

Sumário *Content*

Editorial *Editorial*

SOPTERJ: 2008-2009

SOPTERJ: 2008-2009

Cyro Teixeira da Silva Junior. _____ 61

Artigo original *Original Article*

Pneumopatias em pacientes com HIV/Aids: estudo de 118 casos em um hospital de referência.

Lung diseases in patients with HIV/Aids: study of 118 cases at a reference hospital.

Nathalia Tavares Gomes, Rosemeri Maurici da Silva. _____ 62

Sensibilidade e especificidade da técnica de oscilações forçadas no diagnóstico precoce da DPOC.

Sensibility and specificity of the forced oscillation technique in earlier detection of COPD.

Alessandra Alves da Costa, Álvaro Camilo Dias Faria, Agnaldo José Lopes, José Manoel Jansen, Pedro Lopes de Melo. _____ 70

Associação entre a bioimpedância elétrica e a prova de função respiratória em homens com câncer de pulmão do tipo não pequenas células.

Correlation between Bioelectrical impedance analyses with respiratory function test in men with not small cells lung cancer.

Danielle Iespa Murillo, Agnaldo José Lopes, Rodolfo Acatauassú Nunes, Josely Correa Koury, Ivany Alves Castanho. _____ 76

Avaliação da força muscular respiratória e do *peak flow* em pacientes com distrofia muscular do tipo Duchenne submetidos à ventilação não invasiva e à hidroterapia.

Evaluation of the respiratory muscle force and the peak flow in patients with Duchenne muscular dystrophy exposed to non-invasive ventilation and hydrotherapy.

Fernando Antônio Baltar Ramos, Manuela de Carvalho Ordonho, Talita Cristina Verona de Resende Pinto, Cibelle Andrade Lima, Cíntia Rodrigues de Vasconcelos, Dayse de Amorim Lins e Silva. _____ 81

Curso de temas avançados de tuberculose - aula 9 *Tuberculosis Course*

Diagnóstico da tuberculose pulmonar em pacientes com baciloscopia direta de escarro negativa.

Diagnosis of pulmonary tuberculosis in patients with negative acid-fast staining in sputum.

Renata Leborato Guerra, Luciana Rego, Marcus Barreto Conde. _____ 87

Atualização *Review*

Terapia celular nas doenças respiratórias.

Cell therapy for respiratory diseases.

Soraia Carvalho Abreu, Caroline Pinto Passaro, Cristiane Sousa Nascimento Baez Garcia, Marcelo Marcos Morales, Patricia Rieken Macedo Rocco. _____

91

Relato de Caso *Case Report*

Abscesso pulmonar causado por micobactéria do Complexo *Mycobacterium avium* (MAC) na Aids.

Pulmonary abscess caused by the *Mycobacterium avium* complex (MAC) in AIDS.

Dirce Bonfim de Lima. _____

98

Esporotricose pulmonar: relato de caso.

Pulmonary sporotrichosis: a case report.

Ana Paula Pires Lázaro, Ana Beatriz Souza Santos, Andre Faria Murad, Bruno César Bachiega de Freitas, Davi da Costa Furtado, Isabelle Christine Cerqueira d'Oliveira, Nilcilene Fernanda Klein, Rafaela Carolina Ferreira de Sousa Coelho, Rafael Souza Silva, Rodrigo Siqueira da Rocha Dias, Luiz Tadashi Nakamura, André Paes Goulart, Marcia Cristina Boaventura Ladeira. _____

101

Aspectos práticos em pneumologia *Practical aspects in respiratory medicine*

Sarcoidose.

Sarcoidosis.

Agnaldo José Lopes, Domenico Capone, Alex Amarante Costa, Raphael Braz Levigard, Luiz Carlos Aguiar Vaz, Paranaguá dos Santos Moreira, Daurita D. Paiva. _____

105

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

Atelectasia lobar em adulto jovem.

Lobar Atelectasis in young adult.

Luiza Rotstein, Cíntia Elias, Raquel Bezerra, Domenico Capone. _____

108

Instrução para autores *Instructions for the authors* _____

111

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. Marcus Barreto Conde - marcusconde@hucff.ufrj.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 Riberão Preto - SP

Antonio Segorbe Luis - MD

Presidente da Sociedade Portuguesa de Pneumologia - PT

Ashley Woodcock - MD

University of Manchester and South Manchester University Hospital - UK

Carlos Alberto de Barros Franco - MD

Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro - RJ

Clemax Sant'Anna - MD, PhD

Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira da Universidade Federal do Rio de Janeiro - RJ

Clóvis Botelho - MD, PhD

Universidade Federal do Mato Grosso - MT

Domenico Capone - MD, PhD

Universidade do Estado do Rio de Janeiro - RJ

Edson Marchiori - MD, PhD

Univ. Federal do Rio de Janeiro e Univ. Federal Fluminense - RJ

Eduardo Pamplona Bethlem - MD, PhD

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - RJ

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

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 Acatauassú 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

Rosemeri Maurici da Silva - MD, PhD

Universidade do Sul de Santa Catarina - SC

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

SOPTERJ: 2008-2009

Cyro Teixeira da Silva Junior

Vice-presidente da SOPTERJ

Presidente do XII Congresso Médico de Pneumologia e Tisiologia do Estado do Rio de Janeiro

Os editoriais são textos cujo conteúdo expressa a opinião da empresa, da direção ou da equipe de redação, sem a obrigação de ter alguma imparcialidade ou objetividade.

O convite para escrever este editorial, por solicitação do editor principal da Pulmão RJ (Prof. Agnaldo José Lopes) e do presidente da SOPTERJ (Prof. José Manoel Jansen), foi recebido com muita satisfação. Isto porque, sem a obrigação de ter alguma imparcialidade, posso relatar o árduo trabalho em desenvolvimento pela nova diretoria da SOPTERJ, eleita em Assembléia Geral para o biênio 2008-2009.

Antes de apresentar e discutir alguns tópicos do trabalho dessa diretoria, devemos destacar dois importantes fatores: continuidade e interação. Continuidade com as realizações prementes da antiga diretoria; interação intensa com membros da diretoria anterior e com a comissão executiva do congresso de 2007.

Com esta filosofia de trabalho, a atual diretoria, em 2008, já realizou, desde março: 1) reuniões científicas itinerantes em vários hospitais com serviços importantes de Pneumologia; 2) cursos de atualização durante os sábados; 3) várias jornadas de tuberculose por cidades diferentes do Estado do Rio de Janeiro (Terresópolis, Campos, Rio de Janeiro, Duque de Caxias, Volta Redonda e outras já programadas). Em consequência desse trabalho, ocorreu um aumento de 100% no número de sócios adimplentes.

O site da SOPTERJ está, também, em processo constante de aperfeiçoamento e encontra-se com número elevado de visitantes, além de atualização frequente. Essa interação se faz importante e é fruto do dinamismo dessa gestão.

A Revista Pulmão RJ encontra-se com sua periodicidade normalizada e com uma média de quatro a seis artigos originais por número, fato que, certamente, contribuirá para uma melhor qualificação em novas indexações. Vários destes artigos são trabalhos de pesquisa de colegas que representam outros Estados. Uma captação espontânea de artigos originais já começou a acontecer. Um suplemento sobre asma foi publicado e mais três (câncer de pulmão, pneumonias e doenças intersticiais) encontram-se em fase de elabo-

ração por editores convidados. Todos os seus volumes, números e suplementos, referentes aos últimos quatro anos, encontram-se *on line* em nosso site. E, não menos importante, existe um planejamento financeiro até dezembro de 2009.

Felizmente podemos falar sem qualquer preocupação com alguma imparcialidade, sobre o XII Congresso Médico de Pneumologia e Tisiologia do Estado do Rio de Janeiro, no Centro de Convenções do CBC. O evento ocorrerá em quatro dias (entre 23 e 26 de setembro de 2009) e, sem dúvida, terá intensa interação entre profissionais que atuam nas especialidades vinculadas à Pneumologia, que já manifestam interesse em participar do evento.

A grade científica do evento contemplará a realização de conferências sem concorrências, simpósios patrocinados, controvérsias, cursos de atualização pré-congresso, pesquisa básica e clínica. Os Núcleos Clínicos de Discussão, uma atividade vitoriosa do último congresso, serão mantidos.

Outra atividade considerada oportuna e importante neste congresso será a apresentação de temas livres previamente inscritos. Todos os trabalhos aceitos serão publicados na Pulmão RJ. Alguns temas livres serão, entretanto, selecionados pelos editores para apresentação oral durante a grade do congresso. Esperamos, com esta atitude, incentivar alunos de graduação e pós-graduação a pensarem em ter a Pneumologia como especialidade no futuro. Também com este objetivo o projeto *Especialista de Amanhã* será mantido.

Até o final de março de 2009, toda parte científica e financeira do congresso estará finalizada.

Os sócios da SOPTERJ contam com uma equipe de trabalho pragmática, inteligente e flexível. Pessoas que dialogam e pensam em todos, com certeza, erram menos. Por isso, estou certo que novas idéias e projetos serão bem-vindos.

Finalmente, a atual diretoria, seus funcionários e a comissão executiva do futuro congresso colocam-se à disposição para responder a perguntas feitas por qualquer colega do Estado do Rio de Janeiro e de outros Estados, sobretudo se esta resumir-se em: **Por que vale a pena ser sócio da SOPTERJ?**

Artigo original

Pneumopatias em pacientes com HIV/Aids: estudo de 118 casos em um hospital de referência.

Lung diseases in patients with HIV/Aids: study of 118 cases at a reference hospital.

Nathalia Tavares Gomes¹, Rosemeri Maurici da Silva².

RESUMO

Introdução: As doenças pulmonares são identificadas, com freqüência, em pacientes infectados com o vírus da imunodeficiência humana (HIV). O objetivo deste estudo foi descrever os aspectos clínicos, epidemiológicos e as técnicas utilizadas no diagnóstico de pneumopatias em pacientes com HIV/Aids. **Metodologia:** Foram avaliados os prontuários de pacientes admitidos no Hospital Nereu Ramos – Florianópolis – SC, no período de 2000 a 2003, com diagnóstico de pneumopatia, positivos ao HIV, e com idade superior a 14 anos. Foram excluídos indivíduos cujo prontuário médico não foi encontrado, ou aqueles em que os dados foram insuficientes para o preenchimento da ficha de inclusão. **Resultados:** Foram avaliados 118 indivíduos, com média de idade de 37,6 anos, a maioria do gênero masculino (78%) e caucasianos (89%). Foi verificada uma grande associação entre sinais e sintomas, onde, isoladamente, os mais comuns foram febre, tosse produtiva e dispnéia. As técnicas diagnósticas mais utilizadas foram, em ordem de freqüência: análise de escarro, lavado broncoalveolar e biópsia pulmonar transbrônquica, e os diagnósticos mais encontrados foram pneumocistose, tuberculose e pneumonia bacteriana. **Conclusão:** A amostra estudada demonstrou quadro clínico e epidemiológico compatível com o encontrado na literatura. A técnica diagnóstica mais utilizada foi a análise de escarro e o diagnóstico mais encontrado foi pneumocistose.

Descritores: HIV, aids, doenças pulmonares.

ABSTRACT

Introduction: Pulmonary diseases frequently are identified in patients with the human immunodeficiency virus (HIV). The objective was to describe the clinical and epidemiological aspects, and the techniques used in the diagnosis of lung disease in HIV positive/Aids patients. **Methodology:** Medical records of HIV-positive patients admitted in Hospital Nereu Ramos – Florianópolis – Santa Catarina, with lung disease diagnosis, from 2000 to 2003, with age above 14 years, were analysed. Those whose records were missing, or that the information was insufficient to complete the inclusion form, were excluded. **Results:** One hundred and eighteen medical records were analysed, the average age found was 37.6 years, 78% were of the masculine gender and 89% were caucasians. A great association of signs and symptoms was verified, separately, the most common were fever, productive cough, and dyspnea. The most used diagnostic techniques were the following, in order of occurrence: sputum analysis, bronchoalveolar lavage and transbronchial lung biopsy, and the most found diagnosis were pneumocystosis, tuberculosis, and bacterial pneumoniae. **Conclusion:** The studied sample showed clinical and epidemiological features compatible with the ones in the literature. The most used diagnostic technique was the sputum analysis, and the most found diagnosis was pneumocystosis.

Keywords: HIV, aids, lung disease.

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

2. Doutora em Medicina/Pneumologia. Professora do Curso de Medicina da Universidade do Sul de Santa Catarina (Unisul) e da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC).

Trabalho realizado na Universidade do Sul de Santa Catarina (Unisul). Não há conflito de interesse.

Endereço para correspondência: Rosemeri Maurici da Silva. Rua Moçambique, 852, Rio Vermelho, CEP 88060415, Florianópolis, SC, Brasil. Tel.: 55 (0XX48) 99822796; e-mail: rosemaurici@hotmail.com.

Recebido em 04/02/2008 e aceito em 23/03/2008, após revisão.

INTRODUÇÃO

A síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids) é uma entidade clínica causada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV).¹ Desde sua descoberta, causou profundas mudanças na sociedade, em conceitos culturais, na prática médica, e fez necessário inovar nas iniciativas em saúde pública.²⁻⁴

De acordo com a *Joint United Nations Programme of HIV/AIDS* (UNAIDS), no mundo, havia aproximadamente 33,2 milhões de pessoas vivendo com o HIV em 2007. Destes, 30,8 milhões eram adultos e 15,4 milhões, mulheres. No mesmo ano, o número de mortes decorrentes da Aids foi de 2,1 milhões, sendo 330.000 indivíduos menores de 15 anos.³

A infecção pelo HIV causa doença, diretamente, por destruição de células infectadas e, indiretamente, pela imunossupressão resultante.^{2,5} Pacientes com Aids estão sujeitos a um largo espectro de doenças pulmonares, que são uma das causas mais comuns de manifestações agudas e óbitos neste grupo de pacientes.²

A terapia para infecção por HIV e Aids é baseada em anti-retrovirais, imunomodulação, profilaxia e tratamento das infecções oportunistas, rastreamento e tratamento de neoplasias. As decisões terapêuticas devem ser individuais, de acordo com o risco indicado pela quantidade de vírus e pela contagem de células CD4, e o tratamento deve objetivar a supressão total das replicações do HIV. As drogas devem seguir um esquema e serem administradas na sua dose ótima, com especial atenção às mulheres grávidas, que devem receber uma terapia otimizada, para reduzir o risco de transmissão vertical.^{5,6}

As doenças pulmonares associadas ao HIV podem ser divididas em dois grandes grupos: as infecções oportunistas e as neoplasias e doenças não-infecciosas selecionadas.²

Dentre as infecções oportunistas há quatro subgrupos: as infecções bacterianas, as doenças micobacterianas, as infecções fúngicas e as virais e parasitárias.²

Já no grupo das neoplasias e doenças não-infecciosas selecionadas, destacam-se o sarcoma de Kaposi e o Linfoma não-Hodgkin. Em um subgrupo, denominado doenças linfoproliferativas, existe a pneumonia intersticial não-específica. Como desordens variadas, colocam-se, como exemplos, a hipertensão pulmonar, a doença pulmonar obstrutiva crônica, a sarcoidose e síndromes de reconstituição imune.²

O que determina a predisposição a uma ou outra doença, ou infecção oportunística, é a contagem de células TCD4⁺ no sangue periférico.²

Dessa forma, este estudo foi realizado com o objetivo de descrever os aspectos clínicos, epidemiológicos e as técnicas utilizadas no diagnóstico de pneumopatias, em pacientes positivos ao HIV/Aids admitidos em um hospital de referência.

MÉTODOS

Trata-se de uma coorte histórica, através de análise de dados contidos em prontuários médicos, em pacientes admitidos no Hospital Nereu Ramos – Florianópolis – SC, no período de 2000 a 2003, com diagnóstico de pneumopatia e positivos ao HIV. Foram incluídos no estudo os indivíduos com idade superior a 14 anos e excluídos aqueles cujo prontuário médico não foi encontrado, ou que os dados fossem insuficientes para o preenchimento da ficha de inclusão.

Foram coletados dados referentes às seguintes variáveis: idade em anos, gênero, etnia, tempo de diagnóstico do HIV em anos, contagem de células TCD4⁺ no sangue periférico, sinais e sintomas associados a pneumopatia, diagnóstico etiológico, técnicas diagnósticas realizadas, técnica responsável pelo diagnóstico etiológico, alterações radiográficas e evolução referente a encaminhamento para UTI, óbito e causa do óbito.

Foram utilizados como diagnóstico de pneumopatia os seguintes critérios:

- 1) Pneumonia Bacteriana: cultura quantitativa com 10⁴ ou mais ufc/ml no lavado broncoalveolar e 10⁶ ou mais ufc/ml na amostra de escarro e/ou hemoculturas positivas e/ou demonstração do agente na biópsia pulmonar transbrônquica.^{7,8,9}
- 2) Tuberculose Pulmonar: baciloscopia e/ou cultura positiva para *Mycobacterium tuberculosis*.^{7,8,10}
- 3) Micobacteriose Não Tuberculosa: cultura positiva e demonstração do agente nas amostras de biópsia.^{7,8}
- 4) Pneumocistose (*Pneumocystis jiroveci*): identificação do agente nas amostras clínicas.^{7,8}
- 5) Histoplasmose (*Histoplasma capsulatum*), Coccidioidomicose (*Coccidioides immitis*), Criptococose (*Cryptococcus neoformans*) e Paracoccidioidomicose (*Paracoccidioides brasiliensis*): identificação do agente e/ou isolamento em cultivo.^{7,8,11}
- 6) Outros fungos, pneumonia por citomegalovírus, sarcoma de Kaposi, pneumonite intersticial linfóide e pneumonite intersticial não específica: diagnóstico histopatológico.^{7,8,12,13,14}
- 7) Doenças parasitárias: identificação do agente nas amostras clínicas.^{7,8}

Os participantes que não preencheram os critérios diagnósticos ou que não realizaram técnicas diagnósticas específicas para as pneumopatias foram incluídos no estudo como diagnóstico empírico.

Os dados foram armazenados e analisados com o auxílio do software SPSS®.

O teste *t* de *student* foi utilizado para avaliar as diferenças nas contagens médias de TCD4⁺ entre as pneumopatias, em um nível de confiança estatística de 95% ($p < 0,05$).

O projeto de pesquisa foi submetido e aprovado pela Comissão de Ética e Pesquisa em Seres Humanos da Universidade do Sul de Santa Catarina (07.345.4.01.III).

RESULTADOS

A média de idade dos participantes foi de 37,6 anos (DP±8,23), sendo a idade mínima de 18 anos e a idade máxima de 61 anos.

Quanto ao gênero, 92 participantes (78%) eram do gênero masculino, e 26 (22%) do gênero feminino.

Quanto ao grupo étnico, 105 (89%) eram caucasianos e 13 (11%) eram não-caucasianos.

A maioria dos participantes residia na Grande Florianópolis (82,2%) e os demais (17,8%) residiam em outras cidades catarinenses.

O tempo de diagnóstico do HIV no momento da internação está descrito na Tabela 1.

Tabela 1 – Distribuição dos participantes de acordo com o tempo de diagnóstico do HIV.

Tempo de diagnóstico do HIV	n	%
Na internação	8	6,8
0 – 6 meses	9	7,6
6 meses – 2 anos	13	11
2 – 5 anos	13	11
5 – 10 anos	18	15,3
Mais de 10 anos	16	13,6
Não informado	41	34,7
Total	118	100

Grande parte dos participantes não soube informar o tempo de diagnóstico do HIV quando da admissão hospitalar (34,7%) e, dos pacientes que tinham este período estabelecido, o mais comum foi entre cinco e dez anos (15,3%).

A média de células TCD4⁺ foi de 179,02 células por mm³, com valor mínimo de 1 e máximo de 811, mediana de 121 e moda de 67.

Quase a totalidade dos pacientes demonstrou associações de dois ou mais sinais e/ou sintomas. As manifestações clínicas isoladas mais encontrados foram: febre em 78 indivíduos (66,1%), tosse produtiva em 76(64,4%) e dispnéia em 64(54,2%). Também se observou um alto percentual de pacientes com tosse não produtiva (18,6%). A distribuição dos participantes segundo as manifestações clínicas encontra-se demonstrada na Tabela 2.

Tabela 2 – Distribuição dos participantes segundo as manifestações clínicas.

Sinais e Sintomas	n	%
Febre	78	66,1
Tosse Produtiva	76	64,4
Dispnéia	64	54,2
Dor torácica	50	42,4
Emagrecimento	44	37,3
Sudorese Noturna	36	30,5
Tosse Não Produtiva	22	18,6
Ortopnéia	1	0,8
Outros sintomas	30	25,4

A distribuição dos sinais e sintomas de acordo com as pneumopatias mais freqüentes encontra-se demonstrada na Tabela 3.

Tabela 3 – Distribuição dos sinais e sintomas de acordo com as pneumopatias mais freqüentes.

	Pneumo- cistose	Tuberculose	Pneumonia Bacteriana
Dor torácica	15(50%)	10(34,4%)	10(40%)
Febre	21(70%)	21(72,4%)	17(68%)
Tosse Produtiva	18(60%)	20(68,9%)	16(64%)
Tosse Não Produtiva	8(26,6%)	5(17,2%)	4(16%)
Dispnéia	18(60%)	12(41,3%)	13(52%)
Sudorese Noturna	7(23,3%)	12(41,3%)	8(32%)

Os diagnósticos mais freqüentes foram pneumocistose, tuberculose e pneumonia bacteriana, totalizando 71,2% dos casos estudados. Apesar de todos os esforços, 10 participantes (8,5%) permaneceram sem diagnóstico etiológico específico. A Tabela 4 demonstra a distribuição dos participantes segundo o diagnóstico da pneumopatia.

Tabela 4 – Distribuição dos participantes segundo o diagnóstico da pneumopatia.

Diagnóstico da Pneumopatia	n	%
Pneumocistose	30	25,4
Tuberculose	29	24,6
Pneumonia bacteriana	25	21,2
Tuberculose + Pneumocistose	10	8,5
Sarcoma de Kaposi	6	5,1
Citomegalovírus	3	2,5
Histoplasmose	2	1,7
Tuberculose + Pneumonia	1	0,8
Criptococose	1	0,8
Abscesso Pulmonar	1	0,8
Sem diagnóstico	10	8,5
Total	118	100

A distribuição dos participantes segundo o diagnóstico de pneumopatia e a média de células TCD4⁺ no sangue periférico encontra-se demonstrada na Tabela 5. Não houve diferença estatisticamente significativa entre as contagens de células TCD4⁺ e os diagnósticos etiológicos específicos (p>0,05).

Tabela 5 - Distribuição dos participantes segundo o diagnóstico de pneumopatia e a média de células TCD4⁺ no sangue periférico.

Pneumopatia	TCD4 ⁺ *
Pneumocistose	188,67
Tuberculose	125,88
Pneumonia bacteriana	229,9
Tuberculose + Pneumocistose	183,78
Sarcoma de Kaposi	101,75

* Média

Do total dos pacientes analisados, 72(61,0%) submeteram-se à técnica de análise do escarro para o diagnóstico da pneumopatia, dos quais 28(38,9%) resultados foram positivos e 44(61,1%), negativos.

Sobre o escarro induzido, 18(15,3%) pacientes realizaram a técnica, dos quais 4(22,2%) foram positivos e 14(77,8), negativos.

O escovado brônquico foi utilizado em 18(15,3%) pacientes, onde 8(44,4%) obtiveram resultado positivo e 10(55,6%), negativo.

Em relação ao lavado broncoalveolar (LBA), 64(54,2%) pacientes foram submetidos ao exame, sendo 41(64%) positivos e 23(36%) negativos.

Do total, 27(22,9%) pacientes realizaram biópsia pulmonar transbrônquica (BPTB), onde os resultados foram positivos em 10(37%) e negativos em 17(63%).

Apenas um (0,8%) paciente realizou a biópsia pulmonar a céu aberto, cujo resultado foi negativo para o diagnóstico etiológico da pneumopatia.

Em 10 indivíduos (8,5%), nenhum agente etiológico foi isolado, apesar das técnicas diagnósticas utilizadas.

As técnicas diagnósticas utilizadas e seu rendimento encontram-se demonstradas no Gráfico 1.

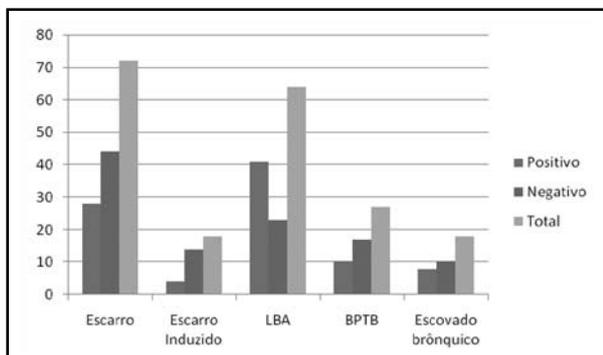


Gráfico 1 – Técnicas diagnósticas utilizadas e rendimento.

A frequência das alterações radiológicas associadas às pneumopatias encontra-se demonstrada na Tabela 6.

Tabela 6 – Distribuição das pneumopatias e respectivas alterações radiográficas.

	Intersticial	Alveolar	DP*	Nódulo	Massa	Cavitação	Adenomegalia	Pneumotórax
Pneumocistose	17	15	6	2	1	2	1	1
Tuberculose	16	20	3	2	0	6	8	0
Pneumonia bacteriana	9	17	6	1	0	1	3	0
Tuberculose + Pneumocistose	7	5	3	0	0	4	0	0
Sarcoma de Kaposi	3	3	1	2	0	0	1	0
Citomegalovirus	2	1	0	0	0	0	0	0
Histoplasmose	1	1	1	0	0	0	1	0
Tuberculose + Pneumonia	0	1	0	0	0	0	0	0
Criptococose	0	1	0	0	0	1	1	0
Abscesso Pulmonar	0	1	0	0	0	1	0	0
Total	55	65	20	7	1	15	15	1

* Derrame Pleural

Houve 19(16,1%) casos em que foi necessário o encaminhamento para a UTI. Dos 118 pacientes analisados, 40(33,9%) faleceram. Dos 40 óbitos existentes, 31(81,6%) foram decorrentes da pneumopatia existente e 7(18,4%) foram decorrentes de outras enfermidades, que não as pneumopatias (Tabela 7).

Tabela 7 – Distribuição dos óbitos segundo as pneumopatias.

Pneumopatia	O óbito foi decorrente da pneumopatia?	
	SIM	NÃO
Pneumocistose	6	1
Tuberculose	9	1
Pneumonia bacteriana	7	2
Tuberculose + Pneumocistose	3	0
Sarcoma de Kaposi	3	0
Citomegalovirus	1	1
Histoplasmose	1	0
Tuberculose + Pneumonia	1	0
Criptococose	0	0
Abscesso Pulmonar	0	0
Inespecífico	0	2
Total	31	7

DISCUSSÃO

A idade média dos participantes foi de 37,6 anos, perfil semelhante ao encontrado por Brito e colaboradores, que descreveram, para a população brasileira, uma média de idade de 35 anos, onde o maior número de casos ocorria entre os 20 e os 39 anos de idade.¹⁵ Silva e colaboradores¹⁶ corroboram a informação, com uma média de idade dos participantes de 35,7 anos, resultado igual ao de Chernilo e colaboradores¹⁷, que encontraram a mesma média de idade em estudo realizado no Instituto Nacional de Tórax, Santiago do Chile.

A grande maioria dos participantes (78%) era do gênero masculino, o que não caracteriza a tendência

citada por Brito e colaboradores.¹⁵ Estes autores destacam a tendência da epidemia de HIV/Aids no Brasil de sofrer feminização, heterossexualização, interiorização e pauperização. Concordando com o presente estudo, Silva e colaboradores¹⁶ também demonstraram predominância do sexo masculino (79,6%) em estudo realizado, assim como Chernilo e colaboradores¹⁷, onde 204 de seus 236 pacientes eram homens.

O grupo étnico mais expressivo no estudo foi o de caucasianos (89%). A análise deste dado deve levar em consideração a predominância de indivíduos caucasianos na Região Sul do Brasil e, especialmente, em Santa Catarina. Silva e colaboradores encontraram resultado semelhante, onde 85,2% dos participantes eram caucasianos.¹⁶ Casagrande e colaboradores tiveram uma taxa de 95,7% de caucasianos em seu estudo.¹⁸

O intervalo de tempo mais comum entre o diagnóstico do HIV e a doença pulmonar foi entre 5 e 10 anos (15,3%). A categoria mais de 10 anos ocupou o segundo lugar em frequência (13,6%). Suffredini e colaboradores descreveram que em 65% dos pacientes infectados com o HIV o acometimento pulmonar é a primeira manifestação clínica da síndrome, e que 80% dos pacientes desenvolverão doença pulmonar no curso da mesma. O achado tardio da doença pulmonar, demonstrado pela segunda maior frequência acima dos 10 anos de doença, faz atentar à efetividade de medidas tratamento com anti-retrovirais e o uso sistemático de profilaxia para determinados agentes, como o *P. jirovecii*.¹⁹

Boiselle e colaboradores descreveram a associação entre a taxa de células TCD4⁺ no sangue periférico e o risco para infecções pulmonares e neoplasias. Estes autores consideraram que taxas superiores a 500 células por mm³ demonstraram uma susceptibilidade a bactérias encapsuladas, tuberculose e câncer pulmonar. Para valores situados entre 200 e 499 células por mm³, às citadas anteriormente, somadas a linfoma e desordens linfoproliferativas. Pneumocistose, tuberculose incluindo a forma disseminada, infecções bacterianas, linfoma, desordens linfoproliferativas e câncer pulmonar foram descritos em pacientes cujas contagens de células TCD4⁺ eram menores do que 200 células por mm³. Agentes distintos, como micobactérias não tuberculosas, infecções fúngicas, citomegalovírus, além das afecções já expressas anteriormente como pneumocistose, tuberculose e infecções bacterianas, estão mais presentes naqueles indivíduos com taxas de TCD4⁺ menores do que 100 células por mm³.^{17,20}

Para Speich, o quadro clínico, assim como a apresentação radiológica, são bastante inespecíficos neste grupo de pacientes, sendo a febre e a tosse seca os sintomas mais frequentes.²¹ Em grande parte da amostra, houve associações de dois ou mais sinais e sintomas que, em conjunto, não remetiam a nenhum diagnóstico específico, denotando a inespecificidade do quadro clínico. Isto demonstra que os sinais e sintomas não de-

vem ser utilizados como únicos parâmetros avaliados para realizar o diagnóstico etiológico das pneumopatias, em indivíduos infectados pelo HIV.²² Como sintoma isolado mais freqüente, a febre ocupou primeiro lugar (66,1%), concordando com o estudo de Speich.²¹ A segunda manifestação mais freqüente mostrou-se contrária ao descrito por este autor, já que foi ocupada pela tosse produtiva, presente em 64,4% dos pacientes. Esta informação confronta também Baselski e colaboradores, que determinaram que, neste grupo de pacientes, o escarro freqüentemente não é produzido espontaneamente.²³ O achado de tosse produtiva em parte significativa da amostra facilitou o uso de técnicas diagnósticas não invasivas.

A terapia anti-retroviral combinada e a indução de profilaxia, principalmente para *Pneumocystis jirovecii*, têm alterado a distribuição dos agentes etiológicos, segundo Slotar.¹² Os diagnósticos mais frequentes foram pneumocistose (25,4%), tuberculose (24,6%) e pneumonia bacteriana (21,2%). Esta ordem de frequência não corresponde ao estudo realizado por Pereira e colaboradores, em 2002, onde a pneumonia bacteriana foi o diagnóstico mais encontrado (50,0%). A alta prevalência de tuberculose também diverge dos resultados de Pereira e colaboradores, que obtiveram apenas um indivíduo com o mesmo diagnóstico.²⁴ Danés e colaboradores tiveram a pneumonia bacteriana como diagnóstico mais freqüente em pacientes positivos ao HIV, com 63% dos casos, ficando a pneumocistose como segunda causa mais freqüente de doença pulmonar.²⁵ O presente estudo está mais de acordo com Rimland, que obteve taxa semelhante para pneumocistose (36%) e pneumonia bacteriana (27%) em sua análise.²²

A associação de dois diagnósticos em um mesmo paciente esteve presente em 9,3% dos casos. Rimland e colaboradores diagnosticaram em 13% de seus pacientes dois agentes associados, e em 2% quatro agentes etiológicos simultaneamente.²²

Dos 118 indivíduos estudados, 8,5% ficaram sem um diagnóstico estabelecido. Danés e colaboradores diagnosticaram 84% de 241 pacientes. Em estudos mais antigos, Heurlin e colaboradores alcançaram uma definição da patologia em 83% de 68 pacientes com Aids, submetidos à broncofibroscopia, e Durand-Amat e colaboradores não identificaram nenhum agente em 42% de sua amostra.^{26,27} Tal fato demonstra que, apesar do avanço das técnicas diagnósticas e dos métodos de análise laboratoriais, um diagnóstico definitivo não é possível de ser alcançado na totalidade das ocasiões em que é necessário.

Embora no presente estudo não tenha havido significância estatística na análise entre as contagens de células TCD4⁺ e os diagnósticos etiológicos específicos ($p > 0,05$), os resultados encontrados concordam com o descrito na literatura. Segundo Boiselle, indivíduos com taxas de TCD4⁺ menores que 200 células por mm³, são

susceptíveis a infecções por *Pneumocystis jiroveci*, tuberculose e infecções bacterianas, o que foi corroborado pelo presente estudo, quando a média de células TCD4⁺ foi de 188,67 células por mm³ para a pneumocistose, 125,88 células por mm³ para tuberculose e 229,90 células por mm³ para pneumonia bacteriana.²⁰ Atente-se ao fato de que as infecções bacterianas por bactérias encapsuladas já podem se instalar mesmo antes, quando o nível de TCD4⁺ encontra-se ainda superior a 500 células por mm³ (nesse caso sem imunossupressão fica igual ao indivíduo normal). A associação tuberculose e pneumocistose apresentou uma taxa um pouco superior (183,78 células por mm³). Isto, provavelmente, se deve ao fato de que, quando há a pneumocistose, o indivíduo torna-se mais susceptível à tuberculose, mesmo com as taxas de TCD4⁺ maiores.¹² O sarcoma de Kaposi apresentou uma média de 101,75 células por mm³, o que se aproxima muito do estudo de Boiselle, onde o paciente torna-se susceptível ao atingir níveis menores de 100 células por mm³ na sua contagem de TCD4⁺.²⁰

A análise do escarro foi utilizada em grande parte dos pacientes estudados (61%), e obteve 38,9% de positividade para o diagnóstico de algum agente etiológico. Cordero e colaboradores avaliaram 313 casos de pneumonia adquirida na comunidade, através do cultivo do escarro, a qual foi diagnóstica em 34,5% dos casos.²⁸ O valor diagnóstico da cultura de escarro foi confirmado por Thorsteinsson e colaboradores que, em 1975, realizaram estudo prospectivo comparando escarro, aspirado transtraqueal e aspirado brônquico.²⁹ Silva caracteriza a técnica como o método menos invasivo disponível, porém ressalta o grande problema de diferenciação entre colonização ou contaminação de infecção propriamente dita.³⁰

Santamauro e colaboradores relatam que, quando não há expectoração espontânea, a indução do escarro com inalação de salina hipertônica pode ser útil para obter-se amostra para análise.³¹ Dezoito pacientes realizaram o escarro induzido, dos quais 22,2% foram positivos. Silva e colaboradores encontraram uma sensibilidade de 57,5%, especificidade de 42,9%, valor preditivo positivo de 87,1%, valor preditivo negativo de 13% e acurácia de 55,6% para o exame de escarro induzido em HIV positivos.³⁰

O lavado broncoalveolar (LBA) foi positivo em 64% (41) dos 64 pacientes (54,2%) em que foi utilizado, demonstrando-se a técnica de maior rendimento para o diagnóstico das pneumopatias no grupo estudado, o que confirma o que Danés e colaboradores demonstraram em seu estudo, onde o lavado broncoalveolar foi a técnica de maior sensibilidade.²⁵ Santamauro e colaboradores ressaltam que o lavado broncoalveolar pode estabelecer a etiologia infecciosa em 55% dos pacientes com infiltrado difuso.³¹ Analisando patógenos isoladamente, talvez o lavado broncoalveolar não demonstre tal superioridade. Conde e colaboradores não observaram diferença significativa no rendimen-

to do lavado broncoalveolar e do escarro induzido no diagnóstico de tuberculose, por exemplo.³² Mas para tal informação ser afirmada no presente estudo, outras variáveis deveriam ter sido analisadas, porém, fugiria do enfoque principal do trabalho.

A biópsia pulmonar transbrônquica foi realizada em 27 pacientes (22,9%), e a taxa de positividade foi de 37% (10). Silva e colaboradores tiveram a biópsia pulmonar transbrônquica como a técnica de maior positividade, firmando o diagnóstico em 59,18% dos casos.³³ A importância da biópsia pulmonar transbrônquica também foi confirmada por Weinberg e colaboradores, pois foi a ferramenta diagnóstica em 83% dos seus casos.³⁴

Dezoito pacientes (15,3%) realizaram escovado brônquico, sendo positivos 8(44,4%) destes. Silva e colaboradores encontraram positividade para esta técnica em apenas 4,08% dos pacientes, em seu estudo,³³ o que corrobora com Metersky e colaboradores, que defendem a exclusão do escovado brônquico da rotina diagnóstica, devido à sua baixa sensibilidade.³⁵

Apesar das técnicas diagnósticas realizadas, nenhum agente etiológico foi encontrado em 8,5% dos pacientes. Embora as taxas de pacientes sem diagnóstico terem diminuído com o passar dos anos, ainda é clara a dificuldade de se encontrar um diagnóstico em todos os casos.²⁷

Castañer e colaboradores enfatizam a importância da correlação do padrão radiológico com os achados clínicos e valores laboratoriais, para definir os diagnósticos diferenciais para doenças pulmonares em pacientes HIV-positivos.³⁶ Para Vander Els, nenhum padrão radiológico é patognomônico de qualquer agente etiológico, embora cada agente apresente uma tendência a manifestar-se com maior frequência por um ou outro padrão radiológico.³⁷ Isso é claramente observado no presente estudo, já que diversos padrões radiológicos foram encontrados, simultaneamente, nos mais diferentes diagnósticos. Em relação às alterações radiológicas em associação com o diagnóstico das pneumopatias, vários aspectos merecem ser salientados. Para Naidich, o padrão radiológico típico da pneumocistose é o de um infiltrado reticular ou reticulonodular, perihilar e/ou bi-basal, que pode progredir para consolidação difusa do espaço aéreo.³⁸ Neste estudo, a pneumocistose apresentou padrão intersticial (17), padrão alveolar (15), derrame pleural (6), nódulos e cavitações (2/2), além de massa, adenomegalia e pneumotórax encontrados em um caso apenas.

Shah e colaboradores também confirmam o achado de infiltrado intersticial como o mais comum para pneumocistose, assim como dizem que os padrões radiológicos na tuberculose variam com o grau de imunodeficiência do paciente, sendo a consolidação cavitária nos lobos pulmonares superiores mais comum em pacientes com primoinfecção e contagens de células TCD4⁺ entre 200 e 500 células por mm³.³⁹ Apesar de,

no presente estudo, não haver esta associação entre alterações radiológicas e níveis de TCD4⁺, a cavitação foi expressivamente mais freqüente nos pacientes com diagnóstico de tuberculose, associada ou não à pneumocistose. Moreira adverte que lesões cavitárias são caracteristicamente mais ricas em bacilos, em relação àquelas não-cavitárias. Em paciente com comprometimento da imunidade, a apresentação cavitária típica é infreqüente, e ocorre raramente com contagens de células CD4⁺ abaixo de 200 células por mm³.³⁹ Shah e colaboradores ressaltam o fato de que cerca de 20% dos pacientes com tuberculose pulmonar têm achados normais na radiografia de tórax, quando têm níveis baixos de CD4⁺, e isso, provavelmente, reflete a inabilidade dos pacientes imunocomprometidos de gerarem um granuloma como resposta inflamatória.³⁹

Os mesmos autores também dizem que consolidações focais não sugerem pneumonia bacteriana em todos os níveis de imunossupressão.^{38,39} O presente estudo corrobora a informação, sendo que o padrão alveolar, encontrado em 17 pacientes, foi o padrão radiológico mais encontrado naqueles diagnosticados com pneumonia bacteriana.

Na amostra analisada, houve apenas 3 casos de citomegalovírus (2,5%) e de alteração radiológica, somente 2 em que o padrão foi intersticial e 1 alveolar. Boisselle e colaboradores em parte confirmam o encontrado, pois dizem que os padrões de opacidade em vidro-fosco e consolidação alveolar são os mais típicos do citomegalovírus, e que podem mimetizar o *P. jirovecii*.²⁰

Boisselle e colaboradores definiram como padrão radiológico para o sarcoma de Kaposi um espessamento peri-hilar, sendo que, à medida em que o tumor cresce, opacidades reticulonodulares aparecem e estas podem coexistir com áreas de densas consolidações alveolares, sendo também comum derrame pleural. Apenas em alguns casos são observadas linfadenopatias nas radiografias, mas aparecem em até 50% dos casos, quando a tomografia computadorizada é utilizada.²⁰ Neste estudo, o sarcoma de Kaposi obedeceu

a descrição acima, pois apresentou padrão intersticial em 3 casos, mesmo número encontrado para o padrão alveolar. Derrame pleural e adenomegalias foram encontrados em um caso cada, e houve dois pacientes que apresentaram nódulos ao exame radiográfico. É importante salientar que estas alterações apresentaram-se simultaneamente em um mesmo indivíduo, já que do total, 6 participantes (5,1%) tiveram o sarcoma de Kaposi como diagnóstico. Isso remete ao fato de que pode ter sido encontrada a doença em diferentes estágios de evolução em um mesmo paciente.

Houve apenas um pneumotórax entre todas as alterações radiográficas encontradas, e foi associado ao diagnóstico de pneumocistose. Para Chernilo e colaboradores, o pneumotórax é uma complicação temida da pneumocistose, e esteve presente em 9 de 105 pacientes acometidos pelo *P. jirovecii*, e em 3 dos 131 pacientes que tinham afecções pulmonares diferentes da pneumocistose.¹⁷

Neste estudo, constatou-se óbito de 40 pacientes (33,9%) e, destes, 31 (81,6%) foram decorrentes da pneumopatia. Chernilo e colaboradores¹⁷ tiveram uma taxa de óbito de 19,5%, taxa esta inferior a aqui apresentada, e o maior causador de óbito foi o *P. jirovecii*, também diferente desta, onde a tuberculose foi a doença que levou ao óbito 9 pacientes.

Apesar dos inúmeros estudos a respeito do HIV/Aids e do conhecimento cada vez maior a seu respeito, diversos pontos na evolução da infecção e da doença são obscuros, necessitando de pesquisas cada vez mais aprofundadas para desvendar tais mistérios. Além disso, é um diagnóstico cada vez mais freqüente nos consultórios médicos e hospitais, e qualquer profissional da saúde, não importa a especialidade ou a área de atuação, deve conhecer o suficiente da doença para poder orientar os pacientes. Este trabalho teve a intenção de mostrar um pouco sobre o HIV/Aids, dando especial ênfase às pneumopatias, enfermidades estas que modificam e determinam, significativamente, as condições de saúde e o prognóstico destes pacientes.

REFERÊNCIAS:

1. Veronesi R, Focaccia R. Tratado de infectologia. 2a ed. São Paulo: Atheneu; 2004.
2. Goldman L, Ausiello D. Cecil: tratado de medicina interna. 22a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005.
3. World Health Organization. UNAIDS: AIDS epidemic update. Switzerland: 2007
4. Kent A. Sepkowitz. Aids, the first 20 years. NEJM 2001; 23:344.
5. Vasconcelos MM. Guia profissional para doenças. 7a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005.
6. Department of Medicine Washington University. The Washington manual: manual de terapêutica clínica. 31a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005.
7. Murray JF, Mills J. Pulmonary infectious complications of human immunodeficiency virus infection (Part I). Am Rev Respir Dis 1990; 141:1356-1372.
8. Murray JF, Mills J. Pulmonary infectious complications of human immunodeficiency virus infection (Part II). Am Rev Respir Dis 1990; 141:1582-1598.
9. Skerret JS. Diagnostic testing for community-acquired pneumonia. Clin Chest Med 1999; 20:531-548.
10. Moreira JS. Valorização do exame de escarro. In: Palombini BC, ed. Doenças das vias aéreas. Uma visão clínica integradora (Viaerologia). Rio de Janeiro: Revinter; 2001. p. 187-190.
11. Pisani RJ, Wright AJ. Clinical utility of bronchoalveolar lavage in immunocompromised hosts. Mayo Clin Proc 1992; 67:221-227.
12. Slotar D, Escalante P, Jones BE. Pulmonary manifestations of HIV/AIDS in the tropics. Clin Chest Med 2002; 23:355-367.
13. White DA, Matthay RA. Noninfectious pulmonary complications of infection with the human immunodeficiency virus. Am Rev Respir Dis 1989; 140:1763-1787.
14. Jeyapalan M, Steffenson S. Diagnosis of pulmonary Kaposi's sarcoma in AIDS patients. AIDS Patient Care STDs 1997; 11:9-12.
15. Brito AM, Castilho EA, Szwarcwald CL. AIDS e infecção pelo HIV no Brasil: uma epidemia multifacetada. Rev Soc Bras Med Trop 2001; 34:207-217.

16. Silva RM, Teixeira PJZ, Moreira JS. Induced sputum for the diagnosis of lung disease in HIV-positive patients. *J Bras Pneumol* 2004; 30(5):452-459.
17. Chernilo SA, Trujillo SV, Kahn ChaM, Paredes PM, Echevarria OG, Sepúlveda LC. Enfermedades pulmonares em pacientes infectados com VIH hospitalizados em el Instituto Nacional del Tórax. *Rev Med Chile* 2005; 133:517-524.
18. Casagrande MS, Silva RM. Diagnóstico clínico versus broncofibroscópico nas doenças pulmonares em pacientes positivos ao vírus da imunodeficiência humana. *Arq Cat Med* 2003; 32(2):41-48.
19. Suffredini AF, Masur H. Pulmonary dysfunction in patients infected with human immunodeficiency virus. In: Pennington JE, ed. *Respiratory infections: diagnosis and management*. 2nd ed. New York:Raven Press; 1988. p.241-263.
20. Boiselle PM, Aviram G, Fishman JE. Update on lung disease in AIDS. *Semin Roentgenol* 2002; 37:54-71.
21. Speich R. Diagnosis of pulmonary problems in HIV-infected patients. *Monaldi Arch Chest Dis* 1993; 48:221-232.
22. Rimland D, Navin TR, Lennox JL, Jernigan JA, Kaplan J, Erdman J, et al. Prospective study of etiologic agents of community-acquired pneumonia in patients with HIV infection. *AIDS* 2002; 16:85-95.
23. Baselski V, Mason K. Pneumonia in the immunocompromised host: the role of bronchoscopy and newer diagnostic techniques. *Sem Respir Infect* 2000; 15:144-161.
24. Pereira SAL, Rodrigues DBR, Correia D, Reis MA, Teixeira VPA. Identificação de agentes infecciosos pulmonares em autópsias de pacientes com a síndrome da imunodeficiência adquirida. *Rev Soc Bras Med Trop* 2002; 35:635-639.
25. Danés C, González-Martín J, Pumarola T, Rañó A, Benito N, Torres A, et al. Pulmonary infiltrates in immunosupressed patients: analysis of a diagnostic protocol. *J Clin Microbiol* 2002; 40:2134-2140.
26. Heurlin N, Elvin K, Lidman C, Lidman K, Lundbergh P. Fiberoptic bronchoscopy and sputum examination for diagnosis of pulmonary disease in AIDS patients in Stockholm. *Scand J Infect Dis* 1990; 22:659-664.
27. Durand-Amat S, Zalman G, Mazon MC, Sarfati C, Beauvais B, Gerber F, et al. Opportunistic agents in bronchoalveolar lavage in 99 HIV seropositive patients. *Eur Respir J* 1990; 3:282-287.
28. Cordero E, Pachon J, Rivero A, Giron-Gonzalez JA, Gomez-Mateos J, Merino MD, et al. Usefulness of sputum culture for diagnosis of bacterial pneumonia in HIV-infected patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21:362-367.
29. Thorsteinsson SB, Musher DM, Fagan T. The diagnostic value of sputum culture in acute pneumonia. *JAMA* 1975; 233:894-895.
30. Silva RM. O escarro no diagnóstico etiológico de afecções pulmonares em pacientes com HIV/Aids. *Arq Cat Med* 2005; 34(1):26-29.
31. Santamauro JT, Mangino DA, Stover DE. The lung in the immunocompromised host: diagnostic methods. *Respiration* 1999; 66: 481-490.
32. Conde MB, Soares SL, Mello FC, Resende VW, Almeida LL, Reingold AL, et al. Comparison of sputum induction with fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of tuberculosis: experience at an acquired immune deficiency syndrome reference center in Rio de Janeiro, Brazil. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:2238-2240.
33. Silva RM, Chterpensque A. A broncofibroscopia no diagnóstico etiológico de afecções pulmonares em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida. *RAMB* 2000; 46(2):174-176.
34. Weinberg A, Duarte MIS. Respiratory complications in brazilian patients infected with human immunodeficiency virus. *Rev Inst Med Trop SãoPaulo* 1993; 35:129-139.
35. Metersky ML, Harrel JH, Moser KM. Lack of utility of bronchial brush biopsy in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Chest* 1992; 101:680-683.
36. Castañer E, Gallardo X, Mata JM, Esteba L. Radiologic approach to the diagnosis of infectious pulmonary diseases in patients infected with the human immunodeficiency virus. *European Journal of Radiology* 2004; 51:114-129.
37. Vander Els NJ, Stover DE. Approach to the patient with pulmonary disease. *Clin Chest Med* 1996; 17:767-785.
38. Naidich DP, McGuiness G. Pulmonary manifestations of AIDS. CT and radiographic correlations. *Radiol Clin North Am* 1991; 29:999-1017.
39. Shah RM, Kaji AV, Ostrum BJ, Friedmn AC. Interpretation of chest radiographs in AIDS patients: usefulness of lymphocyte counts. *Radiographics* 1997; 17:47-58.
40. Moreira JS. Valorização do exame de escarro. In: Palombini BC, ed. *Doenças das vias aéreas. Uma visão clínica integradora (Viaerologia)*. Rio de Janeiro: Revinter; 2001. p.187-190.

Artigo original

Sensibilidade e especificidade da técnica de oscilações forçadas no diagnóstico precoce da DPOC.

Sensibility and specificity of the forced oscillation technique in earlier detection of COPD.

Alessandra Alves da Costa¹, Álvaro Camilo Dias Faria², Agnaldo José Lopes¹, José Manoel Jansen¹, Pedro Lopes de Melo^{2,3}.

RESUMO

Introdução: O objetivo deste estudo foi avaliar a sensibilidade e a especificidade da técnica de oscilações forçadas (TOF) na detecção precoce dos estágios iniciais da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). **Metodologia:** O estudo foi realizado num grupo controle composto por 30 indivíduos saudáveis, e em 98 fumantes, que foram classificados pela espirometria em normal (n=59) e com distúrbio ventilatório obstrutivo leve (n=39). Os parâmetros resistivos da impedância estudados foram a média da resistência respiratória total extrapolada em 0 Hz (R0), a resistência respiratória média (Rm) e a inclinação do componente resistivo da impedância (S). A reatância foi interpretada usando a média dos valores (Xm) na faixa de frequência entre 4-32 Hz da complacência dinâmica (Crs,dyn) e do valor de frequência de ressonância (Fr). **Resultados:** As resistências aumentaram significativamente com o grau de obstrução (R0, p<0,0001; Rm, p<0,0001). Foram também observadas modificações significativas nas propriedades reativas (Crs,dyn, p<0,0001; Xm, p<0,03). Os parâmetros R0, Rm e Crs,dyn apresentaram acuidade diagnóstica suficiente para identificar modificações de mecânica respiratória em pacientes sem alterações aos exames espirométricos. **Conclusão:** A TOF pode contribuir para a detecção precoce dos efeitos do tabagismo, sendo que os parâmetros mais adequados para estas análises são R0, Rm e Crs,dyn.

Descritores: DPOC, oscilações forçadas, diagnóstico, doenças respiratórias, mecânica respiratória.

ABSTRACT

Introduction: The aim of this study was to test the ability of forced oscillation technique (FOT) to describe the changes in respiratory mechanics in earlier stages of COPD. **Methodology:** The study was performed in a control group formed by 30 healthy subjects, and 98 smokers, which were classified by spirometry in normal (59 smokers) and mild airway obstruction (39 smokers). Resistive impedance data were submitted to linear regression analysis over the 4-16 Hz frequency range, which yielded the total respiratory system resistance extrapolated at 0 Hz (R0), the mean respiratory resistance (Rm), and the resistance/ frequency slope(S). Reactance data were interpreted using the mean values (Xm) over the 4-32 Hz frequency range, the dynamic compliance (Crs,dyn), and the resonant frequency (Fr) data. **Results:** The resistances increased significantly in agreement with the degree of obstruction (R0, p<0.0001; Rm, p<0.0001). Were also observed significantly modifications in reactive proprieties (Crs,dyn, p<0.0001; Xm, p<0.03). The parameters R0, Rm and Crs,dyn presented sufficient sensibility to identify respiratory mechanics modifications in patients without spirometric alterations. **Conclusion:** FOT can contribute to early detection of tobacco smoke effects, and the more adequate parameters to these analysis are R0, Rm e Crs,dyn.

Keywords: COPD, forced oscillation, diagnosis, respiratory diseases, respiratory mechanics.

1. Laboratório de Provas de Função Pulmonar / Disciplina de Pneumologia – Faculdade de Ciências Médicas - Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

2. Laboratório de Instrumentação Biomédica (LIB) – Instituto de Biologia, Faculdade de Engenharia - Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

3. Laboratório de Pesquisas em Microcirculação (LPM) – Instituto de Biologia – Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Trabalho realizado na Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Brasil. Apoio financeiro: CNPq e FAPERJ. Não há conflito de interesse.

Endereço para correspondência: Pedro Lopes de Melo. Rua São Francisco Xavier, 524, Pavilhão Haroldo Lisboa da Cunha, sala 104, CEP: 20550-013, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Tel.: +55(0XX21) 2587-7773. Fax: +55(0XX21) 2587-7760; e-mail: plopes@uerj.br.

Recebido em 04/04/2008 e aceito em 20/06/2008, após revisão.

INTRODUÇÃO

Cinco milhões de pessoas morrem por ano por doenças relacionadas ao tabaco. O cigarro é o principal fator de risco para a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), sendo responsável por 80 a 90 % dos casos nos países desenvolvidos.^{1,2}

A DPOC é condição que se caracteriza por limitação ao fluxo aéreo, não totalmente reversível, usualmente progressiva e associada à resposta inflamatória do pulmão a partículas e gases nocivos.³ Acomete 15% dos fumantes acima dos 40 anos de idade, sendo que quarenta e sete milhões de brasileiros estão nesta faixa etária. Considerando-se que 25% da população brasileira é fumante nesta faixa etária e que 15% dos fumantes têm DPOC, pode-se estimar que existam 6,1 a 7,4 milhões de pacientes com a doença.⁴ Estudos realizados em outros países apresentam, com confirmação pela espirometria, estimativa de prevalência na população acima de quarenta anos de 12,7% (17,9% nos homens e 9,1% nas mulheres) e, para tabagistas, de 14% em homens e 9,1% em mulheres.⁵

Fumantes podem desenvolver sintomas de DPOC depois de anos de início do tabagismo, mas a tosse e a produção de muco (os primeiros sintomas da DPOC) são geralmente ignorados pelo fumante (e freqüentemente pelos seus médicos), sendo considerados como normais para um fumante, e nenhuma intervenção “normalmente” se julga necessária.⁶ Pelo fato dos pulmões terem uma grande capacidade de reserva, a doença não é diagnosticada até o aparecimento dos sintomas que alarmam, tanto os pacientes quanto seus médicos (geralmente falta de ar aos pequenos esforços), interferindo na qualidade de vida. Infelizmente, dispnéia aos pequenos esforços não ocorre até que metade da reserva ventilatória esteja perdida e que a DPOC torne-se mais grave. Devido ao aumento da prevalência e da mortalidade da DPOC, e seus altos custos médicos, é importante identificar estes pacientes e tratá-los, antes que alcancem os estágios sintomáticos e custosos da doença.⁶

O fato de a DPOC ser freqüentemente diagnosticada tardiamente, quando já houve perda de grande parte da função respiratória, cria o potencial para a diminuição drástica da morbidade e mortalidade que poderia ser prevenida se a doença fosse diagnosticada precocemente e efetiva intervenção houvesse ocorrido.⁶ As alterações da mecânica respiratória decorrentes do tabagismo são usualmente analisadas por meio da espirometria, porém estes estudos encontram algumas limitações. Uma delas é a necessidade de grande cooperação do paciente durante a realização das manobras respiratórias. Outra limitação é a ocorrência de falsos negativos, onde os achados espirométricos são normais, em indivíduos com claras manifestações clínicas.

A técnica de oscilações forçadas (TOF), descrita por DuBois *et al.*⁷, em 1956, apresenta, como principais vantagens, a necessidade de demandar ape-

nas cooperação passiva do paciente e possibilitar a obtenção de novos parâmetros respiratórios. A TOF é baseada na aplicação de oscilações de pressão de baixa amplitude ao sistema respiratório de um indivíduo respirando espontaneamente, sendo que as medições da pressão e do fluxo correspondentes permitem a estimativa da impedância respiratória (Zrs). A impedância mecânica descreve o efeito conjunto das propriedades resistivas, elásticas e inertivas do sistema respiratório. A Zrs é caracterizada pela razão das amplitudes dos sinais de pressão e fluxo, conhecida como módulo da impedância, e pela diferença no tempo entre os sinais, geralmente denominada diferença de fase. O comportamento da impedância é mais comumente representado, nos ensaios de oscilações forçadas, através dos componentes em fase, também conhecidos como reais, e pelos componentes fora de fase, também conhecidos como imaginários, da impedância. Esta forma de representação permite uma relação direta com as propriedades mecânicas envolvidas no sistema respiratório, sendo a componente real usualmente denominada resistência e a componente imaginária freqüentemente denominada reatância.⁸ A resistência esta relacionada à viscosidade do ar, enquanto a reatância corresponde às diferentes formas de energia, relacionadas à expansão do sistema respiratório (potencial) e a aceleração das massas (cinética). A inertância descreve a componente inercial da reatância; corresponde à energia necessária para movimentar a massa de partículas gasosas e, também, tecido no sistema respiratório.

Trabalhos anteriores mostram que os novos parâmetros obtidos por meio da TOF permitem uma análise detalhada do sistema respiratório, contribuindo para um melhor entendimento das alterações presentes em diversos processos patológicos.⁹⁻¹³ Os trabalhos de Oostveen *et al* (2003) e Navajas e Farrè (2001) mostraram que, com novos parâmetros obtidos por meio da TOF, há a possibilidade de uma análise mais detalhada do sistema respiratório, contribuindo para um melhor entendimento da fisiopatologia e detecção de anormalidades, além de apresentar sensibilidade comparável à espirometria para detectar as anormalidades causadas pelo cigarro.^{14,15}

Existem evidências indicando que a TOF é capaz de detectar alterações da mecânica respiratória em pacientes com síndrome obstrutiva crônica não detectada pela espirometria.¹³ Em estudo prévio, observou-se que o grupo de fumantes com espirometria normal pode mostrar alterações de dados da TOF relacionados à resistência.²

Seria de grande utilidade demonstrar, de forma mais definitiva, que tal dado pode ser considerado comprovado pois, além de ser um dado fisiopatológico importante, pode ter emprego prático na clínica.

MÉTODOLOGIA

O estudo foi desenvolvido no serviço de Pneumologia e Tisiologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE), e no Laboratório de Instrumentação Biomédica (Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes), tendo sido aprovado pelo Comitê de ética do HUPE. Os voluntários foram orientados sobre os procedimentos que seriam realizados, tendo sido obtidos os consentimentos pós-informados. O protocolo obedeceu às orientações da Declaração de Helsinki.¹⁶

Foram avaliados voluntários não fumantes e fumantes, com idade igual ou superior a 25 anos, de ambos os sexos. Os voluntários fumantes foram encaminhados pelo ambulatório de controle do tabagismo do HUPE, quando apresentavam espirometria normal ou distúrbio ventilatório obstrutivo leve. Foram estudados dois grupos de indivíduos fumantes: 1) indivíduos tabagistas com espirometria normal (grupo TNE); 2) doentes portadores de DPOC com obstrução leve (grupo DVOL).

Os voluntários não fumantes foram captados do quadro de funcionários da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), sendo submetidos a um questionário breve sobre tabagismo e, caso tivessem história negativa para tabagismo, respondiam a um breve questionário sobre doenças pregressas (critérios de exclusão). Caso não tivessem critérios de exclusão, eram submetidos aos exames (espirometria e TOF).

Critérios de Exclusão

Foram excluídos todos os voluntários que apresentavam história de asma, tuberculose, bronquiectasias, seqüelas pulmonares, deformidades torácicas e infecção respiratória 30 dias antes do exame. Os fumantes não poderiam fumar no dia do exame.

Ensaio de Espirometria

Fluxos e volumes pulmonares foram medidos com o indivíduo sentado, utilizando-se espirômetros de circuito fechado (Vitatrace VT 130 SL; Collins-GS). Os parâmetros utilizados neste estudo foram os valores percentuais de volume expiratório forçado no primeiro segundo (VE_{F_1}), capacidade vital forçada (CVF), relação VE_{F_1}/CVF , fluxo expiratório forçado entre 25-75% da CVF ($FEF_{25-75\%}$ ou FEF), e a relação FEF/CVF, conforme as diretrizes do II Consenso Brasileiro de Espirometria.¹⁷ As relações VE_{F_1}/CVF e FEF/CVF foram utilizadas como marcadores da síndrome obstrutiva. Gráficos de dispersão, assinalando os limites de normalidade do índice de Tiffeneau e do FEF/CVF em diversos grupos etários, foram utilizados para classificação da obstrução.¹⁸

Ensaio de Oscilações Forçadas

O instrumento utilizado para avaliar a impedância respiratória pela FOT foi descrito anteriormente.^{8,11,13} A impedância respiratória foi medida na faixa de frequência entre 4 e 32 Hz, avaliando os componentes real

(resistência) e imaginário (reatância) da impedância. Basicamente, o sistema aplica sinais senoidais de pressão com frequências múltiplas inteiras de 2 Hz, compreendidas na faixa de frequência citada. A medida da pressão aplicada e do fluxo resultante permite estimar a impedância por meio da análise de Fourier destes sinais. Durante os exames, os voluntários permaneciam sentados, com a cabeça em posição neutra, utilizando um clipe nasal. Os mesmos respiravam calmamente, através de um bocal de silicone, sustentando suas bochechas com as mãos, a fim de minimizar o efeito *shunt*. O ensaio iniciava um minuto após a adaptação do voluntário ao equipamento e eram considerados tecnicamente adequados quando uma função de coerência mínima de 0,9 era obtida. Deste modo, foram utilizadas três medidas com duração de 16 segundos cada, para o cálculo do resultado final do exame, obtido a partir da média.^{8,11,13}

As propriedades resistivas, obtidas através da TOF, foram interpretadas por meio dos seguintes parâmetros: 1) R_0 , parâmetro relacionado com a resistência total do sistema respiratório, incluindo vias aéreas e resistências teciduais de origem pulmonar e de parede torácica; 2) R_m , parâmetro associado à resistência de vias aéreas centrais; 3) S , relacionado à homogeneidade do sistema respiratório.^{8,11,13} As propriedades reativas foram descritas por meio da complacência dinâmica do sistema respiratório ($C_{rs,din}$) e pela reatância média (X_m). A $C_{rs,din}$ inclui a complacência pulmonar, a complacência da parede torácica e a complacência das vias aéreas, enquanto X_m está relacionada com a homogeneidade do sistema respiratório.^{8,11,13}

Procedimentos Estatísticos

Os procedimentos estatísticos foram realizados com programas comerciais (STATISTICA for Windows, versão 5.0, Microcal Origin 6,0 e MedCalc 7.3). Para análise de normalidade, foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk's W test. Na presença de distribuição normal, os testes utilizados foram ANOVA e, para correção, o Teste Tukey HSD. Quando os dados não apresentavam distribuição normal, foi utilizado o Kruskal-Wallis ANOVA e o teste de Mann-Whitney para comparações entre os grupos. Os resultados são apresentados como média desvio padrão. Os resultados foram considerados estatisticamente significativos quando $p < 0,05$.

Foram elaboradas *receiver operating characteristic curves* (ROC) visando avaliar a sensibilidade (Se) e a especificidade (Sp) dos parâmetros relacionados a TOF e, conseqüentemente, o desempenho desta técnica no diagnóstico precoce dos efeitos do tabagismo.

RESULTADOS

As características biométricas dos grupos estudados estão descritas na Tabela 1. Com relação ao parâmetro idade, a diferença foi significativa apenas entre o grupo normal ao exame e o grupo com distúrbio venti-

latório obstrutivo leve ($p < 0,02$). Quando analisados os parâmetros peso e altura, os resultados encontrados não apresentaram diferenças significativas.

Tabela 1 – Resultados dos parâmetros biométricos em relação aos grupos estudados.

	Grupo A Grupo (n = 30)	Grupo B Normal ao (n = 59)	Grupo C DVO Leve (n = 39)	ANOVA
Idade (anos)	44,2±15,0	40,9±11,2	49,6±8,5	0,02
Peso (kg)	63,8±11,9	68,3±12,8	64,4±15,1	ns
Altura (cm)	164,1±9,0	164,1±8,7	163,3±10,7	ns
Carga tabágica	--	27,6±24,6	40,6±18,2	0
VEF ₁ (%)	109,2±18,0	104,2±16,4	92,8±16,7	0
CVF (%)	105,8±17,1	104,5±16,4	104,7±17,2	ns
VEF ₁ /CVF	85,5±4,2	83,2±6,1	72,6±4,0	0
FEF _{25-75%} (%)	122,5±38,6	99,7±27,6	59,9±17,0	0
FEF ₁ /CVF	105,5±27,0	92,7±19,7	50,8±12,8	0
R0 (cmH ₂ O/L/s)	2,0±0,4	3,3±1,2	3,7±1,5	0
S (cmH ₂ O/L/s ²)	0,9±14,6	-11,8±29,9	-15,0±51,6	ns
Rm (cmH ₂ O/L/s)	2,0±0,5	3,2±1,0	3,5±1,2	0
Fr (Hz)	14,0±5,3	15,1±4,8	16,6±6,3	ns
Xm (cmH ₂ O/L/s)	0,36±0,43	0,1±0,5	-0,1±0,7	0,03
Crs _{dyn} (L/cmH ₂ O)	0,036±0,02	0,018±0,012	0,015±0,006	0

ns = não significativa.

DISCUSSÃO

Parâmetros Biométricos

Os parâmetros peso e altura não apresentaram diferenças com significância estatística, em nenhum grupo estudado. Na análise do parâmetro idade, foi encontrada diferença com significância estatística na comparação entre o grupo de normais ao exame e o grupo com distúrbio ventilatório obstrutivo leve ($p < 0,02$). Esta é uma diferença esperada, tendo em vista o tempo necessário para a evolução da doença em estudo.

Parâmetros Espirométricos

A espirometria foi utilizada, neste estudo, como método de referência. Assim, as reduções observadas na Tabela 1 são esperadas e coerentes com a fisiopatologia da DPOC.^{19,20} Estes resultados são também coerentes com o método empregado neste trabalho para classificação da obstrução respiratória.¹⁸

Parâmetros Resistivos - R0, Rm, S

Observou-se, inicialmente, uma significativa elevação das médias de R0 (KW-ANOVA, $p < 0,0001$), com o agravamento do laudo espirométrico. Em contraste com os resultados do presente trabalho, Brochard *et al.* (1987),⁹ estudando não fumantes, ex-fumantes e fumantes, obtiveram elevações não significativas de R0, na comparação entre os grupos citados. As diferenças entre os resultados do presente estudo e do realizado por Brochard *et al.* (1987) podem ser explicadas, ao menos parcialmente, pela diferença entre os instrumentos utilizados.⁹ Por outro lado, Coe e colaboradores (1989), em concordância com nossos resultados, observaram elevações significativas de resistência total em 6Hz, estudando não fumantes e fumantes.²¹ A DPOC começa nas pequenas vias aéreas, onde grandes aumentos

na resistência não significam aumento da resistência total, assim como alterações nos resultados espirométricos. Porém, com a progressão da obstrução de vias aéreas, as anormalidades fisiopatológicas afetam as grandes vias aéreas. O aumento da R0 reflete a piora da obstrução das vias aéreas na DPOC, dando suporte a esta interpretação como a deterioração do processo fisiopatológico. Em estudo preliminar, nosso grupo já demonstrara elevação de R0 em tabagistas classificados de acordo com o grau de obstrução.² Peslin *et al.* (1981) também relataram aumento de R0 em tabagistas, em comparação a não tabagistas.²² Di Mango *et al.* (2006) reportaram aumento de R0 em pacientes com DPOC, classificados de acordo com a espirometria, em comparação a indivíduos normais não tabagistas.¹³

A obstrução de vias aéreas centrais pode explicar o aumento dos valores de Rm (KW-ANOVA $p < 0,0001$). Estes resultados são consistentes com aqueles descritos por Janssens *et al.* (2001), que obtiveram aumento nos valores de Rm na presença de obstrução brônquica.²³ Hayes *et al.* (1979) não acharam diferença significativa em Rm, quando compararam não fumantes e fumantes.¹⁰ Resultados semelhantes àqueles do grupo de pacientes DPOC leve, mostrados na Tabela 1, foram obtidos por Pham *et al.* (1995), em um rastreamento epidemiológico sobre doenças respiratórias ocupacionais em mineiros.²⁴ Estes resultados sugerem que a Rm pode ser útil na detecção de modificações precoces na DPOC, embora não tenha sensibilidade para detectar gravidade. Recentemente, Crapo *et al.* (2003) sugeriram que a FOT poderia ser útil como uma alternativa à espirometria, nas avaliações de obstrução nas vias aéreas na DPOC.²⁵ As elevações de R0 e Rm observadas nos resultados apresentados são coerentes com a fisiopatologia em questão, fornecendo suporte adicional à proposição citada.

Em concordância com os resultados apresentados na Tabela 1, trabalhos prévios apresentaram valores de S próximo de zero, em indivíduos jovens normais.¹³ No estudo de Di Mango *et al.* (2006),¹³ foi observado que o sistema respiratório dos pacientes com DPOC torna-se progressivamente menos homogêneo, com o aumento da obstrução. Esta observação também está de acordo com os resultados obtidos por Zerah *et al.* (1995).²⁶ Peslin *et al.* (1985) também encontraram alteração na homogeneidade do sistema respiratório de indivíduos tabagistas, em comparação a não tabagistas.²²

Parâmetros Reativos - Xm, fr, Cdin

A análise de Xm mostrou que o grupo controle apresentou valor médio mais positivo do que o grupo de tabagistas normais e de tabagistas com distúrbio ventilatório obstrutivo leve, de forma significativa (KW-ANOVA $p < 0,03$). Esses resultados foram semelhantes aos encontrados por Di Mango *et al.* (2006), estudando indivíduos com DPOC, classificados de acordo com o grau de obstrução.¹³ Os valores de Xm, no grupo controle, foram similares aos encontrados por Lãndsér *et al.*

(1982) e Rotger *et al* (1991).²⁷⁻²⁸ Este resultado pode ser explicado pelo fato de que, em indivíduos saudáveis, o sistema respiratório é mais homogêneo e apresenta complacências mais elevadas.¹³

Com relação ao parâmetro fr, foram observados valores um pouco mais elevados em fumantes do que no grupo controle, um aumento sem significância estatística. Essas alterações são, provavelmente, decorrentes da redução da homogeneidade do sistema respiratório, à medida que a obstrução aumenta.

Os valores da Crs,dyn diminuem significativamente (KW-ANOVA $p < 0,0001$) com o aumento da obstrução das vias aéreas. Resultados semelhantes foram relatados por Hayes *et al* (1979).¹⁰ De acordo com Hyatt *et al* (1997), a redução nos valores da Cdin pode indicar uma redução da complacência pulmonar ou um aumento na resistência das vias aéreas.²⁹ Estes resultados confirmam observações preliminares de nosso grupo, indicando que a Cdin pode ser útil na identificação da DPOC.²

Detecção Precoce dos Efeitos Respiratórios do Tabagismo

A análise por curvas ROC descreve a probabilidade da ocorrência de verdadeiros negativos (especificidade), em função da probabilidade da ocorrência de falsos-positivos (1-especificidade) para vários critérios. Desta maneira, quanto maior a área sob a curva (AUC), maior a validade do teste. Testes com AUCs acima de 0,8 são considerados adequados.³⁰ Valores acima de 0,9, por sua vez, refletem alta acurácia.³¹ Considerando estes limites e a análise referente aos grupos controle e TNE (Tabela 2), observamos que R0, Rm e Cdin apresentaram acurácia adequada para detecção dos efeitos do tabagismo em pacientes com espirometria dentro da normalidade (valores de AUCs de 0,865, 0,864 e 0,874 respectivamente). A análise referente ao grupo controle e o grupo DVOL (Tabela 3) mostrou valores adequados para uso clínico nos parâmetros R0 e Cdin (valores de AUCs de 0,879 e 0,899 respectivamente) e um valor que reflete alta acurácia diagnóstica em Rm

(AUC = 0,910). Contrariando Lãndsér *et al* (1982),²⁷ que sugeriram que a TOF apresenta baixa sensibilidade na detecção dos efeitos do fumo, estes resultados confirmam o potencial de uso clínico desta técnica na identificação precoce das alterações respiratórias provocadas pelo tabagismo.

Tabela 2 – Desempenho da TOF na identificação de pacientes tabagistas com espirometria normal.

	Se (%)	Sp (%)	AUC	Corte
R0 (cmH ₂ O/L/s)	81,4	76,7	0,87	2,22
S (cmH ₂ O/L/s ²)	64,4	56,7	0,63	-2,29
Rm (cmH ₂ O/L/s)	78	76,7	0,86	2,42
Fr (Hz)	72,9	56,7	0,59	11,75
Xm (cmH ₂ O/L/s)	55,9	53,3	0,62	0,2
Crs,dyn (L/cmH ₂ O)	79,7	80	0,87	0,02

Se: sensibilidade; Sp: especificidade; AUC: área sob a curva.

Tabela 3 – Avaliação do desempenho da TOF na identificação de pacientes tabagistas DVOL.

	Se (%)	Sp (%)	AUC	Corte
R0 (cmH ₂ O/L/s)	84,6	83,3	0,88	2,32
S (cmH ₂ O/L/s ²)	51,3	46,7	0,55	-0,67
Rm (cmH ₂ O/L/s)	87,2	86,7	0,91	2,47
Fr (Hz)	64,1	56,7	0,63	11,75
Xm (cmH ₂ O/L/s)	59	63,3	0,68	0,09
Crs,dyn (L/cmH ₂ O)	89,7	73,3	0,9	0,02

Se: sensibilidade; Sp: especificidade; AUC: área sob a curva.

Concluimos que a TOF descreve adequadamente as alterações associadas à fisiopatologia das fases iniciais do tabagismo. As análises efetuadas indicam que R0, Rm e Cdin podem ser úteis na identificação de pacientes que já apresentam obstrução leve. Por outro lado, R0 e Rm apresentam grande potencial de aplicação na avaliação de pacientes que ainda não apresentam obstrução segundo o laudo espirométrico

REFERÊNCIAS

- Menezes AMB, Hallal PC. Platino – Projeto Latino-Americano de Investigação Em Obstrução Pulmonar. ALAT 2007;79-80.
- Faria ACD, Melo PL, Lopes AJ, Jansen JM, Alves AA. Mecânica respiratória em indivíduos tabagistas com exames espirométricos normais e com obstrução leve. Pulmão RJ 2005;14(2):118-126.
- Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. II Consenso Brasileiro Sobre Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. J Bras Pneumol 2004;S1-2.
- Pereira CAC. A SBPT e a saúde pública. Editorial. Boletim SBPT 2003; IX(2):2
- Menezes AMB, Knorst M. Epidemiologia das Doenças Respiratórias. 1ª ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2001. p.57-75.
- Enright PL, Crapo RM. Chronic obstructive pulmonary disease. Clin Chest Med 2000; 21(4):645-51.
- DuBois, AB, Brody AW, Lewis DH, Burgess Jr. BF. Oscillation mechanics of lungs and chest in man. J Appl Physiol 1956;8:587-594.
- Melo PL, Werneck M. Avaliação de mecânica ventilatória por oscilações forçadas: fundamentos e aplicações clínicas. J Pneumol 2000; 26(4):194-206.
- Brochard L, Pelle G, De Palmas J, Brochard P, Carre A, Lorino H, et al. Density and frequency dependence of resistance in early airway obstruction. Am Rev Resp Dis 1987;135:579-94.
- Hayes DA, Pimmel RL, Fullton JM, Bromberg PA. Detection of respiratory mechanical dysfunction by forced random noise impedance parameters. Am Rev Resp Dis 1979;120:1095-9.
- Cavalcanti JV, Lopes AJ, Jansen JM, Melo PL. Detection of changes in respiratory mechanics due to increasing degrees of airway obstruction in asthma by the forced oscillation technique. Resp Med 2006;100:2207-19.
- Cavalcanti JV, Lopes AJ, Jansen JM, Melo PL. Técnica de Oscilações Forçadas na Análise da Resposta Broncodilatadora em Voluntários Sadios e Indivíduos Portadores de Asma Brônquica com Resposta Positiva. J Bras Pneumol 2006;32(2):91-8.
- Di Mango AMGT, Lopes AJ, Jansen JM, Melo PL. Changes

- in respiratory mechanics with increasing degrees of airway obstruction in COPD: Detection by forced oscillation technique. *Respir Med* 2006;100(3):399-410.
14. Oostveen E, MacLeod D. The forced oscillation technique in clinical practice: methodology, recommendations and future developments. ERS Task Force. *Eur Respir J* 2003; 22:1026-41.
 15. Navajas D, Farré R. Forced oscillation technique: from theory to clinical applications. *Monaldi Arch Ches Dis* 2001;56(6):555-62.
 16. Declaração de Helsinki da Associação Médica Mundial.,52a Assembléia Geral da Associação Médica Mundial. Princípios éticos para a pesquisa clínica envolvendo seres humanos. Edinburgo, Escócia 2000.
 17. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes para testes de função pulmonar. *J Pneumol* 2002;28(3):S69.
 18. Jansen JM. Classificação da Síndrome obstrutiva brônquica: uma proposta estatística. Rio de Janeiro, RJ: Universidade Federal Fluminense; 1994:46pp.
 19. Carvalho CRR. Fisiopatologia Respiratória. 1ª ed. Rio de Janeiro: Editora Atheneu, 2006. p.193-210.
 20. West JB. Fisiopatologia Pulmonar Moderna. 4ª ed. São Paulo: Editora Manole;1996. p. 69-70.
 21. Coe CI, Watson A, Joyce H, Pride NB. Effects of smoking on changes in respiratory resistance with increasing age. *Clin Science* 1989;76:487-94.
 22. Peslin R, Duvivier C, Gallina C, Cervantes P. Upper airway artefact in respiratory impedance measurements. *Am Rev Respir Dis* 1985;132:712-4.
 23. Janssens JP, Nguyen MC, Hermann FR, Michel JP. Diagnostic value of respiratory impedance measurements in elderly subjects. *Respir Med* 2001;95:415-22.
 24. Pham QT, Bourgard E, Chau N, Willim G, Megherbi SE, Teculescu D, et al. Forced oscillation technique (FOT): a new tool for epidemiology of occupational lung diseases? *Eur Resp J* 1995; 8:1307-13.
 25. Crapo RO, Jensen RL, Hargreave FE. Airway inflammation in COPD: physiological outcome measures and induced sputum. *Eur Resp J* 2003;21(Suppl.41):S19-S28.
 26. Zerah F, Lorino AM, Lorino H, Harf A, Macquin-Manvier I. Forced oscillation technique vs spirometry to assess broncodilation in patients with asthma and COPD. *Chest* 1995; 108:41-47.
 27. Lãndsér FJ, Clément J, Van de Woestijne KP. Normal values of total respiratory resistance and reactance determined by forced oscillations: influence of smoking. *Chest* 1982;81:5;586-90.
 28. Rotger M, Peslin R, Farré R. Influence of amplitude, phases and frequency content of pseudorandom pressure input on impedance data and their variability. *Eur Resp Rev* ;1991:178-82.
 29. yatt RE, Scandon PD, Nakamura M. Interpretation of pulmonary function tests. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p. 76-8.
 30. Golpe R, Jimenéz A, Carpizo R, Cifrian JM. Utility of home oximetry as a screening test for patients with moderate and severe symptoms of obstructive sleep apnea. *Sleep* 1999;22(7):932-37.
 31. Swets JA. Measuring the accuracy of diagnostic systems. *Science* 1998; 240:1285-93.

Artigo original

Associação entre a bioimpedância elétrica e a prova de função respiratória em homens com câncer de pulmão do tipo não pequenas células.

Correlation between Bioelectrical impedance analyses with respiratory function test in men with not small cells lung cancer.

Danielle Iespa Murillo¹, Agnaldo José Lopes², Rodolfo Acatuassú Nunes³,
Josely Correa Koury⁴, Ivany Alves Castanho⁵.

RESUMO

Objetivo: Determinar a associação da bioimpedância elétrica (BIA) com a prova de função respiratória em homens com câncer de pulmão do tipo não pequenas células. **Metodologia:** Foram selecionados 18 pacientes, em 28, com diagnóstico de câncer de pulmão do tipo histológico não pequenas células. Os dados da BIA e antropometria foram coletados no Setor de Nutrição do Centro Universitário de Controle do Câncer (HUPE/UERJ) e os dados da espirometria, no Laboratório de Função Pulmonar do HUPE/UERJ. **Resultados:** Os pacientes tinham em média 65,4 anos (± 9) e foram considerados eutróficos pela classificação do índice de massa corporal (IMC) ($21,9 \text{ kg/m}^2 \pm 3,9$). Na associação dos índices espirométricos com a variação da massa corporal, apenas a massa corporal atual apresentou correlação com a capacidade vital forçada (CVF) ($r=0,513$; $p=0,029$). Ao se associar a variação da massa corporal com a BIA, houve correlação negativa entre a massa corporal atual e a resistência (R) ($r=-0,477$; $p=0,045$) e entre a perda de massa corporal com o ângulo de fase (AF^o) ($r=-0,485$; $p=0,044$) e a reatância (Xc) ($r=-0,504$; $p=0,033$). Entre as medidas da BIA e os índices espirométricos, apenas a capacitância se correlacionou positivamente com a CVF ($r=0,470$; $p=0,049$) e com o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) ($r=0,482$; $p=0,043$). O teste *t* de Student, aplicado para observar as variações de massa corporal antes da doença e no diagnóstico, mostrou uma diferença significativa ($t=3,657$; $p=0,001$). **Conclusão:** O AF^o foi superior à espirometria na avaliação de perda de massa corporal recente. No presente estudo, as correlações negativas da perda de massa corporal com o AF^o e com a Xc sugerem que esta levou à depleção do estado nutricional, refletida por AF^o mais baixo. A espirometria não se mostrou sensível às alterações do estado nutricional frente a um diagnóstico recente. Os resultados encontrados entre a capacitância e CVF e VEF₁ sugerem que a associação positiva pode representar parte da corrente elétrica armazenada pelas membranas celulares, que agem como capacitores.

Descritores: Bioimpedância; câncer de pulmão; espirometria; variação de massa corporal.

ABSTRACT

Objective: A study to determine the association of bioelectrical impedance analysis (BIA) with respiratory function tests in male patients with lung cancer of non-small cells type. **Methodology:** Eighteen patients out of twenty-eight with lung cancer of histological non-small cells type were selected. The BIA analysis and anthropometry data were collected at the Nutrition Department of the University Centre of Cancer Control (HUPE/UERJ) and the spirometry results at the HUPE/UERJ Pulmonary Function Laboratory. **Results:** The average age of patients was 65.4 years old (± 9) who were considered eutrophic by the index of corporal mass classification (IMC) ($21.9 \text{ kg/m}^2, \pm 3.9$). The association related to spirometry indexes with the corporal mass variation shows that only the actual corporal mass presented a correlation with the forced vital capacity (FVC) ($r=0.513$; $p=0.029$). There was a negative correlation between the actual corporal mass and the resistance (R) ($r=-0.477$; $p=0.045$), and between the loss of corporal mass with the phase angle (PhA) ($r=-0.485$; $p=0.044$) and the reactance (Xc) ($r=-0.504$; $p=0.033$) when associating the variation of corporal mass with BIA. Between the BIA and the spirometry indexes measurements only the capacitance correlated positively with the FVC ($r=0.470$; $p=0.049$) and with the forced expiratory volume in one second (FEV₁) ($r=0.482$; $p=0.043$). The *t*-Student test used to observe the variations of corporal mass before illness and during diagnostic showed a significant difference of $t=3.657$; $p=0.001$. **Conclusion:** The PhA was superior to the spirometry in the evaluation of current corporal mass loss. The present study suggests that the negative correlations of corporal mass loss with the PhA and with the Xc as a consequent result due to the depletion of nutritional state reflected by a lower PhA. The spirometry did not show sensibility to the alterations of nutritional state according to a recent diagnostic. The results among the capacitance, FVC and FEV₁ suggest that the positive association can represent part of the stored electrical current by the cell membranes, which act as capacitors.

Keywords: Bioimpedance; lung cancer; spirometry; variation of corporal mass.

INTRODUÇÃO

O câncer é uma doença que gera mudanças na resposta metabólica do hospedeiro, com aumento do catabolismo e perda de massa corporal, que pode não ser evidente na fase inicial da doença.¹ O câncer de pulmão é uma neoplasia freqüente, altamente letal, e com uma incidência crescente, maior em pacientes entre as 5ª a 7ª décadas de vida e do sexo masculino. Entretanto, a incidência em mulheres vem aumentando, podendo igualar-se à dos homens em poucos anos.²

O tipo histológico mais comum é o câncer de pulmão não pequenas células, que representa 70% dos casos, incluindo os subtipos carcinoma epidermóide, adenocarcinoma e carcinoma de grandes células. Vários fatores estão ligados à etiologia, entre eles a exposição ocupacional ao asbesto, arsênio, níquel, cromo, gás radônio, radiação ionizante e predisposição genética. Entretanto, o principal fator de risco é o tabagismo, que está associado em mais de 85% dos casos de câncer de pulmão, o que o torna um dos tumores mais facilmente evitáveis.³

A espirometria faz parte da prova de função pulmonar aplicada na fase de estadiamento dos pacientes com câncer de pulmão. Por ser um teste de mecânica pulmonar, a espirometria permite medir o volume de ar inspirado e expirado e os fluxos aéreos.^{4,5,6}

A integridade do sistema respiratório depende de um estado nutricional adequado.⁷ O declínio da função pulmonar pode estar relacionado com a desnutrição, uma vez que ela compromete os músculos respiratórios e o parênquima pulmonar.^{7,8}

A história de perda de massa corporal é freqüente no câncer de pulmão, tendo entre os fatores causais a anorexia.³ A perda de massa corporal recente é um bom indicador de estado nutricional e pode estar associada com o aumento de risco da morbi-mortalidade, sendo um fator de prognóstico negativo nos pacientes com câncer de pulmão.^{9,10,11}

Considerando a importância da variação de massa corporal, são propostos vários métodos para avaliar o estado nutricional, entre eles a bioimpedância elétrica (BIA). Este método baseia-se no princípio da impedância (Z), resultante da reatância (Xc) e resistência (R).¹² O

ângulo de fase (AF°) é obtido pela relação entre Xc e R e vem sendo aplicado como índice da funcionalidade celular, utilizado no prognóstico de pacientes com câncer.^{11,13}

O objetivo deste trabalho foi determinar a associação entre AF° e medidas da função pulmonar, e de ambos com a perda de massa corporal recente, durante o período de estadiamento clínico de homens com câncer de pulmão do tipo não pequenas células.

METODOLOGIA

Amostragem

Participaram deste estudo indivíduos do sexo masculino (n=18), com câncer de pulmão do tipo histológico não pequenas células, diagnosticado pelos médicos da Unidade Docente Assistencial de Pneumologia e de Cirurgia Torácica, do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE), da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ). Os dados foram coletados no prontuário médico, classificando o estudo como transversal retrospectivo.

Foram excluídos do estudo os pacientes (n=4) com uma diferença maior que quatro meses entre a data da BIA e a da espirometria, assim como os pacientes com doença metastática e doenças infecciosas ativas que pudessem influenciar os resultados (n=6).

Bioimpedância elétrica

As medidas de resistência e reatância foram obtidas através do bioimpedômetro *Biodynamics 450*, o qual aplica uma corrente de 800µA e uma freqüência de 50 KHz. As medidas foram padronizadas seguindo as recomendações do *National Institutes of Health*.¹⁴ Os indivíduos foram mantidos em posição supina, cerca de 5 minutos antes da medida em temperatura ambiente, de cerca de 25°C. O AF° foi calculado como descrito previamente.^{15,16,17}

Antropometria

Foram determinados: massa corporal habitual, massa corporal atual e estatura. A massa corporal atual foi aferida com os pacientes em jejum e com o auxílio de balança digital modelo MEA-09930, com capacidade máxima de 150 kg. Cada paciente avaliado foi posicionado em pé, descalço e livre de objetos e acessórios pesados.

1. Residente de Nutrição do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

2. Doutor em Medicina. Professor Adjunto da Disciplina de Pneumologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

3. Doutor em Cirurgia Geral. Livre-Docente em Cirurgia Torácica. Professor Adjunto do Departamento de Cirurgia Geral da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

4. Doutora em Ciências. Professora Adjunta do Instituto de Nutrição da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

5. Nutricionista do Setor de Oncologia do Centro Universitário de Controle de Câncer do Complexo do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Preceptora do Programa de Nutrição Clínica do Hospital Universitário Pedro Ernesto. Mestranda em Doenças Crônicas Degenerativas do Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Trabalho realizado na Divisão de Nutrição do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), como conclusão de monografia do Programa de Residência em Nutrição Clínica. Não há conflito de interesse.

Endereço para correspondência: Ivany Alves Castanho, Rua Amaral, 33/403, Andaraí, CEP 20510-080, Rio de Janeiro, Brasil. Tel.: (21) 2208-8651/9966-3613; e-mail: ivanyac@gmail.com.

Recebido em 12/02/2008 e aceito em 20/04/2008, após revisão.

Para a medição da estatura, foi utilizado um estadiômetro *standart Sanny ii*, 0,80 a 2,20 m, com o paciente em pé, descalço, com o corpo em posição anatômica e a cabeça paralela ao solo. Baseando-se na massa corporal e estatura, foi calculado o índice de massa corporal (IMC) expresso em kg/m².¹⁸ Para classificação do IMC, foram utilizados os pontos de corte estabelecidos pela Organização Mundial de Saúde (1998). A massa corporal habitual foi a massa referida anteriormente à doença.

Espirometria

Os dados espirométricos foram obtidos no Centro Universitário de Controle de Câncer (CUCC), do complexo do HUPE, no período de estadiamento que antecedeu o tratamento. Foi utilizada a manobra da capacidade vital forçada (CVF), na qual o paciente, sentado, com um clipe nasal e a boca acoplada totalmente a um bucal, realizou uma inspiração máxima, seguida de uma expiração forçada máxima, segundo os comandos de pessoal treinado (técnico) ou médico especializado (pneumologista).⁴ Desta manobra, obtiveram-se os resultados da própria CVF, do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁), do índice de Tiffeneau (VEF₁/CVF), do fluxo expiratório forçado entre 25-75% da CVF (FEF_{25-75%}) e do fluxo expiratório forçado máximo (FEF_{máx}).⁵

Análise Estatística

Os valores são apresentados com média ± desvio padrão (SD). Para verificar a normalidade das variáveis, foi aplicado o teste de Kolmogorov-Smirnov. A associação entre as variáveis foi realizada aplicando-se o coeficiente de correlação de Pearson. O teste *t* de *Student* pareado foi aplicado para observar as variações da massa corporal antes da doença e no diagnóstico. Para fins de cálculo, foi utilizado o *software STATISTICA: Basic Statistic* StatSoft, Inc. (1996).¹⁹ Valores de *p*<0,05 foram considerados significativos.

RESULTADOS

Os pacientes tinham, em média, 65,4 anos (±9) e foram considerados eutróficos pela classificação do índice de massa corporal (IMC) (21,9 kg/m² ± 4). Os doentes neste estudo encontravam-se na faixa aceitável do IMC, considerando o valor mínimo e máximo para avaliação por BIA (16-34 kg/m²), sem desequilíbrio hidroeletrolítico e forma corporal normal.¹⁷ A característica geral dos pacientes estudados mostra diferença significativa entre as médias da massa corporal habitual e a atual (>10%) (Tabela 1).

Em relação aos índices espirométricos, os pacientes da amostra apresentaram uma CVF média adequada (>80%), enquanto que a média do VEF₁ ficou abaixo da normalidade (< 70%), classificando-os com um distúrbio obstrutivo leve.^{4,5} A média do AF° foi de 5,58°. Considerando os valores médios de referência para homens saudáveis, nesta faixa etária, publicados por Dittmar¹⁴ em 2003 e Kyle *et al*¹⁵ em 2004 (média do AF°=6,25°), Barbosa-Silva *et al*¹⁷ em 2005 (média do AF°=6,96°) e

Bosy-Westphal²⁰ em 2006 (média do AF°=5,77°), o valor médio encontrado nesta população estudada, quando comparado, foi de 97%, 80% e 90%, respectivamente, dos valores normais de referência (Tabela 2).

Tabela 1 – Características gerais dos pacientes do sexo masculino com câncer de pulmão não-pequenas células (n=18).

Variáveis	Média ± DP	Mín - Máx
Idade (anos)	65,38 ± 8,97	49 - 83
Altura (cm)	166,25 ± 7,17	150 - 181
Massa corporal atual (kg)	60,46 ± 11,43	44,7 - 92,2
IMC (kg/m ²)	21,86 ± 3,86	16,4 - 33,8
Massa corporal habitual (kg)	66,6 ± 14,18	51 - 112
Perda de massa corporal (kg)	6,81 ± 6,08	0 - 19,8

IMC (índice de massa corporal (IMC); DP (desvio-padrão); Mín (mínimo); Máx (máximo).

Tabela 2 – Índices espirométricos e medidas vetoriais da BIA de pacientes do sexo masculino com câncer de pulmão não-pequenas células (n=18).

Variáveis	Média ± DP	Mín - Máx
CVF (%)	88,41 ± 20,51	59,5 - 121,7
VEF ₁ (%)	68,28 ± 27,29	33,1 - 118,5
AF°	5,58 ± 0,90	3,8 - 6,8
Capacitância	567,05 ± 135,78	293 - 769
Resistência	557,93 ± 75,59	439 - 713
Reactância	54,05 ± 8,81	38,4 - 72,1

CVF (capacidade vital forçada); VEF₁ (volume expiratório forçado no primeiro segundo); AF° (ângulo de fase).

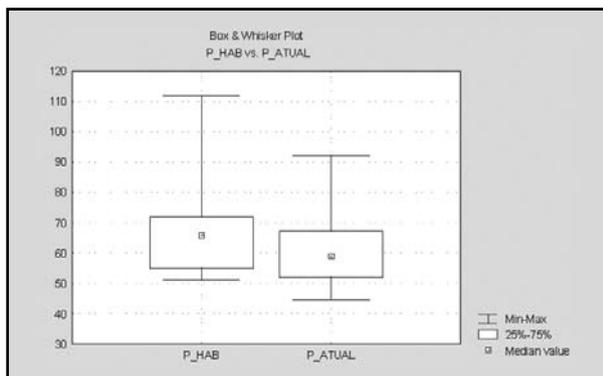
Na associação dos índices espirométricos com a variação da massa corporal, apenas a massa corporal atual apresentou correlação positiva com a CVF (*r*=0,513; *p*=0,029). Ao se associar a variação da massa corporal com a BIA, houve correlação positiva entre a massa corporal atual e a capacitância (*r*=0,460; *p*=0,050) e negativa com a R (*r*=-0,477; *p*=0,045). Avaliando a perda de massa corporal com o AF° (*r*=-0,485; *p*=0,044) e com a Xc (*r*=-0,504; *p*=0,033), ambos apresentaram correlação negativa. Entre as medidas da BIA com os índices espirométricos, apenas a capacitância correlacionou-se positivamente com a CVF (*r*=0,470; *p*=0,049) e com o VEF₁ (*r*=0,482; *p*=0,043) (Tabela 3).

Tabela 3 – Associação entre as variáveis estudadas de pacientes do sexo masculino com câncer de pulmão não-pequenas células (n=18).

Variáveis correlacionadas	Coefficiente de correlação (r)	Nível de significância (p)
Massa corporal atual x CVF	0,513*	0,029*
Massa corporal atual x Capacitância	0,460*	0,050*
Massa corporal atual x R	-0,477*	0,045*
Perda de massa corporal x AF°	-0,480*	0,044*
Perda de massa corporal x Xc	-0,504*	0,033*
Capacitância x CVF	0,470*	0,049*
Capacitância x VEF ₁	0,482*	0,043*

CVF (capacidade vital forçada); AF° (ângulo de fase); R (resistência); Xc (reatância); VEF₁ (volume expiratório forçado no primeiro segundo); **p*<0,05.

Foi observada diferença significativa entre a massa corporal antes da doença e no diagnóstico ($p=0,001$) (Gráfico 1). Os pacientes estudados no trabalho atual tinham um padrão de hidratação normal.^{21,22}



Massa corporal habitual (P_HAB); Massa corporal atual (P_ATUAL)

Gráfico 1 – Variação da massa corporal antes da doença e no diagnóstico de pacientes do sexo masculino com câncer de pulmão não-pequenas células ($n=18$).

DISCUSSÃO

No presente estudo, foi selecionado um grupo de homens, recém diagnosticados, com câncer de pulmão do tipo não pequenas células, não sendo estudados pacientes com doença metastática (estágio IV). A perda de massa corporal neste grupo foi maior que 10%, em menos de seis meses, sendo considerada grave. Embora a média da perda de massa corporal tenha sido classificada como grave, o grupo estudado, quando avaliado, foi classificado como eutrófico segundo o IMC.

Alguns estudos têm demonstrado correlações entre estado nutricional e parâmetros da função pulmonar. Foi verificado, em pacientes desnutridos, um VEF_1 abaixo do esperado.^{8,23} No presente estudo, os valores médios da CVF e do VEF_1 encontravam-se na faixa de $60\% \leq VEF_1/CVF \leq 80\%$, o que reflete estado de doença pulmonar obstrutiva leve. Foi observada associação significativamente positiva entre a massa corporal atual e a CVF e o VEF_1 .

REFERÊNCIAS:

- Dienstmann R, Pelluso H; Zukin M. Tratamento atual do câncer de pulmão não pequenas células avançado. *Prática Hospitalar* 2007; 51.
- Uehara C, et al. Câncer de Pulmão: comparação entre os sexos. *J Pneumol* 2000; 26(6):286-90.
- Younes RN. Câncer de pulmão: abordagem multidisciplinar. São Paulo: MBC marketing e propaganda, 2005.
- Pereira CAC. Espirometria. *J Pneumol* 2002; 28(Supl 3):S1-S82.
- Douce HF. Provas da função pulmonar. In: Fundamentos da terapia respiratória de Egan. Scanlan CL, Wilkins RL, Stoller JK (eds.). 7ª ed. São Paulo: Editora Manole; 2000. p. 385-415.
- Pereira CAC. Volume expiratório forçado no primeiro segundo e resposta a broncodilatador em doença pulmonar obstrutiva crônica – um ritual inútil? *J Bras Pneumol* 2005; 31(5):iv-vi.
- Barros SEB. Correlação das pressões respiratórias máximas com o estado nutricional de doentes pulmonares. *Rev Bras Nutr Clin* 2003; 18(3):123-129.
- Braun SR, Keim NL, Dixon RM, Clagnaz P, Andereg A, Shrago ES. The prevalence and determinants of nutritional changes in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1984;86:558-563.
- Dewys WD, Begg C, Lavin PT. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. *Am J Med* 1980; 69:491-97.
- Swisher SG. Surgical treatment of locally advanced non-small cell lung cancer. In: MD Anderson Cancer Care Series. Fossella FV, Komaki R, Putnam JB (eds.). Springer: Berlim 2003. p. 122.
- Dewys WD, Begg C, Lavin PT. Prognostic effect of weight

- loss prior to chemotherapy in cancer patients. *Am J Med* 1980; 69(4):491-7.
12. Toso S, Piccoli A, Gusella M. Altered tissue electric properties in lung cancer patients as detected by bioelectrical impedance vector analysis. *Nutrition* 2000; 16:120-124.
 13. Barbosa-Silva MCG, Barros AJD. Bioelectrical impedance analysis in clinical practice: a new perspective on its use beyond body composition equations. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 2005; 8:311-7.
 14. Barbosa-Silva MCG, Barros AJD. Bioelectrical impedance and individual characteristics as prognostic factors for post-operative complications. *Clinical Nutrition* 2005; 24(5):830-8.
 15. Dittmar M. Reliability and variability of bioimpedance measures in normal adults: effects of age, gender and body mass index. *Am J Physiol Anthropol.* 2003;122:361-370.
 16. Kyle UG, Genton L, Karsegard VL, Raguso CA, Dupertuis YM, Pichard C. Percentiles (10, 25, 75 and 90th) for phase angle (PhA), determined by bioelectrical impedance analyses (BIA) in 2740 healthy adults aged 20-75 yr. *Clin Nutr* 2004; 23:758.
 17. Selberg O, Selberg D. Norms and correlates of bioimpedance phase angle in healthy human subjects, hospitalized patients and patients with liver cirrhosis. *Eur J Appl Physiol* 2002; 86:509-16.
 18. Barbosa-Silva MCG. Bioelectrical impedance analysis: population reference values for phase angle by age and sex. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 49-52.
 19. Blackburn GL, Bristian BR, Maini BS, Schlamm HT, Smith MF. Nutritional and metabolic assessment of the hospitalized patient. *JPEN* 1977; 1(1):11-22.
 20. STATISTICA for Windows [Computer program manual]. Tulsa, OK: StatSoft, Inc., 2300 East 14th Street, Tulsa, OK 74110; <http://www.statsoftinc.com>.
 21. Bosy-Westphal AB, Danielzik S, et al. Phase Angle From bioelectrical Impedance Analyses: Population reference Values by Age, Sex, and Body mass index. *J Parenteral Enteral Nutrition* 2006; 30:4.
 22. Kyle UG, et al. Bioelectrical impedance analysis – part II: utilization in clinical practice. *Clinical Nutrition* 2004; 23:1430-53.
 23. O'Brien C, Young AJ, Sawka MN. Bioelectrical impedance to estimate changes in hydration status. *Int J Sports Med* 2002; 23:361-6.
 24. Hunter AMB, Carry MA, Larsh WA. The nutritional status of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev Resp. Dis* 1981; 124:376-81.
 25. Toso S. Bioimpedance vector pattern in cancer patients without disease versus locally advanced or disseminated disease. *Nutrition* 2003; 19:510-4.
 26. Vander JAGT, Trujillo MR, Bode-Thomas F. Phase angle correlates with n-3 fatty acids and cholesterol in red cells of Nigerian with sickle cell disease. *Lipids Health Dis Child* 2003; 2:2-9.

Artigo original

Avaliação da força muscular respiratória e do *peak flow* em pacientes com distrofia muscular do tipo Duchenne submetidos à ventilação não invasiva e à hidroterapia.

Evaluation of the respiratory muscle force and the *peak flow* in patients with Duchenne muscular dystrophy exposed to non-invasive ventilation and hydrotherapy.

Fernando Antônio Baltar Ramos¹, Manuela de Carvalho Ordonho², Talita Cristina Verona de Resende Pinto², Cibelle Andrade Lima³, Cíntia Rodrigues de Vasconcelos⁴, Dayse de Amorim Lins e Silva⁵.

RESUMO

Introdução: A distrofia muscular descreve um grupo de miopatias geneticamente determinadas com curso progressivo. A distrofia muscular de Duchenne (DMD) é a mais comum na infância, sendo uma desordem recessiva ligada ao cromossomo X. O presente estudo buscou avaliar a força muscular respiratória e o *peak flow* em pacientes com DMD submetidos à ventilação não invasiva (VNI) e hidroterapia. **Metodologia:** Participaram 6 voluntários do sexo masculino, entre 13 e 19 anos, divididos em dois grupos; controle (tratados com hidroterapia) e experimental (tratados com hidroterapia associada à VNI), os quais foram avaliados antes e após a 10ª e a 20ª sessão. **Resultados:** Os resultados mostraram uma diferença significativa ($p < 0,05$) quando comparamos a PEmáx entre os grupos controle e experimental após a 10ª ($p = 0,025$) e a 20ª sessão ($p = 0,005$). **Conclusão:** O estudo demonstrou que a VNI foi capaz de influenciar um aumento de sua expectativa de vida, segundo relato dos próprios pacientes, e que a hidroterapia foi uma terapêutica favorável na melhora da musculatura expiratória em pacientes com DMD e que não são portadores de escoliose.

Descritores: Distrofia muscular de Duchenne; ventilação não invasiva; hidroterapia.

ABSTRACT

Introduction: Muscular dystrophy describes a group of genetically determined myopathy with a progressive course. Duchenne muscular dystrophy (DMD) is the most frequent type in childhood and is a recessive disorder related to the X chromosome. The present study is an effort to evaluate the respiratory muscle force and the peak flow in patients with DMD exposed to non-invasive ventilation (NIV) and hydrotherapy. **Methodology:** Six male volunteers between the ages of 13 and 19 were divided into two groups: control group (treated with hydrotherapy) and experimental group (PImáx < 60cmH₂O, treated with hydrotherapy combined with NIV). The volunteers were analyzed after the 10th and 20th session. **Results:** Results show a significant difference ($p < 0.05$) when comparing PEmáx in control and in experimental group after the 10th ($p = 0.025$) and 20th ($p = 0.005$) session. **Conclusion:** The study demonstrated that the NIV was able to promote an increase in the patients' life expectancy, according to their own reports. It also showed that hydrotherapy was a suitable therapeutics for the improvement of the expiratory musculature in patients with DMD and not carriers of scoliosis.

Keywords: Duchenne muscular dystrophy; non-invasive ventilation; hydrotherapy.

1. Fisioterapeuta graduado pela Faculdade Integrada do Recife (FIR). Especialista em Fisioterapia Cardiorespiratória pela Universidade Gama Filho-SP (UGF).
 2. Fisioterapeuta graduada pela Faculdade Integrada do Recife (FIR).
 3. Acadêmica do curso de Fisioterapia da Faculdade Integrada do Recife (FIR).
 4. Fisioterapeuta graduada pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Docente da Faculdade Integrada do Recife (FIR). Mestre em Saúde Materno-Infantil pelo IMIP. Especialista em Intervenção Preventiva nas Disfunções Infantís pela UFPE.
 5. Fisioterapeuta graduada pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Docente da Faculdade Integrada do Recife (FIR). Mestre em Biofísica pela UFPE. Especialista em Morfologia pela UFPE. Especialista em Acupuntura pela SHEN.
- Trabalho realizado na Faculdade Integrada do Recife. Órgãos financiadores: PIBIC/FIR Faculdade Integrada do Recife e PIBIC/FACEPE Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia do Estado de Pernambuco (FACEPE).

Endereço para correspondência: Fernando Antônio Baltar Ramos. Rua Santo Elias, 170/1102, Espinheiro, CEP 52020-090, Recife/PE. Tel.: (81)34263005; (81)99692821; e-mail: fernandobaltar@hotmail.com.

Recebido em 20/01/2008 e aceito em 26/03/2008, após revisão.

INTRODUÇÃO

A distrofia muscular do tipo Duchenne (DMD) é uma desordem recessiva ligada ao cromossomo X, caracterizando-se pela fraqueza muscular progressiva, sendo a forma mais comum de distrofia muscular, com prevalência estimada em torno de 1 para cada 3.500 nascidos vivos do sexo masculino. A doença é decorrente de uma deficiência na expressão da distrofina, uma proteína subsarcolemal, cujo gene está localizado no braço curto do cromossomo X (p21).^{1,2} Na DMD os sinais e sintomas iniciam por volta dos 2 ou 3 anos, evoluindo de forma progressiva e irreversível, com fraqueza muscular, déficit funcional, contraturas, deformidades e diminuição da capacidade vital respiratória. Acomete principalmente a musculatura esquelética, podendo atingir a musculatura cardíaca e o sistema nervoso.^{3,4} Um sinal clínico clássico da DMD seria a pseudo-hipertrofia dos músculos gastrocnêmios, porém, os músculos infra-espinhais e deltóides também podem estar aumentados.⁵

Em 1879, William R. Gowers, foi quem descreveu uma manobra bastante típica nos pacientes distróficos, a qual recebeu seu nome e se refere à passagem da posição sentada para bipedestação.⁶ O andar digitógrafo, a marcha anserina e a incapacidade de correr são manifestações características da doença e o paciente perde a capacidade de deambulação com idade média de 10 anos.⁷

Os problemas respiratórios são as causas mais comuns de morbidade e mortalidade em pacientes com distrofia muscular.⁸ Na DMD, os problemas respiratórios são a causa da mortalidade em mais de 70% dos pacientes⁹ e estima-se que 55%^{10,11} e 90% dos pacientes^{7,12} morrem de insuficiência respiratória entre 16 e 19 anos de idade.

A redução da complacência pulmonar e da mobilidade da caixa torácica observada nos pacientes com doenças neuromuscular aumenta a carga mecânica sustentada a cada respiração pela musculatura já enfraquecida.¹³ A quantificação da pressão inspiratória máxima (PImáx) e da pressão expiratória máxima (PEmáx) pode apresentar reduções de 50% ou mais, antes que seja observada queda da capacidade vital (CV) e do volume expiratório no 1º segundo (VEF₁).¹⁴

Segundo Carvalho,¹⁵ 69 pacientes com DMD apresentaram uma queda da função respiratória com a idade que parece estar associado à fraqueza da musculatura inspiratória. A capacidade vital forçada (CVF) e o VEF₁ dos pacientes apresentaram um crescimento até os 11 anos, decrescendo após esta idade. Já a PEmáx e a PImáx atingiram um valor de pico, respectivamente, aos 9 e 11 anos, reduzindo-se após estas idades. A altura e a PEmáx se mostraram variáveis independentes para predizer os valores da CVF e do VEF₁.

Na fase em que os pacientes estão submetidos ao uso de cadeira de rodas, pode ser realizado um suporte ventilatório, chamado de ventilação não invasiva (VNI), onde pode ser ofertada pressão positiva nas vias aé-

reas, sendo administrada por máscaras nasais, bucais, oronasais, ou por prongas nasais, facilitando assim a entrada de ar, auxiliando a musculatura que se encontra enfraquecida.¹⁶

Para a obtenção da pressão positiva, o ventilador do tipo BIPAP (*bilevel positive pressure airway*) é o mais popular, por ser de manipulação simples, que pode ser feita pela própria família ou pelo paciente, além de ser o mais barato.¹⁶ Está indicado na presença de sinais de hipoventilação alveolar e, pelo menos, um dos seguintes critérios funcionais: saturação de oxigênio \leq de 88% por mais de 5 minutos, pressão parcial de gás carbônico (PaCO₂) \geq 45mmHg, PImáx < 60cmH₂O ou CV < 1.200mL ou < 50% do previsto.^{17,18}

A VNI, inicialmente, pode ser necessária apenas nos episódios gripais. Com o evoluir da fraqueza da musculatura respiratória, seu uso passa a ser necessário no período noturno e, progressivamente, o número de horas vai aumentando até atingir as 24 horas do dia. Estudos demonstram que o uso da VNI pode diminuir, significativamente, a incidência de hospitalização devido a quadros respiratórios e prolongar a vida de pacientes com distrofia muscular e outras patologias neuromusculares, em pelo menos 10 anos, sem necessidade de traqueostomia.^{18,19}

Outro recurso terapêutico bastante utilizado para os atendimentos dos portadores de DMD é a hidroterapia, onde a água deve ser aquecida a uma temperatura de 30 a 33°C.^{20,21}

A compressão exercida pela pressão hidrostática sobre a caixa torácica altera a dinâmica respiratória, fazendo com que a musculatura trabalhe constantemente contra uma resistência. Além disso, as melhores possibilidades de posicionamento, a diminuição da ação da gravidade e a temperatura da água auxiliam nos alongamentos musculares, inclusive da musculatura acessória da respiração.²² Caromano verificou, em seus estudos, pequenas elevações nos indicadores de pressão inspiratória máxima, pressão expiratória máxima, frequência cardíaca e saturação de oxigênio, em pacientes portadores de distrofia muscular, submetidos à hidroterapia.²³

Este estudo tem como objetivo avaliar a força muscular respiratória e o *peak flow* em pacientes com distrofia muscular do tipo Duchenne submetidos à ventilação não invasiva e à hidroterapia.

METODOLOGIA

O presente estudo foi realizado na Clínica Escola de Fisioterapia da Faculdade Integrada do Recife (FIR), Pernambuco, Recife. Este trabalho faz parte de um projeto científico intitulado "Eficácia da ventilação não invasiva na mecânica ventilatória em pacientes com distrofia muscular progressiva", apoiado pelo PIBIC/FIR e PIBIC/FACEPE. O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Faculdade Integrada do Recife (nº ofício 027/2006).

A pesquisa caracteriza-se por ser um projeto piloto, composto por uma amostra de 6 voluntários com diagnóstico de DMD, do sexo masculino, com idades entre 13 e 19 anos. Esses voluntários foram divididos em dois grupos: grupo controle (n=3), cujos voluntários foram submetidos apenas à hidroterapia e o grupo experimental (n=3) onde a intervenção da hidroterapia foi associada à VNI. Todos tiveram que comparecer 2 vezes por semana totalizando 20 sessões.

Os critérios de inclusão foram os seguintes: paciente possuir vínculo com as disciplinas de fisioterapia aplicada à pediatria e neurofuncional da FIR, idade entre 13 e 19 anos, ser cadeirante, diagnóstico de DMD, consentimento dos pais ou responsável, capacidade de realizar o *peak flow* (PF) e a manovacuometria (PIMáx e PEMáx). Para o grupo experimental consideramos uma PIMáx < 60 cmH₂O. Critérios de exclusão: instabilidade hemodinâmica, incoordenação entre a deglutição e a respiração e lesões cutâneas que contra-indicassem a hidroterapia.

A VNI foi realizada por um aparelho do tipo BIPAP da marca BREAS PV – 101 PLUS, através de uma máscara nasal, com duração de 30 minutos, após o tratamento da hidroterapia. Durante a VNI, os voluntários foram posicionados em decúbito elevado de 60°. Preconizamos uma abordagem com a manutenção da pressão inspiratória (IPAP) sempre o dobro da pressão expiratória (EPAP) e o fator causal para a mudança desses parâmetros foi a queda da saturação de oxigênio abaixo de 94%. Para início da terapia, foram utilizados EPAP de 4 cmH₂O e IPAP de 8 cmH₂O.

Para a hidroterapia, utilizamos um protocolo de tratamento simples, para ambos os grupos, que consistia no alongamento passivo mantido por 30 segundos, por 2 repetições dos músculos isquiotibiais, quadríceps, tríceps surais, ileopsoas, bíceps e tríceps braquiais. Mobilizações passivas e ativo-livres em flexo-extensão de joelhos e quadris, abdução e adução dos quadris e ombros e abdução e adução horizontal dos ombros, tiveram também uma duração de 30 minutos.

As avaliações foram realizadas ao primeiro contato com os voluntários e após a 10^a e 20^a sessões. A ficha de avaliação constava de uma anamnese, medicações utilizadas e quais seriam elas, se o paciente possuía ou não distúrbio do sono e os parâmetros pulmonares PIMáx, PEMáx e *peak flow*, avaliados por um manovacuômetro de marca comercial médica e um *peak flow* pediátrico de marca AIR ZONE. Realizamos a medição dos parâmetros avaliados por três vezes, sendo escolhida a melhor medida das três.

As variáveis foram analisadas através do teste *t-student*, dependente e independente, com intervalo de confiança de 95% ($p < 0,05$).

RESULTADOS

A média de idade do grupo controle foi de 13,5 ± 0,5 anos e do grupo experimental foi de 17,6 ± 1,2 anos. A Tabela 1 mostra a comparação dos valores dos

parâmetros PIMáx, PEMáx e *peak flow*, do grupo experimental, nos três momentos de avaliação: entre a avaliação inicial e após 20 sessões, entre a avaliação inicial e após 10 sessões e entre as avaliações após 10 e após 20 sessões.

Tabela 1 – Valores da PIMáx, PEMáx e *peak flow* no grupo experimental.

Avaliação	PIMáx (Média ± DP)	PEMáx (Média ± DP)	Peak flow (Média ± DP)
Inicial	24 ± 5,6	24 ± 5,6	250 ± 82,5
20 ^a sessão	22,6 ± 8,2	22,6 ± 6,7	250 ± 71,1
p	0,74	0,42	1
Inicial	24 ± 5,6	24 ± 5,6	250 ± 82,5
10 ^a sessão	29,3 ± 7,5	28 ± 5,6	230 ± 85,2
p	0,06	0,52	0,34
10 ^a sessão	29,3 ± 7,5	28 ± 5,6	230 ± 85,2
20 ^a sessão	22,6 ± 8,2	22,6 ± 6,7	250 ± 71,1
p	0,2	0,06	0,18

A avaliação do grupo experimental não demonstrou diferença estatística em nenhum dos parâmetros avaliados, como pode ser visualizado na Tabela 1. Tanto a PIMáx como a PEMáx apresentaram uma queda da avaliação inicial para a avaliação após a 20^a sessão. Em relação ao PF, houve uma queda da avaliação inicial para a avaliação após a 10^a sessão, porém retornando ao seu valor inicial após a 20^a sessão.

Na Tabela 2 podemos observar a comparação das avaliações do grupo controle, entre avaliação inicial e avaliação após 20 sessões, avaliação inicial e após 10 sessões e entre a avaliação após 10 sessões e após 20 sessões, pelos parâmetros PIMáx, PEMáx e *peak flow*.

Tabela 2 – Valores da PIMáx, PEMáx e *peak flow* no grupo controle.

Avaliação	PIMáx (Média ± DP)	PEMáx (Média ± DP)	Peak flow (Média ± DP)
Antes	45,3 ± 8,3	38,6 ± 10,1	336,6 ± 56,8
20 ^a sessão	46,6 ± 12,8	49,3 ± 2,3	370 ± 45,8
p	0,67	0,21	0,21
Antes	45,3 ± 8,3	38,6 ± 10,1	336,6 ± 56,8
10 ^a sessão	34,6 ± 8,3	42,6 ± 2,3	358,3 ± 54,8
p	0,16	0,62	0,31
10 ^a sessão	34,6 ± 8,3	42,6 ± 2,3	358,3 ± 54,8
20 ^a sessão	46,6 ± 12,8	49,3 ± 2,3	370 ± 45,8
p	0,19	0,04	0,19

De acordo com os resultados obtidos, podemos perceber que a PIMáx no grupo controle, apesar de sofrer um declínio na avaliação após a 10^a sessão e apresentar, na avaliação após a 20^a sessão, uma média acima da avaliação inicial, não foi suficiente para apresentar diferença estatisticamente significativa. Entretanto, ao analisarmos a PEMáx, observamos que houve diferença significativa após a 10^a e a 20^a sessão ($p=0,037$), ou seja, ocorreu um aumento da força mus-

cular expiratória no grupo controle entre a 10ª e a 20ª sessão. Quanto ao PF, houve um aumento da avaliação inicial até a avaliação após a 20ª sessão, não sendo, porém, significativa estatisticamente.

As comparações das três avaliações entre os grupos controle e experimental podem ser vista na Tabela 3.

Tabela 3 – Valores da PImáx, PEMáx e *peak flow* no grupo experimental e controle.

Avaliação	PIMáx (Média ± DP)	PEMáx (Média ± DP)	Peak flow (Média ± DP)
Antes (Experimental)	24 ± 5,6	24 ± 5,6	250 ± 82,5
Antes (Controle)	45,3 ± 8,3	38,6 ± 10,1	336,6 ± 56,8
p	0,03	0,11	0,27
10ª sessão (Experimental)	29,3 ± 7,5	28 ± 5,6	230 ± 85,2
10ª sessão (Controle)	34,6 ± 8,3	42,6 ± 2,3	358,3 ± 54,8
p	0,5	0,03	0,13
20ª sessão (Experimental)	22,6 ± 8,2	22,6 ± 6,7	250 ± 71,1
20ª sessão (Controle)	46,6 ± 12,8	49,3 ± 2,3	370 ± 45,8
p	0,06	0,01	0,1

Foram comparadas as avaliações inicial, após a 10ª sessão e após a 20ª sessão, entre cada grupo, para os parâmetros PImáx, PEMáx e *peak flow*. Ao compararmos a PEMáx nas avaliações após a 10ª sessão ($p=0,026$) e 20ª sessão ($p=0,005$), constatamos uma diferença significativa, existente também para Pimáx, quando comparamos os grupos na avaliação inicial ($p=0,026$). Apesar da média do PF do grupo experimental ser menor nas três avaliações, em relação ao grupo controle, também não observamos diferença estatística.

DISCUSSÃO

A DMD apresenta-se de forma progressiva, diminuindo a força muscular e, assim, levando os pacientes ao óbito, precocemente, devido à falência respiratória. A fisioterapia tem uma fundamental importância em retardar as complicações motora e respiratória e deformidades que podem ser desencadeadas pela doença, além de propiciar uma melhora da qualidade de vida para esses pacientes e conscientizar a todos, cuidadores e profissionais da área de saúde preventiva, que a fisioterapia respiratória e a hidroterapia podem amenizar a evolução da patologia.

Os nossos resultados mostraram diferença significativa na PIMáx, quando comparamos as condições da força muscular inspiratória na avaliação inicial entre o grupo experimental e o grupo controle ($p=0,026$). Isto sugere que o grupo controle apresentava um melhor desempenho da função respiratória que o grupo experimental, visto que devemos levar em consideração que os três voluntários do grupo experimental eram

cadeirantes e 67% deles apresentavam um elevado grau de escoliose, favorecendo uma desvantagem mecânica dos músculos respiratórios, principalmente o músculo diafragma.

Corroborando com essa idéia, Duport *et al.*,²⁴ Kurz *et al.*,²⁵ e Sussman²⁶ referem, em seus estudos, que a função pulmonar está relacionada diretamente com a severidade da deformidade da coluna e o prognóstico de pacientes com DMD, mostrando que, quanto mais severa for a deformidade, pior será seu prognóstico. Para o grupo controle, verificamos uma tendência no aumento da PImáx, sugerindo que a fisioterapia aquática por se só seria capaz de alterar a PImáx de pacientes com DMD em fase inicial, uma vez que os voluntários do grupo controle desse estudo não apresentavam escoliose.

Segundo Inkey *et al.*,¹² Smith *et al.*,²⁷ e Lissoni *et al.*,²⁸ a fraqueza muscular inspiratória é progressiva e já está comprovada na literatura em pacientes com DMD, assumindo-se que este é o fator mais importante no desenvolvimento da insuficiência respiratória. Carvalho¹⁵ demonstra, em seu estudo, que a PImáx em pacientes com DMD atingem seu valor de pico por volta dos 11 anos. A partir desse momento, a musculatura inspiratória apresenta um decréscimo na sua força, o qual pode ser explicado com o fato de que o paciente com DMD fica restrito a cadeira de rodas com uma idade média de 10 anos.⁷

Quanto a Pemáx, podemos verificar que, no grupo controle, ela apresentou um aumento, à medida que progredia o tratamento, diferentemente do grupo experimental, em que houve um decréscimo em seus valores, por conta do comprometimento da função pulmonar e da caixa torácica. Isso demonstra que, através do nosso estudo, foi possível alterar a força muscular expiratória de maneira significativa no grupo controle, melhorando, assim, sua qualidade de vida. Baseado em pesquisas, a literatura atual mostra trabalhos referentes às abordagens respiratórias em pacientes com DMD, sendo favoráveis à melhora da qualidade de vida, por prevenir complicações pulmonares, diminuição das internações hospitalares e, conseqüentemente, de infecções, e até aumentando a sobrevida desses pacientes.

De acordo com Carvalho,¹⁵ em seus estudos com DMD, o valor de pico da PEMáx foi atingido por volta dos nove anos, ocorrendo esse pico mais precocemente que o da força muscular inspiratória. O mesmo autor verificou que, entre os valores da força muscular inspiratória e expiratória, a queda da PEMáx com o passar dos anos deu-se de maneira mais acentuada do que a queda da PImáx.

Alguns dados sugerem que os parâmetros de função pulmonar, em pacientes com DMD, atingem um valor máximo aos 14 anos de idade, sendo progressivamente reduzido a partir desse momento.^{28,29} No entanto, Carvalho¹⁵ mostra, em seu estudo, que o pico máximo da função pulmonar em pacientes com

DMD ocorre entre 11 a 12 anos, reduzindo-se após essa idade. Isso pode ser explicado pelo fato de que os pacientes portadores de DMD no Brasil têm o pior quadro de evolução da doença, devido ao menor acesso aos serviços de saúde especializados, ou até a falta deles, levando a um diagnóstico tardio e, por consequência, não recebendo um tratamento adequado.

Gómez-Merino e Bach⁹ observaram, em um estudo retrospectivo realizado com a utilização da ventilação não invasiva (VNI) em pacientes portadores de DMD, que houve um aumento na sobrevida de 17 voluntários. A população de estudo foi de 91 pacientes, dos quais 40 usavam a VNI de forma intermitente e 51 de forma integral. Esse trabalho concluiu que a VNI pode prolongar a sobrevida e permitir uma extubação ou decanulação precoce, decorrente de infecções respiratórias em pacientes com DMD que não toleram a respiração espontânea. Para Vianello *et al*,³⁰ o uso da VNI pode mostrar um prolongamento da expectativa de vida para pacientes com doenças neuromusculares. O presente estudo mostrou que, apesar da VNI não ter melhorado a função pulmonar dos voluntários do grupo experimental, os mesmos relataram melhora na qualidade do sono e de suas atividades do dia-a-dia.

Bach, Ishikawa e Kim³¹ relataram que a VNI e a traqueostomia associada à ventilação com pressão positiva podem prolongar a sobrevida de pacientes com DMD, mas a traqueostomia está ligada a numerosas complicações e gastos excessivos, além de necessitar de mais profissionais e serviços médicos. Então, o custo benefício para a utilização da VNI seria um outro fator importante na escolha do melhor tratamento para pacientes portadores de DMD, pois a realidade da nossa economia não nos permite utilizar recursos de alto custo. Também verificaram que o uso da VNI, associado com a monitorização da oximetria de pulso, pode diminuir, significativamente, a incidência de hospitalizações por causas respiratórias e prolongar a sobrevida de pacientes com DMD, sem a necessidade de uma traqueostomia.

Em contradição, Baydur *et al*³² e Fukunaga *et al*³³ referiram, em seus estudos, que a sobrevida dos pacientes com DMD pode ser aumentada, entre um e sete anos, naqueles que realizaram traqueostomia e ficaram sob suporte ventilatório. Esta complicação pode ser explicada pela diminuição da PEmáx, que levaria a uma perda da efetividade da tosse e, por consequência, redução do *clearance* mucociliar, levando a infecções e pneumonias recorrentes.³⁴ Nestas condições, os pacientes seriam levados a um período de redução de atividades, imobilização e internação hospitalar, o

que ocasionaria uma acentuação da perda muscular esquelética e, por seqüência, uma possível traqueostomia para melhor ter acesso à via respiratória inferior.³⁵

O *peak flow* (PF) é uma técnica de avaliação utilizada para medir o fluxo expiratório, sendo correlacionando diretamente à tosse, cujo valor abaixo de 160 L/min corresponde a uma inadequada limpeza da árvore traqueobrônquica.^{36,37} No entanto, valores superiores, porém muito próximos de 160 L/min, não garantem necessariamente uma adequada proteção das vias aéreas, pois a força muscular tende a piorar durante episódios infecciosos.³⁵

Em nosso estudo, a mensuração do PF não mostrou diferença significativa entre os grupos e intra-grupos, porém o PF de nenhum de nossos voluntários decresceu, mantendo um valor acima de 160 L/min e, por consequência, uma certa eficiência na tosse desses pacientes. Suarez *et al*³⁸ referiram, em seus estudos, que a diferença entre o PF e o pico de fluxo de tosse mostrou um resultado similar entre pacientes com DMD e crianças normais, com média de idade de 13 ± 5 e 15 ± 2 anos, respectivamente.

Independentemente dessa discrepância entre os autores, todos entram em acordo, juntamente com o presente estudo, que pacientes com DMD necessitam de um acompanhamento no suporte respiratório mais precoce do que é visto na prática atual.

A distrofia muscular do tipo Duchenne apresenta uma característica peculiar, dos pacientes, ao ficarem confinados à cadeira de rodas, serem acometidos por deformidades estruturais, a qual a mais comprometedora seria a escoliose, principal responsável pela diminuição drástica das funções pulmonares. Com a fraqueza da musculatura respiratória, esses pacientes serão incapazes de gerar pressões respiratórias (PI_{máx} e PE_{máx}) e o seu pico de fluxo expiratório se mostrará diminuído. Todos esses fatores reunidos levarão os pacientes com DMD a um óbito precoce.

Nossos resultados mostraram que a VNI foi capaz de influenciar um aumento de sua expectativa de vida, segundo relato dos próprios pacientes, e que a hidroterapia foi uma terapêutica favorável na melhora da musculatura expiratória em pacientes com DMD não portadores de escoliose.

Concluimos pela continuidade da pesquisa, aumentando o número da amostra e o número de sessões realizadas com a VNI para, provavelmente, obter resultados significantes, estatística e clinicamente. Somente com este procedimento, talvez, poderá ser comprovada a influência da VNI na musculatura respiratória e no *peak flow* de pacientes com DMD.

REFERÊNCIAS

1. Dubowitz V. Duchenne Muscular Dystrophy. In: Muscle disorders in childhood. 2ª ed. Londres: Saunders; 1995. p.155-62.
2. Petrof BJ. The molecular basis of activity-induced muscle injury in Duchenne muscular dystrophy. Mol Cell Biochem 1998; 179:111-23.
3. Sussman MD. Duchenne muscular dystrophy. J Am Acad Orthop Surg 2002; 10(2):138-51.
4. Amanajás D. Distrofia muscular. Revista Fisio Terapia 2003; 39(7):11-4.
5. Tecklin JS. Fisioterapia Pediátrica. 3ª ed. São Paulo: Artmed;

2002. p.188.
6. Lovell WW, Winter RB. Pediatric Orthopaedics. 2ª ed. Philadelphia; 1986. p.265.
 7. Rideau Y, Gatin G, Bach J, Gines G. Prolongation of life in Duchenne's muscular dystrophy. Acta Neurol 1983; 5:118-24.
 8. Simonds AK. Respiratory complications of the muscular dystrophies. Sem Respir Crit Care Med 2002; 23:231-8.
 9. Gomez-Merino E, Bach JR. Duchenne Muscular Dystrophy: Prolongation of life by noninvasive ventilation and mechanically assisted coughing. Am J Phys Med Rehabil 2002; 81:411-5.
 10. Mukoyama M, Kondo K, Hizawa K, Nishitani H. Life spans of Duchenne muscular dystrophy patients in the hospital care program in Japan. J Neurol Sci 1987; 81:155-8.
 11. Brooke MH, Fenichel GM, Griggs RC, Mendell JR, Moxley R, Florence J et al. Duchenne muscular dystrophy: patterns of clinical progression and effects on supporting therapy. Neurology 1989; 38:475-81.
 12. Inkley SR, Oldenburg PC, Vignos PJ. Pulmonary function in Duchenne muscular dystrophy. Am J Med 1974; 56:297-306.
 13. Smith PE, Calverley PM, Edwards RH, Evans GA, Campbell EJ. Practical problems in the respiratory care of patients with muscular dystrophy. N Engl J Med 1987; 316:1197-205.
 14. Schilz R. Doenças neuromusculares e outras doenças da parede torácica. In: Scanlan CL, Wilkins RL, Stoller JK. Fundamentos da Terapia Respiratória de Egan. 7ª ed. São Paulo: Manole; 2000. p.557-70.
 15. Carvalho CRF. Caracterização da evolução respiratória em distrofia muscular de Duchenne: implicações da força muscular respiratória máxima [Dissertação]. Faculdade de Medicina - Universidade de São Paulo, São Paulo, 2004.
 16. Langer AL. Manuseio ventilatório nas doenças neuromusculares. São Paulo, 2000. Disponível em: <<http://www.abdim.org.br/dmb.htm>> Acesso em: 6 Agosto 2005.
 17. Fisioterapia. Revista da ABDIM 1999; 8(36):4.
 18. Santos JCS, Câmara CRV, Silva DAL. Interferência dos aspectos biomecânicos no tratamento fisioterapêutico de crianças portadoras de distrofia muscular – revisão 2005 [Graduação]. Curso de Fisioterapia, Faculdade Integrada do Recife, Recife, 2005.
 19. Bonekat HW. Noninvasive ventilation in neuromuscular disease. Crit Care Clin 1998; 14:775-97.
 20. Cunha MCB, Oliveira ASB, Labronici, RHDD, Gabbai AA. Spinal muscular atrophy type II (intermediary) and II (Kugelberg-Welander): Evolution of 50 patients with physiotherapy and hydrotherapy in a swimming pool. Revista Arq Neuropsiquiatr 1996; 54(3):402-6.
 21. Bates A, Hanson N. Exercícios aquáticos terapêuticos. São Paulo: Manole; 1998. p 83-88.
 22. Gozal D, Thiriet P. Respiratory muscle training in neuromuscular disease: long – term effects on strength and load perception. Med. Sci Sport Exerc 1999; 31(11):1522-7.
 23. Caromano FA et al. Efeitos fisiológicos de sessão de hidroterapia em crianças portadoras de distrofia muscular de Duchenne. Revista Fisiot USP 1998; 5(1):49-55.
 24. Duport G, Gayet E, Pries P. Spinal deformities and wheelchair seating in Duchenne muscular dystrophy: twenty years of research and clinical experience. Semin Neurol 1995; 15:29-37.
 25. Kurz LT, Mubarak SJ, Schultz P. Correlation of scoliosis and pulmonary function in DMD. Journal of Pediatric Orthopedic 1983; 3:347-53.
 26. Sussman MD. Advantage of early spinal stabilization and fusion in patients with Duchenne muscular dystrophy. J Pediatr Orthop 1984; 4:532-7.
 27. Lissoni A, Molteni F, Ugolini RM, Battaglia RM. Respiratory insufficiency in DMD. Cardiomyologica 1991; 3:419-24.
 28. Hahn A, Bach JR, Delaubier A, Renardel-Irani A, Guillou C, Rideau Y. Clinical implication of maximal respiratory pressure determinations for individuals with Duchenne muscular dystrophy. Arch Phys Med Rehabil 1997; 78:1-6.
 29. Tangsrud SE, Ptersen IL, Lodrupcarlsen KC, Carlsen KH. Lung function in children with Duchenne's muscular dystrophy. Respir Physiol 2001; 95:898-903.
 30. Vianello A, Bevilacqua M, Salvador V et al. Long-term nasal intermittent positive pressure ventilation in advanced Duchenne muscular dystrophy. Chest 1994; 105:445-8.
 31. Bach JR, Ishikawa Y, Kim H. Prevention of pulmonary morbidity for patients with Duchenne muscular dystrophy. Chest 1997; 112:1024-8.
 32. Baydur A, Gilgoff I, Prentice W, Carlson M, Fishcer DA. Decline in respiratory function and experience with long-term assisted ventilation in advanced Duchenne's muscular dystrophy. Chest 1990; 97:884-9.
 33. Fukunaga H, Okubo R, Moritoyo T, Kawashima N, Osame M. Long-term follow-up of patients with Duchenne muscular dystrophy receiving ventilation support. Muscle Nerve 1993; 16:554-8.
 34. Birnkrant D. The assessment and management of the respiratory complications of pediatric neuromuscular diseases. Clin Pediatr 2002; 41:308-10.
 35. Mier-Jedrzejowicz A, Brophy C, Green M. Respiratory muscle weakness during respiratory tract infections. Am Rev Respir Dis 1988; 138:5-7.
 36. Bach JR. Guide to the evaluation and management of neuromuscular disease. Philadelphia: Hanley & Belfus; 1999. p.10-8.
 37. Bach JR, Saporito LR. Criteria for extubation and tracheostomy tube removal for patients with ventilatory failure. A different approach to weaning. Chest 1996; 110:1566-71.
 38. Suárez AA, Pessolano FA, Monteiro SG, Ferreyra G, Capria ME, Mesa L, Dubrovsky A, et al. Peak flow and peak cough flow in the evaluation of expiratory muscle weakness and bulbar impairment in patients with neuromuscular diseases. Am J Phys Med Rehabil 2002; 81:506-11

Curso de temas avançados de tuberculose - aula 9

Diagnóstico da tuberculose pulmonar em pacientes com baciloscopia direta de escarro negativa.

Diagnosis of pulmonary tuberculosis in patients with negative acid-fast staining in sputum.

Renata Leborato Guerra¹, Luciana Rego², Marcus Barreto Conde¹.

Introdução

A identificação do *Mycobacterium tuberculosis* na amostra respiratória através da cultura em meio específico é o método diagnóstico da tuberculose (TB) pulmonar. Apesar de ter boa sensibilidade, seus resultados são obtidos apenas em 6 a 8 semanas e a grande maioria das unidades de saúde onde os pacientes com suspeita de TB pulmonar são atendidos não tem acesso a este método. Em função da praticidade, da rapidez e do elevado valor preditivo positivo no nosso meio (97%), a identificação de bacilo álcool-ácido resistente (BAAR) na amostra respiratória através da baciloscopia direta é considerada evidência suficiente para que se inicie o tratamento anti-TB. No entanto, a baciloscopia direta é capaz de detectar apenas de 50 a 60% dos casos de TB pulmonar.

Na ausência de cultura positiva ou de baciloscopia direta positiva, a TB pulmonar é diagnosticada por presunção, com base na história epidemiológica, na apresentação clínica, em achados da telerradiografia de

tórax e em outros exames, como a prova tuberculínica. Entretanto, já foi demonstrado que 35% a 52% dos pacientes tratados empiricamente para TB a partir do diagnóstico de presunção não tem efetivamente TB.

Embora possuam menor potencial de transmissibilidade (22% em relação ao grupo BAAR positivo), este grupo de pacientes também é capaz de transmitir a TB e propagar a infecção, o que torna de suma importância seu diagnóstico e tratamento.

Estudos têm sido realizados, com o objetivo de auxiliar na investigação de crianças e de adultos com suspeita de TB pulmonar e baciloscopia direta de escarro negativa através da identificação de preditores da TB e da elaboração de algoritmos baseados em tais preditores. Embora um sistema de pontuação para o diagnóstico de TB em crianças já tenha sido testado, validado e seja recomendado pelo Ministério da Saúde do Brasil, o mesmo não se aplica aos adultos.

Qual a definição de TB pulmonar BAAR negativa?

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), TB pulmonar com baciloscopia de escarro negativa corresponde aos pacientes com suspeita clínico-radiológica da doença que apresentem, pelo menos, duas amostras de escarro com pesquisa direta de BAAR ne-

gativa e posterior confirmação da TB por cultura, biópsia ou outro método de diagnóstico etiológico. Assim, paciente com baciloscopia de escarro não realizada não deve ser considerado como TB pulmonar BAAR negativo.

Quais os dados epidemiológicos da TB pulmonar com baciloscopia direta de escarro negativa?

No Brasil, os casos novos de TB pulmonar com cultura positiva e baciloscopia de escarro negativa, notificados em 2006, representam cerca de 25% do total de casos submetidos ao exame de baciloscopia. Ainda no mesmo ano, dentre todos os casos novos de TB pulmonar notificados, cerca de 14% não realizaram nenhum

exame bacteriológico. De acordo com dados do Ministério da Saúde (MS) do Brasil, cerca de 30% dos casos novos confirmados de TB pulmonar com sorologia positiva para HIV e 24% daqueles com sorologia negativa para HIV apresentaram exame de baciloscopia de escarro negativa.

1. Instituto de Doenças de Tórax (IDT) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

2. Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Trabalho realizado no Laboratório de Pesquisa Clínica em Tuberculose do IDT/HUCFF/UFRJ. Não há conflito de interesse

Endereço para correspondência: Marcus Barreto Conde. Laboratório de Pesquisa Clínica em Tuberculose do IDT/HUCFF/UFRJ. Rua Prof. Rodolpho Rocco, 255, 6º andar, Cidade Universitária, CEP 21941-913, Rio de Janeiro, RJ. E-mail: marcusconde@hucff.ufrj.br.

Recebido em 22/03/2008 e aceito em 20/06/2008, após revisão.

O que influencia o rendimento da baciloscopia direta de escarro?

É estimado que sejam necessários de 5.000 a 10.000 bacilos/mL de amostra para que a baciloscopia direta forneça resultado positivo pelo método de Ziehl-Neelsen (ZN), rotineiramente utilizado em nosso meio. Nas regiões com alta prevalência de infecção pelo HIV, o rendimento pode ser ainda menor, uma vez que as amostras de escarro desses pacientes

costumam ser paucibacilares. Por outro lado, quando executada corretamente, a sensibilidade da baciloscopia direta pode chegar até 80%. Nos pacientes com cavitação pulmonar, com diâmetro de pelo menos 2,0 cm, é estimada a presença de 1.000.000.000 de bacilos/mL, o que acarreta em uma sensibilidade de cerca de 90%.

O que fazer para melhorar o rendimento da baciloscopia direta de escarro no diagnóstico da TB pulmonar ?

Cuidados com a coleta de amostras de escarro espontâneo

A detecção de BAAR pela baciloscopia direta requer que a amostra respiratória seja coletada de forma satisfatória, transportada para o laboratório imediatamente após a coleta e processada adequadamente. A amostra ideal corresponde a um volume de 3 a 5 mL de material mucóide ou mucopurulento, sendo inadequada a coleta de saliva. Já foi demonstrado que um aumento na sensibilidade ocorre quando os pacientes recebem instruções de um profissional sobre o método correto de coleta da amostra de escarro. A supervisão da coleta de escarro por um profissional treinado também parece favorecer a sensibilidade do exame. A coleta de múltiplas amostras de escarro em tempos diferentes também é recomendada como forma de aumentar o rendimento da baciloscopia. Apesar do número de amostras necessário para excluir o diagnóstico de TB ser controverso, vários estudos sugerem que apenas duas amostras são suficientes para a detecção de aproximadamente 95% dos casos de TB pulmonar. Entretanto, assim como outros testes diagnósticos, a probabilidade pré-teste do paciente apresentar TB pulmonar também influencia no rendimento da baciloscopia e, portanto, a decisão de coletar duas ou três amostras de escarro deve ser baseada tanto na prevalência da doença na região quanto na probabilidade pré-teste de TB pulmonar.

Aspectos laboratoriais

Treinamento adequado dos profissionais e qualidade de equipamentos, materiais e procedimentos técnicos do laboratório onde o exame é realizado são essenciais para aumentar o rendimento da baciloscopia direta. Uma qualidade insatisfatória do exame pode estar presente particularmente em laboratórios com alto fluxo de amostras, como nos países em desenvolvimento. Resultados falso-negativos podem ocorrer devido à coloração inadequada da amostra ou inspeção da amostra em poucos campos microscópicos, entre outros. Um estudo epidemiológico realizado na Tanzânia, comparando os resultados da baciloscopia direta de escarro entre laboratórios local e de referência, demonstrou que 29% das amostras com resultado de BAAR negativo pelo laboratório lo-

cal apresentaram resultado positivo pelo laboratório de referência. Métodos laboratoriais de concentração da amostra respiratória têm sido recomendados por alguns autores, com o objetivo de detectar BAAR em amostras previamente negativas na baciloscopia direta. Nestes métodos, a amostra é submetida a um procedimento de liquefação, seguido da concentração da amostra através de centrifugação ou sedimentação, sendo realizado, então, o exame bacterioscópico com o sedimento adquirido. Os métodos de concentração, por centrifugação ou sedimentação, foram avaliados em uma revisão sistemática, comparando-os com os métodos tradicionais de baciloscopia direta, demonstrando maior sensibilidade para os métodos de concentração. Entretanto, fatores como maior necessidade de tempo disponível para a realização do exame, além de conhecimento em técnicas de liquefação e centrifugação, devem ser considerados antes da recomendação destes métodos em países com poucos recursos.

Escarro induzido e lavado broncoalveolar

A indução do escarro através da nebulização com solução salina hipertônica tem sido demonstrada como uma importante alternativa ao lavado broncoalveolar (LBA) para a investigação diagnóstica de TB pulmonar, especialmente em locais sem acesso à broncofibroscopia. A indução do escarro está indicada em pacientes com suspeita radiológica de TB pulmonar incapazes de produzir escarro espontâneo ou cujas amostras de escarro espontâneo sejam BAAR negativo. Diferentemente da coleta de LBA através da broncofibroscopia, a coleta de escarro induzido (EI) é um método simples, não-invasivo e com poucas complicações, sendo contra-indicado em pacientes com hemoptise. Um estudo conduzido no nosso meio, em pacientes com tosse seca ou com uma amostra de escarro espontâneo com BAAR negativo, demonstrou uma concordância de 97% nos resultados de baciloscopia e de 90% nos resultados de cultura, entre amostras de EI e LBA, em pacientes com sorologia negativa para HIV. Resultados semelhantes foram obtidos para pacientes com infecção por HIV, isto é, concordância de 98% nos resultados de baciloscopia e de 86% nos resultados de cultura, entre amostras de EI

e LBA. Neste estudo, a sensibilidade da baciloscopia foi de 33,8% no EI, comparada com 38,1% no LBA em pacientes com sorologia negativa para HIV, enquanto que 36% no EI e 40% no LBA, em pacientes com so-

rologia positiva para HIV. Outro estudo demonstrou a coleta de 3 amostras de EI como a estratégia mais custo-efetiva, quando comparada à coleta de LBA, para o diagnóstico da TB pulmonar nestes pacientes.

Quais exames podem auxiliar no diagnóstico da TB pulmonar com baciloscopia direta de escarro negativa?

A prova tuberculínica (PT) tem uma série de limitações diagnósticas no caso de populações de alta prevalência de TB ou em populações onde há campanhas de vacinação em massa com a BCG, como é o caso do Brasil. A PT pode ser mais útil em populações de baixa prevalência de TB e HIV, em que um resultado positivo está mais associado à TB pulmonar com baciloscopia positiva do que a outras doenças pulmonares.

Os testes de amplificação de ácidos nucleicos (AAN) promovem, em poucas horas, a amplificação de seqüências de ácidos nucleicos específicas do complexo *M. tuberculosis* as quais, posteriormente, são detectadas e identificadas, sendo progressivamente utilizadas para o diagnóstico da TB pulmonar, como uma ferramenta adicional aos testes convencionais.

Entretanto, o uso destes testes tem sido restrito a países mais industrializados, devido ao seu alto custo, necessidade de treinamento profissional e equipamento especializado. De uma forma geral, a especificidade destes testes têm sido elevada (97,8%-100%), porém os valores de sensibilidade têm sido melhores em amostras com baciloscopia positiva (88%-100%) do que em amostras com baciloscopia negativa (63%-85,3%), ainda que sejam capazes de detectar, rapidamente, mais da metade de pacientes com TB pulmonar e baciloscopia de escarro negativa. Assim, especialmente devido ao seu elevado custo, estes testes são particularmente úteis na prática para diferenciar TB de infecção por micobactéria não-tuberculosa, em pacientes com baciloscopia de escarro positiva.

Quais as recomendações atuais para o diagnóstico da TB pulmonar em pacientes com baciloscopia direta de escarro negativa?

O principal diagnóstico diferencial da TB com BAAR negativo entre indivíduos HIV negativo é a pneumonia bacteriana comunitária, embora algumas micoses (histoplasmose e paracoccidiodiomiose), micobactérias não TB (MNTB) e mesmo lesões tumorais cavitadas possam ser confundidas com a TB. Entre os pacientes HIV soropositivos, os mais importantes são o *R. equi*, o *Aspergillus*, as MNTB, a pneumonia por *P. aeruginosa* e, mais incomumente, a pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (*P. carinii*), a criptococose e a nocardiose.

Em pacientes que apresentam, pelo menos, duas amostras de escarro espontâneo com baciloscopia negativa, além de imagem radiológica sugestiva de TB, a recomendação do MS do Brasil para quadros clínicos agudos na presença de febre é curso de antibioticoterapia de largo espectro, ou até mesmo tratamento apenas com medicamentos sintomáticos, e posterior reavaliação do paciente, em 7

a 15 dias, através de consulta e imagem radiológica comparativa.

Muitos países utilizam as recomendações da OMS para o diagnóstico dos pacientes com TB pulmonar e baciloscopia de escarro negativa. Os critérios são 3 amostras de escarro com baciloscopia negativa, alterações radiológicas consistentes com TB pulmonar ativa, a ausência de resposta ao curso de antibioticoterapia de amplo espectro e a decisão do médico de realizar tratamento para TB.

Um ponto a ser destacado é que o curso de antibiótico inespecífico NÃO deve incluir as fluoroquinolonas, como uma opção terapêutica. Como é sabido que estes medicamentos possuem atividade *in vitro* e *in vivo* contra o *M. tuberculosis*, o seu emprego, nos casos de suspeita de TB pulmonar, pode levar a um atraso no diagnóstico e no início da terapia apropriada, resultando em maior morbi-mortalidade e desenvolvimento de resistência medicamentosa.

Existe algum sistema de escore para o diagnóstico de TB pulmonar BAAR negativo em adultos já validado e recomendado pelo Ministério da Saúde do Brasil?

Não existe. No entanto, uma revisão sistemática sobre o tema sugere que, em regiões com alta prevalência de TB e HIV, o risco de TB pulmonar é maior do que de pneumonia bacteriana, na presença de tosse por mais de 3 semanas, dor torácica por mais de 2 semanas, linfadenopatia cervical, ausência de expectoração e dispnéia. Na telerradiografia de tórax, os sinais atípicos para TB são mais frequentes, isto é, infiltrados sem cavitações, envolvimento de lobos inferiores e linfadenopatia intratorácica ou, até mesmo, normal. Além disso, um curso

de antibioticoterapia para pneumonia comunitária sem melhora aumenta a suspeita de TB nestes pacientes. Em regiões com baixa prevalência de TB e HIV, a ausência de expectoração e a presença de PT positiva e telerradiografia de tórax com alterações sugestivas de TB aumenta a chance de TB nestes pacientes.

Um estudo realizado em nosso meio demonstrou que idade menor ou igual a 60 anos, perda de mais de 10% do peso e presença de telerradiografia de tórax com alterações típicas de TB estavam positivamente as-

sociados, enquanto que a presença de tosse produtiva estava negativamente associada à TB pulmonar com baciloscopia negativa. Os autores propuseram um sistema de pontuação em que (2) pontos são atribuídos para idade menor ou igual a 60 anos e para a presença de alteração típica na telerradiografia de tórax, (1) ponto para perda de peso e (-1) ponto para a presença de

expectoração. Desta forma, pontuações ≤ 0 , de 1 a 4 e ≥ 5 estão relacionadas a baixa, intermediária e alta probabilidade de TB pulmonar com baciloscopia negativa, respectivamente. Vale lembrar que nenhum algoritmo ou recomendações para o diagnóstico da TB pulmonar com baciloscopia negativa em adultos foram ainda validados, nacional ou internacionalmente.

LEITURA RECOMENDADA

1. American Thoracic Society, CDC, and the Infectious Diseases Society of America. Controlling tuberculosis in the United States. Recommendations from the MMWR Recomm Rep 2005; 54(RR-12):1.
2. Conde MB, Figueira CM, Moraes R, et al. Predictive value of the acid fast smear for detection of Mycobacterium tuberculosis in respiratory specimens in a reference center of HIV/AIDS in Rio de Janeiro, Brazil Mem Inst Oswaldo Cruz 1999; 94(6):787-90.
3. Conde MB, Soares SL, Mello FC, Rezende VM, Almeida LL, et al. Comparison of sputum induction with fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of tuberculosis: experience at an acquired immune deficiency syndrome reference center in Rio de Janeiro, Brazil. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162(6):2238-40.
4. Daley CL, Gotway MB, Jasmer RM. Radiographic manifestations of tuberculosis: a primer for clinicians. San Francisco, CA: Francis J. Curry National Tuberculosis Center; 2003: 1-30.
5. Guerra RL, Hooper NM, Baker JF, Alborz R, Armstrong DT, Maltas G, Kiehlbauch JA, Dorman SE. Use of the Amplified Mycobacterium tuberculosis Direct Test (MTD) in a public health laboratory: test performance and impact on clinical care. Chest 2007; 132: 946-51.
6. Kanaya AM, Glidden DV, Chambers HF. Identifying Patients With Negative Sputum Smear Results. Chest 2001; 120:349-55.
7. McWilliams T, Wells AU, Harrison AC, Lindstrom S, Cameron RJ, Foskin E. Induced sputum and bronchoscopy in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. Thorax 2002; 57:1010-4.
8. Mello FCQ, Bastos LGV, Soares SLM, Rezende V, Conde MB e cols. Predicting smear negative pulmonary tuberculosis with classification trees and logistic regression: a cross-sectional study. BMC Public Health 2006, 6:43.
9. Ministério da Saúde do Brasil. Manual Técnico para o Controle da Tuberculose. 6ª edição. Ministério da Saúde, 2002.
10. Sant'Anna CC, Orfaliais CT, March Mde F, Conde MB. Evaluation of a proposed diagnostic scoring system for pulmonary tuberculosis in Brazilian children. Int J Tuberc Lung Dis 2006; 10(4):463-5.
11. Steingart KR, Ng V, Henry M, et al. Sputum processing methods to improve the sensitivity of smear microscopy for tuberculosis: a systematic review. Lancet Infect Dis 2006; 6:664-74.
12. Sterling, TR. The WHO/IUATLD diagnostic algorithm for tuberculosis and empiric fluoroquinolone use: potential pitfalls. Int J Tuberc Lung Dis 2004; 8(12):1396-400.
13. Siddiqi K, Lambert M-L, Walley J. Clinical diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis in low-income countries: the current evidence. Lancet Infect Dis 2003; 3:288-96.
14. WHO. Revised international definitions in tuberculosis control. Int J Tuberc Lung Dis 2001; 5(3):213-5

Atualização

Terapia celular nas doenças respiratórias.

Cell therapy for respiratory diseases.

Soraia Carvalho Abreu¹, Caroline Pinto Passaro², Cristiane Sousa Nascimento Baez Garcia³, Marcelo Marcos Morales⁴, Patricia Rieken Macedo Rocco⁵.

RESUMO

As células-tronco são definidas como células indiferenciadas, com capacidade de se dividir por período indefinido, em cultura, e se diferenciar em diversos tipos celulares especializados, dependendo do estímulo ao qual são submetidas. Nesse artigo, será realizada uma revisão crítica dos efeitos da terapia com células-tronco em algumas doenças respiratórias tais como: síndrome do desconforto respiratório agudo, fibrose pulmonar, asma e enfisema. Estudos recentes têm mostrado os efeitos benéficos da administração de células-tronco endógenas e exógenas no desenvolvimento, reparo e remodelamento do pulmão em diversas doenças respiratórias. Entretanto, a biologia das células-tronco ainda é pouco entendida devido às limitações técnicas atuais, estando diversas questões ainda sem respostas. Portanto, mais estudos são necessários para um melhor entendimento dos mecanismos que controlam a divisão e diferenciação dessas células, para que, assim, a terapia celular possa ser utilizada de maneira segura e eficaz em humanos.

Descritores: Fibrose; síndrome do desconforto respiratório agudo; asma; enfisema.

ABSTRACT

Stem cells are defined as undifferentiated progenitors that can self-renew *ad infinitum* and differentiate into various specialized cell types depending on the stimulus to which they are submitted. In this article, we will perform a critical review of the effects of cell therapy in respiratory diseases such as: acute respiratory distress syndrome, pulmonary fibrosis, asthma, and emphysema. Recent studies have shown the beneficial effects of endogenous and exogenous stem cells in lung development, repair and remodeling in respiratory diseases. However, the biology of stem cells remains poorly understood due to technical limitations, and some important questions need to be answered. More studies should be performed to better understand the mechanisms that control cell division and differentiation, therefore enabling the use of cell therapy in human respiratory diseases.

Keywords: Fibrosis; acute respiratory distress syndrome; asthma; emphysema.

1. Mestranda em Ciências Biológicas (Fisiologia) do Laboratório de Investigação Pulmonar, Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

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

3. Doutora em Ciências Biológicas (Fisiologia) e Pós-doutoranda em Fisiologia e Farmacodinâmica da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ).

4. Professor Associado do Laboratório de Fisiologia Celular e Molecular, Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

5. Professora Associada do Laboratório de Investigação Pulmonar, Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Trabalho realizado no Laboratório de Investigação Pulmonar, Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Apoio Financeiro: Programa de Núcleos de Excelência – Ministério de Ciência e Tecnologia (PRONEX-FAPERJ), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ), Instituto do Milênio (IM-INOVAR).

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 01/04/2008 e aceito em 30/06/2008, após revisão.

INTRODUÇÃO

O conceito de células-tronco foi introduzido por Alexander Maximow no início do século XX.¹ Entretanto, somente em 1963, Till e McCullough apresentaram evidências consistentes da existência de células-tronco na medula óssea.^{2,3} As células-tronco são definidas como células indiferenciadas capazes de se dividirem indefinidamente e se diferenciarem em diversos tipos celulares especializados.⁴ A capacidade das células-tronco de se proliferarem e se diferenciarem em diversos tipos celulares faz com que as mesmas sejam vistas como possíveis fontes de cura para diversas doenças, até então sem um tratamento eficaz.

As células-tronco podem ser classificadas segundo diferentes critérios. No que tange à sua capacidade de diferenciação, podemos classificá-las em: 1) totipotentes: células capazes de se diferenciarem em todos os tipos celulares do organismo, além das células da placenta. Apenas o zigoto, o embrião e as células descendentes das primeiras divisões celulares (até 64 divisões) são considerados células totipotentes; 2) pluripotentes: células capazes de se diferenciarem em praticamente todos os tipos celulares provenientes dos três folhetos embrionários (endoderma, mesoderma e ectoderma), incluindo as células germinativas; 3) multipotentes: células capazes de se diferenciarem em diversos tipos celulares derivados de um mesmo folheto embrionário.⁵ As células-tronco também podem ser classificadas, segundo a sua origem, em dois principais tipos celulares: embrionárias e adultas (somáticas) (Figura 1). As células-tronco embrionárias (CTE) são células pluripotentes, já que são capazes de se diferenciarem em todos os tipos celulares do organismo. Já as células-tronco adultas (CTA) são multipotentes, uma vez que possuem capacidade de diferenciação mais limitada, apenas dando origem a tipos celulares derivados de um mesmo folheto embrionário. Há também as chamadas células precursoras ou progenitoras que, de maneira semelhante às células-tronco, têm capacidade proliferativa, porém estão comprometidas com certas linhagens celulares. As diferenças entre as CTA e as células progenitoras permanecem incertas e necessitam de mais estudos.

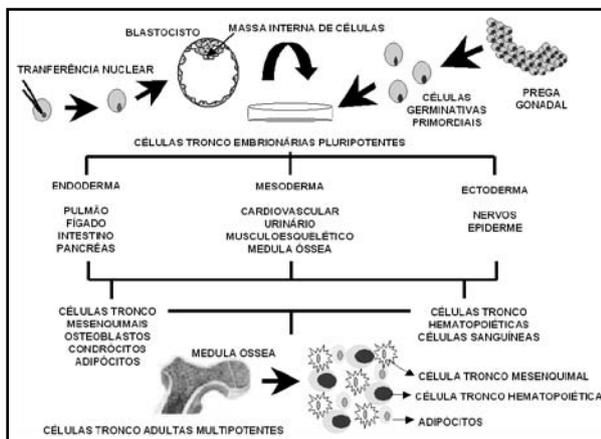


Figura 1 - Representação esquemática das células-tronco quanto as suas diversas classificações.

O presente artigo traz uma revisão crítica da literatura acerca das células-tronco e dos seus efeitos terapêuticos em algumas doenças respiratórias, tais como: síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), fibrose pulmonar, asma e enfisema.

CÉLULAS-TRONCO EMBRIONÁRIAS

As células-tronco embrionárias (CTE) são obtidas do interior da massa celular de embriões em estado de blastocisto. Tais células foram primeiramente isoladas por James Thomson e colaboradores, em 1998, sendo obtidas de embriões criados por fertilização *in vitro*.⁶ As CTE também podem ser obtidas através da técnica de transferência nuclear, onde o núcleo de uma célula doadora é transferido para o interior do citoplasma de um ovo anucleado. No citoplasma dessa célula híbrida existem fatores que permitem seu desenvolvimento até o estágio de blastocisto. As CTE obtidas desse blastocisto possuem o mesmo DNA da célula doadora. As CTE são células pluripotentes, ou seja, capazes de se proliferarem, sem se diferenciarem em tipos celulares específicos. No entanto, quando necessário, as CTE são capazes de se diferenciarem tanto morfológica quanto funcionalmente em diversos tipos celulares, permitindo o reparo de inúmeros tecidos do organismo. Assim, as CTE são vistas como uma possível forma de tratamento para diversas doenças consideradas incuráveis, como: doença de Parkinson, infarto do miocárdio, doenças neurodegenerativas, entre outras.⁷

Vários estudos demonstraram sucesso na obtenção de diversos tipos celulares a partir de CTE em laboratório: cardiomiócitos,⁸ hepatócitos,⁹ células beta-pancreáticas, células sanguíneas, assim como células dos epitélios alveolar^{10,11} e das vias aéreas.¹²

A terapia com CTE apresenta limitações, tais como: 1) a grande questão ética que rodeia a obtenção e a utilização de CTE humanas e 2) a elevada incidência de formação de tumores (teratomas e teratocarcinomas) após o transplante de CTE. Entretanto, quando CTE imaturas são cultivadas em condições que induzam uma diferenciação por uma via específica, a gênese de tumores parece ser reduzida. Outra limitação associada ao transplante de CTE é o risco de rejeição, como ocorre em qualquer outro tipo de transplante. Logo, é necessário associar terapia imunossupressora que expõe o paciente a diversos efeitos adversos. Uma solução para tal problema seria a utilização da técnica de transferência nuclear para a obtenção de tais células, já que as células transplantadas possuiriam o mesmo DNA do receptor e as chances de rejeição, em casos de transplantes, seriam quase nulas. Porém, atualmente, isso não é possível, nem economicamente, nem cientificamente, necessitando de mais investimentos financeiros e estudos.

CÉLULAS-TRONCO ADULTAS

As células-tronco adultas (CTA) ou somáticas são células-tronco presentes durante a vida adulta em alguns tecidos e órgãos, permitindo o reparo e a reposição

ção dos tecidos nos quais residem, em resposta a eventos traumáticos ou mesmo ao *turnover* celular natural.

As CTA são células multipotentes, que apresentam a capacidade de se diferenciarem em um número limitado de tipos celulares em função de sua origem embrionária, sendo essa a grande diferença entre as CTA e as CTE.¹³ Entretanto, nos últimos anos, tem sido demonstrado que as CTA possuem capacidade proliferativa e de diferenciação muito maior do que se imaginava. Diversos estudos relataram que as CTA são capazes de se diferenciarem em fibras musculares esqueléticas, músculo cardíaco, neurônios do sistema nervoso central,¹⁴ além de hepatócitos¹⁵ e células endoteliais, ou seja, formando tecidos de camadas embrionárias distintas.¹⁶ Essa elevada capacidade de diferenciação das CTA está relacionada a alguns fenômenos, tais como: 1) diferenciação: processo através do qual uma célula indiferenciada torna-se mais complexa e especializada, no que tange à sua estrutura e função (um exemplo seria a célula epitelial tipo II se diferenciando em tipo I); 2) desdiferenciação: processo pelo qual uma célula já comprometida com uma determinada linhagem é reprogramada, tornando-se uma célula mais imatura e com maior potencial proliferativo e de diferenciação (um exemplo seria a célula epitelial tipo I originando célula epitelial tipo II); 3) transdiferenciação: nesse evento, uma célula já diferenciada se transforma em um outro tipo celular completamente diferenciado (ex: células-tronco hematopoiéticas se diferenciando em tecido pulmonar); 4) transdiferenciação direta: processo através do qual uma célula diferenciada multipotente se transforma de forma direta em outro tipo celular com estrutura e função mais complexas e especializadas (ex: células tronco hematopoiéticas se diferenciando em célula epitelial tipo I) e 5) transdiferenciação oblíqua: processo caracterizado pela transformação, de forma indireta, de células diferenciadas multipotentes em outros tipos celulares em estados mais imaturos, porém com maior capacidade proliferativa (ex: células-tronco hematopoiéticas se diferenciando em célula epitelial tipo II).¹⁷ Entretanto, nos últimos anos, a capacidade de transdiferenciação tem sido questionada, sendo outros fenômenos considerados responsáveis pela maior capacidade proliferativa das CTA como, por exemplo, a fusão celular.¹⁸ A fusão das células-tronco adultas derivadas da medula óssea com células epiteliais pulmonares pode ocorrer sob várias circunstâncias *in vitro*, mas esse fenômeno parece não ocorrer com tanta frequência em pulmões *in vivo*. É fundamental a realização de mais estudos para o entendimento dos mecanismos moleculares que levam à diferenciação das CTA. Certamente, o entendimento desses mecanismos auxiliará no uso das CTA nas diferentes doenças respiratórias.

Acredita-se que as CTA sejam recrutadas para o local de lesão através da liberação de sinais quimiotáticos e/ou aumento da expressão de moléculas de

adesão específicas. Outro fator que permanece sem resposta é o mecanismo pelo qual a CTA consegue atravessar a membrana basal do tecido lesado e alcançar as áreas lesadas. Considera-se que tal fenômeno ocorra pelos mesmos mecanismos, através dos quais as células de defesa conseguem atingir seu alvo, ou seja, acredita-se que as permeabilidades de tais membranas sejam reguladas pela produção de proteínas sintetizadas pelo próprio tecido, controlando o influxo das CTA para a área lesada.

Vários tecidos são fontes de CTA: epiderme, músculo esquelético, fígado, intestino, testículo, retina e, mais recentemente, sistema nervoso central, coração e pulmão, órgãos ditos, até então, com pouca capacidade regenerativa.^{19,20} No tecido pulmonar, há pelo menos três regiões distintas descritas como fontes de células-tronco: regiões intercartilaginosas das vias aéreas traqueobrônquicas,²¹ corpos neuroepiteliais nos bronquíolos²² e junções dos ductos broncoalveolares,^{23,24} sendo que tais células seriam recrutadas, principalmente, em situações onde o tecido pulmonar fosse lesado. No entanto, ainda não se sabe se órgãos complexos como o pulmão, com baixa capacidade proliferativa, seguem o mesmo sistema hierárquico das células-tronco observadas em órgãos com alta capacidade proliferativa, que permanecem quiescentes até a injúria. Essa distinção é de extrema importância para a medicina regenerativa. Entretanto, a principal fonte de CTA é a medula óssea, onde se podem encontrar dois tipos de células-tronco, as hematopoiéticas, que são células que possuem a capacidade de se proliferarem e se diferenciarem em células sanguíneas,²⁵ e as mesenquimais, que são células encontradas no estroma da medula óssea e são capazes de se proliferarem e se diferenciarem em diversos tipos celulares, dentre eles osteoblastos, condroblastos e adipócitos.

TERAPIA COM CÉLULAS-TRONCO NAS DOENÇAS RESPIRATÓRIAS

Síndrome do desconforto respiratório agudo

A SDRA é uma doença pulmonar grave, caracterizada por processos inflamatório e fibroelastogênico, em resposta a uma variedade de agressões pulmonares e sistêmicas. A lesão das células endoteliais e epiteliais alveolares acarreta perda da função da membrana alvéolo-capilar, induzindo o influxo de fluido protéico, sangue e células inflamatórias para o compartimento alveolar, com conseqüente deterioração da função pulmonar.²⁶ A forma mais leve da SDRA é denominada de Lesão Pulmonar Aguda (LPA). A gravidade dessa doença faz com que métodos avançados de suporte de vida, como a utilização de ventilação mecânica e o uso de potentes terapias medicamentosas, sejam adotados. Entretanto, apesar dos avanços terapêuticos, a taxa de mortalidade perdura elevada (aproximadamente 40%).^{27,28} Acredita-se que uma terapia eficaz para o tratamento da SDRA deva promover, simultane-

amente, atenuação da resposta inflamatória e adequado reparo. Nesse contexto, a terapia celular surge como uma possível ferramenta para a reversão dos eventos patológicos da SDRA, ou, pelos menos, atenuação dos sintomas da mesma.²⁹

Nos últimos anos, uma série de estudos tem avaliado o efeito das células-tronco na LPA, ou nas diversas etiologias da SDRA. Esses modelos evidenciaram a presença de células-tronco dos doadores nos pulmões lesados dos receptores, incluindo células epiteliais dos tipos I e II, células endoteliais, fibroblastos e monócitos intersticiais.¹⁶ Entretanto, os fatores que promovem o recrutamento de tais células para o local de lesão ainda não foram identificados. Vários estudos sugerem que, além das células exógenas, as células progenitoras endógenas, presentes em baixo número na circulação sanguínea, podem desempenhar um importante papel no reparo pulmonar, podendo se diferenciar, tanto em células epiteliais,¹⁶ quanto em endoteliais.³⁰ Essas células são recrutadas para o pulmão lesado como consequência do processo inflamatório desencadeado pela lesão pulmonar. Nesse contexto, o estudo de Yamada e colaboradores demonstrou que o estímulo inflamatório, por si só, acarreta recrutamento de células progenitoras da medula óssea para a circulação sistêmica, com posterior diferenciação em células epiteliais e endoteliais. Além disso, observaram-se alterações sugestivas de enfisema no pulmão lesado, quando se irradiou a medula óssea antes da indução da lesão pulmonar aguda. Logo, as células progenitoras da medula óssea parecem ter grande importância no processo de reparo da lesão pulmonar.³¹

Recentemente, também foi observada relação direta entre o número de células progenitoras endoteliais e a sobrevida na LPA. Tais células são um subtipo de células-tronco hematopoiéticas, isoladas do sangue periférico de humanos, com capacidade de reparar e reconstituir o endotélio pulmonar lesado na SDRA. Adicionalmente, essas células estimulam e promovem a secreção de fatores de crescimento parácrinos, regulando a resposta angiogênica, e a interação celular, facilitando a proliferação e o crescimento celulares.^{32,33} Assim, a estimulação das células progenitoras na circulação pode representar uma nova intervenção terapêutica para a LPA/SDRA.

O recrutamento de células-tronco da medula óssea tem sido promovido, experimentalmente e clinicamente, pela administração de diversas citocinas, quimiocinas e agentes quimioterapêuticos, sendo o mais utilizado o fator estimulante de colônias de granulócitos-monócitos (GM-CSF). Já foi demonstrado que tal fator promove melhora da troca gasosa em pacientes com sepse grave, além de restaurar a função respiratória.³⁴ Entretanto, a administração de GM-CSF em indivíduos saudáveis, com o intuito de recrutar células-tronco para posterior doação, está associado a uma série de efeitos adversos, como dor óssea, cefaléia, além de

fadiga generalizada, em aproximadamente 30% dos casos. As complicações pulmonares não estão descartadas, sendo as mais freqüentes a SDRA e a pneumonia intersticial. No caso das células progenitoras endoteliais, o GM-CSF e o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) parecem não estar correlacionados com o recrutamento e o conseqüente aumento do número de tais células, sendo o fator derivado de células estromais (SDF-1) mais eficaz.³⁵ Logo, mais estudos são necessários para avaliarmos os verdadeiros efeitos das células progenitoras endoteliais no reparo do dano endotelial na LPA/SDRA.

Rojas e colaboradores (2005) demonstraram efeito benéfico na administração de células mesenquimais derivadas da medula óssea, ou seja, células-tronco exógenas, na lesão pulmonar induzida por bleomicina em camundongos.³⁶ Os autores constataram que o grau de lesão pulmonar foi minimizado nos camundongos que eram mielossuprimidos, enquanto que nos animais que apresentavam a medula íntegra quase toda a lesão foi resolvida; sugerindo que tanto as células-tronco exógenas quanto as endógenas desempenham um papel importante no reparo da lesão pulmonar. As células-tronco mesenquimais também se diferenciaram em diversos tipos celulares do tecido pulmonar, como as células epiteliais tipos I e II, fibroblastos e células endoteliais; porém ainda não se sabe se tais células se originam da fusão com células residentes do próprio tecido ou, realmente, de sua diferenciação. A administração de tais células também minimizou a inflamação pulmonar, por reduzir os níveis de diversas citocinas, tais como IFN- γ , IL-2, IL-1 β e IL-4, e promover a liberação de fatores solúveis, que acabam por recrutar as células-tronco para o local da lesão. Certamente, mais estudos são necessários para determinar a verdadeira fonte celular de tais fatores e os efeitos da interação entre a lesão pulmonar e o conseqüente recrutamento de células-tronco, com posterior diferenciação das mesmas. O mesmo grupo demonstrou que a administração de células mesenquimais derivadas da medula óssea na LPA induzida por lipopolissacarídeo (LPS) preveniu a lesão pulmonar e reduziu a resposta inflamatória sistêmica, por suprimir a produção de citocinas pró-inflamatórias e estimular a liberação de citocinas antiinflamatórias, não sendo necessária interação entre as células-tronco e as células pulmonares; porém, se ocorresse tal interação, a resposta antiinflamatória seria potencializada.³⁷

Mei e colaboradores observaram que as células-tronco mesenquimais, quando administradas isoladamente, minimizaram parcialmente a inflamação pulmonar, em modelo de LPA induzida por LPS. No entanto, a administração das células-tronco mesenquimais transfectadas com angiopoetina-1 resultou em melhora do processo inflamatório, reduzindo os níveis de diversas citocinas e quimiocinas no fluido do lavado broncoalveolar, acarretando diminuição da

permeabilidade e conseqüente extravasamento de plasma. Além disso, acredita-se que essa produção aumentada de angiopoetina-1, pelas células mesenquimais geneticamente modificadas, reduz a produção de moléculas de adesão, minimizando o influxo de células inflamatórias para o espaço alveolar e diminuindo, por conseguinte, a lesão tecidual.³⁸

Em resumo, apesar da escassa literatura, evidenciou-se que as células-tronco, endógenas ou exógenas, promoveram melhora na lesão pulmonar e seu conseqüente processo fibrótico, não somente por produzir um reparo tecidual mais adequado através da sua diferenciação em diversos tipos celulares do tecido pulmonar, como, também, em função de seus efeitos na redução da inflamação pulmonar e sistêmica e na liberação de fatores de crescimento, que estimularam a proliferação celular. Portanto, a terapia celular é vista como uma possível ferramenta terapêutica para o tratamento da LPA/SDRA, a despeito de mais estudos serem necessários.

Fibrose Pulmonar

A fibrose pulmonar é uma doença caracterizada por perda progressiva da estrutura alveolar, através de processos de apoptose de células epiteliais e endoteliais, proliferação de fibroblastos e excessiva deposição de fibras colágenas na matriz extracelular. Atualmente, acredita-se que a fibrose pulmonar seja decorrente de um desequilíbrio entre os processos de lesão e reparo epiteliais, nos quais diversas citocinas estão envolvidas, sendo uma das principais o TGF- β 1. Nesse contexto, observou-se inibição da fibrose pulmonar induzida por bleomicina em camundongos *knockout* para integrina $\alpha\beta$ 6, que são incapazes de localizar a atividade do TGF- β 1 latente.³⁹ Por outro lado, a superexpressão do TGF- β 1 em pulmões de ratos, utilizando vetores virais, promoveu fibrose pulmonar grave e prolongada.⁴⁰ A fibrose pulmonar está associada a diversas causas, sendo sua fisiopatologia pobremente entendida e seu prognóstico ruim (taxa de sobrevivência de 2 a 4 anos após o diagnóstico). Logo, a fibrose pulmonar é uma doença devastadora, que ainda não apresenta terapia efetiva que reverta, ou retarde, o curso natural da doença. Entretanto, em função dos avanços nas pesquisas sobre a potencialidade das células-tronco nas doenças fibrogênicas, acredita-se que a terapia celular possa vir a ser uma opção na fibrose pulmonar.

Kotton e colaboradores (2001) avaliaram o efeito das células-tronco derivadas da medula óssea na fibrose pulmonar induzida por bleomicina e observaram que as células injetadas migraram para os pulmões lesados e apresentaram características morfológicas e funcionais de pneumócitos tipo I, sugerindo que as células-tronco possam ser utilizadas na terapia de doenças respiratórias caracterizadas por dano alveolar difuso.²⁹

Ortiz e colaboradores (2003) demonstraram, em modelos de lesão pulmonar induzida por bleomicina em ratos, que a administração sistêmica de células-tronco mesenquimais induziu redução significativa na inflamação, deposição de colágeno e ativação de metaloproteinases (MMP) no tecido pulmonar. Eles sugeriram que as células-tronco mesenquimais originaram células alveolares tipo I, reparando o epitélio lesado e/ou alteraram o microambiente, através da produção de antagonistas de TNF- α , ou outras citocinas, interrompendo a via de sinalização que leva à fibrose. Além disso, tal estudo sugeriu que as células-tronco administradas desempenham outros efeitos locais, uma vez que o pequeno número de células originadas do doador presentes no pulmão lesado parece não ser suficiente para quantificar a resposta terapêutica observada.⁴¹ Acredita-se que tais células sejam recrutadas e estimuladas a se diferenciarem no pulmão, por meio da liberação de diversas citocinas, como SDF-1 α (fator 1 derivado de células estromais) e SLC (quimiocina secundária no tecido linfóide), sendo as prováveis fontes celulares de tais citocinas fibroblastos residentes, ou mesmo de células endoteliais ou epiteliais. Além das células-tronco exógenas, as células progenitoras presentes na circulação também desempenham papel importante na fibrose pulmonar. Nesse contexto, Abe e colaboradores (2004) demonstraram que as células progenitoras circulantes deram origem a células alveolares tipo I e a fibroblastos, em modelo de enfisema pulmonar induzido por elastase e radiação, em camundongos parabióticos. Porém, quando o modelo de enfisema era induzido somente por elastase, tal recrutamento e diferenciação celulares não foram observados, sugerindo que a natureza do dano tecidual parece ser um fator importante na regulação de tais processos.⁴²

Entretanto, o otimismo na utilização das células-tronco na fibrose pulmonar vem declinando, já que estudos vêm demonstrando resultados contraditórios. Em modelo de fibrose pulmonar induzida por bleomicina, Naozumi e colaboradores (2004) constataram que as células-tronco derivadas da medula óssea se diferenciaram em fibroblastos, sendo os mesmos a principal fonte para a síntese de colágeno intersticial.⁴³ Michael e colaboradores (2003) observaram resultados similares na fibrose pulmonar induzida por irradiação, onde demonstraram que as células-tronco derivadas da medula óssea originaram miofibroblastos, contribuindo para o processo fibrótico.⁴⁴

Diversas questões permanecem sem respostas, tais como: 1) quais fatores promovem o recrutamento e posterior proliferação e diferenciação dessas células? 2) uma vez no pulmão, quais são as características e as funções das células-tronco? Certamente, mais estudos são necessários para um melhor entendimento dos mecanismos pelos quais as células-tronco são recrutadas para o local de lesão, seus efeitos sobre reparo, regeneração e remodelamento tecidual, assim como,

quanto às características fenotípicas e funcionais dos fibroblastos derivados da medula óssea, para realmente ser elucidado o papel de tais células dentro do processo fibrótico e, com isso, o verdadeiro efeito da terapia celular na fibrose pulmonar.

Enfisema e Asma

Atualmente, não existem terapias específicas e efetivas para o enfisema⁴⁵ e, com o crescente entendimento das características e manuseio das células-tronco, as mesmas são vistas como possível fonte de tratamento, ou mesmo cura. Alguns estudos têm avaliado os níveis de células precursoras vasculares nessa doença, sendo observada a presença de tais células aderidas na superfície endotelial e dentro da camada íntima das artérias pulmonares de pacientes com enfisema pulmonar. A presença de tais células próximas às áreas de endotélio desnudo, aliada à sua relação com o estímulo hipóxico, sugere que as células precursoras vasculares podem contribuir para o início do processo de reparo do endotélio constantemente lesado, assim como para o processo de remodelamento vascular, característico desta doença.⁴⁶

No contexto da asma, Palange e colaboradores quantificaram e correlacionaram os níveis de células progenitoras endoteliais e hematopoiéticas em indivíduos asmáticos, no repouso e após o exercício, e observaram que os mesmos apresentavam níveis três vezes menores de células progenitoras hematopoiéticas, enquanto as endoteliais estavam reduzidas em 50%, quando comparados aos controles, estando possivelmente correlacionados com a gravidade da doença.⁴⁷ Além disso, observaram que, após o exercício, a quantidade de tais células não foi alterada.⁴⁷

O efeito da terapia celular no enfisema e na asma ainda não foi avaliado, sendo que, para tal, é essencial um conhecimento abrangente da dinâmica celular,

tanto das vias aéreas como do parênquima pulmonar, de modo que se possam elaborar terapias farmacológicas e/ou celulares efetivas, direcionadas às alterações características dessas doenças respiratórias.

CONCLUSÃO

Os recentes dados advindos de estudos experimentais e clínicos sugerem que as células-tronco, endógenas ou exógenas, desempenham um papel importante no desenvolvimento, reparo e remodelamento pulmonar após a lesão. Entretanto, a biologia de tais células necessita ser melhor elucidada, limitando seu uso clínico imediato. Apesar dos recentes avanços no campo da terapia celular, perduram mais questionamentos do que respostas, em função das limitadas técnicas, no que concerne à análise do recrutamento e diferenciação de tais células. Portanto, para que a terapia celular possa ser empregada nas doenças respiratórias, algumas questões ainda precisam ser respondidas, por exemplo: 1) Qual tipo celular deve ser utilizado? 2) Quais fatores estimulam ou permitem o recrutamento de tais células para o tecido pulmonar? 3) Qual será a melhor via de administração das células-tronco? 4) Quais as possíveis complicações ou efeitos adversos desencadeados por tal tratamento? É provável que tais respostas variem conforme a doença em questão. Logo, fazem-se necessários avanços na biologia e tecnologia das células-tronco, fornecendo melhor purificação e caracterização das células-tronco da medula óssea, determinando os mecanismos de recrutamento e segurança a longo prazo do seu uso. Destarte, a terapia com células-tronco derivadas da medula óssea pode vir a ser uma opção eficaz e segura no tratamento de doenças respiratórias, tais como: SDRA, fibrose pulmonar, enfisema e asma.

REFERÊNCIAS

- Maximov A. Der Lymphozyt als Gemeinsame Stammzelle der Verschiedenem Blutelemente in der Embryonalen Entwicklung und in Podtfetalen Leber der Säugetiere. *Folia Haematol (leipzig)* 1909;8:125-41.
- Siminovitch L, McCulloch EA, Till JE. The distribution of colony-forming cells among spleen colonies. *J Cell Comp Physiol* 1963;62:327-36.
- Becker A, McCulloch EA, Till JE. Cytological demonstration of the clonal nature of spleen colonies derived from transplanted mouse marrow cells. *Nature* 1963;197:452-4.
- Mathur A, Martin JF. Stem cells and repair of the heart. *Lancet* 2004;364(9429):183-92.
- Weissman IL, Anderson DJ, Gage F. Stem and progenitor cells: origins, phenotypes, lineage commitments, and transdifferentiations. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2001;17:387-403.
- Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science* 1998;282(5391):1145-7.
- Wu DC, Byod AS, Wood KJ. Embryonic stem cell transplantation: potential applicability in cell replacement therapy and regenerative medicine. *Front Biosci* 2007;12:4525-35.
- Passier R, Denning C, Mummery C. Cardiomyocytes from human embryonic stem cells. *Handb Exp Pharmacol* 2006;(174):101-22.
- Cai J, Zhao Y, Liu Y, Ye F, Song Z, Qin H, Meng S, Chen Y, Zhou R, Song X, Guo Y, Ding M, Deng H. Directed differentiation of human embryonic stem cells into functional hepatic cells. *Hepatology* 2007;45(5):1229-39.
- Ali NN, Edgar AJ, Samadikucharsaraei A, Timson CM, Romanska HM, Polak JM, Bishop AE. Derivation of type II alveolar epithelial cells from murine embryonic stem cells. *Tissue Eng* 2002;8(4):541-50.
- Wang D, Haviland DL, Burns AR, Zsigmond E, Wetsel RA. A pure population of lung alveolar epithelial type II cells derived from human embryonic stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104(11):4449-54.
- Samadikucharsaraei A, Cohen S, Isaac K, Rippon HJ, Polak JM, Bielby RC, Bishop AE. Derivation of distal airway epithelium from human embryonic stem cells. *Tissue Eng* 2006;12(4):867-75.
- Raff M. Adult stem cell plasticity: fact or artifact? *Annu Rev Cell Dev Biol* 2003;19:1-22.
- Eglitis MA, Mezey E. Hematopoietic cells differentiate into both microglia and macroglia in the brains of adult mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94(8):4080-5.
- Petersen BE, Bowen WC, Patrene KD, Mars WM, Sullivan AK, Murase N, Boggs SS, Greenberger JS, Goff JP. Bone marrow as a potential source of hepatic oval cells. *Science*

- 1999;284(5417):1168-70.
16. Krause DS, Theise ND, Collector MI, Henegariu O, Hwang S, Gardner R, Neutzel S, Sharkis SJ. Multi-organ, multi-lineage engraftment by a single bone marrow-derived stem cell. *Cell* 2001;105(3):369-77.
 17. Tosh D, Slack JM. How cells change their phenotype. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2002;3(3):187-94.
 18. Terada N, Hamazaki T, Oka M, Hoki M, Mastalerz DM, Nakano Y, Meyer EM, Morel L, Petersen BE, Scott EW. Bone marrow cells adopt the phenotype of other cells by spontaneous cell fusion. *Nature* 2002 Apr 4;416(6880):542-5.
 19. Otto WR. Lung epithelial stem cells. *J Pathol* 2002;197(4):527-35.
 20. Bishop AE. Pulmonary epithelial stem cells. *Cell Prolif* 2004;37(1):89-96.
 21. Borthwick DW, Shahbazian M, Krantz QT, Dorin JR, Randell SH. Evidence for stem-cell niches in the tracheal epithelium. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001;24(6):662-70.
 22. Hong KU, Reynolds SD, Giangreco A, Hurley CM, Stripp BR. Clara cell secretory protein-expressing cells of the airway neuroepithelial body microenvironment include a label-retaining subset and are critical for epithelial renewal after progenitor cell depletion. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001;24(6):671-81.
 23. Giangreco A, Reynolds SD, Stripp BR. Terminal bronchioles harbor a unique airway stem cell population that localizes to the bronchioalveolar duct junction. *Am J Pathol* 2002;161(1):173-82.
 24. Kim CF, Jackson EL, Woolfenden AE, Lawrence S, Babar I, Vogel S, Crowley D, Bronson RT, Jacks T. Identification of bronchioalveolar stem cells in normal lung and lung cancer. *Cell* 2005;121(6):823-35.
 25. Weissman IL. Stem cells: units of development, units of regeneration, and units in evolution. *Cell* 2000;100(1):157-68.
 26. 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.
 27. Artigas A, Bernard GR, Carlet J, Dreyfuss D, Gattinoni L, Hudson L, Lamy M, Marini JJ, Matthay MA, Pinsky MR, Spragg R, Suter PM. The American-European Consensus Conference on ARDS, part 2: Ventilatory, pharmacologic, supportive therapy, study design strategies, and issues related to recovery and remodeling. *Acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(4 Pt 1):1332-47.
 28. Brun-Buisson C, Minelli C, Bertolini G, Brazzi L, Pimentel J, Lewandowski K, Bion J, Romand JA, Villar J, Thorsteinsson A, Damas P, Armaganidis A, Lemaire F; ALIVE Study Group. Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. Results from the ALIVE study. *Intensive Care Med* 2004;30(1):51-61.
 29. Kotton DN, Ma BY, Cardoso WV, Sanderson EA, Summer RS, Williams MC, Fine A. Bone marrow-derived cells as progenitors of lung alveolar epithelium. *Development* 2001;128(24):5181-8.
 30. Asahara T, Murohara T, Sullivan A, Silver M, van der Zee R, Li T, Witzenbichler B, Schattteman G, Isner JM. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science* 1997;275(5302):964-7.
 31. Yamada M, Kubo H, Kobayashi S, Ishizawa K, Numasaki M, Ueda S, Suzuki T, Sasaki H. Bone marrow-derived progenitor cells are important for lung repair after lipopolysaccharide-induced lung injury. *J Immunol* 2004;172(2):1266-72.
 32. Burnham EL, Taylor WR, Quyyumi AA, Rojas M, Brigham KL, and Moss M. Increased circulating endothelial progenitor cells are associated with survival in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172(7):854-60.
 33. Burnham E, Moss M. Progenitor cells in acute lung injury. *Minerva Anesthesiol* 2006;72(6):369-74.
 34. Presneill JJ, Harris T, Stewart AG, Cade JF, Wilson JW. A randomized phase II trial of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor therapy in severe sepsis with respiratory dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(2):138-43.
 35. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(2 Pt 1):646-64.
 36. Rojas M, Xu J, Woods CR, Mora AL, Spears W, Roman J, Brigham KL. Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells in Repair of the Injured Lung. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2005;33(2):145-52.
 37. Xu J, Woods CR, Mora AL, Joodi R, Brigham KL, Iyer S, Rojas M. Prevention of endotoxin-induced systemic response by bone marrow-derived mesenchymal stem cells in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007;293(1):L131-41.
 38. Mei SH, McCarter SD, Deng Y, Parker CH, Liles WC, Stewart DJ. Prevention of LPS-induced acute lung injury in mice by mesenchymal stem cells overexpressing angiopoietin 1. *PLoS Med* 2007;4(9):e269.
 39. Pittet JF, Griffiths MJ, Geiser T, Kaminski N, Dalton SL, Huang X, Brown LA, Gotwals PJ, Kotliansky VE, Matthay MA, Sheppard D. TGF- β is a critical mediator of acute lung injury. *J Clin Invest* 2001;107(12):1537-44.
 40. Sime PJ, Xing Z, Graham FL, Csaky KG, Gaudie J. Adenovector-mediated gene transfer of active transforming growth factor- β 1 induces prolonged severe fibrosis in rat lung. *J Clin Invest* 1997;100(4):768-76.
 41. Ortiz LA, Gambelli F, McBride C, Gaupp D, Baddoo M, Kaminski N, Phinney DG. Mesenchymal stem cell engraftment in lung is enhanced in response to bleomycin exposure and ameliorates its fibrotic effects. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100(14):8407-11.
 42. Abe S, Boyer C, Liu X, Wen FQ, Kobayashi T, Fang Q, Wang X, Hashimoto M, Sharp JG, Rennard SI. Cells derived from the circulation contribute to the repair of lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(11):1158-63.
 43. Hashimoto N, Jin H, Liu T, Chensue SW, Phan SH. Bone marrow-derived progenitor cells in pulmonary fibrosis. *J Clin Invest* 2004;113(2):243-52.
 44. Epperly MW, Guo H, Gretton JE, Greenberger JS. Bone Marrow Origin of Myofibroblasts in Irradiation Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003;29(2):213-24.
 45. Asia Pacific COPD Roundtable Group. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: an Asia-Pacific perspective. *Respirology* 2005;10(1):9-17.
 46. Peinado VI, Ramirez J, Roca J, Rodriguez-Roisin R, Barbera JA. Identification of Vascular Progenitor Cells in Pulmonary Arteries of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2006;34(3):257-63.
 47. Palange P, Testa U, Huertas A, Calabrò L, Antonucci R, Petrucci E, Pelosi E, Pasquini L, Satta A, Morici G, Vignola MA, Bonsignore MR. Circulating haemopoietic and endothelial progenitor cells are decreased in COPD. *Eur Respir J* 2006;27(3):529-41.

Relato de Caso

Abscesso pulmonar causado por micobactéria do Complexo *Mycobacterium avium* (MAC) na Aids.

Pulmonary abscess caused by the *Mycobacterium avium* complex (MAC) in AIDS.

Dirce Bonfim de Lima¹.

RESUMO

A micobacteriose atípica causada pelo complexo *Mycobacterium avium* (MAC) foi descrita como doença oportunista associada a Aids durante a década de 1980. Sua forma de apresentação, na Aids, foi sempre reconhecida como disseminada, com envolvimento do estado geral do paciente e acometimento de múltiplos órgãos, refletindo imunodeficiência grave. O quadro pulmonar isolado de MA costuma ser detectado somente entre pacientes imunocompetentes. Poucos casos de manifestações pulmonares isoladas de MA têm sido relatadas em pacientes com Aids, especialmente quando comparadas com as formas disseminadas. Relatamos o caso de um homem com Aids, acompanhado durante seis anos, com passado de retinite/colite por citomegalovírus e ressecção cirúrgica de abscesso pulmonar, cujo diagnóstico final por cultura e hibridização molecular foi infecção por *M. avium*.

Descritores: AIDS, MAC, micobacteriose, abscesso pulmonar.

ABSTRACT

Atypical mycobacteriosis caused by the *Mycobacterium avium* complex (MAC) was described as an opportunistic disease associated with AIDS during the 1980 decade. Its form of presentation among these patients was always recognized as disseminated, with involvement of general patient status as a clinical marker of severe immunodeficiency. An isolated pulmonary picture of MAC infection used to be detected only among immunocompetent patients. Few cases of isolated pulmonary manifestations of MAC infection in patients with AIDS have been reported, especially when compared to the disseminated forms. We report a case of a man followed up over a period of six years with AIDS, cytomegalovirus retinitis/colitis and a surgically resected pulmonary abscess, whose final diagnosis after culture and molecular hybridization was infection with a mycobacterium nonspecific.

Keywords: AIDS, MAC, mycobacteriosis, pulmonary abscess.

INTRODUÇÃO

A doença disseminada pelo complexo *Mycobacterium avium* (MAC) parece ser sempre um evento obrigatório entre pacientes infectados por HIV, em fase avançada de imunodeficiência.¹ No início da epidemia de Aids, ocorriam discussões versando sobre o significado patogênico do MAC nesta clientela, ou seja, se o diagnóstico deste agente infeccioso em autópsia seria o resultado casual de uma imunodeficiência grave ou o agente causador de doença e morte.²

As complicações pulmonares da infecção por HIV foram estudadas por Afessa *et al*³ em 233 autópsias, com a detecção de infecção por micobactéria em 78 delas (33%). Dos 47 casos de infecção por MAC, 31 envolviam o pulmão e 25 dos pacientes (81%) tiveram outra doença pulmonar que não MAC. Houve disseminação de MAC para linfonodos, baço, fígado, tubo digestivo, rim, coração, pâncreas, medula óssea, mama e pele. Jacobson *et al*⁴ e El-Solh⁵ concluíram com suas pesquisas, em pacientes com Aids, que a apresentação pulmonar da micobacteriose está associada

1. Professora Adjunta da Disciplina de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).

Trabalho realizado em Clínica Privada. Não há conflito de interesse.

Endereço para correspondência: Dirce Bonfim de Lima. Av. 28 de Setembro, 77, 2º andar, Vila Isabel, CEP: 20551-030, Rio de Janeiro, RJ. Tel.: (21) 2587-6323; e-mail: dircebonfim@gmail.com.

Recebido em 02/02/2008 e aceito em 18/03/2008, após revisão.

à redução de sobrevivência e que a presença de MAC na secreção respiratória deste tipo de hospedeiro tem um valor preditivo para a disseminação da doença.

Mesmo havendo muitos dados de literatura sobre micobacteriose atípica em Aids, poucos estudos tem sido conduzidos sobre doença pulmonar isolada causada por MAC. Hocqueloux *et al*⁶ encontraram cinco casos bem documentados de infecção pulmonar por MAC sem disseminação em 1071 pacientes, seguidos no Hôpital Saint-Louis por um período de 24 meses. Salama, Policar & Venkataraman⁷ descreveram quatro casos de Aids e infecção pulmonar por MAC, dois com lesões endobrônquicas e formação de granuloma. Kim *et al*⁸ também relataram a ocorrência de massa endobrônquica secundária a infecção por MAC em paciente com Aids.

O objetivo deste trabalho é relatar e discutir o caso de um paciente, com Aids e abscesso pulmonar causado por MAC, acompanhado em clínica privada.

RELATO DE CASOS

Paciente branco, 37 anos, atendido com diagnóstico recente de Aids e apresentando diarreia, febre, perda de peso e distúrbios visuais. O exame de fundo de olho revelou a presença de retinite por citomegalovírus (CMV) bilateral e a colonoscopia com biópsia confirmou o diagnóstico de colite por CMV. A contagem inicial de CD4 foi de 10 células/mm³. Foi tratado inicialmente com ganciclovir e depois foscavir e cidofovir, com regressão da diarreia e evolução para amaurose bilateral. Foi iniciado esquema antiretroviral (ARV) com zidovudina e lamivudina e, mesmo com as dificuldades terapêuticas da época, evoluiu com ganho de peso (20 kg) e melhora clínica. Um ano após, a contagem de CD4 era de 19 céls/mm³ e a carga viral 28.000 cópias/mL. Nessa época, surgiu febre e foi feita uma radiografia de tórax que mostrou infiltrado no segmento superior do lobo inferior esquerdo (Figura 1). Hemoculturas para bactérias aeróbias e anaeróbias, fungos e micobactérias foram todas negativas. A primeira amostra de escarro examinada mostrou a presença de bacilos álcool-ácido-resistentes (BAAR), enquanto a cultura do lavado broncoalveolar (LBA) foi positiva para micobactéria atípica. Vários esquemas terapêuticos foram utilizados, com períodos de remissão e exacerbação (rifabutina, etambutol, quinolona, claritromicina, aminoglicosídeo e clofazimina). O quadro radiológico persistia, evoluindo posteriormente com agravamento das condições gerais e reaparecimento da febre alta e dor torácica. A tomografia computadorizada de tórax mostrou condensação no segmento superior do lobo inferior esquerdo, com ligeiro espessamento pleural basal (Figura 2). Nova broncoscopia foi feita e o LBA foi negativo para pesquisa de BAAR. Foi indicada lobectomia inferior esquerda, que revelou abscesso envolvendo todo o segmento superior do lobo inferior esquerdo (segmento 6). O exame macroscópico da peça cirúrgica mostrou área hemorrágica junto ao hilo lobar e que, quando seccionada, evi-

denciou várias pequenas cavitações com conteúdo purulento, assim como uma cavitação de 2,5 x 2,3 cm com bordos escuros e irregulares junto à pleura, com conteúdo pastoso e avermelhado. No exame microscópico, observou-se processo inflamatório granulomatoso necrótico caseoso compatível com micobacteriose. Na cultura do líquido pleural e do material de abscesso foi isolada uma micobactéria do Complexo *M. avium* com identificação feita por método de hibridização molecular (AccuProbe®, Gen-Probe®).



Figura 1 - Radiografia de tórax mostrando infiltrado no segmento superior do lobo inferior esquerdo

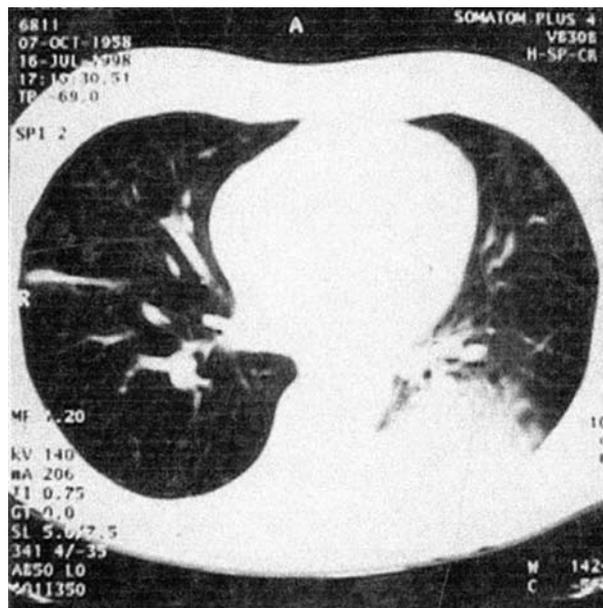


Figura 2 - Tomografia computadorizada de tórax mostrando condensação no segmento superior do lobo inferior esquerdo, com ligeiro espessamento pleural basal

O paciente evoluiu bem em uso de claritromicina e quinolona, associados ao esquema anti-retroviral com lamivudina, estavudina, saquinavir e ritonavir, chegando a ter carga viral indetectável e contagem de células CD4 igual a 218/mm³. Dois anos após o diagnóstico, houve retorno da febre, surgindo anemia (hemoglobina = 9,7g/dL), icterícia (com predomínio de bilirrubina indireta) e trombocitopenia (17.000/μl). As novas hemo-

culturas foram negativas, inclusive para micobactérias. Foi diagnosticada púrpura trombocitopênica trombótica e iniciada plasmaférese, mas evoluiu para o óbito.

DISCUSSÃO

Segundo Hocqueloux *et al*⁶, os critérios plenamente satisfatórios para o diagnóstico de MAC pulmonar são: 1) isolamento de MAC em duas ou mais amostras obtidas da árvore respiratória inferior, ou de uma biópsia pulmonar; 2) infiltrado pulmonar documentado pela radiografia simples de tórax; 3) ausência de qualquer outro patógeno pulmonar ou de tumor maligno (sarcoma de Kaposi, linfoma) diagnosticado por broncoscopia com LBA; 4) nenhuma evidência de disseminação da infecção, como demonstrado por duas ou mais hemoculturas negativas para micobactéria e igualmente negativas na medula óssea, fígado ou linfonodos.

Entre as manifestações radiológicas detectadas na apresentação pulmonar de MAC em pacientes imunocompetentes, há a forma cavitária/destrutiva, a bronquiectásica multinodular, a combinada de transição, a bolhosa e o nódulo pulmonar solitário.⁹ Em pacientes com Aids, o padrão radiológico da infecção por MAC tem sido descrito como adenopatia mediastinal, infiltrado alveolar bilateral, infiltrado nodular ou mesmo o aspecto radiológico normal.¹⁰ Packer, Cesá-

rio & Williams¹¹ relataram dois casos de pacientes com Aids e massas endobrônquicas com adenopatia hilar, inicialmente sugestivas de neoplasia. O exame histológico das lesões mostrou que se tratava de doença granulomatosa e a cultura foi positiva para MAC.

Mesmo após o início do esquema anti-retroviral mais potente, o envolvimento pulmonar em pacientes com infecção por HIV ainda é comum. Schlossbauer *et al*¹² encontraram, entre 130 pacientes infectados por HIV com sintomas de doença pulmonar aguda, 6% de casos de infecção por MAC. As formas localizadas de MAC pulmonar que não respondem a terapêutica, tendo indicação cirúrgica.¹³⁻¹⁵

Nosso paciente tinha níveis de células CD4 muito baixo e evoluiu com quadro pulmonar arrastado, com diagnóstico de micobacteriose atípica pela cultura do LBA. Era de se esperar que, com CD4 tão baixo, tivesse um quadro de micobacteriose disseminada, o que não foi evidenciado com as demais culturas. Como houve ausência de resposta terapêutica, foi indicada a segmentectomia, ocorrendo excelente evolução no pós-operatório, com controle da infecção pulmonar. O evento final deste caso foi a ocorrência de púrpura trombocitopênica trombótica, que pode se instalar em qualquer fase da infecção por HIV e cujo prognóstico é sombrio.

REFERÊNCIAS

1. Nightingale SD, Byrd LT, Southern PM, Jockusch JD, Cal SX et al. Incidence of *Mycobacterium avium*-intracellulare complex bacteremia in human immunodeficiency virus-positive patients. *J Infect Dis* 1992;165 (6):1082-5.
2. Zakowski P, Fligiel S, Berlin OGW, Johnson BL Jr. Disseminated *Mycobacterium avium*-intracellulare infection in homosexual men dying of acquired immunodeficiency. *JAMA* 1982;248:2980-2.
3. Afessa B, Green W, Chiao J, Frederick W. Pulmonary complications of HIV Infection: autopsy findings. *Chest* 1998;113 (5):1225-9.
4. Jacobson MA, Hopewell PC, Yajko DM, Hadley WK, Lazarus E. et al. Natural history of disseminated *Mycobacterium avium* complex infection in AIDS. *J Infect Dis* 1991;164 (5):994-8.
5. El-Solh AA, Nopper J, Abul-Khoudoud MR, Sherif SM, Aquilina AT. et al. Clinical and radiographic manifestations of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease in AIDS patients. *Chest* 1998;114 (1):138-45.
6. Hocqueloux L, Lesprit P, Herrmann JL, De La Blanchardiere A, Zagdanski AM et al. Pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease without dissemination in HIV-infected patients. *Chest* 1998;113 (2):542-8.
7. Salama C, Policar M, Venkataraman M. Isolated pulmonary *Mycobacterium avium* complex infection in patients with human immunodeficiency virus infection: case reports and literature review. *Clin Infect Dis* 2003;37 (3):35-40.
8. Kim HC, Bae IG, Ma GE, Lee JS, Jeon, KN, Lee JD et al. *Mycobacterium avium* complex infection presenting as an endobronchial mass in a patient with acquired immune deficiency syndrome. *Korean J Intern Med* 2007;22 (3):215-9.
9. Iseman MD. Pulmonary Disease Due to *Mycobacterium avium* Complex. In: Korvick JA, Benson CA. eds. *Mycobacterium avium*-Complex infection. New York: Marcel Dekker, 1996.
10. Marinelli DL, Albelda SM, Williams TM, Kern JA, Lizzo RV et al. Nontuberculous mycobacterial infection in AIDS: clinical, pathologic, and radiographic features. *Radiology* 1986;160:77-82.
11. Packer SJ, Cesario T, Williams JH. *Mycobacterium avium* complex infection presenting as endobronchial lesions in immunosuppressed patients. *Ann Intern Med* 1988;109 (5):389-93.
12. Schlossbauer T, Schmidt GP, Bogner JR, Sing A, Reiser MF, Becker-Gaab C. Pulmonary radiological characteristics in patients with HIV infection at the time of highly active antiretroviral therapy (HAART). *Eur J Med Res* 2007;12 (8):341-6.
13. Cesario K, Yousefi S, Carandang G, Cesario T. *Mycobacterial Disease in the AIDS Patient*. In: Wilson SE, Williams RA (eds.) *Surgical Problems in the AIDS Patient*. New York: Igaku-Shoin Medical Publishers, 1994.
14. Moran JF, Alexander LG, Staub EW, Young WG, Sealy WC. Long-term results of pulmonary resection for atypical mycobacterial disease. *Ann Thorac Surg* 1983;35 (6):597-604.
15. Pomerantz M, Madsen L, Goble M, Iseman MD. Surgical management of resistant mycobacterial tuberculosis and other mycobacterial pulmonary infections. *Ann Thorac Surg* 1991;52:1108-12.

Relato de Caso

Esporotricose pulmonar: relato de caso.

Pulmonary sporotrichosis: a case report.

Ana Paula Pires Lázaro¹, Ana Beatriz Souza Santos¹, Andre Faria Murad¹, Bruno César Bachiega de Freitas¹, Davi da Costa Furtado¹, Isabelle Christine Cerqueira d'Oliveira¹, Nilcilene Fernanda Klein¹, Rafaela Carolina Ferreira de Sousa Coelho¹, Rafael Souza Silva¹, Rodrigo Siqueira da Rocha Dias¹, Luiz Tadashi Nakamura², André Paes Goulart², Marcia Cristina Boaventura Ladeira².

RESUMO

Os autores relatam o caso de um homem de 49 anos, com quadro de síndrome consumptiva e múltiplas cavitações pulmonares há cinco anos. Foi tratado para tuberculose, em duas ocasiões, sem melhora da sintomatologia. O paciente foi internado com quadro de dispnéia em repouso e febre, sendo sua cultura de escarro positiva para *Sporothrix schenckii*. O objetivo deste trabalho é apresentar uma forma rara de esporotricose e ressaltar a importância de seu reconhecimento.

Descritores: Esporotricose pulmonar, esporotricose, *Sporothrix schenckii*.

ABSTRACT

A 49 year-old white man was admitted with dyspnea, cough and fever, with a history of consumptive syndrome and pulmonary cavitary disease for the past five years. He was treated twice for pulmonary tuberculosis previously, but without responses. His sputum culture was positive for *Sporothrix schenckii*. The occurrence of sporotrichosis as a disease of the lung without cutaneous involvement is rare. So the subject of this report is to describe a case of pulmonary sporotrichosis and show the importance of its recognition.

Keywords: Pulmonary sporotrichosis, sporotrichosis, *Sporothrix schenckii*.

INTRODUÇÃO

Esporotricose é doença subaguda ou crônica do homem e de animais inferiores que, na maioria das vezes, se apresenta como infecção benigna limitada à pele e ao tecido celular subcutâneo, mas, em raras ocasiões, pode disseminar-se. A forma extracutânea corresponde a menos de 1% dos casos, sendo o acometimento pulmonar particularmente raro.¹⁻³

RELATO DO CASO

Paciente de 49 anos, masculino, branco, solteiro, aposentando há um ano (ex-jateador de areia), natural do Rio de Janeiro, residente em Cachoeira de Macacu/RJ, internado no Hospital Universitário Pedro Ernesto com relato de síndrome consumptiva e

dispnéia aos mínimos esforços, de caráter progressivo, com cinco anos de evolução. Relatava, ainda, tosse crônica produtiva com escarro amarelado, febre diária vespertina e hiporexia. História de tratamento para tuberculose em duas ocasiões, há quatro anos e há dois anos, sem melhora da sintomatologia. Negava hemoptóicos, sudorese noturna, história epidemiológica para tuberculose, edemas e alteração do hábito intestinal. Negava ainda atividades rurais. Ex-etilista pesado, de uma garrafa de cachaça/dia, tendo interrompido este hábito há dois anos. Ex-tabagista, de 40 maços-ano, tendo interrompido este hábito há um ano. Ex-jateador de areia, por 12 anos, sem qualquer equipamento de proteção. Referia haver muitos gatos em seu local de trabalho.

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

2. Professor Auxiliar do Departamento de Clínica Médica do Hospital Universitário Pedro Ernesto.

Trabalho realizado no Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ) – Rio de Janeiro (RJ) – Brasil. Não há conflito de interesse.

Ao exame físico, apresentava-se bastante emagrecido, em regular estado geral, vigil e orientado, hipocorado (++)/4+, hidratado, anictérico, acianótico e taquidispnéico. Baqueteamento digital em mãos. Um linfonodo era palpável em região axilar direita, sendo este de aspecto móvel, elástico, medindo 2 cm de diâmetro e sem sinais flogísticos. Sinais vitais: pressão arterial sistêmica = 90x60mmHg; frequência cardíaca = 100bpm; frequência respiratória = 28irpm. Aparelho respiratório: tórax escavado, expansibilidade diminuída bilateralmente, murmúrio vesicular diminuído bilateralmente e ausência de ruídos adventícios. Aparelho cardiovascular: *ictus* não visível, palpável em quinto espaço intercostal na linha hemiclavicular esquerda, medindo uma polpa digital, ritmo cardíaco regular, bulhas normofonéticas e ausência de sopros. Abdomem: escavado, flácido, peristáltico, traube livre, sem dor à palpação superficial ou profunda e sem massas ou visceromegalias. Membros inferiores: ausência de edemas, panturrilhas livres, pulsos pediosos palpáveis isocronos e isóbaros.

Exames de admissão: Hemograma – hemoglobina = 11,9g/dL; hematócrito = 36,6%; leucometria = 7.300/mm³ (0/9/0/0/0/0/1/60/23/7); plaquetometria = 371.000/mm³. Bioquímica sérica – uréia = 5mg/dL; creatinina = 0,71mg/dL; glicemia = 86mg/dL; alanina-aminotransferase = 19U/L; aspartato-aminotransferase = 14U/L; fosfatase alcalina = 100U/L; gama-glutamiltanspeptidase = 56U/L; desidrogenase láctica = 357 U/L; bilirrubina total = 0,4mg/Dl; bilirrubina direta = 0,2mg/dL; proteínas totais = 7,79g/dL; albumina = 3,73g/dL; sódio = 135mEq/dL; potássio = 4,7mEq/dl; magnésio = 2,1mEq/dL; cálcio = 9,2mEq/dl. Tempo de atividade de protrombina de 0,98 e tempo parcial de tromboplastina ativada de 33s. Elementos anormais e sedimento urinário com ausência de hematúria, proteinúria e piúria. Gasometria arterial: pH = 7,42; PO₂ = 73mmHg; PCO₂ = 46mmHg; HCO₃ = 29,8mEq/L; BE = +4,5; SatO₂ = 95%.

O paciente apresentava dez pesquisas de bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR) no escarro, realizadas antes da admissão, todas negativas. Tomografia computadorizada de tórax, realizada dois anos antes, mostrava enfisema cicatricial, cavidades de paredes ora lisas, ora irregulares, acompanhadas de traves fibrosas, bronquiectasias e numerosos nódulos centro-lobulares, principalmente em pulmão direito (alguns nódulos poderiam corresponder a nódulos silicóticos).

Foram, então, colhidas novas amostras de BAAR no escarro, sendo todas negativas. Realizou nova tomografia de tórax, que se apresentava evolutivamente pior que a tomografia anterior (Figura 1). Sua prova de função respiratória mostrou distúrbio ventilatório restritivo moderado; fluxos expiratórios corrigidos normais e ausência de resposta broncodilatadora. Sorologias para anti-HIV, anti-HTLV, an-

ti-HBV e anti-HCV todas não reagentes. Biópsia de linfonodo axilar direito apresentou todas as culturas negativas e o resultado anatomo-patológico inespecífico. Broncoscopia: árvore brônquica direita e esquerda com orifícios lobares e segmentares pérvios, mucosa sem alterações e moderada quantidade de secreção mucóide. Colhido lavado broncoalveolar, sendo a cultura para fungo positiva, com crescimento de *Sporothrix schenckii* (Figuras 2 e 3). A pesquisa de BAAR e as culturas para micobactérias e germes comuns foram negativas. A cultura do escarro também foi positiva para *Sporothrix schenckii*. Hemoculturas negativas para germes comuns e fungos. A sorologia pelo método Elisa para esporotricose foi positiva. Sorologias para *Paracoccidioides brasiliensis*, *Aspergillus fumigatus*, *Histoplasma capsulatum*, todas não reagentes.



Figura 1 – Tomografia computadorizada de tórax, mostrando cavidades de paredes ora lisas, ora irregulares, acompanhadas de traves fibrosas, bronquiectasias e numerosos nódulos centro-lobulares.

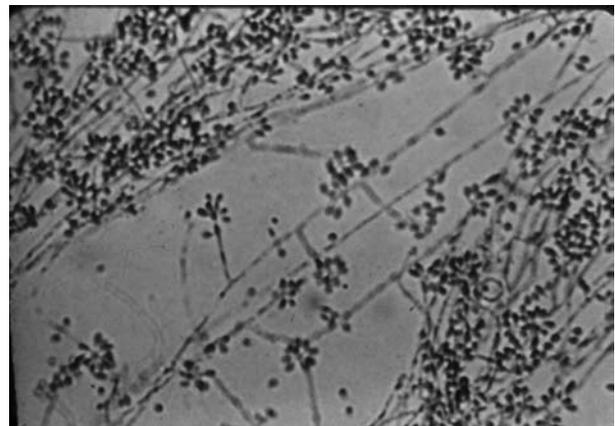


Figura 2 – *Sporothrix schenckii*: cultivo em meio de agar-batata, tornando-se as colônias de cor acastanhada.

Iniciada terapia com anfotericina B. No entanto, após duas semanas do início da medicação, o paciente evoluiu com quadro infeccioso pulmonar, seps e insuficiência respiratória. Dois sets de hemo-

cultura foram positivos para *Enterococcus faecalis*. No segundo dia de ventilação mecânica, o paciente apresentou parada cárdio-respiratória, não sendo possível revertê-la. Assim, evoluiu para o óbito antes de uma avaliação da resposta à terapia antifúngica.

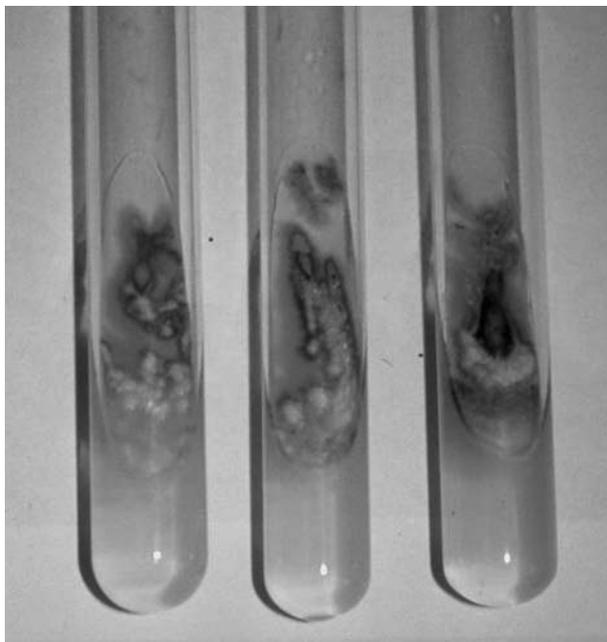


Figura 3 – Microscopia de cultivo em lâmina, revelando conidióforo com conídios hialinos e hifas gerando conídios demácios.

DISCUSSÃO

A esporotricose foi descrita pela primeira vez por Benjamin Schenck, em 1898 e, até hoje, permanece como uma doença pouco estudada. Seu agente etiológico é o fungo aeróbio dimorfo *Sporothrix schenckii*, que habita materiais orgânicos como o solo, plantas e madeira. Sua distribuição é mundial e endêmica em alguns países, incluindo: México, Costa Rica, Guatemala, Colômbia, Brasil, Uruguai, África do Sul, Índia, Japão e Peru.⁴ É a micose profunda de maior prevalência global.⁴ No Brasil, ocupa o segundo lugar em frequência, sendo a paracoccidiomicose a micose mais comum.² Predomina em homens adultos e apresenta associação com algumas atividades, como jardinagem e trabalho em viveiros. A esporotricose também pode afetar diferentes espécies animais. A partir da década de 80 do século passado, a transmissão através da arranhadura desses animais infectados para o homem, especialmente o gato, tem sido melhor estudada.³ A maior epidemia por transmissão zoonótica foi descrita no Rio de Janeiro, pelo Instituto de Pesquisa Evandro Chagas (Fiocruz), onde 1.503 gatos, 64 cachorros e 759 humanos foram diagnosticados entre 1998 e 2004.^{2,3}

Seu quadro clínico é bastante polimorfo. A forma mais comum é a cutânea, correspondendo a 99% dos casos.⁴⁻⁷ Esta pode se apresentar na forma cutânea fixa, linfocutânea ou cutânea disseminada. A contaminação se dá por inoculação, seja por trauma

ou lesão penetrante, havendo preferência por áreas expostas, como palmas e solas. Esta é a forma mais estudada da doença, tendo um prognóstico favorável se adequadamente tratada.

A forma extracutânea da doença é rara, correspondendo a 1% dos casos, sendo pouco estudada e, especialmente, subdiagnosticada.³ Esta é mais comum em indivíduos com o sistema imunológico comprometido e, conseqüentemente, seu prognóstico é menos favorável. É descrito o acometimento osteoarticular, pulmonar, do sistema nervoso central e ocular. Podemos ter uma apresentação focal, ou seja, acometimento exclusivo de determinado órgão, ou uma apresentação multissistêmica, sendo a primeira mais prevalente.⁸ A contaminação se dá por inoculação direta, inalação de conídios ou disseminação hematogênica. A forma pulmonar é mais comum em homens caucasianos de meia idade e, em mais de 50% dos casos, os indivíduos apresentavam algum comprometimento do sistema imune, como HIV e diabetes *mellitus*, sendo particularmente prevalente entre alcoolistas.^{9,10} Outras condições associadas são: tuberculose pulmonar, doença pulmonar obstrutiva crônica e sarcoidose.⁹ A forma focal pulmonar corresponde a 90% dos casos, quando comparamos com as formas disseminadas.^{9,10} A sintomatologia é inespecífica, com tosse, fadiga, febre, anorexia e perda de peso. A radiografia de tórax, na maioria dos casos, mostra lesão pulmonar cavitada em lobo superior unilateral. A cavitação pulmonar, com ou sem infiltrados nodulares, ocorre em mais 74% dos casos.^{1,5} Outras manifestações radiológicas menos comuns são a forma com adenopatia hilar, que pode manifestar-se como uma doença aguda e rapidamente progressiva, permanecer estacionária ou até remitir espontaneamente.^{1,5} A terceira forma é a doença pulmonar assintomática.^{1,5}

Os principais métodos para diagnóstico da esporotricose são o exame microscópico direto e a cultura do fungo, que é o padrão-ouro. O exame histopatológico apresenta achados inespecíficos. O desenvolvimento recente de provas sorológicas tem se mostrado útil para o diagnóstico das formas atípicas ou para monitorizar a resposta ao tratamento.^{3,6}

O tratamento da forma pulmonar é a ressecção cirúrgica completa da lesão, associada a anfotericina B na dose total cumulativa de 500mg a 1000mg,^{3,8} Após melhora clínica, deve mudar-se a terapia para via oral com itraconazol para completar, no mínimo, doze meses de tratamento. Casos leves a moderados podem ser tratados com itraconazol em dose diária de 100mg a 400mg por, no mínimo, doze meses.^{3,5,8} É descrito, ainda, o uso de terbinafina e fluconazol, no entanto, ainda não existem estudos suficientes para comprovar sua eficácia terapêutica. A sobrevida média é de 15 anos sem tratamento.⁷ Com o advento da AIDS, aumentaram os casos da forma extracutânea, sendo, nesses, a terapia anti-retroviral prioritária.^{4,7}

Em nosso meio, é comum o início de tratamento empírico para tuberculose em indivíduos com manifestações respiratórias e cavitações pulmonares, dada sua alta prevalência. No entanto, a esporotricose primária de pulmão deve sempre permanecer como um dos diagnósticos diferenciais, caso estes pacientes não apresentem melhora clínica esperada, especialmente se houver história epidemiológica compatível. No caso apresentado, o paciente referia que em seu local de trabalho circulavam muitos gatos, os quais são o provável foco da infecção. Além

disso, este apresentava diversos fatores de risco, tais quais etilismo, tabagismo e silicose. No entanto, na admissão, este paciente já se encontrava em estágio clínico avançado da doença, devido ao retardo de seu diagnóstico, o que, certamente, contribuiu para o desfecho fatal do caso.

AGRADECIMENTOS:

Serviços de Pneumologia e de Micologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

REFERÊNCIAS

1. Donadel WK, Reinoso YD, Oliveira JC, Azulay RD. Esporotricose: revisão. *Na Bras Dermatol* 1993; 68(1):45-52.
2. Lima Barros MB, Schubach TM, Galhardo MC, L, Schubach AO, Monteiro PC, Reis RS, et al. Sporotrichosis: an emergent zoonosis in Rio de Janeiro. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2001; 96(6):777-9.
3. Bezerra LML, Schubach A, Costa RO. *Sporothrix schenckii* and sporotrichosis. *An Acad Bras Cienc* 2006; 78(2):293-308.
4. Bustamante B, Campos PE. Endemic sporotrichosis. *Current Opin Inf Dis* 2001; 14:145-9.
5. Breeling JL, Weinstein L. Pulmonary sporotrichosis treated with itraconazole. *Chest* 1993; 103:313-4.
6. Bernardes-Engemann AR, Costa RCO, Miguens BP, Penha CVL, Neves E, Pereira BAS, et al. Development of an enzyme-linked immunosorbent assay for the serodiagnosis of several clinical forms of sporotrichosis. *Medical Mycology* 2005; 13(6):487-93.
7. Kauffman CA, Hajjeh R, Chapman SW. Practice guidelines for the management of patients with sporotrichosis. *Clinical Inf Dis* 2000;30:684-7.
8. Kauffman CA, Bustamante B, Chapman SW, Pappas PG. Clinical practice guidelines for the management of sporotrichosis. *Clinical Inf Dis* 2007; 45:1255-65.
9. McGravan MH, Kobayashi G, Newmark L, Newberry M, Miller CA, Harford CG. Pulmonary sporotrichosis. *Chest* 1969; 56:547-9.
10. Post GW, Jackson A, Garber PE, Veach VE. Pulmonary sporotrichosis. *Chest* 1958; 34:455-9.

Aspectos práticos em Pneumologia

Sarcoidose.

Sarcoidosis.

Agnaldo José Lopes¹, Domenico Capone¹, Alex Amarante Costa¹, Raphael Braz Levigard², Luiz Carlos Aguiar Vaz³, Paranaguá dos Santos Moreira³, Daurita D. Paiva³.

DADOS CLÍNICOS

Paciente masculino, 38 anos, pardo, carpinteiro. Referia início do quadro há três meses, com dispnéia progressiva e tosse seca. Negava febre, sudorese noturna ou qualquer outro sintoma. Ex-tabagista, com carga tabágica de 36 maços-ano.

Ao exame físico, apresentava-se dispnéico e com unhas em “vidro de relógio”. Ausculta respiratória: murmúrio vesicular difusamente reduzido, com estertores crepitantes em terços inferiores de ambos os pulmões. Hemograma e bioquímica sérica: normais. Pesquisas de fungos e bacilos álcool-ácido-resistentes no escarro, assim como culturas para micobactérias e fungos: negativas. Anti-HIV negativo. PPD não reator. Fundoscopia normal. Avaliação funcional respiratória: CVF = 55%; VEF₁ = 57%; VEF₁/CVF = 88%; CPT = 59%; DLCO = 37%.

Exames de imagem – Radiografia de tórax: infiltrado micronodular difuso com áreas de confluência nas bases pulmonares (Figura 1). Tomografia computadorizada do tórax de alta resolução: opacidades em vidro-fosco difusas associadas a nódulos subpleurais e espessamento nodular das fissuras oblíquas e do interstício peribroncovascular, além de áreas de aprisionamento aéreo e linfonomegalias nas regiões paratraqueal direita, hilar direita e subcarinal (Figuras 2, 3 e 4).

Submetido à biópsia pulmonar a céu aberto. O exame histopatológico evidenciou processo inflamatório crônico exibindo numerosos granulomas com células gigantes multinucleadas, sem necrose (Figura 5).

Diagnóstico: sarcoidose.

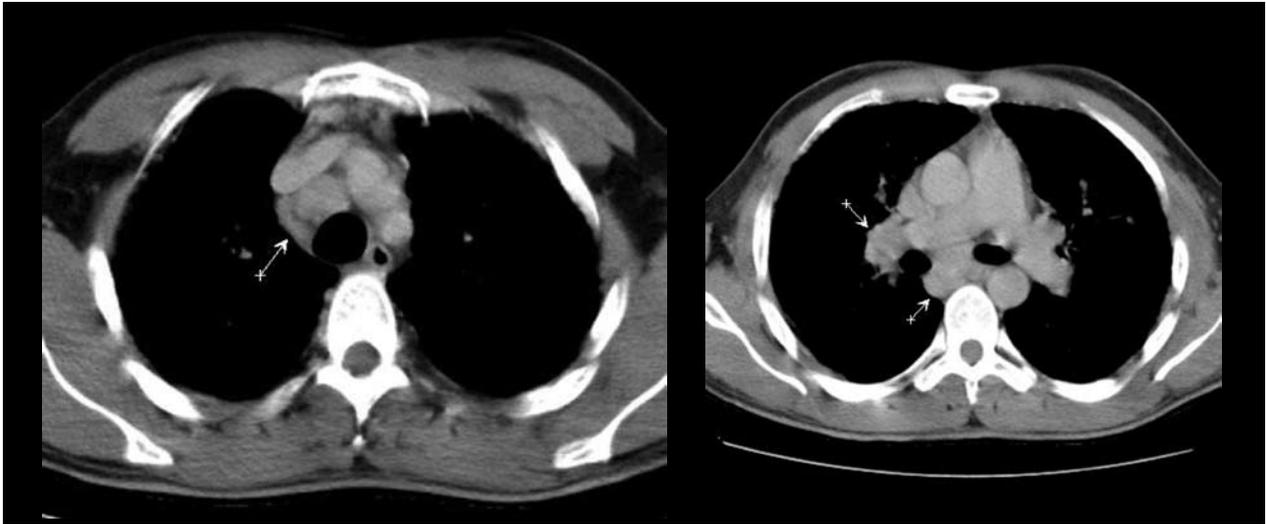


Figuras 1A e 1B – Radiografias de tórax em PA (A) e perfil (B) mostrando infiltrado micronodular difuso com áreas de confluência nas bases pulmonares.

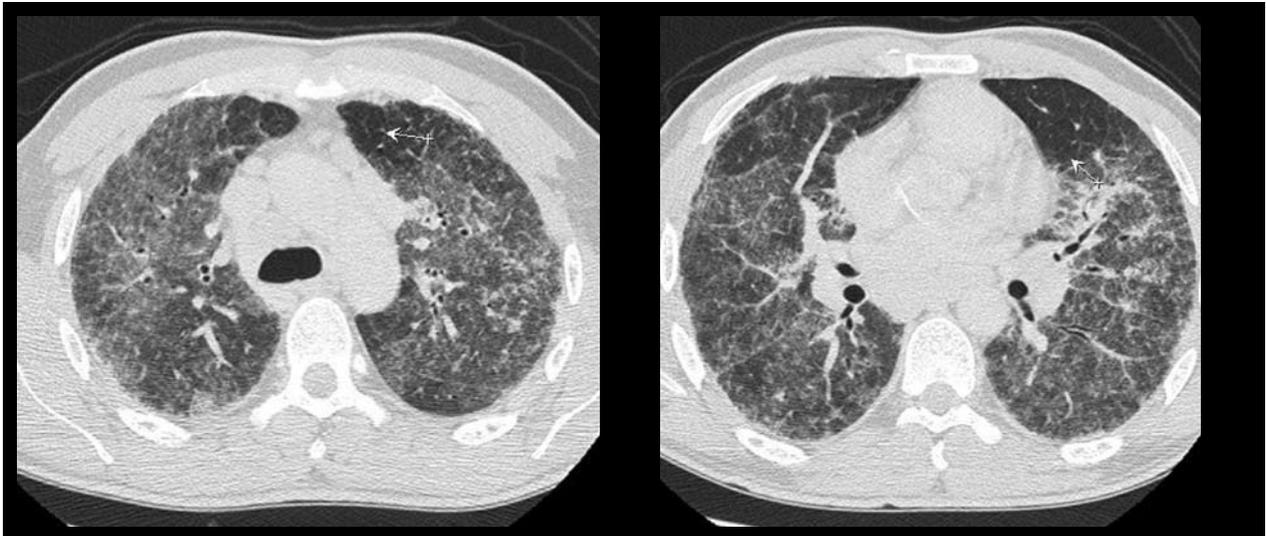
1. Serviço de Pneumologia e Tisiologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.
 2. Serviço de Radiologia e Diagnóstico por Imagem do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.
 3. Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.
- Trabalho realizado no Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. 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. Tel: (+55 21) 2576-2030; e-mail: phel.lop@uol.com.br.

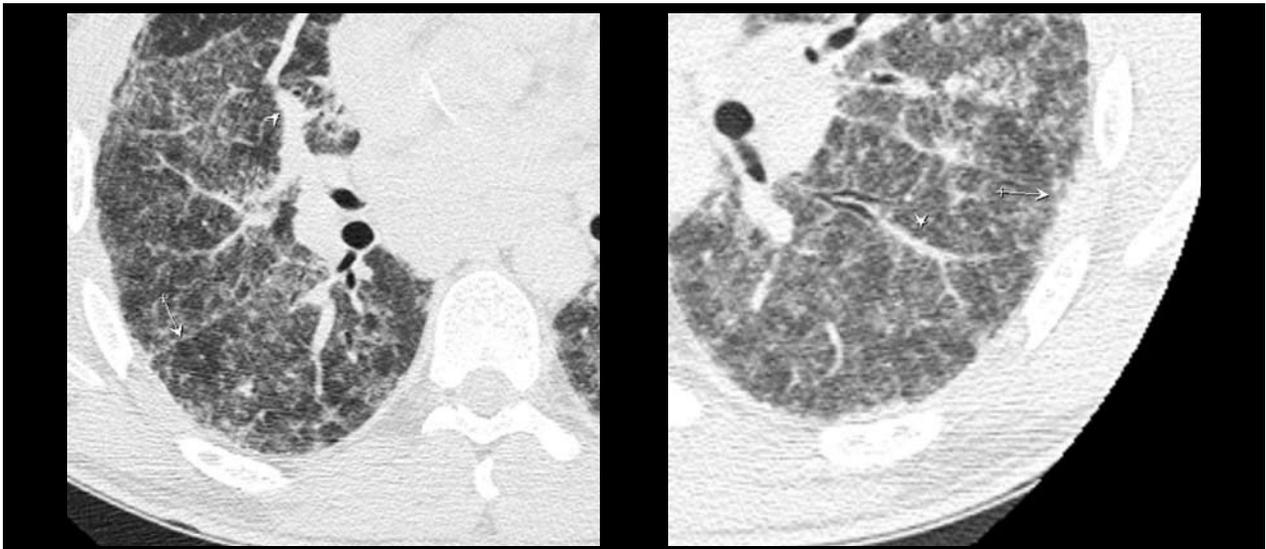
Recebido em 11/2/2008 e aceito em 22/03/2008, após revisão.



Figuras 2A e 2B – TC de tórax (janela de mediastino), após administração de contraste venoso, demonstra linfonodomegalias paratraqueal à direita, hilar à direita e subcarinal (setas).



Figuras 3A e 3B – TC de alta resolução: observam-se opacidades em vidro-fosco difusas, associadas a nódulos subpleurais e espessamento nodular das fissuras oblíquas e do interstício peribroncovascular. Há também áreas de aprisionamento aéreo (setas).



Figuras 4A e 4B – TC de alta resolução ampliada mostra, em detalhe, o espessamento nodular do interstício parasseptal (setas) e peribroncovascular (pontas de seta).

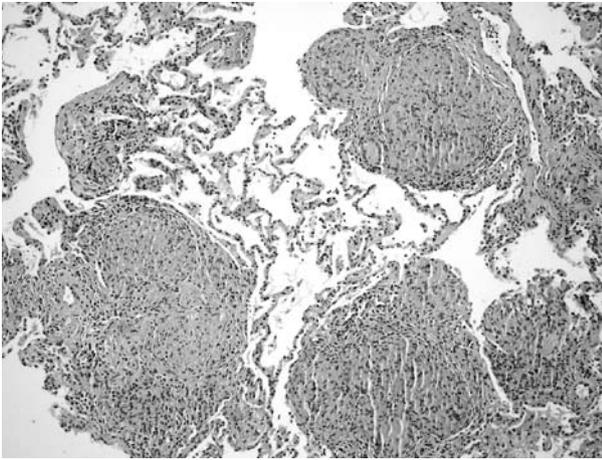


Figura 5A - Histopatologia do pulmão em pequeno aumento mostrando diversos granulomas sarcóides de pequeno e regular tamanho, sem tendência a confluir e sem necrose central.

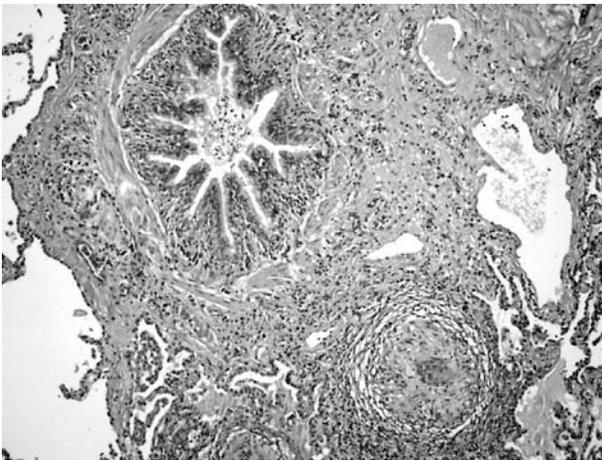


Figura 5B - Histopatologia do pulmão em médio aumento mostrando a típica localização peribrônquica dos granulomas na sarcoidose.

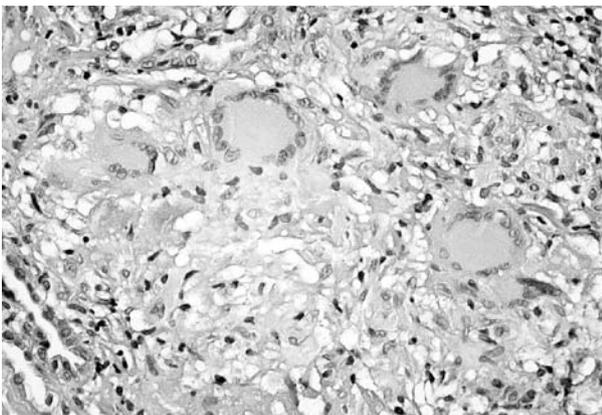


Figura 5C - Histopatologia do pulmão em grande aumento mostrando um granuloma sarcóide composto por histiócitos epitelióides e diversas células gigantes tipo Langhans. Note a ausência de necrose caseosa central.

COMENTÁRIOS

Na Medicina, como em muitas áreas da ocupação humana, o oculto tende a encantar. Talvez isto explique, pelo menos em parte, o grande interesse em torno da sarcoidose, uma doença repleta de incógnitas e desafios ao seu entendimento.

Mesmo com os inúmeros avanços da Biologia Molecular e da Imunologia, a definição de sarcoidose permaneceu quase inalterada nas últimas décadas. É doença granulomatosa, multissistêmica, de causa desconhecida, com atividade imunocelular aumentada nos locais comprometidos. Pode ocasionar lesões em praticamente todos os órgãos e sistemas; porém, acomete preferencialmente, em mais de 90% dos casos, as estruturas linfonodais mediastínicas e o pulmão.¹

O manto de mistério que acoberta a doença engloba, além da sua própria etiologia, outros itens, incluindo: 1) os mecanismos que resultam na persistência da doença em alguns indivíduos; 2) se fatores genéticos afetam a suscetibilidade à doença; 3) se a corticoterapia altera a história natural da enfermidade; 4) se existe tratamento menos tóxico que corticoterapia ou agentes citotóxicos; 5) um teste indicador de prognóstico.²

Apesar da sua baixa prevalência entre nós, a sarcoidose deve interessar a todos os médicos, por ser multissistêmica e, por vezes, apresentar dificuldade diagnóstica devido às variadas maneiras de apresentação. De fato, durante a primeira visita médica do paciente, o diagnóstico da doença só é aventado em 15% dos casos.³

Dentre as afecções pulmonares intersticiais, a sarcoidose é conhecida como a *grande imitadora de imagens*, dada a sua capacidade de simular extensa lista de doenças e condições. Daí o corolário de casos inusitados, não esclarecidos ou não responsivos à terapêutica supostamente adequada.

O diagnóstico de sarcoidose é seguro quando se observa: 1) quadro clínico e/ou radiológico compatível; 2) suporte histológico apropriado (presença de granuloma não-caseoso em pulmão, pele, gânglio linfático, etc.); 3) ausência de outras causas conhecidas de doença granulomatosa.¹

A exteriorização aguda da doença, normalmente com menos de dois anos, tende a ter curso limitado com resolução espontânea. Entretanto, quando o curso é insidioso, com sintomas que perduram por mais de dois anos, o prognóstico é mais reservado, com possível progressão para fibrose e anormalidades estruturais dos órgãos acometidos.⁴

REFERÊNCIAS

1. American Thoracic Society / European Respiratory Society / World Association for Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders Committee. Statement on sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1999; 16:149-73.
2. Corrêa da Silva LC. Sarcoidose. In: *Conduitas em Pneumologia*. Corrêa da Silva LC (ed.). Revinter: Rio de Janeiro, 2001, p. 493-505.
3. Judson MA, Thompson BW, Rabin DL. The diagnostic pathway to sarcoidosis. *Chest* 2003; 123:406-12.
4. Bethlem EP. Sarcoidose. In: *Pneumologia: diagnóstico e tratamento*. Zamboni M, Pereira CAC (eds.). Atheneu: São Paulo - Rio de Janeiro - Ribeirão Preto - Belo Horizonte, 2006, p. 245-51.

Qual o seu diagnóstico?

Atelectasia lobar em adulto jovem.

Lobar Atelectasis in young adult.

Luiza Rotstein¹, Cíntia Elias¹, Raquel Bezerra¹, Domenico Capone².

DADOS CLÍNICOS

Paciente feminina, 37 anos, negra, solteira, natural do Rio de Janeiro, iniciou quadro respiratório de dispnéia há 3 anos. Os exames de imagem realizados na época mostraram atelectasia total do pulmão esquerdo. Há 10 dias referia dor pleurítica à esquerda, febre de

38°C, tosse e dispnéia, tendo procurado atendimento médico. Exame físico do aparelho respiratório mostrou diminuição do murmúrio vesicular no terço inferior do pulmão esquerdo. Foram realizadas radiografias de tórax em PA e perfil (Figura 1) e, posteriormente, tomografia computadorizada de tórax (Figuras 2 e 3).

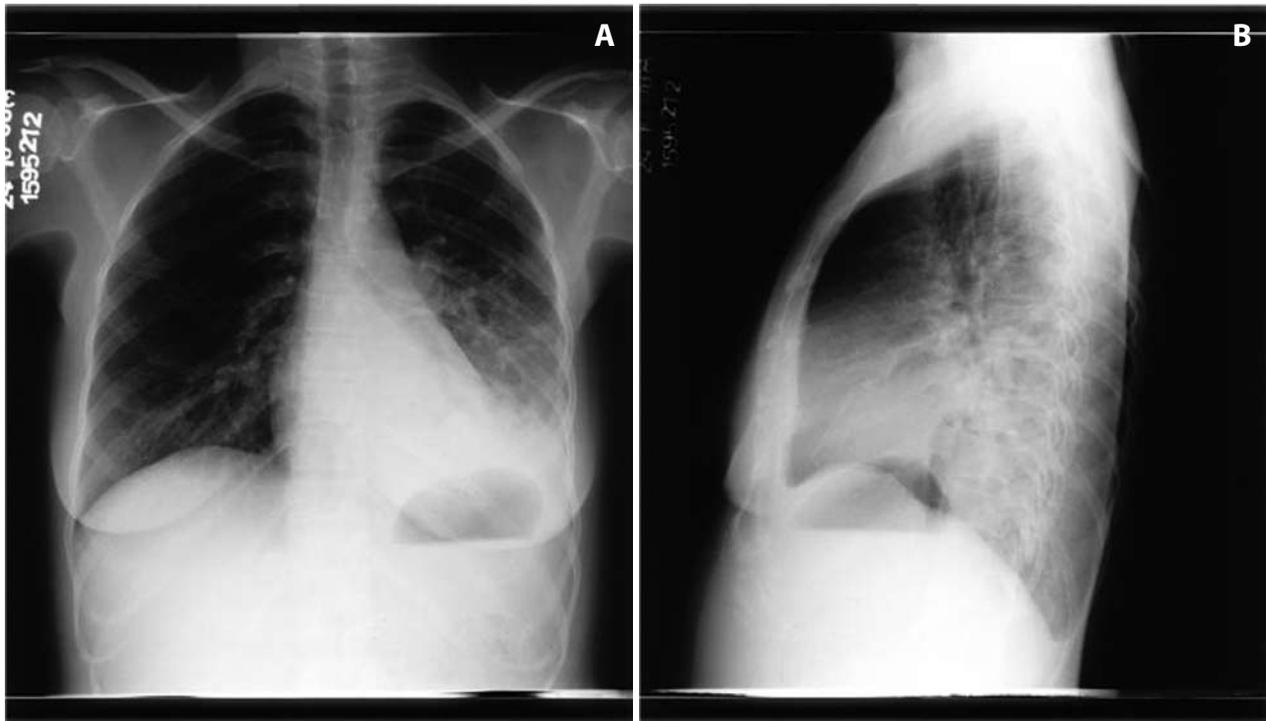


Figura 1 – Radiografias de tórax em PA (A) e perfil (B), realizadas na admissão hospitalar, demonstrando o “sinal do esquadro” na base pulmonar esquerda (atelectasia do lobo inferior). Notar também áreas de preenchimento alveolar na topografia da língua.

1. Médica residente do Serviço de Radiologia e Diagnóstico por Imagem do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

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

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

Endereço para correspondência: Luiza Rotstein. Rua Senador Vergueiro, 154/804, Flamengo, CEP: 22230-001, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Tel: 21-2553-3502; e-mail: lrotstein@hotmail.com.

Recebido em 03/02/2008 e aceito em 12/05/2008, após revisão.

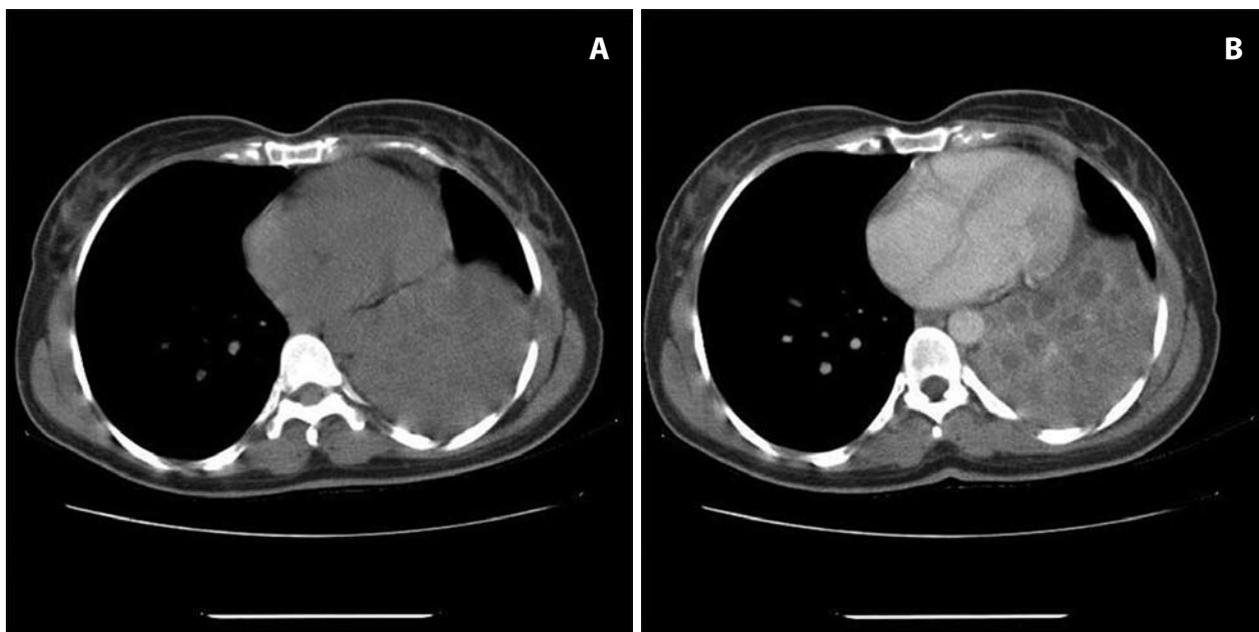


Figura 2 – Tomografia computadorizada de tórax antes (A) e após (B) a administração do contraste venoso, realizada na admissão hospitalar, revelando atelectasia total do lobo inferior esquerdo, associada a dilatações brônquicas preenchidas por material com alta densidade.

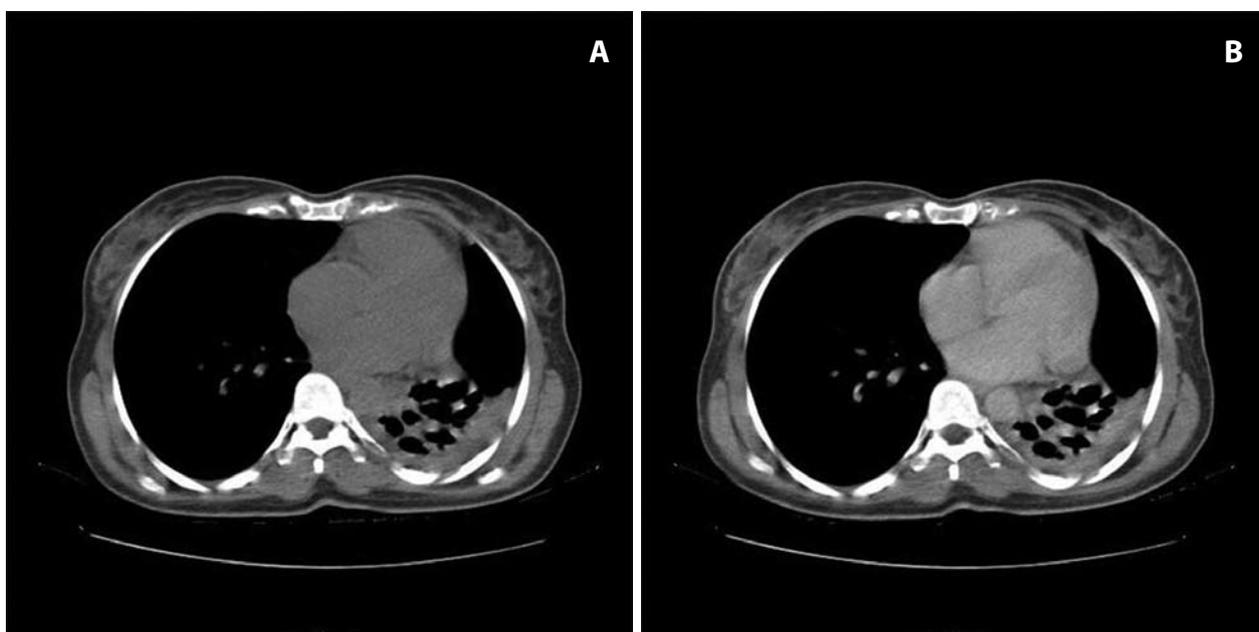


Figura 3 – Tomografia computadorizada de tórax, realizada após tratamento antimicrobiano e melhora clínica evidente, demonstrando atelectasia persistente do lobo inferior esquerdo, com bronquiectasias aeradas de permeio. (A – pré-contraste; B – pós-contraste).

Resposta do dilema

DIAGNÓSTICO

Há 3 anos, quando do início dos sintomas, foi realizada broncoscopia. O lavado broncoalveolar mostrou hifas de *Aspergillus hustus*, sendo feito o diagnóstico de aspergilose invasiva das vias aéreas (aspergilose broncopulmonar obstrutiva). Nova broncoscopia realizada nesta internação visualizou, ainda, colônias fúngicas endobrônquicas, com obstrução dos mesmos. Os achados radiológicos e broncoscópicos, juntamente com os sinais de febre e leucocitose permitiram o diagnóstico de aspergilose broncopulmonar obstrutiva associada a pneumonia bacteriana. Foi iniciada terapia antibacteriana e antifúngica, com melhora dos sintomas.

COMENTÁRIOS

A aspergilose é uma micose causada pela espécie *Aspergillus*, freqüentemente o *A fumigatus*, acometendo principalmente os pacientes imunocomprometidos. A aspergilose pulmonar pode ser dividida em cinco categorias: 1) saprofítica (aspergiloma); 2) broncopulmonar alérgica; 3) semi-invasiva (necrotizante crônica); 4) invasiva das vias aéreas (traqueobronquite aguda, bronquiolite, broncopneumonia, broncopulmonar obstrutiva) e 5) angioinvasiva.^{1,2}

O aspergiloma é caracterizado por uma infecção sem invasão tecidual, representando uma massa composta por hifas fúngicas, fibrina, muco e restos celulares. Freqüentemente está associado a cavidades já existentes, resultantes de doenças como tuberculose e sarcoidose. Aos exames de imagem, mostra-se como uma opacidade nodular homogênea, com densidade de partes moles, dentro de uma cavidade, associada com o sinal do crescente.² Costuma ser móvel à mudança de decúbito do paciente.

A aspergilose broncopulmonar alérgica caracteriza-se por uma reação de hipersensibilidade ao *Aspergillus* e é marcadamente associada com eosinofilia e asma. As reações imunológicas ao crescimento endobrônquico do fungo levam a bronquiectasias centrais ou proximais

e à formação de tampões mucosos, sendo vistas também atelectasias e, às vezes, consolidações.³

A aspergilose semi-invasiva é caracterizada pela presença de necrose tecidual e inflamação granulomatosa.⁴ Está associada a doenças crônicas pulmonares e sistêmicas. As manifestações radiológicas incluem áreas segmentares de consolidações uni ou bilaterais, com ou sem cavitações, associadas ou não a espessamento pleural adjacente. Pode haver múltiplos nódulos, com mais de um centímetro, cavitários ou não.

A aspergilose invasiva das vias aéreas, quando representada por bronquiolite e broncopneumonia, tem, como manifestações radiológicas, consolidações peribrônquicas esparsas, nódulos centrolubulares e, em alguns casos, o achado de árvore em brotamento.^{2,5} Já a traqueobronquite aguda está limitada às grandes vias aéreas, revelando-se como lesão ulcerativa múltipla, em forma de placa, ou lesões nodulares inflamatórias envolvendo a traquéia, brônquios-fonte e brônquios segmentares. Assim, freqüentemente, os exames de imagem são inespecíficos ou normais.

A aspergilose brônquica obstrutiva, relatada no referido caso, é caracterizada por início agudo de febre, dispnéia e tosse associada a expectoração brônquica contendo moldes de muco e *Aspergillus*. As vias aéreas são obstruídas por estes moldes, porém não há inflamação ou invasão da parede brônquica.^{1,6} Os exames radiológicos mostram consolidações focais bilaterais nos lobos inferiores ou tampões mucosos, assim como atelectasias e bronquiectasias preenchidas por muco.¹

A aspergilose angioinvasiva ocorre, quase que exclusivamente, nos pacientes neutropênicos. Caracteriza-se pela invasão e oclusão de pequenas e médias artérias pulmonares por hifas fúngicas, levando a infarto pulmonar.^{1,2} A tomografia computadorizada de tórax mostra halo de opacidade, com atenuação em vidro fosco, circundando nódulos densos (sinal do halo). Após necrose do pulmão, pode ser visto o sinal do crescente.

REFERÊNCIAS

1. Franquet T, Muller NL, Gimenez A, Guembe P, Torre Jdl, Bague S. Spectrum of pulmonary aspergillosis: histologic, clinical, and radiologic findings. *RadioGraphics* 2001; 21:825-37.
2. Webb WR, Muller NI, Naidich DP. Doenças caracterizadas principalmente por opacidades nodulares ou reticulonodulares – TC de alta resolução do pulmão. 3ª ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan; 2002. p. 320-6.
3. Galwa RP, Gupta P, Mumtaz HA. Clinical significance of high-attenuation mucus in patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis. *RadioGraphics* 2008; 28:1460.
4. Gefter WB, Weingrad TR, Epstein DM, Ochs RH, Miller WT. "Semi-invasive" pulmonary aspergillosis: a new look at the spectrum of aspergillus infections of the lung. *Radiology* 1981; 140:313.
5. Thompson BH, Stanford W, Galvin JR, Kurihara Y. Varied radiologic appearances of pulmonary aspergillosis. *RadioGraphics* 1995; 15:1273-84.
6. Nguyen ET. The gloved finger sign. *RadioGraphics* 2003; 227:453-4.

CARACTERÍSTICAS DA REVISTA

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

INSTRUÇÕES PARA OS AUTORES

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

CATEGORIAS E FORMA DOS TEXTOS

Artigos originais

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

Página de título (página 1)

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

Resumo (página 2)

Resumo em português, de forma estruturada, com

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

Abstract (página 3)

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

Texto (a partir da página 4)

O texto deve ser disposto na seguinte ordem:

Introdução: curta e incluindo o objetivo do trabalho.

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

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

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

Agradecimentos: se houver

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

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

Tabelas, gráficos, desenhos e fotografias:

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

Revisões, atualizações e como eu faço.

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

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

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

Cartas à redação

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

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

Outras contribuições

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

AVALIAÇÕES DOS ARTIGOS

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

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

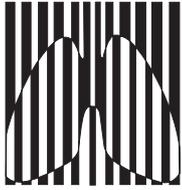
Os textos devem ser encaminhados, por correio ou e-mail, para:

Agnaldo José Lopes

Editor da revista

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

e-mail: pulmaorj@gmail.com



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

REGIONAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Ficha de Inscrição para Novo Sócio

Dados Pessoais

Código

Nome:

Sexo: M F Data de nascimento: __/__/____

Endereço residencial:

Bairro: CEP:

Cidade: UF: DDD: Tel.: Fax:

Local de trabalho:

Endereço profissional:

Bairro: CEP:

Cidade: UF: DDD: Tel.:

Endereço p/ correspondência: Residencial Profissional CRM UF:

Endereço eletrônico:

Formação

Nome da Instituição:

Ano:

	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: __/__/____