

Sumário *Content*

Editorial *Editorial*

Este número da Pulmão RJ.

Agnaldo José Lopes. ————— 63

Artigo original *Original Article*

Eosinófilos e proteína catiônica eosinofílica em bronquiolite viral aguda.

Eosinophil counts and eosinophil cationic protein in acute viral bronchiolitis.

Helena Müller, Gilberto B Fischer, Rejane M Oravec, Beatriz von Poser. ————— 64

Tuberculose no município de Tubarão nos anos de 2000 a 2006: estudo epidemiológico.

Tuberculosis in Tubarão, Santa Catarina, from 2000 through 2006: an epidemiological study.

Tamara Liana Zocche, Rosemeri Maurici da Silva. ————— 70

Efeito da pressão positiva contínua nas vias aéreas sobre os volumes pulmonares em portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica.

Effect of the continuous positive airway pressure over pulmonary volumes in chronic obstructive pulmonary disease.

Marina Orestes Carvalho Pereira, Manuela de Campos Damazio Duarte, Flávio de Pádua O. Sá Nery, Agnaldo José Lopes, Sara Lucia Silveira de Menezes, Cristina Márcia Dias, Juliana Flávia de Oliveira. ————— 77

Descrição das repercussões pressóricas resultantes do aumento da pressão positiva expiratória final em pacientes com hipertensão intracraniana.

Description of impact pressure due to increased positive end-expiratory pressure in patients with intracranial hypertension.

Marcos David Parada Godoy, Ivo Roberto Lobo de Soeiro, Arthur Evangelista da Silva Neto, Vítor Savino Campos, Leonardo Cordeiro de Souza. ————— 82

Atualização *Review*

BCG como modulador do processo inflamatório na asma.

BCG as an inflammatory modulator in asthma.

Cynthia dos Santos Samary, José Roberto Lapa e Silva, Patricia Rieken Macedo Rocco. ————— 89

Curso de temas avançados de tuberculose - aulas 12 *Tuberculosis Course*

Métodos moleculares no diagnóstico da tuberculose e na resistência do *Mycobacterium tuberculosis* às drogas.

Molecular methods in diagnosis of tuberculosis and resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to drugs.

Flávia A. D. de Freitas, Helio R. de Siqueira, Rodolpho M. Albano. ————— 96

Relato de Caso *Case Report*

Hemangioma pulmonar esclerosante.

Pulmonary sclerosing hemangioma.

Giovanni Antonio Marsico, André Luiz de Almeida, Gustavo Lucas Loureiro, Alexandre Edson de Azevedo, Evandro de Toledo-Piza, Carlos Eduardo de Souza Carvalho. _____

102

Hemorragia pulmonar por leptospirose de instalação rápida.

Pulmonary hemorrhage for leptospirose of rapid instalment.

Luiz Guilherme Ferreira da Silva Costa, Tânia Lopes Brum, Maria da Glória C. R. M. de Barros, Carolina Mendes da Silva, Elizângela de Abreu Brito. _____

106

Amiloidose pulmonar: relato de dois casos com apresentações radiológicas distintas.

Pulmonary amyloidosis: case report of two cases with diferent radiologic presentation.

Leonardo Palermo Bruno, Domenico Capone, João Pedro Steinhauer Motta, Rafael Capone. _____

109

Aspectos práticos em pneumologia *Practical aspects in respiratory medicine*

Adulto jovem com síndrome gripal.

Young adult with a flu syndrome.

André de Freitas Melo Rocha, Luiza Dário Werneck, Leonardo de Aguiar Santos, Raphael Braz Levigard, Rodrigo Benning Araújo Pinheiro, Agnaldo José Lopes, Domenico Capone. _____

113

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

Linfoma de Hodgkin extra-nodal.

Extranodal Hodgkin disease.

André de Freitas Melo Rocha, Luiza Dário Werneck, Leonardo de Aguiar Santos, Rodrigo Benning Araújo Pinheiro, Domenico Capone, Ierecê Lins Aymoré. _____

116

Instrução para autores *Instructions for the authors* _____

120

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 - marioordeoliveira@gmail.com

Niterói e Região dos Lagos:

Dr. Carlos Leonardo Pessoa - pessoacl@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 - gazonzin@oi.com.br

Secretário Geral:

Dr. Arnaldo Noronha - arjonofi@gmail.com

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.cap@gmail.com

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

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

Tel: (21) 3126-8402, Telfax: (21) 3852-3677

E-mail: sopterj@rjnet.com.br

Site: www.sopterj.com.br

Comunicação científica: Patrícia Rosas CRB/7

3978 e Rafael de Micco Junior CRB/8171/204

Diagramação e arte:

Mariana Castro Dias - mari.designer@gmail.com

Revisão de texto:

Martha Castro Dias

Publicação oficial da Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Rio de Janeiro. Todos os direitos reservados. Indexada no banco de dados do LILACS (BIREME). **Contato:** pulmaorj@gmail.com. **Circulação:** Trimestral. **Distribuição:** assinantes e, gratuitamente, aos sócios da SOPTERJ, às sociedades regionais de pneumologia, a bibliotecas de faculdades e hospitais universitários do Brasil. **Capa:** 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

Hugo Goulart de Oliveira - MD, PhD

Universidade Federal do Rio Grande do Sul - RS

José Dirceu Ribeiro - MD, PhD

Universidade Estadual de Campinas - SP

José Manoel Jansen - MD, PhD

Universidade do Estado do Rio de Janeiro - RJ

José Roberto Jardim - MD, PhD

Universidade Federal de São Paulo - SP

José Roberto Lapa e Silva - MD, PhD

Universidade Federal do Rio de Janeiro - RJ

Julio Abreu Oliveira - MD, PhD

Universidade Federal de Juiz de Fora - MG

Leila John Marques Steidle - MD, PhD

Universidade Federal de Santa Catarina - SC

Lúcia Helena Messias Sales - MD, PhD

Universidade Federal do Pará - PA

Marcelo Chalhoub Coelho Lima - MD, PhD

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública - BA

Margareth Pretti Dalcolmo - MD, PhD

Centro de Referência Prof. Hélio Fraga - Ministério da Saúde - RJ

Martyn Partridge - MD, FRCP

Imperial College London and NHLI Division - UK

Mauro Musa Zamboni - MD, MS

Instituto Nacional do Câncer - RJ

Miguel Abidon Aidé - MD, PhD

Universidade Federal Fluminense - RJ

Miguel Aiub Hijjar - MD

Centro de Referência Prof. Hélio Fraga - Ministério da Saúde - RJ

Nelson Rosário Filho - MD, PhD

Universidade Federal do Paraná - PR

Paulo Augusto Camargos - MD, PhD

Universidade Federal de Minas Gerais - MG

Peter John Barnes - MD, PhD

National Heart and Lung Institute and at Imperial College - UK

Renato Sotto-Maior - MD

Hospital de Santa Maria - PT

Robert J. Meyer, MD, FACP, FCCP

United States Food and Drug Administration - USA

Ricardo Marques Dias - MD, PhD

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - RJ

Rodolfo 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

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

Este número da Pulmão RJ.

Agnaldo José Lopes
Editor Chefe da Revista Pulmão RJ.

Há vários periódicos especializados em Pneumologia editados em todo o mundo. Um deles é a nossa revista, que há quase 20 anos vem sendo mantida, graças ao empenho e à obstinação de vários colegas. Para mantê-la, é necessário trabalho, seja para gerar, seja para construir o conhecimento. Esperamos que a Pulmão RJ possa contribuir na tarefa de auxiliar o trabalho de todos para o desenvolvimento científico individual e coletivo.

A ciência progride de duas maneiras: adicionando fatos novos e simplificando os já existentes (Claude Bernard, 1813-1878). Neste número da Pulmão RJ, encontram-se claramente estes exemplos aplicados à Medicina.

Em artigo de revisão publicado por Samary e colaboradores, os autores mostram a perspectiva da vacina do bacilo de Calmette-Guérin (BCG) para minimizar a resposta inflamatória na asma. Já Müller e colaboradores, em artigo original, sugerem uma possível associação dos eosinófilos com a gravidade da bronquiolite viral aguda. Nesta edição, cabe ressaltar ainda o caso apresentado na seção "Aspectos Práticos em Pneumologia". Rocha e colaboradores documentam, através das imagens, um dos primei-

ros casos de influenza A H1N1 ocorrido na cidade do Rio de Janeiro, assunto que está em foco devido ao surgimento deste novo tipo de vírus, que está mobilizando as organizações de saúde mundiais.

Cabe a toda revista médica informar de forma a mais adequada possível a seus leitores. Esta forma pode ser muito variada, indo desde artigos ultra-especializados até informações gerais de aplicação prática. Nessa visão, uma das metas do biênio 2007-2009 era a publicação de vários suplementos com assuntos relevantes em Pneumologia. Já lançamos os de Asma, Pneumopediatria e Pneumonias. Em breve, estaremos publicando os de Câncer e DPOC. Nesse aspecto, consideramos, assim, uma missão cumprida!

Finalmente gostaria de deixar uma lembrança importante! Estamos nos aproximando da realização do XII Congresso Médico de Pneumologia e Tisiologia do Estado do Rio de Janeiro. Nesse Congresso, dezenas de trabalhos serão apresentados e publicados em suplemento de nossa revista. Muitas "gemas" às vezes ficam lá, para sempre, não publicadas em sua inteireza, correndo o risco de nos deixarem mais pobres. Tragam-nas à luz. Publiquem na Pulmão RJ.

Artigo original

Eosinófilos e proteína catiônica eosinofílica em bronquiolite viral aguda.

Eosinophil counts and eosinophil cationic protein in acute viral bronchiolitis.

Helena Müller¹, Gilberto B Fischer², Rejane M Oravec³, Beatriz von Poser⁴.

RESUMO

Introdução: A bronquiolite viral aguda é uma doença freqüente na infância. Tem sido estudado o papel de marcadores imunológicos e inflamatórios como determinantes da sua gravidade. O objetivo deste estudo foi determinar a contagem de eosinófilos no sangue periférico e a concentração sérica de proteína catiônica eosinofílica em pacientes internados com bronquiolite viral aguda e comparar com diferentes graus de gravidade. **Metodologia:** A contagem de eosinófilos e a concentração da proteína catiônica eosinofílica foram determinadas em lactentes menores de 1 ano, hospitalizados com quadro clínico de bronquiolite. Foram realizadas comparações do número de eosinófilos e da concentração de proteína catiônica, de acordo com gravidade, sexo e faixa etária. Foram utilizados como critérios de gravidade a saturação em ar ambiente e a prevalência de ventilação mecânica. **Resultados:** Foram estudados 58 pacientes, com idade média de 2 meses. Dezenove pacientes foram classificados como graves, de acordo com a saturação da hemoglobina, inferior a 90%. Sete pacientes necessitaram ventilação mecânica (12%). A contagem de eosinófilos variou de 0 a 1104, com mediana de 100. O número de eosinófilos foi significativamente menor nos pacientes com saturação mais baixa ($p < 0.05$). A concentração da proteína catiônica eosinofílica variou de 2 a 114 $\mu\text{g/litro}$, com mediana em 6 $\mu\text{g/l}$. Não houve correlação com a saturação. **Conclusão:** Houve associação entre baixo número de eosinófilos e gravidade da bronquiolite medida pela satHb. Estudos adicionais são necessários para elucidar melhor o papel de eosinófilos e seus derivados na determinação da gravidade da bronquiolite.

Descritores: bronquiolite, eosinófilos, proteína catiônica eosinofílica.

ABSTRACT

Introduction: The aim of the present study is to determine peripheral blood eosinophil counts and eosinophil cationic protein (ECP) serum concentration in hospitalized patients with acute viral bronchiolitis and to compare with different degrees of severity. **Methodology:** Peripheral blood eosinophil counts and eosinophil cationic protein serum concentration was performed on infants under 12 months of age who were hospitalized presenting acute viral bronchiolitis. Associations of eosinophil counts and ECP concentration among groups of patients were performed according to severity, gender and age. Severity was defined by haemoglobin saturation in room air and prevalence of mechanical ventilation. **Results:** Fifty-eight patients were studied. The mean age was 2 months. Nineteen patients were classified as severe according to haemoglobin saturation, lower than 90%. Seven patients needed mechanical ventilation (12%). Eosinophil counts ranged from 0 to 1104 and the median value was 100. Eosinophil counts were lower in patients with lower saturation ($p < 0.05$). Patients who needed mechanical ventilation also showed lower eosinophil counts. ECP serum concentration ranged from 2 to 114 $\mu\text{g/l}$ and the median value was 6 $\mu\text{g/l}$. ECP was not associated with neither saturation nor mechanical ventilation. **Conclusion:** A correlation was found between eosinophil counts and severity measured by haemoglobin saturation. There was no correlation between ECP and severity. Additional studies are necessary to better explain the role of eosinophils and its proteins to determine the severity of bronchiolitis.

Keywords: bronchiolitis, eosinophils, eosinophil cationic protein.

1. Médica pediatra intensivista do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e Hospital da Criança Santo Antônio. Mestre em Pediatria pela UFRGS.

2. Professor Titular do Departamento de Pediatria da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre. Professor responsável pela Disciplina de Doenças Respiratórias do Programa de Pós-graduação em Medicina/Pediatria da UFRGS. Doutor em Pneumologia.

3. Médica patologista clínica do Laboratório Weinmann de Porto Alegre. Coordenadora do setor de sorologia do Hemocentro da Secretaria de Saúde do Rio Grande do Sul.

4. Farmacêutica Bioquímica do Setor de Imunologia do Laboratório Weinmann de Porto Alegre. Trabalho realizado no Hospital da Criança Santo Antônio – Santa Casa de Porto Alegre.

Endereço para correspondência: Helena Muller. Rua Fernandes Vieira, 165/501, CEP: 90035-091, Porto Alegre, RS, Brasil. Fone: 51 30136946.

E-mail: hmuller.voy@terra.com.br.

Recebido em 03/04/2009 e aceito em 05/06/2009, após revisão.

INTRODUÇÃO

Bronquiolite viral aguda (BVA) é uma doença inflamatória de origem viral que causa obstrução de vias aéreas inferiores em crianças, especialmente no primeiro ano de vida. É uma causa freqüente de hospitalizações durante os meses de inverno.^{1,2} Entre 1 e 2 % dos lactentes são hospitalizados, no primeiro ano de vida, devido à bronquiolite.^{3,4,5} O agente etiológico mais freqüente é o vírus respiratório sincicial (VRS), isolado em 70 a 80% dos casos de bronquiolite, ocorrendo em menor freqüência outros vírus, como parainfluenza, influenza e adenovírus.^{1,6} A presença do rinovírus e do metapneumovírus humano tem sido identificada recentemente na etiologia da BVA, aparecendo como segundo e terceiro agentes etiológicos em alguns estudos.^{7,8,9} A identificação destes vírus é realizada através de reação de cadeia de polimerase (PCR), e ainda não faz parte da rotina na maioria dos serviços. A maioria dos estudos realizados em bronquiolite, tanto com relação à evolução clínica como com relação à fisiopatologia, são centrados na doença causada pelo VRS.

A maioria dos lactentes acometidos apresenta uma doença com sinais de obstrução leve das vias aéreas inferiores, sem necessidade de hospitalização, mas alguns pacientes apresentam sinais de dificuldade ventilatória grave, que pode evoluir para insuficiência respiratória e necessidade de ventilação mecânica. Os principais fatores de risco para doença grave são idade menor que 3 meses, prematuridade, presença de doenças crônicas, como cardiopatias, fibrose cística e displasia broncopulmonar, e imunodeficiências.^{1,10} É freqüente a ocorrência de episódios posteriores de sibilância, muitas vezes com necessidade de reinternação, e alguns pacientes desenvolvem quadro de asma brônquica no futuro.^{2,4,6,11}

Vários mecanismos imunológicos e de resposta inflamatória têm sido investigados na patogênese da sibilância e das seqüelas a longo prazo da bronquiolite. Os mecanismos responsáveis pela sintomatologia desta infecção viral, bem como a intensidade da resposta do hospedeiro, ainda não estão esclarecidos. Alguns estudos têm pesquisado o papel dos eosinófilos e da proteína catiônica eosinofílica (PCE), com resultados controversos. A PCE é uma proteína citotóxica liberada pelos eosinófilos ativados na presença de reação inflamatória. Os principais estudos sobre seus efeitos têm sido realizados em asma brônquica, mostrando que a PCE é capaz de destruir a mucosa brônquica e produzir hiperreatividade.^{12,13,14,15} Também foi demonstrado que a PCE está associada com gravidade na asma, com aumento de seus níveis séricos e no lavado broncoalveolar, nas exacerbações da doença.¹⁵ Garofalo e colaboradores demonstraram presença de PCE na secreção nasofaríngea de pacientes com bronquiolite pelo vírus respiratório sincicial. Também observaram correlação da PCE com hipoxemia, na fase aguda da doença, sugerindo uma possível associação da PCE com a gravidade da bron-

quiolite.¹⁶ Os mesmos autores demonstraram, também, aumento de PCE sérica em lactentes com bronquiolite.¹⁷ Por outro lado, Smyth e colaboradores não observaram diferença nos níveis séricos de PCE entre lactentes com infecção pelo vírus respiratório sincicial e controles.¹⁸ Outro estudo demonstrou que lactentes com bronquiolite que apresentavam valores mais altos de PCE sérica também apresentavam maior risco de sibilância recorrente, num seguimento de 5 anos.¹⁹

O objetivo do presente estudo é determinar a contagem de eosinófilos no sangue periférico e a concentração sérica de proteína catiônica eosinofílica em pacientes internados com bronquiolite viral aguda e comparar com diferentes graus de gravidade.

METODOLOGIA

Foi realizado um estudo transversal com pacientes internados no Hospital da Criança Santo Antônio, com diagnóstico de bronquiolite viral aguda, durante os meses de inverno (junho a agosto), com os seguintes critérios de inclusão: idade entre 0 e 11 meses e 29 dias, quadro clínico de bronquiolite com até 5 dias de evolução, freqüência respiratória maior ou igual a 60 movimentos por minuto, ou saturação transcutânea de oxigênio da hemoglobina menor do que 95% em ar ambiente. O diagnóstico de bronquiolite foi embasado em critérios clínicos: lactentes, com primeiro episódio de doença respiratória caracterizado por tosse, taquipnéia, sinais de dificuldade respiratória, sibilos e/ou estertores crepitantes, após um período prodromico de 2 a 4 dias, com sinais de infecção de vias aéreas superiores. Foram excluídos pacientes com história prévia de doença respiratória de vias aéreas inferiores, pneumopatia crônica e com relato de uso de corticosteróides nas últimas 72 horas. Os pacientes eram selecionados no momento da internação no hospital. Era realizada entrevista com o familiar responsável e avaliação clínica, nas primeiras 12 horas de internação, por um dos médicos da equipe de pesquisa. A avaliação clínica constava de exame físico, com registro de sinais vitais, presença de tiragem, sibilos e estertores crepitantes à ausculta pulmonar e saturação de oxigênio da hemoglobina em ar ambiente. Era realizada colheita de sangue para realização de hemograma, conforme rotina de atendimento, e reservada uma amostra para dosagem de PCE. O material era centrifugado e o soro conservado em temperatura de -80°C, até a realização do exame, conforme instruções do fabricante do *kit* de dosagem. A dosagem da PCE foi realizada através de imunoensaio enzimático com fluorescência, com *kit* do Laboratório Pharmacia & Upjohn. Colheita de secreção nasofaríngea para pesquisa de vírus respiratórios faz parte da rotina de atendimento do Hospital e foi solicitada em todos os pacientes. A gravidade dos pacientes foi avaliada através da medida da saturação da hemoglobina em ar ambiente, no momento da admissão, e da prevalência de ventilação mecânica.

Foi solicitada autorização dos responsáveis para inclusão dos pacientes no estudo, através de um termo de consentimento informado, e houve aprovação do projeto pela Comissão Científica e Ética do hospital.

A análise estatística foi realizada através de teste de Mann-Whitney, para comparação das variáveis, e correlação de Spearman, para avaliar associações. Foi considerado α (alfa) crítico de 5%, para significância estatística.

RESULTADOS

Durante o período do estudo, internaram-se, no Hospital da Criança Santo Antônio, 70 pacientes com quadro clínico de BVA que preencheram os critérios de inclusão. Doze pacientes foram excluídos, pois não foram colhidas as amostras de sangue para o estudo no momento da colheita dos exames de rotina e, por razões éticas, não foi colhido sangue especialmente para o estudo. A amostra constituiu-se, então, de 58 pacientes. Trinta e dois pacientes (55%) eram do sexo masculino, a idade variou de 0 a 10 meses, com média de 2 meses e mediana de 1 mês. Setenta e seis por cento dos pacientes tinham até 2 meses de idade. A tabela 1 mostra os principais achados clínicos na admissão dos pacientes. Os pacientes foram divididos em 2 grupos, de acordo com a saturação: bronquiolite grave (satHb < 90%) e bronquiolite moderada (satHb ≥ 90%). Três pacientes, nos quais não foi aferida a satHb em ar ambiente porque foram imediatamente intubados na chegada à sala de Emergência, foram incluídos no grupo da bronquiolite grave. A tabela 2 mostra a distribuição dos pacientes de acordo com a gravidade. Sete pacientes necessitaram ventilação mecânica, o que resultou numa prevalência de 12%. O tempo de permanência no hospital variou de 2 a 30 dias, com mediana de 8 dias.

Tabela 1 - Frequência dos principais achados clínicos

Sinal clínico	N	%
FR>ou=60	33	57
satHb<95	46	79
tiragem subcostal	53	91
tiragem intercostal	26	45
tiragem supraclavicular	31	53
sibilos ins/expiratórios	39	67
estertores crepitantes	53	91

Tabela 2 - Gravidade dos pacientes conforme a satHb

	N	%
Bronquiolite grave	19	33
Bronquiolite moderada	39	67
Total	58	100

Foi realizada pesquisa virológica em 48 pacientes. Em 30 pacientes (62%), foi identificado o vírus respiratório sincicial; nos demais 18 pacientes, o resultado foi negativo.

A figura 1 mostra a distribuição da contagem de eosinófilos sangüíneos na amostra estudada. Houve variação de 0 a 1104 eosinófilos, com média de 170 e mediana de 100. O número de eosinófilos foi significativamente menor no grupo de pacientes com bronquiolite grave (mediana 0), em relação ao grupo com bronquiolite moderada (mediana 129), conforme ilustra a figura 2 ($p = 0,004$). Os pacientes que foram submetidos à ventilação mecânica apresentaram também menor contagem de eosinófilos, em relação aos que não necessitaram de ventilação, mas a diferença não foi estatisticamente significativa ($p = 0,248$).

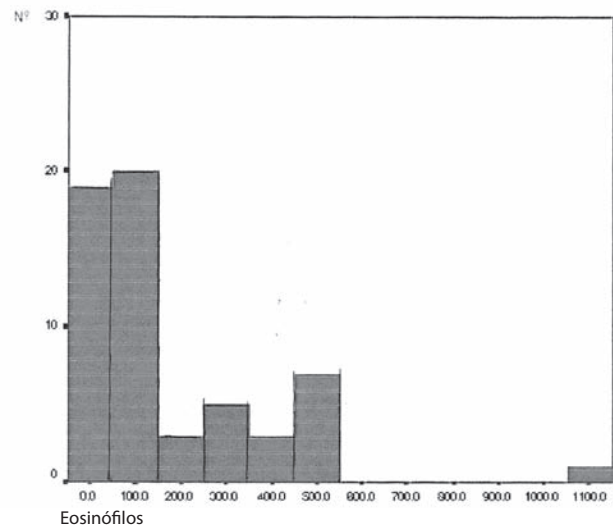


Figura 1 - Distribuição do número de eosinófilos no sangue periférico

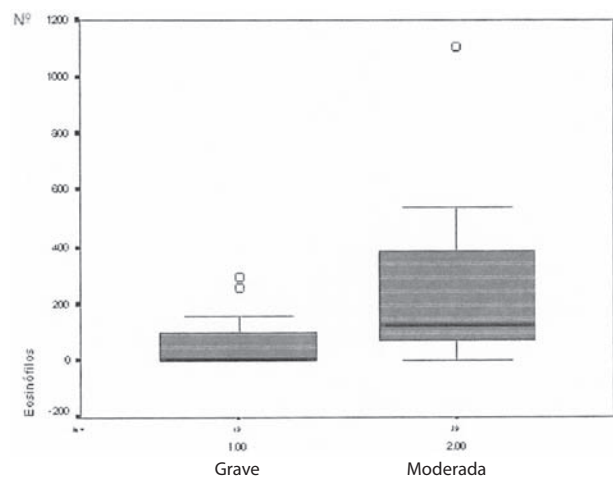


Figura 2 - Distribuição de eosinófilos conforme gravidade de acordo com satHb

Não houve diferença na contagem de eosinófilos entre pacientes com vírus positivo (mediana = 89) e negativo (mediana = 95).

A concentração sérica de PCE variou de 2 a 114 µg/L, com média = 13,9 e mediana = 6 µg/L. A figura 3 mostra a distribuição dos níveis de PCE. Não houve diferença nas concentrações de PCE entre os grupos grave e moderado (tabela 3), nem correlação de PCE com saturação da hemoglobina. Não foi observada

correlação entre níveis de PCE e contagem de eosinófilos (figura 4). Também não houve diferença na concentração sérica de PCE entre pacientes com vírus positivo e negativo.

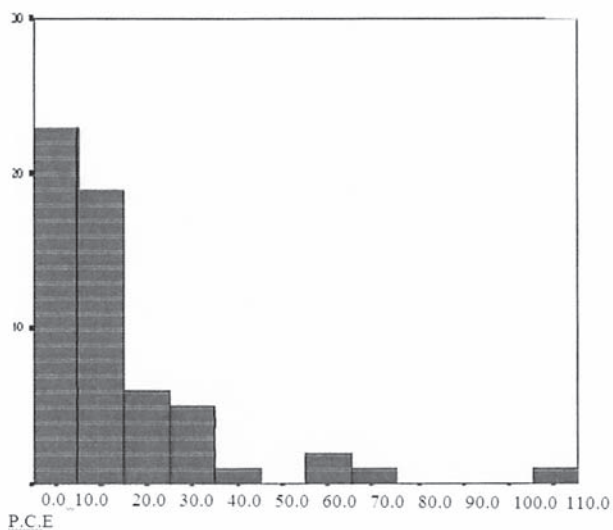


Figura 3 - Distribuição das concentrações séricas de PCE

Tabela 3 - Concentrações de PCE conforme a gravidade

	PCE (µg/l)*
Bronquiolite grave	6,6
Bronquiolite moderada	5,5

*mediana

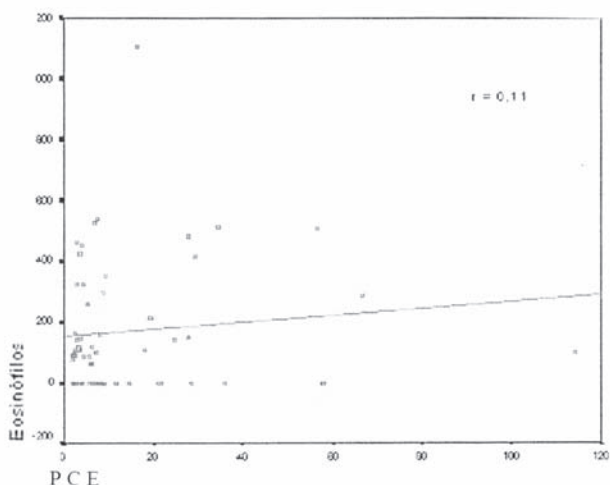


Figura 4 - Correlação entre PCE e eosinófilos

DISCUSSÃO

Este estudo foi planejado para investigar o comportamento dos eosinófilos sangüíneos e da PCE sérica em pacientes com BVA. Esta doença apresenta-se com diferentes graus de gravidade, sendo a forma leve a mais comum, sem necessidade de hospitalização. A indicação de internação hospitalar baseia-se em aspectos clínicos, tais como taquipnéia, disfunção ventilatória e, principalmente, necessidade de oxigenoterapia, avaliada através de gasometria arterial ou da medida da satHb.¹⁰ Como o estudo foi realizado em pacientes

hospitalizados, decidiu-se restringir a amostra aos que tinham indicações clínicas de internação, como taquipnéia e/ou diminuição da satHb, pois, algumas vezes, a indicação pode estar relacionada a outras causas, como fatores sociais. O critério utilizado para o diagnóstico de bronquiolite foi essencialmente clínico, e eram incluídos no estudo somente os lactentes que apresentavam quadro de primeiro episódio de doença respiratória inferior, com até cinco dias de evolução, que ocorreu após pródomos de infecção de vias aéreas superiores. Outros estudos na literatura também aceitam o diagnóstico somente clínico, com critérios bem definidos, para BVA.^{4,10,20} Uma limitação do presente estudo foi a exclusão de 12 pacientes (17% da amostra), devido ao fato de não ter sido colhida amostra de sangue para dosagem de PCE. Por razões éticas, não foi realizada coleta de sangue somente para o estudo.

A avaliação clínica dos pacientes era realizada dentro das primeiras 12 horas de internação, com objetivo de avaliar a gravidade em momento próximo à admissão dos pacientes. Foi escolhida a aferição da satHb, através da oximetria de pulso em ar ambiente, como critério para avaliação da gravidade da BVA. A hipoxemia, resultado de alterações na relação ventilação-perfusão, é a principal consequência da BVA, sendo um indicador de gravidade. Não há na literatura nenhum escore clínico totalmente aceito para avaliação de gravidade em BVA. Vários autores já utilizaram a satHb para avaliação da gravidade em pacientes com bronquiolite.^{21,22,23} Neste estudo, optou-se por dividir os pacientes em categorias, conforme De Boeck: satHb < 90%, e ≥ 90%.²³ Considerando o critério de satHb menor que 90%, 19 pacientes (33%) apresentaram bronquiolite grave. Em um estudo multicêntrico, realizado no Canadá, que avaliou fatores de risco na admissão de pacientes com bronquiolite e/ou pneumonia por VRS, foi observado que satHb menor que 90% esteve associado com maior tempo de hospitalização e maior prevalência de internação em UTI e de ventilação mecânica.²² Green e colaboradores também consideraram satHb menor que 90% como critério para hipoxemia e gravidade, sendo seus achados semelhantes aos do presente estudo, com 37% de casos graves.²¹

Observou-se, no nosso estudo, que a contagem de eosinófilos no sangue periférico mostrou-se diminuída na maioria dos pacientes, conforme ocorre geralmente em infecções agudas bacterianas e virais que suprimem o número de eosinófilos sangüíneos.^{17,24,25} Estudos prévios mostraram que um grupo de pacientes com bronquiolite não apresenta esta supressão no número de eosinófilos, e no seguimento destes pacientes foi observado maior risco de episódios futuros de sibilância.^{25,26} O questionamento deste achado é se estes lactentes já teriam alguma alteração imunológica, determinando eosinofilia e sibilância durante a infecção viral, sendo esta mesma alteração responsável pelo desenvolvimento de asma posteriormente. Nos dois

estudos relatados,^{25,26} os lactentes que apresentaram eosinopenia durante o episódio de bronquiolite não apresentaram episódios tardios de sibilância. Nenhum destes estudos relacionou número de eosinófilos com gravidade da bronquiolite. No estudo de Fischer, em lactentes com bronquiolite, em Porto Alegre, a contagem de eosinófilos no sangue periférico mostrou um expressivo número de pacientes com ausência de eosinófilos (60%). Somente 5% apresentava eosinofilia acima de 400. Contudo, não foi encontrada associação com gravidade.² No presente estudo, entretanto, houve uma diferença estatisticamente significativa no número de eosinófilos em relação à gravidade dos pacientes, avaliada através da saturação da hemoglobina. O grupo de pacientes com menor saturação apresentou menor contagem de eosinófilos. Também os pacientes que evoluíram para ventilação mecânica apresentaram menor número de eosinófilos. Um estudo recente de Lindemans e colaboradores,²⁷ realizado na Holanda, investigou a ativação dos eosinófilos no sangue periférico, através de marcadores celulares, em pacientes com infecção pelo VRS. Foi demonstrada a expressão destes marcadores celulares, confirmando a ativação dos eosinófilos nos pacientes estudados, apesar de não haver eosinofilia. Os autores concluem que deve haver um envolvimento dos eosinófilos na fisiopatologia da bronquiolite, e que o número diminuído no sangue periférico esteja relacionado à sua migração para os pulmões durante o processo inflamatório. Observaram, também, que a ativação dos eosinófilos foi menos intensa nos pacientes mais graves, o que pode estar relacionado aos nossos achados de eosinopenia mais acentuada associada à gravidade. Estes achados podem ser explicados pela maior migração dos eosinófilos para os pulmões, durante episódios mais graves de bronquiolite, mas também pode-se especular que fatores imunológicos relacionados com a eosinopenia possam estar associados com outros que determinam a gravidade.

Em relação à PCE, os resultados encontrados mostram ampla variação. Segundo a literatura, a média em adultos e crianças saudáveis é de 4 a 6 $\mu\text{g/L}$.^{28,29} A mediana encontrada no presente estudo situa-se dentro da faixa da normalidade, apesar da ampla variação. Sigurs e colaboradores dosaram PCE sérica em 19 lactentes com bronquiolite, encontrando mediana de 7.4 $\mu\text{g/l}$, achado semelhante ao deste estudo.³⁰ Os estudos de Koller e colaboradores e Villa e colaboradores encontraram associação entre níveis elevados de PCE sérica durante episódio de bronquiolite e o desenvolvimento posterior de asma.^{31,32} Os achados de Pifferi e colaboradores também confirmam esta hipótese.¹⁹ Estes autores demonstraram, num seguimento de 5 anos, um risco 9,7 vezes maior de desenvolvimento

de sibilância, nos pacientes que apresentavam PCE sérica elevada no momento do diagnóstico da bronquiolite por VRS.¹⁹ Em um estudo realizado na Grécia, os autores encontraram baixos valores de PCE sérica em pacientes com bronquiolite por VRS, e houve uma tendência a valores mais altos de PCE em pacientes com bronquiolite e história familiar de atopia.³³ Este achado pode reforçar as associações já encontradas entre PCE sérica e desenvolvimento posterior de asma em pacientes com bronquiolite. É provável que a PCE não esteja envolvida na patogênese da infecção viral, mas que sua presença esteja associada com atopia. A maioria dos autores acredita que a ativação e a degranulação dos eosinófilos ocorra mais intensamente nas vias aéreas, já que foi demonstrado aumento de PCE na secreção nasofaríngea de pacientes com bronquiolite.¹⁶ Este estudo de Garofalo e colaboradores encontrou, inclusive, associação de níveis elevados de PCE na secreção com hipoxemia e gravidade.¹⁶ Outro estudo também demonstrou presença de PCE em secreção nasofaríngea de lactentes com bronquiolite por VRS.³⁴ Na conclusão, os autores sugerem pesquisas com agentes farmacológicos que inibem migração e degranulação de eosinófilos em bronquiolite.³⁴

Os resultados deste estudo não mostraram correlação do número de eosinófilos com PCE sérica, o que também não foi demonstrado no estudo de Priftis e colaboradores.³³ A infecção viral que ocorre na bronquiolite pode provocar a ativação dos eosinófilos, com liberação de PCE, possivelmente, a nível local. São achados controversos, já que estudos de necropsia de pacientes acometidos de bronquiolite viral não mostraram aumento de eosinófilos na mucosa das vias aéreas.^{26,34} A explicação sugerida é que o número de eosinófilos não é relevante na resposta inflamatória, mas sim a presença dos produtos da degranulação dos eosinófilos ativados.

Conclui-se que a PCE sérica não apresentou correlação com gravidade da bronquiolite, achado compatível com os últimos estudos publicados. Os achados relativos aos eosinófilos sugerem uma possível associação destas células com gravidade da bronquiolite. Estudos adicionais são necessários para melhor elucidar o papel dos eosinófilos e da PCE na secreção nasofaríngea de pacientes com bronquiolite, bem como a associação de PCE com o desenvolvimento posterior de asma.

AGRADECIMENTOS

Aos Drs. Kátia Maria Giugno, Luciano Guerra, Ângela Bagatini, Cláudia Costa e Silva, pelo auxílio na coleta de dados, e à Dra. Lúcia Pellanda, pelo especial auxílio na análise dos resultados.

REFERÊNCIAS

- Welliver RC. Respiratory syncytial virus and other respiratory viruses. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:56-12.
- Fischer GB. Fatores prognósticos para bronquiolite viral aguda

[tese]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 1994.

- Wang EL, Law BJ, Stephens D. *Pediatric Investigators*

- Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) prospective study of risk factors and outcomes in patients hospitalized with respiratory syncytial viral lower respiratory tract infection. *J Pediatr* 1995;126:212-9.
4. Albarnaz EP, Menezes AM, Cesar JA, Victora CG, Barros FC, Halpern R. Fatores de risco associados à hospitalização por bronquiolite aguda no período pós-neonatal. *Rev. Saúde Pública* 2003;37(4):485-93.
 5. Welliver RC. Respiratory syncytial virus infection: therapy and prevention. *Paediatr Resp Rev* 2004;5:S127-33.
 6. Fischer GB, Teper A, Colom AJ. Acute viral bronchiolitis and its sequelae in developing countries. *Paediatr Resp Rev* 2002;3:298-302.
 7. Pitrez PM, Stein RT, Stuermer L, Macedo IS, Schmitt VM, Jones MH, et al. Bronquiolite aguda por rinovírus em lactentes jovens. *J Pediatr* 2005;81:417-20.
 8. Manoha C, Espinosa S, Aho SL, Huet F, Pothier P. Epidemiological and clinical features of hMPV, RSV and RVs infections in young children. *Journal of Clinical Virology* 2007;38: 221-6.
 9. Wolf DG, Greenberg D, Kalkstein D, Shemer-Avni Y, Giyon-Lavi N, Saleh N, et al. Comparison of Human Metapneumovirus, Respiratory Syncytial Virus and Influenza A Virus Lower Respiratory Tract Infections in Hospitalized Young Children. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:320-4.
 10. Fitzgerald DA, Kilham HA. Bronchiolitis: assessment and evidence-based management. *MJA* 2004;180:399-404.
 11. Martinez FD. Respiratory syncytial virus bronchiolitis and the pathogenesis of childhood asthma. *Pediatr Infect Dis* 2003;22:S76-92.
 12. Dahl R, Venge P, Olsson I. Variations of blood eosinophils and eosinophil cationic protein in serum in patients with bronchial asthma. *Allergy* 1978;33:211-5.
 13. Joseph-Bowen J, de Klerk N, Holt PG, Sly PD. Relationship of asthma, atopy, and bronchial responsiveness to serum eosinophil cationic proteins in early childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1040-5.
 14. Kantor O Jr, Rosario Filho NA. Contagem de eosinófilos circulantes e níveis séricos de proteína catiônica eosinofílica em asmáticos. *J Pediatr* 1997;73:11-5.
 15. Koh YY, Kang H, Kim CK. Ratio of serum eosinophil cationic protein/blood eosinophil counts in children with asthma: comparison between acute exacerbation and clinical remission. *Allergy Asthma Proc* 2003;24:269-74.
 16. Garofalo R, Kimpen JLL, Welliver RC, Ogra PL. Eosinophil degranulation in the respiratory tract during naturally acquired respiratory syncytial virus infection. *J Pediatr* 1992;120:28-32.
 17. Garofalo R, Dorris A, Ahlstedt S, Welliver RC. Peripheral blood eosinophil counts and eosinophil cationic protein content of respiratory secretions in bronchiolitis: relationship to severity of disease. *Pediatr Allergy Immunol* 1994;5:111-7.
 18. Smyth RL, Fletcher JN, Thomas HM, Hart CA. Immunological responses to respiratory syncytial virus infection in infancy. *Arch Dis Child* 1997;76:210-4.
 19. Pifferi M, Ragazzo V, Caramella D, Baldini G. Eosinophil cationic protein in infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis: predictive value for subsequent development of persistent wheezing. *Pediatr Pulmonol* 2001;31:419-24.
 20. McConnochie KM. Bronchitis- what's in the name. *Am J Dis Child* 1983;137:11-3.
 21. Green M, Brayer AF, Schenkman KA, Wald ER. Duration of hospitalization in previously well infants with respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8:601-5.
 22. Wang EL, Law BJ, Stephens D. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) prospective study of risk factors and outcomes in patients hospitalized with respiratory syncytial viral lower respiratory tract infection. *J Pediatr* 1995;126:212-9.
 23. De Boeck K, van Der Aa N, van Lierde S, Corbeel L, Eeckels R. Respiratory syncytial virus: a double-blind dexamethasone efficacy study. *J Pediatr* 1997;131:919-21
 24. Venge P. The human eosinophil in inflammation. *Agents Actions* 1990;29:122-6.
 25. Martinez FD, Stern DA, Wright AL, Taussig LM, Halonen M. Differential immune responses to acute lower respiratory illness in early life and subsequent development of persistent wheezing and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:915-20.
 26. Ehlenfeld DR, Cameron K, Welliver RC. Eosinophilia at the time of respiratory syncytial virus bronchiolitis predicts childhood reactive airway disease. *Pediatrics* 2000;105:79-83.
 27. Lindemans CA, Kimpen JLL, Luijk B, Heidema J, Kanters D, van der Ent CK, et al. Systemic eosinophil response induced by respiratory syncytial virus. *Clinical and Experimental Immunology* 2006;144:409-17.
 28. Peterson CGB, Enander I, Nystrand J, Anderson AS, Nilsson L, Venge P. Radioimmunoassay of human eosinophil cationic protein (ECP) by an improved method. Establishment of normal levels in serum and turnover in vivo. *Clin Exp Allergy* 1991;21:561-7.
 29. Sugai T, Sakiyama Y, Matumoto S. Eosinophil cationic protein in peripheral blood of pediatric patients with allergic diseases. *Clin Exp Allergy* 1992;22:275-81.
 30. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F. Eosinophil cationic protein in nasal secretion and in serum and myeloperoxidase in serum in respiratory syncytial virus bronchiolitis: relation to asthma and atopy. *Acta Paediatr* 1994;83:1151-5.
 31. Koller DY, Wojnarowski C, Herkner KR, Weinländer G, Raderer M, Eichler I, Frischer T. High levels of eosinophil cationic protein in wheezing infants predict the development of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:752-6.
 32. Villa JR, Garcia G, Rueda S, Nogales A. Serum eosinophilic cationic protein may predict clinical course of wheezing in young children. *Arch Dis Child* 1998;78:448-52.
 33. Priftis KN, Papadopoulou A, Liatsis E, Katsikas D, Nicolaidou P, Kanariou M. Serum eosinophil cationic protein and CD23 in acute RSV bronchiolitis. *Med Sci Monit* 2005;11:CR493-7.
 34. Dimova-Yaneva D, Russel D, Main M, Brooker RJ, Helms PJ. Eosinophil activation and cysteinyl leukotriene production in infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Clin Exp Allergy* 2004;34:555-8.

Artigo original

Tuberculose no município de Tubarão nos anos de 2000 a 2006: estudo epidemiológico.

Tuberculosis in Tubarão, Santa Catarina, from 2000 through 2006: an epidemiological study.

Tamara Liana Zocche¹, Rosemeri Maurici da Silva².

RESUMO

Introdução: O objetivo é descrever e analisar os aspectos epidemiológicos dos casos de tuberculose dos anos de 2000 a 2006 no município de Tubarão - SC. **Metodologia:** Foi realizado um estudo transversal utilizando dados coletados das fichas de atendimento, no Centro Especializado em Saúde (CAES). **Resultados:** Foram avaliadas as fichas de 265 indivíduos, com média de idade de 41,56 anos, 72,8% do gênero masculino, sendo 63% residentes em Tubarão. A forma clínica prevalente foi a pulmonar (68,3%) e 78,9% não haviam realizado tratamento anteriormente. A baciloscopia de escarro foi positiva em 46%, e a cultura de escarro estava em andamento em 60%. As radiografias de tórax evidenciaram lesões suspeitas em 45,1%, e o exame histopatológico foi realizado em 42,6% dos casos. Em 37% dos casos não havia informação se a tuberculose estava associada a outras doenças, e a associação mais comum foi tabagismo, com 15,8%. O teste anti-HIV foi positivo em 13,6% e negativo em 10,9%. O esquema I foi utilizado no tratamento de 81,7% dos casos. O teste tuberculínico foi realizado em 51,6%. **Conclusão:** Foram avaliadas 265 fichas de pacientes com tuberculose, dos anos de 2000 a 2006, havendo predomínio do gênero masculino, adulto jovem e da forma pulmonar da doença, em concordância com o perfil nacional.

Descritores: tuberculose, epidemiologia, *Mycobacterium tuberculosis*.

ABSTRACT

Introduction: The objective is to describe and analyze the epidemiological aspects of tuberculosis cases from 2000 through 2006 in Tubarão, Santa Catarina. **Methodology:** A cross-sectional study was conducted using data collected from the attendance records at a Health Specialized Center (CAES). **Results:** Records of 265 individuals with mean age 41.56 years, predominantly male (72.8%), living in Tubarão (63%), were reviewed. Most of them (78.9%) had not been treated previously, and the prevalent clinical form of tuberculosis was the pulmonary form (68.3%). Sputum bacilloscopy was positive in 46% of the cases, and sputum culture was in progress in 60%. Chest radiographs showed 45.1% of suspicious lesions and histopathological examination was performed in 42.6% of the cases. In 37% of the cases there was no information if tuberculosis was associated with other diseases, and the association with smoking was the most common (15.8%). Anti-HIV tests were positive in 13.6% and negative in 10.9% of the cases. Scheme I was used to treat 81.7% of the cases. Tuberculin test was performed in 51.6% of the patients. **Conclusion:** A total of 265 records of patients with tuberculosis, from 2000 through 2006, were evaluated, with the pulmonary form of the disease affecting predominantly male young adults, which is in accordance with the national profile.

Keywords: tuberculosis, epidemiology, *Mycobacterium tuberculosis*.

1. Acadêmica de Medicina da Universidade do Sul de Santa Catarina.

2. Professora do Curso de Medicina da Universidade do Sul de Santa Catarina. Doutora em Medicina/Pneumologia. Trabalho realizado no Centro de Atendimento Especializado em Saúde - Tubarão - SC. Não há conflitos de interesse.

Endereço para correspondência: Rosemeri Maurici da Silva. Rua Moçambique, 852, Rio Vermelho, CEP 88060-415, Florianópolis, SC, Brasil. E-mail: rosemaurici@hotmail.com.

Recebido em 15/02/2009 e aceito em 20/05/2009, após revisão.

INTRODUÇÃO

A tuberculose é uma doença infecciosa crônica de evolução lenta, que atinge preferencialmente os pulmões, existindo também a forma extra-pulmonar, que afeta ossos, meninges, rins, gânglios e outros locais do corpo.¹

O agente etiológico é uma bactéria em formato de pequenos bastões, o *Mycobacterium tuberculosis*, também conhecida como bacilo de Koch.² A transmissão ocorre pela aerossolização da secreção respiratória de um portador pulmonar dos bacilos; porém, a resposta imunológica é capaz de impedir o desenvolvimento da doença, na maioria dos indivíduos.³

Nos portadores bacilares que desenvolvem a doença, os sinais e sintomas incluem: tosse prolongada, com duração de mais de três semanas, dor no peito, hemoptise, febre, calafrios, sudorese noturna, perda de apetite, emagrecimento e fadiga.⁴ O quadro clínico induz a um diagnóstico presuntivo, sendo o diagnóstico confirmatório feito através do isolamento de bacilos álcool-ácido-resistentes (BAAR).^{5,6}

O tratamento medicamentoso é feito utilizando rifampicina, isoniazida, pirazinamida, etambutol, estreptomicina e etionamida. O esquema de utilização das drogas e duração do tratamento dependem de alguns fatores como resistência, acometimento do sistema nervoso central e falência de tratamento anterior.⁷ Quando existe resistência, o tratamento é mais longo, menos efetivo, mais caro e menos tolerado pelo paciente.⁶

De acordo com dados da Organização Mundial da Saúde, o Brasil ocupa o décimo quinto lugar entre os 22 países responsáveis por 80% do total de casos desta doença no mundo. Estima-se que, atualmente, cerca de dois bilhões de indivíduos estejam infectados, correspondendo aproximadamente a 30% da população global.⁸

Nos países subdesenvolvidos, devido ao grande desequilíbrio social, a tuberculose sempre foi um problema de saúde pública. A co-infecção entre *Mycobacterium tuberculosis* e o vírus da imunodeficiência adquirida (HIV) acabou provocando um agravamento dessa situação, fazendo com que a tuberculose voltasse a ter, nos últimos anos, grande importância dentro do contexto da saúde pública mundial.^{6,9}

A infecção pelo HIV é considerada hoje um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento da tuberculose ativa, devido ao comprometimento da resposta imunológica do paciente, que predispõe à reativação do bacilo latente. Estes pacientes são mais susceptíveis, sendo que o risco chega a dobrar após a soroconversão, por apresentarem uma diminuição da produção de interferon pelos linfócitos.⁶ Na fase inicial da doença, quando a contagem de células TCD4+ é maior do que 200 células/mm³, as características clínicas são semelhantes às dos demais pacientes não infectados pelo HIV. Na fase avançada, quando a con-

tagem de células TCD4+ é menor do que 200 células/mm³, a apresentação clínica ocorre de forma diferente, com teste tuberculínico negativo, exame de escarro também negativo, presença de formas extra-pulmonares e, nas formas pulmonares, apresentação radiológica atípica. Com isso, o diagnóstico torna-se mais difícil, aumentando o risco de transmissão da tuberculose, e consequentemente agravando o quadro de morbidade e mortalidade a ela associado.^{6,9}

No mundo, são estimados oito milhões de casos incidentes de tuberculose, sendo que apenas metade deles é notificada. Estima-se que, nos próximos dez anos, esta doença matará 30 milhões de pessoas no mundo.⁹

A tuberculose é uma doença de notificação compulsória. A obrigatoriedade é definida pela lei número 6259 de 30/10/75.¹⁰ A ficha de notificação é padrão, para que não haja divergência entre os dados e se possa ter uma noção real, ou o mais próximo disso, da situação da tuberculose no país. Ela contém os dados básicos do paciente como nome, endereço, idade, etnia, escolaridade, tipo de tuberculose, doenças associadas, dados laboratoriais e tratamentos realizados.¹¹

Santa Catarina possui nove municípios prioritários, que têm uma cobertura de 5,9% do Programa de Controle da Tuberculose (PCT) implantado, e 100% de implantação da estratégia de tratamento supervisionado.¹²

Alguns indicadores revelam que a taxa de incidência da tuberculose é bem menor em Santa Catarina do que na Região Sul e no Brasil. De acordo com alguns estudos, a taxa de incidência da tuberculose em Santa Catarina, incluindo todas as formas, nos anos de 1997 a 2001, apresentou redução significativa de 9,4%. As regionais de Itajaí, Florianópolis, Joinville e Criciúma apresentam taxas de incidência de tuberculose muito acima das demais regionais. Isto, possivelmente, ocorre pelo fato destes locais apresentarem as maiores incidências de HIV/Aids do Estado, facilitando a instalação e disseminação da doença.¹³

Tubarão, cidade de médio porte de Santa Catarina, não apresenta muitos estudos a respeito da real situação da tuberculose no município e nas cidades vizinhas. Um estudo realizado por Santos e colaboradores, comparando dados de 2001 a 2003 com dados de 1991 a 1993, revelou aspectos interessantes. Os resultados da pesquisa demonstraram que houve aumento do número de casos de co-infecção HIV/Aids, e da média de idade de pacientes com tuberculose, nos períodos em questão.¹⁴

Em função da falta de estudos em relação à situação da tuberculose nos últimos anos no município de Tubarão, o presente trabalho tem por objetivo traçar o perfil epidemiológico dos pacientes com tuberculose da região, no período de 2000 a 2006, averiguando o comportamento da doença no decorrer dos anos em questão.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo com delineamento transversal, entre os meses de julho e agosto de 2008, utilizando dados coletados no Centro de Atendimento Especializado em Saúde (CAES) de Tubarão - SC, centro de referência no atendimento de pacientes portadores de tuberculose.

A população alvo foi formada por pacientes com tuberculose confirmada, com idade superior a 18 anos, cadastrados no CAES.

Foram excluídas do estudo as fichas que estivessem preenchidas de maneira incompleta, para três ou mais variáveis. Foram coletados dados referentes a idade, gênero, município de residência, realização de tratamento anterior, forma clínica da doença, exames complementares para o diagnóstico, achados na radiografia de tórax, exame histopatológico, presença de doenças associadas, realização de exame anti-HIV, drogas utilizadas no tratamento e realização de teste tuberculínico, que foram cadastrados em uma ficha de inclusão.

Os dados obtidos foram sumarizados, como média ou porcentagem, e as variações ocorridas ao longo do período estudado foram comparadas através de testes de significância estatística, aceitando-se como significativos valores de $p \leq 0,05$. A análise estatística foi realizada com o auxílio do software SPSS 16.0®.

O projeto de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos da Unisul, e aprovado sob o protocolo número 08.053.4.01.III.

RESULTADOS

Foram avaliadas 265 fichas de notificação de casos de tuberculose, do período de 2000 a 2006, sendo que a média de idade dos participantes foi de 41,56 anos (DP \pm 14,4), com máximo de 86 anos e mínimo de 19 anos.

Quanto ao gênero, 193 (72,8%) pertenciam ao gênero masculino, 71 (26,8%) ao gênero feminino, e em uma ficha (0,4%) não havia informação referente ao gênero.

Em relação à cidade de residência dos participantes, 167 (63%) residiam em Tubarão, 96 (36,22%) em outros municípios, sendo que em dois casos (0,75%) não havia esta informação.

Com relação à realização de tratamento anterior, 209 pacientes (78,9%) não haviam sido tratados anteriormente, em 35 casos (13,2%) esta informação não estava disponível, 13 (4,9%) já haviam sido tratados e curados anteriormente, e oito (3%) abandonaram o tratamento.

A forma clínica prevalente foi a pulmonar, com 181 casos (68,3%), seguida da pleural em 25 (9,4%), pulmonar e extra-pulmonar associadas em 13 (4,9%), outras formas em 11 (4,15%), ganglionar em 10 (3,8%), sistema nervoso central em seis (2,26%),

miliar em cinco (1,9%), gênito-urinária em quatro (1,5%) e ocular em dois indivíduos (0,8%). Esta informação não estava presente em oito fichas analisadas (3%).

A baciloscopia de escarro foi positiva em 123 casos (46%), negativa em 68 (25,7%), não realizada em 65 (24,5%) e não informada em nove (3,4%) pacientes. A baciloscopia de outro material não foi realizada em 212 (80%) pacientes, foi negativa em 28 (10,6%), não informada em 12 (4,5%), positiva em nove (3,4%) e estava em andamento em quatro (1,5%) participantes.

A cultura de escarro estava em andamento em 159 (60%) pacientes, não foi realizada em 71 (26,8%), foi positiva em 18 (6,8%), não havia informação em 10 casos (3,8%) e resultou negativa em sete (2,6%) pacientes. A cultura de outro material não foi realizada em 205 (77,35%) dos pacientes, estava em andamento em 39 (14,71%), não havia informação em 12 (4,52%), foi positiva em sete (2,64%) e negativa em dois (0,75%) pacientes.

As radiografias de tórax evidenciaram lesões suspeitas em 110 (41,5%) pacientes, suspeita com cavitação em 61 (23%), normalidade em 31 (11,7%), consolidação em 21 (7,9%), derrame pleural em 14 (5,3%) e cavitação associada à consolidação em 11 (4,2%). Não foi informado o tipo de lesão em 10 indivíduos (3,8%) e outras lesões foram descritas em 16 (2,26%) casos. A tuberculose miliar foi encontrada em um indivíduo (0,4%).

O exame histopatológico não foi realizado em 125 (47,2%) dos pacientes, a baciloscopia da amostra histopatológica foi positiva em 65 (24,5%), não havia informação em 27 (10,2%), foi sugestivo em 25 (9,4%), não sugestivo em 18 (6,8%) e estava em andamento em cinco (1,9%) casos.

A associação de tuberculose com outras doenças não estava informada em 98 (37%) casos. O tabagismo estava associado em 42 (15,8%), Aids em 36 (13,6%), alcoolismo e tabagismo em 34 (12,8%), outras doenças em 22 (8,3%), alcoolismo isoladamente em 13 (4,9%), *diabetes mellitos* em 12 (4,5%) e doença mental em quatro (1,5%). Em quatro (1,5%) casos, nenhuma doença associada foi relatada.

O teste anti-HIV estava em andamento em 118 (44,5%) casos, não foi realizado em 68 (25,7%), foi positivo em 36 (13,6%) e negativo em 29 (10,9%). Não havia informação a respeito do anti-HIV em 14 (5,3%) fichas avaliadas.

Com relação ao esquema de tratamento utilizado, 235 (88,7%) utilizaram o esquema I, e 23 (8,7%) utilizaram outro esquema de tratamento. Em seis casos (2,3%) não havia informação e um (0,4%) participante utilizou o esquema III.

O teste tuberculínico não foi realizado em 117 (44,2%) dos pacientes, teve resultado forte reator em 71 (26,8%), foi não reator em 36 (13,6%), foi fraco

reator em 18 (6,8%) e não reator em 11 (4,2%) casos analisados. Não havia informação a respeito do teste tuberculínico em 12 casos (4,5%).

A distribuição dos resultados do exame anti-HIV no período estudado está sumarizada na Tabela 1. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os anos estudados, com relação aos resultados do exame anti-HIV ($p > 0,05$).

A distribuição dos participantes segundo o gênero, no período estudado, está sumarizada na Tabela 2. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os anos estudados, com relação ao gênero ($p > 0,05$).

A distribuição dos participantes segundo o tratamento anterior, no período estudado, está sumarizada na Tabela 3.

A distribuição das doenças associadas segundo o ano estudado encontra-se demonstrada no Gráfico 1.

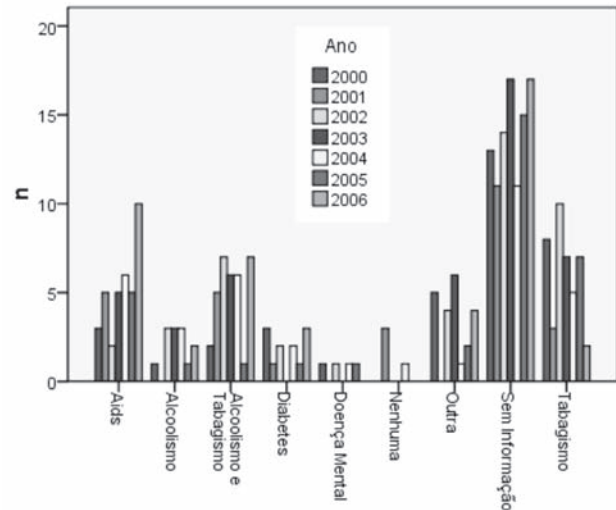


Gráfico 1 – Distribuição das doenças associadas à tuberculose nos anos de 2000 a 2006.

Tabela 1 – Distribuição dos resultados do exame anti-HIV nos anos de 2000 a 2006.

Anti-HIV	2000		2001		2002		2003		2004		2005		2006	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Não realizado	23	63,9	21	35,7	15	34,9	07	15,9	06	16,7	01	03,0	06	13,3
Em andamento	04	11,1	08	28,6	14	32,6	27	61,4	17	47,2	25	75,8	23	51,1
Positivo	04	11,1	05	23,8	03	07,0	05	11,4	05	13,9	04	12,1	10	22,2
Negativo	03	08,3	03	10,7	06	14,0	04	09,1	06	16,7	02	06,6	05	11,1
Sem Informação	02	05,6	02	07,1	05	01,6	01	02,3	02	05,6	01	03,0	01	02,2
Total	36	100	28	100	43	100	44	100	36	100	33	100	45	100

Tabela 2 – Distribuição dos participantes segundo o gênero, nos anos de 2000 a 2006.

Gênero	2000		2001		2002		2003		2004		2005		2006	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Masculino	24	66,7	21	75,0	34	79,1	32	72,7	28	77,8	19	57,6	35	77,8
Feminino	12	33,3	07	25,0	09	20,1	12	27,3	08	22,2	14	42,4	09	20,0
Sem Informação	00	00,0	00	00,0	00	00,0	00	00,0	00	00,0	00	00,0	01	02,2
Total	36	100	28	100	43	100	44	100	36	100	33	100	45	100

Tabela 3 – Distribuição dos participantes segundo o tratamento anterior, nos anos de 2000 a 2006.

Tratamento anterior	2000		2001		2002		2003		2004		2005		2006	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Não	31	86,1	24	85,7	36	83,7	33	75,0	26	72,2	27	81,8	32	71,1
Sim com cura	02	05,6	00	00,0	01	02,3	02	04,5	01	03,8	02	06,1	05	11,1
Sim com abandono	00	00,0	02	07,1	02	04,7	03	06,2	00	00,0	01	03,0	00	00,0
Sem Informação	03	08,3	02	07,1	04	09,3	06	13,7	09	25,0	03	09,1	07	15,6
Não soube informar	00	00,0	00	00,0	00	00,0	00	00,0	00	00,0	00	00,0	01	02,2
Total	36	100	28	100	43	100	44	100	36	100	33	100	45	100

DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo demonstram que, na população estudada, houve predomínio do gênero masculino, em relação ao gênero feminino, coincidindo com o percentual encontrado por Santos e colaboradores, que avaliaram pacientes com tuberculose, registrados no posto de saúde de referência de tuberculose, na cidade de Tubarão, nos anos de 1991, 1992, 1993, 2001, 2002 e 2003.¹⁴ Carvalho e colaboradores encontraram resultados semelhantes, em estudo realizado com base nos dados da Vigilância Epidemiológica da prefeitura de Taubaté, dos casos de tuberculose nos anos de 2001 e 2002, com 68,5% dos casos em indivíduos do gênero masculino.⁹ Silveira e colaboradores, em estudo retrospectivo do perfil de pacientes com tuberculose de Bagé – RS, cadastrados e notificados no Sistema Nacional de Notificação nos anos de 2001 a 2004, encontraram resultados semelhantes, com 75% dos casos no gênero masculino.³ Brito e colaboradores, em estudo realizado no período de agosto de 1996 a fevereiro de 1998 no Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, também encontraram resultados semelhantes, com 67% de casos no gênero masculino. Cruz e colaboradores, em estudo na Região Metropolitana de Recife, no período de janeiro de 2003 a agosto de 2005, encontraram 54,2% de indivíduos do gênero masculino. Boffo e colaboradores, no estudo realizado no Hospital Universitário na cidade de Rio Grande (RS), no período de setembro de 1997 a dezembro de 2000, com 31 pacientes HIV positivos, observaram 74,2% de indivíduos do gênero masculino.¹⁶

A média de idade dos participantes deste estudo foi de 41,56 anos, com desvio padrão de 14,4 anos, resultados muito próximos ao do estudo de Cruz e colaboradores, onde a idade média foi de 41,08 e desvio padrão de 14,32 anos.¹⁷ Silveira e colaboradores observaram resultados semelhantes, obtendo média de idade de 49 anos.³ No estudo de Santos e colaboradores, a média de idade foi de 35,4 e desvio padrão de 16,6, nos anos de 1991, 1992 e 1993, e de 40,1 anos e desvio padrão de 15,5, nos anos de 2001, 2002 e 2003.¹⁴ No estudo de Boffo e colaboradores, a média de idade foi de 33,8 anos.¹⁶

Em relação à realização de tratamento anterior, 78,9% não haviam sido tratados anteriormente, coincidindo com os resultados encontrados por Boffo e colaboradores, 78,6%,¹⁶ e por Britto e colaboradores, 85,5%.¹⁵

A forma clínica prevalente foi a pulmonar, com 68,3%, em concordância com Carvalho e colaboradores.⁹ Muniz e colaboradores, em estudo sobre os aspectos epidemiológicos da co-infecção tuberculose e vírus HIV, em Ribeirão Preto – SP, no período de 1998 a 2003, encontraram 86% de forma pulmonar em pacientes HIV negativos e 74,5% naqueles soropositivos.⁸ Para Britto e colaboradores, a forma pulmonar tam-

bém prevaleceu, porém com índices menores (56%) do que aqueles encontrados no presente estudo.¹⁵ No estudo de Boffo e colaboradores, a forma pulmonar foi encontrada em 61,3% dos casos, um percentual bem próximo ao encontrado neste estudo.¹⁶ Bierrenbach e colaboradores, em estudo realizado com dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação para análise da incidência de tuberculose, nos anos de 2000 a 2004, o índice de forma pulmonar da doença foi de 50%, nos casos de co-infecção com HIV, e continuou prevalecendo, nos pacientes soronegativos.¹⁸ Santos e colaboradores constataram que, dos anos de 1991 a 1993 para os anos de 2001 a 2003, houve um decréscimo da forma pulmonar de 84,5% para 79,2%.¹⁴

A baciloscopia de escarro foi positiva em 46% dos casos avaliados neste estudo. Boffo e colaboradores encontram baciloscopia positiva em 33,3%, nos diferentes materiais analisados (escarro, lavado broncoalveolar, líquido ascítico, líquido pleural, fragmento de biópsia de gânglio e de biópsia hepática).¹⁶ Para Santos e colaboradores, a baciloscopia, nos anos de 1991 a 1993, foi positiva em 58,1% dos casos, e, nos anos de 2001 a 2003, em 51%.¹⁴ De acordo com Silveira e colaboradores, houve um aumento considerável na realização de baciloscopias em Bagé - RS, entre os anos de 2001 a 2004, e uma queda no número de pacientes bacilíferos.³ Para Brito e colaboradores, a baciloscopia foi positiva em 48% dos casos.¹⁵

Dos pacientes avaliados no presente estudo, 45,1% apresentaram radiografias de tórax com lesões suspeitas não específicas. No estudo de Cruz e colaboradores, o percentual foi maior, com 89,6% de radiografias de tórax com lesões suspeitas não específicas.¹⁷

A tuberculose aparece fortemente associada a várias doenças. Para Silveira e colaboradores, o percentual de fumantes foi de 45,8%, o que difere do resultado encontrado nos pacientes deste estudo, onde o percentual de fumantes foi de 15,8%.³ Para Cruz e colaboradores, o percentual de fumantes foi de 38,5%.¹⁷ O percentual de etilistas foi de 4,9% no presente estudo. Cruz e colaboradores encontraram um percentual de 19,6% de etilistas.¹⁷ Para Boffo e colaboradores, 35,48% eram alcoolistas.¹⁶ Para Santos e colaboradores, no primeiro período, de 1991 a 1993, 27,3% eram alcoolistas e no segundo, de 2001 a 2003, o índice caiu para 19,8%, coincidindo com o percentual encontrado por Cruz.^{14,17} Para Parenti e colaboradores, na avaliação do perfil dos pacientes com Aids acompanhados pelo Serviço de Assistência Domiciliar Terapêutica do município de Contagem, Minas Gerais, nos anos de 2000 a 2003, 44% eram etilistas.²⁰

O maior fator de risco para o desenvolvimento da tuberculose é a presença de soropositividade ao HIV ou Aids propriamente dita, e cerca de 13,6% dos pacientes cadastrados no CAES, no período em questão, possuíam esta associação.¹⁶ No estudo de Carvalho e colaboradores, daqueles que realizaram o teste, 42,4%

foram positivos.⁹ Para Muniz e colaboradores, a taxa média de soropositividade encontrada foi de 30%.⁸ Santos e colaboradores encontraram uma taxa de soropositividade 6,8%, nos anos de 1991 a 1993, e 13,2%, nos anos de 2001 a 2003.¹⁴ Para Brito e colaboradores, dos 113 pacientes que realizaram o teste anti-HIV, 46% eram soropositivos.¹⁵ Para Bierrenbach e colaboradores, 24,2 % eram soropositivos.¹⁸

O fato de 44,5% dos testes anti-HIV realizados no CAES estarem em andamento é um fator dificultador para que se tenha a real idéia do percentual de pacientes soropositivos. De acordo com Bierrenbach e colaboradores, a proporção de casos com exame anti-HIV em andamento foi alta em todo o país. Estes números chegam a 26,8% no Sudeste. As regiões Sul e Sudeste apresentam as maiores taxas de resultados disponíveis, de 50,5% e 40,6% respectivamente. A região Norte conta com apenas 9% dos resultados disponíveis.¹⁸ Nos pacientes cadastrados no CAES, o aumento no número de casos de co-infecção HIV/Aids/Tuberculose, entre o ano de 2000 e 2006, não foi estatisticamente significativo. No estudo de Carvalho e colaboradores, houve uma queda no número de casos de co-infecção, de 46,3% em 2001, para 38% em 2002.⁹ No estudo de Muniz e colaboradores também foi relatada queda dos índices de co-infecção com o HIV, de 25% em 1998, para 22% no ano de 2000.⁸ No estudo de Santos e colaboradores, houve aumento no número de casos de co-infecção, de 6,8% no período de 1991 a 1993, para 13,2% nos anos de 2001 a 2003.¹⁴ A elevação das taxas de co-infecção pelo HIV e bacilo da tuberculose, determina desafios que impedem a redução da incidência de ambas as infecções, os quais têm sido bem documentados ao longo dos últimos anos. O aumento da prevalência global do HIV teve sérias implicações para os programas de controle da tuberculose, particularmente em países com alta prevalência dessa doença. O HIV não só tem contribuído para um crescente número de casos de tuberculose, como também tem sido um dos principais responsáveis pelo aumento da mortalidade entre os pacientes co-infectados.²¹

A não solicitação ou não realização do exame anti-HIV ocorre porque, muitas vezes, o teste é considerado discriminatório e, apesar de a realização do mesmo ser uma indicação do Ministério da Saúde, é preciso que haja a autorização do paciente.⁹ Talvez isso explique o

fato de 25,7% dos pacientes cadastrados no CAES não terem realizado o teste anti-HIV.

Em relação ao esquema de tratamento, o mais utilizado foi o esquema I, com 88,7% dos casos, coincidindo com os resultados encontrados por Santos e colaboradores que, nos anos de 1991 a 1993, foi de 96,3% e, nos anos de 2001 a 2003, de 89,6%.¹⁴

O teste tuberculínico não foi realizado em 44,2% dos pacientes, e foi forte reator em 26,8%. Para Santos e colaboradores, no período de 1991 a 1993, o teste não foi realizado em 56,3%, e foi forte reator em apenas 7,3%, sendo que, no segundo período, de 2001 a 2003, o teste não foi realizado em 73,6%, e foi forte reator em apenas 1,9%.¹⁴ O PPD possui importantes limitações para a decisão diagnóstica, principalmente nas áreas de elevada prevalência de tuberculose, uma vez que a taxa de PPD reator oscila entre 25 e 55%. Havendo co-infecção tuberculose-HIV, o número de falsos negativos aumenta consideravelmente.^{4,7}

No presente estudo, observou-se um aumento no número de registros de casos de tuberculose de 36, no ano 2000, para 45, no ano de 2006, sendo que entre este período os números oscilaram. Não há como saber se houve um real aumento dos números de casos de tuberculose, ou apenas um aumento no número de registros. De acordo com Vendramini e colaboradores, os dados mundiais mostram uma tendência à estabilização das taxas de tuberculose, enquanto no Brasil há uma tendência à diminuição, sendo que deve ser levado em consideração que as estimativas são baseadas no número de registros, estando, portanto, sujeitas aos problemas inerentes às notificações em cada região.¹⁹ De acordo com Silveira e colaboradores, o número de casos novos vem diminuindo, mesmo tendo aumentado o número de exames solicitados.³ Para Bierrenbach e colaboradores, houve um acréscimo no número de casos novos e na taxa de incidência de tuberculose no Brasil, no período de 2000 a 2003, sendo que em 2004 houve discreta diminuição dos valores, perfazendo um total de 74.540 casos novos.¹⁸

O conhecimento do perfil epidemiológico dos pacientes com tuberculose permite avaliar as ações que devem ser tomadas, com o intuito de atingir a população de maneira mais específica possível, melhorando as condições de diagnóstico, tratamento e, principalmente, educação e prevenção.

REFERÊNCIAS

1. Castiñeiras TMPP, Pedro LGF, Martins FSV. Tuberculose Centro de Informação em Saúde para Viajantes. Disponível em: <http://www.cives.ufrr.br/informacao/tuberculose/tb-iv.html>. Acessado em 19/10/2007.
2. Divisão de Controle da Tuberculose CVE-SES/SP. Disponível em: <http://www.cve.saude.sp.gov.br/tuberculose/TB/hist.htm>. Acessado em 19/11/2007.
3. Silveira MPT, Adorno RFR, Fontana T. Perfil dos pacientes com tuberculose e avaliação do programa nacional de tuberculose em Bagé [RS]. J Bras Pneumol 2007;33(2):199-205.
4. Brasil. Controle da Tuberculose: Uma Proposta de Integração Ensino-Serviço. Brasília: Ministério da Saúde; 2004.
5. Ferreira AAA, Queiroz KCS, Torres KP, Ferreira MAF, Accioly H, Alves MSCF. Os fatores associados à tuberculose pulmonar e a baciloscopia: uma contribuição aos diagnósticos nos serviços de saúde pública. R Bras Epidemiol 2005;8(2):142-9.
6. Maartens G, Wilkinson RJ. Tuberculosis. Lancet 2007;370:2030-43.
7. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes Brasileiras para Tuberculose. J Bras Pneumol 2004;30(S1):S1-S85.
8. Muniz JN, Netto AR, Villa TCS, Yamamura M, Arcencio R, Gonzales RIC. Aspectos epidemiológicos da co-infecção tuberculose e

- vírus da imunodeficiência humana em Ribeirão Preto (SP), de 1998 a 2003. *J Bras Pneumol* 2006;32(6):529-34.
9. Carvalho LGM, Buani AZ, Zollner AC, Scherma AP. Co-infecção por *Mycobacterium tuberculosis* e vírus da imunodeficiência humana: uma análise epidemiológica em Taubaté (SP). *J Bras Pneumol* 2006;32(5):424-9.
 10. Brasil. Guia Brasileiro de Vigilância Epidemiológica . 4a ed. Brasília: Ministério da Saúde; Fundação Nacional da Saúde; 1998.
 11. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo. Guia para diagnóstico, tratamento e prevenção da tuberculose. São Paulo: FMUSP; 2006.
 12. Brasil. Sistema nacional de vigilância em saúde: relatório de situação. Santa Catarina. Brasília: Ministério da Saúde; 2006.
 13. Santa Catarina. Plano Estadual em Saúde: doenças de notificação compulsória. Florianópolis: Secretaria de Estado da Saúde; 2006.
 14. Santos MB, Silva RM, Ramos LD. Perfil epidemiológico da tuberculose em município de médio porte no intervalo de uma década. *Arq Cat Med* 2005;34(4):53-8.
 15. Brito RC, Gounder C, Lima DB, Siqueira H, Cavalcanti HR, Pereira MM, et al. Resistência aos medicamentos anti-tuberculose de cepas de *Mycobacterium tuberculosis* isoladas de pacientes atendidos em hospital geral de referência para tratamento de Aids no Rio de Janeiro. *J Bras Pneumol* 2004;30(4):425-32.
 16. Boffo MMS, Mattos IG, Ribeiro MO, Neto ICO. Tuberculose associada à Aids: características demográficas, clínicas e laboratoriais de pacientes atendidos em um serviço de referência no sul do Brasil. *J Bras Pneumol* 2004;30(2):140-6.
 17. Cruz RCS, Albuquerque MFPM, Campelo ARL, Silva EJC, Mazza E, Menezes RC, et al. Tuberculose pulmonar: associação entre extensão de lesão pulmonar residual e alteração da função pulmonar. *Rev Assoc Med Bras* 2008;54(5):406-10.
 18. Bierrenbach AL, Gomes ABF, Noronha EF, Souza MFM. Incidência de tuberculose e taxa de cura, Brasil, 2000 a 2004. *Rev Saúde Pública* 2007;41(Supl. 1):24-33.
 19. Vendramini SHF, Gazetta CE, Netto FC, Cury MR, Meirelles EB, Kuyumjian FG, et al. Tuberculose em município de porte médio do sudeste do Brasil: indicadores de morbidade e mortalidade, de 1985 a 2003. *J Bras Pneumol* 2005;31(3):237-43.
 20. Parenti CF, Pereira LMR, Brandão ZS, Silvério APC. Perfil dos pacientes com Aids acompanhados pelo Serviço de Assistência Domiciliar Terapêutica do Município de Contagem, Estado de Minas Gerais, Brasil, 2000-2003. *Epidemiologia e Serviços de Saúde* 2005;14(2):91-6.
 21. Jamal LF, Moherdau F. Tuberculose e infecção pelo HIV no Brasil: magnitude do problema e estratégias para o controle. *Rev Saúde Pública* 2007;41(Supl. 1):104-10.

Artigo original

Efeito da pressão positiva contínua nas vias aéreas sobre os volumes pulmonares em portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica.

Effect of the continuous positive airway pressure over pulmonary volumes in chronic obstructive pulmonary disease.

Marina Orestes Carvalho Pereira¹, Manuela de Campos Damazio Duarte¹, Flávio de Pádua O. Sá Nery², Agnaldo José Lopes^{3,4}, Sara Lucia Silveira de Menezes⁴, Cristina Márcia Dias⁴, Juliana Flávia de Oliveira⁴.

RESUMO

Introdução: Em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), a ventilação não-invasiva com pressão positiva reduz o trabalho respiratório e melhora a ventilação alveolar. O objetivo do presente estudo foi avaliar os efeitos imediatos da pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) sobre os parâmetros funcionais em portadores de DPOC. **Metodologia:** Em um ensaio clínico não randomizado e aberto, foram avaliados 11 portadores de DPOC moderada ou grave, estáveis clinicamente. Todos os pacientes foram avaliados antes e depois da aplicação de dois diferentes níveis de CPAP (7 e 11 cmH₂O). **Resultados:** Dos 11 pacientes estudados, 6 eram homens e 5 eram mulheres, com média de idade de 70,72 anos. A capacidade vital forçada (CVF) aumentou após a aplicação dos dois níveis de CPAP, mais acentuadamente após a CPAP de 11 cmH₂O ($p < 0,05$). Capacidade pulmonar total (CPT), capacidade residual funcional (CRF) e volume residual (VR) mostraram tendência à redução, porém sem atingir relevância estatística ($p > 0,05$). **Conclusão:** A aplicação da CPAP aumenta rapidamente a CVF em pacientes portadores de DPOC.

Descritores: doença pulmonar obstrutiva crônica, pressão positiva contínua nas vias aéreas, testes de função respiratória.

ABSTRACT

Introduction: In patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), noninvasive positive pressure ventilation reduces the work of breathing and improves alveolar ventilation. The aim of the present study was to evaluate the immediate effects of the continuous positive airway pressure (CPAP) over pulmonary volumes in chronic obstructive pulmonary disease. **Methodology:** This was an open, non-randomized clinical trial involving 11 clinically stable patients with COPD moderate or severe. All were evaluated before and after of the utilisation of two different level of CPAP (7 and 11 cmH₂O). **Results:** Of the 11 patients studied, 6 were male, and 5 were female, with a mean age of 70.72 years. Forced vital capacity (FVC) increased after of the utilisation of two different level of CPAP, specially after CPAP of 11 cmH₂O ($p < 0,05$). Total lung capacity (TLC), functional residual capacity (FRC) and residual volume (RV) decreased, however without significant change ($p > 0,05$). **Conclusion:** The utilisation of the CPAP increase quickly FVC in patients with COPD.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, continuous positive airway pressure, respiratory function tests.

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

2. Mestrando do Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).

3. Professor Adjunto da Disciplina de Pneumologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).

4. Grupo de Pesquisa em Fisioterapia do Centro Universitário Augusto Motta (UNISUAM).

Trabalho realizado na Disciplina de Pneumologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Não existe conflito de interesse.

Endereço para correspondência: Agnaldo José Lopes. Rua Araguaia, 1266, Bloco 1, Apto. 405, Freguesia/Jacarepaguá, CEP 22745-270, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Tel: (+5521)2576-2030; e-mail: phel.lop@uol.com.br.

Recebido em 03/05/2009 e aceito em 30/06/2009, após revisão.

INTRODUÇÃO

A ventilação não invasiva (VNI) vem sendo crescentemente usada como forma de suporte ventilatório de primeira escolha no tratamento da insuficiência respiratória, em particular no paciente portador de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).¹⁻⁵ Uma das modalidades de VNI é a pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP), que consiste na manutenção de uma pressão positiva durante todo o ciclo respiratório.⁶

A CPAP, um recurso terapêutico cada vez mais reconhecido, gera efeitos benéficos em apnéia obstrutiva do sono, doença neuromuscular e pós-operatório de cirurgia abdominal alta, torácica e cardíaca. Os efeitos incluem: 1) aumento da capacidade vital (CV); 2) redução da frequência respiratória; 3) aumento do volume-minuto; 4) elevação da capacidade residual funcional (CRF).⁶

O paciente com DPOC apresenta, como uma das principais características da doença, a perda do recolhimento elástico, o que gera obstrução ao fluxo expiratório. O tempo expiratório torna-se insuficiente para atingir o volume residual (VR); o aumento do VR cria uma pressão alveolar positiva no final da expiração, conhecida como pressão positiva expiratória final intrínseca (PEEPi). Essa PEEPi age como carga inspiratória adicional, aumentando o trabalho respiratório, pois a musculatura precisa gerar uma pressão negativa na mesma magnitude da PEEPi para fazer uma inspiração.⁴

A aplicação de uma PEEP extrínseca (PEEPe) pode contrabalancear os efeitos da hiperinsuflação pulmonar. Quando aplicada na abertura da via aérea, é capaz de reduzir o gradiente entre a boca e o alvéolo, diminuindo a carga inspiratória e promovendo a redução da hiperinsuflação pulmonar.⁵⁻²¹

Na ventilação mecânica, é recomendado o uso de uma PEEPe com valor de 85% da PEEPi, com objetivo de reduzi-la sem gerar aumento no volume pulmonar expiratório final (EELV). A aplicação de níveis crescentes de CPAP, na DPOC estável, diminui a PEEPi, a resistência das vias aéreas e o esforço inspiratório.⁴ Tem, também, o efeito benéfico de aumentar a capacidade inspiratória, por reduzir o VR e, conseqüentemente, a hiperinsuflação pulmonar e a carga inspiratória.⁷

Alguns pacientes portadores de DPOC são submetidos a cirurgias de redução volumétrica, no intuito de diminuir a hiperinsuflação pulmonar e melhorar a mecânica respiratória. Atualmente, são cada vez mais desenvolvidos, pesquisados e aplicados tratamentos que sejam minimamente invasivos, como as válvulas endobronquiais, o *bypass* de via aérea e as 'colas' biológicas.¹⁸⁻¹⁹ Portanto, a tentativa de utilizar um método não invasivo, como a VNI, para melhorar a hiperinsuflação, tem grande valor, já que não apresenta grandes riscos, como as cirurgias, e nem está associada com altos índices de morbi-mortalidade.

O presente estudo teve como objetivo avaliar as alterações geradas pela CPAP sobre os volumes pulmonares de pacientes portadores de DPOC estável.

METODOLOGIA

O trabalho, classificado como ensaio clínico não-randomizado e aberto, foi realizado no Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE), após ter sido aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da referida instituição. Foram obtidos os termos de consentimento livre e esclarecido dos voluntários que participaram da pesquisa.

Foram avaliados 11 voluntários portadores de DPOC moderada ou grave, que eram acompanhados pelo Serviço de Pneumologia do HUPE. A classificação do grau de obstrução da doença foi feita de acordo com os critérios estabelecidos pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT). Como critério de exclusão, o paciente não poderia ter tido exacerbação da doença no mês anterior à aplicação do protocolo.

A espirometria e a medida dos volumes pulmonares estáticos, pelo método da diluição de Hélio (He), foram realizados de acordo com os critérios de aceitação e reprodutibilidade estabelecidos por SBPT.

A CPAP era oferecida através de gerador de fluxo da marca *Criticalmed*, acoplado a rede de O₂ e válvula *spring-loaded*. A interface era feita através de máscara orofacial. O fluxo de O₂ oferecido variou entre 8 e 11 L/min, de forma que gerasse um fluxo total adequado e confortável, sendo o fluxo resultante final estimado entre 100 a 120 L/min. A pressão oferecida era monitorada no circuito por um manômetro em série.

O protocolo do estudo consistiu inicialmente na realização de espirometria e diluição de He. Em seguida, era aplicada a CPAP, nos níveis de 7 cmH₂O e 11 cmH₂O, por período de dez minutos. Após cada nível de pressão, novas espirometrias eram realizadas. Comparando-se as espirometrias obtidas após cada aplicação de CPAP, era escolhida a 'melhor CPAP', definida como aquela que gerasse o maior aumento no volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁). Em caso de valores iguais de VEF₁, a 'melhor CPAP' titulada seria a CPAP de maior valor (11 cmH₂O). Em seguida, a 'melhor CPAP' era aplicada por mais trinta minutos e nova espirometria e diluição de He eram realizadas. Após esta fase, o paciente permanecia em repouso por trinta minutos e, ao final deste tempo, fazia uma última espirometria e diluição de He. (Figura 1)

Os dados obtidos são apresentados em média e desvio-padrão. A análise dos dados foi feita no Matlab. Na comparação dos parâmetros funcionais, foi utilizado o teste de Signrank-Wilcoxon pareado, para análise de dados não-paramétricos. Foi considerado como estatisticamente significativo p-valor < 0,05.

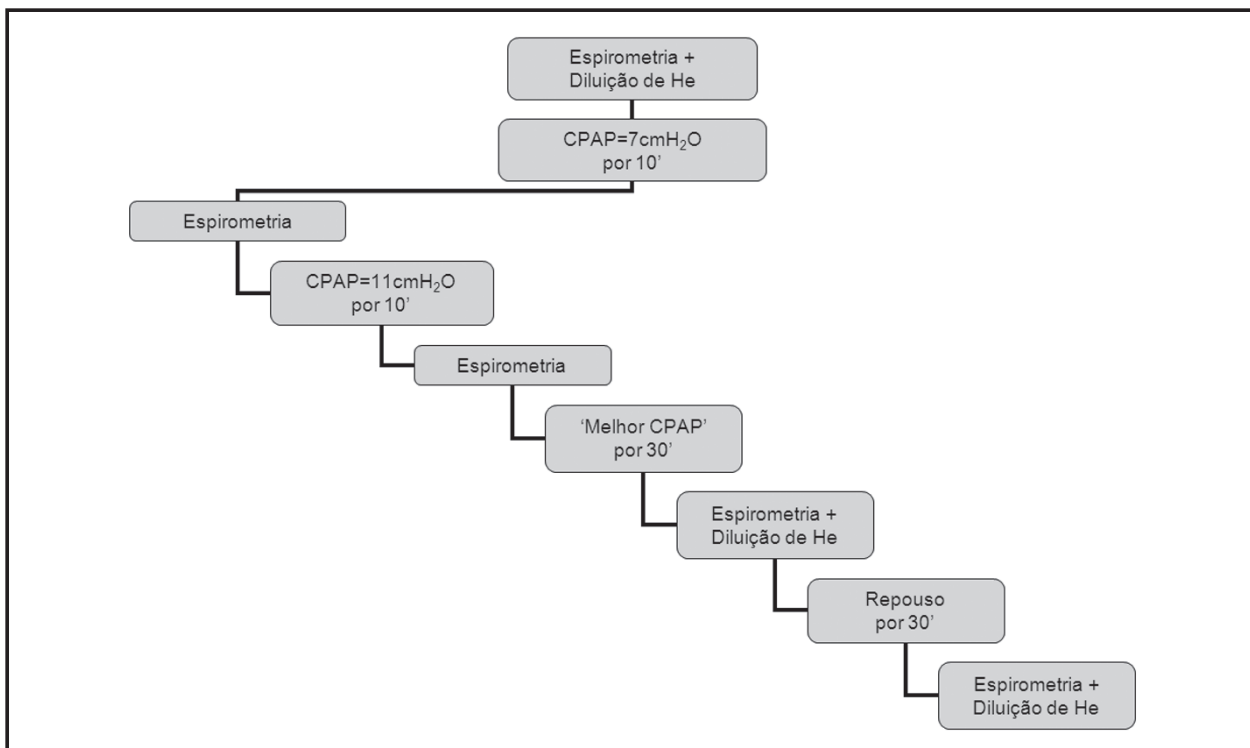


Figura 1 – Esquema mostrando o protocolo do estudo.

RESULTADOS

Os dados demográficos obtidos são demonstrados na Tabela 1, bem como os principais achados funcionais.

Tabela 1 - Dados demográficos e parâmetros funcionais.

Variáveis	Valores
Idade (anos)	70,72 (5,98)
Sexo (M:F)	06:05
Altura (cm)	162,82 (8,76)
Peso (kg)	68,62 (16,31)
Carga tabágica (maços-ano)	53,55 (24,83)
CVF (L)	2,42 (0,42)
CVF (% predito)	84,91 (15,12)
VEF ₁ (L)	1,11 (0,25)
VEF ₁ (% predito)	50,64 (16,84)
VEF ₁ /CVF (%)	46,27 (9,03)
CPT (L)	5,4 (1,22)
CPT (% predito)	109,64 (14,73)
VR (L)	3,0 (0,93)
VR (% predito)	148,55 (35,52)

Valores expressos em média (DP)

CVF = capacidade vital forçada; VEF₁ = volume expiratório forçado no primeiro segundo; CPT = capacidade pulmonar total; VR = volume residual.

A capacidade vital forçada (CVF) teve aumento estatisticamente significativo na segunda e terceira espirometrias realizadas após a CPAP de 7 e 11 cmH₂O, respectivamente, quando comparadas com a obtida antes da CPAP. Já as medidas de CVF após a 'melhor CPAP' e CVF após repouso diminuíram em relação às

duas anteriores, tendendo a se igualar com a pré-CPAP; porém, esses valores não atingiram diferenças significativas. Em relação aos valores obtidos do VEF₁, estes não alcançaram significância estatística; porém, o VEF₁ após CPAP de 7 cmH₂O teve forte tendência de aumento, quando comparado com o pré-CPAP (p-valor = 0,0508). (Figura 2)

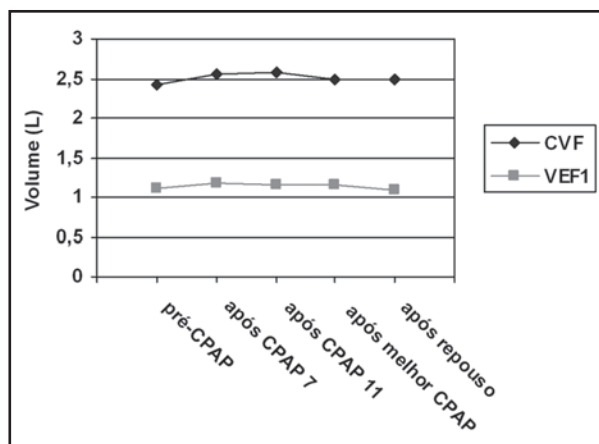


Figura 2 – Média dos valores da CVF e VEF₁ da linha de base, após cada aplicação de CPAP e repouso.

A capacidade pulmonar total (CPT), a capacidade residual funcional (CRF) e o VR mostraram tendência de queda após a 'melhor CPAP' (Figura 3), que se acentuou ainda mais após o repouso de trinta minutos; porém, não atingiram p-valor < 0,05. O volume de reserva expiratório (VRE) apresentou ligeiro aumento após a 'melhor CPAP' e discreta redução após o repouso, em relação aos valores pré-CPAP;

porém, não se observou diferença estatisticamente significativa (Tabela 2).

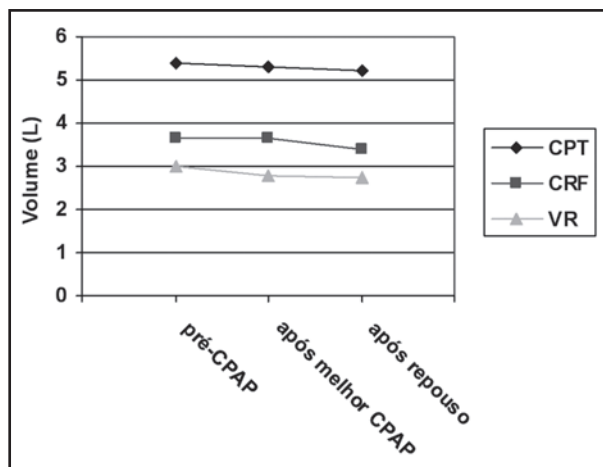


Figura 3 – Média dos valores de CPT, CRF e VR da linha de base, após cada aplicação de CPAP e repouso.

Tabela 2 - Dados funcionais (% do predito).

	CVF	VEF ₁	VEF ₁ /CVF	CPT	CRF	VR	CV	CI	VRE
Pré-CPAP	84,91 (15,12)	50,64 (16,84)	58,18 (11,34)	109,64 (14,73)	128,45 (29,57)	148,55 (35,52)	84,00 (17,37)	86,55 (25,62)	88,45 (64,27)
Após CPAP 7 cmH ₂ O	89,09 * (12,93)	52,91 (16,18)	58,45 (10,84)	-	-	-	-	-	-
Após CPAP 11 cmH ₂ O	90,00 * (13,31)	52,09 (17,24)	56,73 (11,34)	-	-	-	-	-	-
Após 'melhor CPAP'	88,00 (15,22)	52,55 (18,76)	58,18 (11,03)	108,09 (13,77)	125,64 (29,27)	138,09 (34,51)	88,00 (12,98)	85,82 (19,79)	98,64 (31,52)
Após repouso	86,91 (15,77)	49,55 (18,52)	55,27 (12,06)	105,91 (15,92)	118,27 (29,47)	135,82 (36,13)	86,55 (16,69)	92,00 (25,85)	86,64 (56,15)

Valores em média (DP). * p<0,05.

CVF = capacidade vital forçada; VEF₁ = volume expiratório forçado no primeiro segundo; CPT = capacidade pulmonar total; CRF = capacidade

A CV e a capacidade inspiratória (CI) tiveram discreto aumento, que não se mostrou estatisticamente relevante (Tabela 2).

Para a 'melhor CPAP', que foi titulada para cada indivíduo em 7 ou 11 cmH₂O, a mais freqüente foi 11 cmH₂O, observada em 73% dos pacientes.

DISCUSSÃO

O principal achado observado no presente estudo foi o aumento da CVF obtida após a primeira e a segunda aplicações de CPAP. Este dado está em acordo com aquele encontrado por Soares *et al*, em 2008, que descreveu um incremento da CV e da CI em portadores de DPOC moderada a grave, estável, após a aplicação da 'melhor CPAP'.⁷ Os autores relacionaram esta alteração ao decréscimo da CRF. De fato, uma tendência a uma relação inversa está presente entre o aumento da CVF e a redução da CRF. Isso sugere uma redução da hiperinsuflação pulmonar.

Díaz *et al*, em 2002, através de estudo cego, com grupo placebo, aplicando VNI na forma de BiPAP, por

período de três semanas, encontraram, no grupo intervenção, uma significativa redução dos volumes pulmonares após essa terapia.²⁰ Os autores atribuíram esse achado ao aumento do tempo expiratório durante a VNI, 'esvaziando' as unidades com constantes de tempo mais lentas, e a manutenção dessa redução pela adoção de novo padrão respiratório espontâneo, lento e profundo.

Em nosso trabalho, os benefícios iniciais observados na CVF não se mantiveram nos testes funcionais subsequentes. Este resultado conflita com os observados por Soares *et al*, em 2008, e Díaz *et al*, em 2002, que obtiveram tal melhora ao final do estudo.^{7,20}

Os efeitos medidos sobre a VEF₁ mostraram forte tendência ao aumento após a primeira e a segunda aplicação de CPAP, resultado também encontrado por Elliott *et al*, em 2005.²³ O mesmo resultado foi encontrado por Díaz *et al*, em 2002, mostrando mudanças proporcionais em CVF e VEF₁ e, conseqüentemente, manutenção da relação VEF₁/CVF, indicando que o aumento dos fluxos expiratórios reflete um aumento do volume mobilizado.²⁰

Neste estudo, embora sem relevância estatística, houve queda da CPT, também encontrada por Díaz *et al*, em 2002.²⁰ Estes autores, comparando a queda do VR com a da CPT, observaram que a primeira teve uma diminuição mais pronunciada, resultando no aumento da CV. Estes achados também foram encontrados por Soares *et al*, em 2008, e Perrin *et al*,²² em 1997.

Contrariamente ao observado em relação ao VR e a CRF, O'Donoghue *et al*, em 2002, em estudo com aumento progressivo da CPAP, de 1 a 10 cmH₂O, em pacientes com DPOC estável, encontraram aumento importante do volume pulmonar expiratório final (EELV), associado a algum recrutamento muscular expiratório, porém sem aumentar a carga inspiratória ou reduzir o esforço muscular inspiratório.⁴ No entanto, foi demonstrado por Appendini *et al*, em 1994, que, durante a exacerbação do DPOC, a PEEPe é capaz de diminuir a PEEPi, a carga inspiratória e o trabalho respiratório sem gerar aumentos significativos dos volumes pulmonares.²⁴ A *waterfall theory* prevê que a PEEPe deveria apenas diminuir a PEEPi, sem aumentar a hiperinsuflação, se a PEEPi for gerada por limitação ao fluxo.

Denehy & Berney, em 2001, após revisão da literatura sobre a aplicação da CPAP em pacientes que não são portadores de DPOC, concluíram que essa tem como efeito o aumento da CV, a redução da freqüência respiratória, a redução do volume-minuto e o aumento da CRF, atribuindo o aumento do volume alveolar

à ventilação colateral.⁶ Porém, estes achados são diferentes daqueles observados nos estudos com portadores de DPOC, já que esses se comportam de forma peculiar, tendendo à redução dos volumes quando submetidos à PEEP.

Os resultados comprovados em relação à função respiratória por Soares *et al*, em 2008, Diaz *et al*, em 2002, Elliott²³, em 2005, e os sugeridos neste estudo mimetizam os encontrados pelas cirurgias de redução de volume e pelos métodos endoscópicos de redução do volume pulmonar, mostrados por Roig *et al*⁹, em 2006. Segundo estes autores, há aumento de CVF, VEF₁ e CI e redução da hiperinsuflação, que podem ser atribuídos ao aumento do recolhimento elástico e à diminuição da obstrução ao fluxo aéreo.

Uma importante limitação do estudo foi o número reduzido de participantes, tornando-se necessária a realização de mais estudos, com número maior de in-

divíduos. Outra limitação foi a utilização da técnica de diluição de He. Ao passo que a técnica da diluição de gases não mede o volume de setores gasosos que não tenham comunicação com as vias aéreas, a pletismografia possibilita a mensuração global do volume de todos os compartimentos gasosos intratorácicos. Assim, esta é uma nítida vantagem do método pletismográfico em portadores de DPOC, especialmente no enfisema bolhoso. Nestes pacientes, com frequência, a CPT pode atingir 2 a 3 litros a mais, com a medida dada pela pletismografia.²⁵ Além do mais, esta técnica permite, também, a medida da resistência de vias aéreas, uma contribuição que pode ser importante no entendimento do mecanismo fisiopatológico do processo obstrutivo.

Em conclusão, esses resultados mostram que a aplicação da CPAP em portadores de DPOC estável, de moderado a grave, pode incrementar inicialmente a CVF, sugerindo redução da hiperinsuflação pulmonar.

REFERÊNCIAS

1. Neme JY, Gutierrez AM, Santos MC, Beron M, Ekroth C, Arcos PJ, et al. Efectos fisiológicos de la ventilación no invasiva em pacientes com EPOC. Arch Bronconcumol. 2007; 43(3):150-5.
2. Diaz O, Iglesia R, Ferrer M, Zavala E, Santos C, Wagner PD, et al. Effects of noninvasive ventilation on pulmonary gas exchange and hemodynamics during acute hypercapnic exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1997;156:1840-5.
3. Layon J, Banner MJ, Jaeger MJ, Peterson CV, Gallagher TJ, Modell JH. Continuous positive airway pressure and expiratory positive airway pressure increase functional residual capacity equivalently. Chest 1986;89:517-21.
4. O'Donoghue FJ, Catceside G, Jordan AS, Bersten AD, McEvoy RD. Effect of CPAP on intrinsic PEEP, inspiratory effort, and lung volumes in severe stable COPD. Thorax. 2002;57:533-9.
5. Lindner KH, Lotz P, Ahnefeld FW. Continuous positive airway pressure effect on functional residual capacity, vital capacity and its subdivisions. Chest 1987;92:66-70.
6. Denehy L, Berney S. The use of positive pressure devices by physiotherapists. Eur Respi J 2001;17:821-9.
7. Soares SMTP, Oliveira RARA, Franca SA, Rezende SM, Dragosavac D, Kacmarek R, et al. Continuous positive airway pressure increases inspiratory capacity of COPD patients. Respirology 2008;13:387-93.
8. Clini E, Sturani C, Rossi A, Viaggi S, Corrado A, Donner CF, et al. The Italian multicentre study on noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients. Eur Respir J 2002;20:529-38.
9. Cuvelier A, Muir JF. Noninvasive ventilation and obstructive lung diseases. Eur Respir J 2001;17:1271-8.
10. West JB. Fisiologia respiratória moderna. 5ª ed. São Paulo: Editora Manole, 1996.
11. Soares SMTP. Efeito imediato da pressão positiva contínua nas vias aéreas não invasiva no volume pulmonar expiratório final de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica [tese de doutorado]. Campinas, SP:[s.n.], 2007.
12. Polese G, Vittaca M, Bianchi L, Rossi A, Ambrosino N. Nasal proportional assist ventilation unloads the inspiratory muscles of stable patients with hypercapnia due to COPD. Eur Respir J 2000;16:491-8.
13. Kimberley D, Wardrobe-Wong N, Elliott JJ, Gill PT, Tait NP, Snashall PD. Patterns of lung disease in a "normal" smoking population: are emphysema and air flow obstruction found together? Chest 2001;120:743-7.
14. Vittaca M, Nava S, Confalonieri M, Bianchi L, Porta R, Clini E, et al. The appropriate setting of noninvasive pressure support ventilation in stable COPD patients. Chest 2000;118:1286-93.
15. Dellacà RL, Rotger M, Alliverti A, Navajas D, Pedotti A, Farré R. Noninvasive detection of expiratory flow limitation in COPD patients during nasal CPAP. Eur Respir J 2008;27:983-91.
16. Wangner JL, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, Brusasco V, Burgos F, et al. Standardization of the measurement of lung volumes. Eur Eur Respir J 2005;26:511-22.
17. Nazari S. Mechanical events in physiopathology of idiopathic pulmonary emphysema: a theoretical analysis. Internet J Thoracic Cardiovascular Surgery 2002;5(2).
18. Ingenito EP, Wood DE, Utz JP. Bronchoscopic lung volume reduction in severe emphysema. Proc Am Thorac Soc 2008;5:454-60.
19. Roig JS. Tratamiento endoscópico del enfisema. Arch Bronconeumol 2006;42(Supl 2):32-7.
20. Díaz O, Bégin P, Torrealba B, Joverz E, Lisboa C. Effects of noninvasive ventilation on lung hyperinflation in stable hypercapnic COPD. Eur Respir J 2002;20:1490-8.
21. Dhand R. Ventilator graphics and respiratory mechanics in the patient with obstructive lung disease. Respiratory Care 2005;50(2):246-61.
22. Perrin C, Far YE, Vandenbos F, Tamisier R, Dumon MC, Lemoigne F, et al. Domiciliary nasal intermittent positive pressure ventilation in severe COPD: effects on lung function and quality of life. Eur Respir J 1997;10:2835-9.
23. Elliott MW. Non-invasive ventilation for acute respiratory disease. British Medical Bulletin 2005;72(1):83-97.
24. Appendini L, Patessio A, Zanaboni S, Carone M, Gukov B., Donner CF, et al. Physiological effects of positive end expiratory pressure and mask pressure support during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1994; 149:1069-76.
25. Ruppel GL. Manual of Pulmonary Function Testing. 7 ed. St. Louis: Mosby, 1998.

Artigo original

Descrição das repercussões pressóricas resultantes do aumento da pressão positiva expiratória final em pacientes com hipertensão intracraniana.

Description of impact pressure due to increased positive end-expiratory pressure in patients with intracranial hypertension.

Marcos David Parada Godoy¹, Ivo Roberto Lobo de Soeiro¹, Arthur Evangelista da Silva Neto¹, Vitor Savino Campos¹, Leonardo Cordeiro de Souza².

RESUMO

Introdução: O número de pacientes com hipertensão intracraniana (HIC), admitidos nas Unidades Intensivas, tem crescido significativamente, fato que demanda maior conhecimento das repercussões sistêmicas. O presente estudo descreveu estas repercussões, como resultado do aumento da pressão positiva expiratória final (PEEP), em pacientes com HIC. **Metodologia:** Participaram deste estudo 11 pacientes, em ventilação mecânica controlada. O valor inicial da PEEP foi de 5 cmH₂O, sendo aumentado, a cada 1 minuto, para 10, 12, 15, 17 e 20 cmH₂O. Durante este período, os valores da pressão média via aérea (PmVA), pressão intra-abdominal (PIA), pressão arterial média (PAM) e da pressão intracraniana (PIC) foram mensuradas e a pressão de perfusão cerebral (PPC), pressão perfusão abdominal (PPA) e pressão de perfusão torácica (PPT) foram calculados. **Resultados:** Quando aumentamos a PEEP, observamos aumento da PmVA [IC 95% 1,32 (14,30 - 16,70 p<0,00004)] com redução da PPT [IC 95% 4,54 (70,37 - 79,40 p=0,00004)]; o aumento PEEP proporcionou a redução na PAM [IC 95% 4,02 (86,20 - 94,30 p<0,005)] e concomitante aumento da PIC [IC 95% 1,36 (16,84 - 19,60 p=0,003)], com queda da PPC [IC 95% 6,56 (65,50 - 78,60 p=0,00008)]. Na descrição entre o aumento da PEEP e a repercussão na PIA, observamos que as duas variáveis parecem não dependerem linearmente uma da outra [IC 95% 1,95 (9,22 - 3,10 p=0,009)]; contudo na PPA encontramos uma significância estatística ao aumento da PEEP [IC 95% 5,92 (70,82 - 82,70 p<0,0001)]. **Conclusão:** A elevação da PEEP em pacientes com HIC é possível, sem que valores perfusionais e compartimentais pressóricos comprometam o paciente.

Descritores: hipertensão intracraniana, lesão pulmonar aguda, pressão positiva expiratória final.

ABSTRACT

Introduction: The number of patients with intracranial hypertension (IH), admitted in the Intensive Units, has increased significantly. Fact that demands larger knowledge of the repercussions systemic. The present study described these repercussions, as a result of the increase of the positive end-expiratory pressure (PEEP), in patients with IH. **Methodology:** Participated in this study 11 patient, in mechanical ventilation controlled. The initial value of PEEP was of 5 cmH₂O, added every 1 minute, for 10, 12, 15, 17 and 20 cmH₂O. During this period, the measure of the mean airway pressure (PMwa), intra-abdominal pressure (IAP), mean arterial blood pressure (MAP) and of the intracranial pressure (ICP) were measured and the cerebral perfusion pressure (CPP), abdominal perfusion pressure (APP) and thoracic perfusion pressure (TPP) were made calculations. **Results:** When we increased PEEP, we observed a increase of PMwa [CI 95% 1,32 (14,30 - 16,70 p<0,00004)] with reduction of TPP [CI 95% 4,54 (70,37 - 79,40 p=0,00004)]; in MAP [CI 95% 4,02 (86,20 - 94,30 p<0,005)], besides the increase of ICP [CI 95% 1,36 (16,84 - 19,60 p=0,003)], with fall of CPP [CI 95% 6,56 (65,50 - 78,60 p=0,00008)]. In the description between PEEP and AIP, we observed that the two variables don't depend one of the other lineally [CI 95% 1,95 (9,22 - 3,10 p=0,009)], however in APP we found a statistical significance [IC 95% 5,92 (70,82 - 82,70 p<0,0001)]. **Conclusion:** The increased of PEEP in patients with IH is possible without value perfusionais and compartmentalizes pressure damage the patient.

Keywords: intracranial hypertension, acute lung injury, positive end-expiratory pressure.

1. Centro de Terapia Intensiva do Hospital e Clínica São Gonçalo (HCSG).

2. Professor das Faculdades Pestalozzi.

Trabalho realizado no Centro de Terapia Intensiva do Hospital e Clínica São Gonçalo - São Gonçalo, RJ, Brasil.

Endereço para correspondência: Marcos David Parada Godoy. Centro de Estudos do Hospital e Clínica São Gonçalo, Alameda Pio XII, 138, Centro, CEP: 24440-400, São Gonçalo, RJ. Tel.: (21) 2604-2281. E-mail: fisiocor.rj@gmail.com.

Recebido em 03/01/2009 e aceito em 04/04/2009, após revisão.

INTRODUÇÃO

A descrição da influência do aumento da pressão positiva expiratória final (PEEP) e sua repercussão nas pressões sistêmicas e cerebrais são particularmente relevantes, já que pacientes com hipertensão intracraniana (HIC), em ventilação mecânica, podem desenvolver lesão pulmonar aguda (LPA). Isto resulta da lesão induzida pela ventilação mecânica invasiva (VILI), pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV), contusão pulmonar, entre outras, sendo observada consequente redução dos valores da pressão parcial de oxigênio arterial (PaO_2) e da saturação arterial oxigênio (SaO_2), muitas vezes refratária ao aumento da fração inspirada de oxigênio (FiO_2). Neste grupo específico de pacientes, intervenções com o objetivo de melhorar a relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ se fazem necessárias. Entre estas condutas, citamos o aumento da PEEP, que resultaria na melhora da oxigenação e diminuição do *shunt* pulmonar. Contudo, o aumento da PEEP e sua repercussão nas pressões sistêmicas, em pacientes com hipertensão intracraniana, ainda não estão totalmente esclarecidos na literatura científica mundial.

Cerca de 1,6 milhões de casos de neurotrauma ocorrem todos os anos nos Estados Unidos e, nos países da União Européia, os dados não são conclusivos; contudo, estima-se uma incidência muito elevada, em torno de 1 milhão de indivíduos com trauma cerebral. No Brasil, os valores acompanham as crescentes estatísticas epidemiológicas mundiais. O número de pacientes com HIC, admitidos nas Unidades de Terapia Intensiva (UTI), tem crescido significativamente nos últimos anos. Este fato demanda maior conhecimento, neste grupo de pacientes, das repercussões pressóricas sistêmicas e dos processos fisiopatológicos e hemometabólicos. Entre as várias causas de aumento da pressão intracraniana, destacam-se, em nosso estudo, o traumatismo crânio encefálico (TCE) e o acidente vascular encefálico (AVE).¹⁻⁵

A finalidade deste estudo foi descrever as repercussões pressóricas sistêmicas e sua correlação com o aumento da PEEP, observada através das medidas da pressão intracraniana (PIC), pressão arterial média (PAM), pressão de perfusão cerebral (PPC), pressão média de via aérea (PmVA), pressão de perfusão intratorácica (PPT), pressão intra-abdominal (PIA) e pressão de perfusão abdominal (PPA), em pacientes com hipertensão intracraniana sob ventilação mecânica.

METODOLOGIA

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa das Faculdades Pestalozzi e foram obtidos os termos de consentimento livre e esclarecido dos familiares dos pacientes envolvidos, de acordo com CNS 196/96. Os indivíduos selecionados para este estudo foram admitidos na UTI do Hospital e Clínica São Gonçalo, localizado na cidade de São Gonçalo, no Estado do Rio de Janeiro. Estes indivíduos foram submetidos a

procedimentos neurocirúrgicos, após critérios clínicos e de imagem próprios da especialidade, para diagnóstico de hipertensão intracraniana. Foram excluídos do estudo, a qualquer momento, os pacientes que apresentaram instabilidade hemodinâmica, com pressão arterial sistólica (PAS) < 90 mmHg ou > 180 mmHg e pressão intracraniana maior que 20 cmH_2O .

Participaram deste estudo cinco pacientes do sexo feminino, com média de idade de 63,8 ($\pm 3,11$) anos e seis pacientes do sexo masculino, com média de idade de 72,3 ($\pm 6,47$) anos. Os pacientes apresentavam tempo médio de ventilação mecânica de 2,27 ($\pm 0,46$) dias (Tabela 1). Estes se encontravam sedados e adaptados ao respirador da marca *Puritan-Bennett* 840, no modo de ventilação mandatória controlada (VMC). O valor inicial da PEEP foi ajustado em 5 cmH_2O , sendo que esta foi aumentada, a cada 1 minuto, para 10, 12, 15, 17 e 20 cmH_2O . Durante este período, foram mensuradas PmVA, PIA, PAM e PIC, enquanto PPC, PPA e PPT foram calculadas de acordo com fórmulas matemáticas adequadas.

Tabela 1 - Distribuição dos pacientes em relação ao tempo de ventilação mecânica e o diagnóstico clínico que determinou a hipertensão.

Sexo	Idade (anos)	Tempo VM (dias)	Diagnóstico	Valor inicial da PIC
				Pós-neurocirurgia (mmHg)
F	65	2	TCE	16
F	67	3	AVEh	15
M	72	2	TCE	18
F	60	2	HSA	15
M	68	2	TCE	17
M	65	2	AVEh	15
M	78	2	AVEh	19
M	82	3	HSA	18
F	66	3	AVEh	17
F	61	2	TCE	16
M	69	2	TCE	20
Média \pm DP	68,4 \pm 6,6	2,27 \pm 0,46	-	-
p	0,97	0,98	-	-

AVEh: acidente vascular encefálico hemorrágico; TCE: traumatismo crânio-encefálico; HSA: hemorragia subaracnóidea; VM: ventilação mecânica; PIC: pressão intracraniana.

p < 0,05 - valor de significância estatística.

Todos os pacientes foram submetidos a procedimentos neurocirúrgicos e monitorizados, de forma invasiva, através do uso de cateter ventricular encefálico. Este foi utilizado para medida da PIC, sendo os valores analisados através do equipamento *CODMAN® ICP Monitoring System*, adaptado a um sistema de drenagem ventricular externa, da marca *CODMAN® EDS 3™ CSF External Drainage System*.

A punção da artéria radial para mensuração da PAM foi realizada pela equipe médica, e seus valores observados através do monitor multiparâmetros DX 2010 da marca *Dixtal*.

O método de Kron foi utilizado para medida da pressão intra-abdominal.⁶ Os pacientes se encontravam em decúbito dorsal horizontal e em uso de sonda vesical de *Foley* com três vias, em conexão com uma bolsa cole-

tora com o tubo de drenagem previamente clampeado para a realização da medida. O nível da sínfise púbica foi considerado o ponto zero para a fita calibrada em centímetros. O valor da PIA foi registrado baseado na altura da coluna em relação ao ponto zero, sendo seu valor de normalidade menor que 16 mmHg (12 cmH₂O).

A medida da pressão de perfusão abdominal foi realizada através da fórmula: PPA = PAM - PIA, com valores de normalidade maiores que 60 mmHg.⁷ A medida da pressão média de vias aéreas (PmVA) foi analisada pelo algoritmo matemático do ventilador mecânico, observado de forma direta pelo *display* do próprio equipamento. Os valores aceitáveis para PmVA foram aqueles observados entre 20 e 30 mmHg. Os valores da PPC foram calculados a partir da fórmula PPC = PAM - PIC, com valores de normalidade acima de 70 mmHg.⁸ A medida da pressão de perfusão torácica (PPT) foi realizada pela fórmula: PPT = PAM - PmVA. Esta fórmula foi produzida por nosso grupo de estudo, a partir da observação matemática das fórmulas de medida de pressão de perfusão abdominal e torácica. Utilizamos os valores de normalidade da PAM (> 80 mmHg) e da PmVA (20 mmHg) e os empregamos no cálculo, obtendo o valor de normalidade para a PPT de 65 a 75 mmHg.

A estatística descritiva das variáveis contínuas foi informada sob forma de média e desvio-padrão. Para avaliar a relação entre variáveis, foi obtido o coeficiente de correlação de *Pearson* (*r*). Os dados contínuos foram aferidos pelo teste *t* (*student*) para dados pareados. Os resultados foram considerados significativos quando *p* < 0,05. A análise estatística foi realizada através do software *Origin v. 6.0*.

Demonstramos, através da tabela 2, as variáveis pressóricas envolvidos neste estudo, distribuídas em valores médios e desvio padrão, com valores mínimos e máximos atribuídos e verificados, além dos valores de intervalo de confiança de 95%.

Tabela 2 - Distribuição dos valores médios das pressões

Variáveis	Valores Médios	Média do desvio-padrão	Valores mínimos	Valores máximos	IC 95%
PEEP	13,1	5,34	5	20	-
PAM	90,2	6,8	85,7	94,6	4,02 (86,20 - 94,30)
PPT	74,9	6,41	66,3	83	4,54 (70,37 - 79,40)
PIT	15,3	2,97	11,6	19,5	1,32 (14,30 - 16,70)
PPC	72	4,65	65,8	77,7	6,56 (65,50 - 78,60)
PIC	18,1	1,2	16,9	19,9	1,36 (16,84 - 19,60)
PPA	76,7	5,06	70,4	84,3	5,92 (70,82 - 82,70)
PIA	11,1	0,77	10,4	12,5	1,95 (9,22 - 13,10)

PAM: pressão arterial média; PPT: pressão perfusão torácica; PIT: pressão intratorácica; PPC: pressão perfusão cerebral; PIC: pressão intracraniana; PPA: pressão de perfusão abdominal; PIA: pressão intra-abdominal; IC: intervalo de confiança.

RESULTADOS

Análise das repercussões intratorácicas

Quando analisamos a correlação entre a PEEP e a PmVA, com variância de 11,6 a 19,5 mmHg, observamos que as duas variáveis se correlacionam [IC 95% 1,32 (14,30 - 16,70 *p*<0,00004)], conforme demonstrado no gráfico 1. O mesmo achado foi observado quando correlacionamos o aumento da PEEP com as alterações pressóricas perfusionais torácicas (PPT), com variância de 66,3 a 83 mmHg, onde encontramos uma correlação inversamente significativa [IC 95% 4,54 (70,37 - 79,40 *p*=0,00004)], demonstrada no gráfico 1A.

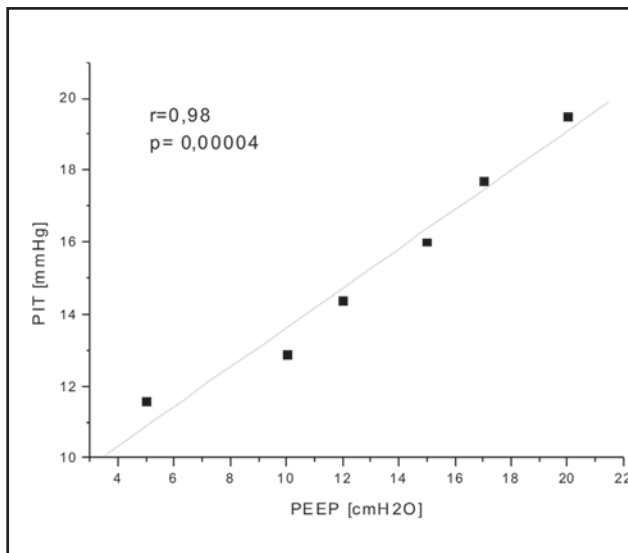


Gráfico 1 - Correlação entre os valores de PIT e o aumento da PEEP.

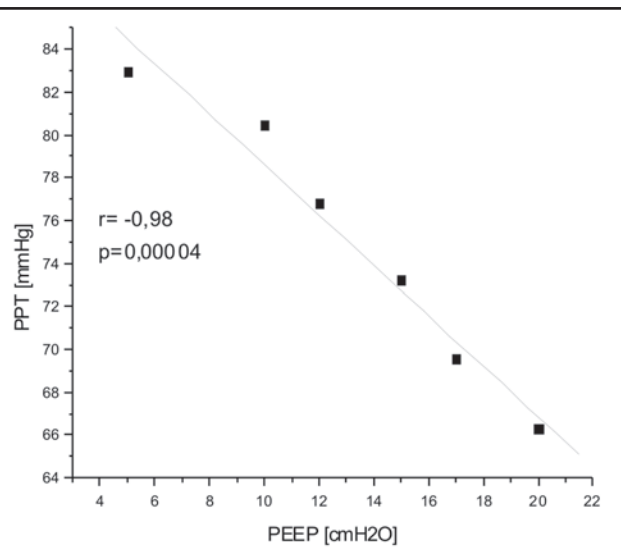


Gráfico 1A - Correlação entre os valores da PPT e o aumento da PEEP.

Análise das repercussões encefálicas

Quando analisamos a correlação entre a PEEP e a PIC, com variância de 16,9 a 19,9 mmHg (gráfico 2), observamos que as duas variáveis se correlacionam [IC 95% 1,36 (16,84 - 19,60 *p*=0,003)]. Este achado também

foi observado quando correlacionamos o aumento da PEEP com as alterações pressóricas perfusionais cerebrais (PPC), com variância de 77,7 a 65,8 mmHg (gráfico 2A), onde encontramos uma correlação inversamente significativa [IC 95% 6,56 (65,50 - 78,60 *p*=0,00008)].

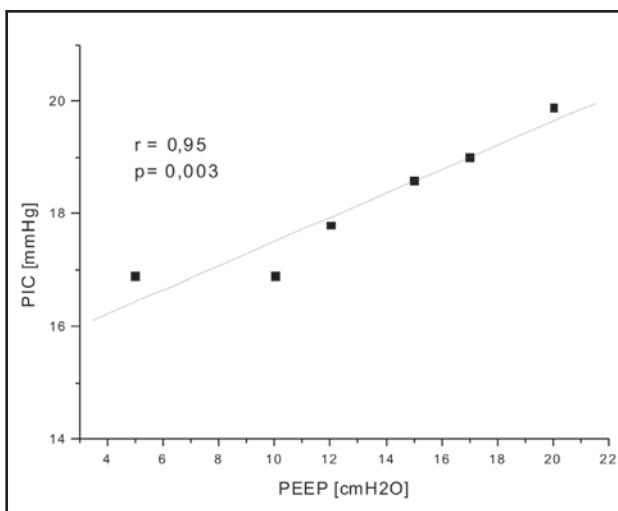


Gráfico 2 - Correlação entre a PIC e o aumento da PEEP.

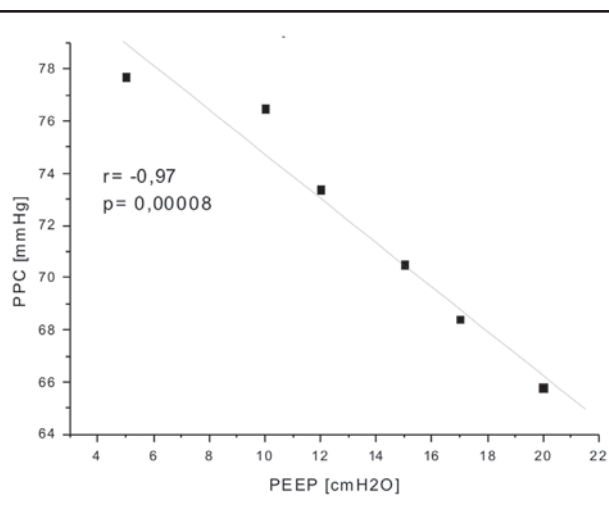


Gráfico 2A - Correlação entre a PPC e o aumento da PEEP.

Análise das Repercussões abdominais

Quando analisamos a correlação entre a PEEP e a PIA, com variância de 10,4 a 12,6 mmHg (gráfico 3), observamos que as duas variáveis se correlacionam [IC 95% 1,95 (9,22 - 3,10 p=0,009)]. Este achado também foi

observado quando correlacionamos o aumento da PEEP com as alterações pressóricas perfusionais abdominais (PPA), com variância de 70,4 a 84,3 mmHg (gráfico 3A), onde encontramos uma correlação inversamente significativa [IC 95% 5,92 (70,82 - 82,70 p<0,0001)].

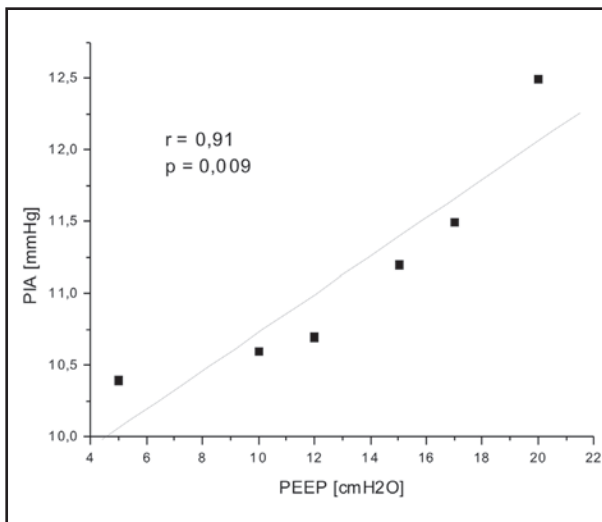


Gráfico 3 - Correlação da PIA em relação ao aumento da PEEP.

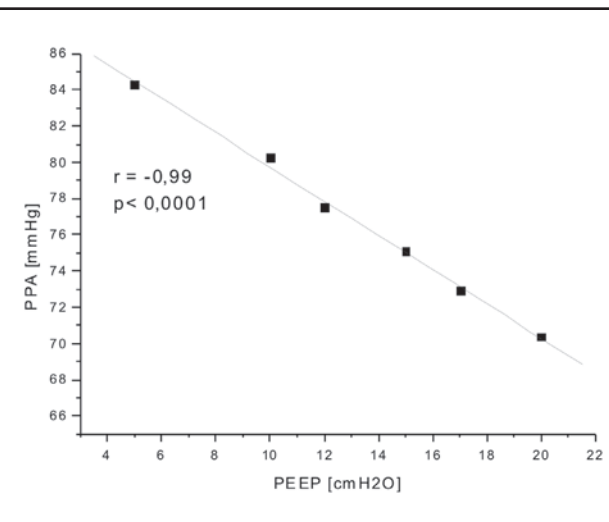


Gráfico 3A - Correlação entre a PPA e o aumento da PEEP.

DISCUSSÃO

Nosso estudo demonstrou que a elevação da PEEP é capaz de gerar um aumento direto na PmVA, em um modelo gráfico. Acreditamos que este fato se deve ao aumento das pressões intratorácicas, pela aplicação de uma PEEP crescente, o que é fisiologicamente esperado. Entre as alterações pressóricas intratorácicas, a capacidade residual funcional (CRF) parece ter um papel fundamental neste processo. O aumento da pressão intratorácica causada pelo aumento PEEP aumenta a pressão intracraniana, principalmente através do aumento da pressão da veia cava superior, diminuindo o retorno venoso cerebral.²⁷

Em relação às variações dos valores de PAM e sua influência direta nos valores da PPC, entendemos que a PEEP proporciona um aumento da PmVA, além de pos-

síveis alterações de fluxo sanguíneo e da própria PAM. Esta alteração na PAM, pela PEEP, é capaz de alterar os valores pressóricos intratorácicos, encefálicos, bem como intra-abdominais, ainda que, neste último, as repercussões sejam mais discretas. Contudo, estas alterações supracitadas fazem da variável PAM um dos fatores mais importantes no paciente com HIC, em ventilação mecânica. Acreditamos que uma monitorização e estabilidade hemodinâmica mais eficaz podem evitar os efeitos indesejáveis da pressão positiva sobre o sistema cardiovascular e permitir, assim, o alcance de valores de PEEP mais elevados, em pacientes que assim a demandem.

Teoricamente, o aumento da PEEP deveria resultar em um aumento da PIC, isto devido à pressão espinal aumentada, reduzindo o retorno do fluxo

cérebro-espinhal, o retorno venoso cerebral e a PAM.⁹
¹¹ Este fato foi considerado no estudo de Georgiadis *et al*, onde estes descreveram que a aplicação de uma PEEP resulta em alterações relevantes, quando influenciam negativamente os valores da PAM e da PPC, sendo estes acontecimentos observados, com frequência, quando os pacientes apresentavam valores baixos de PVC. Logo, estes concluem que, quando possível, o aumento da PVC, sendo este tolerado pelo pacientes sem repercussões, poderá facilitar a elevação dos valores da PEEP, sem transtornos pressóricos.¹²

Outros estudos envolvendo pacientes com hipertensão intracraniana também demonstraram aumento da PIC em função de valores aplicados de PEEP, sendo observada por alguns autores a redução significativa da PPC.¹³⁻¹⁵ Porém, outros autores relatam somente uma alteração na PIC e PPC, sem relevância clínica.¹⁶ No estudo realizado por Frost, não foi observado aumento da PIC nem alterações no débito cardíaco e na pressão arterial, mesmo com valores de PEEP muito elevados.¹⁷

Em nosso estudo, observamos que a variabilidade dos valores médios da PAM ($94,6 \pm 7,9$ a $85,7 \pm 7,9$ mmHg) não foi suficiente para comprometer, significativamente, a variação dos valores médios da PPC, mesmo com uma variação dos valores médios da PIC, em função do aumento da PEEP (5 a 20 cmH₂O). Atribuímos este fato à manutenção de valores da PAM e à estabilidade hemodinâmica encontrada em nosso grupo de estudo, o que proporcionou alcançarmos valores mais elevados de PEEP e prevermos alterações pressóricas sistêmicas, porém sustentando valores de aceitabilidade, já mencionados neste estudo. O fato de aumentarmos a PEEP e termos como resultante a queda nos valores médios de PAM, não comprometeu significativamente a PPC, o que acreditamos ter otimizado a função pulmonar, sem afetarmos as áreas de lesão secundária ou de penumbra, que porventura sofreriam com uma queda acentuada da perfusão cerebral. De modo semelhante, o aumento dos valores médios da PIC, em função da variação da PEEP, proporcionou um aumento na pressão intracraniana, o que era esperado e descrito na literatura científica,¹² porém sem que este aumento alcançasse valores intoleráveis determinados, no nosso estudo, em 20 mmHg, por um período máximo de 1 minuto.

Um fator que deve ser enfatizado e que pode ter contribuído de forma insatisfatória para os resultados, em nosso estudo, é o tempo de aplicação e variação da PEEP. O tempo de 1 minuto para variação dos valores da PEEP foi estabelecido, no intuito de minimizar os efeitos adversos que poderiam se apresentar em decorrência de ajustes mais elevados da PEEP. Ressaltamos que, possivelmente, seria necessário um tempo maior de permanência entre os valores atribuídos de PEEP, a fim de detectar, com maior precisão, as alterações pressóricas cerebrais e sistêmicas.

Observamos, em nosso estudo, a importância da manutenção de protocolos independentes da ventilação mecânica, porém que a favorecem, implicando em melhor condição sistêmica para o paciente com HIC, como no caso a cabeceira a 30 graus e cabeça retificada. Este procedimento foi adotado durante nosso estudo e acreditamos que o posicionamento adequado destes pacientes reduziu a PIC, favorecendo a perfusão cerebral. Este fato é confirmado no estudo de Lodrini *et al*, que relataram melhores resultados quando os pacientes se encontravam com a cabeceira elevada a 30 graus, sendo que esta posição previne a transmissão da pressão intratorácica para os conteúdos intracranianos, principalmente pelo colapso das veias jugulares.¹⁸

Ainda que dados de mecânica pulmonar, determinados à beira do leito, não façam parte direta deste estudo, esses valores foram estimados em todos os pacientes envolvidos no estudo, o que é feito de forma protocolar em nosso serviço. Enfatizamos que não se observou nenhuma alteração relevante nos valores aferidos de complacência (C) e resistência (R), fato este que contribuiu para melhores valores em relação à PmVA, resultando em menores pressões intratorácicas e favorecendo a PPC. Provavelmente os pacientes que se encontram com valores alterados de mecânica pulmonar apresentem maiores repercussões pressóricas sistêmicas, resultantes do aumento da PEEP. Entretanto, o estudo de Caricato *et al* relatou que, nos pacientes com baixa complacência, a PEEP não teve efeito significativo sobre a hemodinâmica cerebral e sistêmica.²⁸

Prontamente enfatizamos que pacientes com HIC em ventilação mecânica devem ser monitorados em relação à mecânica pulmonar, a fim de obtermos melhores resultados na ventilação e na perfusão sistêmica, bem como ser parte integrante do acompanhamento das variações pressóricas sistêmicas em função das variações de PEEP.¹⁹

Embora a análise gráfica evidencie um aumento da PIA em decorrência do aumento da PEEP, uma outra dependência que seja “não linear” pode existir. Este fato foi observado por Sturini *et al*, que avaliaram 66 pacientes, com e sem hipertensão intra-abdominal, e não encontraram relacionamento linear entre os parâmetros de pressão intra-abdominal e complacência dinâmica, nem entre a PEEP e a pressão intra-abdominal.²⁹

Os valores das pressões abdominais alteram as propriedades da mecânica pulmonar, principalmente quando seus valores alcançam 27 mmHg (20 cmH₂O), o que pode influenciar a função cardiovascular e pulmonar.²⁰ Porém, devido à elevada complacência abdominal, encontramos maior dificuldade em observar as influências das pressões intratorácicas nas pressões intra-abdominais, o que foi constatado em nosso estudo, uma vez não foram relatados valores de PIA maiores do que 27 mmHg, mesmo quando os indivíduos foram submetidos a uma PEEP de 20 cmH₂O. Acreditamos que os valores aumentados da pressão intratorácica,

pelo aumento da PEEP, se dissipem pelo diafragma e estrutura abdominal e que sejam absorvidos pela ampla complacência pertinente a este conteúdo.^{25,29} No estudo de Pelosi *et al* (1999), foi demonstrado que os pacientes em ventilação mecânica apresentavam aumento e variação dos valores da PIA. Neste grupo de pacientes, os autores encontraram valores próximos de 12 mmHg ($9 \pm 2,4$ cmH₂O), em decorrência da transmissão da PIT, a qual se eleva com a ventilação com pressão positiva e é transmitida ao diafragma para o conteúdo abdominal.²⁰ É esperado que o aumento da pressão intra-abdominal (HIA) proporcione maiores repercussões torácicas do que o oposto.²⁷ Em nosso estudo, constatamos que a elevação nos valores da PEEP produz um aumento na PIT, observado pelos valores da PmVA, com concomitante elevação dos valores de pressão de platô, o que determinou uma transferência pressórica e um aumento dos valores de PIA, sem relevância clínica, uma vez que os pacientes se encontravam com valores de PIA normais.

É importante enfatizar que não analisamos os efeitos da PEEP em relação à PIA, em pacientes com HIA.

Em última análise, observamos o efeito da pressão positiva sobre a pressão de perfusão abdominal, a qual apresentou uma redução significativa ($p < 0,0001$), quando os valores de PEEP foram aumentados, porém sem grande valor funcional. Embora os valores da PPA tenha sofrido um decréscimo, em relação aos valores crescente da PEEP, seus valores permaneceram dentro dos estabelecidos como aceitáveis, não comprometendo as estruturas abdominais. Atribuímos este fato à influência direta da pressão intratorácica, com queda da PAM e significativa redução da perfusão abdominal devido à redução do aporte sanguíneo para o abdome. Acreditamos que o maior efeito sobre a PPA esteja presente em pacientes com HIA, podendo esta influenciar mais intensamente os valores torácicos e encefálicos.^{22,27} O aumento da PIA promove elevação do diafragma e, conseqüentemente, aumento da pressão intratorácica, que se traduz por aumento da PVC, em razão da compressão direta sobre as veias cavas.²⁷ Embora ocorra aumento da PVC, observa-se um retorno venoso reduzido (PIA superior a 15 mmHg), devido

ao aumento da resistência vascular venosa no nível do tórax e do abdome, levando à diminuição do fluxo sanguíneo das cavas e dos vasos retroperitoneais.^{23,24}

A principal limitação deste estudo é o número pequeno de pacientes avaliados. Ainda ressaltamos que uma conexão entre as variáveis deste estudo e a análise anatomotopográfica, através do exame de imagem computadorizada, bem como a análise do *doppler* transcraniano nas mensurações de fluxo e velocidade de fluxo sanguíneo cerebral, poderiam permitir dados mais conclusivos a respeito das repercussões e sua correlação com a área encefálica afetada. Outro ponto que deve ser considerado é o tempo de 1 minuto utilizado entre os valores de PEEP. Este parece reduzido e pode ter influenciado, de forma direta, os resultados. No estudo de Georgiadis *et al*, estes descrevem que o tempo de 5 minutos entre as variações nos valores da PEEP permitiria uma estabilização da CRF e da oxigenação.^{12,26} Ainda lembramos que os valores de PEEP não seguiram uma harmonia numérica, sendo distribuídos de forma aleatória em nosso protocolo; porém, estamos conscientes que valores harmônicos da PEEP (pares ou ímpares), possam delinear melhor o estudo.

Nosso estudo teve o objetivo de descrever as principais alterações pressóricas sistêmicas observadas em UTI, sem a pretensão de estabelecer uma conformidade ou diretriz sobre este assunto, em vista da existência de uma variedade de protocolos estabelecidos e também da individualidade da gravidade de cada paciente, em diferentes unidades de terapia intensiva

Finalizamos indicando que parece ser possível a elevação da PEEP em pacientes com HIC, sem que valores de pressão perfusionais e pressão compartimental sejam, significativamente, comprometedores à condição do paciente. Porém, a margem de segurança deve ser sempre a monitorização permanente destes pacientes, durante todas as condutas, principalmente no aumento dos valores da PEEP, a fim de que a qualquer momento seja possível decidir sobre quais valores pressóricos desejamos alcançar. Estudos futuros envolvendo estas variáveis podem trazer resultados mais esclarecedores para a prática diária em UTI.

REFERÊNCIAS

- Gabriel EJ, Jamshid G, Jagoda A, et al. Guidelines for Prehospital Management of Traumatic Brain Injury. Brain Trauma Foundation 2000. p.1-82.
- Langlois JA, Rutland-Brown W, Thomas KE. Traumatic brain injury in the United States: emergency department visits, hospitalizations, and deaths. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC, 2004.
- Kraus JF, McArthur DL. Epidemiology of brain injury. In: Evans RW (ed). Neurology and trauma. Philadelphia: WB Saunders Company, 1996. p.3-17.
- Truelle JL. Le traumatisme crânien grave: un handicap singulier. Réadaptation 1987;344:6-8.
- Santos ME, Sousa L, Castro-Caldas A. Epidemiologia dos traumatismos crânio-encefálicos em Portugal. Acta Médica Portuguesa 2003;16:71-6.
- Kron IL, Harman PK, Nolan SP. The measurement of intraabdominal pressure as a criterion for abdominal re-exploration. Ann Surg 1984;199(1):28-30.
- Cheatham ML, White MW, Sagraves SG, Johnson JL, Block EFJ. Abdominal perfusion pressure: a superior parameter in the assessment of intraabdominal hypertension. J Trauma 2000;49:621-6.
- McGuire G, Crossley D, Richards J, Wong D. Effects of varying levels of positive end-expiratory pressure on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure. Crit Care Med 1997;25:1059-62.
- Toung TJK, Aizawa H, Traystman RJ. Effects of positive end-expiratory pressure ventilation on cerebral venous pressure with head elevation in dogs. J Appl Physiol 2000;88:655-61.
- McGuire G, Crossley D, Richards J, Wong D. Effects of varying

- levels of positive end-expiratory pressure on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure. *Critical Care Medicine* 1997;25(6):1059-62.
11. Doblar DD, Santiago TV, Kahn AU, Edelman NH. The effect of positive end-expiratory pressure ventilation (PEEP) on cerebral blood flow and cerebrospinal fluid pressure in goats. *Anesthesiology* 1981;55:244-50.
 12. Georgiadis D, Schwarz S, Baumgartner RW, Veltkamp R, Schwab S. Influence of positive end-expiratory pressure on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure in patients with acute stroke. *Stroke* 2001;32:2088-92.
 13. Apuzzo MLJ, Weiss MH, Petersons V, Small B, Kurze T, Heiden JS. Effect of positive end expiratory pressure ventilation on intracranial pressure in man. *J Neurosurg* 1977;46:227-32.
 14. Cooper KR, Boswell PA, Choi SC. Safe use of PEEP in patients with severe head injury. *J Neurosurg* 1985;63:552-5.
 15. Shapiro HM, Marshall LF. Intracranial pressure responses to PEEP in head-injured patients. *J Trauma* 1978;18:254-6.
 16. Huseby JS, Luce JM, Cary JM, Pavlin EG, Butler J. Effects of positive end-expiratory pressure on intracranial pressure in dogs with intracranial hypertension. *J Neurosurg* 1981;55:704-7.
 17. Frost EA. Effects of positive end-expiratory pressure on intracranial pressure and compliance in brain-injured patients. *J Neurosurg* 1977;47:195-200.
 18. Lodrini S, Montolivo M, Pluchino F, Borroni V. Positive end-expiratory pressure in supine and sitting positions: its effects on intrathoracic and intracranial pressures. *Neurosurgery* 1989;24:873-7.
 19. Caricato A, Conti G, Corte FD; Mancino A, Santilli F, Sandroni C, et al. Effects of PEEP on the intracranial system of patients with head injury and subarachnoid hemorrhage: the role of respiratory system compliance. *J Trauma-Injury Infection & Critical Care* 2005;58(3):571-6.
 20. Saggi BH, Bloomfield GL, Sugerman HJ, et al. Treatment of intracranial hypertension using nonsurgical abdominal decompression. *J Trauma* 1999;46:646-51.
 21. Pelosi P, Ravagnan I, Giurati G, et al. Positive end-expiratory pressure improves respiratory function in obese but not in normal subjects during anesthesia and paralysis. *Anesthesiology* 1999;91:1221-31.
 22. Bloomfield GL, Ridings PC, Blocher CR, Marmarou A, Sugerman HJ. A proposed relationship between increased intra-abdominal, intrathoracic, and intracranial pressure. *Crit Care Med* 1997;25(3):496-503.
 23. Kashtan J, Green JF, Parsons EQ, Holcroft JW. Hemodynamic effects of increased abdominal pressure. *J Surg Res* 1981;30(3):249-51.
 24. Robotham JL, Wise RA, Bromberger-Barnea B. Effects of changes in abdominal pressure on left ventricular performance and regional blood flow. *Crit Care Med* 1985;13(10):803-9.
 25. Guimarães HP, Gazoni FM, Lopes RD, Schneider AP, Yung L, Leal Rocha PH, et al. Efeitos da pressão positiva no final da expiração orientada pela análise da complacência estática do sistema respiratório sobre a pressão intra-abdominal. *Rev Soc Bras Clín Méd* 2008;6(5):172-6.
 26. Rose DM, Downs JB, Heenan TJ. Temporal responses of functional residual capacity and oxygen tension to changes in positive end-expiratory pressure. *Crit Care Med* 1981;9:79-82.
 27. Luce JM, Huseby JS, Kirk W, et al. Mechanism by which positive end-expiratory pressure increases cerebrospinal fluid pressure in dogs. *J Appl Physiol* 1982;52:231-5.
 28. Caricato A, Conti G, Della Corte F, Mancino A, Santilli F, Sandroni C, Proietti R, Antonelli M. Effects of PEEP on the intracranial system of patients with head injury and subarachnoid hemorrhage: the role of respiratory system compliance. *J Trauma* 2005;58(3):571-6.
 29. Sturini E, Saporito A, Sugrue M, Parr MJA, Bishop G, Braschi A. Respiratory variation of intra-abdominal pressure: indirect indicator of abdominal compliance? *Intensive Care Med* 2008;34:1632-37.

Atualização

BCG como modulador do processo inflamatório na asma.

BCG as an inflammatory modulator in asthma.

Cynthia dos Santos Samary¹, José Roberto Lapa e Silva², Patricia Rieken Macedo Rocco³.

RESUMO

A aplicação da vacina do bacilo de Calmette-Guérin (BCG) tem sido bastante estudada, no que concerne ao tratamento/prevenção do processo alérgico da asma. Nesse artigo, será realizada uma revisão crítica dos efeitos do BCG na asma, abordando as conseqüências respiratórias relacionadas a diferentes doses, momentos de aplicação e vias de administração da BCG. O BCG parece aumentar a resposta Th1, contrabalançando a resposta alérgica Th2, de modo a reduzir a eosinofilia nos pulmões e a hiperreatividade brônquica, bem como promover maiores níveis de IL-12 e menores níveis de IL-4, com conseqüente melhora da função pulmonar. Entretanto, o papel do BCG na asma ainda é pouco entendido e controverso, estando diversas questões acerca de dose e momento de aplicação do BCG ainda sem respostas. Portanto, mais estudos precisam ser realizados nesta área, para que a terapia com BCG possa vir a ser utilizada de maneira segura e eficaz em humanos.

Descritores: asma, bacilo de Calmette-Guerin (BCG), eosinófilo.

ABSTRACT

The application of the vaccine of the bacillus Calmette-Guérin (BCG) has been studied regarding the treatment/prevention of the allergic asthma process. In this article, a review will be conducted on the effects of BCG in asthma addressing the respiratory consequences related to different doses, time of application and BCG administration routes. The BCG appears to increase the Th1 response, balancing the allergic Th2 response in order to reduce lung eosinophilia and bronchial hyperreactivity, and promote higher levels of IL-2 and lower levels of IL-4, with consequent improvement in lung function. However, the role of BCG in asthma is still poorly understood and controversial, with several questions related to its dosage and time of application. Therefore, more studies need to be performed in this area, enabling a safe and effective therapy in humans.

Keywords: asthma, bacillus Calmett-Guerin (BCG), eosinophil.

INTRODUÇÃO

A asma é uma desordem atópica caracterizada por ativação e recrutamento de eosinófilos para o pulmão, resultando em inflamação crônica das vias aéreas e em um eventual processo de remodelamento, em função de seu reparo incompleto e/ou desordenado.¹

A prevalência da asma tem aumentado nas últimas décadas e, por isso, ela tem sido considerada um problema de saúde pública, principalmente nos países desen-

volvidos.^{1,2} Logo, diversos estudos vêm sendo realizados, com o intuito de propiciar um melhor entendimento dos mecanismos inflamatórios e imunológicos das doenças alérgicas e o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas, objetivando prevenir, ou até mesmo reverter, as anormalidades inflamatórias. Nesse contexto, o tratamento/prevenção da asma através da aplicação da vacina com bacilo de *Calmette-Guérin* (BCG) vem sendo estudado, uma vez que micobactérias são adjuvantes

1. Aluna de mestrado, Pós-graduação em Fisiologia, Laboratório de Investigação Pulmonar, Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

2. Professor Titular, Departamento de Clínica Médica – Pneumologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

3. Professora Associada, 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 Macedo Rocco. Laboratório de Investigação Pulmonar, Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), 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 02/03/2009 e aceito em 10/06/2009, após revisão.

naturais do sistema imune. O interesse pelo uso de micobactérias, em diversos modelos experimentais de asma e em humanos, justifica-se pelo fato desses microrganismos induzirem uma alta produção de interferon-gama (IFN- γ) mediada por IL-12, produção essa que pode ser mantida por longos períodos, uma vez que o bacilo pode ser administrado vivo.³

Algumas infecções respiratórias da infância podem ativar o sistema imune, tais como a catapora, sarampo e tuberculose. Tais infecções atuam via Th1, tendo como citocinas predominantes: interleucina (IL)-12, IFN- γ e fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α). Uma vez que tais citocinas podem inibir a função Th2, a ausência destas infecções poderia permitir o mecanismo imune Th2 e, então, proporcionar doenças alérgicas, como: rinite, dermatite atópica e asma.^{2,3} Essa assertiva está de acordo com a "Hipótese da Higiene", a qual foi proposta inicialmente por Strachan, em 1989.⁴ Esta hipótese teoriza que o aumento do asseio imposto pela modernidade reduz a exposição dos fungos, bactérias e vírus ao sistema imune na infância, permitindo uma resposta imune imatura persistente, com consequente desequilíbrio desse sistema imunológico e aumento na probabilidade de desenvolvimento de doenças alérgicas.^{2,4} Além disso, a persistência dessa resposta imune imatura pode depender da presença de certas predisposições genéticas e exposições a certos fatores ambientais, aos quais as crianças são expostas na primeira infância.^{1,2}

O benefício da vacina BCG nas doenças atópicas foi constatado, pela primeira vez, em um estudo clínico realizado no Japão com crianças na idade escolar, onde observaram associação entre a vacina BCG e uma menor incidência de doenças alérgicas.³ Modelos experimentais deram suporte a este conceito, usando bactérias não patogênicas, produto de *Mycobacterium bovis* e *Mycobacterium vaccae*.⁵⁻²³ Tal fato tem estimulado a realização de estudos clínicos em pacientes com asma.²⁴⁻³⁴ Entretanto, não há consenso acerca do uso do BCG na asma, já que diferentes doses, vias de administração e momentos de aplicação vêm sendo utilizadas. Esse artigo visa a realizar uma análise crítica dos estudos experimentais e clínicos acerca do uso do BCG na asma.

MECANISMOS DE AÇÃO DO BCG

Recentes estudos evidenciaram a capacidade de micobactérias de restaurarem o equilíbrio entre Th1 e

Th2 em diferentes modelos de asma.²⁻⁴ A produção de citocinas, como IL-12, IFN- γ e TNF- α , por macrófagos e células dendríticas tem sido proposta como um dos possíveis mecanismos para restabelecer esse equilíbrio.^{2,3,7,22} (Figura 1)

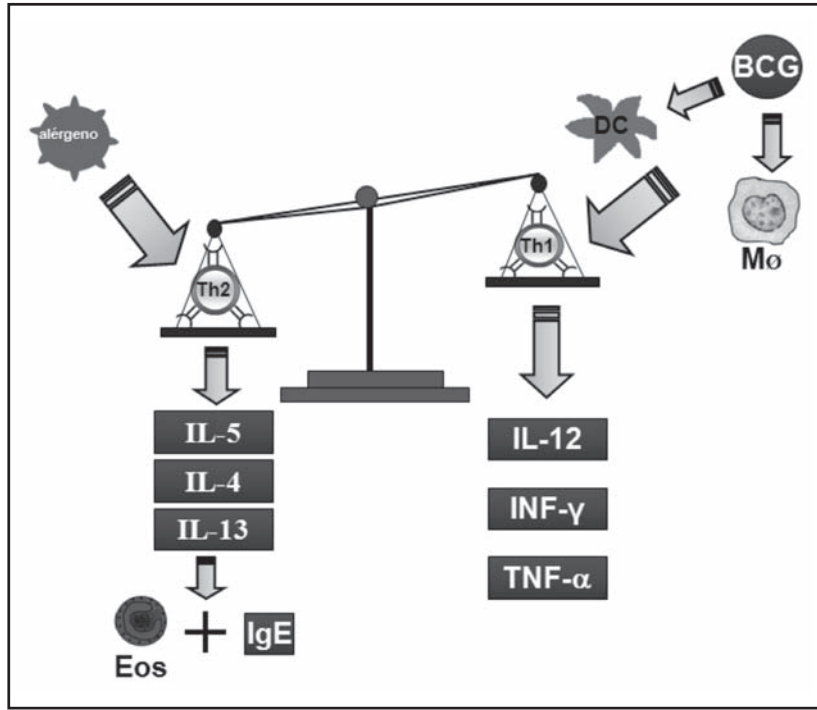


Figura 1 – Mecanismo de ação do BCG em processos alérgicos. Note que o bacilo de Calmette-Guérin (BCG) ativa linfócito T helper (Th)-1 através das células dendríticas (DC), e macrófagos (MØ) secretando interferon (INF)- γ , interleucina (IL)-12 e fator de necrose tumoral (TNF)- α . Esse, por sua vez, reduz a resposta Th2 e, conseqüentemente, há menor produção de IL-5, IL-4, IL-13, imunoglobulina (Ig) E e eosinófilos (Eos).

Entretanto, as modificações do sistema imunológico que ocorrem nas respostas alérgicas não parecem ser relacionadas somente ao desequilíbrio de resposta Th1 e Th2. Nesse contexto, as células T reguladoras podem desempenhar um papel fundamental na regulação das respostas Th2, principalmente através da subpopulação CD4+CD25+, cujo desenvolvimento depende da expressão do fator de transcrição Foxp3.^{2,5,35-38} Zuany-Amorim e colaboradores demonstraram que o efeito protetor exercido pelo BCG na inflamação alérgica pulmonar seria independente de IFN- γ , mas correlacionado à proliferação de células T reguladoras, que seriam mediadas por IL-10 e TGF- β .²⁰ Por outro lado, Yang e colaboradores demonstraram a importância da molécula de adesão VCAM-1 na supressão da resposta alérgica da asma pela vacina BCG, descartando o papel das células T reguladoras.¹⁴

Logo, os mecanismos que levam à supressão dos parâmetros relacionados à inflamação alérgica crônica necessitam ser melhor elucidados. Diferentes cepas bacterianas, tempo de infecção, momento de aplicação, vias de inoculação, além de fatores ambientais e genéticos, interferem na resposta imu-

nológica induzida por micobactérias contra um antígeno alergênico, dificultando a compreensão desses mecanismos.

BCG EM HUMANOS

Em humanos, o efeito da vacinação com BCG na asma é um tema controverso (Tabela 1). Diversos estudos sugeriram um efeito estimulador ou protetor da imunização, dependendo da vacina, da população e da idade em que era administrada.^{7,22,24-33,40,41} A hipótese de que a vacina contra a tuberculose, ou outro tipo de exposição à micobactéria, pudesse proteger contra alergia em crianças vacinadas com BCG, no Japão,³ não foi observada em outros estudos.^{24,26} Tal controvérsia pode ser atribuída ao uso de diferentes doses e características bioquímicas do BCG, na Europa, em comparação com o Japão, além de diferenças genéticas e ambientais. Shirlcliffe, em 2004, também não encontrou diferença significativa entre o grupo tratado e o do placebo, em adultos com asma grave,³⁰ o que pode ser justificado pelo uso do BCG inativado, não atingindo os mesmos benefícios do BCG selvagem.

Balicer e colaboradores realizaram meta-análise para avaliar associação entre a imunização e o risco de asma e observaram que o BCG não reduziu a probabilidade de desenvolver asma na infância ou adolescência.⁴² Por outro lado, Choi e colaboradores constataram que a vacina BCG melhorou a função pulmonar e reduziu o uso de medicação em adultos com asma moderada à grave, em função da redução da resposta imune Th2,²⁸ porém a revacinação não evidenciou melhora funcional significativa.²⁹

BCG EM MODELOS EXPERIMENTAIS DE ASMA

Do exposto, para uma melhor compreensão dos mecanismos que controlam as células Th1, Th2 e T reguladoras nas doenças alérgicas, vários autores propuseram estudos experimentais em modelos murinos de asma, associado à administração de micobactérias, com o intuito de analisar os efeitos terapêuticos e/ou profiláticos dos vários tipos de BCG no processo alérgico da asma.⁵⁻²³

O principal evento para o desenvolvimento da asma é a produção de alérgenos específicos CD4+ Th2. Linfócitos Th2, estimulados pelo alérgeno ou parasitas,

Tabela 1 – Estudos realizados em humanos.

Autor	Idade	BCG	Resposta
Alm, 1997 ²⁵	Crianças com menos de 6 meses	BCG	BCG não afetou o desenvolvimento de atopia em crianças com predisposição genética e não teve efeito protetor nesta população
Omeenas, 2000 ²⁶	Homens e mulheres de 20-44 anos tratados com BCG aos 14 anos	BCG	Não houve diferença entre os grupos
Aaby, 2000 ²	400 crianças, de 3-14 anos	BCG	BCG aplicada precocemente na infância pode prevenir o desenvolvimento de atopia em crianças africanas
Gruber, 2001 ²⁴	Estudo prospectivo em 1314 crianças, avaliando-se os primeiros 7 anos de vida	BCG 10 ⁵ UFC	BCG aplicada precocemente na infância não foi associada a redução de risco de desenvolver atopia nem suas manifestações clínicas. A maioria das diferenças neste estudo não foi significativa
Choi, 2002 ²⁸	Adultos asmáticos	BCG 58,2x10 ⁷ UFC	BCG melhorou a função pulmonar e reduziu o uso de medicação em adultos com asma moderada-grave, associada a redução da resposta Th2
Choi, 2003 ²⁹	Continuação do estudo de 2002	Reaplicação do BCG 58,2x10 ⁷ UFC	Aumento significativo da relação IFN- γ /IL-4 no sangue periférico, sugerindo uma terapia efetiva na asma
Bager, 2003 ³¹	Recém-nascidos <i>versus</i> crianças	BCG	A idade da aplicação do BCG não influenciou no desenvolvimento da alergia ou asma.
Shirlcliffe, 2004 ³⁰	Adultos com asma moderada a grave	BCG inativado	Não houve diferença significativa entre o grupo tratado e o do placebo
Davis, 2006 ³²	Bebês com 3 semanas de idade	BCG dinamarquesa <i>id</i> BCG japonesa <i>id</i> BCG japonesa percutânea	BCG japonesa percutânea teve melhor resultado
Cohon, 2007 ³³	22 crianças de 10-12 anos, com asma leve à moderada	Imunoterapia específica (STI) + BCG	Melhora nos parâmetros clínicos e imunológicos após 12 a 16 semanas de tratamento.

BCG, bacilo de Calmette-Guerin; UFC, unidades formadoras de colônia; i.d., intradérmica.

liberam IL-4 e IL-5, que têm papel fundamental no início e na sustentação da resposta asmática, regulando a produção de IgE e a diferenciação e o recrutamento de basófilos e eosinófilos.¹ Essas observações são de fundamental valor terapêutico na inibição de Th2 e diminuição da produção eosinofílica proporcionada pela aplicação do BCG. A partir destes dados, chegou-se à conclusão, quase que unânime entre os autores, de que esta vacina é capaz de reduzir e/ou prevenir a eosinofilia da via aérea, com conseqüente redução de sua hiperresponsividade e produção de muco.^{6,7,9-17,20}

Enquanto as células Th2 promovem a inflamação da via aérea na asma, tem sido proposto que as células Th1, através da secreção de IFN- γ , protegem contra a alergia, deprimindo a atividade das células Th1, o que seria um dos benefícios já descritos na literatura sobre a aplicação do BCG em animais com asma.^{2,3,7,22}

Alguns estudos relataram menores níveis de IgE em animais asmáticos tratados com BCG.^{8,12,18} Tukenmez e colaboradores só obtiveram tal efeito quando associaram *Mycobacterium bovis* com *Mycobacterium vaccae*, em uma mesma amostra.⁸ Contrariamente, Yang e colaboradores observaram que a aplicação do

BCG falhou em inibir a produção de IgE; entretanto, os autores não conseguiram explicar o porque desse resultado controverso.¹⁴

Portanto, os dados experimentais dão suporte à idéia de que os efeitos do BCG são importantes no controle e na prevenção dos sintomas do processo inflamatório da asma em modelos animais. Entretanto, ainda existe uma grande controvérsia acerca do protocolo a ser utilizado para obter o melhor resultado na prevenção ou tratamento da asma (Tabela 2).

VIAS DE ADMINISTRAÇÃO DA VACINA

Estudos experimentais mostraram que o meio de inoculação do BCG parece afetar a eficácia do mesmo.^{7,11,16} Nesse contexto, Erb e colaboradores sugeriram que a aplicação do BCG deveria ser feita diretamente nos pulmões, para que seu efeito fosse melhor evidenciado.⁷ Dessa forma, a eosinofilia no fluido do lavado broncoalveolar (BALF), bem como os níveis de IL-5 foram menores após a terapia com BCG intranasal, em comparação com o BCG intraperitoneal ou subcutâneo.⁷ Outros benefícios foram observados com o BCG intranasal: 1) redução da resistência da via aérea

Tabela 2 – Estudos experimentais

Autor	Tipo de BCG	Via de aplicação	Dose	Momento do uso
Erb, 1998 ⁷	BCG	<i>in, sc ou ip</i>	2x10 ³ , 2x10 ⁴ , 2x10 ⁵ ou 2x10 ⁶	1, 4, 8 ou 12 semanas antes do desafio
Wang, 1998 ¹⁸	<i>M. vaccae</i>	<i>sc</i>	10 ⁷ UFC	53 e 81 dias após o início da sensibilização
Tukenmez, 1999 ⁸	<i>M. Bovis</i> ou <i>M. bovis</i> + <i>M vaccae</i>	<i>ip</i>	5x10 ⁴ ou 2,5x10 ⁸ UFC de cada BCG	8 semanas antes da sensibilização
Koh, 2001 ⁹	BCG viva	<i>ip</i>	6x10 ⁵ UFC	11 dias após o início da sensibilização
Hopfenspirger, 2001 ¹⁰	BCG ou <i>M. vaccae</i>	<i>ip</i>	10 ⁵ UFC	Dias 7 e 17
Nahori, 2001 ¹²	BCG	<i>in</i>	10 ² , 10 ⁵ , 10 ⁶ ou 10 ⁸ UFC	8, 12 ou 16 semanas antes do desafio
Yang, 2002 ¹⁴	BCG	<i>iv</i>	10 ⁶ UFC	20 dias antes ou 20 dias após o desafio
Hopfenspirger, 2002 ¹¹	BCG ou <i>M. Vaccae</i>	<i>in ou ip</i>	10 ⁵ UFC	1 dia após o 1° desafio
Hylkema, 2002 ¹⁹	BCG	<i>in</i>	10 ⁷ UFC	3 semanas antes ou junto com a sensibilização
Zuany-Amorim, 2002 ²⁰	HK <i>M. Vaccae</i>	<i>sc</i>	0,1 mg em 200 μ L de salina	4 protocolos diferentes
Major, 2002 ¹³	BCG, HK BCG	<i>in</i>	2x10 ⁶ UFC	8 ou 4 semanas antes do desafio
Ozdemir, 2003 ²¹	HK <i>M vaccae</i>	<i>sc</i>	10 ⁷ UFC	3x, 40 dias antes da sensibilização
Hubeau, 2003 ²²	HK ou EFD BCG	<i>in ou it</i>	10 μ L ou 50 μ L	uma semana antes da sensibilização
Amniai, 2007 ²³	BCG ou BCG-IL-18	<i>ip</i>	5x10 ⁸ UFC	2x, 1 hora antes de cada sensibilização
Choi, 2007 ¹⁶	BCG	<i>in e sc</i>	10 ⁵ UFC	Junto com a sensibilização
Shen, 2008 ¹⁷	BCG	<i>id</i>	10 ⁵ , 10 ⁴ , 10 ³ UFC	3 vezes: dias 1, 7 e 14
Lagranderie, 2008 ⁶	EFD, HK BCG ou BCG	<i>sc</i>	100 μ g	2 semanas após o início da sensibilização

BCG, bacilo de Calmette-Guerin; HK, Heat Killed; EFD, extended freeze-drying; UFC, unidades formadoras de colônia; id, intradérmica; in, intranasal; sc, subcutânea; it, intratraqueal; ip, intraperitoneal; iv, intravenoso.

durante a resposta alérgica tardia, 2) diminuição da hipersensibilidade e hiperreatividade da via aérea, bem como da eosinofilia peribronquial e no BALF, 3) aumento dos níveis de IFN- γ no BALF e 4) redução dos níveis de IgE no soro.^{11,12}

Contrariamente, Choi e colaboradores relataram melhor resposta terapêutica quando o BCG foi aplicado por via subcutânea, ao invés de intranasal.¹⁶ Esse resultado pode ser explicado pelo fato do BCG ter sido aplicado no animal sem anestesia, dificultando sua chegada às vias aéreas mais distais. A aplicação do BCG intravenoso, em modelo murino de asma, também foi capaz de reduzir a eosinofilia e a hiperprodução de muco, mas não o IgE.¹⁴

Estudos clínicos também evidenciaram que diferentes vias para aplicação do BCG influenciam sua eficácia. Nesse contexto, Davis e colaboradores compararam a vacina BCG percutânea com a intradérmica em crianças da África. O BCG, quando aplicado por via percutânea, acarretou aumento significativo de IFN- γ , TNF- α e IL-2 e redução de IL-4.³²

Logo, ainda não se sabe qual é a melhor via de administração do BCG. Sabe-se, apenas, que ele reduz as reações alérgicas em níveis diferentes, dependendo da via de inoculação da mesma, em diferentes modelos de experimentais e em humanos asmáticos.

QUANDO ADMINISTRAR A VACINA BCG

O melhor momento para aplicação do BCG ainda é bastante controverso em animais: 1) antes da sensibilização com ovalbumina (OVA),^{8,12,13,22} 2) antes do desafio com OVA,^{6,7,9,14} 3) após o desafio com OVA^{11,18} ou 4) junto com a sensibilização com OVA.¹⁶ Em humanos, também não se sabe quando o BCG deve ser administrado: 1) na idade adulta,^{28,30} 2) na infância,^{26,27} ou 3) em recém-natos.^{24,25,41,32}

Nesse contexto, Zuany-Amorim e colaboradores avaliaram o efeito do BCG inativado por aquecimento (HK-BCG) em dois momentos: quatro ou oito semanas antes da sensibilização com OVA, e constataram que não houve diferença entre os grupos.²⁰ Entretanto, Erb e colaboradores, ao compararem a aplicação do BCG 1, 4, 8 ou 12 semanas antes do desafio, observaram que o melhor resultado se deu na quarta semana.⁷ A diferença entre esses dois trabalhos pode ser atribuída aos diferentes BCGs utilizados. Nahori e colaboradores também compararam os efeitos do BCG em diferentes momentos de aplicação (8, 12 ou 16 semanas antes do desafio com OVA) e concluíram o BCG administrado 16 semanas antes acarretou melhor resposta terapêutica.¹² Logo, até o presente, não se sabe o melhor momento para administrar a vacina BCG.

REVACINAÇÃO

Sabe-se que a resposta imune secundária mediada pelas células de memória é mais efetiva do que a resposta primária.²¹ Com base nessa assertiva, Ozde-

mir e colaboradores administraram três aplicações de *Mycobacterium vaccae*, inativada por aquecimento, antes do início da sensibilização em modelos animais de asma crônica. Os autores constataram redução do espessamento da membrana basal e musculatura lisa subepitelial das pequenas, médias e grandes vias aéreas, bem como do espessamento epitelial das vias aéreas de médio calibre.²¹

Para investigar o impacto do tratamento com BCG na asma em animais neonatos, Shen e colaboradores também realizaram três aplicações da vacina, porém, com o bacilo vivo, antes da sensibilização e realizou o desafio na 9ª semana (precoce) ou 45ª semana (tardio). Os autores constataram que o desafio realizado precocemente acarretou inibição da hiperreatividade brônquica e eosinofilia, associada à modulação da produção das citocinas Th1 e Th2.¹⁷

A revacinação do BCG foi avaliada em diferentes modelos experimentais de inflamação alérgica crônica sendo constatado efeitos benéficos.^{11,23,43} Já em humanos, a revacinação com BCG não evidenciou resposta satisfatória ao seu uso, sendo observado reações adversas locais.³⁰ Por outro lado, Choi e colaboradores, ao constatarem os efeitos benéficos do BCG em adultos asmáticos,²⁸ estudaram até que ponto a revacinação naqueles mesmos pacientes poderia atenuar ainda mais seus sintomas e relataram melhora, mas não significativa, dos parâmetros analisados, com exceção de um aumento significativo da relação IFN- γ /IL-4 no sangue periférico.²⁹

Portanto, a revacinação com o BCG, tanto em animais quanto em humanos, pode trazer efeitos benéficos para ambos, porém, mais estudos precisam ser realizados para elucidar seus possíveis efeitos adversos.

CONTRIBUIÇÃO GENÉTICA

As características genéticas dos animais parecem influenciar na resposta à terapia com BCG. Nesse contexto, Hylkema e colaboradores, em 2002, observaram diferença entre as respostas imunes em duas linhagens de ratos: os *Brown Norway* (BN), que seriam os geneticamente predispostos à asma, e os *Sprague Dawley* (SD), aqueles sem predisposição genética à responsividade das células Th2. De fato, seus resultados comprovaram que apenas os ratos não predispostos à asma responderam bem à vacina BCG, sugerindo o papel da influência genética na resposta ao BCG.¹⁹

DIFERENTES TIPOS DE BCG

Existem vários tipos de BCG: recombinante, inativada por aquecimento e atenuada por resfriamento.^{6,13,44-46} Embora as cepas bacterianas selvagens sejam capazes de induzir uma imunidade Th1 e prevenir uma subsequente resposta alérgica,³ é difícil prever o quanto a imunização com BCG funcionaria como uma vacina contra a asma,⁴⁶ já que seu uso pode mascarar os efeitos benéficos relacionados à melhora do proces-

so inflamatório eosinofílico e da hiperreatividade das vias aéreas,¹² uma vez que induzem inflamação local sustentada, com febre e dermatites.^{6,13}

A partir daí, vários estudos surgiram, utilizando-se diferentes tipos de BCG.^{6,13,18,21,22} O uso de BCGs não proliferativos (BCG inativado por aquecimento - HK ou atenuado por congelamento - EFD) acarretou resposta mais benéfica do que o BCG vivo, por apresentar menos efeitos colaterais.^{6,13} Na mesma linha de investigação, Biet e colaboradores observaram que a imunização intranasal com uma cepa de BCG recombinante (rBCG) expressando IL-18 era capaz de melhorar as resposta imunomodulatórias do BCG selvagem e suprimir, parcialmente, a inflamação pulmonar ocasionada pela prévia exposição a OVA.⁴⁴

Portanto, é possível sugerir que o uso de determinadas cepas de BCG possa suprimir as reações alérgi-

cas de forma efetiva, com resultados promissores no que tange à tentativa de evitar seus possíveis efeitos colaterais.

CONCLUSÃO

Estudos experimentais e clínicos constataram que o uso do BCG pode acarretar resultados promissores no tratamento/prevenção do processo alérgico da asma. Entretanto, há controvérsias que são atribuídas aos seguintes fatores: via de inoculação do BCG, momento de aplicação, dose, preparação/origem do BCG, influência genética (diferentes etnias e linhagens de camundongos), dentre outros. Nesse contexto, o BCG parece ter grande perspectiva no papel de minimizar a resposta inflamatória na asma; entretanto, faz-se necessária a realização de mais estudos.

REFERÊNCIAS

1. www.ginasthma.org; [atualizada em 2008; acesso em 2009 Abr 12]. Disponível em <http://www.ginasthma.com/Guidelineitem.asp?i1=2&i2=1&intId=1561>
2. Garn H, Renz H. Epidemiological and immunological evidence for hygiene hypothesis. *Immunobiology* 2007;212:441-52.
3. Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S, Hopkin JM. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. *Science* 1997;275:77-9.
4. Strachan DP. Hay fever, hygiene and household size. *Br Med J* 1989;299:1259-60.
5. Li Q, Shen HH. Neonatal bacillus Calmette-Guérin vaccination inhibits de novo allergic inflammatory response in mice via alteration of CD4+CD25+ T-regulatory cells. *Acta Pharmacol Sin* 2009;30(1):125-33.
6. Lagranderie M, Abolhassani M, Vanoirbeek J, Lefort J, Nahori MA, Lapa e Silva JR, et al. Mycobacterium bovis BCG killed by extended freeze-drying reduces airway hyperresponsiveness in 2 animal models. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121(2):471-8.
7. Erb KJ, Holloway JW, Soback A, Moll H, Le Gros G. Infection of mice with Mycobacterium bovis-Bacillus Calmette-Guerin (BCG) suppresses allergen-induced airway eosinophilia. *J Exp Med* 1998;187:561-9.
8. Tükenmez F, Bahçeciler NN, Barlan IB, Başaran MM. Effect of pre-immunization by killed Mycobacterium bovis and vaccae on immunoglobulin E response in ovalbumin-sensitized newborn mice. *Pediatr Allergy Immunol* 1999;10(2):107-11.
9. Koh YI, Choi IS, Kim WY. BCG infection in allergen-prensensitized rats suppresses Th2 immune response and prevents the development of allergic asthmatic reaction. *J Clin Immunol* 2001;21(1):51-9.
10. Hopfenspirger MT, Paar SK, Hopp RJ, Townlay RG, Agrawal DK. Mycobacterial antigens attenuate late phase response, airway hyperresponsiveness, and bronchoalveolar lavage eosinophilia in a mouse model of bronchial asthma. *Int Immunopharmacol* 2001;1:1743-51.
11. Hopfenspirger MT, Agrawal DK. Airway hyperresponsiveness, late allergic response, and eosinophilia are reversed with mycobacterial antigens in ovalbumin-prensensitized mice. *J Immunol* 2002;168:2516-22.
12. Nahori MA, Lagranderie M, Lefort J, Thouron F, Joseph D, Winter N, et al. Effects of Mycobacterium bovis BCG on the development of allergic inflammation and bronchial hyperresponsiveness in hyper-IgE BP2 mice vaccinated as newborns. *Vaccine* 2001;19(11-12):1784-95.
13. Major T, Wohlleben G, Reibetanz B, Erb KJ. Application of heat killed Mycobacterium bovis-BCG into the lung inhibits the development of allergen-induced Th2 responses. *Vaccine* 2002;20:1532-40.
14. Yang X, Fan Y, Wang S, Han X, Yang J, Bilenki L, et al. Mycobacterial infection inhibits established allergic inflammatory responses via alteration of cytokine production and vascular cell adhesion molecule-1 expression. *Immunology* 2002;105(3):336-43.
15. Lagranderie M, Nahori MA, Balazuc AM, Kiefer-Biasizzo H, Lapa e Silva JR, Milon G. Dendritic cells recruited to the lung shortly after intranasal delivery of Mycobacterium bovis BCG drive the primary immune response towards a type 1 cytokine production. *Immunology* 2003;108:352-64.
16. Choi IS, Lin XH, Koh YA, Cui Y. Inoculation route-dependent and allergen-specific suppressive effects of Bacille Calmette-Guérin vaccination on asthmatic reactions in balb/c mice. *Lung* 2007;185:179-86.
17. Shen H, Huang H, Wang J, Ye S, Li W, Wang K, et al. Neonatal vaccination with Bacillus Calmette-Guerin elicits long-term protection in mouse-allergic responses. *Allergy* 2008;63:555-63.
18. Wang CC, Rook GAW. Inhibition of an established allergic response to ovalbumin in BALB/c mice by killed Mycobacterium vaccae. *Immunology* 1998;93:307-13.
19. Hylkema MN, Timens W, Luinge M, Van der Werf N, Hoekstra MO. The effect of bacillus Calmette-Guérin immunization depends on the genetic predisposition to Th2-type responsiveness. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002;27(2):244-9.
20. Zuany-Amorim C, Sawicka E, Manlius C, Le Moine A, Brunet LR, Kemeny DM, et al. Suppression of airway eosinophilia by killed Mycobacterium vaccae induced allergen-specific regulatory T-cells. *Nat Med* 2002;8:625-9.
21. Ozdemir C, Akkoc T, Bahçeciler NN, Kucukercan D, Barlan IB, Basaran MM. Impact of Mycobacterium vaccae immunization on lung histopathology in a murine model of chronic asthma. *Clin Exp Allergy* 2003;33:266-70.
22. Hubeau C, Singer M, Lagranderie M, Marchal G, Vargaftig B. Extended freeze-dried Mycobacterium bovis Bacillus Calmette-Guérin induces the release of interleukin-12 but not tumour necrosis factor- α by alveolar macrophages, both in vitro and in vivo. *Clin Exp Allergy* 2003;33:386-93.
23. Amniai L, Biet F, Marquillies P, Loch C, Pestel J, Tonnel AB, et al. IL-18 does not increase allergic airway disease in mice when produced by BCG. *J Biomed Biotechnol* 2007; 672-6.
24. Grüber C, Kulig M, Bergmann R, Guggenmoos-Holzmann I, Wahn U. MAS-90 Study Group. Delayed hypersensitivity to tuberculin, total immunoglobulin E, specific sensitization, and atopic manifestation in longitudinally followed early Bacille Calmette-Guérin vaccinated and nonvaccinated children. *Pediatrics* 2001;107(3):36.
25. Alm JS, Lilja G, Pershagen G, Scheynius A. Early BCG vaccination

- and development of atopy. *Lancet* 1997;350:400-3.
26. Omenaas E, Jentoft HF, Vollmer WM, Buist AS, Gulsvik A. Absence of relationship between tuberculin reactivity and atopy in BCG vaccinated young adults. *Thorax* 2000;55:454-8.
 27. Aaby P, Shaheen SO, Heyes CB, Goudiaby A, Hall AJ, Shiell AW, et al. Early BCG vaccination and reduction in atopy in Guinea-Bissau. *Clin Exp Allergy* 2000;30:644-50.
 28. Choi IS, Koh, YI. Therapeutic effects of BCG vaccination in adult asthmatic patients: a randomized, controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;88(6):584-91.
 29. Choi IS, Koh YI. Effects of BCG revaccination on asthma. *Allergy* 2003;58:1114-6.
 30. Shirtcliffe PM, Easthope SE, Weatherall M, Beasley R. Effect of repeated intradermal injections of heat-inactivated *Mycobacterium bovis* bacillus Calmette-Guérin in adult asthma. *Clin Exp Allergy* 2004;34:207-12.
 31. Bager P, Rostgaard K, Nielsen NM, Melbye M, Westergaard T. Age at bacille Calmette-Guérin vaccination and risk of allergy and asthma. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1512-7.
 32. Davids V, Hanekom WA, Mansoor N, Gamielidien H, Gelderbloem SJ, Hawkridge A, et al. The effect of bacille Calmette-Guérin vaccine strain and route of administration on induced immune responses in vaccinated infants. *J Infect Dis* 2006;193:531-6.
 33. Cohon A, Arruda LK, Martins MA, Guilherme L, Kalil J. Evaluation of BCG administration as an adjuvant to specific immunotherapy in asthmatic children with mite allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120(1):210-3.
 34. Koh YI, Choi IS, Lee JJ. Effects of cytokine milieu secreted by BCG-treated dendritic cells on allergen-specific Th immune response. *J Korean Med Sci* 2004;19:640-6.
 35. Gagliardi MC, Teloni R, Giannoni F, Pardini M, Sargentini V, Brunori L, et al. *Mycobacterium bovis* Bacillus Calmette-Guérin infects DC-SIGN-dendritic cell and causes the inhibition of IL-12 and enhancement of IL-10 production. *J Leukoc Biol* 2005;78:106-13.
 36. Kattri R, Cox T, Yasayko SA, Ramsdell F. An essential role for scurf in CD4+CD25+ T regulatory cells. *Nat Immunol* 2003;4:337-42.
 37. Hori S, Nomura T, Sakagushi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science* 2003;229:1057-61.
 38. Sakagushi S, Wing K, Miyara M. Regulatory T cells – a brief history and perspective. *Eur J Immunol* 2007;37:1116-23.
 39. Zuany-Amorim C, Manlius C, Triffilief A, Brunet LR, Rook G, Bowen G, et al. Long-term protective and antigen-specific effect of heat-killed *mycobacterium vaccae* in a murine model of allergic pulmonary inflammation. *J Immunol* 2002;169:1492-9.
 40. Odent MR, Culpin EE, Kimmel T. Pertussis vaccination and asthma: is there a link? *JAMA* 1994;272:592-3.
 41. Linehan MF, Frank TL, Hazell ML, Francis HC, Morris JA, Baxter DN, et al. Is the prevalence of wheeze in children altered by neonatal BCG vaccination? *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1079-85.
 42. Balicer RD, Grotto I, Mimouni M, Mimouni D. Is childhood vaccination associated with asthma? A meta-analysis of observational studies. *Pediatrics* 2007;120:1269-77.
 43. Trujillo-Vargas CM, Mayer KD, Bickert T, Palmetshofer A, Grunewald S, Ramirez-Pineda JR, et al. Vaccinations with T-helper type 1 directing adjuvants have different suppressive effects on the development of allergen-induced T-helper type 2 responses. *Clin Exp Allergy* 2005;35(8):1003-13.
 44. Biet F, Duez C, Kremer L, Marquillies P, Amniai L, Tonnel AB, et al. *Mycobacterium bovis* BCG producing IL-18 reduces IL-5 production and bronchoalveolar eosinophilia induced by an allergic reaction. *Allergy* 2005;60(8):1065-72.
 45. Ohara N, Yamada T. Recombinant BCG vaccines. *Vaccine* 2001;19(30):4089-98.
 46. Kumar M, Behera AK, Matsuse H, Lockey RF, Mohapatra SS. A recombinant BCG vaccine generates a Th1-like response and inhibits IgE synthesis in Balb/c mice. *Immunology* 1999;97:515-21.

Curso de temas avançados de tuberculose - aula 12

Métodos moleculares no diagnóstico da tuberculose e na resistência do *Mycobacterium tuberculosis* às drogas.

Molecular methods in diagnosis of tuberculosis and resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to drugs.

Flávia A. D. de Freitas¹, Helio R. de Siqueira², Rodolpho M. Albano¹.

RESUMO

A tuberculose, causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, é a doença infecto-contagiosa, produzida por um único microorganismo, que mais causa óbitos de indivíduos adultos no mundo. O objetivo deste artigo é revisar a metodologia para a identificação do *Mycobacterium tuberculosis* e analisar a resistência aos medicamentos isoniazida e rifampicina, no tratamento desta doença, por métodos de biologia molecular que são cada vez mais utilizados, por sua grande sensibilidade e especificidade, apesar do custo ser ainda elevado.

Descritores: tuberculose, diagnóstico, biologia molecular.

ABSTRACT

Tuberculosis is an infection contagious disease caused by *Mycobacterium tuberculosis* and has been described as the main responsible by adult death, by the only one microorganism, in the World. The aim of this article is a review of methodology to identify the *Mycobacterium tuberculosis* and to analyze the resistance for isoniazid and rifampicin by biological and molecular methods, which have been used more frequently due to high sensibility and specificity, in spite of their high price.

Keywords: tuberculosis, diagnosis, molecular biology.

INTRODUÇÃO

Atualmente a tuberculose (TB) é a doença infecto-contagiosa, causada por um único microorganismo, o *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) que mais causa óbitos de indivíduos adultos no mundo. Estima-se que, nesta década, ocorrerão mais de 80 milhões de novos casos e 20 milhões de óbitos. A maioria destes pacientes encontra-se em países do terceiro mundo, onde a associação de políticas inadequadas de saúde pública e uma situação socioeconômica desfavorável contribui para a manutenção deste flagelo. Com a pandemia do HIV/AIDS, os países do primeiro mundo

também tiveram um aumento no número de casos da doença, com a transmissão ocorrendo, principalmente, em hospitais e prisões.¹

Com exceção das quinolonas, antibiótico inicialmente desenvolvido para combater infecções por germes comuns, mas que tem poder bactericida sobre o Mtb, há mais de 40 anos não surge um novo medicamento para o tratamento da TB, enquanto a resistência primária vem aumentando gradativamente no mundo, com o surgimento de multirresistência (MR) – resistência, pelo menos, à isoniazida (INH) e à rifampicina (RMP) - e de TB-XDR - TB MR

1. Laboratório de Genoma. Departamento de Bioquímica, Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes, Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).

2. Disciplina de Pneumologia e Tisiologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).

Trabalho realizado no Laboratório de Genoma. Departamento de Bioquímica, Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes, Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ). Não há conflito de interesses.

Endereço para correspondência: Helio Ribeiro de Siqueira. Rua Pontes Correa, 38, apto. 501, Tijuca, CEP 20510-050, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Tel: 55 21 2208-0015. E-mail: drhelio@infolink.com.br.

Recebido em 22/05/2009 e aceito em 30/06/2009, após revisão.

com resistência associada a uma quinolona e a um medicamento injetável (amicacina, canamicina ou capreomicina). Estes fatos trazem a necessidade de se diagnosticar rapidamente os casos MR para uma terapia eficaz.

MÉTODOS CONVENCIONAIS DE DIAGNÓSTICO DA TUBERCULOSE E DE RESISTÊNCIA

Com o aumento progressivo da resistência primária no mundo, a cultura para micobactérias e o teste de sensibilidade aos medicamentos deveriam ser realizados já no início do tratamento. Mas estes exames se tornam muito importantes, diríamos obrigatórios, nos casos em que a baciloscopia do escarro permanece positiva após o segundo mês de tratamento, ou negativa inicialmente e positiva, a seguir, durante o tratamento. A mesma necessidade de cultura e teste de sensibilidade tem que ser considerada nos casos de recidiva, de contato com pessoas com suspeita de terem TB resistentes, de pacientes HIV que adquirem TB em ambiente hospitalar, de presos ou de pessoas em abrigos e de profissionais de saúde que adoecem.

Os testes de sensibilidade aos fármacos utilizados no tratamento requerem o isolamento do *M. tuberculosis* do espécime clínico em um meio de cultura adequado, como o de Löwenstein-Jensen e Ogawa. Essa etapa de isolamento do bacilo é bastante lenta (três a seis semanas). Vários métodos podem ser utilizados para testar a sensibilidade do *M. tuberculosis*, sendo o das proporções o mais empregado.² Os resultados desse método são reportados como a porcentagem do total da população bacteriana resistente a um determinado fármaco. Isto é definido pela quantidade do crescimento no meio de cultura contendo o fármaco, quando comparado ao crescimento em meio sem o fármaco. Este método necessita de 28 dias para ser concluído (após a cultura inicial), tempo por demais dilatado para uma decisão clínica. Métodos alternativos e mais rápidos também podem ser utilizados como MODS - observação microscópica da sensibilidade às drogas - que detecta precocemente o crescimento do *M. tuberculosis* em meio líquido e determina o teste de sensibilidade (mas com risco de contaminação do profissional durante o procedimento) e o método Alamar Blue, que é um corante indicador que mede a proliferação da micobactéria, quantitativamente, através da oxidação-redução (REDOX), produzindo uma mudança colorimétrica.

O teste de sensibilidade para isolados de *M. tuberculosis* também pode ser realizado por técnicas automatizadas, como o sistema BACTEC MGIT 960 (*Mycobacteria Growth Indicator Tube*). Esse método pode reduzir o tempo de identificação dos microrganismos resistentes aos fármacos para três semanas, mas é dispendioso para uso hospitalar de rotina.³

MÉTODOS MOLECULARES NO DIAGNÓSTICO DA TUBERCULOSE

Os mecanismos genômicos associados à multiresistência do *M. tuberculosis* geralmente envolvem mutações nos genes que codificam determinadas proteínas, que são inibidas pelas drogas ou que as metabolizam. As mutações podem produzir trocas de aminoácidos, que geram uma proteína com menos atividade ou afinidade pela droga, ou modificar a ação dos promotores dos genes, alterando a expressão gênica. Cada droga apresenta, pelo menos, uma proteína envolvida em seu metabolismo, que pode ser modificada por mutações genéticas. Através de métodos moleculares, estas mutações podem ser detectadas com rapidez, alta sensibilidade e especificidade.

PCR – Reação em Cadeia da Polimerase (PCR)

A PCR é a técnica onde uma curta região de um gene, de um determinado DNA, é copiada muitas vezes por uma enzima DNA polimerase. As seqüências de nucleotídeos das extremidades da região a ser amplificada devem ser conhecidas para que dois pequenos oligonucleotídeos (iniciadores) possam hibridizar (se ligar) com a molécula de DNA, cada um com uma das fitas da dupla hélice (Figura 1).

Para iniciar uma amplificação por PCR, prepara-se uma mistura (mix) com os quatro tipos de nucleotídeos (dNTPs), magnésio, enzima DNA polimerase, tampão da enzima e os oligonucleotídeos. Em seguida, essa mistura é aquecida a 95°C para a desnaturação (separação) da dupla fita do DNA. Assim, cada fita de DNA-molde fica livre para, em uma temperatura mais baixa, os iniciadores se hibridizarem, permitindo que a DNA polimerase sintetize as novas fitas complementares. Em um novo ciclo, a mistura é então reaquecida a 95°C, para que as fitas recém-sintetizadas se separem (desnaturação) e resfriadas, permitam que mais iniciadores se hibridizem com estas fitas, repetindo-se os ciclos com a formação de outras fitas complementares. As reações de PCR se fazem de maneira exponencial e, em uma reação de 35 ciclos, por exemplo, ocorrem $2^{(35+1)} = 2^{36} = 68$ bilhões de cópias (amplicons) da região desejada do gene. O resultado da reação é lido por eletroforese em gel de agarose. Atualmente a técnica de PCR em tempo real (RT PCR) executa as reações e reproduz o resultado automaticamente. Esta sigla é muitas vezes confundida com a técnica de transcriptase reversa PCR usada para amplificar fitas de RNA.

A PCR tem sido amplamente utilizada em biologia molecular, devido a sua rapidez e eficácia. Para o diagnóstico de TB em material de escarro, esta técnica possui média sensibilidade (65%) e grande especificidade (acima de 90%), e pode ser realizada em algumas horas. Algumas limitações são a possibilidade de contaminação da amostra (o que pode gerar um resultado falso positivo), a

presença de proteínas inibidoras da reação (o que geraria um resultado falso negativo) e o custo desta metodologia, que ainda é elevado. A sensibilidade do método se prende, ainda, ao número de bacilos presentes no es-

carro. Quando o escarro é positivo na pesquisa de BAAR (presença de 5 mil a dez mil bacilos por mililitro), a reação de PCR é positiva e sua sensibilidade cai com o menor número de bacilos existentes no material analisado.

A. Cadeia de aminoácidos codificada (parte de uma proteína) e códons

1				5						10
GTC	CCC	GAG	AGC	CAC	CCA	CCC	ATT	ACA	CGA	
Valina	Prolina	Ac.Glutâmico	Serina	Histidina	Prolina	Prolina	Isoleucina	Treonina	Arginina	

B. PCR

Oligonucleotídeos (*Primers*) da PCR. Suponhamos a amplificação de um pequeno segmento do DNA.

O aquecimento no início de cada reação separa as fitas de DNA (desnaturação).

O oligonucleotídeo senso vai ser igual ao início da fita superior do DNA 5' GTGCCCGAGCAAC 3' que vai se anelar com o início da fita inferior, para dar início a uma nova dupla fita.

O oligonucleotídeo anti-senso vai ser o complemento da fita superior, no limite da região amplificada 3' GTGGCCTCGGCGA 5' que vai se anelar com a fita superior, para dar início a uma nova dupla fita

5' GTGCCCGAGAGCCACCCACCCATTACAGAAACCACCACCGGAGCCGCT 3'
 3' GTGGCCTCGGCGA 5'

5' GTGCCCGAGAGCC 3' →
 3' CACGGGCTCTCGGGGTGGGTAATGTCTTTGGTGGTGGCCTCGGCGA 5'

Conforme nomenclatura internacional, os oligonucleotídeos são descritos no sentido 5' → 3'

Oligonucleotídeo senso
 5' GTGCCCGAGAGCC 3'

Oligonucleotídeo anti senso.
 5' AGCGGCTCCGGTG 3'

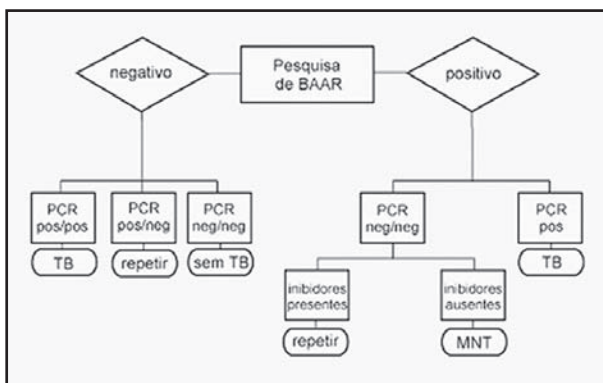
A. cadeia de aminoácidos codificada. Cada três nucleotídeos condifica um aminoácido.

B. PCR - exemplo de escolha dos oligonucleotídeos. Tendo-se apenas a fita superior, o oligonucleotídeo anti-senso vai ser o inverso do seu complemento. A seguir mostra-se a amplificação por PCR de um segmento do gene.

Figura 1 – Cópias do fragmento de DNA desejado (*amplicons*).

Para otimização do diagnóstico de tuberculose pela PCR, e para que sejam minimizadas as possibilidades de resultados falso negativos ou positivos, o CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) padronizou e publicou um quadro de regras a serem seguidas (Figura 2). Como pode ser observado, se a pesquisa BAAR de um paciente apresentar resultado negativo, devem ser realizadas duas PCRs. Sendo os dois resultados positivos, o diagnóstico de tuberculose é determinado; sendo um positivo e outro ne-

gativo, é necessário que se repita o procedimento e sendo os dois negativos, o diagnóstico de TB é descartado. Entretanto, se a pesquisa de BAAR apresentar resultado positivo, e a reação de PCR for positiva, confirma-se o diagnóstico específico de *Mycobacterium tuberculosis* e sendo negativa, a PCR é repetida. Esta segunda PCR, ao apresentar novamente resultado negativo, aponta para duas possibilidades: a presença de inibidores na reação ou a presença de *Mycobacterium* não *tuberculosis* no paciente.



TB – diagnóstico de tuberculose (*Mycobacterium tuberculosis*).
MNTB – *Mycobacterium não tuberculosis*.

Figura 2 – Quadro de regras do CDC para diagnóstico da tuberculose por PCR.

Além da reação em cadeia da polimerase *in house*, existem kits comerciais para o diagnóstico da tuberculose. Dentre os kits existentes, apenas o AMTD, o Amplicor e o EMTD foram aprovados pela FDA (*Food and Drug Administration*), para amostras respiratórias com baciloscopia positiva, e apenas o EMTD foi aprovado para amostras com baciloscopia negativa.

DIAGNÓSTICO DE MULTIRRESISTÊNCIA POR BIOLOGIA MOLECULAR

Ao contrário da resistência à RMP, em que a maioria das mutações se concentra em uma pequena faixa de um só gene, a resistência à INH é mais complexa, pois pode ocorrer por mutações em vários genes, sendo os mais importantes o *katG* (32 a 93% dos casos) e o *inhA* (de 15 a 25%).⁴

O gene *katG* codifica a enzima catalase-peroxidase, importante no metabolismo do bacilo.⁵ Esta enzima ativa a INH, que é uma pré-droga, produzindo radicais reativos de oxigênio (superóxido, peróxido de hidrogênio, peroxinitrato) e radicais orgânicos que inibem a formação de ácidos micólicos da parede bacilar e produzem dano no DNA.^{6,7} A mutação mais comum no gene *katG* surge no códon 315 (Figura 3) pela substituição do aminoácido serina (AGC) por treonina (ACC), com diminuição da ação catalase, o que resulta em resistência à INH.⁸ O gene *inhA* codifica a enzima carreadora de enoil – acil (ACP) redutase - NADH dependente, importante na síntese de ácidos micólicos. Um dos produtos da INH ativada – o radical acil isonicotínico – liga-se à NADH (nicotinamida adenina dinucleotídeo) e impede a atividade da enzima, resultando na morte da bactéria, por interferência na síntese do ácidos micólicos.⁹ A mutação estrutural do gene *inhA* faz com que a enzima modificada perca afinidade pela NADH e a bactéria se torna resistente à INH.¹⁰

A RMP inibe a transcrição gênica da micobactéria por bloqueio da RNA-polimerase DNA dependente, o que impede a síntese de RNA mensageiro (mRNA), produzindo morte celular.⁶ Cerca de 95% das cepas resistentes à rifampicina apresentam mutações na região central do gene *rpoB* que codifica a subunidade beta da RNA polimerase. As mutações modificam a estrutura desta enzima, fazendo com que a RMP perca a capacidade de bloqueá-la, liberando a síntese de mRNA. A região que codifica a subunidade beta da RNA polimerase, denominada *rifampicin resistance determining region* (RRDR) ou *hot spot*, possui 81 pares de base (27 códons) e é delimitada pelos códons 507 a 533 (Figura 4), o que facilita o diagnóstico molecular de resistência.^{11,12} As mutações mais frequentes nesta área ocorrem nos códons 526 e 531.^{13,14}

```

301                                     310                                     320
aag agc tcg tat ggc acc gga acc ggt aag gac gcg atc acc agc ggc atc gag gtc gta
Lys Ser Ser Ser Gly Thr Gly Thr Gly Lys Asp Ala Ile The Ser Gly Ser Glu Val Val
    
```

A marcação em negrito indica o códon 315 onde ocorre o maior número de mutações que produzem mudança do aminoácido agc serina por acc treonina e resistência à INH.. Aminoácidos: Lys – lisina; Ser – serina; Gly – glicina; Thr – treonina; Asp – ácido aspártico; Ala – alanina; Ile – isoleucina; Glu – ácido glutâmico; Val – valina. O gene *katG* tem 2224 nucleotídeos. E 741 códons.

Figura 3 – Gene *katG*: códons de 301 a 320.

```

gcg atc aag gag ttc ttc ggc acc agc cag ctg agc caa ttc atg gac cag aac aac ccg
501                                     505                                     510                                     515                                     520
ctg tgg ggg ttg acc cac aag cgc cga ctg tgg gcg ctg ggg ccc ggc ggt ctg tca cgt
521                                     525                                     530 (Ser)                                     535                                     540
    
```

Os códons 507 e 533 (setas) delimitam a região *hot-spot*. O códon 531 (serina) é o que sofre maior número de mutações, que se traduzem em resistência à RMP.

Figura 4 – Pequena parte do gene *rpoB*.

Seqüenciamento de genes

O seqüenciamento do gene, para o diagnóstico de mutações, realiza-se com a reação de PCR, numa fase anterior, que delimita a região a ser analisada. A região delimitada produz uma seqüência de nucleotídeos, que é alinhada com a seqüência de referência para o *M. tuberculosis*, para a determinação das mutações e, conseqüentemente, da resistência específica a um fármaco. O seqüenciamento depende de aparelhos caros e a técnica é trabalhosa, embora os resultados sejam altamente confiáveis e possam ser utilizados como “padrão ouro” para o desenvolvimento de métodos de biologia molecular, para o diagnóstico de mutações de forma mais rápida e simples.

Testes rápidos em biologia molecular para o diagnóstico de mutações

O método INNO-LiPA Rif. TB é específico para a RMP e identifica as mutações mais comuns na RRDR.^{15,16} Os métodos *Genotype MTBDR Assay* e *Real-Time PCR* diagnosticam mutações tanto na RRDR quanto no códon 315 do gene *katG*.^{17,18,19} Estes métodos dependem

de kits, que também são de alto custo para uso em instituições públicas. O método MTBDR-plus é capaz de diagnosticar as mutações mais freqüentes nos genes *rpoB* e *katG*, e vem sendo recomendado pela Organização Mundial de Saúde por ser menos dispendioso e analisar 40 amostras simultaneamente. Mokrousov e colaboradores²⁰ utilizaram, em seu trabalho, a técnica de PCR-RFLP (PCR-restriction fragment length polymorphism), que usa a enzima de restrição HAPII para diagnosticar a mutação no códon 315 (Serina AGC para Treonina ACC). Este método tem sido importante como um marcador de resistência para a INH, no noroeste da Rússia, por ser rápido, ter baixo custo, apresentar manipulação simples e ser fácil de interpretar. O método requer, apenas, aparelhagem padrão de PCR e de eletroforese. Novas pesquisas precisam ser realizadas para avaliar melhor esta técnica.

IS6110-RFLP

O IS6110-RFLP (restriction fragment length polymorphism) possibilita uma análise genotípica e, conseqüentemente, o entendimento da epidemiologia da tuberculose. A seqüência de inserção IS6110 está presente no genoma de muitas cepas do complexo *M.tuberculosis*, em um número variável de cópias. A análise por RFLP com o IS6110 provou ser um conveniente e confiável método para diferenciação de cepas de *M. tuberculosis*, sendo considerado o método de "padrão-ouro" na genotipagem molecular do *M. tuberculosis*, com um alto poder discriminatório.²¹

Resumidamente, esta técnica consiste na digestão das amostras isoladas de DNA, através de uma endonuclease de restrição. Esta enzima cliva o DNA em um sítio específico, e cada seqüência IS6110 apresenta apenas um sítio de restrição para esta enzima. Como esta seqüência apresenta-se em número variável e em múltiplas cópias no genoma do *M. tuberculosis*, o pa-

drão de bandas gerado pela digestão permitirá a divisão das amostras analisadas em *clusters*.

Método de Spoligotyping

A técnica de tipagem molecular pelo Spoligotyping é uma técnica baseada em PCR, com a possibilidade de utilização de menor quantidade de DNA. Este procedimento, além de ser mais rápido, facilita a investigação epidemiológica em tempo real, tornando mais rápida a tipagem molecular. O Spoligotyping, no qual avalia-se o polimorfismo presente no locus DR (Direct Repeat) encontrado exclusivamente no genoma das micobactérias do complexo *M. Tuberculosis*, tem sido utilizado em diversos estudos filogenéticos.²²

Uma particularidade do Spoligotyping é classificar as cepas de *M. tuberculosis* em determinadas famílias, de acordo com o padrão encontrado.²³ Através desta técnica, foram determinadas as famílias predominantes em nível mundial - Beijing, LAM (Latin-American and Mediterranean), Haarlem e T - sendo mais encontradas, na Ásia, as cepas Beijing e, na Europa e Américas, as cepas LAM.²⁴

PRA – PCR para identificação de espécies e subespécies de micobactérias

O PRA – PCR consiste na análise do padrão de restrição (PRA - Restriction Enzyme Pattern Analysis) de produtos da amplificação de um fragmento de 439 pares de bases do gene *hsp65*. Após a amplificação deste gene, é realizada a restrição dos fragmentos amplificados, através da digestão com as enzimas *BstII* e *HaeIII*. A interpretação do padrão de bandas gerado por esta digestão permite a identificação de espécies e subespécies de micobactéria. Esta técnica possui alta acurácia, sendo mais rápida e menos dispendiosa que a identificação fenotípica convencional, realizada por meio de reações químicas.

REFERÊNCIAS

- Baptista, I., Oelemann, M., et al. Drug resistance and genotypes of strains of *Mycobacterium tuberculosis* isolated from human immunodeficiency virus-infected and non-infected tuberculosis patients in Bauru, São Paulo, Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz 2002;97:1147-52.
- Ministério da Saúde. Centro Nacional de Epidemiologia. Coordenação de Pneumologia Sanitária. Manual de normas para o controle da tuberculose. 4ª ed. Brasília (DF): Fundação Nacional da Saúde; 1995.
- Rossetti ML, Valim AR, Silva MS, Rodrigues VS. Tuberculose resistente: revisão molecular. Rev Saúde Pública 2002;36(4):525-32.
- Höfling CC, Pavan EM, Giampaglia CMS, Ferrazoli L, Aily DCG, Albuquerque DM et al. Prevalence of *katG* Ser315 substitution and *rpoB* mutations in isoniazid-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates from Brazil. Int J Tuberc Lung Dis 2005;9(1):87-93.
- Rouse DA, DeVito JA, Li Z, Byer H, Morris SL. Site-directed mutagenesis of the *katG* gene of *Mycobacterium tuberculosis* effects on catalase-peroxidase activities and isoniazida resistance. Molecular Microbiology 1996;22(3):583-92.
- Ramaswami S, Musser JM. Molecular genetic basis of antimicrobial agent resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. Update. Tuberc Lung Dis 1998;79(1):3-29.
- Slayden RA, Barry C. The genetic and biochemistry of isoniazida resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. Microbes and Infection 2000;2(6):659-69.
- Pyn AS, Saint-Joanis B, Cole ST. Effect of *katG* mutations on the virulence of *Mycobacterium tuberculosis* and the implication for transmission. Infection and Immunity 2002;70(9):4955-60.
- Slayden RA, Lee RE, Barry CE. Isoniazid affects multiple components of the type II fatty acid synthase system of *Mycobacterium tuberculosis*. Molecular Microbiology 2000;38(3):514-25.
- Basso LA, Zhang R, Musser JM, Jacobs WR, Blanchard JS. Mechanisms of isoniazida resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: Enzymatic Characterization of enoI reductase mutants identified in isoniazid-resistant clinical isolates. J Infect Dis 1998;178(3):769-75.
- Somoskovi A, Parsons LM, Salfinger M. The molecular basis of resistance to isoniazid, rifampin, and pyrazinamide in *Mycobacterium tuberculosis*. Resp Res 2001;2(3):164-8.
- Gillespie SH. Evolution of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: clinical and molecular perspective. Antimicrobial Agents Chemoth 2002;46(2):267-74.
- Mani N, Selvakumar N, Narayanan S, Narayanan PR. Mutation in *rpoB* gene of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*

- clinical isolates from India. J Clin Microbiol 2001;39(8):2987-90.
14. Williams D, Waguespack C, Eisenach K. Characterization of rifampin resistance in pathogenic mycobacteria. Antimicrob Agents Chemother 1994;38(10):2380-6.
 15. Rossau R, Traore H, De Beenhouwer H, Mijs W, Jannes G, De Rijk P, et al. Evaluation of the INNO-LiPA RifTB assay, a reverse hybridization assay for the simultaneous detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex and its resistance to rifampin. Antimicrob Agents Chemother 1997;41(10):2093-8.
 16. Mäkinen J, Marttila HJ, Marjamäki M, Viljanen M, Soini H. Comparison of two commercially available DNA Line Probe Assays for detection of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. J Clinical Microbiology 2006;44(2):350-352.
 17. Cavusoglu C, Turhan A, Akinci P, Soyler I. Evaluation of the genotype MTBDR assay for rapid detection of rifampin and isoniazid resistance in *Mycobacterium tuberculosis* isolates. J Clinical Microbiology 2006;44(7):2338-42.
 18. Viedma DG, Infantes MSD, Lasala F, Chaves F, Alcalá L, Bouza E. New real-time PCR able to detect in a single tube multiple rifampin resistance mutations and high-level isoniazid resistance mutations in *Mycobacterium tuberculosis*. J Clin Microbiol 2002;40(3):988-95.
 19. Hilleman D, Rüscher-Gerdes S, Richter E. Evaluation of the Geno Type MTBDRplus assay for rifampin and isoniazid susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* strains and clinical specimens. J Clin Microbiol 2007;45(8):2635-40.
 20. Mokrousov I, Narvskaya O, Otten T, Limeschenko E, Steklova L, Vyshnevskiy B. High prevalence of katG ser315Thr substitution among isoniazid-resistant *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates from Northwestern Russia, 1996 to 2001. Antimicrob Agents Chemother 2002;46(5):1417-24.
 21. Van Embden JD, Cave MD, Crawford JT, et al. Strain identification of *Mycobacterium tuberculosis* by DNA fingerprinting: recommendations for a standardized methodology. J Clin. Microbiol 1993;31:406-9.
 22. Kamerbeek J, Schouls L, Kolk A, et al. Simultaneous detection and strain differentiation of *Mycobacterium tuberculosis* for diagnosis and epidemiology. J Clin Microbiol 1997;35:907-14.
 23. Filii I, et al. Global distribution of *Mycobacterium tuberculosis* spoligotypes. Emerg Infect Dis 2002;8:1347-9.
 24. Filii I, et al. Snapshot of moving and expanding clones of *Mycobacterium tuberculosis* and their global distribution assessed by spoligotyping in an international study. J Clin Microbiol 2003;41:1963-70.

Relato de Caso

Hemangioma pulmonar esclerosante.

Pulmonary sclerosing hemangioma.

Giovanni Antonio Marsico¹, André Luiz de Almeida², Gustavo Lucas Loureiro², Alexandre Edson de Azevedo², Evandro de Toledo-Piza³, Carlos Eduardo de Souza Carvalho⁴.

RESUMO

O hemangioma pulmonar esclerosante é um tumor pouco freqüente, que se manifesta como nódulo pulmonar solitário. Entretanto, o seu comportamento biológico ainda não está definido adequadamente. O diagnóstico e a evolução dessas lesões são dificultados pelos achados radiológicos inespecíficos e a dificuldade de interpretação das biópsias de congelação. Os autores descrevem um caso em que o tumor foi completamente retirado com a lobectomia, e o diagnóstico histopatológico definitivo foi de hemangioma esclerosante de pulmão. A ressecção em cunha é realizada na maioria dos casos; porém, quando o diagnóstico não é definido no intra-operatório, é recomendada ressecção mais extensa e linfadenectomia sistêmica. Mais estudos são necessários para avaliar a extensão da doença, apesar das metástases não alterarem o excelente prognóstico.

Descritores: hemangioma esclerosante, tumores de pulmão, neoplasia benigna.

ABSTRACT

Lung sclerosing hemangioma is an uncommon tumor that presents as a solitary asymptomatic nodule. However, the biologic behavior of this tumor has not yet been characterized adequately. Diagnostic evaluation of this lesion is a diagnostic challenge due to the nonspecific radiological findings, potential intraoperative dilemmas like difficult frozen section interpretation. We describe a case of lung sclerosing hemangioma. The tumour was completely removed by lobectomy and the definitive biopsy was informed as a lung sclerosing hemangioma. Generally, wedge resection is justified in the majority of cases, but in cases of uncertain intraoperative diagnosis, extensive resection with systematic lymphadenectomy is recommended. More studies are needed to evaluate extension of this disease, despite metastasis does not seem to change the excellent prognosis.

Keywords: hemangioma sclerosing, lung tumor, benign neoplasm.

INTRODUÇÃO

O hemangioma esclerosante (HE) foi descrito, pela primeira vez, por Liebow e Hubbell, em 1956.¹ Desde a sua descrição inicial, são propostos diferentes termos para designar esta rara neoplasia benigna. Ao longo do tempo, foi denominado como pneumocitoma esclerosante benigno, histiocitoma pulmonar benigno,

angioma esclerosante e pseudotumor xantomatoso. Atualmente, a justificativa para denominá-lo definitivamente como pneumocitoma é a sua origem a partir dos pneumócitos tipo II. O HE do pulmão, quase sempre, constitui um achado casual nas radiografias de tórax, sendo considerado uma neoplasia pulmonar benigna rara, que geralmente manifesta-se como

1. Chefe do Serviço de Cirurgia Torácica do Hospital Geral do Andaraí – Ministério da Saúde-RJ. Chefe da Divisão de Cirurgia Torácica do Instituto de Doenças do Tórax – Hospital Universitário Clementino Fraga Filho – Universidade Federal do Rio de Janeiro (IDT-HUCFF-UFRJ). Doutor em Cirurgia Torácica pela UFRJ. Livre Docente em Cirurgia Torácica pela Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO).

2. Cirurgião Torácico do Hospital Geral do Andaraí – Ministério da Saúde-RJ.

3. Chefe do Serviço de Patologia do Hospital Geral do Andaraí – Ministério da Saúde-RJ.

4. Patologista do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho – Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

Trabalho realizado no Serviço de Cirurgia Torácica do Hospital Geral do Andaraí – Ministério da Saúde-RJ. Não há conflito de interesse.

Endereço para correspondência: Giovanni Antonio Marsico. Hospital Geral do Andaraí, Cirurgia Torácica, Rua Leopoldo, 280, sétimo andar, Andaraí, CEP: 21541-170, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Tel.: 021 25757034. E-mail: marsicog@gbl.com.br.

Recebido em 16/03/2009 e aceito em 20/06/2009, após revisão.

nódulo pulmonar solitário periférico, com menos de 3 cm de diâmetro, em mulheres de meia-idade e assintomáticas. Os nódulos pulmonares múltiplos são raros e comprometem simultaneamente os lobos, ocorrendo em cerca de 4% dos casos.^{2,3}

Os autores relatam um caso de hemangioma esclerosante do pulmão e fazem a revisão da literatura.

RELATO DO CASO

Homem branco, 49 anos, foi fumante dos 17 anos até a idade de 34 anos, procurou atendimento médico com história de dor lombar à esquerda, após esforço físico. Foi solicitada radiografia de tórax, que mostrou nódulo pulmonar solitário, localizado no lobo superior do pulmão direito (Figura 1). No estudo realizado com a tomografia computadorizada, o nódulo era levemente irregular, sem sinais de calcificação, com 2 cm de diâmetro, localizado na projeção do segmento posterior do lobo superior direito (Figura 2). O paciente foi, então, encaminhado ao nosso serviço, para avaliar a possibilidade de tratamento cirúrgico. No momento do atendimento, o paciente estava assintomático e, durante o exame físico, nada de anormal foi encontrado. A broncofibroscopia foi normal e a pesquisa no broncoaspirado de células neoplásicas e exames bacteriológicos foi negativa. O paciente foi, então, submetido a toracotomia pótero-lateral direita e biópsia excisional do nódulo pulmonar. O exame de congelação não conseguiu definir, com certeza, a natureza do nódulo. Portanto, como havia a possibilidade de neoplasia maligna, foi realizada lobectomia superior direita. O paciente evoluiu sem anormalidades e obteve alta hospitalar no quinto dia de pós-operatório.

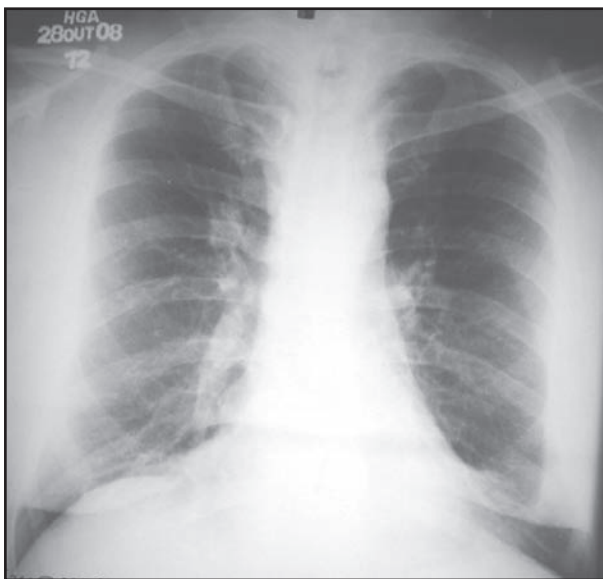


Figura 1 - Nódulo pulmonar solitário irregular, localizado no lobo superior do pulmão direito.

A microscopia ótica definiu o nódulo como HE (Figuras 3, 4 e 5). O estudo imuno-histoquímico mostrou padrão compatível com HE, com positividade para *thyroid transcription factor 1* (TTF-1) em células de

revestimento e raras células estromatosas. O *epithelial membrane antigen* (EMA) foi positivo em células de revestimento e células estromatosas e o CK pool mostrou positividade em células de revestimento.



Figura 2 - Nódulo pulmonar levemente irregular, sem sinais de calcificação, com 2 cm de diâmetro, na projeção do segmento posterior do lobo superior direito.

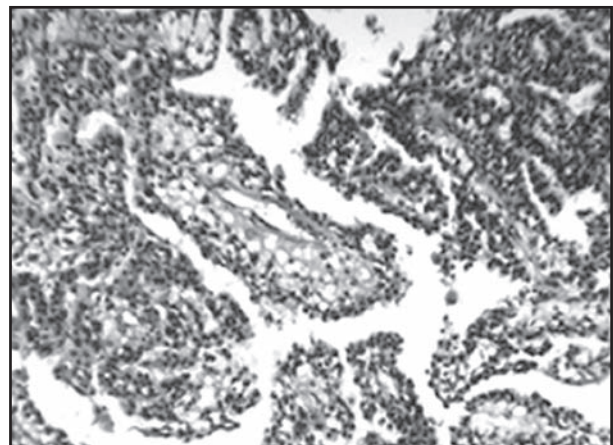


Figura 3 - Arranjos papilares, que são os mais característicos do hemangioma esclerosante. (hematoxilina-eosina)

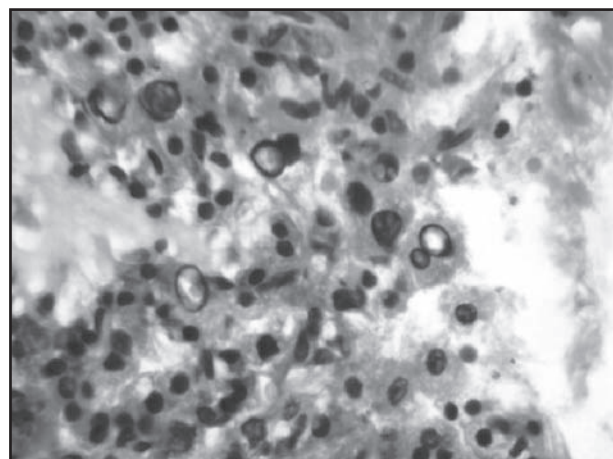


Figura 4 - Pseudo-inclusões intranucleares características do hemangioma esclerosante. (hematoxilina-eosina)

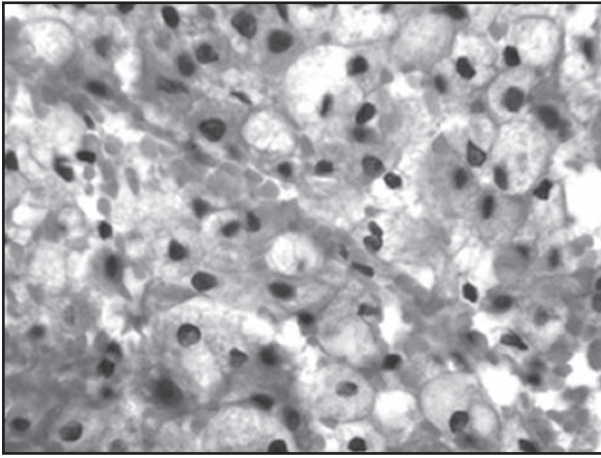


Figura 5 - Células xantelasmizadas, características do estroma do hemangioma esclerosante. (hematoxilina-eosina)

DISCUSSÃO

De acordo com a classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS), revista em 1999, o HE foi incluído no grupo de tumores miscelâneos do pulmão. É considerado uma entidade distinta, caracterizada pela proliferação vascular e marcada tendência a esclerose. O HE foi, inicialmente, descrito como tumor vascular com infiltração celular, zonas de esclerose e hemorragia, e o seu padrão histológico e origem ainda suscitam discussões. Atualmente, de acordo com os estudos de imuno-histoquímica e microscopia eletrônica, acredita-se que a sua origem ocorra no epitélio respiratório primitivo, provavelmente nos pneumócitos tipo II, o que favorece a utilização do termo pneumocitoma pulmonar.^{2,4-7}

O HE apresenta quatro padrões histológicos diferentes: sólido, esclerótico, papilar e hemangiomatóide. O padrão papilar é mais freqüente; porém, quase sempre, existe a combinação de pelo menos dois tipos. Na imuno-histoquímica, caracteriza-se pela positividade aos marcadores TTF-1 e EMA. São encontrados dois tipos de células: 1) poligonais ou redondas de citoplasma pálido, que formam o estroma das papilas e são consideradas as células neoplásicas; 2) epiteliais cubóides, que recobrem as estruturas papilares. Foi comprovado que apresentam a mesma origem monoclonal e ambos os tipos são corados com TTF-1, antígeno encontrado nos pneumócitos tipo II e nas células claras do pulmão, tireóide e diencefalo, mostrando, assim, a sua origem epitelial. O HE reage também às queratinas, ao CD-15, ao Ber-EP4 e ao antígeno epitelial apócrino. Em algumas ocasiões, é identificado infiltrado inflamatório linfoplasmocitário e de mastócitos.^{2,3,5,7,8}

O exame imunohistoquímico do caso descrito foi positivo para TTF-1, EMA e CK pool.

A incidência do HE no pulmão é baixa, sendo que, até o ano de 2000, tinham sido descritos somente 150 casos. A maior série já apresentada foi de 100 pacientes, constituindo, na verdade, um estudo multicêntrico retrospectivo, de 35 anos. O HE é mais frequente

em mulheres (5:1), com a idade variando de 15 a 83 anos, com predomínio na quinta década. Na maioria dos casos, os pacientes são assintomáticos; entretanto, alguns apresentam tosse, dor torácica e hemoptise. Nesta condição, geralmente são tumores volumosos e de localização central.^{2,9,10} Kim e cols.² verificaram que, em 16 casos de HE, 15 eram mulheres.

Geralmente o HE é encontrado em radiografias de tórax casuais (70-78%). Correspondem a nódulos pulmonares solitários periféricos circunscritos, com tamanho entre 0,3 cm a 7 cm; porém, quase sempre, menores que 3 cm. Os nódulos são de localização subpleural, encontrados, em mais da metade dos casos, nos lobos inferiores, um pouco mais frequentes à direita. Na tomografia computadorizada, o diagnóstico pré-operatório do HE é dificultado pela ausência de características radiológicas específicas. Geralmente, o HE é pequeno, redondo ou oval e homogêneo, com margens lisas. Em alguns poucos casos, é mencionada a presença de ar circundando a lesão. Em decorrência do componente hemangiomasioso do nódulo, na tomografia computadorizada dinâmica ocorre acentuado aumento na captação de contraste e intenso realce.^{2,5,9,11,12}

Embora sejam considerados tumores de evolução lenta, já foram descritos casos de metástases para linfonodos regionais; entretanto, aparentemente, o prognóstico não foi alterado. Apesar disso, continua sendo considerado como neoplasia benigna, posto que apresenta reduzida atipia celular e índice mitótico baixo. A evolução é semelhante, no caso de localizações mais raras, como ocorre no mediastino. Embora o HE do mediastino seja extremamente raro, ele pode ocorrer a partir do epitélio respiratório primitivo indiferenciado que restou desta região durante a embriogênese. Quando ocorre simultaneamente ao HE pulmonar, é aventada a possibilidade de metástase para o mediastino.^{2,13,15}

Nódulos pulmonares múltiplos de HE são raros. Em algumas séries, a incidência foi de até 4%. Lee e cols.,¹⁶ em 1992, descreveram, pela primeira vez, a apresentação múltipla de nódulos bilaterais, tendo encontrado quatro nódulos, em diferentes lobos, que foram ressecados. Nódulos pulmonares múltiplos, localizados no pulmão direito, foram acompanhados durante 10 anos, sem que ocorresse crescimento ou surgissem novos nódulos nas tomografias computadorizadas seriadas.^{2,13}

Encontramos relatos de HE de pulmão associado a poliposes intestinais. A associação com a síndrome de Cowden, ainda não esclarecida, seria uma das malformações possíveis, presentes na síndrome.⁸

No estudo macroscópico, o HE é caracterizado como lesão com bordas bem definidas, não encapsulada, com coloração variável entre cinza claro a amarelada e roxo, de consistência sólido-cística, com áreas esponjosas. Apesar de surgir como nódulo pulmonar

solitário homogêneo e bem delimitado, a complexa histologia do HE pode sugerir várias neoplasias malignas, principalmente o adenocarcinoma, induzindo, assim, a realização de ressecções cirúrgicas mais amplas. Com relativa frequência, no exame de congelação, o patologista encontra dificuldade para definir o diagnóstico de HE.^{2,7,14}

Kuo e cols.⁷ operaram 41 pacientes com HE de pulmão. Realizaram exame de congelação em 31 casos; destes, 18 foram diagnosticados como HE, 10 como lesões benignas e três com morfologia ambígua, porém com suspeita de malignidade. Kim e cols.² operaram 16 pacientes com HE, realizaram 11 lobectomias e cinco ressecções em cunha.

No presente caso, o exame de congelação do nódulo pulmonar não excluiu a possibilidade de malignidade e, portanto, a lobectomia foi realizada.

REFERÊNCIAS

1. Liebow A, Hubbel D. Sclerosing hemangioma (histiocytoma, xanthoma) of the lung. *Câncer* 1956;9:53-75.
2. Kim GY, Kim J, Choi YS, Kim HJ, Ahn G, Han J. Sixteen cases of sclerosing hemangioma of the lung including unusual presentations. *J Korean Med Sci* 2004;19:352-8.
3. Cardemil GH, Fernández EP, Riffo PC, Reyes DO, Ledezma RR, Mira MO, Morales CH, Salguero JA. Hemangioma esclerosante pulmonar como nódulo pulmonar solitario: comunicación de un caso. *Rev Med Chile* 2004;132:853-6.
4. Chan AC, Chan JK. Pulmonary sclerosing hemangioma consistently expresses thyroid transcription factor (TTF-1): a new clue to its histogenesis. *Am J Surg Pathol* 2000;24:1531-6.
5. Devouassoux -Shisheboran M, Hayashi T, Linnoila RI, Koss MN, Travis WD. A clinicopathologic study of 100 cases of pulmonary sclerosing hemangioma with immunohistochemical studies. *Am J Surg Pathol* 2000;24:906-16.
6. Boléo-Tome JP, Matos C, Nogueira F, Maya M, Lino JS, Abreu MC. Um caso raro de hemangioma esclerosante múltiplo do pulmão. *Rev Port Pneumol* 2007;14:291-4.
7. Kuo KT, Hsu WH, Wu YC, Huang MH, Li WY. Sclerosing Hemangioma of the Lung: An Analysis of 44 Cases. *J Chin Med Assoc* 2003;66:33-8.
8. Guerra-Gutiérrez F, Sánchez IT, Gallardo-Madueño G, Mariño-Enríquez A, Nistral M. Hemangioma esclerosante pulmonar en un paciente con síndrome de Cowden. *Arch Bronconeumol* 2007;43:418-20.
9. Chung MJ, Lee KS, Han J, Sung YM, Chong S, Kwon J. Pulmonary sclerosing hemangioma presenting as solitary pulmonary nodule: dynamic CT findings and histopathologic comparisons. *AJR* 2006;187:430-7.
10. Jungraithmayr W, Eggeling S, Ludwig C, Kayser G, Passlick. Sclerosing hemangioma of the lung: a benign tumour with potential for malignancy? *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2006;12:352-4.
11. Takatani H, Ashizawa K, Kawai K, Kohno S. Pulmonary sclerosing hemangioma manifesting as a nodule with irregular air clefts on high-resolution CT. *AJR* 2007;189:26-8.
12. Shibata R, Mukai M, Okada Y, Sakamoto M, Yamauchi T, Kobayashi K. A case of sclerosing hemangioma of the lung presenting as a gigantic tumor occupying the left thoracic cavity. *Virchows Arch* 2003;442:409-11.
13. Hishida T, Yoshida J, Nushimura M, Ishii G, Nishiwaki Y, Nagai K. Multiple sclerosing hemangiomas with a 10-year history. *Jpn J Clin Oncol* 2005;35:37-9.
14. Fernández E, Merino C, Martínez E. Hemangioma esclerosante pulmonar: tumor de fácil confusión con el carcinoma broncogénico. *Arch Bronconeumol* 2002;38:458-9.
15. Lu YY, Ng SH, Cheung YC, Lui KW, Chan SC, Lin HC. Concomitant pulmonary and mediastinal sclerosing haemangiomas. *BJR* 2004;77:438-40.
16. Lee ST, Lee YC, Hsu CH, Lin CC. Bilateral multiple sclerosing hemangiomas of the lung. *Chest* 1992;101:572-3.

O tratamento das lesões únicas de HE é a ressecção cirúrgica, sendo que o prognóstico costuma ser bom. Embora a lobectomia tenha sido realizada em alguns casos de localização central, a ressecção em cunha ou a enucleação parece ser suficiente. Contudo, existe a possibilidade de comportamento neoplásico diverso, tanto nos casos de tumor único como nos múltiplos; porém, em decorrência da baixa frequência de HE do pulmão, faltam dados mais consistentes para comprovação definitiva. A ocorrência de metástases para linfonodos é rara, ocorrendo maior possibilidade no caso de tumores grandes.^{2,6,7,10,13}

AGRADECIMENTO

Ao Serviço de Patologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

Relato de Caso

Hemorragia pulmonar por leptospirose de instalação rápida.

Pulmonary hemorrhage for leptospirose of rapid instalment.

*Luiz Guilherme Ferreira da Silva Costa¹, Tânia Lopes Brum², Maria da Glória C. R. M. de Barros³,
Carolina Mendes da Silva⁴, Elizângela de Abreu Brito⁴.*

RESUMO

A leptospirose é uma doença infecto-contagiosa, caracterizada por comprometer diversos órgãos, sendo frequente o acometimento pulmonar, com incidência de 20 a 70% dos casos. Pode se manifestar como pneumonia intersticial ou até mesmo como hemorragia pulmonar difusa. Esta se traduz por dispnéia progressiva, hipoxemia, hemoptise e infiltrados pulmonares. As formas graves estão se tornando cada vez mais comuns, apresentando rápida evolução para hemoptise maciça, seguida de insuficiência respiratória e morte por asfixia. Relatamos o caso de uma paciente com leptospirose, que evoluiu rapidamente com hemorragia pulmonar e insuficiência respiratória, necessitando de tratamento em unidade de terapia intensiva.

Descritores: leptospirose, formas graves, hemorragia alveolar.

ABSTRACT

Leptospirosis is infectious and contagious disease characterized by compromise many organs, the pulmonary involvement is common, affecting about 20-70%. This can occur from interstitial pneumonia to diffuse pulmonary hemorrhage. This is reflected by progressive dyspnea, hypoxemia, hemoptysis and pulmonary infiltrates. Severe forms are becoming increasingly common, with fast progression to massive hemoptysis, followed by respiratory failure and death by asphyxia. This case report of leptospirosis that developed quickly with pulmonary hemorrhage and respiratory failure, requiring treatment in intensive care unit.

Keywords: leptospirosis, severe forms, alveolar hemorrhagic.

INTRODUÇÃO

A leptospirose é uma doença infecto-contagiosa, de início agudo, causada por espiroquetas do gênero *Leptospira interrogans*, de distribuição variada pelo mundo, acometendo animais domésticos e silvestres.¹ O homem adquire esta moléstia ao entrar em contato com águas pluviais contaminadas pela urina do rato.² No homem, a doença pode comprometer diversos órgãos, sendo que 20% a 70% dos pacientes apresentam acometimento pulmonar.³

No Brasil, alguns trabalhos foram publicados descrevendo o comprometimento pulmonar na leptospirose, que pode se manifestar como uma simples pneumonia intersticial ou, em casos extremos, como hemorragia pulmonar difusa. Clinicamente, traduz-se por dispnéia progressiva, hipoxemia, hemoptises e infiltrados pulmonares na radiografia de tórax, o que configura o quadro de hemorragia alveolar. Na leptospirose, a hemorragia alveolar aparece precocemente, em geral na primeira semana de doença, às vezes de forma oculta, e evolui

1. Especialista em Pneumologia e Tisiologia.

2. Especialista em Clínica Médica e Geriatria.

3. Residente em Clínica Médica do São José do Avaí (HSJA), Itaperuna, RJ.

4. Acadêmica de Medicina da Universidade Iguazu (UNIG), Campus V, Itaperuna, RJ.

Trabalho realizado no Centro de Terapia Intensiva do Hospital São José do Avaí (HSJA), Itaperuna, RJ. Não há conflito de interesse.

Endereço para correspondência: Luiz Guilherme Ferreira da Silva Costa. Rua Satiro Garibaldi, 358, Centro, CEP 28300-000, Itaperuna, RJ, Brasil.
Tel.: 22-81265281. E-mail: guigario@hotmail.com.

Recebido em 02/05/2009 e aceito em 21/06/2009, após revisão.

comumente para cura em poucos dias. Porém, formas graves vêm ocorrendo com maior frequência, caracterizando-se pela rápida evolução para hemoptise maciça, seguida de insuficiência respiratória e morte por asfixia.

O objetivo deste trabalho é relatar e discutir o caso de um paciente que apresentou hemorragia pulmonar de instalação rápida, como complicação da infecção por *Leptospira*, sendo acompanhado no centro de terapia intensiva do Hospital São José do Avaí, Itaperuna, RJ.

RELATO DE CASO

Paciente masculino, 46 anos, branco, solteiro, natural de Itaperuna (RJ), deu entrada no Pronto Socorro do Hospital São José do Avaí com queixa de febre (39°C), cefaléia frontal, mialgia, náusea e dor abdominal difusa, de início há 48 horas. Apresentava escoriações em pé direito e relatava contato com água de enchente, sete dias antes do início dos sintomas. De relevante, na história patológica pregressa, havia relato de intoxicação por carbamato, há quatro meses. História de tabagismo (carga tabágica de 30 maços-ano) e etilismo crônico. Ao exame físico da admissão, apresentava-se em bom estado geral, lúcido e orientado, desidratado (+2/+4), com hiperemia conjuntival, eupnéico, acianótico, anictérico e afebril. PA = 130x80mmHg, FC = 100 bpm. Exames cardiovascular, pulmonar e abdominal sem alterações. Membros inferiores com pulsos presentes, panturrilhas livres e escoriações em pé direito. Foram solicitados: radiografia de tórax (Figura 1), exames laboratoriais e pesquisa de leptospira em campo escuro. De significativo ao exame laboratorial, foi encontrado: leucócitos = 15.900/mm³ (bastões = 9%, segmentados = 70%, linfócitos = 17%); hematócrito = 31%; hemoglobina = 11,1g%; plaquetas = 79.000/mm³; uréia = 31,8 mg/dL; creatinina = 1,3 mg/dL; sódio = 135 mEq/L; potássio = 3,2 mEq/L; bilirrubina total = 1,3 mg/dL (direta = 0,6 e indireta = 0,7); pesquisa de *Leptospira* negativa. Foi iniciada penicilina cristalina na dose de 3 milhões, IV, de 4/4 horas, hidratação venosa e sintomáticos. Após 24 horas, evoluiu com hemoptóicos e insuficiência respiratória aguda, sendo, então, transferido para o centro de terapia intensiva (Figura 2). Foi submetido a ventilação não invasiva; porém, devido à não resposta ao tratamento, foi intubado e acoplado a prótese ventilatória. Foram colhidas hemoculturas e mantida penicilina cristalina, devido à forte suspeita diagnóstica de leptospirose. Evoluiu com estabilidade hemodinâmica, com funções excretoras preservadas, melhora dos parâmetros ventilatórios, sendo extubado após quatro dias. Nas amostras de hemocultura, não houve crescimento algum, assim como na cultura do aspirado traqueal. A sorologia por microaglutinação para leptospirose foi positiva. Após 11 dias da admissão, foi admitida alta hospitalar por melhora dos sintomas e do quadro radiológico (Figura 3).

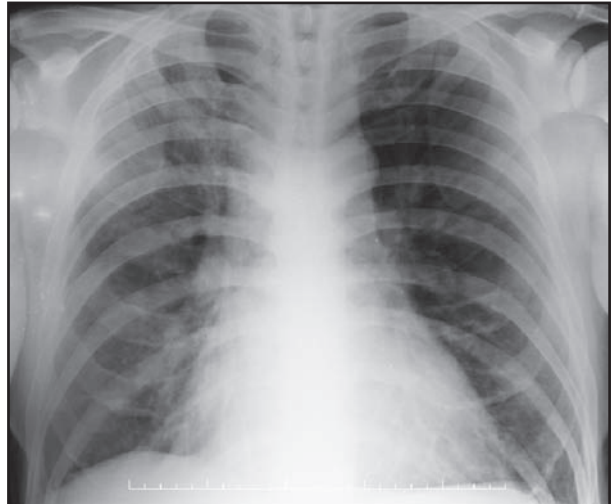


Figura 1 - Radiografia de tórax (PA) inicial sem alterações.



Figura 2 - Radiografia de tórax (PA) 24 horas após a internação evidenciando infiltrados alveolares em ambas as bases.



Figura 3 - Radiografia de tórax (PA) 11 dias após, mostrando resolução radiológica.

DISCUSSÃO

O acometimento pulmonar não é uma complicação incomum da leptospirose, com incidência de 20 a 70% dos casos; portanto, é de extrema relevância a

avaliação pulmonar criteriosa desses pacientes. O envolvimento pulmonar é caracterizado por pneumonite hemorrágica, com lesão primária no nível das células endoteliais pulmonares.⁶ Os sintomas pulmonares mais frequentes são tosse, hemoptise e dor torácica.^{7,8} Hemoptise foi observada em 3% a 25% dos casos da maioria dos estudos, embora exista relato de 50%.⁹ Importante ressaltar é que a ausência de hemoptise não é indicativa de menor extensão das lesões pulmonares.⁹ As anormalidades radiológicas torácicas ocorrem, frequentemente, de três a nove dias após o início da doença. Em todos os pacientes, as alterações foram bilaterais, sem distribuição lobar e, em cerca de 50%, estavam

envolvidas, principalmente, as regiões periféricas dos pulmões.^{7,8} O tratamento da hemorragia alveolar deve ser iniciado o mais precocemente possível, com oxigenoterapia e ventilação com pressão positiva ao final da expiração, visando evitar a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) e hemoptises maciças.¹⁰⁻¹⁴

Portanto, é necessário atentar ao exame do aparelho respiratório, acompanhado de exame radiológico de tórax seriado e gasometria arterial. Isto é importante, tendo em vista a rápida realização do diagnóstico e a imediata conduta terapêutica diante de complicação pulmonar, fator este decisivo para o prognóstico do paciente.

REFERÊNCIAS

1. Levett PN. Leptospirosis. *Clin Microbiol Rev* 2001;14:296-326.
2. Feigin RD, Anderson DE. Human leptospirosis. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1975;5:413-67.
3. Carvalho JEM. Comprometimento pulmonar na leptospirose. Rio de Janeiro: Universidade Federal Fluminense; 1989.
4. Gonçalves AJR, Carvalho JEM, Silva LBG, et al. Hemoptises e síndrome da angústia respiratória aguda como causa de morte na leptospirose. Mudança dos padrões clínicos e anátomo-patológicos. *Rev Soc Bras Med Trop* 1992;25:261-70.
5. Du Couëdic L, Courtin JP, Poubeau P, Tanguy B, Di Francia M, Arvin-Berod C. Hemorragies intra-alveolaires patentes et occultes au cours des leptospiroses. *Rev Mal Respir* 1998;15:61-7.
6. Huttner MD, Pereira HCP, Tanaka RM, Pneumonia por leptospirose. *J Pneumol* 2002;28:229-32.
7. Teglia OF, Battagliotti C, Villavicencio RL, Cunha BA. Leptospiral pneumonia. *Chest* 1995;108 :874-5.
8. O Neil KM, Rickman LS, Lazarus AA. Pulmonary manifestations of leptospirosis. *Rev Infect Dis* 1991;13:705-9.
9. Carvalho JEM, Marchiori ES, Silva JBG, Souza Netto BA, Tavares W. Comprometimento pulmonar na leptospirose. *Rev Soc Bras Med Trop* 1992;25:21-30.
10. Carvalho JEM, Moraes IN, Ferreira AS. Estudo do lavado broncoalveolar em pacientes com comprometimento pulmonar na leptospirose. *J Bras Pneumol* 2004;30(2) :134-9.
11. Costa E, Costa YA, Lopes AA. Formas graves de leptospirose : aspectos clínicos, demográficos e ambientais. *Rev Soc Bras Med Trop* 2001 ;34(3):261-7.
12. Marchiori E, Borges IT, Carvalho JEM, et al. Leptospirose forma pulmonar hemorrágica – tomografia computadorizada de alta resolução. *Rev Imagem* 2002;24:83-7.
13. Bethlen EP, Carvalho CRR. Pulmonary leptospirosis. *Curr Opin Pulm Med* 2000;6:436-41.
14. Garcia MAM, Damia AD, Villanueva RM, et al. Pulmonary involvement in leptospirosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;19:471-4.

Relato de Caso

Amiloidose pulmonar: relato de dois casos com apresentações radiológicas distintas.

Pulmonary amyloidosis: case report of two cases with different radiologic presentation.

Leonardo Palermo Bruno¹, Domenico Capone², João Pedro Steinhauser Motta¹, Rafael Capone³.

RESUMO

A amiloidose é doença caracterizada por depósitos extracelulares de proteínas amilóides. Mais frequentemente, sua apresentação ocorre de forma sistêmica, porém essa enfermidade também pode manifestar-se de forma localizada, em determinado órgão ou sistema. Neste trabalho, os autores relatam dois casos da forma pulmonar, com manifestações clínico-radiológicas distintas.

Descritores: amiloidose, tomografia computadorizada, pulmão.

ABSTRACT

The amyloidosis is a disease characterized by extracellular deposits of amyloid proteins. More frequently the presentation takes place in a systemic way, however this illness also can happen in a located form in a determined organ or system. In this work, the authors report two cases of the pulmonary form with different clinical and radiographically patterns.

Keywords: amyloidosis, tomography spiral computed, lung.

INTRODUÇÃO

A amiloidose é patologia caracterizada por depósitos extracelulares de proteínas amilóides. Mais frequentemente, sua apresentação ocorre de forma sistêmica, porém essa enfermidade também pode manifestar-se de forma localizada, em determinado órgão ou sistema.¹⁻³

Um dos possíveis sítios acometidos é o pulmão, com quatro diferentes formas de apresentação descritas na literatura: pseudo-tumoral, submucosa, intersticial e nodular.¹

Neste trabalho, os autores relatam dois casos da forma pulmonar, com manifestações clínico-radiológicas distintas.

RELATO DOS CASOS

Caso 1

Paciente de 53 anos, masculino, pardo, natural do Rio

de Janeiro, aposentado (trabalhou com filamentos de lâmpadas durante, aproximadamente, 20 anos), casado. Ex-tabagista, com carga tabágica de 30 maços-ano (interrompeu hábito há 20 anos).

Paciente refere que há 16 anos, durante exame periódico da empresa onde trabalhava, realizou teleradiografia de tórax, que evidenciou hipotransparência nodular em campo pleuro-pulmonar direito. Era assintomático à época e, em decorrência do achado radiológico, foi submetido a tratamentos para pneumonia não específica e chegou, inclusive, a receber esquema tríplice com rifampicina, isoniazida e pirazinamida, por seis meses, sem alteração da imagem descrita. Desta forma, apesar de assintomático, foi levado à biópsia pulmonar via toracotomia, há 13 anos, devido a suspeita de carcinoma broncogênico. O laudo histopatológico revelou tratar-se de depósito amilóide, confirman-

1. Residente de Pneumologia do Instituto de Doenças do Tórax – Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

2. Professor Adjunto de Pneumologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ). Professor Titular da Disciplina de Diagnóstico por Imagem da Universidade Severino Sombra. Médico Radiologista do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) da UFRJ. Doutor em Medicina pela UFRJ.

3. Interno de Medicina do Hospital Universitário Gafreë-Guinle – Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO).

Trabalho realizado na Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Não há conflito de interesse.

Endereço para correspondência: Leonardo Palermo Bruno. Av. Maracanã, 1320, Apt. 904, Tijuca, CEP 20511-001, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

E-mail: leopbruno@ig.com.br.

Recebido em 07/04/2009 e aceito em 30/04/2009, após revisão.

do, assim, o diagnóstico de amiloidose pulmonar em sua forma nodular.

Nos anos subsequentes, manteve acompanhamento especializado, em serviço de pneumologia, tendo apresentado, como intercorrências, episódios esparsos de hemoptise de pequena monta, além de várias infecções respiratórias responsivas à terapia antibiótica usual. Controles radiológicos com radiografias seriadas e tomografias computadorizadas de tórax demonstraram aumento progressivo das lesões nodulares, com calcificações grosseiras de perimeio (Figuras 1A, 1B, 1C e 1D) Foi investigada ocorrência de envolvimento sistêmico relacionado à doença pulmonar, mas nenhum outro comemorativo foi encontrado.



Figura 1A – Radiografia de tórax em PA com lesões nodulares de tamanhos variados distribuídas bilateralmente pelo parênquima pulmonar, sendo algumas com aspecto calcificado.

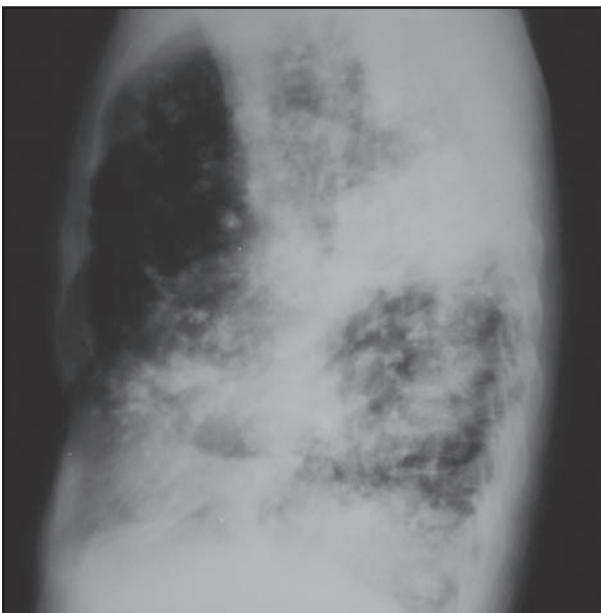


Figura 1B – Radiografia de tórax em perfil demonstra lesões nodulares bilaterais, sendo algumas com aspecto calcificado.

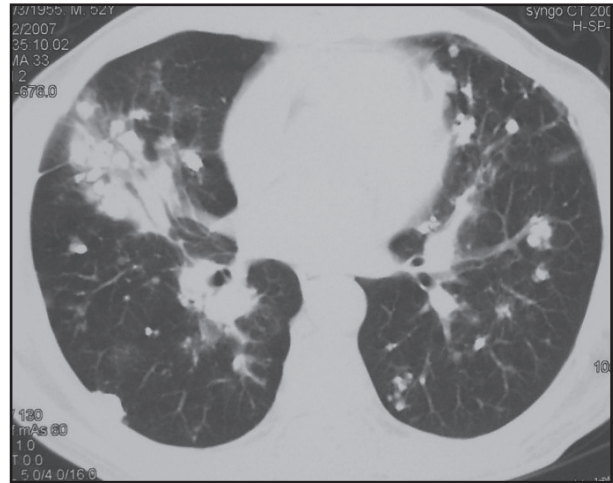


Figura 1C – TC de tórax mostrando múltiplos nódulos bilaterais e opacidades parenquimatosas de limites imprecisos.

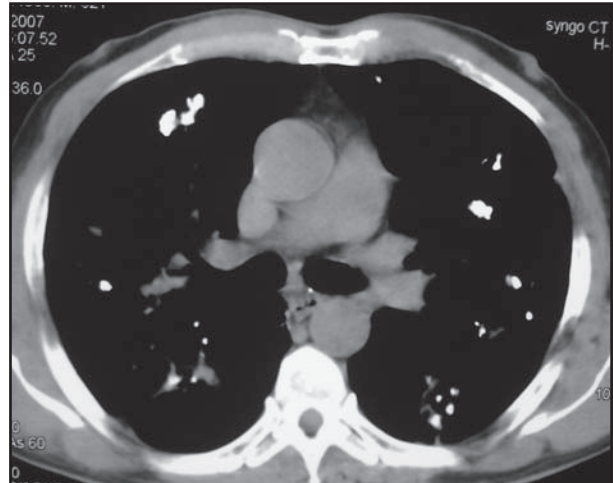


Figura 1D – TC de tórax (janela para mediastino) mostrando calcificações grosseiras associadas às opacidades pulmonares grosseiras descritas na imagem anterior.

Diagnóstico final: amiloidose localizada pulmonar, forma nodular.

Caso 2

Paciente masculino, 49 anos, pardo, agente de saúde, natural do Rio de Janeiro. Ex-tabagista, com carga tabágica de 20 maços-ano (interrompeu há 10 anos). Paciente referia queixas de dispnéia progressiva, há seis meses, atualmente surgindo mesmo em repouso. Relatava ainda dispepsia, artralguas em grandes articulações e síndrome consumptiva, com perda ponderal estimada em 10 kg no período, além de linfonodomegalia cervical. Negava tosse ou febre.

Após realização de radiografia do tórax e tomografia computadorizada, que demonstraram infiltrado intersticial difuso do tipo retículo-nodular com acentuado espessamento dos septos interlobulares e derrame pleural bilateral (Figuras 2A, 2B, 2C e 2D), foi submetido à biópsia pulmonar transbrônscópica, cujo resultado histopatológico revelou depósitos de material amilóide em lâmina própria.



Figura 2A – Radiografia de tórax em PA demonstrando pequeno nódulo com densidade aumentada em terço médio do pulmão direito, além de infiltrado retículo-nodular predominantemente em bases pulmonares.

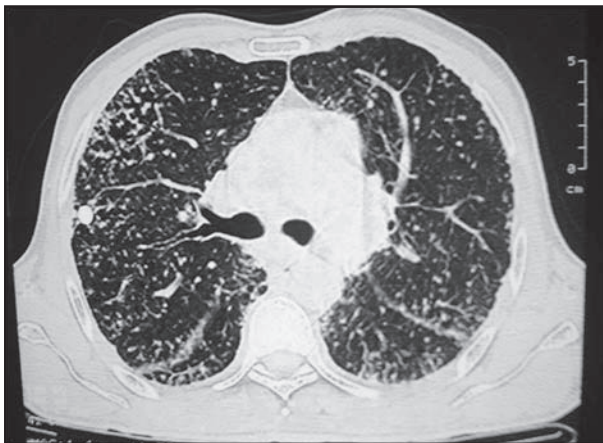


Figura 2B – TCAR mostrando nódulo pulmonar calcificado à direita e infiltrado intersticial difuso.



Figura 2C – Radiografia de tórax em PA evolutiva do caso 2 demonstrando infiltrado intersticial retículo-nodular difuso, além de derrame pleural bilateral (maior à direita).

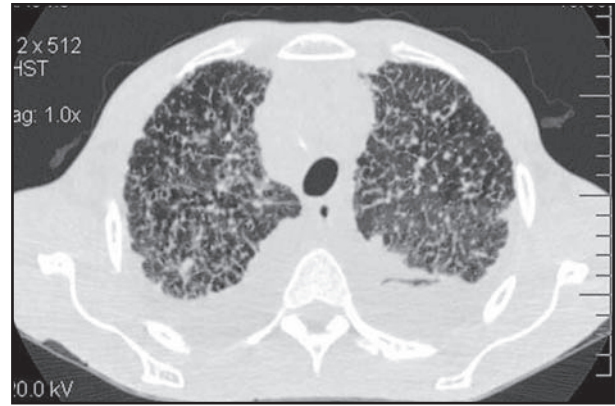


Figura 2D – TCAR de tórax com infiltrado intersticial predominantemente reticular, representado pelo espessamento septal difuso, além de derrame pleural bilateral.

Diagnóstico final: amiloidose pulmonar, forma intersticial.

DISCUSSÃO

A amiloidose é uma doença caracterizada pelo depósito de proteína amilóide em diferentes órgãos e tecidos. Esse depósito pode ser responsável por diferentes formas de apresentação clínica, com espectro que varia, desde o paciente assintomático, até a disfunção orgânica múltipla. Isso decorre da possibilidade do referido depósito amilóide poder ocorrer de forma localizada, em determinado órgão, determinando doença silenciosa, na maior parte das vezes, ou o mesmo acometer o organismo de forma disseminada, acarretando disfunção orgânica sequencial e, por último, o óbito.³

Existem algumas formas de classificar a amiloidose, porém a mais utilizada tem como base a identificação do tipo de fibrila amilóide que compõe o depósito extracelular encontrado.⁶ Desta forma, temos:

- Amiloidose de cadeia leve (AL). Atualmente é a forma mais comum de amiloidose sistêmica. Cerca de 20% desses pacientes podem ter mieloma múltiplo, mas a maioria apresenta outras gamopatias monoclonais ou doença de cadeia leve.
- Amiloidose por amilóide A (AA). Forma associada com doença crônica/inflamatória. Também conhecida como amiloidose secundária. Os protótipos de enfermidades associadas a essa evolução são a tuberculose, a hanseníase e a osteomielite. Existem, também, formas familiares de depósitos de fibrilas AA, representadas pela febre familiar do Mediterrâneo e pela febre irlandesa familiar.
- Amiloidoses Heredofamiliares. Herança tipo autossômica dominante com acometimento principalmente de sistema nervoso (polineuropatias, desautonomias).

O diagnóstico definitivo é obtido por meio de biópsias de tecidos e órgãos potencialmente acometidos. Na forma sistêmica, existem locais que produzem boas amostras para exame histopatológico, como gordura peri-umbilical e reto. A avaliação desse material

obtido por biópsia, após coloração com vermelho do congo, geralmente permite o diagnóstico.

Tentando nos ater um pouco mais às formas de apresentação pulmonar da amiloidose, fruto inicial de discussão deste artigo, percebemos que existem quatro formas de manifestação descritas de forma corrente na literatura médica: pseudo-tumoral, submucosa, nodular e intersticial.⁵ Na maior parte das vezes, a doença pulmonar é apenas um dos sítios da doença sistêmica; porém, de forma mais rara, pode ser o único órgão afetado.

Sua apresentação clínica varia, desde achado fortuito em exame de imagem, até quadros pouco específicos de tosse, dispnéia, hemoptise e pneumonia.¹

O diagnóstico definitivo nem sempre é tarefa fácil, mesmo para profissionais experientes, uma vez que os achados broncoscópicos e radiológicos podem mimetizar diversas outras doenças. A forma traqueobrônquica (pseudo-tumoral e submucosa) pode ser facilmente confundida com carcinoma bronco-gênico e sarcoidose, por exemplo, sendo necessária

avaliação histopatológica para confirmação diagnóstica. Já a forma parenquimatosa (nodular e intersticial) encontra diagnóstico diferencial em doenças infecciosas, neoplásicas e, até mesmo, inflamatórias, com achados radiológicos que incluem nódulos com localização preferencial em lobos inferiores e de distribuição periférica e sub-pleural, lesões calcificadas e escavadas.^{2,4}

No que se refere à terapêutica, pouco se sabe até o presente momento. Terapias locais, como ablação a laser e debridamento mecânico via broncoscopia, são as modalidades mais empregadas quando da doença traqueobrônquica sintomática, enquanto a forma parenquimatosa não apresenta qualquer proposta de tratamento universalmente aceita pela comunidade médica. O prognóstico da doença pulmonar depende, basicamente, da presença de doença sistêmica, encerrando pior desfecho, ou enfermidade restrita ao sistema respiratória, que costuma ter curso mais indolente, com sobrevida elevada associada à progressão lenta dos depósitos amilóides.^{2,7}

REFERÊNCIAS

1. Pitz ME, Gibson IY, Johnston JB. Isolated pulmonary amyloidosis: case report and review of the literature. *Am J Hematol* 2006;81(3):212-3.
2. Gillmore JD, Hawkins PN. Amyloidosis and the respiratory tract. *Thorax* 1999;54:444-51.
3. Lachmann HL, Hawkins PN. Amyloidosis and the lung. *Chr Respir Dis* 2006;3:203-14.
4. Esteban MB, Obrer AA, Martinez AH, Guerrero ME, Armengod AC. Amiloidosis nodular pulmonar. *Cir Esp* 2007;81(1):43-5.
5. Marchiori E, Souza Jr AS, Ferreira A, Azevedo KC, Fialho SM, Crespo SJV. Amiloidose pulmonar: aspectos na tomografia. *Radiol Bras* 2003;36(2):89-94.
6. Rocha YF, Rodrigues JGS, Levigard RB, Matos AVBG, Farias LL, Hayakawa MEY. Infiltrado reticulonodular em paciente de 49 anos com dispnéia progressiva. *Pulmão RJ* 2008;17(1):57-8.
7. Suzuki H, Matsui K, Hirashima T, Kobayashi M, Sasada S, Okamoto N, et al. Three cases of the nodular pulmonary amyloidosis with a long-term observation. *Internal Medicine* 2006;45(5):283-6.

Aspectos práticos em Pneumologia

Adulto jovem com síndrome gripal.

Young adult with a flu syndrome.

André de Freitas Melo Rocha¹, Luiza Dário Werneck¹, Leonardo de Aguiar Santos¹, Raphael Braz Levigard¹, Rodrigo Benning Araújo Pinheiro¹, Agnaldo José Lopes², Domenico Capone³.

DADOS CLÍNICOS

Paciente do sexo feminino, 37 anos, parda, sem co-morbidades prévias, deu entrada no serviço de emergência com queixa de febre, dispnéia e queda do estado geral.

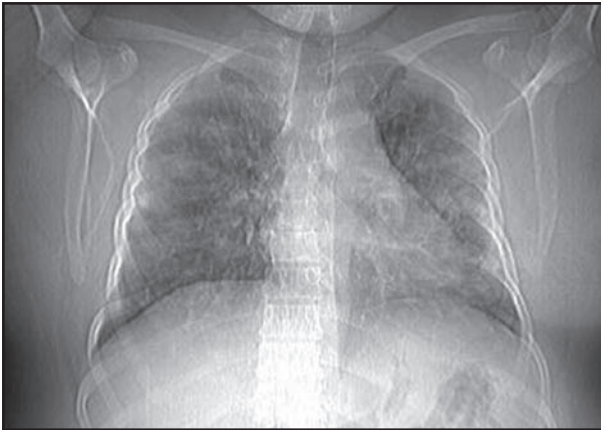


Figura 1 – Radiografia de tórax digital demonstra opacidades parenquimatosas distribuídas difusamente.

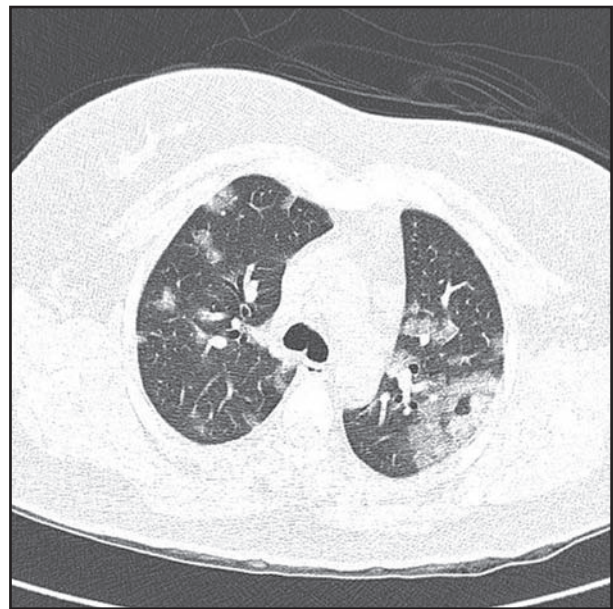


Figura 2 – TC do tórax (janela do pulmão) evidenciando difusas opacidades em vidro fosco, associadas a espessamento septal, caracterizando o padrão de "pavimentação irregular".

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

2. Doutor em Medicina pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ). Professor Adjunto da Faculdade de Ciências Médicas da UERJ.

3. Doutor em Radiologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Professor Adjunto da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).

Trabalho realizado na Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Endereço para correspondência: Leonardo de Aguiar Santos. Serviço de Radiologia e Diagnóstico por Imagem do Hospital Universitário Pedro Ernesto. Av. Boulevard 28 de setembro, 77, Térreo, Vila Isabel, CEP 20551-031, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Tel: (21) 2587-6446.

Recebido em 06/06/2009 e aceito em 20/06/2009, após revisão.

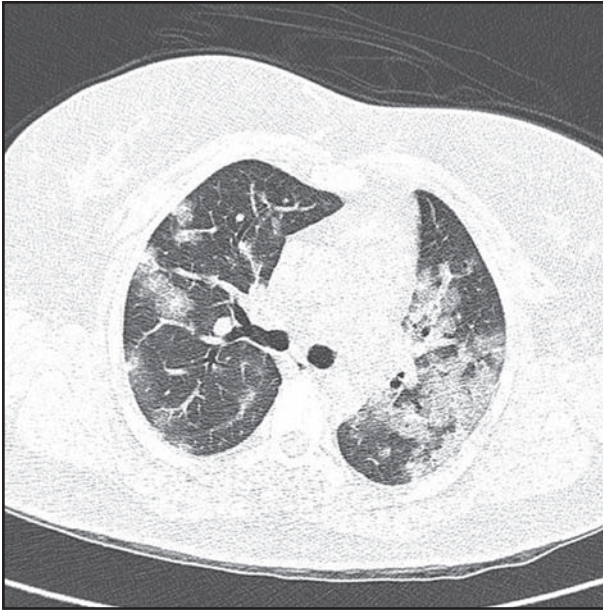


Figura 3 – TC do tórax (janela do pulmão) demonstrando opacidades do tipo vidro fosco, de aspecto broncopneumônico, à direita, e coalescentes, à esquerda.

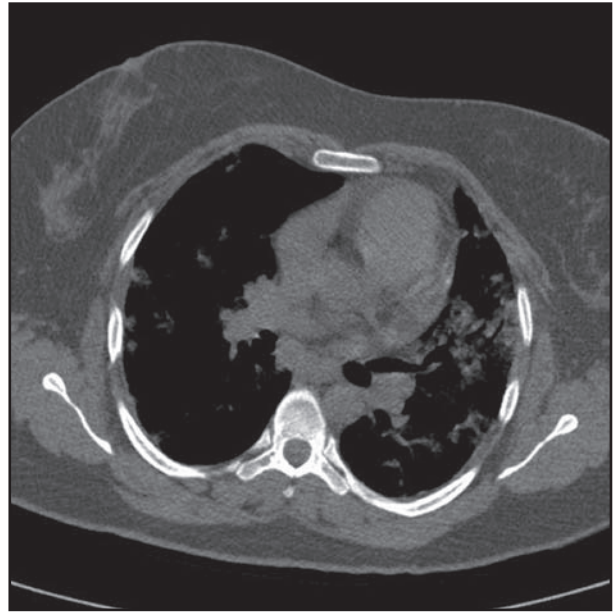
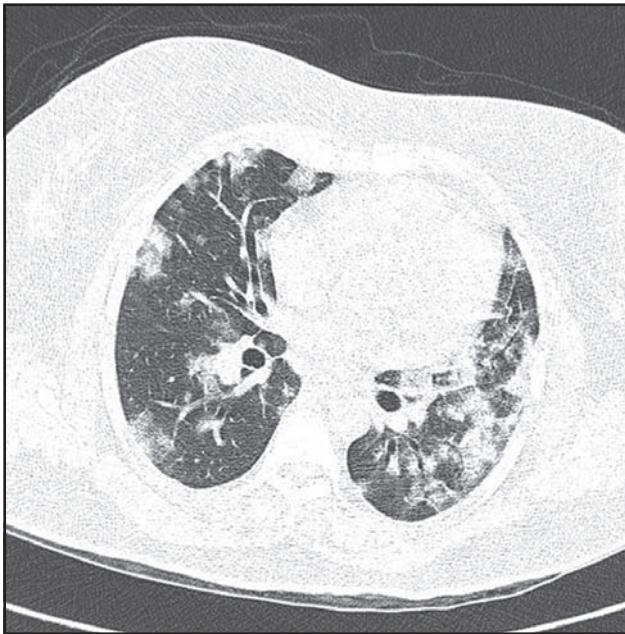


Figura 5 – TC do tórax (janela do mediastino) demonstrando opacidades em torno de vias aéreas.



Figuras 4A e 4B – TC do tórax (janela do pulmão) demonstrando opacidades difusamente distribuídas (A). Notar aerobroncograma em B.

Resposta do dilema

DIAGNÓSTICO

Influenza A H1N1.

COMENTÁRIOS

A influenza A H1N1, também conhecida como “gripe suína”, é uma doença respiratória predominante em porcos, causada pelo vírus influenza A H1N1. Suratos da gripe suína acontecem com regularidade entre esses animais.¹

Há seis meses, enquanto grande parte do mundo focava as atenções em pesquisa para a gripe aviária, surgiram evidências no México de uma nova epidemia respiratória aguda. Grande parte dos pacientes relatava contato direto com porcos.

Há cinco meses, concluiu-se que esses casos, que incluíam a morte de pessoas previamente hígdas, eram atribuídos a uma mutação no vírus A H1N1, capaz de ser transmitido de pessoa para pessoa.^{2,3} Nesta ocasião, foi prevista uma possível pandemia da doença, o que deixou grande parte da população mundial em pânico, pelo medo do surgimento de uma nova “gripe espanhola do século XXI”.

A influenza sazonal surge todo ano, com predomínio nos meses de inverno. A maioria das pessoas, porém, possui imunidade aos vírus circulantes e, portanto, adquirem uma infecção mais branda. Alguns países, incluindo o Brasil, usam vacinas da influenza sazonal, para reduzir a morbidade e a gravidade nos pacientes sob maior risco de infecção grave. No caso do influenza A H1N1, a população, por nunca ter tido o contato prévio, provavelmente, acaba por apresentar sintomas mais graves.

A nova gripe parece ser tão contagiosa quanto a gripe sazonal.⁴ A gravidade da doença varia desde

sintomas leves a casos fatais, que evoluem rapidamente para insuficiência respiratória aguda e síndrome da angústia respiratória do adulto (SARA). A grande maioria apresenta quadro gripal leve a moderado e melhora sem a necessidade de tratamento antiviral ou internação hospitalar. Nos casos suspeitos, a confirmação diagnóstica é feita através da reação em cadeia da polimerase (*polymerase chain reaction* – PCR) de material obtido das vias aéreas superiores, colhido por swab. Dos casos mais graves relatados, mais da metade apresentava co-morbidades prévias ou imunodepressão.⁴⁻⁵

Vale ressaltar que mulheres gestantes têm quadro clínico de evolução mais grave, tanto na influenza H1N1 quanto na influenza sazonal, devido a fatores já conhecidos de queda da imunidade humoral durante o período gestacional. Nestes casos, o tratamento antiviral deve ser prontamente instituído.²

O espectro clínico da doença causada pelo vírus influenza A H1N1 é vasto e ainda pouco conhecido. Ensaio sistemáticos prospectivos, com análise virológica apropriada, são necessários para o melhor esclarecimento da atual pandemia. Estudos sorológicos precisam ser realizados, para determinar a atual frequência da nova gripe nos pacientes com sintomas leves ou sub-clínicos e, ainda, a presença de imunidade pré-existente em certas populações.⁶⁻⁷ Imunodepressão, tabagismo e obesidade, fatores de risco apontados para o aparecimento de doença grave, ainda permanecem incertos e necessitam de maiores estudos.⁸

No caso apresentado, a paciente, após um período de internação na unidade de terapia intensiva, evoluiu com graves complicações respiratórias e óbito.

REFERÊNCIAS

1. Massachusetts. Department of Public Health, Public Health Fact Sheet , H1N1 Flu (Swine Flu), 2009.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Novel influenza A (H1N1) virus infections in three pregnant women. MMWR 2009;58(18):497-500.
3. Brownstein, JS, Freifeld CC, Madoff LC. Influenza A (H1N1) vírus, 2009 - online monitoring. N Engl J Med 2009;360(21):2156.
4. Dawool FS, Jain S, Finelli L, Shaw MW, Lindstrom S, Garten RJ, et al. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans - novel swine-origin influenza A (H1N1) virus investigation team. N Engl J Med 2009;360(25):2605-15.
5. Fitzgerald DA. Human swine influenza A [H1N1]: practical advice for clinicians early in the pandemic. Paediatr Respir Rev 2009;10(3):154-8.
6. Maines TR, Jayaraman A, Belser JA, Wadford DA, Pappas C, Zeng H, et al. Transmission and pathogenesis of swine-origin 2009 A (H1N1) influenza viruses in ferrets and mice. Science 2009;325(5939):484-7.
7. World Health Organization. Disponível em: <http://www.who.int/csr/disease/swineflu/frequently_asked_questions/about_disease/en/index.html>. Acesso em 20 Jul 2009.
8. Heilman RS. Swine flu in 2009: what does the future hold? RadioGraphics 2009;29:1123-4.

Qual o seu diagnóstico?

Linfoma de Hodgkin extra-nodal.

Extranodal Hodgkin disease.

*André de Freitas Melo Rocha¹, Luiza Dário Werneck¹, Leonardo de Aguiar Santos¹,
Rodrigo Benning Araújo Pinheiro¹, Domenico Capone², Ierecê Lins Aymoré³.*

DADOS CLÍNICOS

Adolescente de 15 anos, atendida no Plantão Geral do Hospital Universitário Pedro Ernesto, relatando dor em região lombar progressiva, com irradiação para flancos, sem relação com a movimentação e que cedia após o uso de medicação analgésica e repouso. Referia atendimento prévio em uma outra instituição, onde realizou tomografia computadorizada de coluna lombar, com diagnóstico de hérnia de disco. Foi tratada clinicamente para tal doença, sem sucesso, desde então.

Apresentava-se em bom estado geral, corada, hidratada, acianótica e afebril. Ausência de linfonodomegalias palpáveis. Aparelho respiratório, cardiovascular e abdome sem alterações.

Exames laboratoriais: hemoglobina = 10mg/dL; hematócrito = 29,7%; leucometria = 19.300/mm³ (neutrófilos = 78%; linfócitos = 12,6%; monócitos = 6,2%; eosinófilos = 2,2%; basófilos = 0%; bastão = 1%); plaquetas = 200.000/mm³. Glicose, uréia, creatinina, transaminases e EAS normais. LDH = 352UI. Fosfatase alcalina = 492UI. INR = 1,24.

Radiografia de tórax demonstrava múltiplas opacidades nodulares, distribuídas difusamente em ambos os pulmões, com silhueta cardíaca e mediastino sem alterações (Figuras 1). Tomografia de tórax: múltiplos nódulos de contornos parcialmente definidos, de diversos tamanhos, com distribuição peribroncovascular (Figuras 2). Radiografias de coluna lombar e bacia com lesões mistas (blásticas e líticas), acometendo principalmente íliaco, púbis e corpo vertebral de L4 (Figuras 3).

Realizada biópsia transbrônquica de lesão pulmonar. O aspecto histológico sugeriu histiocitose X pulmonar. Paciente seguiu em acompanhamento, com melhora do quadro clínico e do padrão radiológico das lesões pulmonares.



Figura 1 - Radiografias de tórax, em PA e perfil, demonstrando múltiplas opacidades nodulares, de limites parcialmente definidos, difusamente distribuídas em ambos os pulmões.

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

2. Doutor em Radiologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Professor Adjunto da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).

3. Médica anátomo-patologista do Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia do Ministério da Saúde.

Endereço para correspondência: André de Freitas Melo Rocha. Serviço de Radiologia e Diagnóstico por Imagem do Hospital Universitário Pedro Ernesto. Av. Boulevard 28 de setembro, 77, Térreo, Vila Isabel, CEP 20551-031, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Tel: (21) 2587-6446.

Recebido em 06/06/2009 e aceito em 20/06/2009, após revisão.

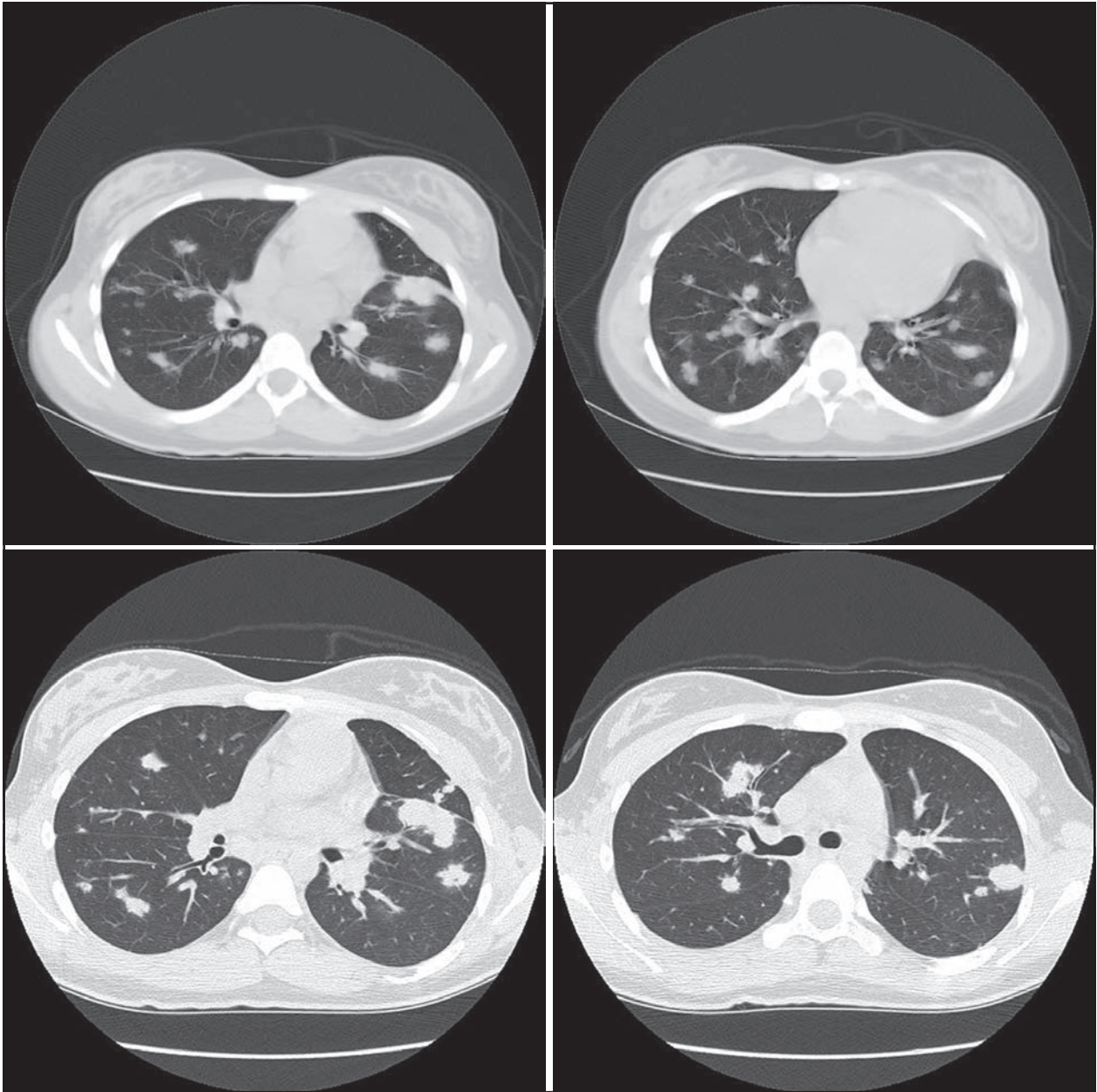


Figura 2 - Tomografia de tórax com janela pulmonar, no plano axial, exibe múltiplas formações nodulares difusas, algumas com aerobroncogramas de permeio, caracterizando o acometimento pulmonar do linfoma de Hodgkin.

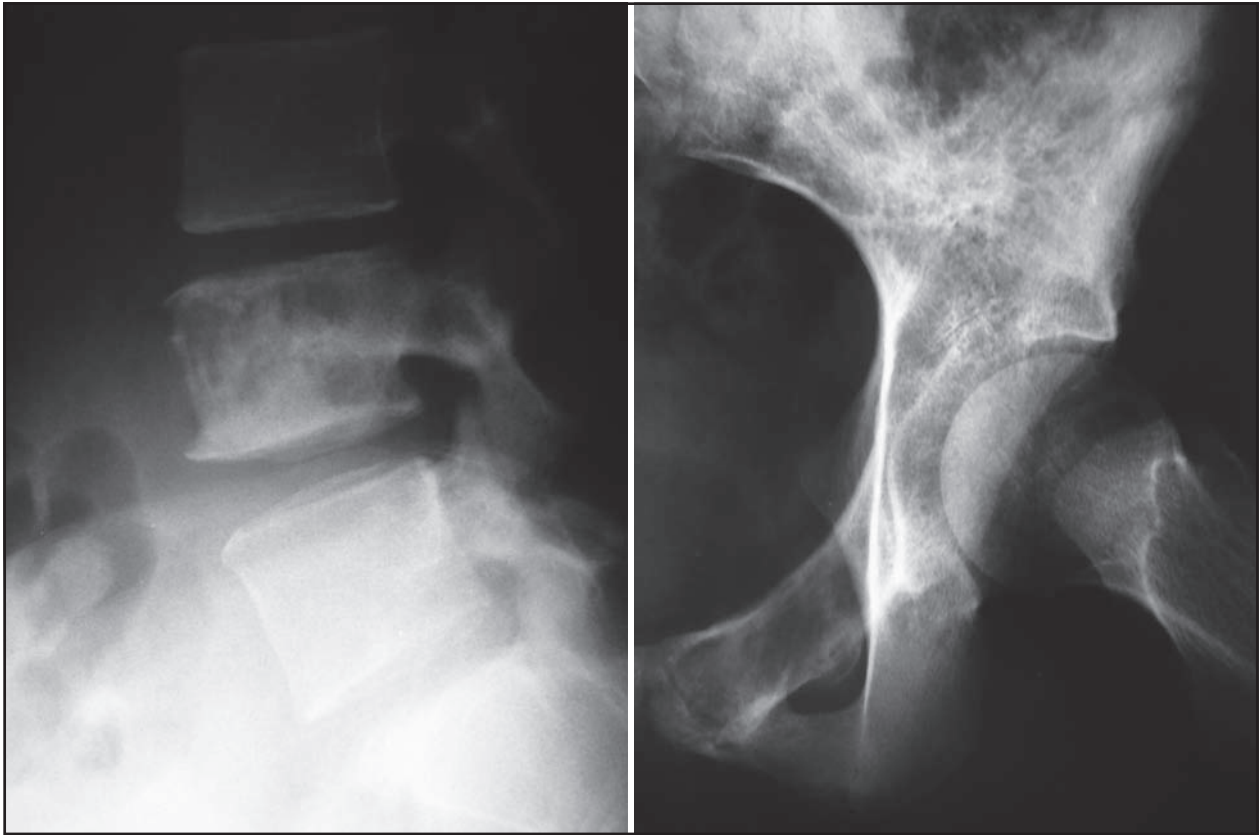


Figura 3 - Radiografias da coluna lombar em perfil e da bacia em AP demonstram exuberantes lesões ósseas mistas, com os componentes blástico e lítico.

Após 3 meses, a paciente evoluiu com piora importante do quadro de dor lombar. Foi realizada nova biópsia, desta vez da lesão do quadril

esquerdo. O diagnóstico histopatológico da peça revelou linfoma de Hodgkin - forma clássica (Figuras 4).

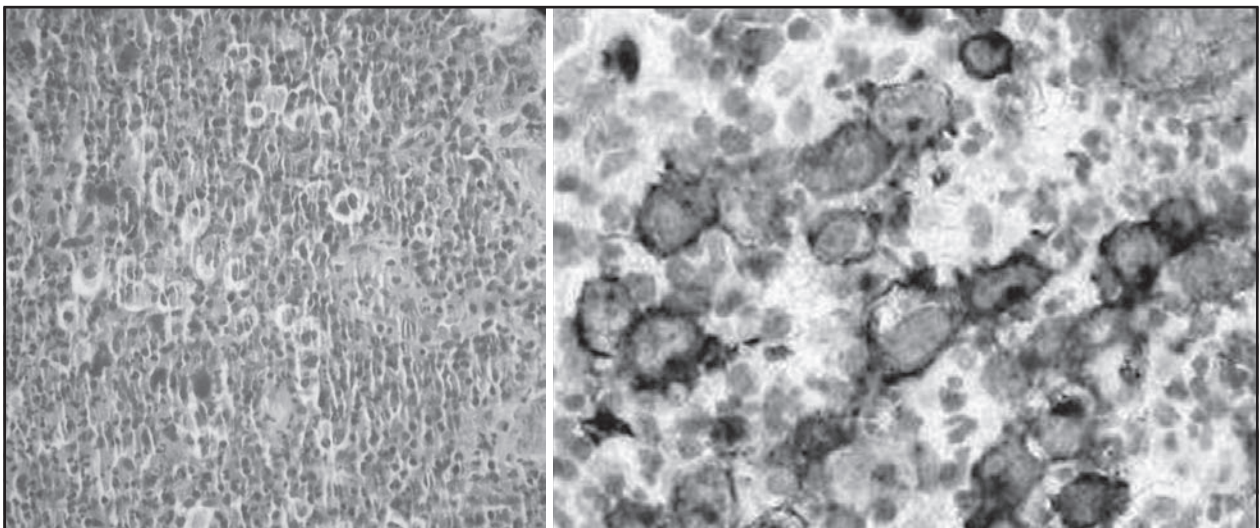


Figura 4 - Biópsia óssea mostrando as atípicas células de Reed-Sternberg, consideradas patognomônicas do diagnóstico de doença de Hodgkin.

Resposta do dilema

DIAGNÓSTICO

Linfoma de Hodgkin (forma clássica).

COMENTÁRIOS

Os linfomas correspondem 10 a 15% de todas as neoplasias na infância, e possuem diferentes subtipos patológicos que se originam das células do sistema imune ou de seus precursores.¹ O acometimento extra-nodal ocorre em qualquer estágio da doença, podendo acometer sistema nervoso central, cabeça e pescoço, tórax, abdome, gônadas e osso, sendo raro no linfoma de Hodgkin.²

A doença de Hodgkin possui distribuição bimodal. Em países desenvolvidos, o primeiro pico ocorre na terceira década de vida e o segundo acontece após 50 anos. Já nos países em desenvolvimento, este ocorre mais frequentemente na adolescência. O linfoma de Hodgkin é muito raro em crianças menores de cinco anos e a prevalência em homens e mulheres é equivalente.¹

A Organização Mundial de Saúde (OMS) classifica o linfoma de Hodgkin em dois tipos histológicos: linfoma de Hodgkin com predominância linfocítica nodular e linfoma de Hodgkin clássico. Esses dois tipos diferem em suas características clínicas, evolução, morfologia e imunofenotipagem. Dentro do linfoma de Hodgkin clássico, quatro subtipos têm sido diferenciados: esclerose nodular – tipo I e tipo II, rico em linfócitos, celularidade mista e depleção linfocítica (Quadro 1).⁴

Crianças com linfoma de Hodgkin apresentam adenomegalia não dolorosa cervical ou, menos frequentemente, supraclavicular. No diagnóstico, pelo menos dois terços das crianças afetadas têm algum grau de comprometimento mediastinal, que pode levar à compressão da traquéia e brônquios.¹ Fadiga, perda ponderal, febre, prurido e suores noturnos podem estar associados.

ga, perda ponderal, febre, prurido e suores noturnos podem estar associados.

Doença de Hodgkin nodular com predomínio de linfócitos**Doença de Hodgkin clássico**

- Esclerose nodular
- Celularidade mista
- Depleção de linfócitos
- Linfoma de Hodgkin clássico rico em linfócitos

A definição diagnóstica é estabelecida pelo exame histopatológico do tecido ganglionar. A célula de Reed-Stenberg em infiltrado celular é um achado necessário para o diagnóstico.

A imunohistoquímica com positividade para os marcadores CD30 e CD20, e a negatividade para o CD45, favorece o diagnóstico dessa doença.³ Após ter sido feito o diagnóstico, é importante o estadiamento da doença, para determinar o prognóstico e o tratamento adequado.

Ultrasonografia, radiografia de tórax, tomografia computadorizada e ressonância magnética têm suas particularidades na avaliação dos pacientes e estadiamento da doença.¹

O tratamento da doença de Hodgkin, em geral, consiste em poliquimioterapia, associada ou não à radioterapia. O prognóstico depende do sexo, da idade, do estágio da doença e das alterações laboratoriais.⁵

Em relação ao caso descrito, a paciente apresentava acometimento extra-nodal pulmonar e ósseo. A diferenciação entre doença sistêmica disseminada e manifestação primária, quando ocorre envolvimento extra-nodal, é de extrema importância no linfoma de Hodgkin, pois o prognóstico é muito menos favorável na forma sistêmica.²

REFERÊNCIAS

1. Toma P, Granata G, Rossi A, Garaventa A. Multimodality imaging of Hodgkin disease and non-Hodgkin lymphomas in children. *RadioGraphics* 2007;27:1335-54.
2. Guermazi A, Brice P, Kerviler E, Fermé C, Hennequin C, Meignin V, et al. Extranodal Hodgkin disease: spectrum of disease. *RadioGraphics* 2001;21:161-79.
3. Almeida JMMF, Pitombeira MH, Magalhães SMM, Rocha Filho FD, Ferreira FVA, Mota RMS. Células dendríticas foliculares: imunofenotipagem no linfoma de Hodgkin clássico esclerose nodular. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2006;28(1):33-9.
4. Spector N. Abordagem atual dos pacientes com doença de Hodgkin. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2004;26(1):35-42.
5. Instituto Nacional do Câncer < www.inca.gov.br > Acesso em 27 jul 2009.

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