcolmo MP. Tuberculose Multirresistente. *Pulmão RJ*; 6(5), 1996.
13. Ministério da Saúde. Centro de Referência Professor Hélio Fraga, Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Controle da tuberculose: Uma Proposta de Integração Ensino-Serviço. Brasília (Brasil): MS 2002.
14. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Manual de bacteriologia da tuberculose. 3ª ed. rev. Rio de Janeiro: CRPHF; 2005.
15. Ministério da Saúde. Centro de Referência Professor Hélio Fraga. Projeto MSH. Tuberculose Multirresistente – Guia de Vigilância Epidemiológica. Versão preliminar. Rio de Janeiro: 2006.
16. Organização Mundial da Saúde. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization (WHO/HTM/TB/2006.361), 2006.
17. Organização Mundial da Saúde. Anti-tuberculosis drug resistance in the world Report N° 4. WHO Report 2008. Geneva: World Health Organization (WHO/HTM/TB/2008.394).
18. Organização Mundial da Saúde. Stop TB partnership. 2007-2008 XDR & MDR Tuberculosis Global Response Plan (WHO June 2007).
19. Raviglione MC, Snider Jr DE, Kochi A. Global Epidemiology of Tuberculosis. *JAMA* 2001;273:220-6.
20. Raviglione MC. XDR-TB: entering the post-antibiotic era? *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10(11):1185-7.
21. Seiscento M. Tuberculose Multirresistente (TBMR): Aspectos clínico-laboratoriais, epidemiológicos e terapêuticos. *J Pneumol* 1997;23:237-44.
22. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia; Ministério da Saúde. Diretrizes brasileiras para a tuberculose 2004. *J Pneumol* 2004;30(Supl 1):S30-1.
23. The PIH guide to the medical management of multidrug-resistant tuberculosis. Boston: Partners in Health, 2003.

Atualização

Entendendo a fisiopatologia da silicose.

Understanding the pathophysiology of silicosis.

*Tatiana Maron Gutierrez¹, Cristiane Sousa Nascimento Baez Garcia²,
Marcelo Marcos Morales³, Patricia Rieken Macedo Rocco⁴.*

RESUMO

A silicose é uma doença fibrogênica, progressiva e irreversível, que resulta em falência respiratória, por alterações da ventilação pulmonar e das trocas gasosas. As alterações patológicas são representadas pela presença de granulomas, ou nódulos inflamatórios de células mononucleares, nos locais onde as partículas de sílica se acumulam. A silicose é uma pneumoconiose de alta prevalência, atribuída à inalação de sílica ou dióxido de silício (SiO₂). Na maioria das vezes, a silicose ocorre devido à intensa exposição ocupacional à partícula de sílica, estando a sua ocorrência fora do ambiente de trabalho restrita a situações climáticas e geológicas específicas. Logo, a silicose é passível de prevenção, porém não dispõe de um tratamento eficaz. Esse artigo realizará uma revisão crítica dos estudos experimentais e clínicos que vêm sendo realizados na tentativa de elucidar os mecanismos pelos quais a silicose se desenvolve, para assim elaborar uma terapia específica e eficaz.

Descritores: Apoptose, fibrose, pneumoconiose.

ABSTRACT

Silicosis is a fibrogenic, progressive and irreversible disease, which results in pulmonary insufficiency by altering lung ventilation and gas exchange. Pathologically, it is characterized by the development of nodules of mononuclear cell inflammation at sites of mineral particle accumulation. It is an important occupational lung disease with high prevalence that results from the chronic inhalation of silica or silicon dioxide (SiO₂). The occurrence of silicosis outside the workplace is restricted to specific climatic and geological situations. Therefore, silicosis may be prevented; however, there is no specific therapy so far. This article critically reviews experimental and clinical studies that are being developed to elucidate the mechanisms in order to elaborate a specific and effective therapy.

Keywords: Apoptosis, fibrosis, pneumoconiosis.

1. Mestranda em Ciências Biológicas (Fisiologia). Laboratório de Fisiologia Celular e Molecular, Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro.

2. Doutora em Ciências Biológicas (Fisiologia), Universidade Federal do Rio de Janeiro. Pós-doutoranda em Fisiologia e Farmacodinâmica, Fundação Osvaldo Cruz. Laboratório de Investigação Pulmonar, Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro.

3. Professor Associado, Chefe do Laboratório de Fisiologia Celular e Molecular, Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro.

4. Professora Associada, Chefe do Laboratório de Investigação Pulmonar, Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro. Trabalho realizado na Universidade Federal do Rio de Janeiro. 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). Não existe conflito de interesse.

Endereço para correspondência: Patricia Rieken Macêdo Rocco. 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, CEP: 21941-902, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Tel: (+5521)2562-6530, Fax: (+5521) 2280-8193, e-mail: prmrocco@biof.ufrj.br.

Recebido em 05/02/2008 e aceito em 29/02/2008, após revisão.

INTRODUÇÃO

A silicose é uma doença fibrosante do parênquima pulmonar causada por inalação de partículas de sílica cristalina (SiO_2 – dióxido de silício), um dos minerais mais abundantes na Terra.^{1,2} A sílica é, frequentemente, encontrada na poeira formada durante o processamento de minerais ou materiais rochosos, quando cortados, perfurados, triturados ou escavados.³

A partícula de sílica pertence a um grupo muito comum de minerais e pode se apresentar na forma não cristalina (amorfa) ou na forma cristalina. Embora a sílica amorfa seja biologicamente menos ativa que a sílica cristalina, grandes quantidades desse material também podem levar a lesão pulmonar. Entretanto, a forma cristalina da sílica apresenta uma maior importância na patogênese da silicose.³

A superfície da partícula de sílica tem importância fundamental na patogenicidade da doença. As partículas recém-fraturadas são mais tóxicas aos macrófagos alveolares do que partículas mais antigas,⁴ provavelmente, por haver um aumento no potencial de gerar radicais livres de oxigênio.

Além da silicose, exposições crônicas à poeira de sílica cristalina podem aumentar o risco de doença pulmonar obstrutiva crônica,⁵ enfisema⁶ e tuberculose pulmonar, independentemente da presença ou não de silicose.

O presente artigo traz uma revisão crítica dos estudos experimentais e clínicos que vêm sendo realizados na tentativa de melhor esclarecer os mecanismos pelos quais a silicose se desenvolve, contribuindo, assim, para a elaboração de uma terapia mais específica e eficaz.

EPIDEMIOLOGIA

A silicose é, provavelmente, a doença ocupacional mais antiga dentro do grupo das pneumoconioses, sendo inicialmente descrita por Hipócrates, que observou dificuldade respiratória em mineradores. Medidas de higiene industrial que controlam a concentração de partículas de poeira carregadas pelo ar obtiveram sucesso na redução da prevalência e da gravidade da silicose em muitas indústrias; entretanto, a silicose ainda permanece como um problema de saúde em todo o mundo, apresentando alta incidência e prevalência nos países em desenvolvimento (13 a 31% - África do Sul; 22 a 55% - Índia) e, mesmo em países desenvolvidos, a exposição a partículas de sílica permanece elevada.⁸

No Brasil, a silicose está em primeiro lugar na prevalência das pneumoconioses, devido a inúmeros ofícios que expõem os trabalhadores em contato direto com a sílica, como, por exemplo: extração e beneficiamento de rochas, como o granito e pedras em geral; mineração de ouro, arsênico, estanho e de pedras preciosas; perfuração de poços; atividades nas indústrias de cerâmicas, de materiais de construção,

de borracha, na fabricação de vidro e de fertilizantes (rocha fosfática), em fundições e na produção de talco (comumente contaminado com sílica); operação e jateamento de areia; polimento de metais e minerais com abrasivos contendo sílica e manutenção de limpeza de fornos, moinhos e filtros. Nos últimos anos, têm sido descritos novos casos de silicose em técnicos de laboratórios dentários, devido à utilização de certos materiais que podem gerar poeira de sílica cristalina.⁹ Holanda e colaboradores¹⁰ constataram prevalência de silicose de 27% em trabalhadores envolvidos com a escavação de poços no Ceará. Todavia, esse indicador pode ser inferior em atividades profissionais onde a exposição à poeira de sílica é menor.

A silicose é a principal causa de invalidez entre as doenças respiratórias ocupacionais.⁹ De acordo com o Ministério da Saúde, o número aproximado de trabalhadores potencialmente expostos a poeiras contendo sílica no país é superior a seis milhões, sendo cerca de quatro milhões na construção civil, 500 mil em mineração e garimpo e acima de dois milhões em indústrias de transformação de minerais, metalurgia, indústria química, de borracha, cerâmicas e vidros.

Existem três formas de apresentação clínica da silicose, que dependem da intensidade e da duração de exposição às partículas de sílica. A forma aguda ocorre, geralmente, após meses ou poucos anos de exposição elevada a partículas de sílica. Normalmente, ocorre rápida evolução para o óbito. A forma acelerada surge, geralmente, após um período de exposição de dez anos.⁹ A forma crônica, que é a mais comum, costuma aparecer depois de muitos anos de exposição de baixa intensidade a partículas de sílica cristalina.¹¹

FISIOPATOLOGIA

As alterações patológicas na silicose são representadas pela presença de granulomas¹² ou nódulos inflamatórios de células mononucleares nos locais onde as partículas se acumulam,^{2,13,14} acometendo, inicialmente, as regiões peribronquiolares, com infiltração de células no parênquima pulmonar, seguida de ativação e proliferação de células residentes. Com a evolução da doença, ocorre proliferação de fibroblastos e deposição de grande quantidade de colágeno. O colágeno central torna-se concêntrico e o número de células inflamatórias periféricas diminuem.¹⁵ Posteriormente, os nódulos se coalescem, destruindo o tecido pulmonar adjacente.¹⁶

Durante o processo de remodelamento, diversas células pulmonares, em particular os fibroblastos, produzem novos componentes da matriz extracelular para a sua reconstrução,¹² há desequilíbrio entre a síntese e degradação da matriz extracelular, acarretando aumento na degradação da matriz extracelular danificada e síntese excessiva de colágeno.¹² As metaloproteinases (MMPs) têm sua expressão aumentada durante as fases iniciais de exposição a partículas de sílica. Elas participam do remodelamento tecidual, sendo predominantemente

te expressas pelos macrófagos alveolares. As MMPs são enzimas zinco-dependentes, que degradam a maioria dos componentes da matriz extracelular, sendo responsáveis pela degradação do tecido conjuntivo presente nos nódulos fibróticos e nas paredes alveolares.¹² As cisteíno-proteases lisossomais, conhecidas por sua atividade de degradação de colágeno, também parecem participar no desenvolvimento da fibrose pulmonar.¹⁷

As partículas de sílica são fagocitadas por macrófagos alveolares, que são ativados e danificados², causando uma resposta inflamatória local, com produção de espécies reativas de oxigênio diretamente (em sua superfície) e/ou indiretamente (produzidas por células, em resposta à presença de sílica) (Figura 1).^{18,19} A liberação de espécies reativas de oxigênio induz a oxidação de lipídios e conseqüente lesão das membranas celulares.²⁰ Todavia, os macrófagos alveolares não são as únicas fontes de óxido nítrico no pulmão, já que os leucócitos polimorfonucleares podem produzir óxido nítrico e as células epiteliais tipo II expressar a óxido nítrico-sintase induzível (iNOS).²⁰ As células epiteliais tipo I também se apresentam lesadas, levando à ativação de macrófagos e indução na proliferação de células epiteliais tipo II.⁹

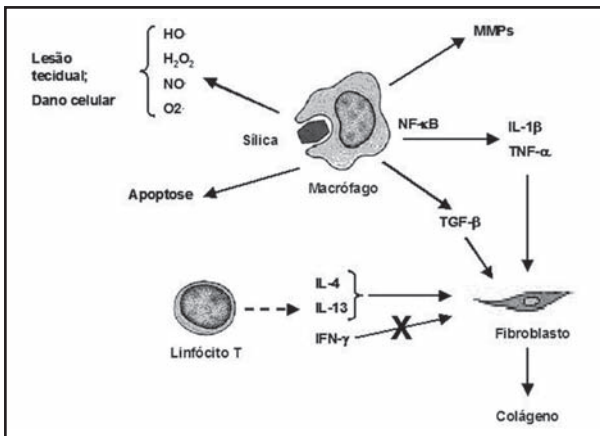


Figura 1 - Representação esquemática da fisiopatologia da silicose. Note a endocitose da partícula de sílica pelo macrófago, com conseqüente liberação de metaloproteinases (MMPs), oxidantes, fator transformador de crescimento (TGF)- β , interleucina (IL)-1 β e fator de necrose tumoral (TNF)- α , que estão relacionados com a ativação do fator nuclear (NF)- κ B. IL-1 β , TNF- α e TGF- β estão envolvidos no processo de fibrose pulmonar. O macrófago também pode entrar em apoptose. Os linfócitos T podem liberar IL-4 e IL-13, que atuam na ativação e proliferação de fibroblastos, contribuindo, também, para a fibrose pulmonar. O interferon (IFN)- γ inibe a proliferação de fibroblastos e antagoniza a atividade fibrogênica.

A inalação de partícula de sílica acarreta liberação de fatores de crescimento, tais como: a) fator de crescimento derivado da plaqueta (PDGF), b) fator de crescimento semelhante a insulina (IGF) -1 e c) fator transformador de crescimento (TGF),¹⁴ citocinas pró-inflamatórias e mediadores citotóxicos, como o peróxido de hidrogênio e óxido nítrico.¹⁴ O fator de necrose tumoral (TNF) - α e a interleucina (IL) -1 são mediadores envolvidos no início e na progressão da inflamação pulmonar, assim como na subseqüente fibrose pulmonar.^{2,21,22}

O processo fibrótico parece resultar de uma interação complexa entre fibroblastos e macrófagos. Os fibroblastos, ao migrarem para a área de lesão, são estimulados a secretar colágeno e outras proteínas da matriz extracelular (MEC). Inicialmente, há deposição de colágeno tipo III, que é mais flexível e suscetível à quebra; porém, mais tardiamente, essas fibras são remodeladas, transformando-se em fibras de colágeno tipo I, tornando o pulmão mais rígido. Quando ativados, os fibroblastos são capazes de produzir diversos mediadores inflamatórios, incluindo IL-8, IL-6, ciclo-oxigenase (COX)-2 e TGF- β , sendo que esses mediadores produzidos em excesso podem estimular a atividade de fibroblastos induzindo a fibrose pulmonar.^{25,26} No entanto, Chen e colaboradores descreveram que seria o desequilíbrio entre fatores inflamatórios e antiinflamatórios o responsável pelo reparo mal feito e danos teciduais crônicos. Por outro lado, Srivastava e colaboradores¹⁴ constataram que o número e o tamanho dos granulomas induzidos pela sílica estavam muito diminuídos em animais *knockout* para IL-1, sugerindo o papel da IL-1 como indutor de fibrose na silicose. Nesse contexto, Barbarin e colaboradores²⁷ observaram em modelo murino de silicose, que a superexpressão de IL-10 aumentou a expressão de IL-4 e IL-13, contribuindo para a progressão da fibrose.

O início do processo inflamatório e de fibrogênese também está associado ao aumento do fator de transcrição NF- κ B (Figura 1). Hubbard e colaboradores²⁸ relataram que a modulação do NF- κ B, expresso em células epiteliais bronquiolares e em macrófagos alveolares, pode ser um alvo terapêutico para o tratamento da fibrose pulmonar.

Existem controvérsias acerca da atividade do interferon (IFN)- γ no processo fisiopatológico da silicose. O IFN- γ é uma citocina linfocitária com amplo efeito biológico e seu aumento em camundongos submetidos à sílica foi inicialmente visto por Davis e colaboradores.¹⁶ Entretanto, mais recentemente, Chen e colaboradores²² observaram ações potencialmente antifibróticas incluindo a inibição da proliferação de fibroblastos e da produção de fibras colágenas. Segundo os autores, a inibição da fibrogênese estaria relacionada à ação do IFN- γ diminuindo os níveis de IL-4 e TGF- β ¹²; porém os autores não descartaram a possibilidade dele estar agindo diretamente nos fibroblastos, diminuindo sua proliferação.²²

A partícula de sílica induz apoptose nas células epiteliais alveolares e macrófagos (Figura 1).^{14,23,29} A apoptose induzida pela sílica tem efeito pró-inflamatório, uma vez que a utilização de um inibidor de caspase leva a diminuição no acúmulo de neutrófilos, sugerindo uma importante participação da apoptose na inflamação pulmonar. Além disso, foi demonstrado que camundongos deficientes em Fas ligante (FasL), quando expostos à sílica, não desenvolveram a doença e que os macrófagos pulmonares não entraram em apoptose em resposta a exposição à sílica.²⁹ Wang e co-

laboradores observaram que a apoptose induzida por sílica ocorre através da via de sinalização da proteína p53, o que pode vir a ser uma importante via de opção terapêutica.³⁰ Outros compostos parecem estar relacionados com a apoptose celular em modelo de silicose: a IL-1 β e o óxido nítrico (NO). Nesse contexto, Srivastava e colaboradores¹⁴ realizaram cultura da linhagem celular de macrófagos de camundongos IC-21 com sílica no sobrenadante, trataram com anticorpo contra IL-1 β e inibidor de NO sintase e observaram bloqueio, tanto da produção de NO como da apoptose celular.

TRATAMENTO

A silicose não dispõe de um tratamento eficaz.³¹ Dentre os medicamentos utilizados na terapia da silicose podemos citar: a) glicocorticóides e citrato de alumínio³²⁻³⁴ e b) técnicas de lavado broncoalveolar, a fim de retirar as partículas de sílica. Outras terapias vêm utilizando inibidores de macrófagos e anticorpos monoclonais contra a IL-1.³⁶ O transplante pulmonar também deve ser lembrado como um possível tratamento em determinados casos.⁹ Infelizmente, nenhuma das terapias propostas reduziu, significativamente, a mortalidade associada à silicose.

Estudos Experimentais

Um possível alvo terapêutico para a silicose seriam os macrófagos, já que eles apresentam um importante papel no recrutamento de células inflamatórias e conseqüente desenvolvimento da fibrose.³¹ Apesar de não existir nenhuma terapia efetiva para reverter ou retardar o curso da doença fibrótica,³ recentemente analisou-se o papel das células tronco derivadas de medula óssea na silicose.³⁷⁻³⁹ Os autores concluíram que a terapia celular modulou a inflamação pulmonar e minimizou a formação de nódulos silicóticos.³⁷⁻³⁹

Estudos Clínicos

Vários estudos descreveram o papel do corticosteroide na terapia da silicose.^{32,34} Nesse contexto, Hoshi e colaboradores⁴⁰ observaram que pacientes com sílico-asbestose tratados com esteróide [metilprednisolona, (250 mg/dia durante três dias), seguida da manutenção com prednisolona], apresentaram melhora das opacidades na radiografia de tórax.

REFERÊNCIAS

- Garn H, Friedetzky A, Kirchner A, Jager R, Gems D. Experimental silicosis: a shift to a preferential IFN-gamma-based Th1 response in thoracic lymph nodes. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2000;278(6):L1221-30.
- O'Reilly KM, Phipps RP, Thatcher TH, Graf BA, Van Kirk J, Sime PJ. Crystalline and amorphous silica differentially regulate the cyclooxygenase-prostaglandin pathway in pulmonary fibroblasts: implications for pulmonary fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2005;288(6):L1010-6.
- Raymond LW, Wintermeyer S. Medical surveillance of workers exposed to crystalline silica. *J Occup Environ Med*. 2006;48(1):95-101.

O efeito terapêutico da tenrandrina em pacientes silicóticos foi primeiramente relatado em 1977. Nas últimas décadas, a tenrandrina vem sendo amplamente utilizada na China no tratamento de pacientes com silicose. A associação da tenrandrina com drogas anti-fibróticas mostrou inibição do processo de formação de fibrose e melhora dos sintomas clínicos.⁴¹ A tenrandrina parece atuar das seguintes formas: 1) prevenindo a ativação de macrófagos alveolares induzida pela instilação intratraqueal de sílica, 2) inibindo a capacidade das partículas de estimularem a liberação de oxidantes pelos macrófagos e 3) bloqueando a ativação de NF- κ B e sua conseqüente expressão gênica.^{41,42}

Similarmente ao observado em estudos experimentais, os níveis séricos de FasL em pacientes silicóticos eram mais elevados do que em pacientes hígidos,^{43,44} sugerindo que a modulação dessa via de sinalização pode ser utilizada como possível alvo terapêutico.

Análises imunológicas também podem levar ao desenvolvimento de novas terapias, por exemplo, ao utilizar moléculas-alvo. Alguns marcadores biológicos têm sido identificados: 1) proteínas de células Clara (CC16), 2) TNF- α , 3) interleucinas, 4) espécies reativas de oxigênio, entre outros.^{45,46} Entretanto, mais estudos são necessários para validar a utilização de marcadores biológicos no tratamento da silicose.

Interessante ressaltar que nem todos os indivíduos expostos às partículas de sílica desenvolvem a doença da mesma forma, sugerindo predisposição genética.^{47,48} O entendimento da variabilidade genética e da interação entre genética e fatores ambientais é crucial na identificação de indivíduos com alto risco.

CONCLUSÃO

A silicose é uma doença que, em sua forma grave, pode levar a morte por insuficiência respiratória, em conseqüência da deterioração da função de troca gasosa pela fibrose. Ainda não existe uma forma de tratamento eficaz para essa doença que, ao longo do tempo, mostra altas taxas de mortalidade e/ou incapacitação para o trabalho. No atual contexto, é fundamental que mais estudos experimentais e clínicos sejam realizados, com o intuito de entender melhor a fisiopatologia da silicose, bem como programar um novo e efetivo tratamento no combate dessa doença.

- Vallyathan V, Shi XL, Dalal NS, Irr W, Castranova V. Generation of free radicals from freshly fractured silica dust. Potential role in acute silica-induced lung injury. *Am Rev Respir Dis*. 1988;138(5):1213-9.
- 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.
- Hnizdo E, Sluis-Cremer GK, Abramowitz JA. Emphysema type in relation to silica dust exposure in South African gold miners. *Am Rev Respir Dis*. 1991;143(6):1241-7.
- Hnizdo E, Murray J. Risk of pulmonary tuberculosis relative to silicosis and exposure to silica dust in South African gold

- miners. *Occup Environ Med.* 1998;55(7):496-502.
8. Sanderson WT, Steenland K, Deddens JA. Historical respirable quartz exposures of industrial sand workers: 1946-1996. *Am J Ind Med.* 2000;38(4):389-98.
 9. Terra Filho M, Santos Ude P. [Silicosis]. *J Bras Pneumol.* 2006;32 Suppl 2:S41-7.
 10. Holanda MA, Holanda MA, Martins MP, Felismino PH, Pinheiro VG. Silicosis in Brazilian pit diggers: relationship between dust exposure and radiologic findings. *Am J Ind Med.* 1995;27(3):367-78.
 11. Cowie RL. The influence of silicosis on deteriorating lung function in gold miners. *Chest.* 1998;113(2):340-3.
 12. Scabillon JF, Wang L, Antonini JM, Roberts JR, Castranova V, Mercer RR. Matrix metalloproteinase induction in fibrosis and fibrotic nodule formation due to silica inhalation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2005;288(4):L709-17.
 13. Borges VM, Lopes MF, Falcao H, Leite-Junior JH, Rocco PR, Davidson WF, et al. Apoptosis underlies immunopathogenic mechanisms in acute silicosis. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2002;27(1):78-84.
 14. Srivastava KD, Rom WN, Jagirdar J, Yie TA, Gordon T, Tchou-Wong KM. Crucial role of interleukin-1beta and nitric oxide synthase in silica-induced inflammation and apoptosis in mice. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(4):527-33.
 15. Mossman BT, Churg A. Mechanisms in the pathogenesis of asbestosis and silicosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(5 Pt 1):1666-80.
 16. avis GS, Pfeiffer LM, Hemenway DR. Expansion of interferon-gamma-producing lung lymphocytes in mouse silicosis. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1999;20(4):813-24.
 17. Perdereau C, Godat E, Maurel MC, Hazouard E, Diot E, Lalmanach G. Cysteine cathepsins in human silicotic bronchoalveolar lavage fluids. *Biochim Biophys Acta.* 2006;1762(3):351-6.
 18. Rao KM, Porter DW, Meighan T, Castranova V. The sources of inflammatory mediators in the lung after silica exposure. *Environ Health Perspect.* 2004;112(17):1679-86.
 19. Hamilton RF, Jr., Thakur SA, Holian A. Silica binding and toxicity in alveolar macrophages. *Free Radic Biol Med.* 2007.
 20. Porter DW, Millecchia LL, Willard P, Robinson VA, Ramsey D, McLaurin J, et al. Nitric oxide and reactive oxygen species production causes progressive damage in rats after cessation of silica inhalation. *Toxicol Sci.* 2006;90(1):188-97.
 21. Barbarin V, Arras M, Misson P, Delos M, McGarry B, Phan SH, et al. Characterization of the effect of interleukin-10 on silica-induced lung fibrosis in mice. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2004;31(1):78-85.
 22. Chen Y, Chen J, Dong J, Liu W. Antifibrotic effect of interferon gamma in silicosis model of rat. *Toxicol Lett.* 2005;155(3):353-60.
 23. Migliaccio CT, Buford MC, Jessop F, Holian A. The IL-4R{alpha} pathway in macrophages and its potential role in silica-induced pulmonary fibrosis. *J Leukoc Biol.* 2007.
 24. Rocco PR, Facchinetti LD, Ferreira HC, Negri EM, Capelozzi VL, Faffe DS, et al. Time course of respiratory mechanics and pulmonary structural remodelling in acute lung injury. *Respir Physiol Neurobiol.* 2004;143(1):49-61.
 25. Barbarin V, Nihoul A, Misson P, Arras M, Delos M, Leclercq I, et al. The role of pro- and anti-inflammatory responses in silica-induced lung fibrosis. *Respir Res.* 2005;6:112.
 26. Fujimura N. Pathology and pathophysiology of pneumoconiosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2000;6(2):140-4.
 27. Barbarin V, Xing Z, Delos M, Lison D, Huaux F. Pulmonary overexpression of IL-10 augments lung fibrosis and Th2 responses induced by silica particles. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2005;288(5):L841-8.
 28. Hubbard AK, Timblin CR, Shukla A, Rincon M, Mossman BT. Activation of NF-kappaB-dependent gene expression by silica in lungs of luciferase reporter mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2002;282(5):L968-75.
 29. Borges VM, Falcao H, Leite-Junior JH, Alvim L, Teixeira GP, Russo M, et al. Fas ligand triggers pulmonary silicosis. *J Exp Med.* 2001;194(2):155-64.
 30. Wang L, Bowman L, Lu Y, Rojanasakul Y, Mercer RR, Castranova V, et al. Essential role of p53 in silica-induced apoptosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2005;288(3):L488-96.
 31. Brown JM, Swindle EJ, Kushnir-Sukhov NM, Holian A, Metcalfe DD. Silica-directed mast cell activation is enhanced by scavenger receptors. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2007;36(1):43-52.
 32. Goodman GB, Kaplan PD, Stachura I, Castranova V, Pailles WH, Lapp NL. Acute silicosis responding to corticosteroid therapy. *Chest.* 1992;101(2):366-70.
 33. Kennedy MC. Aluminium powder inhalations in the treatment of silicosis of pottery workers and pneumoconiosis of coal-miners. *Br J Ind Med.* 1956;13(2):85-101.
 34. Sharma SK, Pande JN, Verma K. Effect of prednisolone treatment in chronic silicosis. *Am Rev Respir Dis.* 1991;143(4 Pt 1):814-21.
 35. Banks DE, Cheng YH, Weber SL, Ma JK. Strategies for the treatment of pneumoconiosis. *Occup Med.* 1993;8(1):205-32.
 36. Castranova V, Kang JH, Ma JK, Mo CG, Malanga CJ, Moore MD, et al. Effects of bisbenzylisoquinoline alkaloids on alveolar macrophages: correlation between binding affinity, inhibitory potency, and antifibrotic potential. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1991;108(2):242-52.
 37. Krause DS, Theise ND, Collector MI, Henegariu O, Hwang S, Gardner R, et al. Multi-organ, multi-lineage engraftment by a single bone marrow-derived stem cell. *Cell.* 2001;105(3):369-77.
 38. Ortiz LA, Gambelli F, McBride C, Gaupp D, Baddoo M, Kaminski N, et al. Mesenchymal stem cell engraftment in lung is enhanced in response to bleomycin exposure and ameliorates its fibrotic effects. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100(14):8407-11.
 39. Lassance RM, Passaro CP, Abreu S, Prota LF, Xisto DG, Negri EM, et al. Potential therapy for silicosis with bone marrow derived mesenchymal stem cells. *Congress of the American Thoracic Society;* 2006; San Diego: Proceedings of the American Thoracic Society. New York; 2006. p. 252.
 40. Hoshi S, Tamai Y, Tamura A, Ishida H, Yoshida N, Ogawa C, et al. Silico-asbestosis that responded to steroid therapy. *Intern Med.* 2006;45(15):917-21.
 41. Xie QM, Tang HF, Chen JQ, Bian RL. Pharmacological actions of tetrandrine in inflammatory pulmonary diseases. *Acta Pharmacol Sin.* 2002;23(12):1107-13.
 42. Liu BC, He YX, Miao Q, Wang HH, You BR. The effects of tetrandrine (TT) and polyvinylpyridine-N-oxide (PVNO) on gene expression of type I and type III collagens during experimental silicosis. *Biomed Environ Sci.* 1994;7(3):199-204.
 43. Tomokuni A, Otsuki T, Isozaki Y, Kita S, Ueki H, Kusaka M, et al. Serum levels of soluble Fas ligand in patients with silicosis. *Clin Exp Immunol.* 1999;118(3):441-4.
 44. Yamazaki S, Yoshiike F, Hirai K, Kakegawa T, Ikeda M, Nagata A, et al. Silica-associated systemic lupus erythematosus in an elderly man. *Intern Med.* 2007;46(22):1867-71.
 45. Gulumian M, Borm PJ, Vallyathan V, Castranova V, Donaldson K, Nelson G, et al. Mechanistically identified suitable biomarkers of exposure, effect, and susceptibility for silicosis and coal-worker's pneumoconiosis: a comprehensive review. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 2006;9(5):357-95.
 46. Wang SX, Liu P, Wei MT, Chen L, Guo Y, Wang RY, et al. Roles of Serum Clara Cell Protein 16 and Surfactant Protein-D in the Early Diagnosis and Progression of Silicosis. *J Occup Environ Med.* 2007;49(8):834-9.
 47. Stanilova S, Miteva L, Prakova G. Interleukin-12B-3'UTR polymorphism in association with IL-12p40 and IL-12p70 serum levels and silicosis severity. *Int J Immunogenet.* 2007;34(3):193-9.
 48. Stanilova S, Miteva L, Prakova G. IL-12Bpro and GSTP1 polymorphisms in association with silicosis. *Tissue Antigens.* 2008;71(2):169-74.

Atualização

Mecanismos de diferenciação neuroendócrina no carcinoma brônquico de pequenas células.

Mechanisms of neuroendocrine differentiation in small cell lung cancer.

Bruno Wendhausen de Oliveira¹, Cyro Teixeira da Silva Junior²,
Gilberto Perez Cardoso³, Elizabeth Giestal de Araujo⁴.

RESUMO

Neoplasias malignas do pulmão são classificadas em dois principais grupos histológicos: carcinomas de pequenas células (SCLC) e carcinomas de não pequenas células (NSCLC). Entre estes, alguns carcinomas são subdivididos em tumores neuroendócrinos do pulmão. Segundo a OMS, os tumores neuroendócrinos do pulmão incluem: os carcinóides típicos e atípicos, carcinomas neuroendócrinos de grandes células e os SCLC. Células neuroendócrinas são diferenciadas para produzir, estocar e liberar grandes quantidades de peptídeos secretórios. Diversos membros dos fatores de transcrição hélice-alça-hélice básicos ((bHLH) são importantes reguladores da expressão gênica de neuropeptídeos em células diferenciadas. Mash 1, em roedores, ou seu homólogo no homem hASH1, é um importante fator de transcrição bHLH no desenvolvimento precoce de células neurais e neuroendócrinas em tecidos diversos, incluindo o pulmão. O significado dos fatores bHLH foi revisado, neste trabalho, em SCLC e em células pulmonares neuroendócrinas (PNECs). PNECs são positivas para Mash 1 na imunohistoquímica. Não PNECs são positivas para Hes1, um repressor de bHLHs. PNECs e hASH1 estão *upregulated* em tecidos pulmonares neoplásicos e não neoplásicos. Estudos de SCLC sugerem que a diferenciação neuroendócrina pode ser regulada por hASH1.

Descritores: câncer de pulmão; fator hélice-alça-hélice; células pulmonares neuroendócrinas; diferenciação neuroendócrina.

ABSTRACT

Lung cancers are classified into two main histological groups: small cell carcinomas (SCLC) and non-small cell carcinomas (NSCLC). Among these, some carcinomas are subdivided into neuroendocrine (NE) lung tumours. According WHO NE lung tumours include typical carcinoids, atypical carcinoids, large cell neuroendocrine carcinomas (LCNEC) and SCLC. All of which show histological features of NE morphology. Neuroendocrine cells are specialized to produce, maintain and release large stores of secretory peptides. A fundamental question in the development and regulation of neuroendocrine systems is the control of cellular secretory capacity. Achaete-scute homolog-1 (termed Mash1 in rodents, hASH1 in humans) is a basic helix-loop-helix transcription factor important in early development of neural and neuroendocrine (NE) progenitor cells in multiple tissues, including the lung. Several members of the basic helix-loop-helix (bHLH) transcription factors are important regulators of neuropeptide gene expression in differentiating cells. We review the significance of a network of basic helix-loop-helix (bHLH) factors in SCLC and pulmonary neuroendocrine cells (PNECs). Immunohistochemically, PNECs are positive for Mash1 and non-PNECs are positive for Hes1, one of the repressor bHLHs. PNECs and hASH1 are upregulated in diseased lung tissues (neoplastic and nonneoplastic). Studies of small cell carcinoma suggest that neuroendocrine differentiation could be regulated by hASH1.

Keywords: Lung cancer; basic helix-loop-helix; pulmonary neuroendocrine cells; neuroendocrine differentiation.

1. Graduando da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense

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

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

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

Trabalho realizado em conjunto pelos Programas de Pós-Graduação Stricto Sensu em Ciências Médicas e Neuroimunologia da Universidade Federal Fluminense, Cidade de Niterói, Estado do Rio de Janeiro. Não existe conflito de interesse por parte dos autores e instituição onde foi realizado o trabalho.

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

Recebido em 14/12/2007 e aceito em 19/02/2008, após revisão.

INTRODUÇÃO

O carcinoma brônquico é o que se manifesta com maior frequência nos indivíduos e tem sido demonstrado um aumento anual de 2% em sua incidência mundial. Infelizmente, até o presente momento, sua letalidade mantém-se elevada. No Brasil, é a principal causa de morte oncológica, entre os homens, e a segunda principal, entre as mulheres.¹ Nos Estados Unidos, é a principal causa de morte por câncer, tanto em homens quanto em mulheres.²

Os carcinomas brônquicos podem ser classificados em dois grandes grupos com diferentes comportamentos biológicos e prognósticos: carcinoma de pequenas células (SCLC), com características neuroendócrinas predominantes, e carcinoma de não pequenas células (NSCLC).¹

Dentre os tipos de SCLC, destaca-se o carcinoma indiferenciado de pequenas células, com três subtipos celulares: o linfocitóide (oat cell), o intermediário e o combinado (de células pequenas mais carcinoma epidermóide ou adenocarcinoma).¹

Cerca de 75% dos SCLC têm fenótipo neuroendócrino, assim definido por expressar dois ou mais marcadores evidenciados pela técnica de imuno-histoquímica. A prevalência desta diferenciação neuroendócrina é variável na literatura e depende do critério imuno-histoquímico utilizado.^{3,4}

Diferenciação celular significa especialização celular. O primeiro tipo celular que manifesta diferenciação fenotípica, e pode ser morfológicamente definida, é a célula neuroendócrina, tanto em humanos quanto em animais.^{5,6} O fenótipo neuroendócrino define um grupo específico de células que possuem grânulos secretórios em seu citoplasma. Essas vesículas associam-se a uma variedade de produtos de secreção, antígenos de superfície celular e enzimas. Essa população de células contém, tanto os fenótipos endócrinos quanto neurônio específico.⁶

O fenótipo neuroendócrino está muito associado à produção de neuropeptídeos, que podem estimular a transformação e o crescimento tumoral através de sinalizações, tanto autócrinas quanto parácrinas.^{3,6}

As células pulmonares neuroendócrinas (NEPCs) também são chamadas de células de KULCHITSKY (Nicholas Kulchitsky, 1856 – 1925). Podem existir, tanto como células isoladas quanto em grupos de células, os quais são chamados, quando estão sob inervação, de corpos neuroepiteliais.⁷

NEPCs compartilham com as células neurais e as células neuroendócrinas padrões similares de expressão protéica. Esse padrão similar parece estar associado com as especializações de superfície celular, sistemas de transdução e seus sinais, componentes citoplasmáticos, vias secretórias, citoesqueleto e fatores de transcrição.⁶

As NEPCs estão presentes nos brônquios normais e no epitélio respiratório bronquiolar, junto à membrana basal da mucosa, nos homens e nos animais.

Os tumores neuroendócrinos do pulmão derivam do sistema celular neuroendócrino, que está amplamente distribuído pelo corpo. São um raro e heterogêneo grupo de neoplasias, caracterizado por diferenças embriológicas, biológicas e histopatológicas.⁸

Embora a origem das células neuroendócrinas pulmonares não tenha sido completamente determinada, a hipótese endodérmica é geralmente aceita, visto que NEPCs já foram obtidos em epitélios fetais (imaturos) *in vitro*.^{9,10} Além disso, carcinomas neuroendócrinos, como, por exemplo, o carcinoma de pequenas células, parece ser derivado de um epitélio normal.¹¹

A biologia do SCLC é complexa. A ativação de numerosos proto-oncogenes dominantes e a inativação de genes de supressão tumoral é descrita na literatura. Os proto-oncogenes dominantes, incluindo a família *myc*, *c-myc*, *c-kit*, *c-jun* e *c-scr*, foram associados à amplificação e expressão dos SCLC. A alteração na expressão de dois genes supressores do SCLC, *p53* e produtos do gene *retinoblastoma* já foi demonstrada.³

As células que fazem parte do “sistema neuroendócrino difuso” possuem características endócrinas de determinadas células e dos neurônios. Esse sistema inclui as células neuroendócrinas das ilhotas pancreáticas, gastrointestinal, respiratório, células C tireoidianas, células da medula adrenal e células pituitárias. Tais células parecem requerer fatores de transcrição semelhantes, para a expressão de proteínas neuroendócrinas comuns durante o processo de diferenciação.¹¹

DIFERENCIAÇÃO NEUROENDÓCRINA PULMONAR PELOS FATORES DE TRANSCRIÇÃO bHLH

Transcrição é o mecanismo pelo qual as células copiam o DNA em RNA. Promotor é o sítio no DNA onde se liga a RNA-polimerase, a enzima responsável pela transcrição do gene (segmento de seqüência nucleotídica do DNA). Enquanto a RNA-polimerase bacteriana é capaz de iniciar a transcrição sem o auxílio de proteínas bacterianas adicionais, as RNA-polimerases eucarióticas não podem. Elas necessitam da ajuda de um grande número de proteínas denominadas fatores de transcrição.¹²

Fatores de transcrição são proteínas que se ligam em regiões definidas do DNA (promotoras) necessárias para a expressão gênica. Existem fatores de transcrição gerais e específicos. Os fatores de transcrição específicos são responsáveis pela expressão de proteínas célula-específicas e atuam como ativadores, co-ativadores, repressores e co-repressores.¹²

Grande número de fatores de transcrição estão envolvidos no processo de diferenciação celular. Destes, pode ser citados: *Pit1-Oct2-Unc86 (POU)*, hélice-alfa-hélice (*basic helix-loop-helix* ou *bHLH*), dedo de zinco (*zinc finger*) e homeodomínio (*homeodomains*) como fatores (supostamente) envolvidos no processo de diferenciação celular.¹³

Genes bHLH controlam a diferenciação celular em diversos tecidos e são categorizados em dois diferentes grupos definidos, geneticamente, como bHLH ativador e bHLH repressor.^{14,15}

Em mamíferos, genes bHLH, como por exemplo o gene *Mash-1* (*mammalian achaete-scute complex homolog-1*) e *Math-1* (*mammalian atonal homolog-1*), são expressos em células neurais precursoras, e eles fazem uma regulação positiva na expressão tardia dos genes bHLH.¹⁵

O MASH 1 é um fator essencial na diferenciação neuroendócrina do epitélio pulmonar e a proteína HES 1 é um dos fatores de inibição da diferenciação neuroendócrina.¹⁶⁻¹⁹

Homólogos humanos de Mash 1 (hASH 1) tem sido implicados na expressão de algumas neoplasias neuroendócrinas, incluindo o carcinoma de pequenas células do pulmão, neuroblastoma, feocromocitoma, carcinoma medular de tireóide e tumores neuroectodérmicos primitivos cerebral.²⁰⁻²³

O hASH 1 é crucial para a diferenciação neuroendócrina. Em linhagens de células oriundas de carcinoma pulmonar humano, RNAm de hASH1 é expresso, exclusivamente, nas linhagens de carcinoma de pequenas células. Esses estudos sugerem que a diferenciação celular, nos carcinomas pulmonares de humanos, é determinada pela ação de fatores de transcrição bHLH, assim como nas células epiteliais do pulmão fetal.^{20,23-25}

DIFERENCIAÇÃO NEUROENDÓCRINA NO CARCINOMA DE PEQUENAS CÉLULAS

A classificação dos tumores neuroendócrinos pulmonares inclui os seguintes tipos: tumorlet, carcinóide típico e atípico, carcinoma neuroendócrino de grandes células e carcinoma de pequenas células.²⁶ Apesar desses tumores possuírem diferenciação neuroendócrina, apresentam diferentes propriedades morfológicas e biológicas.

A diferenciação neuroendócrina em carcinoma de pequenas células parece ser regulada pelo balanço dos fatores de transcrição bHLH e seus moduladores. Assim como no estudo de diferenciação neuroendócrina pulmonar de fetos de ratos, tem sido descrita a

presença do hASH 1 em algumas neoplasias neuroendócrinas em humanos, incluindo carcinoma pulmonar de pequenas células, neuroblastoma, carcinoma medular da tireóide e tumor primitivo neuroectodérmico cerebral.^{17,20-24,27-30}

Em linhagens de células de carcinoma pulmonar de humanos, RNAm hASH 1 é expresso, exclusivamente, em linhagens de carcinoma de pequenas células, não sendo identificado nas linhagens de células dos carcinomas de não pequenas células.^{13,20-24}

O fator de transcrição *Scratch*, um membro da família Zinc Finger, foi apontado, recentemente, na regulação da diferenciação neuroendócrina dos carcinomas pulmonares neuroendócrinos,³¹ porém parece não ter função alguma junto aos fatores proneural bHLH na diferenciação neuronal e não ter nenhum envolvimento no fenótipo invasivo do carcinoma de pequenas células.²⁷

HES 1 é considerado como sendo o repressor da diferenciação neuroendócrina no epitélio pulmonar de ratos,²⁵ sendo variavelmente expresso em carcinomas pulmonares de humanos. De acordo com análises de Western blot de Chen et al,¹⁷ linhagens de células positivas para hASH 1 para carcinoma pulmonar em humanos, muitos dos quais são carcinoma de pequenas células, possuem apenas traços da proteína HES 1. Em contrapartida, linhagens de células hASH 1 negativo, que são derivados de carcinoma de não pequenas células, expressam proteína HES 1.¹⁷

Após revisão dos trabalhos originais de pesquisa sobre o tema, os autores concluíram que os mecanismos regulatórios de diferenciação das células epiteliais pulmonares têm sido extensivamente estudados, nos últimos anos, e estes têm mostrado que o estabelecimento do fenótipo celular necessita da presença de fatores de transcrição, que atuariam ou reprimiriam a expressão de genes específicos. Apesar do relativamente simples mecanismo de diferenciação neuroendócrina no sistema epitelial pulmonar em fetos de ratos, o mecanismo sublinhado na determinação da diferenciação celular no câncer de pulmão em humanos parece ser mais complexo, porque carcinomas pulmonares têm numerosas mutações genéticas, e as características histológicas dos tumores variam extremamente, dependendo do caso.

REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional do Cancer. Ministério da Saúde do Brasil. [cited in 2007]. Available at: <http://www.inca.gov>
2. Sattler M, Salgia R. Molecular and cellular biology of small cell lung cancer. *Semin Oncol* 2003;30:57-71.
3. Cook RM, Miller YE, Bunn PA Jr. Small cell lung cancer: etiology, biology, clinical features, staging, and treatment. *Curr Probl Cancer* 1993;17(2):69-141.
4. Slodkowska J, Zych J, Szturmowicz M, Demkow U, Rowinska-Zakrzewska E, Roszkowski-Sliz K. Neuroendocrine phenotype of non-small cell lung carcinoma: immunohistological evaluation and biochemical study. *Int J Biol Markers* 2005;20(4):217-26.
5. Wang XY. Achaete-scute homolog-1 linked to remodeling and preneoplasia of pulmonary epithelium. *Lab Invest* 2007;87(6):527-39.
6. Ito T. Differentiation and proliferation of pulmonary neuroendocrine cells. *Prog Histochem Cytochem* 1999;34:245-324.
7. Adriaensens D, Brouns I, Pintelon I, De Proost I, Timmermans JP. Evidence for a role of neuroepithelial bodies as complex airway sensors: comparison with smooth muscle-associated airway receptors. *J Appl Physiol* 2006;101(3):960-70.
8. Franklin WA. Diagnosis of lung cancer: pathology of invasive and biochemical study. *Int J Biol Markers* 2005;20(4):217-26.
9. Emura M, Ochiai A, Gobert-Bohlen A, Panning B, Dungworth DL. Neuroendocrine phenotype differentiation in a hamster lung epithelial cell line under low oxygen pressure or after transformation by diethylnitrosamine. *Toxicol Lett* 1994;72:59-64.

10. Ito T, Nogawa H, Udaka N, Kitamura H, Kanisawa M. Development of pulmonary neuroendocrine cells in explant culture. *Lab Invest* 1997;77:449-57.
11. Sidhu GS. The endodermal origin of digestive and respiratory tract APUD cells. *Am J Pathol* 1979;96:5-20.
12. Zaha A, Schrank A, Loreto, ELS, Ferreira, HB, Schrank, IS, Rodrigues, JJS et al. *Biologia Molecular Básica*. 3a ed. RGS (Porto Alegre): Mercado Aberto; 2003.
13. Ito T, Udaka N, Ikeda M, Yazawa T, Kageyama R, Kitamura H. Significance of proneural basic helix-loop-helix transcription factors in neuroendocrine differentiation of fetal lung epithelial cells and lung carcinoma cells. *Histol Histopathol* 2001;16:335-43.
14. Jan YN, Jan LY. Genetic control of cell fate specification in *Drosophila* peripheral nervous system. *Annu Rev Genet* 1994;28:373-93.
15. Kageyama R, Nakanishi S. Helix-loop-helix factors in growth and differentiation of the vertebrate nervous system. *Curr Opin Genet Dev* 1997;7:659-65.
16. Sasai Y, Kageyama R, Tagawa Y, Shigemoto N, Nakanishi S. Two mammalian helix-loop-helix factors structurally related to *Drosophila* hairy and Enhancer of split. *Genes Dev* 1992;6:2620-34.
17. Chen H, Thiagalingam A, Chopra H, Borges MW, Feder JN, Nelkin BD, Baylin SB, Ball DW. Conservation of the *Drosophila* lateral pathway in human lung cancer: a hairy-related protein (Hes-1) directly represses achaetes-scute homolog-1 expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:5355-60.
18. Westerman BA, Breuer RH, Poutsma A, Chhatta A, Noordt LA, Koolen MG, et al. Basic helix-loop-helix transcription factor profiling of lung tumors shows aberrant expression of the proneural gene atonal homolog 1 (ATO1, HATH1, MATH1) in neuroendocrine tumors. *Int J Biol Markers* 2007;22(2):114-23.
19. Ito T, Udaka N, Okudela K, Yazawa T, Kitamura H. Mechanisms of neuroendocrine differentiation in pulmonary neuroendocrine cells and small cell carcinoma. *Endocrine Pathology* 2003;14:133-9.
20. Ball DW, Azzoli CG, Baylin SB, Chi D, Duo S, Donis-Keller H, Kumaraswamy A, Borges M, Nelkin BD. Identification of a human achaete-scute homolog highly expressed in neuroendocrine tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:5648-52.
21. Chen H, Biel MA, Borges MW, Feder JN, Thiagalingam A, Nelkin BD, Baylin SB, Ball DW. Tissue-specific expression of human achaete-scute homolog-1 in neuroendocrine tumors: transcriptional regulation by dual inhibitory regions. *Cell Growth Differ* 1997;8:677-86.
22. Gestblom C, Grynfeld A, Ora I, Ortift E, Larsson C, Axelson H, Sandstedt B, Cserjesi P, Olson EN, Pahlman S. The Basic helix-loop-helix transcription factor dHNA1, a marker gene for the developing human sympathetic nervous system, is expressed in both high- and low-stage neuroblastoma. *Lab Invest* 1999;79:67-79.
23. Soderholm H, Ortoft E, Johansson I, Ljungberg J, Larsson C, Axelson H, Pahlman S. Human achaete-scute homologue 1 (HASH-1) is downregulated in differentiating neuroblastoma cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;256:551-63.
24. Borges M, Linnoila RI, Van De Velde HJK, Chen H, Nelkin BD, Marby M, Baylin SB, Ball DW. An achaete-scute homologue essential for neuroendocrine differentiation in the lung. *Nature* 1997;386:852-5.
25. Ito T, Udaka N, Yazawa T, Okudela K, Hayashi H, Sudoh T, Guillemot F, Kageyama R, Kitamura H. Basic helix-loop-helix transcription factors regulate the neuroendocrine cell differentiation of fetal mouse pulmonary epithelium. *Development* 2000;127:3913-21.
26. Silva Junior CT, Cardoso GP, Santos LM, Zamboni M, Araújo EGA. Diferenciação neuroendócrina dos carcinomas brônquicos. *Pulmão RJ* 2006;15(1):39-43.
27. Westerman BA, Neijenhuis S, Poutsma A, Steenbergen RDM, Breuer RHJ, Egging M, van Wijk IJ, Oudejans CBM. Quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction measurement of HASH (SASCL 1), a marker for small cell lung carcinomas with neuroendocrine features. *Clin Cancer Res* 2002;8:1082-6.
28. Chen H, Carson-Walter EB, Baylin SB, Nelkin BD, Ball DW. Differentiation of medullary thyroid cancer by C-Raf-1 silences expression of the neural transcription factor human achaete-scute homolog-1. *Surgery* 1996;120:168-73.
29. Rostomily RC, Bermingham-McDonogh O, Berger MS, Tapscott SJ, Reh TA, Olson JM. Expression of neurogenic basic helix-loop-helix genes in primitive neuroectodermal tumors. *Cancer Res* 1997;57:3526-31.
30. Yazawa T, Ito T, Kamma H, Suzuki T, Okudela K, Hayashi H, Horiguchi H, Ogata T, Mitsui H, Ikeda M, Kitamura H. Complicated mechanisms of class II transactivator transcription deficiency in small cell lung cancer and neuroblastoma. *Am J Pathol* 2002;161:291-300.
31. Nakakura EK, Watkins DN, Schuebel KE, Sriuranpong V, Borges MW, Nelkin BD, Ball DW. Mammalian Scratch: a neural-specific Snail family transcriptional repressor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:4010-5.

Como eu faço

O essencial na orientação do paciente com tuberculose.

The essential information for tuberculosis patient.

Helio Ribeiro de Siqueira¹, Elizabeth da Trindade de Andrade², Ilda Marques Andrade³, Paulo Roberto Chauver⁴, Domenico Capone⁵, Rogério Rufino⁵, Claudia Henrique da Costa⁵.

RESUMO

Embora a tuberculose seja doença curável, no Brasil ocorrem cerca de 5.000 mortes por ano. A maioria decorre do alcoolismo, do tratamento irregular ou do abandono do tratamento. Muitos destes casos se devem à falta de conhecimento da gravidade da doença e a possibilidade de cura. O doente não esclarecido mais facilmente liga a cura à ausência de sintomas e, assim que melhora, abandona o tratamento. A maior dificuldade do médico, para esclarecer o doente, é ter que transmitir um grande número de informações, em um tempo exíguo de consulta, pelo número de doentes que tem de atender. O objetivo deste artigo é oferecer ao médico que trata o doente com TB um texto escrito em linguagem coloquial, com os principais tópicos de orientação do paciente e que pode ser lido em casa, com a ajuda de um parente, ou ser usado como modelo para palestra em sala de espera.

Descritores: tuberculose; educação em saúde.

ABSTRACT

Tuberculosis is concerned a curable disease, however in Brazil there are almost 5,000 deaths per year. The majority cases has been associated with alcohol and non-adherence to treatment. The patients have incorrectly correlated the lacking of symptoms with the cure, as consequence they quit the treatment early. This finding has been justified by poor relationship between patients and doctors. One the most difficult issue for doctors is to explain a long list of important points of this disease in an exiguous period of time in consult and their responsibility by attending of a long line of tuberculosis patients in working time. The aim of this article is to offer for doctors who treat tuberculosis patients a written text in colloquial language, containing the main aspects for understanding of tuberculosis, which could be read at home by patients, together with family members, or as a brochure for lecture by health professionals at outside.

Keywords: tuberculosis; health education.

INTRODUÇÃO

Quando um médico atende, pela primeira vez, um paciente com tuberculose (TB) tem que ter em mente que o sucesso terapêutico, o abandono do tratamento e até a multirresistência dependem muito da orientação que se dá a ele. Não obstante ser a TB doença curável e haver ampla rede de postos de

saúde e hospitais que tratam a doença e fornecem medicação gratuitamente, ocorrem no Brasil cerca de 5.000 mortes por ano pela doença.¹ O abandono e a irregularidade do tratamento causam recidivas e resistências e são as principais causas de mortalidade. O alcoolismo é causa importante do abandono do tratamento e a pobreza e a baixa escolaridade

1. Professor Assistente e Chefe do Setor de Tuberculose, da Disciplina de Pneumologia e Tisiologia, da Faculdade de Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).

2. Psicóloga estagiária do Ambulatório de Tuberculose, do Hospital Universitário Pedro Ernesto, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).

3. Médica bolsista do Ambulatório de Tuberculose, do Hospital Universitário Pedro Ernesto, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).

4. Médico do Serviço de Pneumologia e Tisiologia, do Hospital Universitário Pedro Ernesto, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).

5. Professor Adjunto da Disciplina de Pneumologia e Tisiologia, da Faculdade de Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).

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

Endereço para correspondência: Helio Ribeiro de Siqueira. Rua Pontes Correa, 38/501, Tijuca, CEP: 20510-050, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Telefones: (21) 2208 0015 / (21) 8894 3878, e-mail: drhelio@infolink.com.br.

Recebido em 02/03/2008 e aceito em 28/03/2008, após revisão.

contribuem para a não valorização da saúde.^{2,3} O risco do doente com TB é considerar a doença sem gravidade, até pela dificuldade em entender as explicações do médico, algumas vezes transmitidas em “medicalês” – linguagem que o doente não entende. Na realidade, existe sempre diferença, maior ou menor, entre o que o médico diz e o que o doente entende e isto é um problema universal.⁴ No caso da TB, a maior dificuldade para o médico é ter que transmitir um grande número de informações, em um tempo exíguo de consulta, pelo número de doentes que tem de atender. A resultante é um paciente que não adquire a noção da gravidade da doença e, mais facilmente, liga a cura à ausência de sintomas de modo que, assim que melhora, abandona o tratamento. Este assunto se reveste de maior importância se considerarmos o Artigo 59, do Capítulo V, do Código de Ética Médica que diz: “É vedado ao médico deixar de informar ao paciente o diagnóstico, o prognóstico, os riscos e objetivos do tratamento, salvo quando a comunicação direta ao mesmo possa provocar-lhe dano...”⁵

Em TB, existem diferenças de atendimento ambulatorial, em relação às outras doenças. O doente que falta prenuncia o problema do abandono. As questões sociais estão mais presentes e a relação médico-paciente baseia-se em três pontos principais, conforme o Quadro 1.⁶

Quadro 1 – Principais pontos na relação médico-paciente.

1. A informação sobre a doença, que se dá ao paciente, é tão importante quanto a medicação que se fornece.
2. O doente tem que estar perfeitamente informado que sua doença é grave, pode ser transmitida aos familiares, levar à destruição pulmonar e até à morte e produzir resistência do bacilo, se não houver aderência ao tratamento. Mas é perfeitamente curável, se a medicação for tomada regularmente (Código de Ética Médica, Art. 59).
3. A empatia do médico e dos demais profissionais de saúde para com o doente tem enorme importância para a aderência ao tratamento.

O objetivo deste artigo é oferecer ao médico que trata o doente com TB um texto escrito em linguagem coloquial, que pode ser fornecido ao paciente para ser lido em casa, reforçando as informações dadas durante a primeira consulta. O texto pode ser modificado ou adaptado no computador e, para isso, oferecemos cópia pela Internet, conforme o e-mail do autor. A numeração dos parágrafos visa facilitar a análise do texto durante a discussão e não consta da cópia que será enviada. Consideramos o assunto em pauta tão importante que deveria constar de toda aula sobre o tratamento da TB e de todo manual sobre a doença.

TEXTO QUE DEVE SER FORNECIDO AO PACIENTE

Para melhor visualização, usar fonte do tipo Arial, e letra de tamanho 12 (o texto ocupa duas páginas).

Informações Importantes sobre a Tuberculose

Escreva aqui o nome da unidade de atendimento

Prezado(a) Cliente.

Leia com muita atenção as explicações sobre **Tuberculose!** Convide um familiar para ler com você estas explicações e ajudar no seu tratamento.

1. A tuberculose é uma doença grave, produzida por um bacilo (micróbio) que destrói o pulmão (ou outros órgãos), que pode se transmitir para os familiares e provocar a morte. **Mas que tem cura, se o doente tomar os remédios corretamente e pelo tempo necessário.** Hoje em dia, **só morre de tuberculose quem quer!** Os remédios são dados pelo Governo, o atendimento médico é de graça, logo, **tomar os remédios e viver ou “bagunçar” o tratamento e morrer é uma escolha do doente. Escolha a vida!**

2. O tratamento mínimo é de 6 (seis) meses. **Mas só o médico é que vai dizer quando o doente está curado e pode ter alta.** Preste bastante atenção no número de comprimidos que tem que tomar. Náuseas são comuns no início do tratamento e logo passam. Mas se ocorrerem reações mais intensas, volte ao médico, mesmo se não tiver consulta marcada. Urina e todas as secreções orgânicas ficam amareladas por causa de um dos remédios (rifampicina) e isto é normal.

3. A partir do primeiro mês de tratamento, a tosse e a febre desaparecem. Depois do segundo mês, o doente passa a engordar e a se sentir bem. **É aí que mora o perigo! Ele pensa que já está curado e pára de tomar os remédios.** O resultado é que a doença volta mais forte, algumas vezes com resistência, e tudo tem que começar novamente, com aumento do número de remédios. **O tempo de tratamento da tuberculose é muito importante e não apenas os sintomas.** A maior parte do tempo de tratamento **o doente vai passar sem sentir nada, mas ainda não está curado.** Se abandonar os remédios a doença volta!

4. Toda doença aproxima a pessoa de Deus. Rezar é muito bom. Mas Deus usa os Ministros Religiosos para curar a alma e usa os Médicos para curar o corpo. **Não confunda as coisas!** Não pare de tomar os remédios acreditando em curas milagrosas!

5. Não vá atrás de opiniões de vizinhos ou parentes. Se tiver qualquer dúvida pergunte ao seu médico. Se surgir algum problema em sua vida, continue o tratamento. Se você parar os remédios por causa do problema, não vai solucioná-lo e vai ficar com mais um, sua doença vai piorar e o tratamento vai ser mais difícil.

6. **Um dos remédios (rifampicina) pode tirar o efeito da pílula para evitar a gravidez.** A mulher que toma pílula tem que procurar orientação de seu médico.

7. Banho frio, água gelada, chuva não alteram a doença. O cigarro não altera a doença, mas faz muito mal ao pulmão. **Se for possível,** aproveite para parar de fumar.

Se você usa bebidas alcoólicas todos os dias, isto faz mal à saúde. **Se não consegue parar de beber, converse com seu médico.** Não tomar os remédios por causa da bebida **é suicídio.**

8. Sua alimentação não precisa ser reforçada. O ovo é uma fonte de proteína boa e barata. Coma um ovo todos os dias e não se preocupe com o colesterol, se ele for normal. Vitaminas não fazem bem ou mal.

9. Muitas vezes, o escarro é POSITIVO nos primeiros 15 a 30 dias de tratamento. Se for este o seu caso, sempre que tossir, proteja a boca com lenço ou papel. **A doença só se transmite pelo ar, pela tosse.** Não é preciso separar garfo, faca, copo ou toalha. Não é necessário se separar dos familiares com que já vivia anteriormente. Quando a tuberculose é descoberta, já teve tempo de contaminar os parentes. As pessoas que vivem na mesma casa devem comparecer ao Posto de Saúde próximo de casa, para exames e observação. Evite novos contatos e ambientes fechados ou aglomerações, no primeiro mês de tratamento, **se o escarro for positivo.** Em relação à vida sexual, se você já vivia com seu marido ou sua mulher, e se sente bem, não há restrição.

10. Sua doença só interessa a você e à sua família. Contar o nome de sua doença no trabalho ou na escola pode lhe trazer problemas de rejeição. A quem perguntar, diga que está com infecção respiratória.

11. Trabalhar ou não trabalhar não faz diferença para a cura da tuberculose. Se você está com **escarro positivo**, ou se sente fraco e sem disposição, entre de licença. Se for estudante, não vá às aulas até que o médico permita. Converse com seu médico e com o setor de Assistência Social para melhor orientação. Se não houver condição de licença, e havendo necessidade de trabalhar por falta de dinheiro, trate-se com responsabilidade e trabalhe! **Lembre-se sempre de proteger a boca quando tossir.**

12. Se você precisa de uma cesta básica para complementar sua alimentação, converse com seu médico. Durante seu tratamento, volte sempre ao ambulatório no dia marcado. Traga sempre os RX e as receitas anteriores. Lembre-se – **o médico é que vai lhe dar alta.** Após a cura, guarde sempre todas as suas radiografias do pulmão. O médico vai precisar delas para comparar com as novas.

Trate-se corretamente e vença esta doença. Não deixe que ela vença você!!!

DISCUSSÃO SOBRE O TEXTO OFERECIDO AOS PACIENTES

Existem pontos polêmicos na apresentação acima, mas a realidade tem que ser encarada sem eufemismos e o doente orientado adequadamente para tomar atitudes de cura. A empatia da equipe de saúde é fundamental para o êxito do tratamento, como demonstrou Dalcolmo⁷ em sua tese de doutoramento pela Universidade Federal de São Paulo.

O texto começa exortando a uma leitura atenta. Em seguida, sugere o auxílio de um familiar para cuidar do tratamento – e o doente analfabeto vai precisar deste auxílio - que, basicamente, consiste em vigiar as

tomadas diárias dos medicamentos e até dar a medicação para o doente tomar. Em nosso Serviço chamamos isto de “DOT familiar” (tratamento diretamente observado em que um familiar observa o doente tomar a medicação) e incentivamos o acompanhamento de um familiar às consultas, para também receber esclarecimentos. Em nosso ambulatório, os pacientes (e acompanhantes) usam, na sala de espera, máscaras cirúrgicas, para evitar a contaminação do ambiente pela tosse (além do sistema ventilador-paciente-janela).

O parágrafo 1 inicia relatando o fato que a TB é uma doença grave. Esta afirmação produz impacto psicológico no paciente.⁸ Quando não produz, significa que o doente acha a doença de pouca importância e isto já é um indício da possibilidade do abandono do tratamento. A seguir, o impacto é aliviado com a possibilidade de cura, se houver aderência ao tratamento e a “escolha da vida”.

O parágrafo 2 reforça o conceito que TB também é “tempo de tratamento”. Fala sobre a possibilidade de efeitos colaterais e informa sobre a cor da urina e de secreções, pelo uso da rifampicina.⁹

No parágrafo 3, é abordada a dualidade sintoma-doença em que, para muitos, o desaparecimento do primeiro significa a cura da segunda. Em TB, esta confusão pode ocorrer, é desastrosa e explica a grande incidência de abandono após o segundo mês de tratamento.

O parágrafo 4 refere-se à transcendência da pessoa na procura de Deus, quando doente. O risco está na crença de uma cura milagrosa, prometida por certas religiões, e no abandono do tratamento, com consequências desastrosas.

O parágrafo 5 justifica-se pela freqüência de “palpites” que o doente ouve de vizinhos e parentes. Vários pacientes que abandonam o tratamento dão a desculpa de um problema maior na vida. Acabam ficando com dois.

O parágrafo 6 remete a um assunto muito importante. Se o médico esquece este aviso, pode se tornar o causador (involuntário) de uma gravidez indesejada, quando trata uma mulher em idade fértil. Também existe o “risco” de esclarecer a mulher sobre este assunto, quando ela já está na menopausa!

No parágrafo 7 são citadas as crenças comuns na população, mais em relação à gripe ou pneumonia, que se generalizam para a TB. A seguir são referidos os dois grandes vícios da civilização. Devemos sempre lembrar que o vício é um “outro ego”, controla inteiramente a vontade do indivíduo e não é apenas falta de vontade. O tabagismo (ou o uso de drogas ilícitas) produz outras doenças no pulmão (ou em outros sistemas) e o doente deprimido pela presença da TB pode ter maior necessidade de fumar. Colocar em contraposição o tratamento da TB pode fazer com que o dependente prefira continuar fumando! O alcoolismo é um sério problema para o doente e para o médico e é uma das grandes causas de abandono do tratamento e morte por TB.²

Dizer ao paciente viciado para parar de beber e acreditar que isso ocorra é não entender a força do vício (embora “milagres” ocorram). É mais fácil o doente parar os remédios e morrer de TB! Aqui o auxílio de um familiar para manter a adesão ao DOT(S)^{10,11} ou ao “DOT familiar” é fundamental, mesmo se o doente permanecer bebendo. É claro que muitos destes pacientes já têm lesão hepática, mas o médico sabe tratar TB em hepatopatas.⁹ O uso moderado de bebida alcoólica (uma ou duas latinhas de cerveja) em fins de semana, para os que bebem apenas socialmente (esta afirmação não vale para viciados na luta para deixar de beber), pode ser permitido, com a ressalva de não parar de tomar os remédios. Esta afirmação não foi colocada nas informações dadas ao doente para não produzir exageros.

No parágrafo 8 o paciente é informado de que não é preciso forçar uma super alimentação ou tomar vitaminas (conceito arraigado na população).

O parágrafo 9 toca no problema de desagregação da família,⁸ quando do diagnóstico da TB na falta orientação médica. Utensílios são separados e o doente se separa dos demais familiares, principalmente de crianças, com os quais vivia até ser diagnosticada a doença. Uma das características da TB é a evolução lenta até o diagnóstico. Quando ele ocorre, já houve tempo suficiente de contaminar os familiares, nos casos de BAAR positivo no escarro. A medicação negativa o escarro em duas a três semanas (somos otimistas em considerar o bacilo sensível). A maneira correta de tossir e a casa arejada e ensolarada são medidas adicionais de cuidados. Novos contatos com outras pessoas, ambientes fechados ou aglomerações devem ser evitados. Em relação à vida sexual, as informações nos parecem claras. Se marido e mulher já viviam juntos

antes, não é o “diagnóstico da TB” que vai produzir a transmissão da doença.

O parágrafo 10, embora curto, nos parece ser o mais polêmico. Existe, no subconsciente coletivo, um forte preconceito sobre a TB. Qualquer tosse, em um caso curado de TB que volte a trabalhar, pode ser causa de medo e de rejeição. A Ética Médica protege o sigilo do diagnóstico e o doente, assim como o médico que o trata, não está obrigado a comunicar o diagnóstico no local de trabalho ou na escola. No atestado médico, para fins de afastamento do trabalho ou da escola, não pode constar o diagnóstico ou o CID da doença, a não ser que seja para outro médico, que tem que guardar sigilo. Cabe ao médico do trabalho, ou ao setor de epidemiologia do Município, orientar os contatos, uma vez que o doente pode ser localizado através da notificação compulsória.

O parágrafo 11 trata da relação tuberculose – trabalho. O doente desempregado, o que é muito comum em TB, não tem direito a auxílio doença e necessita trabalhar na informalidade, para não morrer de fome, mesmo com BAAR positivo no escarro! Repouso e alimentação reforçada são coisas do passado. A TB é uma doença social.¹² Se o Governo desse aos doentes necessitados uma cesta básica, uma “bolsa TB”, a aderência ao tratamento seria bem maior! Não havendo esta possibilidade no local de tratamento, o paciente pode ser orientado a procurar um serviço assistencial voluntário que supra essa necessidade.

Esperamos que o texto seja útil como complementação da orientação médica. O mesmo pode, ainda, ser um guia para consultas de enfermagem ou palestras em sala de espera, quando a linguagem se torna mais acessível ao paciente e sem “medicalês”.

REFERÊNCIAS

- Hijjar MA, Procópio MJ, Freitas LMR, Guedes R, Bethlem EP. Epidemiologia da tuberculose: importância no mundo, no Brasil e no Rio de Janeiro. *Pulmão RJ* 2005;14(3):310-4.
- Albuquerque MFM, Leitão CCS, Campelo ARL, Souza WV, Sallustiano A. Fatores prognósticos para o desfecho do tratamento da tuberculose pulmonar em Recife, Pernambuco, Brasil. *Rev Panam Salud Publica* 2001;9(6):368-74.
- Oliveira HB, Moreira Filho DC, Recidivas em tuberculose e seus fatores de risco. *Rev Panamer Salud Publica* 2000;7(4):62-7.
- Allen CE, Kinding D, Parker RM, Roter DL, Assuring quality care for people with limited health literacy . <http://www.medscape.com/viewarticle/569201> Acessado em 25/01/2008.
- Código de Ética Médica. CREMERJ, 2007, p.25.
- Balint M. O médico, seu paciente e a doença. 2a ed. Rio de Janeiro: Atheneu; 2005. p.191-200.
- Dalcolmo MMP. Regime de curta duração, intermitente e parcialmente supervisionado, como estratégia de redução do abandono no tratamento da tuberculose no Brasil [tese] São Paulo: Universidade Federal de São Paulo;2000.
- Siqueira HR, Costa LM, Costa AA, Andrade ET, Andrade IM, Motta RM. O impacto psicológico e social do diagnóstico da tuberculose, 45º Congresso Científico do HUPE (UERJ). Agosto de 2007.
- Siqueira HR. Tratamento da tuberculose. *Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto* 2006;julho/dezembro:96-104.
- World Health Organization. The five elements of DOTS. <http://www.who.int/tb/dots/whatisdots/en/print.html>. Acessado em 25/01/08.
- Gazzeta CE, Vendramini SHF, Ruffino-Netto A, Oliveira MRC, Villa TCS. Estudo descritivo sobre a implantação da estratégia de tratamento de curta duração diretamente observado no controle da tuberculose em São José do Rio Preto e seus impactos (1998 – 2003). *J Bras Pneumol* 2007;33(2):192-8.
- Lima AL, Souza FBA, Ferreira GL. Tuberculose: atitude do cliente frente a doença. *Bol Pneumol Sanit* 2005;13(2):83-90.

Relato de Caso

Discinesia ciliar primária.

Primary cilary dyskinesia.

*Jorge Eduardo Manhães de Carvalho¹, Marcos César Santos de Castro²,
Luiz Maurício Ramos³, Maria Lúcia Ribeiro Caldas⁴, Marcelo Franco⁵.*

RESUMO

Discinesia ciliar primária é uma doença autossômica recessiva, que se caracteriza por infecções de repetição do trato respiratório, otite média, rinosinusite e bronquiectasias, associadas a *situs inversus* na metade dos casos. Os autores apresentam caso de um paciente do sexo masculino, de 20 anos de idade, com quadro de infecções de repetição e bronquiectasias bilaterais, cujo diagnóstico foi confirmado por biópsia brônquica com auxílio de microscopia eletrônica, que revelou ausência dos braços de dineína nos microtúbulos, prejudicando a função ciliar. O paciente permanece em tratamento clínico.

Descritores: Síndrome de Kartagener, bronquiectasias, infecção respiratória.

ABSTRACT

Primary ciliary dyskinesia is an autosomal recessive disorder characterized by a history of recurrent upper and lower respiratory tract infections with chronic otitis media, bronchitis and rhinosinusitis, associated with *situs inversus* in 50% of cases. The authors present a case of a young man with 20 years old with the clinic of recurrent infection and bilateral bronchiectasis. The diagnosis was established by study with electronic microscopy of bronchial mucus, revealed abnormal ciliary ultrastructure in association with abnormal ciliary motility. The patient maintains clinical treatment.

Keywords: Kartagener Syndrome, bronchiectasias, respiratory tract infections..

INTRODUÇÃO

A discinesia ciliar primária (DCP) se caracteriza, clinicamente, por história de infecções de repetição do trato respiratório superior e inferior, otite média, bronquite e rinosinusite.¹

Siewert, em 1904, descreveu o caso de jovem com *situs inversus*, bronquiectasias e tosse crônica desde a infância.²

Em 1933, Kartagener caracterizou a tríade de bronquiectasias, sinusopatia crônica e *situs inversus* como uma entidade clínico-patológica distinta.³

Posteriormente, defeitos na ultra-estrutura ciliar foram relacionados a defeitos na cauda dos espermatozóides de homens inférteis com doença pulmonar e,

desta forma, o termo síndrome dos cílios imóveis foi proposto por Afzelius.⁴ Sleigh, em 1890, sugeriu o termo discinesia ciliar primária ao observar que os cílios são, na maioria das vezes, móveis, mas com movimentos incoordenados.¹ Mais recentemente, têm sido descritas variantes da DCP que se apresentam com ultra-estrutura normal, porém com a frequência dos batimentos reduzidos ou com defeitos de orientação.^{5,6}

A incidência da discinesia ciliar primária é estimada em 1:15.000- 1:40.000.^{1,7,8}

Nos primeiros anos de vida, o acometimento da via aérea superior e ouvido médio predominam, variando, clinicamente, desde rinorréia leve a sinusite e otite de repetição, com acometimento usualmente recorrente.^{9,10}

1. Professor Adjunto de Pneumologia, da Universidade Federal Fluminense

2. Pós-graduando de Pneumologia, da Universidade Federal Fluminense.

3. Professor Adjunto de Cirurgia do Tórax, da Universidade Federal Fluminense.

4. Professora Adjunta do Departamento de Patologia e Chefe do Laboratório de Microscopia Eletrônica, da Universidade Federal Fluminense.

5. Professor Titular e Chefe do Departamento de Patologia, da Escola Paulista de Medicina.

Trabalho realizado na Universidade Federal Fluminense. Não existe conflito de interesse.

Endereço para correspondência: Jorge Eduardo Manhães de Carvalho. Rua Otavio Carneiro, 89/402, Icaraí, CEP: 24230-190, Niterói, RJ. e-mail: jorgemanhães@gmail.com.

Recebido em 10/12/2007 e aceito em 09/03/2008, após revisão.

Com a progressão, surgem sintomas de infecção do trato respiratório inferior e o desenvolvimento de complicações como bronquiectasias, hipocratismo digital e déficit de crescimento.¹

As alterações radiológicas são pouco específicas. À radiografia dos seios da face, evidenciam-se várias alterações como pansinusite, pólipos nasais, opacificação e níveis hidroaéreos. Quando estudado com radiografia de tórax, pode-se observar, desde maior evidência da trama broncovascular até suas complicações, como bronquiectasias.^{1,11} A tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) tem especial valor na melhor avaliação do acometimento pulmonar como, por exemplo, das bronquiectasias.^{11,12}

O diagnóstico da DCP é estabelecido pela análise ciliar ultra-estrutural de espécimes respiratórias, após a exclusão inicial de outras doenças.¹

O objetivo é descrever o caso de um paciente jovem que apresentava infecções recorrentes com sinusite e bronquiectasias, cujo diagnóstico foi de discinesia ciliar primária.

RELATO DE CASOS

Paciente de 20 anos, masculino, branco, estudante, natural da Bahia e residente de Niterói, Rio de Janeiro. Há aproximadamente 2 anos, vem apresentando infecções respiratórias do trato respiratório superior e inferior, de repetição, com seguidos tratamentos com antibióticos. Relata que, desde a infância, é portador de asma, rinite alérgica e episódios de otite média. Ao exame físico, apresentava estertores crepitantes e bolhosos bilaterais. Não apresentava baqueteamento digital. Exames laboratoriais como leucograma, hemograma e bioquímica sem alterações. A radiografia de tórax evidenciou infiltrado bilateral nas bases, com imagens areolares, e a TCAR (figura 1) confirmou a presença de bronquiectasias. A tomografia computadorizada de seios da face revelou espessamento da mucosa dos seios paranasais e velamento dos seios maxilares, compatível com pansinusopatia (figura 2). Dosagem de imunoglobulinas e alfa-1-antitripsina foram normais. Espermograma mostrou redução no número de espermatozoides com necrospemia. Foi submetido à broncofibroscopia, que revelou árvore traqueobrônquica sem alterações. Bacterioscopia, cultura para tuberculose e fungos, citologia para pesquisa de células neoplásicas no lavado brônquico foram negativas. A biópsia brônquica na microscopia óptica não revelou alterações significativas. Sob a avaliação da microscopia eletrônica, o exame ultra-estrutural evidenciou alguns cílios com estrutura preservada e outros com alterações heterogêneas, correspondendo a desarranjo espacial dos microtúbulos, em algumas estruturas ciliares, e ausência ocasional do braço externo dineínico (figura 3). A configuração numérica dos microtúbulos foi normal.

Em vigência destes, foi confirmado o diagnóstico de discinesia ciliar primária. O paciente encontra-se em tratamento clínico e reabilitação pulmonar.

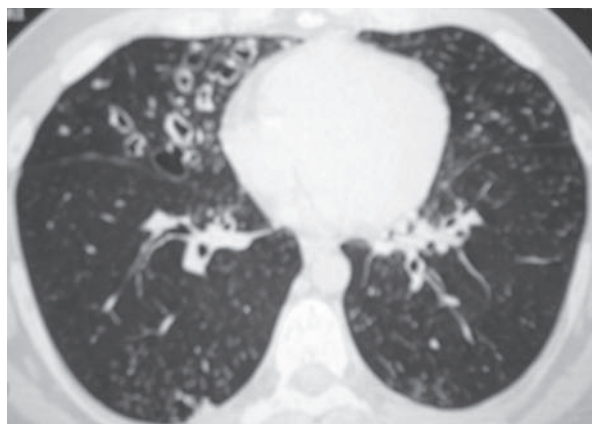


Figura 1 – Tomografia computadorizada de tórax mostrando bronquiectasias em lobo médio e em língua, além de discreto infiltrado em lobo inferior direito.

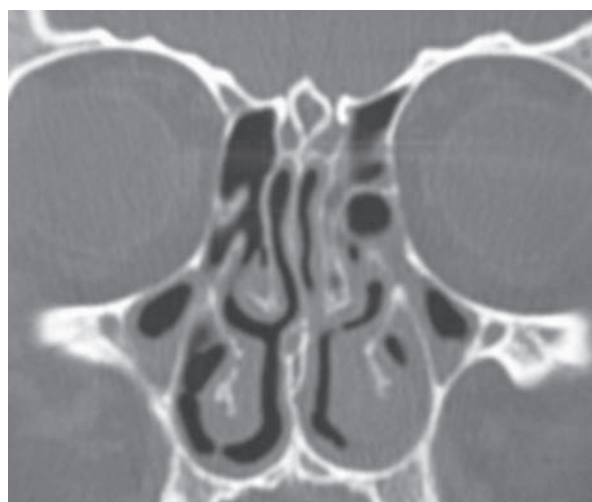


Figura 2 – Tomografia computadorizada dos seios da face evidenciando espessamento da mucosa dos seios paranasais, com níveis hidroaéreos nos seios maxilares.

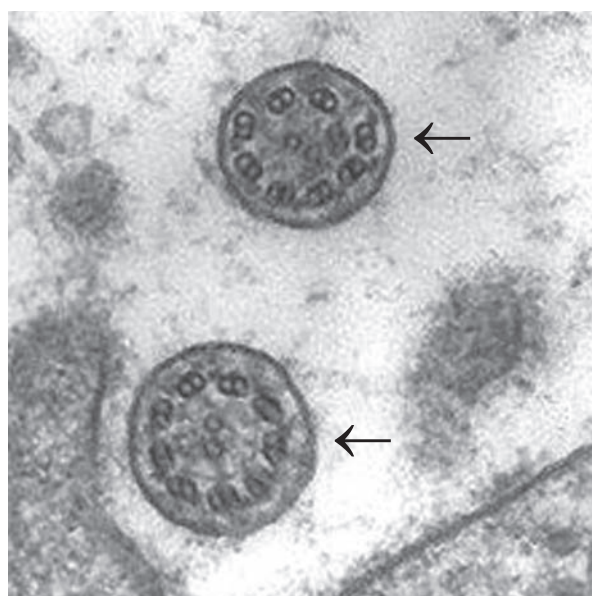


Figura 3 - O exame ultra-estrutural revelou alguns cílios com estrutura preservada e outros cílios com alterações heterogêneas correspondendo a desarranjo espacial dos microtúbulos em algumas estruturas ciliares, e ausência ocasional do braço externo dineínico.

DISCUSSÃO

A discinesia é uma doença hereditária, caracterizada por anormalidades ultra-estruturais ciliares, prejudicando o clearance mucociliar e predispondo à infecção respiratória de repetição.¹

O epitélio colunar pseudo-estratificado ciliado reveste o trato respiratório desde o terço posterior das fossas nasais até os bronquíolos, incluindo os seios paranasais e ouvido médio.¹³ Cada célula ciliada contém cerca de 200 cílios de tamanho uniforme, com comprimento de 6 µm e diâmetro de 0,3 µm. O cílio possui estrutura tubular formada por uma membrana externa própria, com nove pares de microtúbulos periféricos e um par central. As pontes de filamentos radiais unem os pares periféricos aos centrais, e as pontes de nexina ligam os pares periféricos entre si, conferindo mobilidade e resistência ao conjunto.⁴ Cada par periférico de microtúbulos é dotado de dois braços de dineína, um externo, responsável pela frequência dos batimentos, e outro interno, que atua na forma de onda dos movimentos.⁴ A estabilidade do conjunto é reforçada pelo pé basal, uma estrutura tubular localizada na base do cílio e que também é responsável pela orientação ciliar.¹ Os cílios humanos normais, geralmente, batem de forma rítmica e rápida, com frequência de, aproximadamente, 12 hertz na traquéia e oito hertz no bronquíolo, aumentando conforme a proximidade das vias aéreas.¹

Alterações dessa estrutura (ausência de braços de dineína, transposição dos microtúbulos, presença de pares de microtúbulos supranumerários) levam ao prejuízo do batimento ciliar, com conseqüente diminuição da depuração das secreções respiratórias e da motilidade dos espermatozoides.⁷

O paciente com DCP caracteriza-se, clinicamente, por apresentar uma história de infecção de repetição do trato respiratório superior e inferior, otite média, bronquite e rinosinusite, que foram encontrados no paciente.¹

Nos primeiros anos de vida, o acometimento da via aérea superior e do ouvido médio predominam, variando clinicamente desde rinorréia leve a sinusite e otite de repetição, com acometimento usualmente recorrente.^{9,10} Com a progressão, surgem sintomas de infecção do trato respiratório inferior e o desenvolvimento de complicações como bronquiectasias, existentes neste caso, além de hipocratismo digital e déficit de crescimento.¹

Em alguns pacientes do sexo masculino, a infertilidade pode ser a queixa predominante, em razão da diminuição da motilidade dos espermatozoides, na presença ou não de sintomatologia respiratória.⁷ No caso exposto, havia diminuição do número dos espermatozoides e presença de necroespermia.

Também é descrita a associação da DCP com malformações congênitas da gravidade variável (anomalias cardiovasculares, fístula traqueo-brônquica, atresia das vias biliares, hidrocefalia), além de *situs inversus*.⁷

As alterações radiológicas são pouco específicas. À radiografia dos seios da face, evidenciam-se alterações como pansinusite, pólipos nasais, opacificação e níveis hidroaéreos. Quando estudado com radiografia de tórax, pode-se observar maior evidência da trama broncovascular, espessamento brônquico, hiperinsuflação, consolidação e atelectasias.^{1,11}

O diagnóstico da DCP é estabelecido pela análise ciliar ultra-estrutural de espécimes respiratórias, após a exclusão inicial de outras doenças, como fibrose cística, deficiência de alfa-1-antitripsina, imunodeficiências (IgG, neutrófilos, complemento), Síndrome de Young e outras enfermidades que causem bronquiectasias e sinusite crônica.¹

A partir da suspeita clínica, alguns exames com valor presuntivo podem ser realizados, como o teste de sacarina, a dosagem de óxido nítrico exalado e a frequência do batimento ciliar, porém, como já dito anteriormente, o diagnóstico somente será confirmado com o estudo ultra-estrutural ciliar sob microscopia eletrônica.^{1,14}

Acerca das alterações estruturais observadas na microscopia eletrônica, podemos citar: defeitos nos braços de dineína, defeitos nos filamentos radiais, defeitos microtubulares e outros, como desorientação ciliar, frequência dos batimentos reduzidos, aplasia ciliar completa e anormalidades no pé basal.¹ No caso descrito, o exame ultra-estrutural revelou alguns cílios com estrutura preservada e outros cílios com alterações heterogêneas, correspondendo a desarranjo espacial dos microtúbulos em algumas estruturas ciliares e ausência ocasional do braço externo do braço externo dineínico.¹

Para a avaliação ultra-estrutural, devem ser obedecidos alguns critérios, como: o material deve ser obtido, preferencialmente, através de biópsias do trato respiratório inferior e os pacientes com infecção bacteriana deverão receber antibioticoterapia por 4-6 semanas, antes da coleta do material.^{1,9}

Alguns pacientes podem apresentar ao estudo alterações secundárias, que constituem em defeitos microtubulares, podendo ocorrer em 10% dos indivíduos normais, conseqüentes de processos infecciosos, tabagismo ou inalação de poluentes.^{1,15-17}

Há descrito na literatura a cultura de cílios *in vitro*, tendo este valor importante na diferenciação entre anormalidades secundárias e DCP, principalmente na presença de avaliação ultra-estrutural inconclusiva.^{18,19}

O DCP não possui tratamento específico. O objetivo do tratamento é o de prevenir e diagnosticar, precocemente, os episódios infecciosos das vias aéreas, de modo a prevenir o desenvolvimento de complicações, como déficit auditivo e bronquiectasias.^{1,8,13,15,20}

Como medidas gerais, podemos citar: acompanhamento permanente, imunização na infância (como também para pneumococo e influenza), tratamento prolongado com antibióticos para infecção por pneumococo, *H. influenza*, *Staphylococcus aureus*, fisioterapia respiratória através de drenagem postural.¹

Acerca do acometimento do ouvido médio, podem ser necessários procedimentos como timpanotomia, para inserção de tubos de ventilação, tonsilectomia, adenoidectomia e, ainda, trepanação dos seios da face, o que melhoraria a drenagem, a aeração e o acesso às medicações.¹

No caso de pacientes com bronquiectasias e doença grave refratária ao tratamento clínico das infecções, a ressecção dos segmentos acometidos é uma alternativa.²⁰

O prognóstico é dependente do diagnóstico precoce e do tratamento clínico adequado.¹

REFERÊNCIAS

1. Santos JWA, Waldow A, Figueiredo CWC, Kleinubing RD, Barros SS. Discinesia Ciliar Primária. *J Pneum* 2001;27(5):262-8.
2. Siewert A. Über einen Fall von Bronchiectasie bei einem patienten mit situs inversus viscerum. *Berl Klin Wochenschr* 1904;41:139-41.
3. Kartagener M. Bronchiectasien bei situs viscerum inversus. *Beitr Klin Tuberk* 1933;83:489-501.
4. Afzelius BA. A human syndrome caused by immotile cilia. *Science* 1976;193 (4250):317-9.
5. Rutland J, De longh RU. Random ciliary orientation. A cause of respiratory tract disease. *N Engl J Med* 1990;323(24):1681-4.
6. Rayner CFJ, Rutman A, Dewar A, Cole PJ, Wilson R. Ciliary disorientation in patients with chronic upper respiratory tract inflammation. *Am J Crit Care Med* 1995;151(1):800-4.
7. Balbani PSA, Sanches GT, Marone SAM, Butugan O. Fibrose cística, imunodeficiências e discinesia ciliar primária: causas de infecções de repetição das vias aéreas superiores. *Arq Fund Otorrinolaringol* 1998;2(1):31-6.
8. Alan F, Baker MD. Bronchiectasis. *N Engl J Med* 2002; 346(18):1383-92.
9. Bush A, Cole P, Hariri M, Phillips G. Primary ciliary dyskinesia: diagnosis and standards of the care. *Eur Respir J* 1998; 12(4):982-8.
10. Ernston S, Afzelius BA, Mossberg B. Otologic manifestation of the immotile cilia syndrome. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1984;97 (1-2):83-92
11. Tsang KW, IP M, Ooi CG, Wong MP. Kartagener's syndrome: a revisit with Chinese perspectives. *Respirology* 1998; 3(2):107-12.
12. Cartier Y, Kavanagh PV, Johkoh T, Mason AC, Müller NL. Bronchiectasis: accuracy of high-resolution CT in the differentiation of specific diseases. *Am J Roentgenol* 1999;173(1):47-52.
13. Jorissen M, Bertrand B. Ciliary dyskinesia in the nose and the paranasal sinuses. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 1997;51(4):353-66.
14. Corbell R, Bringolf-Isler B., Sasse BM, Spycher M., Hammer J. Nasal nitric oxide measurements to screen children for primary ciliary dyskinesia. *Chest* 2004; 126(4):1054-9.
15. longh RUD, Rutland J. Ciliary defects in healthy subjects, bronchiectasis and primary ciliary dyskinesia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151(5):1559-67.
16. Boat TF, Carson JL. Ciliary dysmorphology and dysfunction - primary or acquired? *N Engl J Med* 1990; 323(24):1700-2.
17. Carson JC, Cilier AM, Hu SS. Acquired ciliary defects in nasal epithelium of children with acute viral upper respiratory infections. *N Engl J Med* 1985;312(8):463-8.
18. Jorissen M, Willems T, van der Scheren B, Verbeken E. Secondary ciliary dyskinesia is absent after ciliogenesis in culture. *Acta. Otorhinolaryngol Belg* 2000;54(3):333-42.
19. Jorissen M, Willems T, Van der Scheren B, Verbeken E, De Boek K. Ultrastructural expression of primary ciliary dyskinesia after ciliogenesis in culture. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 2000;54(3):343-56.
20. Smit HJM, Schreurs AJM, van den Bosh JMM, Westermann CJJ. Is resection of bronchiectasis beneficial in patients with primary ciliary dyskinesia? *Chest* 1996;109(6):1541-5.

Relato de Caso

Tuberculose em paciente HIV positivo: sempre um desafio.

Tuberculosis in HIV positive patient: always a challenge.

*Haroldo Coelho da Silva¹, Thiago Prudente Bártholo², Diego Santos Rocha³,
Oswaldo Ítalo Siciliano⁴, Fernão Pougy da Costa Pinto⁵.*

RESUMO

A tuberculose tem incidência mundial estimada em torno de seis a oito milhões de casos novos por ano, sendo 50% destes na sua forma pulmonar. A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) foi um dos responsáveis pelo ressurgimento da epidemia de tuberculose no mundo.¹ A coinfeção tuberculose e HIV aumentam o risco do indivíduo desenvolver apresentações atípicas e formas mais graves da doença,² principalmente em pacientes com contagem de linfócitos CD₄ abaixo de duzentas células/mm³.³ Os autores relatam o caso de um paciente soropositivo para HIV que abandonou o acompanhamento ambulatorial, há um ano, interrompendo o uso dos medicamentos antirretrovirais, sendo internado para investigação de febre e diarreia. Houve remissão do quadro diarréico após uso de nitazoxanida para tratamento de giardíase, mas a febre persistiu e a evolução clínico-radiológica levou ao diagnóstico de tuberculose pulmonar. O paciente apresentou disfunção miocárdica, com rápida melhora do quadro com dobutamina. Após um mês e meio de esquema terapêutico com rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol (RIPE), o paciente recebeu alta hospitalar com remissão da febre e em bom estado geral.

Descritores: Tuberculose, HIV, AIDS, micobacteremia.

ABSTRACT

The incidence of tuberculosis in the world is estimated in six to eight millions cases per year, 50% of which have pulmonary tuberculosis. The HIV infection has contributed for resurgence of epidemic tuberculosis. When there is coinfection of HIV and tuberculosis atypical and severe forms of pulmonary tuberculosis are diagnosed mainly if CD₄ lymphocytes count is below 200cells/mm³. In this article, the authors report a patient that abandoned both clinical follow up and antiretroviral therapy by one year. He complained of fever and diarrhea. During the admission the diarrhea remitted after treatment for giardiasis with nitazoxanide, but the fever persisted daily. Pulmonary tuberculosis was diagnosed by clinical and radiographic evolution. Treatment with isoniazid, rifampin, pyrazinamide and ethambutol was initiated but there was myocardial disfunction that disappeared in few days with the use of dobutamine. After one month and half of treatment the fever disappeared and the patient was discharged.

Keywords: Tuberculosis, HIV, AIDS, mycobacteremia.

1. Médico do Serviço de Clínica Médica, do Hospital Universitário Pedro Ernesto, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).

2. Residente do Serviço de Clínica Médica, do Hospital Universitário Pedro Ernesto, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).

3. Interno do sexto ano da Faculdade de Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).

4. Professor Assistente de Clínica Médica, da Faculdade de Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).

5. Professor Adjunto de Clínica Médica, da Faculdade de Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).

Trabalho realizado no Serviço de Clínica Médica, Enfermaria 11, do Hospital Universitário Pedro Ernesto, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ). Não existe conflito de interesse.

Endereço para correspondência: Haroldo Coelho da Silva. Rua Castro Barbosa, 36/904, bloco 2, Grajaú, CEP 20540-230, Rio de Janeiro, RJ, Brasil, e-mail: harcoelho@terra.com.br.

Recebido em 17/02/2008 e aceito em 02/03/2008, após revisão.

INTRODUÇÃO

A tuberculose é uma das doenças que causaram um impacto importante no quadro surgido com a pandemia da síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA). A infecção pelo HIV é o principal fator de risco para progressão de tuberculose latente para tuberculose ativa.¹⁻⁵ Dos 40 milhões de infectados pelo vírus HIV, cerca de um terço são coinfectados por *Mycobacterium tuberculosis*.⁶

A tuberculose pode aparecer com qualquer contagem de linfócitos CD4, entretanto, as formas mais atípicas e graves irão ocorrer em indivíduos mais imunossuprimidos.⁶ A tuberculose disseminada é mais comum em pacientes HIV positivos e é sempre um desafio diagnóstico, pois, na maioria dos casos, os sinais e sintomas são inespecíficos.⁷

RELATO DE CASO

Homem de vinte anos, sabidamente HIV positivo há quatro anos, foi admitido no Hospital Universitário Pedro Ernesto relatando febre diária de 39°C com calafrios, há uma semana, e aparecimento de diarreia aquosa, sem muco ou sangue, há cinco dias.

Negava tosse, perda ponderal, hiporexia ou fadiga. Admitia abandono de tratamento antirretroviral há um ano, quando fazia uso de biovir (lamivudina + zidovudina) e abacavir – este era o quarto esquema antirretroviral que havia sido introduzido, por questões de abandono e intolerância medicamentosa. Também, há um ano, não comparecia às consultas ambulatoriais. O doente relatava tuberculose pulmonar, há três anos, com tratamento irregular e história pregressa de micobacteriose cutânea, há dois anos, por *Mycobacterium fortuitum*, após injeção intramuscular de anabolizantes. Na época, fez tratamento irregular com claritromicina + etambutol, mas obteve cura. Negava alergias, cirurgias prévias ou hemotransfusões. O paciente era etilista social e negava tabagismo.

Ao exame físico, encontrava-se em bom estado geral, corado, acianótico, anictérico, eupnéico e hidratado. Havia candidíase oral e ausência de adenomegalias cervicais e de turgência jugular. Cicatrizes hipertróficas, relacionadas à micobacteriose cutânea curada, eram vistas na parede anterior do tórax, axila direita e membro superior esquerdo. A pressão arterial era de 120mmHg x 80mmHg. O ritmo cardíaco estava regular, em dois tempos, sem sopros audíveis. Na ausculta respiratória, havia murmúrio vesicular, universalmente audível, sem ruídos adventícios. O abdômen e os membros inferiores estavam sem alterações ao exame físico.

Exames laboratoriais - hemoglobina 12,1 g/dL; hematócrito 37,3%; leucograma = 5900/mm³, com 13% de linfócitos. Glicose, uréia, creatinina, sódio e potássio estavam normais. Velocidade de hemosse-

dimentação = 51mm/h. As radiografias dos seios da face (figura1) e do tórax (figura 2) também estavam normais.



Figura 1 – Radiografia dos seios da face: normal.

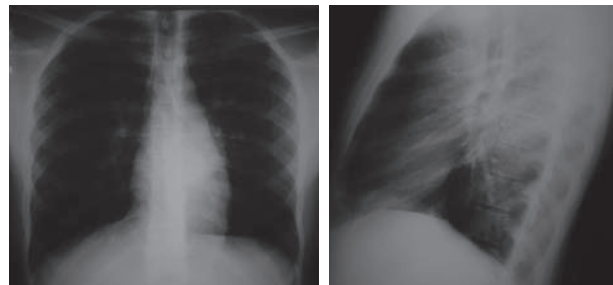


Figura 2 – Radiografia de tórax da admissão: normal.

Durante a investigação diagnóstica, foram solicitados: pesquisa de coccídeos nas fezes e coprocultura, que foram negativas; pesquisa de elementos anormais nas fezes, que revelou muco, ausência de hemácias e leucócitos; exame parasitológico de fezes, que evidenciou cistos de *Giardia lamblia*, sendo iniciado nitazoxanida por três dias. A investigação foi complementada com colonoscopia, que revelou apenas discreta hiperplasia das placas de Peyer. Três hemoculturas foram negativas. EAS com urina ácida, pH = 5,5, piúria maciça e presença de bactéria, sendo iniciado ciprofloxacina, por sete dias, e colhida uma amostra de urinocultura, que foi negativa para germes comuns e, posteriormente, para micobactérias. O exame da próstata foi normal. Após o uso de nitazoxanida, houve remissão da diarreia, entretanto persistiu o quadro de febre alta, com picos de 40°C, mesmo após os sete dias de ciprofloxacina. A ultra-sonografia de rins e vias urinárias foi normal e a de abdômen revelou apenas hepatoesplenomega-

lia homogênea. Nova amostra de hemocultura foi negativa e a fundoscopia normal. Neste momento da investigação, o paciente apresentava “febre de origem obscura no paciente HIV, sem foco infeccioso aparente”. Entretanto, no décimo terceiro dia de internação, o doente relatou dor discreta em região torácica anterior, em topografia de base pulmonar esquerda, que não piorava com a inspiração. No exame do aparelho respiratório, o murmúrio vesicular estava diminuído em base esquerda. Uma nova radiografia de tórax mostrou imagem de hipotransparência em base esquerda, sugerindo, no perfil, envolvimento do segmento superior do lobo inferior esquerdo (figura 3). A tomografia computadorizada (TC) de tórax revelou atelectasia parcial do segmento seis, por obliteração brônquica, com infiltrado em vidro fosco e broncograma aéreo, linfonodomegalias com centro hipodenso pré-vascular, pré-traqueal, para-esofagiana à direita e tráqueo-brônquica à esquerda (figura 4).

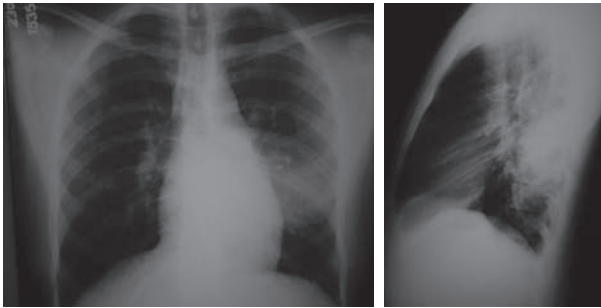


Figura 3 – Radiografia de tórax com imagem de hipotransparência em base esquerda.

Após a mudança no padrão radiológico pulmonar, foram solicitadas duas pesquisas de bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR), em material de escarro induzido, que foram positivas – (duas cruces em três). As culturas também foram positivas, após 40 dias, para *Mycobacterium tuberculosis*. Foi iniciado esquema RIPE (rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol) e o doente foi transferido para o isolamento respiratório do Serviço de Infectologia do HUPE. Neste mesmo dia, apresentou hipotensão não responsiva à reposição de volume, evoluindo com estertores crepitantes até os ápices e galope com terceira bulha, sendo iniciado meropenem, por suspeita de infecção bacteriana associada e dobutamina. Uma nova radiografia de tórax evidenciou aumento da área cardíaca. Um eletrocardiograma, no mesmo dia, não demonstrou alterações sugestivas de isquemia aguda ou miocardite. O ecocardiograma revelou hipocinesia difusa, com disfunção sistólica grave. Com o uso da dobutamina, houve melhora importante, em menos de vinte e quatro horas. Esta medicação foi utilizada por cinco dias, com resolução total do quadro, sugerindo disfunção miocárdica por sepse (micobacteremia?). O meropenem foi suspenso após sete dias.

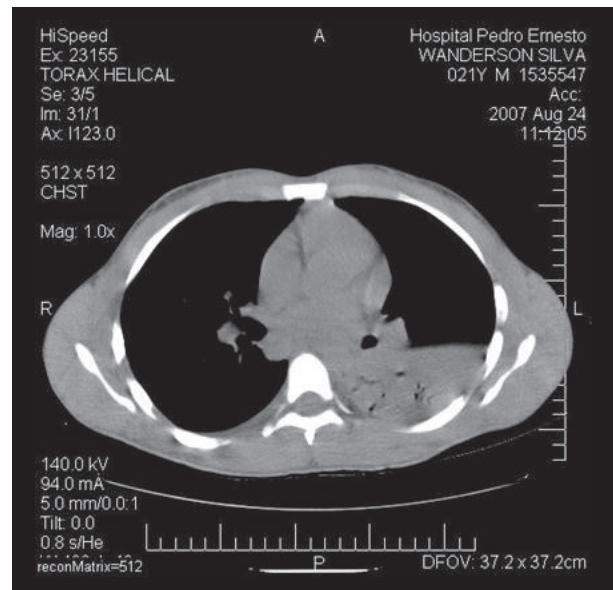
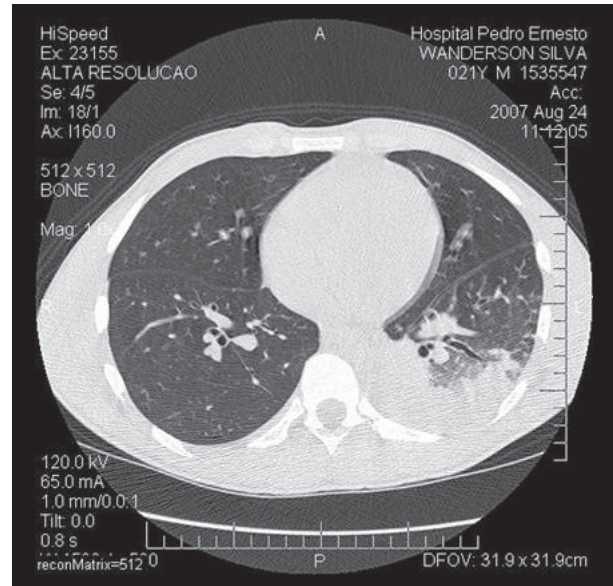


Figura 4 – Tomografia computadorizada de tórax revelando atelectasia parcial do segmento seis por obliteração brônquica com infiltrado em vidro fosco e broncograma aéreo, além de linfonodomegalias com centro hipodenso.

Com o uso do esquema RIPE, o paciente ainda se manteve febril. A TC de tórax foi repetida, após um mês, revelando resolução da atelectasia descrita, mas persistindo alteração radiológica que evidenciava broncograma aéreo em segmento seis à esquerda. Havia linfonodomegalia mediastinal, com gânglios apresentando centro hipodenso. No mesmo dia, realizou TC de abdômen que revelou hepatomegalia homogênea, esplenomegalia com diminutas lesões hipodensas, linfonodomegalias celíacas, de hilo esplênico e para-aórtica esquerda, sugerindo quadro de tuberculose disseminada. Obteve resolução total do quadro febril, apenas após um mês e meio do esquema RIPE, quando recebeu alta hospitalar e seguiu em acompanhamento ambulatorial.

DISCUSSÃO

Diante de um paciente com SIDA, que refere ter abandonado o tratamento há um ano, apresentando febre e diarreia, as infecções oportunistas do trato gastrointestinal devem ser pensadas como principais diagnósticos para o caso. O paciente apresentava bom estado geral, radiografias de seios da face e radiografias de tórax normais na admissão. A investigação diagnóstica foi direcionada para a pesquisa de patologias do trato gastrointestinal. O exame parasitológico de fezes evidenciou a presença de *Giardia lamblia*, que foi prontamente tratada com nitazoxanida. Como sabemos, a giardíase não causa infecção mais grave em pacientes com SIDA, tendo o mesmo comportamento quando comparada aos pacientes imunocompetentes,⁸ não justificando o quadro febril. Seguindo na avaliação de patologias do trato gastrointestinal, como sugerem alguns autores,^{8,9} foi realizada uma videocolonosopia, que não foi elucidativa para o caso. Concomitantemente, o paciente apresentava um EAS sugerindo infecção urinária, prontamente tratada com ciprofloxacina. Após o curso de nitazoxanida e ciprofloxacina, o paciente manteve febre alta com picos de 40°C, evidenciando que a giardíase e a piúria não justificavam a febre. A piúria confirmou-se estéril, sendo a cultura de urina negativa, inclusive para *Mycobacterium tuberculosis*. Neste momento, o paciente preenchia critérios para febre de origem obscura no paciente HIV – paciente HIV positivo com febre superior a 38,3°C, por mais de quatro semanas, em investigação ambulatorial ou, como neste caso, mais de três dias internado, com mais de quarenta e oito horas de culturas em andamento negativas, sem foco infeccioso identificado.¹⁰ O paciente, que na internação apresentava radiografia de tórax normal, queixou-se de desconforto no hemitórax esquerdo e evoluiu com mudança do padrão radiológico. Segundo Els,² em 14% dos casos de tuberculose em pacientes com SIDA, a radiografia de tórax é normal na admissão, como foi descrito neste caso. O padrão de consolidação e linfadenopatia mediastinal ocorre em 36% dos casos, como foi descrito na evolução clínico-radiológica. Este mesmo autor ainda destaca a importância da hipodensidade central do linfonodo mediastinal e a forte suspeição que se deve ter para tuberculose, após este achado, o que autoriza o tratamento empírico. O sarcoma de Kaposi e o linfoma também podem cursar com

o mesmo padrão.² Outra série descrita por Abouya et al¹¹ correlaciona achados radiográficos na tuberculose e níveis de linfócitos CD4. O padrão miliar, o não cavitário e os achados como derrame pleural e linfonodomegalia têm incidência maior, quanto menor o nível de CD4. Por outro lado, o padrão cavitário tem maior incidência, quanto maior a contagem de linfócitos CD4. No caso apresentado, o padrão da radiografia de tórax foi atípico, a TC de tórax mostrou hipodensidade central nos linfonodos mediastinais e o nível estimado de células CD4 do paciente era menor que 200/mm³. O diagnóstico foi firmado após pesquisas de BAAR no escarro induzido, método importante no paciente que não consegue obter material espontaneamente.² A cultura para micobactérias do material colhido por escarro induzido, em paciente HIV, geralmente se apresenta positiva em 50% dos casos.² A hipótese de tuberculose disseminada foi aventada em decorrência de três achados. O primeiro foi a piúria estéril e EAS com urina ácida. A cultura de urina para *Mycobacterium tuberculosis* é negativa em 23% destes casos.² O segundo dado foi a disfunção miocárdica aguda em um paciente com hemoculturas para germes comuns persistentemente negativas. O paciente não apresentou sinais de miocardite no eletrocardiograma, as enzimas cardíacas foram normais e o ecocardiograma mostrou disfunção sistólica com hipocinesia difusa, revertida, em poucos dias, com dobutamina. Nestes casos, uma disfunção miocárdica por micobacteremia deve ser aventada como hipótese. Em um estudo feito por Bacha et al¹², foi investigada a prevalência de micobacteremia em pacientes com SIDA e febre persistente. Este mesmo estudo revelou que 64% dos pacientes com diagnóstico de tuberculose apresentaram hemocultura positiva para *Mycobacterium tuberculosis*, evidenciando a importância deste método no diagnóstico em pacientes com SIDA. A sepse grave por tuberculose, associada a choque séptico e disfunção de múltiplos órgãos, é rara e quase exclusiva de pacientes imunossuprimidos.¹³ O terceiro dado é a tomografia de controle, tanto de tórax quanto de abdômen, que mostram achados compatíveis com tuberculose disseminada, como hepatoesplenomegalia e linfonodomegalias. Apesar da gravidade do caso e da evolução desfavorável durante o período da internação, o paciente recebeu alta em bom estado geral, com melhora da febre após um mês e meio de esquema RIPE.

REFERÊNCIAS

1. Iseman MD. Tuberculosis. In : Goldman L, Ausiello A, editores. Cecil Medicine 23rd edition. Philadelphia: Saunders; 2008:2298-307.
2. Els NV. Clinical features and diagnosis of tuberculosis in HIV infected patients. Up to date (base de dados na internet) 2007. Disponível em www.uptodate.com
3. Filho AJN, Maeda TY, Ferraz DM. Tuberculose e AIDS. Revista HUPE 2006;2:74-82.
4. Maher D, Raviglione M. Global epidemiology of Tuberculosis. Clin Chest Med 2005;26(2):167-82.
5. Burman WJ. Issues in the management of HIV-related Tuberculosis. Clin Chest Med 2005; 26(2):283-94.
6. Johnson MD, Decker CF. Tuberculosis and HIV infection. Dis Mon 2006; 52:420-7.
7. Wang JY, Hsueh P, Wang S, Jan I, Lee L, Liaw Y et al. Disseminated tuberculosis: a 10-year experience in a medical center. Medicine Baltimore 2007; 86(1):39-46.
8. Wilcox CM. Etiology and evaluation of diarrhea in AIDS : a global perspective at the millennium. World J Gastroenterol

2000;6(2):177-86.

9. Wilcox CM, Wanke CA. Evaluation of HIV-infected patient with diarrhea. Up to date (base de dados na internet) 2007. Disponível em www.uptodate.com
10. Gelfand JA, Callahan MV. Fever of unknown origin. In: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Hauser SL, Jameson JL, Braunwald E, editores. Harrison's Principles of Internal Medicine 16th edition Mc Graw Hill; 2005: 116-21.
11. Abouya L, Coulibaly IM, Coulibaly D, Kassim S, Ackah A, Greenberg AE et al. Radiologic manifestations of pulmonary tuberculosis in HIV-1- and HIV-2-infected patients in Abidjan, Côte d'Ivoire. *Tubercle Lung Disease* 1995; 76:436-40.
12. Bacha HA, Cimerman S, Souza SA, Hadad DJ, Mendes CMF. Prevalence of Mycobacteremia in patients with AIDS and persistent fever. *Brazilian Journal Infectious Diseases* 2004; 8(4):290-5.
13. Bridges DA, Bedino RG. Severe tuberculosis sepsis in an immunocompetent patient. *Am J Med* 2006; 119(3):11-4.

Aspectos práticos em Pneumologia

Síndrome de Kartagener.

Kartagener's syndrome.

Domenico Capone¹, Agnaldo José Lopes², Ronaldo de Miranda Louzada Júnior³, Raphael Braz Levigard³, Bernardo Tessarollo⁴, Rafael Barcelos Capone⁵, José Manoel Jansen⁶.

DADOS CLÍNICOS

Paciente feminina, 54 anos, costureira. Referia episódios recorrentes de febre, dispnéia, sibilos e tosse desde 1 ano de idade. Aos 12 anos de idade foi submetida a cirurgia do abdome para uma tentativa mal sucedida de retirada do apêndice. Aos 13 anos, em razão de novo episódio abdominal agudo, foi realizada nova laparotomia com retirada do apêndice que se localizava no lado esquerdo do abdome. Desde então, passou a apresentar síndrome brônquica supurativa caracterizada por tosse, expectoração amarelo-esverdeada em grande quantidade e hemoptóicos, além de dispnéia que vem gradativamente piorando. Relatava ainda sinusite crônica de longa data.

Ao exame físico, apresenta-se dispnéica e com unhas em “vidro de relógio” e esboço de baqueteamento digital (Figuras 1 e 2). Ausculta respiratória: roncosp, rarosp sibilosp e estertoraçãosp crepitante, notadamente nos lobosp inferiores e na projeçãosp do lobo médio e língula; havia ainda estertores não-classificáveis, tais como sons compatíveis com “guinchosp” nas bases. Ausculta cardiológica: localizaçãosp do *ictus cordis* e focosp clássicosp situados em hemitórax direito.

Exames de imagem – Radiografia de tórax: reduçãosp volumétrica pulmonar bilateral, lesõesp sugestivas de bronquiectasias em terços inferiores, dextrocardia “em espelho” (Figura 3). Tomografia computadorizada de seios da face: pansinusite (Figura 4). Tomografia computadorizada do tórax de alta resoluçãosp: bronquiectasias cilíndricasp e saculares bilaterais (Figura 5).

Diagnósticosp: síndrome de Kartagener.



Figuras 1 e 2 – Unhas em “vidro de relógio” e esboço de baqueteamento digital (Figura 2 inserida na capa da revista).

1. Professor Adjunto da Disciplina de Pneumologia da Faculdade de Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ). Radiologista do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Professor de Pneumologia da Universidade Gama Filho.

2. Médico do Serviço de Pneumologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).

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

4. Médico associado do Serviço de Radiologia e Diagnóstico por Imagem do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ)

5. Acadêmico de Medicina da Universidade Gama Filho.

6. Professor Titular da Disciplina de Pneumologia, da Faculdade de Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ). Membro Titular da Academia Nacional de Medicina.

Trabalho realizado no Serviço de Pneumologia e no Serviço de Radiologia e Diagnóstico por Imagem do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ). Não existe conflito de interesse.

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

Recebido em 12/2/2008 e aceito em 05/03/2008, após revisão.



Figura 3 – Radiografia de tórax em PA: situs inversus. Observa-se ainda infiltrado reticular nos terços inferiores, com imagens areolares de permeio, notadamente à esquerda (Figura inserida na capa da revista).

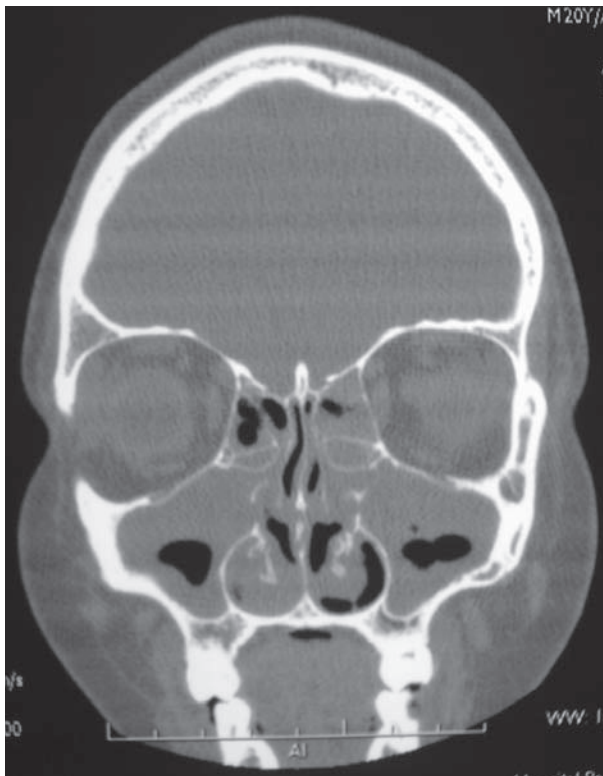


Figura 4 – Tomografia computadorizada de seios da face: pansinusite.



Figura 5 – Tomografia computadorizada do tórax de alta resolução revela bronquiectasias cilíndricas e saculares bilaterais (Figura inserida na capa da revista).

COMENTÁRIOS

A síndrome de Kartagener, descrita em 1933, é composta por imobilidade ciliar, sinusite, bronquiectasia e *situs inversus*, alterações estas provavelmente associadas a anormalidades oculares, cardiovasculares e renais, transmitidas por caráter recessivo autossômico. Conhecida de longa data, é de diagnóstico inconfundível, pois engloba situações de fácil verificação clínica e radiológica.^{1,2}

A síndrome de Kartagener está relacionada à discinesia ciliar. A energia necessária para o funcionamento dos cílios é proveniente da hidrólise de ATP em ADP por ação de uma ATPase – a dineína. Em alguns casos, a ausência ou déficit de braços de dineína causa a diminuição da função dos cílios, que passam a ter movimentos desordenados e ineficientes, impedindo o transporte adequado do muco produzido, com conseqüente estagnação das secreções e proliferação de bactérias, levando a bronquiectasia e sinusite crônica.^{2,3}

A motilidade ciliar também é responsável pela rotação das vísceras durante a embriogênese, e a sua disfunção seria responsável pelo *situs inversus*.

A síndrome de Kartagener estaria incluída como um subgrupo da síndrome de discinesia ciliar.^{3,4} Todas as estruturas que contêm cílios, como espermatozoides e trompa de Falópio, têm sua função comprometida. Portanto, a infertilidade também pode ser encontrada.

REFERÊNCIAS

1. Rossman CM, Forrest JB, Ruffin RE, Newhouse MT. Immobile cilia syndrome in persons with and without Kartagener's syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1980;121:1011-6.
2. Barker AF. Bronchiectasis. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1995;7:112-8.
3. Maeda TY; Malheiros WMP; Assunção APR; Machado OG; Jansen JM. Bronquiectasias infectadas e pansinusite em mulher de 54 anos. In: Jansen JM; Maeda TY; Noronha Filho A; Lopes AJ;

- Capone D; Siqueira HR et al. (eds.). *Prática pneumológica – 101 casos selecionados do dia-a-dia*. São Paulo – Rio de Janeiro – Belo Horizonte: Atheneu; 1999:67-71.
4. Mogami R; Capone D; Miyagui T; Noronha Filho AJ. Doenças das vias aéreas. In: Capone D; Mogami R; Miyagui T. *Tomografia computadorizada de alta resolução nas doenças difusas pulmonares – correlação anatomopatológica*. São Paulo – Rio de Janeiro – Ribeirão Preto – Belo Horizonte: Atheneu; 2003:209-47.

Qual o seu diagnóstico?

Infiltrado reticulonodular em paciente de 49 anos com dispnéia progressiva.

Interstitial infiltrates in 49-year-old patient with progressive dyspnea.

Yara de Figueiredo Rocha¹, João Gabriel da Silva Rodrigues¹, Raphael Braz Levigard¹, Alice Vilas Boas Garson de Matos¹, Luciana Louzada Farias², Marilza Emiko Yanagui Hayakawa³.

DADOS CLÍNICOS

Paciente masculino, 49 anos, com queixas de dispnéia progressiva e linfonodomegalia cervical há 6 meses. Associado a esse quadro apresentava emagrecimento de 10 kg no período. Negava tosse ou febre. Ex-tabagista de 20 maços-ano, tendo parado há dez anos. Queixava-se também de sintomas dispépticos e plenitude pós-prandial. Foi internado para investigação diagnóstica, sendo realizados exames de imagem (Figuras 1, 2 e 3) e biópsia pulmonar.

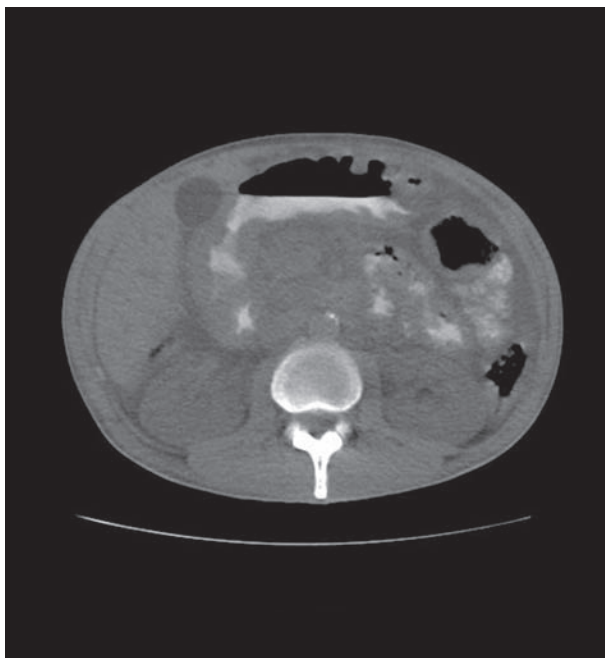


Figura 1 – Corte axial do abdome superior de tomografia computadorizada demonstrando ascite e espessamento parietal do duodeno.



Figura 2 – Corte axial de tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) do tórax, que demonstra múltiplos nódulos de localização predominantemente subpleural e nas paredes dos septos interlobulares, espessamento das grandes fissuras, opacidades com atenuação em “vidro-fosco” e derrame pleural



Figura 3 – Corte axial do tórax, com janela para mediastino demonstrando linfonodomegalia hilar, subcarinal e paraesofagiana. Também são notados calcificação de alguns linfonodos e derrame pleural.

1. Médico residente do Serviço de Radiologia e Diagnostico por Imagem do Hospital Universitário Pedro Ernesto – Universidade do Estado do Rio de Janeiro.
2. Médico residente do Serviço de Clínica Médica do Hospital Universitário Pedro Ernesto – Universidade do Estado do Rio de Janeiro.
3. Médico residente do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Universitário Pedro Ernesto – Universidade do Estado do Rio de Janeiro.
Trabalho realizado no Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ. Não há conflito de interesse.

Endereço para correspondência: Yara de Figueiredo Rocha. Estrada de Itacoatiara, 110, Qd 08, Lt 06, Itacoatiara, CEP 24348-000, Niterói, RJ, Brasil.
Tel: 55 (21) 8777-5161, e-mail: yarafrocha@gmail.com.

Recebido em 05/12/2007 e aceito em 29/01/2008, após revisão.

Resposta do dilema

DIAGNÓSTICO

O exame anatomopatológico realizado por via transbrônquica demonstrou depósitos de amilóide na lâmina própria. Conclusão: amiloidose.

COMENTÁRIOS

Amiloidose é uma doença de origem indeterminada, caracterizada pela deposição extracelular anormal de material amilóide.^{1,2}

Acomete um pouco mais homens que mulheres, na faixa etária entre 55 e 60 anos.

Muitas classificações foram propostas, o que demonstra a limitada compreensão da doença.³ De maneira simplificada, a doença pode ser classificada quanto à etiologia, proteína específica envolvida ou manifestação primária.

Quanto à etiologia:

1. Primária: não está associada a outras doenças.
2. Secundária: associada a doenças inflamatórias crônicas ou neoplasias.
3. Hereditária: base genética.
4. Senil: acomete pacientes acima de 70 anos.

Pode ser subdividida em:

1. Forma sistêmica: envolvimento difuso de múltiplos órgãos.
2. Forma localizada: limitada a um órgão.

Quanto à proteína específica envolvida:

1. Amiloidose de cadeia leve (AL): tipo mais comum da forma sistêmica. Pode ser idiopática ou estar associada a desordens sangüíneas. O pulmão está acometido em 70 a 90% dos pacientes com AL. O prognóstico é ruim e a faixa etária acometida é de 50-60 anos.^{4,5}
2. Amiloidose por amilóide A: ocorre em pacientes com doenças inflamatórias crônicas e algumas neoplasias. O pulmão pode estar envolvido em graus variáveis. Os depósitos amilóides podem ser pequenos, quando então raramente ocasionam sintomas pulmonares. O prognóstico é melhor que na AL.

Quanto à manifestação primária: formas difusa, nodular localizada e traqueobrônquica localizada.

REFERÊNCIAS

1. Georgiades CS, Neyman EG, Barish MA, Fishman EK. Review and CT manifestations. *Radiographics* 2004; 24: 405-16.
2. Graham CM, Stern EJ, Finkbeiner WE, Webb WR. High-resolution CT appearance of diffuse alveolar septal amyloidosis. *AJR* 1991; 158: 265-7.
3. Marchiori E, Souza Jr AS, Ferreira A, Azevedo KC, Fialho SM, Crespo SLV. Amiloidose pulmonar: aspectos na tomografia computadorizada. *Radiol Bras* 2003; 36(2): 89-94.
4. Müller N, Fraser R, Colman N, Paré P. Diagnóstico radiológico

Forma difusa

Também conhecida como amiloidose parenquimatosa difusa ou septal-alveolar. Ao exame histopatológico, o pulmão está acometido, mesmo na ausência de anormalidades radiográficas.

À radiografia simples, a forma difusa apresenta padrão reticular, ou retículo-nodular bilateral e difuso, com predominância basal e subpleural. Consolidações podem ocorrer. As áreas acometidas podem calcificar ou, raramente, mostrar ossificação. Menos comumente, um padrão de pequenos nódulos pode mimetizar sarcoidose ou tuberculose miliar. Linfonomegalia hilar ou mediastinal pode ser encontrada em pacientes com AL, como um achado isolado ou associada à doença intersticial. Pode ser observado ainda edema pulmonar cardiogênico decorrente de infiltração cardíaca.⁶

À tomografia computadorizada, esta forma da doença mostra inúmeras alterações, tais como: múltiplos pequenos nódulos, com 2 a 4 mm de diâmetro; espessamentos dos septos interlobulares; opacidades reticulares finas; opacidades com atenuação em "vidro-fosco"; consolidações focais; bronchiolectasias; focos de calcificação junto aos nódulos ou às áreas de consolidação e bronquiectasias de tração. Linfonomegalias – que podem estar calcificadas – ocorrem em mais de 75% dos casos. Raramente se observa derrame pleural.⁵

Forma nodular localizada

Geralmente o paciente é assintomático e o diagnóstico ocorre de forma incidental.

Radiologicamente, manifesta-se como nódulos ou massas, únicos ou múltiplos, geralmente bem definidos e redondos, medindo entre 0,5 a 5cm de diâmetro, com calcificação puntiforme, em mais de 50% dos casos, e cavitação eventuais. Os nódulos podem crescer lentamente ou ficar estáveis por vários anos.^{6,7}

Forma traqueobrônquica localizada

Pode envolver a laringe, traquéia ou brônquios-fonte. Ocorre infiltração difusa ou focal da parede das vias aéreas. Os sintomas mais comuns são estridor, dispnéia, tosse e hemoptise. Infecções recorrentes também são freqüentes.

A traquéia tipicamente é envolvida e há infiltração concêntrica ou nodular de sua parede; comumente, há calcificações.¹

das doenças do tórax. 1ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. 774 p.

5. Pickford HA, Swensen SJ, Utz JP. Thoracic cross-sectional imaging of amyloidosis. *AJR* 1997; 168: 351-5.
6. Urban BA, Fishman EK, Goldman SM, Scott WW, Jones B, Humphrey RL et al. CT evaluation of amyloidosis: spectrum of disease. *Radiographics* 1993; 13:1295-1308.
7. Webb R, Müller N, Naidic D. TC de alta resolução do pulmão. 3ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001. 596 p.

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 SOPTEJ 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:

Agnaldo José Lopes

Editor da revista

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

e-mail: pulmãorj@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:

	Especialidade	Nome da Instituição	Cidade	Ano de conclusão
Residência médica				
Mestrado				
Doutorado				
Especialização				
Pós-doutorado				
Outros				

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: ___/___/___