

PULMÃO RJ

ISSN 1415-4315



SOPTERJ

Suplemento de Pneumopediatria

Editor convidado: Clemax Couto Sant'Anna

Publicação Oficial da Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Estado do Rio de Janeiro



Artigos originais

- | | |
|---|-----|
| Atualização na síndrome da apnéia obstrutiva do sono em Pediatria. | S02 |
| Pneumonia lipóide na criança – revisão da literatura. | S09 |
| Tuberculose perinatal. | S17 |
| Diagnóstico laboratorial da tuberculose na infância: métodos convencionais e métodos rápidos. | S20 |
| A co-infecção tuberculose-HIV na infância. | S28 |
| O conhecimento dos pediatras sobre o diagnóstico e tratamento da asma. | S35 |
| Desafios da terapia inalatória com espaçadores em crianças. | S39 |
| Pneumonia na infância. | S45 |
| Tratamento das pneumonias comunitárias na infância. | S50 |
| Técnicas de depuração mucociliar: o que o pneumologista precisa saber? | S54 |



Qualidade de vida
pode ser tão simples
quanto iniciar bem o dia



DPOC

Symbicort[®]
fumarato de
formoterol diidratado/
budesonida

Turbuhaler[®]

Contraindicações: Hipersensibilidade à budesonida, ao formoterol ou à lactose inalatória.
Interações medicamentosas: Os bloqueadores beta-adrenérgicos (incluindo os colírios oftálmicos) podem atenuar ou inibir o efeito do formoterol.

Apresentações de Symbicort[®] indicadas para DPOC: 6/200 e 12/400 mcg.

AstraZeneca do Brasil Ltda.
Rodovia Raposo Tavares, km 26,9
CEP 06707-000 - Cotia/SP
ACCESS net/SAC 0800 0145578
www.astrazeneca.com.br

AstraZeneca 
RESPIRATÓRIA

Sumário *Content*

Editorial *Editorial*

As doenças respiratórias em crianças no Brasil.

Clemax Couto Sant'Anna. _____ S1

Artigo original *Original Article*

Atualização na síndrome da apnéia obstrutiva do sono em pediatria.

Obstructive sleep apnea syndrome in Pediatrics: up to date.

Regina Terse Ramos. _____ S2

Pneumonia lipóide na criança – revisão da literatura.

Lipoid pneumonia in children – review of literature.

Selma Maria de Azevedo Sias, Thereza Quirico-Santos. _____ S9

Tuberculose perinatal.

Perinatal tuberculosis.

Maria das Graças Rodrigues de Oliveira, Paulo Augusto Moreira Camargos. _____ S17

Diagnóstico laboratorial da tuberculose na infância: métodos convencionais e métodos rápidos.

Laboratorial diagnosis of Childhood tuberculosis: conventional and rapid methods.

Terezinha M. Martire. _____ S20

A co-infecção tuberculose e HIV na infância.

Co-infection tuberculosis- HIV in children.

Joaquim Carlos V. Dias Van-Dúnem, Rosana Alves. _____ S28

O conhecimento dos pediatras sobre o diagnóstico e tratamento da asma.

Pediatrician knowledge of diagnosis and treatment of asthma.

Ana Alice Ibiapina Parente, Maria de Fátima B. Pombo March, Antonio José L. Alves da Cunha, Edson F. Liberal. _____ S35

Desafios da terapia inalatória com espaçadores em crianças.

Challenges in aerosol therapy with spacers in children.

Leonardo S. de Farias, Maria de Fátima B. Pombo March, Ana Alice Ibiapina Parente, Mariana S de Farias, Clemax C. Sant'Anna. _____ S39

Pneumonia na infância.

Pneumonia in children.

Márcia G.A. Galvão, Marilene Augusta R. Santos. _____ S45

Tratamento das pneumonias comunitárias na infância.

Treatment of childhood pneumonia.

Sidnei Ferreira, Maria de Fátima Bazhuni Pombo March. _____ S50

Técnicas de depuração mucociliar: o que o pneumologista precisa saber? História, evidências e revisão da literatura.

Airway clearance therapies: what does pulmonologist need to know? History, evidences and literature review.

Camila Isabel da Silva Santos, Maria Angela Gonçalves de Oliveira Ribeiro, André Moreno Morcillo, José Dirceu Ribeiro. _____ S54

Instrução para autores *Instructions for the authors*

S61

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

DIRETORIA DA SOPTERJ

Presidente :

Dr. José Manoel Jansen

Vice-presidente:

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

Capital e Baixada Fluminense:

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

Niterói e Região dos Lagos:

Dr. Carlos Leonardo Pessoa - pessoalc@hotmail.com

Região Serrana:

Dra. Gláucia Maria Zanetti - glauciazanetti@gmail.com

Região Norte:

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

Região Sul:

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

Secretário Geral:

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

Secretário Adjunto:

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

Secretário de Assuntos Científicos:

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

Secretário de Divulgação:

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

Secretário de Finanças:

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

Conselho Fiscal:

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

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

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

Presidente do Conselho Deliberativo:

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

Departamento de Cirurgia Torácica:

Dr. Fernando César David - ferdavidtorax@globo.com

Departamento de Endoscopia:

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

Departamento de Pneumologia Pediátrica:

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

Departamento de Edição (Revista Pulmão RJ):

Dr. Agnaldo José Lopes - pulmaorj@gmail.com

Comissão de Asma brônquica:

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

Comissão de Câncer de Pulmão:

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

Comissão de Doença Intersticial Pulmonar:

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

Comissão de Doenças da Pleura:

Dra. Denise Duprat Neves - deduprat@gmail.com

Comissão Doenças Ocupacionais:

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

Comissão de DPOC:

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

Comissão de Educação Médica Continuada:

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

Comissão de Fisiopatologia Pulmonar:

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

Comissão de Honorários Médicos:

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

Comissão de Imagem:

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

Comissão de Infecção:

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

Comissão de Patologias Respir. Relacionadas ao Sono:

Dra. Anamelia Costa Faria - costafaria@gmail.com

Comissão de Residência Médica:

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

Comissão de Tabagismo:

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

Comissão de Terap. Int. e Vent. Mecânica:

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

Comissão de Tuberculose:

Dr. Marcus Barreto Conde - marcusconde@hucff.ufrj.br

Comissão de Hipertensão Pulmonar:

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

SOPTERJ

Rua da Lapa, 120 - Grupos 301/302

Centro Rio de Janeiro 20021-180

Fax: (21) 3852-3677

E-mail: 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:** Radiografia de tórax em crianças. Ilustração dos Anais do I Congresso Brasileiro de Tuberculose. Rio de Janeiro, 1931.

EXPEDIENTE

Editor Chefe

Aginaldo 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 Betlhem - 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



CHAMPIX*

tartarato de vareniclina

MULTIPLIQUE AS CHANCES DE PARAR¹⁻⁵

**O TRATAMENTO
COMPLETO
aumenta as
chances de
SUCESSO¹⁻⁴**



Referências bibliográficas: 1. Gorzales D et al. Varenicline, an $\alpha 4 \beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial. JAMA 2006;296:56-63. 2. Jorenby DE et al. Efficacy of varenicline, an $\alpha 4 \beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. JAMA 2006;296:56-63. 3. Aubin HJ et al. Varenicline versus transdermal nicotine patch for smoking cessation: results from a randomized open-label trial. Thorax 2006; Published online 8 Feb 2006. 4. Keeling GM, Siddiqui MA. Varenicline: a review of its use as an aid to smoking cessation therapy. CNS Drugs 2006;20:945-960. 5. Taretz S, Tornesen P, Hajek P, Williams KE, Billing CB, Reeves KR, for the Varenicline Phase 3 Study Group. Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: a randomized controlled trial. JAMA 2006;296:54-71.

Champix* (tartarato de vareniclina) é um agonista parcial dos receptores nicotínicos neuronais $\alpha 4 \beta 2$. **Indicações:** adjuvante na interrupção do tabagismo. As terapias antitabagistas têm mais probabilidade de ter sucesso em pacientes que estejam motivados a parar de fumar e que recebam aconselhamento e suporte adicionais. **Contra-indicações:** hipersensibilidade conhecida ao tartarato de vareniclina ou a qualquer componente da fórmula, não deve ser utilizado por pacientes menores de 18 anos de idade. **Advertências:** alterações psicológicas resultantes da interrupção do tabagismo, com ou sem o tratamento com Champix*, podem alterar a farmacocinética ou a farmacodinâmica de alguns medicamentos, para os quais o ajuste de dose pode ser necessário (exemplos incluem teofina, varfarina e insulina). Ao final do tratamento, a descontinuação de Champix* foi associada com um aumento na irritabilidade, urgência em fumar, depressão e/ou insônia em até 3% dos pacientes. Isto sugere que, em alguns pacientes, a vareniclina pode causar uma leve dependência física que não está associada ao vício. Houve relatos pós-comercialização de sintomas neuropsiquiátricos, alguns sérios, incluindo mudanças de comportamento, agitação, humor depressivo, comportamento e ideação suicida em pacientes tentando parar de fumar durante o tratamento com Champix*. Pacientes e familiares e/ou cuidadores devem ser avisados que, caso sejam observadas mudanças de comportamento, agitação ou humor depressivo, que não sejam típicos do paciente ou caso o paciente desenvolva ideação ou comportamento suicida, o paciente deve interromper imediatamente o tratamento com Champix* e consultar um médico. Os pacientes devem ser encorajados a reportar quaisquer históricos de doença psiquiátrica antes do início do tratamento com Champix*. **Uso durante a gravidez e lactação:** Champix* deve ser usado durante a gravidez somente se o potencial benefício justificar o risco potencial para o feto. Não se sabe se a vareniclina é excretada no leite humano. Como muitos fármacos são excretados no leite humano e devido ao potencial de reações adversas graves de Champix* em lactentes, deve-se fazer uma escolha em descontinuar a amamentação ou o medicamento, levando-se em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício do tratamento com Champix* para a mãe. **Efeitos na Habilidade de Dirigir e Operar Máquinas:** os pacientes devem ser advertidos a ter cautela ao dirigir veículos ou operar máquinas até que eles saibam como a interrupção do tabagismo e/ou a vareniclina pode afetá-los. (vide bula completa do produto). **Interações medicamentosas:** Champix* não apresenta interações medicamentosas clinicamente significativas. Não se recomenda ajuste de dose de vareniclina ou dos fármacos co-administrados listados a seguir: metformina, cimetidina, digoxina, varfarina e bupropiona. **Terapia de Reposição de Nicotina (TRN):** quando a vareniclina (1 mg, a cada 12 horas) e a terapia de substituição da nicotina (transdérmica 21 mg/dia) foram co-administradas a fumantes (N=24) por 12 dias, houve uma diminuição estatisticamente significativa da pressão arterial sistólica média (média de 2,6 mmHg) medida no dia final do estudo. Neste estudo, a incidência de náuseas, cefaleia, vômitos, tontura, dispepsia e fadiga foram maiores para a combinação do que para a terapia de reposição de nicotina sozinha (vide bula completa do produto). **Reações adversas:** parar de fumar com ou sem tratamento está associado a vários sintomas. Por exemplo, dor no peito, insônia, irritabilidade, frustração ou raiva, ansiedade, dificuldade de concentração, agitação, diminuição da frequência cardíaca, aumento do apetite ou ganho de peso, foram relatados em pacientes tentando parar de fumar. Parar de fumar com ou sem farmacoterapia também foram associados com a exacerbação da doença psiquiátrica de base. Em pacientes tratados com a dose recomendada de 1 mg a cada 12 horas após um período de titulação inicial, o evento adverso mais comumente relatado foi náusea. **Reações adversas muito comuns** ($\geq 1/10$): sonhos anormais, insônia, cefaleia, náuseas. **Reações adversas comuns** ($\geq 1/100$ e $< 1/10$): aumento do apetite, sonolência, tontura, disgeusia, vômitos, constipação, diarreia, distensão abdominal, desconforto estomacal, dispepsia, flatulência, boca seca, fadiga. **Experiência pós-comercialização:** depressão, agitação, alteração de comportamento, ideação suicida e suicídio em pacientes tentando parar de fumar durante o tratamento com Champix*. Também, foram feitos relatos de reações de hipersensibilidade, como angioedema e inchaço facial. Uma vez que esses eventos foram relatados voluntariamente por uma população de tamanho incerto, não é sempre possível estimar fielmente sua frequência ou estabelecer a relação causal da exposição ao fármaco (vide outras reações na bula completa do produto). **Posologia:** a dose recomendada é de 1 mg, a cada 12 horas, após um período de titulação de 1 semana da seguinte maneira: 1^o ao 3^o dia - 0,5 mg, uma vez ao dia; 4^o ao 7^o dia - 0,5 mg, a cada 12 horas; 8^o dia até o final do tratamento - 1 mg, a cada 12 horas. O paciente deve estabelecer uma data para parar de fumar. A administração de Champix* deve ser iniciada 1 semana antes desta data. Os pacientes que não conseguem tolerar os efeitos adversos de Champix*, podem necessitar que a dose seja diminuída temporária ou permanentemente. Os pacientes devem ser tratados com vareniclina por 12 semanas. Para pacientes que tenham parado de fumar com sucesso ao final das 12 semanas, um período de tratamento adicional de 12 semanas com vareniclina na dose de 1 mg, a cada 12 horas, é recomendado para aumentar ainda mais a probabilidade de abstinência prolongada. Os pacientes que não tiverem sucesso em parar de fumar durante as 12 semanas iniciais de terapia, ou que tenham apresentado recidiva após o tratamento, devem ser incentivados a fazer outra tentativa desde que os fatores contribuintes para a falha na tentativa tenham sido identificados e solucionados. Não há necessidade de descontinuação gradual da dose de Champix* no final do tratamento. **Pacientes com insuficiência renal:** não é necessário ajuste de dose para pacientes com insuficiência renal leve a moderada. Para pacientes com insuficiência renal grave, a dose recomendada de Champix* é de 1 mg, uma vez ao dia. A administração deve ser iniciada na dose de 0,5 mg, uma vez ao dia, para os 3 primeiros dias e, em seguida, aumentada para 1 mg, uma vez ao dia. Para pacientes com doença renal em estágio terminal sob hemodiálise, pode ser administrada uma dose de 0,5 mg uma vez ao dia, se essa for bem tolerada. **Pacientes com insuficiência hepática:** não é necessário ajuste de dose. **Pacientes idosos:** não é necessário ajuste de dose. Como os pacientes idosos têm mais probabilidade de apresentar função renal diminuída, os médicos devem considerar a situação renal de um paciente idoso. **Uso pediátrico:** Champix* não é recomendado para uso em pacientes com menos de 18 anos de idade. **Superdose:** em caso de superdose, medidas padrão de suporte devem ser instituídas conforme necessário. Verificou-se que a vareniclina é dialisada em pacientes com doença renal em estágio terminal, no entanto, não existe experiência de diálise após a superdosagem. **Apresentações:** Champix em embalagens contendo 11 comprimidos revestidos de 0,5 mg e 14 comprimidos revestidos de 1 mg; Kit Início de Tratamento: embalagens contendo 11 comprimidos revestidos de 0,5 mg e 42 comprimidos revestidos de 1 mg; Kit Manutenção de Tratamento: embalagens contendo 112 comprimidos revestidos de 1 mg; Kit Tratamento Completo: embalagens contendo 11 comprimidos revestidos de 0,5 mg e 154 comprimidos revestidos de 1 mg. **USO ADULTO. USO ORAL. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. A persistirem os sintomas, o médico deverá ser consultado.** Para maiores informações, consulte a bula completa do produto (cha07). Documentação científica e informações adicionais estão à disposição da classe médica mediante solicitação. Laboratórios Pfizer Ltda., Rua Alexandre Dumas, 1860 - Chacara Santo Antônio, São Paulo, SP - CEP 04717-904. Tel: 0800-16-7575. www.pfizer.com.br. Champix*. MS - 1.0216.0209.



FalePfizer

0800-16-7575
www.pfizer.com.br
falepfizer@pfizer.com

USO ADULTO. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. Reg. MS - 1.0216.0209
A PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO. * MARCA DEPOSITADA
ANÚNCIO DESTINADO À CLASSE MÉDICA.
Laboratórios Pfizer Ltda.
Rua Alexandre Dumas, 1860 - São Paulo - SP - CEP 04717-904
CNPJ 46.070.868/0019-96 - © Copyright Laboratórios Pfizer Ltda. 2009
Todos os direitos reservados. www.pfizer.com.br



Saúde para uma vida melhor

As doenças respiratórias em crianças no Brasil.

Clemax Couto Sant'Anna

As especialidades pediátricas no Brasil são de aparecimento recente. Há pouco mais de 20 anos, começaram a serem formados comitês e, depois, departamentos de diversas especialidades no campo da Pediatria. As sociedades médicas tomaram a iniciativa de constituir tais grupos médicos que, posteriormente, foram absorvidos pelo mercado.

A Pneumologia Pediátrica no Rio de Janeiro progrediu muito nessas últimas décadas. Há hoje um grupo de colegas, veteranos e jovens, com destacada atuação nas doenças respiratórias da infância, que participa de congressos, treinamentos, elaboração de *guidelines*, atuando também junto a mídia, etc. Há que reconhecer, contudo, que o grupo não é grande. Se a Pneumologia brasileira não é muito populosa, o ramo pediátrico é menos ainda: está em crescimento.

Este suplemento da Pulmão RJ enfoca temas pneumológicos em pediatria. Nesta apresentação, registramos nosso agradecimento mais sincero a todos os autores que, a nosso pedido, se dispuseram, em tempo *record*, a enviar artigos de revisão. Tenho certeza que o panorama especializado que o leitor vai encontrar aqui é um mirante privilegiado de nossa especialidade. Além de um artigo angolano-brasileiro, contamos com trabalhos de Salvador, Campinas, Belo Horizonte, Vitória e Rio para compor uma fotografia do nosso país nessa área da Respiriologia.

Os grandes temas das doenças respiratórias estão aqui: pneumonias, asma, tuberculose. Além disso, assuntos pouco abordados em crianças, como distúrbios do sono, terapia mucociliar e conhecimento médico, receberam tratamento peculiar nesse suplemento.

A SOPTERJ, ao longo de décadas, vem valorizando a vertente pediátrica da Pneumologia. Seu presidente, Prof. Jansen, a quem estendo meus agradecimentos, ratificou nesse suplemento o seu protagonismo, através do convite que me fez para coordenar a presente edição da Pulmão RJ. Para mim, é uma honra poder apresentar aos leitores de nossa revista esta atualização de temas pediátricos, escritos por colegas experientes, dedicados e que acreditam que só o conhecimento nos permitirá vencer o desafio da elevada morbi-mortalidade das afecções respiratórias nas crianças brasileiras.

Artigo original

Atualização na síndrome da apnéia obstrutiva do sono em pediatria.

Obstructive sleep apnea syndrome in Pediatrics: up to date.

Regina Terse Ramos¹.

RESUMO

O objetivo deste artigo é revisar a literatura médica sobre a síndrome da apnéia obstrutiva do sono (SAOS) na infância, abordando mecanismos fisiopatológicos, achados clínicos e laboratoriais, assim como seu tratamento.

Foi realizada pesquisa nas bases Bireme e Medline, através do Pub Med, com utilização dos seguintes termos: apnéia obstrutiva do sono, criança, polissonografia e tratamento.

SAOS em crianças é uma condição séria: a prevalência atual estimada, em crianças, é de até 3%. É uma significativa causa de morbidade e pode estar associada a *deficit* de crescimento, alterações neurocomportamentais, cognitivas e complicações cardiovasculares. A história clínica do paciente não é suficiente para estabelecer o diagnóstico de SAOS; a polissonografia noturna é o padrão ouro para o diagnóstico. Tradicionalmente, a adenotonsilectomia (AT), há muito tempo, é o tratamento de escolha para SAOS. Várias opções de tratamento têm sido propostas para substituir ou complementar a AT. Pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) tem sido sugerida para SAOS residual, após realização da AT. Tratamentos com medicações antiinflamatórias, incluindo corticoesteróides tópicos nasais e/ou antileucotrienos, como o montelukast, parecem ser promissores. Finalmente, tratamentos ortodônticos são uma opção adicional, com recentes resultados em crianças, sugerindo que é possível melhorar ou talvez curar o distúrbio respiratório do sono, de forma duradoura, por aumentar as passagens nasais e/ou espaço orofaríngeo.

Descritores: apnéia obstrutiva do sono, polissonografia, criança.

ABSTRACT

The aim of this article is to review the medical literature and describe the underlying pathophysiological mechanisms, clinical and laboratory findings, and treatment in children with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS).

Bireme library and Medline were explored via Pub Med, search terms obstructive sleep apnea, children, polysomnography, and treatment.

Currently, the prevalence of OSAS in children is estimated to be 3% of all children. Although it is a serious condition that has been underestimated, OSAS is a significant cause of morbidity and can be associated with poor growth, behavioral abnormalities, neurocognitive impairment and cardiovascular complications. Patient's clinical history is not adequate to establish the final diagnosis. Overnight polysomnography remains the diagnostic gold standard of OSAS. Traditionally, adenotonsillectomy (AT) has long been the treatment of choice for OSAS. Several treatment options have been recently proposed for replacing or complementing AT. Continuous positive airway pressure (CPAP) is now suggested in children with remaining OSAS after AT. Anti-inflammatory treatments, including nasal glucocorticoids and/or the anti-leukotriene montelukast, appear to hold great promise. Finally, recent results in children suggest that orthodontic treatments are an appealing option, improving or even curing SDB in a durable manner by enlarging the nasal passages and/or the oropharyngeal airspace.

Keywords: obstructive asleep apnéia, polysomnography, child.

1. Professora Assistente do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia (UFBA). Doutora em Medicina Interna - Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

Trabalho realizado no Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia (UFBA). Não há conflito de interesse.

Endereço para correspondência: Regina Terse Ramos. Av. Sete de Setembro, 1822/401, Corredor da Vitória, CEP 40080002, Salvador, BA, Brasil.
E:mail: reginaterse@yahoo.com.br.

INTRODUÇÃO

O sono é um estado neurologicamente complexo, entretanto facilmente reversível, de reduzida responsividade e interação com o meio ambiente, diferindo do coma e da anestesia geral, que são difíceis de reversão e não se qualificam como sono.¹ Está relacionado ao controle automático da respiração, constituindo-se elemento fundamental na fisiopatologia de diversos distúrbios respiratórios, tais como apnéia da prematuridade, síndrome da hipoventilação central, síndrome da morte súbita do lactente e síndrome da apnéia obstrutiva do sono (SAOS). A criança gasta, em média, cerca de metade da sua vida dormindo. O recém-nascido chega a dormir cerca de 16 horas no dia. Portanto, as desordens respiratórias durante o sono são de particular importância durante a infância.²

Pesquisas no campo das alterações do sono, em pediatria, têm demonstrado que o distúrbio respiratório associado ao sono é um *continuum* de gravidade, variando desde obstrução parcial da via aérea superior (VAS), produzindo ronco, à síndrome da resistência aumentada das VAS, até episódios contínuos de completa obstrução da VAS. Dos distúrbios respiratórios do sono, o mais frequente e diagnosticado é a SAOS.³

Segundo a *American Thoracic Society* define-se SAOS como alteração do sono caracterizada por complexo de sintomas neurocomportamentais, com recorrentes episódios de fechamento parcial e/ou completo da VAS, que interrompe a ventilação normal e altera os padrões de normalidade do mesmo. Esta desordem é resolvida quando, durante a indução do sono, a instabilidade da VAS é sanada.⁴

EPIDEMIOLOGIA

Em 1892, *Sir William Osler*, em seu livro, descreveu SAOS na infância, abordando os sintomas diurnos e noturnos e associando-os ao aumento crônico do tecido linfóide.⁵ SAOS foi redescoberta em crianças em 1976, por Guilleminault e colaboradores.⁶ SAOS na criança é uma condição grave, mas tem sido sub-diagnosticada, pois difere, significativamente, na sua apresentação clínica, fisiopatologia, características polissonográficas e sequelas do que é observado no adulto.

A prevalência atual da SAOS é propriamente difícil de ser mensurada, pois além de a maioria dos casos ser sub-diagnosticada, muitas das publicações sobre estudos de prevalência demonstram problemas metodológicos. Vários autores descrevem a prevalência de 1 a 3% em crianças.⁷⁻⁹ Ocorre durante toda a faixa etária pediátrica, do recém-nascido ao adolescente. A faixa etária de maior prevalência é a de pré-escolares, entre três e cinco anos de idade, que coincide com o pico de maior crescimento do tecido linfóide, e a de adolescentes.¹⁰ Estimativas baseadas em dados da literatura sugerem que a proporção igual de SAOS entre os sexos, em crianças pré-púberes, ocorre, provavelmente, por ainda não apresentarem a influência dos

hormônios sexuais nesta faixa etária.⁴ Na pós puberdade, a distribuição segue a predominância do sexo masculino em adultos.¹¹ Dados limitados sugerem que alguns grupos étnicos possam ter risco aumentado de SAOS na infância, como demonstraram Redline e colaboradores.¹² Claramente existe risco aumentado de distúrbio respiratório do sono na família na qual um membro é afetado.¹³ Os pediatras devem, sistematicamente, questionar outros membros familiares sobre problemas relacionados ao sono quando existe uma história positiva para tal.

Evidências atuais têm demonstrado potenciais interações entre SAOS pediátrica, fatores genéticos e condições ambientais ou do estilo de vida na fisiopatologia da morbidade do órgão-alvo. Gozal e colaboradores¹⁴ demonstraram o potencial papel da variante alélica do gen que codifica a apolipoproteína E (APOE) como evidência da vulnerabilidade genética. Concluíram que o alelo epsilon 4 APOE é mais frequente em crianças com SAOS, principalmente naquelas que desenvolvem *déficits* neurocognitivos, sugerindo que esteja associado não somente ao risco de ter distúrbio respiratório do sono, mas também ao de ter disfunção neurocognitiva. É importante pesquisar informações sobre elementos ambientais, como nutrição, exposições repetidas a viroses respiratórias, exposição passiva ou ativa à fumaça de cigarro, nível de atividade física e intensidade da atividade intelectual, pois esses fatores podem afetar, não só o risco fisiopatológico para SAOS, como também modificar a susceptibilidade para as consequências da SAOS.¹⁵

FISIOPATOLOGIA

A marca principal da SAOS na infância é o aumento da resistência da VAS durante o sono. A fisiopatologia da SAOS traduz-se em uma complexa interação entre uma via aérea predisposta ao colapso e compensação neuromuscular. Medidas anatômicas do lúmen da via aérea, do tecido mole e do esqueleto são de importância crítica para o desenvolvimento da SAOS, embora não sejam as únicas razões para o padrão da desordem respiratória do sono. Esses dados indicam um papel para outros determinantes da patência da via aérea, como ativação neuromuscular, controle da ventilação e limiar do despertar.¹⁶

O fenômeno central da doença é o colapso da faringe, que pode ocorrer na rinofaringe, na orofaringe e na hipofaringe, sendo o sítio mais frequente o espaço retropalatal na orofaringe. Como a faringe não possui ossos ou cartilagens, a sua permeabilidade é o resultado do equilíbrio entre a pressão inspiratória negativa e a força muscular abduutora da faringe. Quando as paredes apenas se tocam, surge o ronco. Se houver colapso parcial, aparecem as hipopneias e, se o colapso for total, as apnéias. No último caso, a asfixia ocorre rapidamente e o despertar surge em 20 a 30 segundos, ativando os músculos abdutores da faringe e normali-

zando o fluxo aéreo.¹⁷ Durante o sono, há relaxamento muscular generalizado, e, mesmo em pessoas saudáveis, nota-se diminuição da capacidade dos músculos dilatadores da faringe em responder à pressão negativa. Esta atonia é vista principalmente na fase REM, etapa na qual as apnéias obstrutivas são mais frequentes e mais prolongadas.¹⁸

A forma da faringe é um fator anatômico que pode contribuir para o colapso da VAS. Estudos de volume através de imagem de ressonância magnética nuclear (RMN) têm sugerido que, em pessoas normais, a faringe tem forma elíptica, com o maior eixo orientado transversalmente, enquanto nos pacientes com SAOS o maior eixo é anteroposterior ou longitudinal. Essa orientação coloca o músculo dilatador das VAS em desvantagem mecânica para manter a patência das VAS.¹⁹ Além do tamanho da via aérea e da influência das estruturas teciduais adjacentes, o seu comprimento pode afetar o colapso, segundo a equação de *Poiseuilles*, na qual a resistência está linearmente relacionada à extensão do tubo. Em humanos, a orofaringe é relativamente longa e, portanto, tende a ter alta resistência e ser mais predisposta ao colapso. Malhotra e colaboradores²⁰ sugerem que a maior extensão da VAS no homem pode ser um fator que explique a maior predisposição do mesmo ao colapso da faringe, quando comparado às mulheres. Por fim, o aumento da resistência da VAS por obstrução nasal, secundária a desvio do septo nasal, edema de mucosa ou inflamação podem contribuir para ocorrência de SAOS. Um mecanismo pelo qual a obstrução nasal pode predispor a SAOS é o desvio da respiração para o modo oral, o qual predispõe a uma via aérea mais colapsável.^{21,22}

Uma das mais novas teorias a respeito do colapso da VAS é a que envolve o volume pulmonar. Esse pode afetar a capacidade de colapso das VAS, independente da atividade muscular da mesma. A diminuição do volume pulmonar, no fim da expiração, resulta em aumento do colapso das VAS, enquanto seu aumento tem efeito oposto.²³ Os portadores de SAOS, tendo a faringe mais complacente, serão mais dependentes deste último mecanismo. Cenários que envolvem a diminuição do volume pulmonar ocorrem frequentemente e podem ser sub-valorizados na patogênese da SAOS e do colapso das VAS.²⁴

O PAPEL DA INFLAMAÇÃO NA SAOS PEDIÁTRICA

Dados atuais sugerem que a inflamação da mucosa orofaríngea ocorra nos pacientes com SAOS e contribua para os mecanismos fisiopatológicos que intermedeiam a obstrução intermitente das VAS durante o sono. O aumento dos marcadores inflamatórios encontrados nas vias aéreas de pacientes com SAOS seria decorrente das respostas inflamatórias induzidas pela presença de lesão do tecido mole, associada ao dano vibratório recorrente. Outro possível mecanismo potencial mediando inflamação sistêmica e local envolve

hipóxia noturna intermitente que, através do fenômeno isquemia-reperfusão-injúria, produz radicais livres de oxigênio.²⁵ Análise histológica de tecidos obtidos de pacientes que se submeteram a uvulopalatofaringoplastia para SAOS revela marcado edema sub-epitelial, excessiva infiltração de células plasmáticas e redução na área de superfície do tecido conectivo papilar que provê suporte para o epitélio.²⁶ No fluido nasal de pacientes com SAOS, leucócitos polimorfonucleares, concentrações de bradicinina e peptídeos intestinais vasoativos estão aumentados.²⁷ Boyd e colaboradores²⁸ demonstraram a presença de inflamação no palato mole, com predomínio de células T CD8+ e CD25+. Salerno e colaboradores²⁹ encontraram aumento do percentual de neutrófilos no escarro de pacientes adultos com SAOS, quando comparados aos controles. Marcadores inflamatórios e do estresse oxidativo, exalados da via aérea, tais como Interleucina-6 e 8-Iso-pentano, são encontrados em níveis aumentados no condensado do ar exalado de adultos com SAOS, sem qualquer outra doença respiratória associada.³⁰ O fator de necrose tumoral (TNF)- α e níveis de interleucina-6 estão elevados em pacientes com SAOS, se comparados aos pacientes com hipersonia e indivíduos obesos sem SAOS. Sabendo-se que TNF- α está associado com a modulação de sonolência e fadiga, esta citocina pode exercer um papel em mediar os sintomas constitucionais da SAOS e contribuir para manifestações cardiovasculares em adultos.²⁵ Amilóide A sérico, outro fator de risco cardiovascular, está também aumentado em pacientes adultos com SAOS.³¹ A associação entre marcadores inflamatórios da VAS e distúrbios respiratórios do sono em adultos levou vários pesquisadores a investigar crianças. Os leucotrienos cisteínicos são importantes mediadores da inflamação e potentes agentes quimiotáticos, além de ativadores de neutrófilos. Os efeitos dos mediadores ocorrem após sua interação com os receptores dos leucotrienos cisteínicos 1 e 2 (CYS LT1-R e CYS LT2-R) e estes são expressos em vários tecidos, incluindo a mucosa nasal e os pulmões. Existe substancial evidência dando suporte ao papel do antagonista do CYS LT1-R em reduzir inflamação em crianças com doenças inflamatórias, como asma e rinite alérgica.²⁵ Em 2004, Goldbart e colaboradores³² avaliaram o padrão de expressão dos CYS LT1-R e CYS LT2-R em crianças que se submeteriam à tonsilectomia e comparou aqueles padrões nas crianças encaminhadas para cirurgia, por faringoamigdalites e naquelas encaminhadas à cirurgia porque apresentavam SAOS. Assim, haveria um processo inflamatório que envolve a expressão e regulação dos leucotrienos na criança com SAOS. Existe um contínuo esforço para identificar se as propriedades inflamatórias do tecido linfóide da VAS são causa ou resultado do distúrbio respiratório do sono. Goldbart e colaboradores,³³ em 2007, sugeriram que o Vírus Sincicial Respiratório possa ter papel em induzir alterações neuro-imunomoduladoras dentro

do tecido adenotonsilar predispondo, então, à proliferação deste tecido, contribuindo basicamente para a emergência da SAOS.

A proteína C reativa (PCR), sensível marcador de inflamação sistêmica, está aumentada em pacientes com SAOS, quando comparados a controles pareados por idade e índice de massa corpórea. A PCR participaria da formação de lesões ateromatosas, através da ativação leucocitária e disfunção endotelial. Também tem sido relacionada à resistência à insulina e a baixos níveis do hormônio adiponectina cardioprotetor, derivado das gorduras, sugerindo associação entre inflamação, aterogênese e resistência à insulina.³⁴ Li e colaboradores³⁵ demonstraram que crianças com SAOS moderada, com índice de apnéia obstrutiva (IA) maior que cinco, tinham significativamente altos níveis de PCR, comparados aqueles com SAOS leve (IA = 1-5). Análise de regressão linear múltipla indicou que o IA esteve associado, de forma independente, com níveis de PCR e esses diminuíram, significativamente, seguindo-se ao tratamento da SAOS.

SAOS E OS FATORES DE RISCO

A SAOS na infância possui etiologia multifatorial, decorrente da associação de fatores obstrutivos estruturais (como a hipertrofia de tonsilas, a laringomalácea, ou malformações craniofaciais) e fatores neuromotores (como hipotonia da musculatura faríngea e síndromes neurológicas). Em algumas crianças, os fatores neuromotores predominam e, em outras, os estruturais.³⁶ Os fatores de risco mais frequentemente associados são:

Alterações craniofaciais: ósseas e dos tecidos moles das VAS

Têm importância especialmente em indivíduos não obesos e, nos pacientes obesos, podem ser um fator de risco adicional. Anormalidades estruturais craniofaciais podem favorecer o aparecimento de padrão respiratório anormal no sono, mesmo com aumento moderado de peso.²⁴

Estudos utilizando cefalometria têm demonstrado, em geral, que pacientes com apnéia do sono têm mandíbula pequena, hipoplásica ou maxila retroposicionada, estreitamento do espaço posterior da via aérea e osso hióide posicionado inferiormente.^{24,37} Como consequência, a língua, o palato mole e os tecidos moles que circundam a VAS são deslocados posteriormente, estreitando o lúmen da via aérea. Outros achados craniofaciais são o palato duro alto e estreitado, a mordida cruzada e um importante (> 2 mm) overjet (distância horizontal, ântero-posterior, dos incisivos superiores para os inferiores, assim como a distância entre os segundos molares maxilares e mandibulares, em milímetros).^{13,37}

Os tecidos moles da faringe que reduzem o tamanho da via aérea são as tonsilas, palato mole, a úvula, a língua e as paredes laterais da faringe. Hipertrofia de

tonsilas faríngea e/ou palatina é considerada o mais importante fator de risco para o desenvolvimento de SAOS na infância. Todavia, a gravidade da mesma não está sempre em correlação com o tamanho das tonsilas ou das adenóides. Muitas crianças com importante hipertrofia de tonsilas faríngeas e palatinas não têm distúrbios respiratórios associados ao sono. Logo, a hipertrofia adenotonsilar, por si só, não é o suficiente para produzir SAOS. Podem coexistir outros fatores de risco, como alterações anatômicas das VAS ou alterações do controle da ventilação durante o sono.⁴

O nariz também pode ser um fator de risco, por exercer papel no colapso da VAS. O desvio de septo nasal ou edema da mucosa nasal levando ao engurgitamento dos cornetos nasais, nos pacientes com ou sem rinite alérgica, podem causar obstrução nasal e, assim, causar um aumento na resistência ao fluxo aéreo acima da porção passível de colapso da faringe. Como resultado, a pressão de colapso negativa, aumentada na inspiração, leva à maior facilidade de colapso da faringe.³⁸

Obesidade

A obesidade e os distúrbios respiratórios do sono, em crianças, já eram reconhecidos nos idos de 1800, quando Charles Dickens,³⁹ em seu livro, *The Pickwick Papers*, descreveu o garoto Joe, que era obeso, roncava muito alto durante o sono, tinha excessiva sonolência diurna e falência cardíaca. Crianças com SAOS usualmente não são obesas, entretanto, crianças obesas têm alto risco para SAOS. O grau de obesidade correlaciona-se com a gravidade da obstrução das VAS e o grau de hipoxemia.⁸

Guilleminault e colaboradores,⁴⁰ em 1981, relataram que 10% das 50 crianças avaliadas com SAOS eram obesas mórbidas. A obesidade pode contribuir de diferentes formas para SAOS: alterando a estrutura ou função das VAS, influenciando o grau de dessaturação da oxihemoglobina ou, ainda, prejudicando a respiração. Segundo a literatura, obesos têm uma diminuição do calibre das VAS, mas o exato mecanismo desse estreitamento ainda precisa ser esclarecido.⁴¹ Alguns estudos mostram que a diminuição do calibre das VAS seria devido à infiltração de gordura nas paredes laterais da faringe; outros que esta infiltração seria secundária ao acúmulo de tecido adiposo na língua, palato e úvula. A forma das VAS é outro mecanismo proposto pelo qual a obesidade pode levar a SAOS.³⁷ Arens e colaboradores¹⁹ avaliaram 10 crianças com SAOS, entre 2 e 7 anos de idade, com RMN e observaram que os pacientes com SAOS apresentavam o maior eixo da faringe na direção anteroposterior ou longitudinal, diferente dos controles que apresentavam a faringe em forma de elipse, com o maior eixo orientado transversalmente. Essas alterações podem dificultar a ação dos músculos dilatadores da faringe. Ainda não está claro se a orientação longitudinal da faringe é causada pelo acúmulo de gordura lateral.

Estudos em adultos sugerem que a gordura ao redor da faringe aumentaria sua complacência. A obesidade pode levar à diminuição do volume pulmonar, causando redução do diâmetro da faringe, aumento da resistência e levando a seu colapso.⁴¹

Embora a circunferência do pescoço seja considerada uma importante característica física de pacientes adultos com apnéia do sono, há dados escassos a esse respeito em crianças.¹³ A perda de peso estaria associada à melhora da apnéia do sono.³⁷

Síndromes Genéticas

São as causas mais comuns de SAOS em lactentes, particularmente aquelas associadas a alterações craniofaciais.

As síndromes que estão relacionadas com hipoplasia do terço médio da face (Síndrome de Apert), micrognatia (como a Sequência de Pierre Robin), as anomalias da base do crânio (como Arnold-Chiari) ou obstrução nasal (como a Associação de CHARGE) são as relacionadas a SAOS na infância.²

A Síndrome de Down é um dos mais conhecidos fatores de risco para SAOS na infância, devido às pequenas dimensões craniofaciais, hipoplasia mandibular e do terço médio da face, língua larga com deslocamento posterior; VAS pequena, hipertrofia adenotonsilar, hipotonia da musculatura faríngea (parte da hipotonia generalizada da síndrome), controle ventilatório central anormal, além de secreções aumentadas e aumento da incidência de anomalias do trato respiratório inferior, obesidade, hipotireoidismo e hipotonia generalizada. A obstrução geralmente acontece na base da língua e ao nível das tonsilas e das adenóides. Alguns dos achados da SD, como hipertensão pulmonar, problemas comportamentais e retardo mental, podem ser devidos, pelo menos em parte, a SAOS não reconhecida, com sua associação à hipoxemia, hiper carbida e distúrbio do sono. A hipertensão pulmonar ocorre precocemente e é mais grave nos pacientes com SD.⁴² História do sono e dos padrões respiratórios deve sempre ser buscada na criança com SD.

Doenças Neuromusculares

Podem levar a SAOS, por incoordenação dos músculos das VAS, associada à hipotonia ou hipertonia da musculatura faríngea. Em crianças com doenças neuromusculares, SAOS também poderá se manifestar durante o período diurno e associar-se a distúrbios de deglutição e hipersalivação.⁴³ As principais doenças são: Síndrome de Shy-Drager, caracterizada por degeneração multisistêmica (apnéia central e obstrutiva) e doenças neuromusculares que envolvem a musculatura facial e toracoabdominal, tais como poliomielite, distrofias musculares e miotônicas. Pacientes com neuropatias adquiridas ou hereditárias (esclerose lateral amiotrófica e doença de Charcot-Marie-Tooth) também tem risco de SAOS.³⁷

ACHADOS CLÍNICOS

Vários dos achados clínicos da SAOS na criança são diferentes do adulto. Na infância, há grande variedade de manifestações da síndrome clínica. O espectro varia de hipoventilação obstrutiva sem qualquer apnéia obstrutiva completa à combinação de apnéia obstrutiva e hipoventilação obstrutiva e apnéia obstrutiva sem hipoventilação obstrutiva.⁴³ Pode haver excessiva sonolência diurna, mas a maioria das crianças não tem sonolência. A maioria é obesa e algumas têm dificuldade para crescer. Em alguns casos de distúrbio respiratório grave, o tecido linfóide tonsilar e adenoidiano é pequeno, enquanto que, em outros, mesmo com hipertrofia dos mesmos, os quadros são leves ou os indivíduos podem ser assintomáticos.⁴⁴ As queixas mais comuns na infância são o ronco e a dificuldade para respirar durante o sono; algumas crianças poderão não ter o ronco clássico e sim respiração ruidosa e difícil; respiração bucal e frequentes episódios de infecções do trato respiratório superior e otite média.⁴⁵ Outros sintomas noturnos referidos são pausas respiratórias, sono inquieto, sudorese, posturas não usuais ou bizarras durante o sono, frequentemente com o pescoço hiperextendido e, às vezes, sentadas, procurando assumir posições que facilitem a passagem aérea.⁴ Sonambulismo, terrorres noturnos e bruxismo são observados com maior frequência que na população pediátrica geral. Dentre os sintomas ao despertar: boca seca, desorientação, confusão e cefaléia. A cefaléia geralmente caracteriza-se por ser unilateral e ter o seu início durante o sono.⁴³

A SAOS não tratada pode resultar em grave morbidade. Relatos iniciais documentavam complicações, tais como, baixo desenvolvimento pênodo-estatural, cor *pulmonale* e retardo mental.^{6,46} Essas sequelas tão graves parecem ser menos comuns, atualmente, por causa do diagnóstico precoce e do tratamento. Os distúrbios respiratórios do sono podem afetar o sistema nervoso central, os sistemas cardiovascular e metabólico, o crescimento somático e interferir com a qualidade de vida. Semelhante ao adulto, a SAOS na infância tem sido associada ao alto risco de morbidades cardiovasculares, como hipertensão sistêmica, embora com menor gravidade.⁴⁷ A hipóxia intermitente que ocorre durante o sono pode levar a elevações da pressão da artéria pulmonar, gerando algum grau de disfunção ventricular direita. Entretanto, a prevalência de hipertensão pulmonar na SAOS pediátrica não tem sido, sistematicamente, avaliada.¹⁵

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

O diagnóstico de SAOS pode ser estabelecido com a história e o exame físico, audiotape, videotape, oximetria de pulso, polissonografia abreviada e polissonografia completa.¹³ Embora a polissonografia seja, atualmente, o padrão ouro para diagnóstico da SAOS,⁴ muitos autores questionam a sua utilidade e facilidade

de realização na prática clínica de rotina. Os argumentos utilizados são o alto custo e a perda de consenso na interpretação dos achados polissonográficos. Por outro lado, a história e o exame físico são pobres preditores de SAOS e os estudos abreviados tendem a ser úteis diante de resultados positivos, mas têm baixo valor preditivo negativo.²⁸ A polissonografia foi, originalmente, desenvolvida para adultos e, mais tarde, adaptada para crianças. Atualmente, pode ser realizada em qualquer faixa etária, desde que com material apropriado e equipe bem treinada.⁴⁸ Consiste na monitorização contínua, durante toda a noite, de numerosas variáveis fisiológicas, incluindo eletroencefalograma, eletrocardiograma, eletrooculograma, eletromiograma, medida do fluxo aéreo oral e nasal, esforço respiratório toraco-abdominal e medida da saturação de O₂, através de oxímetro de pulso, além de ronco e posição corporal durante o sono. A polissonografia registra os estágios do sono e sua duração, os microdespertares, a queda na saturação da oxihemoglobina e o número de apnéias e hipopneias por hora de sono. Alguns laboratórios também incluem a mensuração do CO₂ e monitorização da pressão esofágica, esse último objetivando diagnosticar a síndrome da resistência das vias aéreas superiores.⁴⁹

Os parâmetros polissonográficos não têm sido bem padronizados na faixa etária pediátrica e não se sabe que valores são preditores de desfecho a longo prazo.¹⁵ Muitos serviços de medicina do sono consideram um IA maior ou igual a 1 como anormal.^{49,50} Esse critério não leva em consideração os episódios de hipopneia; entretanto, recentemente, o índice de apnéia-hipopneia (IAH) maior que 1 tem sido proposto como diagnóstico para SAOS.¹³

TRATAMENTO DA SAOS

As decisões acerca do tratamento da SAOS, na infância, devem ser baseadas no conjunto de sintomas, no exame físico e na polissonografia. Muitas crianças melhoram após tonsilectomia e adenoidectomia, quando existe hipertrofia adenotonsilar, e esses procedimentos constituem-se no tratamento fundamental

REFERÊNCIAS:

1. Carskadon MA, Wolfson AR, Acebo C, Tzischinsky O. Adolescent sleep patterns, circadian timing, and sleepiness at a transition to early school days. *Sleep* 1998;21:871-81.
2. Valera FCP, Demarco RC, Anselmo-Lima WT. Síndrome da Apnéia e da Hipopnéia Obstrutiva do Sono (SAHOS) em crianças. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2004;70:232-7.
3. Goldstein NA, Pugazhendhi V, Rao SM, Weedon J, Campbell TF, Goldman AC, et al. Clinical assessment of pediatric obstructive sleep apnea. *Pediatrics* 2004;114:33-43.
4. American Academy of Pediatrics. Clinical Practice Guideline: diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics* 2002;109:704-712.
5. Osler W. Chronic tonsillitis. In: *The principles and practice of medicine*. 1st ed. New York: Appleton and Company;1892. p. 335-9.
6. Guilleminault C, Eldridge FL, Simons B, Dement W. Sleep apnea in eight children. *Pediatrics* 1976;58:23-31.
7. Kotagal S. Sleep disorders in childhood. *Neurol Clin Am* 2003;21:961-8.
8. Marcus CL. Sleep-disordered breathing in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;164:16-30.
9. American Thoracic Society/American Sleep Disorders Association. Statement on health outcomes research in sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:335-41.
10. Contencin P, Guilleminault C, Manach Y. Long-term follow-up and mechanisms of Obstructive Sleep Apnea (OSA) and related syndromes through infancy and childhood. *Inter J Pediatr Otorhinolaryngol* 2003;67 Suppl 1:S119-S123.
11. McNamara F, Sullivan CE. The genesis of adult sleep apnoea in childhood. *Thorax* 2000;55:964-9.
12. Redline S, Tishler PV, Schluchter M, Aylor J, Clark K, Graham G. Risk factors for sleep-disordered breathing in children:

da SAOS na infância.⁵¹ O comprometimento respiratório no pós-operatório tem sido descrito em 16% a 27% das crianças com SAOS, como edema e aumento de secreções nas vias aéreas, depressão respiratória secundária a agentes analgésicos e anestésicos e edema pulmonar pós-obstrutivo; complicações pós-operatórias imediatas, como dor, aporte calórico oral inadequado e hemorragia, também podem ocorrer.⁵² Crianças muito jovens com SAOS grave têm chances de desenvolver complicações respiratórias no pós-operatório. Contudo, muitos pacientes tratados cirurgicamente podem ter recorrência dos sintomas durante a adolescência.⁵³

A falta de resposta ao tratamento cirúrgico e a recorrência dos sintomas, em alguns pacientes, sugerem que SAOS na infância não é só decorrente de anormalidades anatômicas, mas também de fatores neuromusculares e dinâmicos.²⁴ Quando os procedimentos cirúrgicos não são eficazes, a terapia com pressão positiva contínua na via aérea (CPAP) é geralmente instituída. Todavia, há crianças com quadros leves nas quais se questiona o risco/benefício da adenotonsilectomia ou do uso CPAP. O uso de corticoesteróides nasais ou de drogas antagonistas do receptor dos leucotrienos, ou mesmo a associação de ambas, tem se mostrado efetivo em melhorar a SAOS residual, após adenotonsilectomia.¹⁵

Os tratamentos ortodônticos também podem ser uma opção terapêutica, levando à melhora ou talvez à cura da SAOS, a longo prazo, por aumentar a passagem nasal ou o espaço orofaríngeo. A detecção sistemática de alterações ortodônticas e a melhor colaboração com especialistas maxilofaciais, ortodontistas e dentistas, é necessária para decidir a melhor opção de tratamento para a criança com SAOS.⁵⁴

Há avanços no campo da medicina do sono. As apnéias e hipopneias não são os únicos indicadores de distúrbio respiratório durante o sono e é um desafio estabelecer novos critérios diagnósticos, a despeito da disponibilidade de novas tecnologias. Entretanto, os achados clínicos e os resultados polissonográficos devem ser utilizados para determinar o diagnóstico e guiar o manejo terapêutico.

- associations with obesity, race, and respiratory problems. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(5 pt1):1527-32.
13. Guilleminault C, Lee JH, Chan A. Pediatric obstructive sleep apnea syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159:775-85.
 14. Gozal D, Capdevila OS, Kheirandish-Gozal L, Crabtree VM. APOE epsilon 4 allele, cognitive dysfunction, and obstructive sleep apnea in children. *Neurology* 2007;69:243-9.
 15. Capdevila OS, Kheirandish-Gozal L, Dayyat E, Gozal D. Pediatric obstructive sleep apnea: complications, management, and long-term outcomes. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:274-82.
 16. Owens RL, Eckert DJ, Yeh SY, Malhotra A. Upper airway function in the pathogenesis of obstructive sleep apnea: a review of the current literature. *Curr Opin Pulm Med* 2008;14:519-24.
 17. Rama AN, Tekwani SH, Kushida CA. Sites of obstruction in obstructive sleep apnea. *Chest* 2002;122:1139-47.
 18. Goh DY, Galster P, Marcus CL. Sleep architecture and respiratory disturbances in children with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:682-6.
 19. Arens R, Sin S, McDonough JM, Palmer JM, Dominguez T, Meyer H, et al. Changes in upper airway size during tidal breathing in children with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:1298-304.
 20. Malhotra A, Huang Y, Fogel RB, Pillar G, Edwards JK, Kikinis R, et al. The male predisposition to pharyngeal collapse: importance of airway length. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1388-95.
 21. Rappai M, Collop N, Kemp S, deShazo R. The nose and sleep-disordered breathing: what we know and what we do not know. *Chest* 2003;124:2309-23.
 22. Mc Nicholas WT. The nose and variable nasal obstruction may be more important in pathophysiology than fixed obstruction. *Eur Respir J* 2008;32:3-8.
 23. Nguyen ATD, Yim S, Malhotra A. Pathogenesis. In: Kushida CA (ed.). *Obstructive Sleep Apnea: Pathophysiology, Comorbidities, and Consequences*. New York: Informa Healthcare; 2007. p. 171-95.
 24. Woodson BT, Franco R. Physiology of sleep disordered breathing. *Otolaryngol Clin North Am* 2007;40:691-711.
 25. Goldbart AD, Tal A. Inflammation and sleep disordered breathing in children: a state-of-the-art review. *Pediatr Pulmonol* 2008;43:1151-60.
 26. Sekosan M, Zakkar M, Wenig BL, Olopade CO, Rubinstein I. Inflammation in the uvula mucosa of patients with obstructive sleep apnea. *Laryngoscope* 1996;106:1018-20.
 27. Rubinstein I. Nasal inflammation in patients with obstructive sleep apnea. *Laryngoscope* 1995;105:175-7.
 28. Boyd JH, Petrof BJ, Hamid Q, Fraser R, Kimoff RJ. Upper airway muscle inflammation and denervation changes in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:541-6.
 29. Salerno FG, Carpagnano E, Guido P, Bonsignore MR, Roberti A, Aliani M, et al. Airway inflammation in patients affected by obstructive sleep apnea syndrome. *Respir Med* 2004;98:25-8.
 30. Carpagnano GE, Kharitonov SA, Resta O, Foschino-Barbaro MP, Gramiccioni E, Barnes PJ. Increased 8-isoprostane and interleukin-6 in breath condensate of obstructive sleep apnea patients. *Chest* 2002;122:1162-7.
 31. Svatikova A, Wolk R, Shamsuzzaman AS, Kara T, Olson EJ, Somers VK. Serum amyloid a in obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003;108:1451-4.
 32. Goldbart AD, Goldman JL, Li RC, Brittan KR, Tauman R, Gozal D. Differential expression of cysteinyl leukotriene receptors 1 and 2 in tonsils of children with obstructive sleep apnea syndrome or recurrent infection. *Chest* 2004;126:13-8.
 33. Goldbart AD, Mager E, Veling MC, Goldman JL, Kheirandish-Gozal L, Serpero LD, et al. Neurotrophins and tonsillar hypertrophy in children with obstructive sleep apnea. *Pediatr Res* 2007;62:489-94.
 34. Hatipoglu U, Rubinstein I. Inflammation and obstructive sleep apnea syndrome: how many ways do I look thee? *Chest* 2004;126:1-2.
 35. Li AM, Chan MH, Yin J, So HK, Ng SK, Chan IH, et al. C-reactive protein in children with obstructive sleep apnea and the effects of treatment. *Pediatr Pulmonol* 2008;43:34-40.
 36. Marcus CL. Pathophysiology of childhood obstructive sleep apnea: current concepts. *Resp Physiol* 2000; 119:143-54.
 37. Ramar K, Guilleminault C. Risk Factors. In: Kushida CA, editor. *Obstructive Sleep Apnea: Pathophysiology, Comorbidities, and Consequences*. New York: Informa Healthcare; 2007. p. 111-24.
 38. Chen W, Kushida CA. Nasal obstruction in sleep-disordered breathing. *Otolaryngol Clin N Am* 2003;36:437-60.
 39. Dickens C. *The Posthumous Papers of the Pickwick Club*. 6th ed. London: Oxford University Press; 1961. p. 753-68.
 40. Guilleminault C, Korobkin R, Winkle R. A review of 50 children with obstructive sleep apnea syndrome. *Lung* 1981;159:275-87.
 41. Koenig SM. Pulmonary complications of obesity. *Am J Med Sciences* 2001;321:249-79.
 42. Ng DK, Hui HN, Chan CH, Kwok KL, Chow PY, Cheung JM, et al. Obstructive sleep apnoea in children with Down syndrome. *Singapore Med J* 2006;47:774-9.
 43. Carroll JL, Loughlin GM. Obstructive sleep apnea syndrome in infants and children: clinical features and pathophysiology. In: Ferber R, Kryge M. *Principles and practice of sleep medicine in the child*. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1995. Chapter 18. p. 163-91.
 44. Marcus CL, Curtis S, Koerner CB, Joffe A, Serwint JR, Loughlin GM. Evaluation of pulmonary function and polysomnography in obese children and adolescents. *Pediatr Pulmonol* 1996;21:176-83.
 45. Carroll JL. Obstructive sleep-disordered breathing in children: new controversies, new directions. *Clin Chest Med* 2003;24:261-82.
 46. Brouillette RT, Fernbach SK, Hunt CE. Obstructive sleep apnea in infants and children. *J Pediatr* 1982;100:31-40.
 47. Amin RS, Carroll JL, Jeffries JL, Grone C, Bean JA, Chini B, et al. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure in children with sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:950-6.
 48. Asensi JRV. *Sleep Polygraphic Studies in Children: indications and techniques*. *Pediatr Pulmonol* 2004;26:244-6.
 49. Katz ES, Marcus CL. Diagnosis of Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Infants and Children. In: Sheldon SH, Ferber R, Kryger MH, editors. *Principles and Practice of Pediatric Sleep Medicine*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 197-210.
 50. Bittencourt LRA. Síndrome da Apnéia Obstrutiva do Sono em Crianças e Adolescentes. In: Bittencourt LRA. *Diagnóstico e Tratamento da Síndrome da Apnéia Obstrutiva do Sono (SAOS): guia prático*. 1a ed. São Paulo: Livraria Médica Paulista Editora; 2008. p. 81-93.
 51. Bower CM, Gungor A. Update on the pediatric airway: pediatric obstructive sleep apnea syndrome. *Otolaryngol Clin North Am* 2000;33:1-24.
 52. Lipton AJ, Gozal D. Treatment of obstructive sleep apnea in children: do we really know how? *Sleep Med Rev* 2003;7:61-80.
 53. Guilleminault C, Partinen M, Praud JP, Quera-Salva MA, Powell N, Riley R. Morphometric facial changes and obstructive sleep apnea in adolescents. *J Pediatr* 1989;114:997-9.
 54. Praud JP, Dorion D. Obstructive sleep disordered breathing in children: beyond adenotonsillectomy. *Pediatr Pulmonol* 2008;43:837-43.

Artigo original**Pneumonia lipóide na criança – revisão da literatura.**

Lipoid pneumonia in children – review of literature.

Selma Maria de Azevedo Sias¹, Thereza Quirico-Santos².**RESUMO**

A pneumonia lipóide (PL) é de difícil diagnóstico, porque apresenta características clínicas, laboratoriais e radiológicas semelhante às da pneumonia bacteriana. O objetivo é apresentar uma revisão da literatura, enfatizando os aspectos clínicos e radiológicos da PL na criança, assim como o diagnóstico e a atualização terapêutica. Este estudo incluiu uma revisão sobre o tema, utilizando-se Medline e Lilacs. A PL ainda é raramente diagnosticada. O diagnóstico de PL deve ser sempre considerado nos casos de pneumonia crônica refratária e nos casos com suspeita de tuberculose, principalmente se há história de ingestão de óleo mineral. O lavado broncoalveolar com macrófagos corados pelo Sudan confirma o diagnóstico de PL. Recentemente, o tratamento utilizando a broncoscopia com LBA múltiplos mostrou-se eficaz na remoção do óleo mineral do parênquima pulmonar.

Descritores: pneumonia lipóide, criança, diagnóstico, lavado broncoalveolar, tratamento, revisão.

ABSTRACT

Lipoid pneumonia (LP) is of difficult diagnosis because it presents clinic, laboratory and radiologic characteristics similar to current bacterial pneumonia. The aim is to present a review of literature emphasizing clinical, radiologic and the bronchoalveolar lavage aspects lipoid pneumonia in children and the actual therapeutic strategy. This study included review of literature through Medline and Lilacs. Lipoid pneumonia is still rarely diagnosed. It should be always considered in those patients with chronic refractory pneumonia and presumed tuberculosis especially if there is a history of mineral oil intake. The bronchoalveolar lavage with foam macrophages Sudan stained confirmed the diagnosis of lipoid pneumonia. Bronchoscopy with multiple bronchoalveolar lavages was an efficient strategy for clearance of mineral oil from the lung parenchyma.

Keywords: lipoid pneumonia, child, diagnosis, bronchoalveolar lavage, treatment, review.

INTRODUÇÃO

A pneumonia lipóide (PL), também conhecida como pneumonia lipoídica, pneumonia lipídica, pneumonia por gordura, pneumonia por óleo, pneumonia por aspiração de óleo, pneumonia de células lipóides, esteatose dos pulmões, pneumolipoidose ou pneumonia por parafina, é uma inflamação intersticial crônica, proliferativa do parênquima pulmonar, resultante da aspiração e/ou inalação de material lipídico para a árvore traqueobrônquica.¹ De acordo com a origem deste material, a PL pode ser classificada em endógena, exógena ou idiopática. Na criança, a forma mais comum é a exógena, por aspiração de óleo mineral.²

O óleo mineral é um produto inerte para o organismo sendo, comumente, utilizado no tratamento de constipação intestinal. Entretanto, o grande risco na sua utilização é a aspiração para o trato respiratório inferior, causando a PL. Sua alta viscosidade pode reduzir o reflexo da tosse ou do engasgo, facilitando a aspiração, mesmo na ausência de fatores de risco para tal. Além disso, pode carrear germe para a via aérea inferior, sendo responsável por infecções respiratórias agudas recorrentes. Na criança, a aspiração também pode ser facilitada pela idade (especialmente lactentes, pela posição em que se alimentam), presença de refluxo gastroesofágico ou de distúrbios da degluti-

1. Professora adjunta, Departamento Materno Infantil, Hospital Universitário Antonio Pedro, Universidade Federal Fluminense (UFF).

2. Professora titular, Departamento de Biologia Celular e Molecular, Universidade Federal Fluminense (UFF).

Trabalho realizado no Hospital Universitário Antonio Pedro, Universidade Federal Fluminense. Os autores declaram inexistência de conflito de interesses.

Apoio financeiro: CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior); FEC-UFF (Fundação Euclides da Cunha - UFF)

Endereço para correspondência: Selma M. A. Sias. Departamento Materno Infantil, Hospital Universitário Antonio Pedro, Universidade Federal Fluminense. Rua Marques do Paraná, 303, Centro, CEP 24030-210, Niterói, Rio de Janeiro, Brasil. Telefone: (21) 2629 9015; Fax: (21) 2629 9017. E-mail: selma_sias@vm.uff.br.

ção, além da ingestão acidental e forçada.³⁻⁵ Portanto, o óleo mineral não é um produto inócuo, podendo causar reações adversas e complicações infecciosas que, inclusive, podem resultar em óbito.

Considerada uma entidade clínica e patológica distinta, a PL tem como principais características a presença, a nível alveolar, de vários macrófagos com gordura intracitoplasmática e a reação tipo corpo estranho, com a presença de células gigantes. A resposta inflamatória decorrente da fagocitose do óleo mineral e ativação dos macrófagos alveolares pode se expressar através de febre, leucocitose, neutrofilia e aumento da velocidade de hemossedimentação (VHS), parâmetros infecciosos também, comumente, encontrados na infecção bacteriana.^{4,6} As características clínicas, laboratoriais e radiológicas da PL são semelhantes às da pneumonia bacteriana, sendo a maioria dos casos de PL inicialmente tratada como tal e às vezes, também, como tuberculose.⁷⁻⁹

As manifestações clínicas da PL variam de casos assintomáticos a grave comprometimento pulmonar, de acordo com a quantidade, qualidade e duração da aspiração.¹⁰⁻¹²

As alterações radiológicas são inespecíficas, variando de opacidade perihilar a extensas áreas de consolidação com broncograma aéreo, que predominam nas porções inferiores e posteriores dos pulmões.^{5,11,12} Assim, torna-se importante a inclusão da PL no diagnóstico diferencial das pneumonias crônicas, pneumonias de repetição ou pneumonias de evolução arrastada.

Atualmente, o diagnóstico de PL é realizado através do lavado broncoalveolar (LBA), cujo aspecto macroscópico é opalescente, com halo de gordura sobrenadante. Entretanto, somente o exame citoquímico com Sudan, que cora em laranja a gordura presente no meio extracelular e nos vacúolos citoplasmáticos dos macrófagos, confirma o diagnóstico.^{5,9}

Ainda não existe um consenso quanto ao tratamento da PL. Sabe-se que a descontinuação no uso do óleo mineral é uma medida importante, resultando em melhora clínica. O emprego de corticosteróides ainda é controverso, podendo ser utilizado nos casos de maior gravidade.^{3,13,14} Como a depuração do óleo aspirado é lenta, e a sua permanência no parênquima pulmonar gera inflamação e fibrose, a melhor estratégia terapêutica seria a retirada do óleo mineral o mais precoce possível, através da broncoscopia com lavado broncoalveolar.^{15,16,17} Este procedimento, além de identificar a presença do óleo dentro dos pulmões, irá também promover a sua eliminação.¹⁷

No nosso meio, a PL continua sendo subdiagnosticada. A não conscientização dos profissionais de saúde em relação ao risco do uso do óleo mineral, especialmente nos extremos da idade, o uso indiscriminado deste produto, que em geral é comercializado sem bula e vendido sem prescrição médica, e principalmente a dificuldade no diagnóstico, contribuem para a esta subnotificação.

HISTÓRICO

Desde 1920 existem relatos de experimentos com injeção intratraqueal de vários tipos de óleo, em cães e coelhos, resultando em pneumonia proliferativa.²¹ Entretanto, a primeira descrição da pneumonia lipóide em seres humanos foi feita por Laughlen¹ quando, ao realizar necrópsia em três crianças e um adulto, observou que, além da broncopneumonia bacteriana, havia, no parênquima pulmonar, células mononucleares distorcidas e volumosas, contendo gotículas intracitoplasmáticas de vários tamanhos, com o núcleo deslocado para a periferia. Utilizando a coloração com Sudam III, confirmou a presença de óleo intracelular. Revendo o prontuário dos pacientes, observou que todos haviam recebido medicamentos à base de óleo, administrados através de gotas nasais ou como laxativo intestinal. Assim, relacionou a reação celular endotelial encontrada nos pulmões com a presença do óleo. Para confirmar sua teoria, realizou estudo experimental em coelhos, mostrando que o óleo mineral instilado na traquéia ou faringe destes animais aparecia nos pulmões, causando uma alteração histológica idêntica àquela observada nas necrópsias. Assim, pôde concluir que aquelas células com importante poder de fagocitose eram "células de limpeza", também encontradas nos exudatos pneumônicos, nas células epitelióides dos tubérculos e na insuficiência cardíaca. Isto sugeriu que o óleo, por diminuir a resistência do tecido ou por carrear infecção do nariz ou garganta para as vias aéreas inferiores, poderia ser um fator determinante de pneumonia infecciosa, chamando a atenção para um tipo de doença, "Pneumonia causada pela aspiração de óleo", que ainda não tinha sido descrito, previamente, no ser humano.

Estudos posteriores mostraram pneumonia por aspiração de substâncias oleosas em lactentes que aspiraram óleo mineral acidentalmente, por uso nasal, óleo de fígado de bacalhau e gordura de leite, e documentaram a sequência de eventos patológicos com formação de células gigantes e fibrose.¹⁸

A denominação de "Pneumonia Lipóide" foi cunhada por Pierson, em 1932, que, ao relacionar as alterações radiológicas com os achados anatomopatológicos, observou que as características radiológicas variavam de acordo com as diferentes fases da doença, gerando dificuldade no diagnóstico clínico.¹⁹ Ressaltou a discordância entre as extensas alterações radiológicas e a pobreza no exame clínico, mimetizando principalmente um quadro de tuberculose. Concluiu que a presença de óleo nos pulmões produzia importantes alterações radiológicas inespecíficas, sem correspondência com o exame físico, alertando os radiologistas quanto à inclusão da PL no diagnóstico diferencial das pneumonias, inclusive tuberculose.

EPIDEMIOLOGIA

A incidência de PL ainda é desconhecida. Talvez a doença não seja tão rara assim, porque, em muitos casos de pneumonia crônica ou de pneumonia de evo-

lução arrastada, o diagnóstico de PL foi estabelecido somente após revisão histopatológica de material de necrópsia ou biópsia pulmonar.^{8,20} Da mesma forma, a maioria dos casos relatados, especialmente em crianças, não teve a princípio o diagnóstico de PL, sendo tratados como pneumonia bacteriana ou tuberculose.

A PL pode ocorrer em qualquer idade e sexo. Inicialmente, a maioria dos pacientes diagnosticados eram crianças, geralmente lactentes desnutridos, com defeitos anatômicos, como fenda palatina, ou com história de vômitos, ou adultos debilitados, portadores de doenças do sistema nervoso central. Posteriormente, observou-se a ocorrência de casos mesmo em pessoas saudáveis,^{9,25} sem fatores predisponentes para aspiração.^{20,21}

Em alguns países, como México, Guatemala, China, Índia e Arábia Saudita, a incidência de PL é alta, porque faz parte da cultura e tradição o uso de substâncias oleosas no banho, na aplicação nasal para desobstrução das narinas e na limpeza da boca e garganta dos recém-nascidos e lactentes, bem como a ingestão forçada via oral para a limpeza intestinal.^{2,7,9,22-25} No Brasil, este tipo de pneumonia é considerado raro, talvez devido à dificuldade em realizar o diagnóstico e, também, pela subnotificação dos casos.

Não foram encontrados dados que estimem a incidência da PL no nosso meio, apesar da sugestão da ANVISA, em seu endereço eletrônico, estimulando a notificação de casos de PL para que se possa estimar o risco do uso do óleo mineral.²⁶ O óleo mineral é, frequentemente, utilizado de forma indiscriminada, no tratamento da constipação intestinal, independentemente da idade, e também no tratamento adjuvante da ascaridíase, complicada com suboclusão intestinal, especialmente em países subdesenvolvidos, onde as parasitoses intestinais, em especial a ascaridíase, é prevalente.^{11,21,27}

FISIOPATOLOGIA

A forma exógena da PL (PLE), a mais comumente descrita, está relacionada com a aspiração e/ou inalação, principalmente de óleo mineral utilizado como laxativo, nos casos de constipação intestinal, como veículo em alguns medicamentos, gotas nasais, unguentos e enemas, em exames radiológicos, como broncografia (associado a material ionizado), quimioterapia e radioterapia e em alguns produtos industrializados (batom líquido, lubrificantes aerossol).²⁸⁻³⁰ Há relato de casos devido a exposições ocupacionais, na indústria automobilística, e aspiração de parafina líquida por engolidores de fogo.³⁰⁻³²

A forma endógena, mais rara, ocorre quando os lipídeos, que normalmente existem nos pulmões, não podem ser eliminados, devido à obstrução distal das vias aéreas por lesões malignas, processos supurativos, bronquiólite obliterante ou após necrose tumoral por quimioterapia e radioterapia, no tratamento de câncer

de pulmão ou linfoma. Esta forma também pode estar associada à embolia gordurosa, proteinose alveolar e doenças de depósito de lipídeos, granulomatose de Wegener e doença indiferenciada do tecido conjuntivo.^{8,33} Neste caso, geralmente os lipídeos se acumulam nos espaços alveolares ou interstício pulmonar, localmente ou difusamente. A forma idiopática é rara, sendo descrita em tabagistas saudáveis.²

A diferenciação entre as formas exógena e endógena se faz, não apenas pela história clínica compatível com ingestão e/ou aspiração de óleo, no caso da exógena, mas através de características histológicas distintas (Tabela 1), a detecção de material lipídico extracelular, o aspecto dos vacúolos intracitoplasmáticos, a distribuição dos macrófagos no tecido pulmonar e as características fisicoquímicas do óleo.³⁴

Tabela 1 – Características histológicas da PL.*

Característica histológica	PL endógena	PL exógena
Aparência da gordura	Fina, glóbulos puntiformes	Glóbulos grandes
Reação tipo corpo estranho	Nenhuma	Granulomas
Polarização à luz	Birefringência	Sem refringência
Ácido Periódico de Schiff (PAS)	Positivo	Negativo
Sudan Black	Preto	Azul
Sudan IV	Vermelho	Amarelo/laranja
Oil red O	Vermelho	Laranja
Sulfato de azul do Nilo	Violeta fraco	Negativo
Tetróxido de ósmio	Positivo	Negativo

* (Spickard and Hirschmann 1994)

Na PLE encontram-se glóbulos de gordura livres nas vias aéreas, há uma considerável irregularidade no tamanho e na forma dos macrófagos, os vacúolos intracitoplasmáticos são grosseiros e variam em tamanho, geralmente apresentando-se como grandes vacúolos, correspondendo a grandes gotas de óleo, visualizados por colorações especiais. Estas características histológicas podem, eventualmente, ser encontradas na forma endógena, entretanto a presença de numerosos glóbulos de óleo nos espaços aéreos é uma condição muito peculiar da forma exógena.³⁴

Na forma endógena, o óleo se encontra em pequenos agregados nos sacos aéreos dilatados e têm uma aparência quase organóide, semelhante ao córtex adrenal ou a tumores xantomatosos, a arquitetura alveolar é preservada, o citoplasma dos macrófagos exibem finos vacúolos e não há nenhum óleo extracelular. É infrequente na forma endógena a presença de granulomas e reação tipo célula gigante, assim como a presença de lipídeos no sistema linfático, e as alterações geralmente têm localização distal a uma lesão brônquica obstrutiva, ou adjacente a tumor ou abscesso.^{33,34} Observa-se, na microscopia óptica, refringência,

reação positiva ao Ácido Periódico de Schiff (PAS) e os lipídeos são corados em vermelho escuro, pelo Sudan IV, e em preto, pelo Sudan Black (Tabela 1).

A diferenciação entre as formas exógena e endógena de PL pode ser fundamentada com a identificação mais acurada e completa do tipo de óleo presente nos alvéolos, através da extração química do óleo dos tecidos e subsequente determinação dos pontos de fusão, extração de iodina, grau de saponificação, reação de acroleína e reações colorimétricas específicas como, por exemplo, a reação de Schultz para colesterol.³⁴ O óleo mineral, em particular, também pode ser identificado por ser insolúvel em álcool absoluto, não reduzir o ácido ósmico e corar em vermelho escarlate. Por outro lado, a análise qualitativa com técnicas bioquímicas, como espectrometria infravermelha e cromatografia, também pode ser utilizada para confirmar a origem orgânica, ou não, do óleo presente nos pulmões.³⁵

As alterações patológicas pulmonares na PL estão relacionadas com a natureza irritativa dos diferentes tipos de óleo. O grau de dano e de fibrose pulmonar depende da quantidade de ácido graxo livre e da rapidez do processo de hidrólise a nível alveolar. Os óleos de origem vegetal, óleo de oliva, óleo de semente de algodão, óleo de gergelin e óleo de semente de papoula, em sua maioria, são neutros, relativamente não tóxicos e produzem pouca, ou praticamente nenhuma, reação pulmonar, uma vez que são removidos dos pulmões através da expectoração. Contudo, os óleos de chaulmoogra, de cróton, de rícino, de amendoim e os constituintes do "vicvaporub" mostraram-se muito tóxicos para o tecido pulmonar, causando intenso edema e hemorragia.^{18,36}

Os óleos de origem animal (banha, gordura do leite, óleo de fígado de bacalhau) causam reação mais grave, com formação de células gigantes, proliferação de tecido conjuntivo, especialmente nas paredes alveolares, e necrose com formação de abscesso. Esta reação parece estar relacionada com a quantidade de ácidos graxos livres presente no óleo e ser resultante da rápida hidrólise do óleo pelas enzimas pulmonares.^{9,18,34}

Os óleos minerais, relativamente inertes, não são metabolizados pelas enzimas tissulares, têm solubilidade in vivo extremamente baixa e, quando aspirados, permanecem por tempo prolongado, causando dano intersticial e alveolar de baixo grau mas progressivo, que evolui com fibrose.^{8,18} Uma vez nos espaços distais das vias aéreas inferiores, o óleo mineral é rapidamente emulsificado e gotas microscópicas aparecem como lipídeos livres, ou são maciçamente fagocitados pelos macrófagos alveolares, formando vacúolos intracitoplasmáticos. Os macrófagos se tornam volumosos, com aparência espumosa (*foamy cell*), com deslocamento do núcleo para a periferia (Figura 1). Após apoptose e necrose dos macrófagos, há retorno do óleo à luz alveolar, sendo novamente fagocitado por outros macró-

fagos. Estas alterações podem ocorrer num segmento, subsegmento, um lobo ou mesmo em todo o pulmão, uni ou bilateralmente.

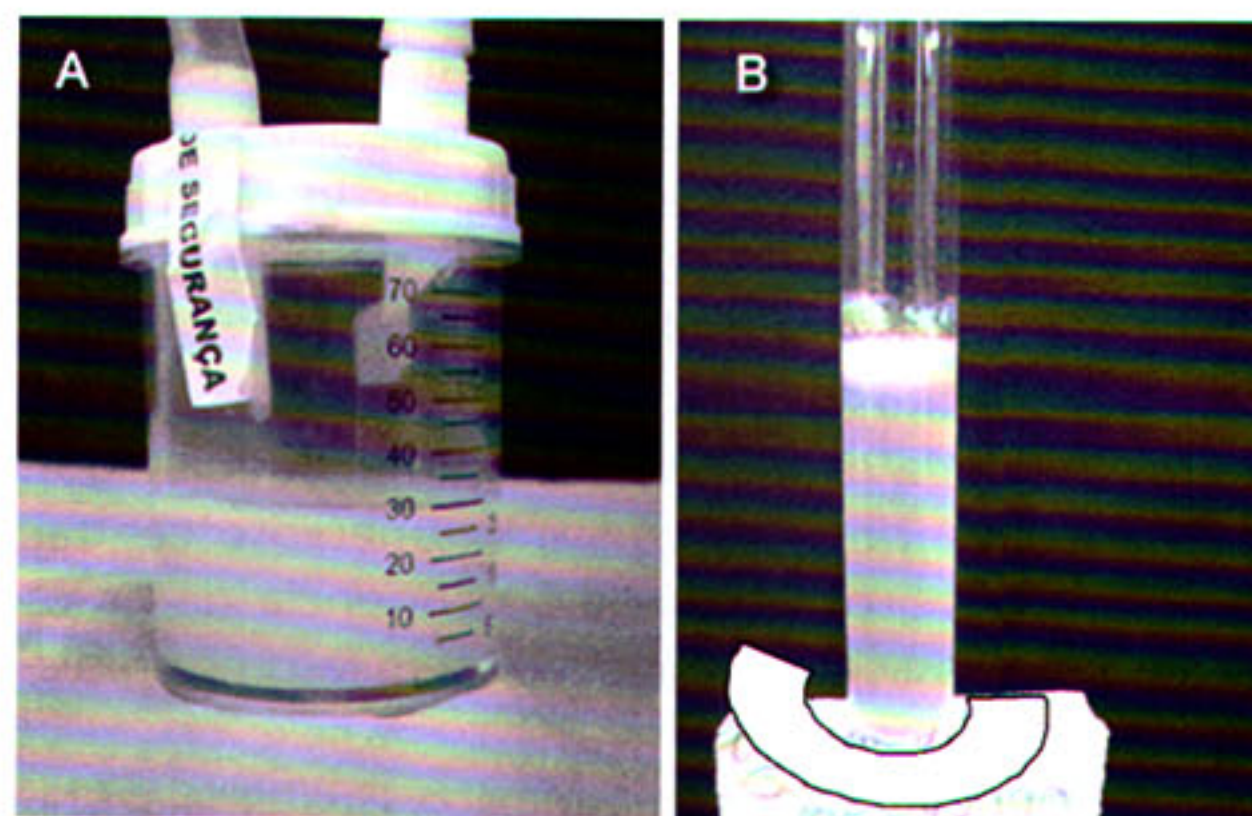


Figura 1 – Macroscopia do lavado broncoalveolar na pneumonia lipóide. Líquido opalescente com presença de halo de gordura sobrenadante no frasco de coleta (A) e no tubo para análise (B) na primeira amostra do LBA.

A reação pleural e a linfadenopatia hilar podem estar presentes, sendo também descrita atelectasia segmentar, devido à obstrução brônquica por tecido de granulação.²⁸ Com o tempo, torna-se pronunciado o espessamento dos septos alveolares, devido à congestão, edema e invasão por fibroblastos, plasmócitos, linfócitos e histiócitos, gerando a fibrose proliferativa. Como o pulmão é incapaz de eliminar o óleo, estas alterações progridem, seguindo-se distorção e destruição alveolar, organização de debris alveolares e alterações proliferativas nas arteríolas e capilares. Podem ser encontrados lipídeos nas arteríolas, rompendo as fibras elásticas e, assim, gerando fibrose na adventícia e média, com redução do calibre da luz dos vasos. Os achados histopatológicos de lobectomia, em casos de PL, mostram endarterite obliterante e importantes alterações degenerativas disseminadas nas camadas musculares das paredes vasculares.^{28,35,36} Da mesma forma, pode ocorrer degeneração do tecido elástico das paredes dos brônquios e bronquíolos, contribuindo para evolução com bronquiolectasias.³⁷

Embora a maioria do óleo permaneça a nível alveolar, alguns macrófagos e mesmo o óleo livre podem alcançar, via linfática, os linfonodos regionais e vasos ou parênquima de órgãos à distância, como músculo, fígado, baço, rim, glândulas adrenais e ovários. Gotas de óleo podem coalescer, formando grandes vacúolos que, lentamente, são circundados por tecido fibroso e células gigantes, tomando o aspecto de nódulo, massa ou tumor, denominado parafinoma, considerado uma PL localizada e que pode mimetizar uma neoplasia pulmonar.^{35,37,38} Esta apresentação de PL é rara na criança.

A ausência de lisossomos nos macrófagos evidenciada na microscopia eletrônica, provavelmente devido à inibição das enzimas lisossomais pelo óleo mineral não digerido, pode ser um fator determinante para as infecções respiratórias repetidas e infecções

oportunistas que os pacientes com PL apresentam.³⁹ Os macrófagos também apresentam sinais de ativação, tais como aumento na formação de podócitos, da atividade fagocítica, numerosas inclusões circundadas com membrana de menor densidade eletrônica, que correspondem aos vacúolos contendo material lipídico.^{39,40}

Na fase aguda da PL, a característica histológica principal é a presença de numerosos macrófagos com glóbulos de gordura nos espaços alveolares e presença de gordura nas paredes alveolares; na fase crônica, são descritos dois tipos de fibrose: uma localizada, com acúmulo central de macrófagos com gordura rodeados por tecido fibroso (parafinoma), e outra em que há espessamento difuso da parede alveolar por tecido fibroso entremeado por macrófagos com gordura, morfológicamente similar à alveolite fibrosante mural.²⁸ É provável que a ativação de macrófagos, durante a fagocitose de lipídeos, induza fibrose nos estágios crônicos da PL, especialmente quando há muita concentração de gordura aspirada, fato que provavelmente leva à supressão do processo de fagocitose, fazendo com que o sistema linfático seja o meio de drenagem da gordura.

Estudos no LBA em criança com PL crônica mostraram, inicialmente, marcada redução dos macrófagos alveolares com glóbulos de gordura no citoplasma, além de alveolite linfocítica com linfócitos ativados e discreta eosinofilia. A análise, 18 meses após a suspensão do óleo e sem nenhuma terapêutica específica, mostrou marcada diminuição dos linfócitos ativados e significativo aumento dos macrófagos alveolares, com e sem lipídeos intracitoplasmáticos.¹⁶ A persistência da neutrofilia, eosinofilia e linfocitose sugerem que a resposta inflamatória mediada por células exerce um papel importante no desenvolvimento na lesão do interstício.^{40,41}

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E LABORATORIAIS

A apresentação clínica da PL é variável, podendo ter a forma de pneumonia aguda, pneumonia crônica ou a forma localizada, e depende do tipo de óleo, do volume aspirado e da cronicidade. Cerca de metade dos casos são assintomáticos, sendo incidentalmente diagnosticados através de radiografia de tórax realizada por outro motivo.^{2,21,40}

Os adultos com PL, diferente da PL na criança, têm quadro clínico pouco expressivo, com sintomas leves, raramente progredindo para insuficiência respiratória, sendo comum a apresentação de doença localizada com aspecto radiológico simulando carcinoma broncogênico.¹¹ Inclusive, em muitos casos, a PL só é diagnosticada através do estudo histopatológico de biópsia ou ressecção cirúrgica pulmonar.³⁸ A criança geralmente sofre aspiração aguda, grave e disseminada, causada pela aspiração maciça ou pelas aspirações frequentes de conteúdo gástrico.¹¹ Os sintomas mais

comumente descritos são tosse não produtiva, febre, taquipnéia, dispnéia, dificuldade de ganho ponderal, infecções respiratórias recorrentes, cianose. A febre, inclusive, pode estar associada à infecção secundária das vias aéreas inferiores, ou relacionada ao processo inflamatório alveolar pela presença do óleo. Os casos mais graves podem apresentar hipoxemia e cianose. O exame físico do tórax pode ser normal ou apresentar macicez à percussão, roncospinosos ou estertores.^{8,24,40} Geralmente, os exames laboratoriais de rotina são normais; entretanto, alguns casos apresentam hipoxemia, leucocitose e aumento da VHS e da proteína C reativa (PCR).⁴¹ A prova de função respiratória (PFR) pode ser normal⁴⁰ ou revelar padrão restritivo,³⁹ raramente obstrutivo, ou ocasionalmente padrão misto,²² podendo melhorar com a resolução da pneumonia.²

ALTERAÇÕES RADIOLÓGICAS

As anormalidades radiológicas podem acometer todas as partes dos pulmões, mas, em geral, são de distribuição multifocal e se localizam, predominantemente, nas regiões posteriores e inferiores dos pulmões, ou nas regiões perihilares, sendo o pulmão direito o mais afetado.⁴¹ Na maioria das vezes, o aspecto radiológico é inespecífico, simulando pneumonia bacteriana ou tuberculose, nas crianças, e tumor pulmonar, no adulto.^{4,15,35} Na criança, predomina a consolidação alveolar com broncograma aéreo, associado ou não a opacidade perihilar (Figura 2).^{5,11} Raramente a PL pode apresentar-se com derrame pleural e atelectasia segmentar.

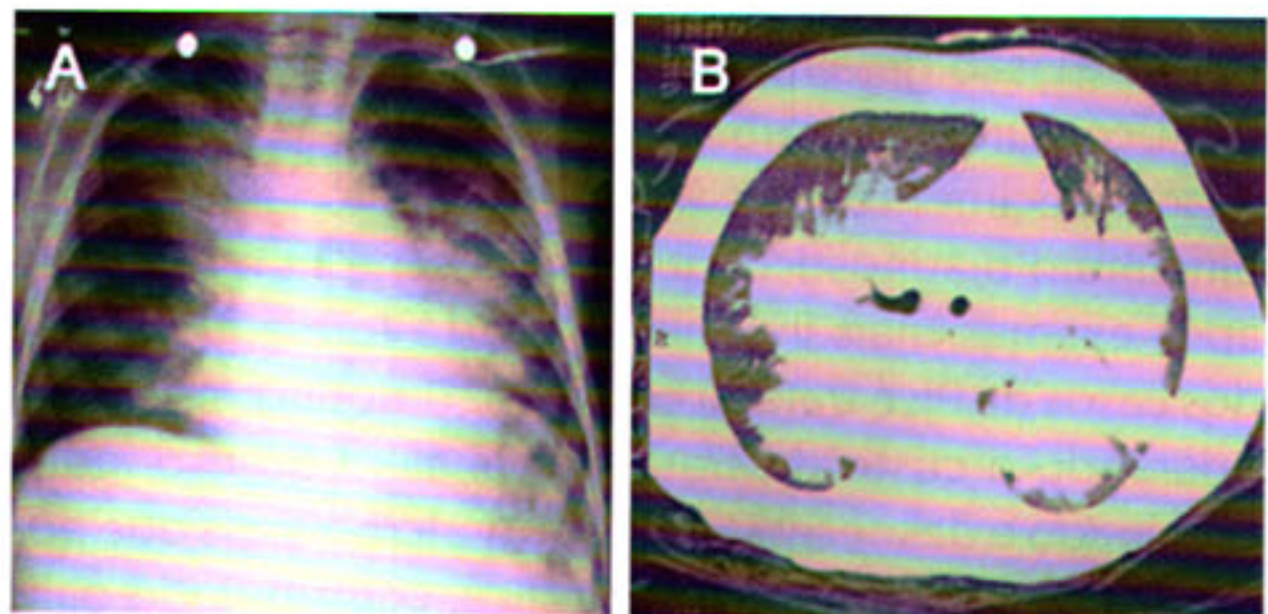


Figura 2 – (A): Radiografia de tórax mostra consolidações perihilares e basais bilaterais mais acentuadas à esquerda. (B): Tomografia computadorizada do tórax mostra extensas consolidações com broncograma aéreo predominando nos segmentos posteriores de ambos os pulmões e opacidade em vidro fosco adjacente.

As alterações descritas na tomografia computadorizada de alta resolução de tórax (TCAR) incluem ocupação do espaço aéreo com consolidações, opacidades intersticiais, opacidades em vidro fosco, opacidades reticulares e lineares, espessamento dos septos interlobulares, padrão em mosaico (atenuação em vidro fosco com espessamento septal superposto), pequenas áreas císticas, pequenos nódulos mal definidos, derrame pleural e lesões tipo nódulo ou massa.^{42,43} Embora não específica, a presença de áreas de baixa atenuação dentro de áreas de consolidação, com valores entre -30 to -150 Unidades Hounsfield (UH) está

frequentemente associada à presença de gordura. No entanto, a ausência desta informação não elimina a possibilidade de PL, visto ter sido relatada em cerca de 30% a 80% dos casos.⁴⁴

As alterações na ressonância magnética incluem imagens com sinal de alta intensidade, em ambas as sequências T1 e T2, sendo consideradas mais específicas de infiltrado pulmonar por gordura.⁴⁴

DIAGNÓSTICO

Antes da década de 1970, o diagnóstico de PL era determinado na necrópsia ou em estágio avançado da doença, através de procedimentos invasivos, como biópsia ou mesmo ressecção pulmonar. Na verdade, na maioria dos casos, não havia nem suspeita de tal diagnóstico. A dificuldade no diagnóstico da PL está relacionada aos próprios sinais e sintomas da doença, que podem mimetizar doenças alveolares e intersticiais, tais como sarcoidose, hemossiderose, tuberculose, bronquiectasia, doença fúngica, alveolite fibrosante, pneumonia não resolvida e cancer pulmonar.^{8,21,45} Além disso, expressivo número de casos de PL se apresenta de forma assintomática, sendo o ponto inicial da investigação uma imagem radiológica alterada e mantida, descoberta ao acaso. A suspeita, então, se faz através de uma anamnese dirigida, que comprova a história de ingestão de óleo nos pacientes que apresentam radiografia de tórax com alteração geralmente extensa, mas com discordância no exame físico, e que não melhora com o tratamento antimicrobiano convencional.

Como os dados clínicos, laboratoriais e radiológicos da PL são geralmente inespecíficos, o diagnóstico da PL comumente é subestimado e retardado. O próprio desconhecimento por parte dos profissionais de saúde dificulta o diagnóstico, que quase sempre é realizado após exames mais invasivos.²⁷ Desta forma, a maioria dos casos de PL é tratada como pneumonia bacteriana, onerando o custo do tratamento, além do uso indiscriminado e desnecessário de antimicrobianos que podem alterar a flora microbiológica, contribuindo para seleção de cepas bacterianas resistentes. Muitas vezes o diagnóstico diferencial com pneumonia bacteriana torna-se difícil, visto que há a probabilidade do óleo mineral ao ser aspirado carrear bactérias ou vírus para a via aérea inferior, iniciando uma broncopneumonia. Assim, a PL apresenta-se como uma pneumonia de evolução arrastada e que não responde aos antimicrobianos. Outro possível diagnóstico diferencial deve ser feito com a tuberculose pulmonar, especialmente nos países onde esta doença é prevalente.¹²

No escarro podem ser encontrados macrófagos cheios de óleo, chamados lipófagos, sendo considerado o exame sistemático do escarro um método simples, confiável e útil em estabelecer o diagnóstico da doença, podendo evitar procedimentos invasivos.⁴⁶ Entretanto, podem ser necessários vários exames de escarro para encontrar o material lipóide, pode

ocorrer falso diagnóstico devido à contaminação da amostras expectoradas com lipídeos retidos no faringe ou em vias aéreas superiores, além da dificuldade em coletar escarro na criança. Exames mais invasivos, como a biópsia transbrônquica, biópsia transtorácica, biópsia pulmonar a céu aberto ou até mesmo ressecção cirúrgica, especialmente em alguns pacientes com história equivocada e com massas ou nódulos de duração desconhecida, podem ser necessários para o diagnóstico de PL.⁸ No entanto, o LBA apresenta uma alternativa segura, evitando a maioria dos procedimentos invasivos, sendo considerado como padrão diagnóstico da PL.^{4,23,41,45}

Na PL, o aspecto macroscópico do LBA é opalescente, por vezes leitoso, deixando uma nítida camada sobrenadante de gordura (Figura 1). A citologia apresenta pleocitose, com aumento de macrófagos alveolares, com citoplasma contendo muitos grandes vacúolos, denominados "macrófagos espumosos" devido à intensa fagocitose de gordura.^{41,45}

COMPLICAÇÕES

O prognóstico, usualmente, é bom e são raras as complicações descritas. Entretanto, a PL pode evoluir com complicações, incluindo pneumonia bacteriana, infecção por fungos e micobactérias, bronquiectasias, cor pulmonale, fibrose pulmonar progressiva ou ser grave o bastante para resultar em insuficiência respiratória ou morte.^{11,21,50} Complicações incomuns descritas na PL são a hipercalcemia, provavelmente relacionada à resposta granulomatosa com produção de calcitriol, como ocorre em outras doenças granulomatosas como sarcoidose, tuberculose e doença fúngica sistêmica, e a osteoartropatia hipertrófica.^{8,20,21}

O risco de aspiração maciça é maior nas crianças pequenas, especialmente entre os lactentes.^{4,9,11} O volume de óleo aspirado pode ser causa precoce de óbito relacionado à hipoxemia grave, devido ao preenchimento alveolar impedindo a troca gasosa. Nos adultos, o desfecho com óbito está associado a embolismo sistêmico e, tardiamente, à hipóxia prolongada associada a fibrose pulmonar e cor pulmonale.²¹

TRATAMENTO

Há consenso geral de que a principal medida no tratamento da PL é a suspensão imediata do óleo mineral. Outras medidas terapêuticas pertinentes incluem a correção da hipoxemia, dos transtornos nutritivos e o tratamento da infecção, caso estejam presentes, além de fisioterapia respiratória para a remoção da gordura pulmonar.^{2,3,7,31} No entanto, a melhor medida terapêutica é a prevenção primária à exposição ao óleo e a prevenção de aspirações, quando existirem fatores predisponentes.^{46,47}

Num estudo retrospectivo multicêntrico, onde a terapêutica incluiu a suspensão da medicação, o tratamento de fatores predisponentes como refluxo gastro-

esofágico, o uso de corticosteróide e lavado pulmonar terapêutico, a oxigenioterapia, a ressecção cirúrgica e/ou imunossuppressores como corticosteróide, concluiu-se que a terapêutica com corticosteróide e LBA não foi eficaz para todos os casos.²¹

O uso de corticosteróide é controverso no tratamento da PL, sendo recomendado, nos casos mais graves, como estratégia para bloquear a inflamação e evolução para processo cicatricial com fibrose.^{3,47} Estudos posteriores sugeriram que a principal medida nos casos de PL, especialmente na criança, que geralmente apresenta curso agudo e grave da doença, seria a retirada mecânica do óleo presente nos pulmões, visto que os mecanismos naturais de defesa, como a atividade mucociliar e a tosse, estão prejudicados pela presença do óleo, dificultando sua eliminação. Também se especulou que o lavado broncopulmonar repetido seria o método ideal para retirada de macrófagos com óleo dos alvéolos.⁴¹

Existem relatos de PL tratado com êxito, utilizando lavado pulmonar total (LPT) em pacientes que não responderam a altas doses de corticosteróide.^{14,33,48} Recentemente, foi utilizado o lavado segmentar múltiplo, ou lavado lobar broncoscópico, tendo como vantagens não necessitar anestesia geral e poder ser realizado nos casos em que o LPT apresentasse maior risco que benefício para o doente.¹⁷

A abordagem cirúrgica da PL se restringe aos casos de parafinoma e bronquiectasias secundárias à PL.^{35,49} Alguns autores contestam a conduta cirúrgica, já que a doença é indolente e pode regredir espontaneamente. Contudo, como existe a possibilidade de malignização, mesmo que em longo prazo, talvez a conduta cirúrgica seja realmente pertinente.⁵⁰

A fisioterapia respiratória pode ser um recurso auxiliar na remoção da gordura pulmonar, porém tem suas limitações na faixa etária pediátrica, especialmen-

te nos lactentes, por imaturidade cognitiva peculiar à idade, com falta de colaboração e compreensão nas diversas manobras utilizadas.

CONCLUSÕES

O óleo mineral não é um produto inócuo, podendo causar graves reações adversas, como a PL e suas complicações. A alta morbidade enfatiza a importância da prescrição cuidadosa do óleo mineral. O diagnóstico de PL deverá sempre ser considerado no diagnóstico diferencial de pneumonia crônica refratária ao tratamento com antimicrobianos e nos casos suspeitos de tuberculose, principalmente em lactentes ou crianças em uso de óleo mineral. É importante o diagnóstico precoce para prevenir o desenvolvimento complicações.

As características clínicas simulam pneumonia bacteriana, dificultando o diagnóstico. Porém há discordância entre o exame clínico pouco expressivo, em detrimento das importantes alterações radiológicas. As alterações tomográficas com consolidação em regiões posteriores e inferiores dos pulmões, especialmente com áreas de densidade negativa dentro das consolidações, são altamente sugestivas de PL.

A broncoscopia com lavado broncoalveolar apresentando aspecto opalescente, com halo de gordura sobrenadante e macrófagos alveolares espumosos com vacúolos intra e extracitoplasmáticos corados pelo Sudan, confirmam o diagnóstico de PL. O processo inflamatório apresenta-se como alveolite linfocítica ou neutrofílica.

A broncoscopia com lavados broncoalveolares múltiplos é uma estratégia terapêutica atualmente utilizada, que permite a remoção do óleo presente nos pulmões, reduzindo a ativação dos macrófagos e a reação inflamatória alveolar, podendo prevenir as complicações, como infecções respiratórias repetitivas, bronquiectasias e fibrose pulmonar.

REFERÊNCIAS

- Laughlen GF. Studies of pneumonia following naso-pharyngeal injections of oil. *Am J Pathol* 1925;1:407-14.
- Sharma A, Ohri S, Bamberg P, Singh S. Idiopathic endogenous lipoid pneumonia. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2006;48(2):143-5.
- Annobil SH, el Tahir M, Kameswaran M, Morad N. Olive oil aspiration pneumonia (lipoid) in children. *Trop Med Int Health* 1997;2(4):383-8.
- Bandla HP, Davis SH, Hopkins NE. Lipoid pneumonia: a silent complication of mineral oil aspiration. *Pediatrics* 1999;103:E19.
- Furuya ME, Martinez I, Zuniga-Vasquez G, Hernandez-Contreras I. Lipoid pneumonia in children: clinical and imagiological manifestations. *Arch Med Res* 2000;31(1):42-7.
- Castaneda-Ramos AS, Ramos-Solano F. Exogenous lipoid pneumonia. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1989;46(9):597-602.
- Balakrishnan S. Lipoid pneumonia in infants and children in South India. *Br Med J*. 1973;4(5888):329-31.
- Spickard A 3rd, Hirschmann JV. Exogenous lipoid pneumonia. *Arch Intern Med* 1994;154(6):686-92.
- Annobil SH, Benjamin B, Kameswaran M, Khan AR. Lipoid pneumonia in children following aspiration of animal fat (ghee). *Ann Trop Paediatr* 1991;11(1):87-94.
- Simmons A, Rouf E, Whittle J. Not your typical pneumonia: a case of exogenous lipoid pneumonia. *J Gen Intern Med* 2007;22(11):1613-6.
- De Oliveira GA, Del Caro SR, Bender Lamego CM, et al. Radiographic plain film and CT findings in lipoid pneumonia in infants following aspiration of mineral oil used in the treatment of partial small bowel obstruction by *Ascaris lumbricoides*. *Pediatr Radiol* 1985;15(3):157-160.
- Hugosson CO, Riff EJ, Moore CC, Akhtar M, Tufenkeji, HT. Lipoid pneumonia in infants: a radiological-pathological study. *Pediatr Radiol* 1991;21(3):193-7.
- Park HP, Young KK, Won-Il C. Lipoid pneumonia in Korea: A case report and review of the literature of Korean cases. *Respiratory Medicine Extra* 2007;3(1):39-43.
- Ciravegna B, Sacco O, Moroni C, Silvestri M, Pallecchi A, Loy A, Rossi GA. Mineral oil lipoid pneumonia in a child with anoxic encephalopathy: treatment by whole lung lavage. *Pediatr Pulmonol* 1997;23(3):233-7.
- Lipinski JK, Weisbrod GL, Sanders DE. Exogenous lipoid pneumonitis: pulmonary patterns. *AJR Am J Roentgenol* 1981;136(5):931-4.
- Midulla F, Strappini PM, Ascoli V, Villa MP, Indinnimeo L, Falasca C et al. Bronchoalveolar lavage cell analysis in a child with

- chronic lipid pneumonia. *Eur Respir J* 1998;11(1):239-42.
17. Sias SMA, Daltro P, Marchiori E, Ferreira A, Caetano R, Silva C. Clinic and radiological improvement of lipoid pneumonia with multiple bronchoalveolar lavages. *Pediatr Pulmonol* 2009;44(4):309-315.
 18. Pinkerton H. The reaction to oils and fats in the lung. *Arch Pathol* 1928;5:380-401.
 19. Pierson JW. Some unusual pneumonias associated with the aspiration of fats and oils in the lungs. *Am J Roent Rad Ther* 1932;27:572-79.
 20. Volk BW, Nathanson L, Losner S, Slade WR, Jacobi M. Incidence of lipoid pneumonia in a survey of 389 chronically ill patients. *Am J Med* 1951;10(3):316-24.
 21. Gondouin A, Manzoni P, Ranfaing E, Brun J, Cadranet J, Sadoun D et al. Exogenous lipid pneumonia: a retrospective multicentre study of 44 cases in France. *Eur Respir J* 1996;9(7):1463-9.
 22. Jenkins DW, Quinn DL. Lipoid pneumonia caused by an Oriental folk medicine. *South Med J* 1984;77(1): 93.
 23. Kameswaran M, Annobil SH, Benjamin B, Salim M. Bronchoscopy in lipoid pneumonia. *Arch Dis Child* 1992;67(11):1376-7.
 24. Requena-Kassarjian Y, Flores G. An infant with respiratory distress. *Clin Pediatr (Phila)* 2001;40(9):507-9.
 25. Hoffman LR, Yen EH, Kanne JP, Effmann EL, Gibson RL, Van Niel CW. Lipoid pneumonia due to Mexican folk remedies: cultural barriers to diagnosis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159(11):1043-8.
 26. ANVISA Ministério da Saúde. Brasil. (2001). Uso do óleo mineral e desenvolvimento de pneumonia lipóidica. <http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/alerta/federal/2001/federal_9.htm>. Acesso em 19 de agosto de 2005.
 27. Albuquerque Filho APL. Pneumonia lipóide exógena: importância da história clínica no diagnóstico. *J Bras Pneumol* 2006;32(6):596-8.
 28. Genereux GP. Lipids in the lungs: radiologic-pathologic correlation. *J Can Assoc Radiol* 1970;21(1):2-15.
 29. Becton DL, Lowe JE, Falletta JM. Lipoid pneumonia in an adolescent girl secondary to use of lip gloss. *J Pediatr* 1984;105(3):421-3.
 30. Varkey B. Lipoid pneumonia due to intranasal application of petroleum jelly. An old problem revisited. *Chest* 1994;106(4):1311-2.
 31. Pujol JL, Barneon G, Bousquet J, Michel FB, Godard P. Interstitial pulmonary disease induced by occupational exposure to paraffin. *Chest* 1990;97(1):234-6.
 32. Aboudara M, Yun J. A case of fire-eater's pneumonia in an active-duty soldier. *Med Gen Med* 2006;8(2):67.
 33. Nicholson AG, Wells AU, Hooper J, Hansell DM, Kelleher A, Morgan C. Successful treatment of endogenous lipoid pneumonia due to Niemann-Pick Type B disease with whole-lung lavage. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(1):128-31.
 34. Brimblecombe FS, Crome L, Tizard JP. Oil aspiration pneumonia in infancy. *Arch Dis Child* 1951;26(126):141-8.
 35. Borrie J, Gwynne JF. Paraffinoma of lung: lipoid pneumonia. Report of two cases. *Thorax* 1973;28(2):214-21.
 36. Varkey B. Lipoid pneumonia due to intranasal application of petroleum jelly. An old problem revisited. *Chest* 1994;106(4):1311-2.
 37. Wagner JC, Adler DI, Fuller DN. Foreign body granulomata of the lungs due to liquid paraffin. *Thorax* 1955;10(2):157-70.
 38. Corrin B, Crocker PR, Hood BJ, Levison DA, Parkes WR. Paraffinoma confirmed by infrared spectrophotometry. *Thorax* 1987;42(5):389-90.
 39. Burkhardt O, Merker HJ, Shakibaei M, Lode H. Electron microscopic findings in BAL of a fire-eater after petroleum aspiration. *Chest* 2003;124(1):398-400.
 40. Ohwada A, Yoshioka Y, Shimanuki Y, Mitani K, Kumasaka T, Dambara T. Exogenous lipoid pneumonia following ingestion of liquid paraffin. *Intern Med* 41(6):483-6.
 41. Lauque D, Dongay G, Levade T, Caratero C, Carles P. Bronchoalveolar lavage in liquid paraffin pneumonitis. *Chest* 1990;98(5):1149-55.
 42. Baron SE, Haramati LB, Rivera VT. Radiological and clinical findings in acute and chronic exogenous lipoid pneumonia. *J Thorac Imaging* 2003;18(4):217-24.
 43. Lee JS, Im JG, Song KS, Seo JB, Lim TH. Exogenous lipoid pneumonia: high-resolution CT findings. *Eur Radiol* 1999;9(2):287-91.
 44. Zanetti G, Marchiori E, Gasparetto TD, Escuissato DL, Soares Souza A Jr. Lipoid pneumonia in children following aspiration of mineral oil used in the treatment of constipation: high-resolution CT findings in 17 patients. *Pediatr Radiol* 2007;37:1135-1139.
 45. Spatafora M, Bellia V, Ferrara G, Genova G. Diagnosis of a case of lipoid pneumonia by bronchoalveolar lavage. *Respiration* 1987;52(2):154-6.
 46. Losner S, Volk B. W, Slade W. R, Nathanson L, Jacobi M. Diagnosis of lipoid pneumonia by examination of sputum. *Am J Clin Pathol* 1950;20(6):539-45.
 47. Russo R, Chiumello D, Cassani G, Maiocchi G, Gattinoni L. Case of exogenous lipoid pneumonia: steroid therapy and lung lavage with an emulsifier. *Anesthesiology* 2006;104(1):197-8.
 48. Wong CA, Wilsher ML. Treatment of exogenous lipoid pneumonia by whole lung lavage. *Aust N Z J Med* 1994;24(6):734-5.
 49. Annobil SH, Morad NA, Kameswaran M, el Tahir MI, Adzaku F. Bronchiectasis due to lipid aspiration in childhood: clinical and pathological correlates. *Ann Trop Paediatr* 1996;16(1):19-25.
 50. Bryan CS, Boitnott JK. Adenocarcinoma of the lung with chronic mineral oil pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1969;99(2):272-4.

Artigo original**Tuberculose perinatal.**

Perinatal tuberculosis.

*Maria das Graças Rodrigues de Oliveira¹, Paulo Augusto Moreira Camargos².***RESUMO**

A tuberculose (TB) perinatal é a forma de TB do recém-nascido, adquirida durante a gravidez (TB congênita) ou no período neonatal.

É uma forma de TB de difícil diagnóstico, raramente citada na literatura. A forma de TB congênita tem alta letalidade e frequentemente é achado de autópsia. Os autores apresentam revisão não sistemática da literatura, focando publicações em inglês, cuja fonte principal foi a base Medline. Devido ao aumento da magnitude da co-infecção TB/HIV em mulheres na idade reprodutiva, em área pobres do mundo, a TB perinatal poderá ser um desafio no futuro.

Descritores: tuberculose, neonatologia, recém-nascido, criança.

ABSTRACT

Perinatal tuberculosis (PNTB) is the newborn's form of TB acquired during the pregnancy (congenital TB) or in the neonatal period. Its diagnosis is difficult diagnosis, rarely mentioned in the literature. PNTB has high lethality and generally is only found by autopsy.

The authors present non systematic revision of the literature, focusing publications in English, that main source was Medline basis. Due to the increase of the co-infection TB/HIV in women in the reproductive age in poor areas of the world PNTB could be a challenge in the future.

Keywords: tuberculosis , neonatology, newborn, child.

INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) perinatal é a forma de TB do recém-nascido, adquirida durante a gravidez (TB congênita) ou no período neonatal. Sua apresentação clínica é inespecífica, tanto em mulheres grávidas quanto nos recém-nascidos, o que dificulta muito o diagnóstico e retarda a instituição do tratamento. A TB congênita, embora descrita na literatura em número muito reduzido de casos, até os dias de hoje (300 a 400), tem alta letalidade (acima de 50%, mesmo com tratamento adequado), sendo muitos dos diagnósticos estabelecidos somente na autópsia.^{1,2} A TB perinatal poderá

apresentar um aumento de sua frequência nos próximos anos, devido à elevação dos casos da co-infecção TB/HIV em mulheres na idade reprodutiva, que vem ocorrendo em várias partes do mundo. É necessário, portanto, que médicos e demais profissionais de saúde estejam atentos a esta forma de apresentação da TB.

TRANSMISSÃO

A transmissão da TB perinatal pode ocorrer durante a gravidez, no parto ou no período neonatal. Durante a gravidez, por disseminação hematogênica a partir da TB materna; no parto, por aspiração ou in-

1. Pneumologista Pediátrica e Sanitarista da Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais e Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte. Membro do Grupo de Pneumologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

2. Professor Titular do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina e Chefe da Unidade de Pneumologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

Trabalho realizado no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Não há conflito de interesse..

Endereço para correspondência: Maria das Graças Rodrigues de Oliveira. Rua São Bartolomeu, 150/202, Bairro Nova Floresta, CEP 31140-290, Belo Horizonte, MG, Brasil.

gestão de líquido amniótico infectado ou secreções genitais e, mais raramente, a partir da TB genital (endometrite, cervicite).

No período pós-natal, o recém-nascido pode infectar-se pelo contato domiciliar direto com doentes com TB pulmonar bacilífera, sem tratamento ou com menos de duas semanas de duração de tratamento: mãe, outro membro da família ou, até mesmo, profissionais de saúde do berçário, onde permaneceu após o parto. Outra forma muito rara de transmissão ao recém-nascido é através do colostro e do leite materno, caso a mãe esteja com mastite tuberculosa.^{1,3,4,5}

QUADRO CLÍNICO

Na TB congênita, o parto prematuro ocorre em cerca de 50% dos casos. Tanto nesta forma, quanto naquela consequente à transmissão neonatal precoce, o quadro clínico do recém-nascido é semelhante, com sintomas e sinais inespecíficos, simulando infecções congênitas ou sepse bacteriana. Os pulmões e o fígado são os órgãos mais freqüentemente envolvidos, usualmente com um padrão miliar. De modo geral, as manifestações clínicas ocorrem entre a segunda e a quarta semanas de vida, mas podem estar presentes ao nascimento. São comuns febre, letargia ou irritabilidade, dificuldade respiratória, linfadenopatia, hepatoesplenomegalia, distensão abdominal, otorrêa e lesões dermatológicas. Menos freqüentemente, podem ocorrer anorexia, vômitos, diarreia com sangue, icterícia, convulsões, cianose, apnéia, pouco ganho de peso e ascite. Não são raras as manifestações hematológicas, como trombocitopenia e anemia, associadas a coagulação intravascular disseminada, esta com elevada mortalidade. A TB perinatal deve ser suspeitada se não houver resposta ao tratamento antimicrobiano de suposta sepse, ou se outras infecções forem excluídas por exames bacteriológicos, virológicos, etc.^{1,3,4,5,6,7,8}

DIAGNÓSTICO

História epidemiológica

A ocorrência de TB ativa na mulher grávida é um fator importante na suspeita da forma congênita do recém-nascido. Entretanto, até 75% das gestantes com a doença podem não apresentar sintomas antes do parto, o que dificulta o diagnóstico e retarda o tratamento de ambos.⁶

Exame da placenta

Nos recém-nascidos com forte suspeita de TB congênita, a placenta deverá ser enviada para estudo histopatológico e cultura para o *M. tuberculosis*.^{1,3,4,5,6,7}

Radiografia de tórax

A radiografia do tórax apresenta alterações em praticamente todos os casos, com infiltrado do tipo miliar (50% dos casos), adenomegalias mediastinais, hiperinsuflação, atelectasia ou consolidação lobar.^{1,3,5}

Ultra-sonografia (US)

A US abdominal pode ser usada para a detecção precoce das lesões e para a realização de biópsia guiada, com a finalidade de se retirar material para a confirmação bacteriológica e/ou histológica. As alterações podem variar desde pequenos focos hipocóicos múltiplos no fígado e baço, macronódulos, dilatação do trato biliar, até grandes áreas de baixa ecogenicidade, resultantes da coalescência de focos miliares.²

Teste tuberculínico (PPD)

Em 75 a 80% dos casos, o teste tuberculínico é não reator.^{1,3,5,6,7,8}

Histopatologia

Biópsias de fígado, medula óssea, linfonodos, ouvidos e, até mesmo, dos pulmões devem ser realizadas, quando procedimentos não invasivos não confirmarem o diagnóstico.^{1,3,5,6,9}

Cultura dos líquidos orgânicos e tecidos do recém-nascido

Os recém-nascidos com TB apresentam maior rendimento da baciloscopia direta e das culturas (positividade de 70 a 75%), pelo fato de apresentarem doença mais amplamente disseminada e rapidamente progressiva, com maior carga bacilar.

Deve ser realizada a cultura para o *M. tuberculosis* nos diferentes líquidos orgânicos, como lavado gástrico, lavado broncoalveolar ou aspirado traqueal (nos casos com ventilação mecânica), líquido, líquidos pleural e peritoneal, urina e secreção dos ouvidos, quando houver. Os fragmentos dos tecidos retirados para biópsia devem ser, também, submetidos à cultura para o bacilo de Koch.^{1,3,5,8}

Biologia Molecular

As técnicas de biologia molecular podem ser necessárias para a confirmação da etiologia, mas são ainda restritas a laboratórios de referência ou centros de pesquisa.

TRATAMENTO

O recém-nascido com TB perinatal deverá ser tratado com o Esquema básico preconizado pelas normas técnicas do Ministério da Saúde. Se houver concomitância entre meningoencefalite e qualquer outra forma de TB, deverá ser utilizado o Esquema próprio. Nestes casos, recomenda-se, também, o uso de corticosteróides sistêmicos, por um período de um a quatro meses a partir do início do tratamento, e a fisioterapia, que deverá ser iniciada o mais brevemente possível, para a prevenção de seqüelas motoras e sensitivas.¹⁰

O uso da piridoxina é recomendado por alguns autores, durante todo o período de tratamento, para reduzir o risco dos efeitos colaterais da isoniazida.¹

PROFILAXIA

A prevenção da TB perinatal é realizada pelo diagnóstico precoce e pelo tratamento da mulher grávida com TB ativa (para reduzir o risco de transmissão congênita) e dos adultos bacilíferos da residência da criança (para diminuir o risco de transmissão pós-natal).

No recém-nascido que for contato da mãe, ou de outra pessoa do domicílio, com TB pulmonar bacilífera, ainda sem tratamento, com tempo de tratamento inferior a duas semanas ou com baixa adesão ao mesmo, deve ser iniciada imediatamente a quimioprofilaxia pri-

mária, com isoniazida (10 mg/kg/dia, máximo de 300 mg/dia). No final do 3º mês, deverá ser realizado o teste tuberculínico, para se verificar a presença de infecção. Caso este seja reator, a quimioprofilaxia deverá ser mantida por seis meses. Em caso contrário, a mesma deve ser suspensa e a criança vacinada com BCG.^{1,10,11}

Não há contraindicações à amamentação, desde que a mãe não esteja com mastite tuberculosa. É recomendável, entretanto, se a mesma for bacilífera, que faça uso de máscara cirúrgica ao amamentar e cuidar da criança.^{3,11}

REFERÊNCIAS:

1. Morales-Aguirre JJ, Coria-Lorenzo JJ, Naime-Libien JE. Tuberculosis congénita: qué tanto conocemos realmente? *Bol Med Hosp Infant Mex*, 2001;58:134-42.
2. Grover SB, Taneja DK, Bhatia A, Chellani H. Sonographic diagnosis of congenital tuberculosis: an experience with four cases. *Abdom Imaging* 2000;25:622-26.
3. Omerod LP. Tuberculosis in pregnancy and the puerperium. *Thorax* 2001;56:494-99.
4. Cantwell MF, Shehab ZM, Costello AM, Sands L, Green WF, Ewing Jr EP, Valway SE, Onorato IM. Brief Report: Congenital Tuberculosis. *N Engl J Med* 1994;330:1051-4.
5. Scheinmann P, Refabert L, Delacourt C, Le Bourgeois M, Paupe J, de Blic J. Paediatric tuberculosis. *Eur Respir Mon* 1997;2:144-74.
6. Akinbami LJ, Selby DM, Slonim AD. Hepatosplenomegaly and pulmonary infiltrates in an infant. *J Pediatr* 2001;139(1):124-9.
7. Pillet P, Grill J, Rakotonirina G, Holvoet-Vermaut L, Auregan G, Guyon P. Tuberculose néonatale: difficulté du diagnostic précoce. *Arch Pediatr* 1999;6:635-9.
8. Smith KC. Congenital tuberculosis: a rare manifestation of a common infection. *Curr Opinion Infect Dis* 2002;15:269-74.
9. Chou YH. Congenital tuberculosis proven by percutaneous liver biopsy: report of a case. *J. Perinat. Med* 2002;30:423-5.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Tuberculose – Guia de Vigilância Epidemiológica. Brasília, 2002.
11. Kritski AL, Conde MB, Souza GRM. Tuberculose na gestante. In: Tuberculose -do ambulatório à enfermaria. São Paulo: Atheneu, 2000. p. 149-87.

Artigo original

Diagnóstico laboratorial da tuberculose na infância: métodos convencionais e métodos rápidos.

Laboratorial diagnosis of Childhood tuberculosis: conventional and rapid methods.

Terezinha M. Martire¹.

RESUMO

O diagnóstico da tuberculose (TB) em crianças continua sendo feito em bases clínicas, epidemiológicas e radiológicas. Entretanto, com o advento da Aids e também das formas atípicas e resistentes, há preocupação de se fazer o diagnóstico em bases laboratoriais. Diversas técnicas têm sido testadas como alternativas aos métodos convencionais de diagnóstico, como culturas em meios líquidos automatizados (MBbact e MGIT 960), reação de polimerase em cadeia (PCR), testes sorológicos pela técnica de ELISA, com antígenos purificados específicos recombinantes isolados ou combinados, atividade da adenosina deaminase (ADA) em TB de serosas, testes de interferon-gama (IGRAs) e o teste de observação microscópica de susceptibilidade aos antimicrobianos (MODS). Muito embora hajam alguns resultados promissores, há necessidade de mais estudos para se conhecer o real papel destes testes e sua aplicabilidade, se comparados aos testes convencionais, em diferentes situações próprias da criança com TB, isto é: vacinados com BCG, diferentes condições nutricionais, diferentes faixas etárias, infectados ou não pelo HIV. A rapidez, o baixo custo e a exequibilidade devem ser levados em consideração, principalmente em países em desenvolvimento.

Descritores: tuberculose, diagnóstico, bacteriologia, sorologia, criança.

ABSTRACT

TB diagnosis in children continues to be based on clinical, epidemiological and radiological findings. However, with the emergence of AIDS and atypical and resistant forms of the disease, diagnoses based on laboratory findings are preferred. Many techniques have been tested as an alternative to the conventional methods of diagnosing active or latent TB, such as automated liquid culture systems (MB/BacT and MGIT 960), polymerase chain reaction (PCR), serological testing using ELISA with specific and purified recombinant antigens alone and/or in combination, adenosine deaminase (ADA) activity in TB involving serosa, Interferon Gamma Release Assays (IGRAs) and microscopic observation drug susceptibility assay (MODS). Although some promising results, more studies are needed to get to know the real role of these tests and their usefulness, when compared with the conventional tests, in different childhood TB children settings: individuals who have been vaccinated with BCG, with different nutritional status, different age groups, HIV infected or not. Their speed, low cost and feasibility should be taken into account, especially in developing countries.

Keywords: Tuberculosis, diagnosis, bacteriology, serology, child.

INTRODUÇÃO

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), um milhão de casos de tuberculose (TB) ocorrem em crianças entre 0 e 15 anos. O número de óbitos, nesta faixa de idade, pode chegar a 450.000 / ano. O crescente número de casos entre adultos, assim como a elevação na taxa de co-infecção TB/HIV (vírus da imunodeficiência humana), tornou-se uma fonte de TB infecção cada vez maior para o grupo pediátrico.^{1,2}

Há grande dificuldade de se detectar o *Mycobacterium tuberculosis* (*M.tb*) nos espécimes clínicos coletados de crianças com suspeita de TB. Tal se deve a: dificuldade na coleta dos espécimes clínicos, baixa sensibilidade dos espécimes propriamente dita e dos testes bacteriológicos, por serem amostras paucibacilares, e tempo prolongado para obtenção de resultado das culturas em meio sólido de Lowenstein-Jensen (LJ). Menos de 20% dos pa-

1. Professora Adjunta da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (Unirio). Trabalho realizado na Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (Unirio). Não há conflito de interesse.

cientes pediátricos com TB notificada têm pesquisa direta para bacilo álcool ácido resistente (BAAR) positiva, e 30-50 % têm cultura positiva no espécime clínico coletado.³⁻⁷

Nas últimas décadas, com o advento da Aids e o surgimento de formas atípicas, multiressistentes (MDR) e disseminadas de TB, além de outras micobacterioses, há um esforço mundial no desenvolvimento de métodos não convencionais, factíveis e de baixo custo para o diagnóstico de TB, no adulto e em crianças, devido a sua característica paucibacilar.

Diversas técnicas que serão tratadas no presente artigo têm sido testadas como alternativas aos métodos convencionais de diagnóstico da TB doença ou TB infecção ou latente.

MÉTODOS CONVENCIONAS DE DIAGNÓSTICO BACTERIOLÓGICO

1. *Baciloscopia*

A demonstração da presença de bacilo álcool-ácido resistente (BAAR) no espécime clínico é evidência presuntiva da TB, mas não de certeza, já que outras micobactérias também apresentam as mesmas propriedades morfotintoriais.

A pesquisa do BAAR em secreções e/ou fluidos corporais pela microscopia óptica, após coloração pelo método de *Ziehl-Nielsen*, é o exame mais difundido, devido ao baixo custo, rapidez e fácil execução nas unidades de saúde. Entretanto, tem como limitação a baixa sensibilidade (10-15%) para espécimes com concentração bacilar menor que 5×10^3 bacilos/mL, o que explica o resultado negativo nas formas paucibacilares da criança.⁸⁻¹⁰

2. *Cultura para micobactérias em meio de Lowenstein-Jensen*

O isolamento e a identificação de *M.tb* em meio de cultura é um método mais sensível que a bacterioscopia. A cultura é feita através da sementeira do espécime clínico em meios próprios. No Brasil, o mais utilizado é o meio sólido de *Lowenstein-Jensen* (LJ). Necessita de 10 a 100 bacilos por mililitro de espécime clínico para ser positiva. Há reconhecida limitação do diagnóstico bacteriológico na infância, pois sabe-se que a maioria das formas de TB é paucibacilar.¹¹

A cultura positiva é conclusiva, permite a identificação de *M.tb* pelos testes bioquímicos e a realização do teste de sensibilidade aos tuberculostáticos. Fornece resultados após quatro a oito semanas. Os meios enriquecidos e de maior custo podem ser utilizados para a cultura, fornecendo resultado em duas ou três semanas, dentre eles: os meios líquidos Midlebrook 7H9 e 7H12.

MÉTODOS RÁPIDOS

1. Teste de microscopia de observação com luz invertida (MODS).

O teste de microscopia de observação com luz invertida foi, primeiramente, descrito por Caviedes e cols¹² no Peru, na década de 1990. É utilizado, não só para detecção de cepas de micobactérias, mas também para testar sensibilidade aos fármacos tuberculostáticos. É um meio de cultura líquido, simples, rápido e de baixo custo. Pode ser utilizado em laboratórios de recursos limitados de países em desenvolvimento.¹³

A cultura para micobactéria em meio sólido convencional é mais sensível que o exame direto (BAAR); entretanto, os métodos envolvendo meios sólidos têm a desvantagem de serem demorados (de 4 a 8 semanas). Os meios líquidos são mais rápidos, duram em média sete dias, variando de cinco a 10 dias.^{8,14} O MODS teste, tem como principal vantagem o crescimento relativamente rápido com uma *performance* prática similar ao esfregaços feitos para realização de microscopia direta. A sensibilidade do MODS é superior à da cultura em meio de LJ (em torno de 50%), mas inferior à sensibilidade do MGIT automatizado 960; porém, seu custo é oito a 10 vezes inferior ao último.^{14,15}

O MODS teste é um meio líquido enriquecido (Midllebrook 7H9) que faz a detecção do crescimento micobacteriano precoce que ocorre nos poços das placas de cultura. Toma o aspecto em corda, quando os bacilos se proliferam, característico do *M.tb*. (Figura 1). O complexo *M. avium-intracelulare* e *M. Kansasii* são bem diferenciados do *M.tb* ao MODS teste, pois estes não adquirem, no seu crescimento, o aspecto em corda, com exceção do *M. chelonae*, única micobactéria não tuberculosa (MNT) que durante seu crescimento pode tomar a forma de corda, é saprófita (água, solo e de partículas de poeira) e raramente pode causar infecção.¹⁴

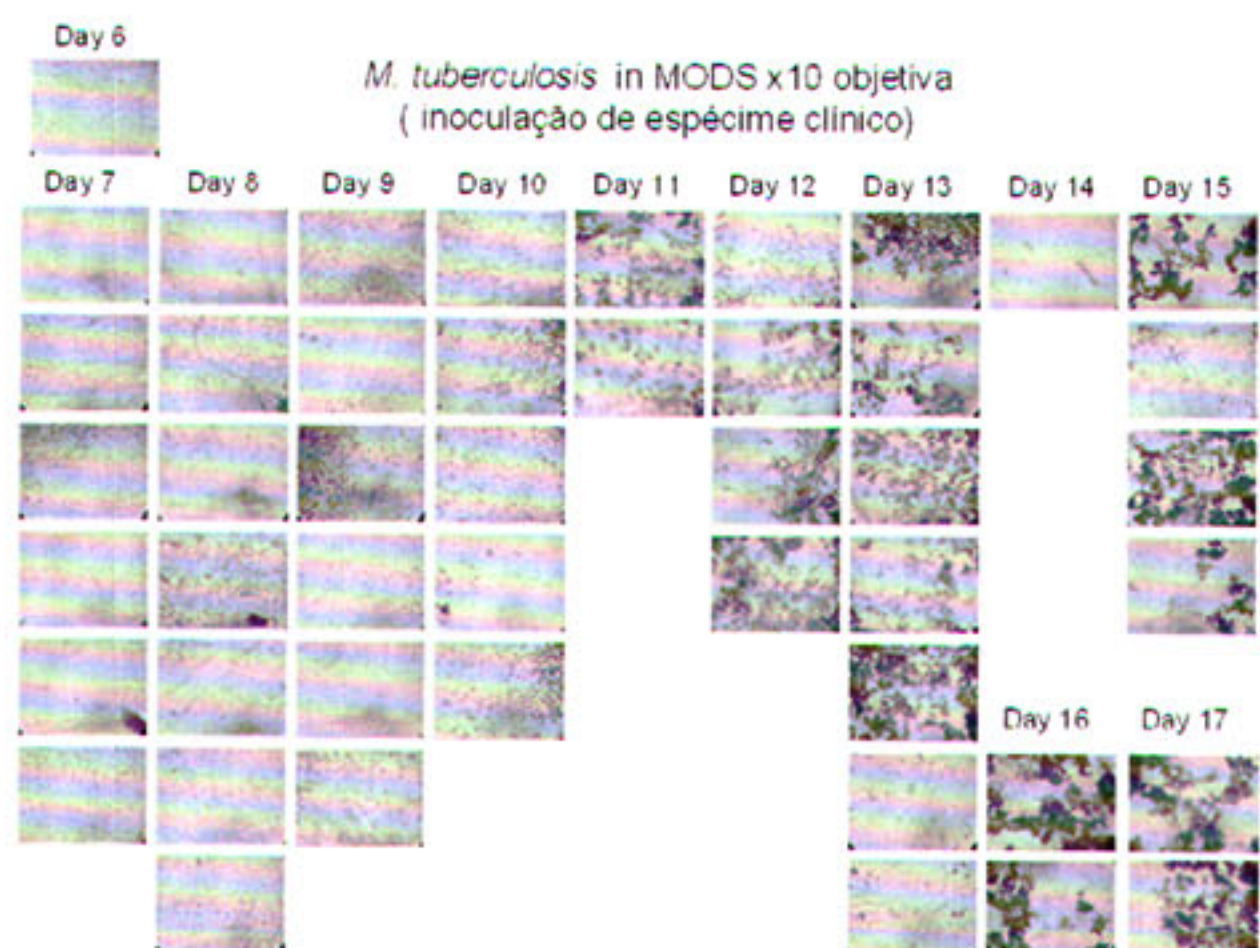


Figura 1 – Técnica MODS em espécime clínico, com o aspecto em corda demonstrando o crescimento do *M. tuberculosis*. Fonte: www.bioline.org.br modificado

O espécime clínico, após descontaminação para germes comuns, é colocado em poços de placas esterilizadas para cultura com 1 mL de meio MODS. Em seguida, a placa com diversos espécimes de diferentes

pacientes é incubada a 37°C em 10% de CO₂. Avalia-se a morfologia da película micobacteriana de cada poço pelo microscópio de luz invertida, com aumento de 10x a 40x, caso tenha ocorrido crescimento de *M.tb*. Examina-se a placa, em média, duas vezes por semana. A cultura em MODS também identifica micobactérias multirresistentes (MDR). O crescimento em placas cujos poços contêm substâncias anti-TB indicam resistência antimicrobiana. A identificação de TB-MDR alcança sensibilidade e especificidade de 95% e 100 %, respectivamente.¹⁶ Detecta sensibilidade a isoniazida, a rifampicina e etambutol e a estreptomicina.^{12, 16, 17} Muito embora existam poucos trabalhos em crianças, a cultura em MODS mostrou-se similar ao MGIT 960, porém com sensibilidade superior à cultura em LJ. Do mesmo modo, diante de espécimes clínicos negativos ao exame direto pelo método de Ziehl-Nielsen (ZN), ou pela auramina rodamina, o MODS foi mais sensível que a cultura em meio LJ na detecção do *M.tb*.¹⁵

2. BACTEC

Sistema de cultura por método radiométrico, atualmente em desuso em nosso meio. Tem como vantagem a redução do tempo de cultivo para 14 dias e como desvantagem o alto custo do equipamento e dos insumos para ser implementado na rotina da rede pública.¹⁸

Os derivados do Bactec, MB/bact e MGIT 960, vêm ocupando um lugar de destaque nos laboratórios de referência, devido à sua elevada sensibilidade, se comparada aos meios sólidos ou MODS teste. São meios de cultura não seletivos, totalmente automatizados, que recuperam as micobactérias do sangue, ou de qualquer outro espécime clínico, em aproximadamente 10-15 dias. A detecção colorimétrica, não-radiométrica, do crescimento micobacteriano elimina o manuseio e exposição a radioisótopos. Apresentam bom rendimento, também, em espécimes clínicos de pacientes com co-infecção TB/HIV.¹⁸

3. BACTEC MGIT 960 –Tubo indicador de crescimento de micobactéria

Trata-se da sementeira de espécime clínico em tubo de cultura em meio líquido (7H9), no qual há base de silicone impregnada de rutênio. Este elemento emite luminescência de tom alaranjado quando há diminuição de O₂ no meio, o que ocorre pelo metabolismo da micobactéria em crescimento. A luminescência é detectada por luz ultravioleta. O meio líquido de sementeira tem sensibilidade significativamente maior na detecção de *M.tb* do que o meio de LJ, em pacientes HIV positivos ou negativos e quando o paciente iniciou tuberculostáticos há poucos dias. A segunda vantagem é o encurtamento do tempo de obtenção de cultura positiva – em média 12 dias – para o *M.tb* e para MNT.¹⁹ Qualquer tipo de espécime coletado, além de sangue e urina, pode ser semeado.²⁰ O sistema automatizado não permite a identificação morfológica da micobactéria, logo há ne-

cessidade de esfregaço pelo método ZN ou de testes bioquímicos. Em crianças com formas disseminadas de TB, imunodeprimidos pós transplante ou com Aids, pode-se obter cultura de sangue para TB através de ISOLATOR. Este tubo é o único meio de cultura rápido para sangue que permite recuperar micobactérias circulantes no meio intracelular. Os microorganismos centrifugados podem ser semeados em qualquer meio, de preferência meios líquidos.¹⁴

TESTES BASEADOS NA AMPLIFICAÇÃO DE ÁCIDO NUCLÉICO – AAN

Na última década, a técnica tem sido utilizada na identificação rápida de *M. Tb*, diretamente do espécime clínico ou em material de cultura. Utiliza-se, também, para genotipagem de bacilos resistentes e para tipagem molecular em investigações epidemiológicas.

Para amplificação de ácidos nucleicos, foi desenvolvida a técnica conhecida como reação em cadeia pela polimerase ou *polymerase chain reaction* (PCR).²¹ Esta técnica proporciona a amplificação a partir de DNA (ácido desoxirribonucleico) ou RNA extraído do organismo alvo, viável ou não, levando à produção de múltiplas cópias da seqüência alvo, flanqueada por iniciadores (*primers*) homólogos a esta seqüência. A PCR é aplicável mesmo quando a quantidade de DNA disponível é reduzida. A seqüência de DNA freqüentemente utilizada para detectar o *M.tb* tem sido o elemento de inserção *IS6110*. Nesta técnica, são usadas elevadas temperaturas para separar as moléculas de DNA em duas cadeias simples (denaturação). Assim, ocorre a ligação de oligonucleótidos iniciadores, seqüências nucleotídicas de cadeia simples, geralmente constituídos por 15 a 30 bases nucleóticas obtidas por síntese química. Para amplificar uma determinada região, são necessários dois iniciadores complementares das seqüências que permitem que o fragmento de DNA se amplifique nos seus terminais 3', de modo a permitir a atuação da DNA polimerase durante a síntese da cadeia complementar, usando como molde cada uma das duas cadeias simples constituintes do DNA alvo (Figura 2).

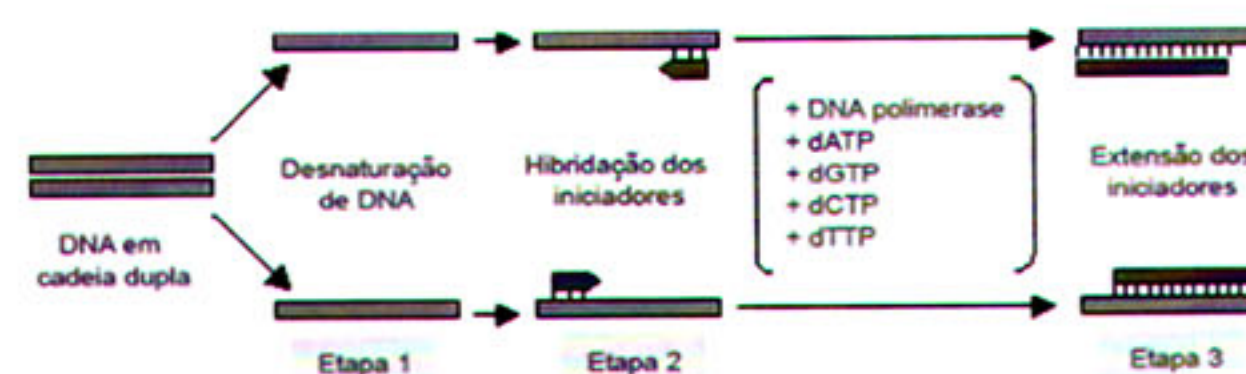


Figura 2 – DNA de dupla hélices separadas por desnaturação, primers homólogos se ligam as suas respectivas partes das fitas de DNA, polimerase coloca base por base copiando a fita de DNA, se na fita de DNA tem um A, a polimerase colocará a base complementar T, assim sucessivamente, formando duas novas fitas. Fonte: www.PCRcurso.com.

Para realizar PCR, são necessárias pequenas quantidades do DNA alvo, tampão salina contendo a Taq polimerase, oligonucleótidos iniciadores, quatro desoxinucleótidos constituintes do DNA e o cofactor Mg^{2+} . Esta mistura é submetida a vários ciclos de amplificação.²² O processo envolvendo estes passos pode ser repetido várias vezes (25 a 30 ciclos). É possível aumentar, em cada ciclo, duas vezes a concentração de DNA pré-existente (Figura 3). Em teoria, 25 ciclos de amplificação seguidos aumentam a concentração de DNA em 2^{25} vezes. Na prática, devido a alguma ineficiência no processo de amplificação, esse aumento é em torno de 1.¹²

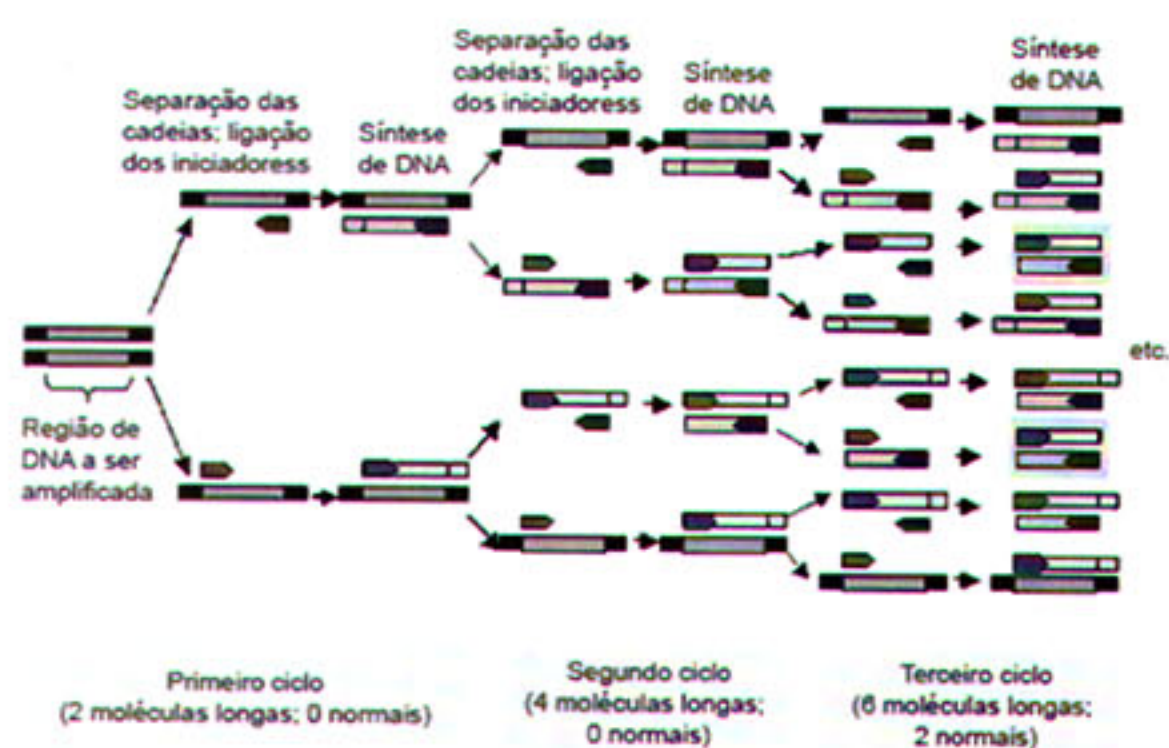


Figura 3 - A figura acima mostra que a fita inicial e a copiada são desnaturadas, cada uma é copiada por sua vez e assim sucessivamente de forma geométrica. Fonte: www.PCRcurso.com.

Como na técnica da PCR se encontram envolvidos vários ciclos de amplificação, foi desenvolvido equipamento que permite programar, de forma contínua e automatizada, os vários ciclos de aquecimento e arrefecimento. Para tal, a enzima DNA polimerase utilizada deverá ser termoestável. Esta foi obtida inicialmente da estirpe termofílica *thermus aquaticus* (TAQ DNA polimerase), que atua a temperaturas elevadas, levando, assim, a um aumento da especificidade da reação. O produto da PCR pode ser visualizado após eletroforese em gel de agarose e seu tamanho ser estimado por comparação com padrões lineares sintéticos, disponíveis comercialmente.

Os tipos de PCR disponíveis são: RT-PCR (reação de transcriptase reversa); *multiplex-PCR*; *Nested-PCR*; *real time PCR*.

IMPORTÂNCIA DA PCR NO DIAGNÓSTICO DA TB NA INFÂNCIA

A técnica de PCR tem se mostrado útil para os diferentes espécimes clínicos de crianças. Entretanto, devido a seu elevado custo, à sua limitada acurácia, complexidade e a não padronização das técnicas de acordo com o espécime utilizado, há variabilidade de sensibilidade e especificidade, o que não permite, ainda, seu uso rotineiro. Em laboratórios de pesquisa, a PCR e hibridização são muito sensíveis e detectam poucos bacilos, como até 10 bacilos no espécime clí-

nico. Estudos demonstram que a AAT, nos espécimes pediátricos, tem utilização limitada. A sensibilidade da PCR em amostras clínicas tem variado de 40% a 60%, em média. Embora baixa, é superior à cultura convencional em LJ^{23,24}. Esta estimativa é diretamente dependente das características da PCR, isto é, *in house* ou sob a forma de *kit* comercial.

Em situações especiais, a PCR tem significativa relevância, como é o caso da *Real-Time PCR* ou o *Nested-PCR* nos aspirados por agulha fina, em linfadenites micobacterianas da criança. Os *primers* e as sondas genéticas permitem o reconhecimento da micobactéria e a diferenciação entre as espécies *M.tb* de *M. avium*, com sensibilidades que variam de 72% a 96% e especificidade de 93% a 100%, resultados superiores a pesquisa de BAAR (15%), cultura (26%) e exame histopatológico (65%).^{25,26}

No líquido pleural, a PCR tem alcançado sensibilidades de até 74%. Estes resultados são promissores em relação a bacterioscopia e cultura, cujas sensibilidades são baixas, em média de 20%. Porém, a PCR não se mostrou melhor que a dosagem da atividade da ADA no líquido pleural. Por outro lado, a PCR associada a outro método rápido (ADA ou contagem de linfócitos) pode alcançar melhor sensibilidade, chegando a 100%.²⁷ Em relação ao exame do líquido céfalo-raquidiano, as diversas modalidades da PCR mostram sensibilidades que variam de 51 a 98% e especificidades, de 90% a 92%. Assim, para situações como a meningoencefalite tuberculosa (MTB), em que o retardo diagnóstico pode levar a um prognóstico reservado, a PCR tem grande aplicabilidade prática. Indica-se sua utilização associada à dosagem da atividade da ADA ou a contagem de linfócitos totais do líquido, visando aumento significativo da sensibilidade e da especificidade.^{27,28}

POLIMORFISMO DO COMPRIMENTO DOS FRAGMENTOS DE RESTRIÇÃO- RFLP

A técnica de RFLP baseia-se na detecção de polimorfismo de tamanho de fragmentos obtidos pela digestão do DNA por enzimas de restrição, tendo como marcador a seqüência de inserção *IS6110*. É o método de genotipagem mais amplamente utilizado para diferenciação de cepas de *M.tb* e de MNT. Tem se mostrado útil na realização de diferentes tipos de estudos epidemiológicos em cepas isoladas de humanos. A técnica utiliza enzimas de restrição ou endonucleases, que cortam o DNA em múltiplos sítios específicos, mas só cortam uma única vez dentro da *IS6110*. Daí resultam segmentos ou restrição de fragmentos de DNA (RFLP) que variam de acordo com o posicionamento da *IS6110* dentro do genoma. O DNA *fingerprinting* de uma cepa, ou diferentes isolados, será obtido de acordo com o tamanho do número de cópias deste elemento presente no DNA do *M.tb*, será possível construir um mapa de padrão de RFLP das diferentes cepas tipadas. As cepas clusters são definidas por dois ou mais doentes que al-

bergam cepas com o mesmo padrão de *fingerprinting*, quando comparados a um mapa com os padrões de DNA de *M. tuberculosis*. Se os padrões forem os mesmos, sugere a mesma fonte de exposição e contágio.

O conhecimento da dinâmica de transmissão da TB tem melhorado pelo uso destas técnicas de genotipagem que permitem a diferenciação de cepas de *M.tb*.²⁹ Pacientes com TB portadores de cepas de um padrão único são considerados casos de TB por reativação. Os indivíduos cujos isolados compartilham padrões iguais são considerados pertencentes a *clusters* e representam doença decorrente de infecção recente.

Em crianças, o RFLP permite conhecer se a cepa adquirida provém do provável caso índice ou não. Permite, também, identificar, dentre os pacientes com Aids e recorrência de TB, se a recaída se deu pela mesma cepa ou foi devida a novo episódio.³⁰

DIAGNÓSTICO SOROLÓGICO

1. ELISA

A técnica de ELISA (*enzyme linked immunosorbent assay*) foi descrita pela primeira vez por Engval e Perlmann, em 1972.³² É de fácil execução, rápida, de baixo custo e o equipamento necessário já é encontrado em alguns centros de pesquisa da rede pública, em países desenvolvidos e em desenvolvimento. É um método imunoenzimático baseado no reconhecimento da ligação entre os antígenos (ag) e os anticorpos (ac) que, quando fixados a uma fase sólida adsorvente, não perdem a sua atividade imunológica.

Existem dois métodos do ELISA: o indireto e o direto. O ELISA direto usa ac específicos, ligados à superfície sólida para detecção de antígenos circulantes em fluidos corporais.^{32,33}

O ELISA indireto consiste na adsorção do ag específico em suporte sólido, que pode ser de poliestireno, polivinil, nylon ou nitrocelulose, dependendo da natureza do antígeno utilizado. A este suporte é adicionado soro do paciente, para se detectar a presença de anticorpos específicos para o ag. A reação ag-ac formada é revelada por uma segunda reação ag-ac, formada pela adição de anticorpos anti-imunoglobulina humana marcados com enzima. Este complexo é detectado por reação colorimétrica, desenvolvida ao se adicionar ao suporte sólido uma solução contendo substrato da enzima combinada a uma substância corante. O sistema de detecção pode ser de outros dois tipos, além do colorimétrico: fluorescente e luminescente, que, embora sejam mais sensíveis, são mais caros.³⁴ (Figura 4)

A intensidade da cor obtida pelo sistema colorimétrico resulta da adsorção de luz visível, utilizando espectrofotômetro com comprimento de onda adequado, e é diretamente proporcional à quantidade de anticorpos produzidos pelo paciente ao determinado ag.

Nas últimas duas décadas, com a caracterização e purificação da parede celular das micobactérias e com a elucidação do genoma do *M.tb*, novos antígenos li-

pídicos ou protéicos purificados recombinantes têm sido empregados em crianças com TB, com resultados promissores. Existem pelo menos dois problemas no paciente pediátrico: a menor carga de anticorpos, em relação ao adolescente e ao adulto, e o fato de que determinados pacientes respondem apenas a um determinado ag e não a outros.

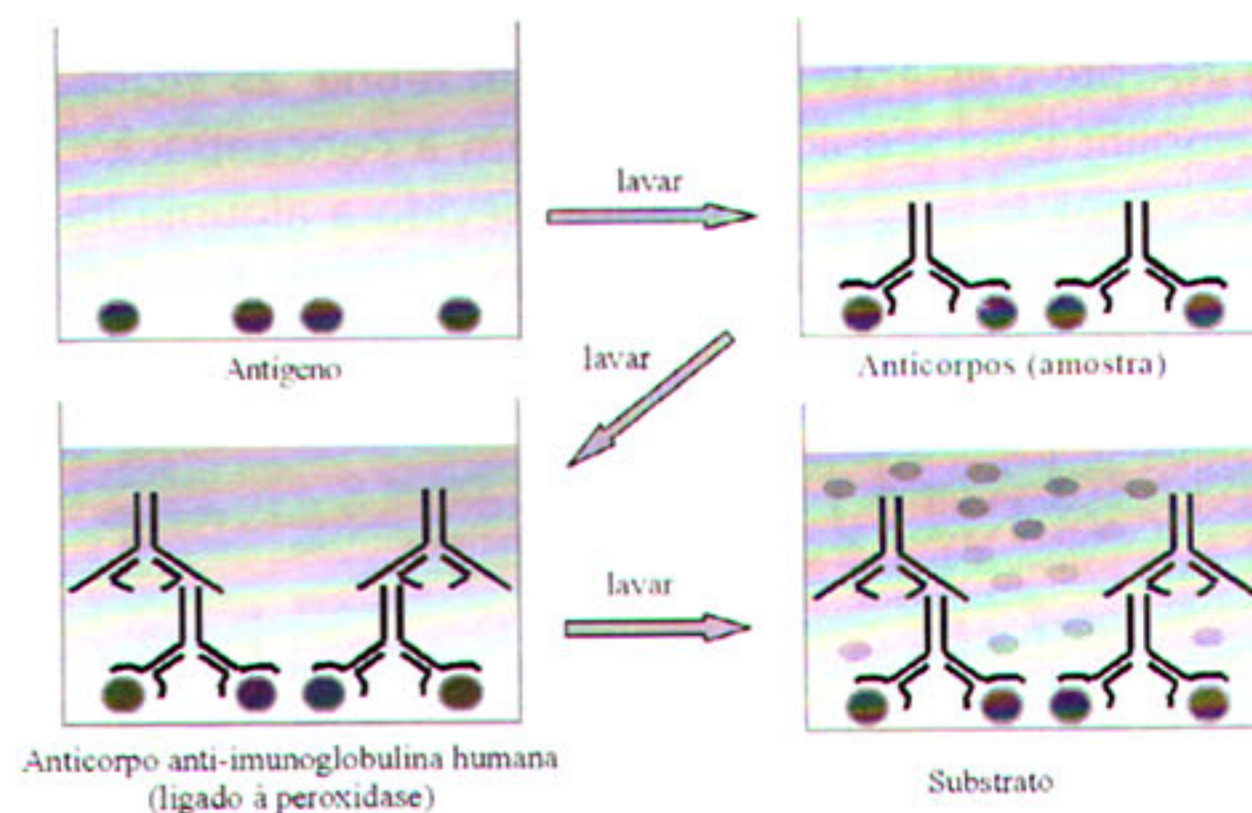


Figura 4 - ELISA indireto: antígeno específico colocado em suporte sólido; adição de soro do paciente; detecção de ac. específico. A reação ag-ac é revelada por outra reação ag-ac formada pela adição de anticorpos anti imunoglobulina humana marcada com enzima. Detecta-se este complexo por reação colorimétrica.

Há consenso que os testes sorológicos devem conter diferentes antígenos específicos e purificados, utilizados de forma combinada, aos pares ou em *coquetel*, para que alcancem elevadas sensibilidades e especificidades.³⁴ Dayal e cols.,³⁵ estudando o ag ESAT-6, alcançaram sensibilidade de 53% com especificidade de 98%, níveis estes superiores à baciloscopia direta e à cultura em meio LJ. Kumar e cols.,³⁶ estudando a combinação de diferentes antígenos em um mesmo teste, alcançaram melhores sensibilidades. Os antígenos ESAT-6 e CFP-10, assim como os antígenos 85 A, B, C, foram utilizados de forma isolada e sob a forma de coquetel. A sensibilidade alcançada foi heterogênea para os diferentes antígenos isoladamente; entretanto, se combinados, chegaram a 67,1%, com especificidade de 80%, demonstrando que a combinação dos antígenos propicia a redução de resposta heterogênea encontrada no diagnóstico sorológico da TB da criança, em regiões onde a TB é endêmica. Martire³⁷, revendo 28 trabalhos de TB em crianças e adolescentes para diagnóstico de TB pulmonar ou extrapulmonar, registrou que as melhores sensibilidades e especificidades, superiores à bacterioscopia e a cultura, foram alcançadas quando os antígenos espécie específicos recombinantes foram combinados ou utilizados sob a forma de coquetel no mesmo poço.

TESTES DE TB FEITO EM BASES IMUNES

1. Atividade da adenosina deaminase - ADA

A ADA é uma enzima encontrada na superfície celular de linfócitos e macrófagos. Cataliza a conversão da enzima em inosina e amônia. Apresenta-se elevada

em regiões de grande proliferação de linfócitos. A dosagem da ADA é um teste simples, de baixo custo, facilmente realizado em qualquer laboratório de médio porte e já disponível em laboratórios de países desenvolvidos e em desenvolvimento.

Emprega o método colorimétrico de Giusti, baseado na dosagem simples da amônia liberada pela transformação hidrofílica irreversível da adenosina em inosina, catalisada pela enzima. As dosagens são feitas sempre em duplicatas e, se existir discordância, o teste é repetido. Valores de ADA superiores a 38 U/L são considerados positivos e permitem início de tratamento para TB, desde que haja história epidemiológica sugestiva da doença.²⁷

Estudos têm mostrado elevados níveis de ADA em líquidos de peritônio, pericárdio e, principalmente, líquido, em crianças com TB. Os marcadores inflamatórios fornecem informações importantes, visando determinar se a causa, ou não, da infecção é o *M.tb*. A atividade da ADA também parece auxiliar quanto ao prognóstico dos pacientes com meningoencefalite tuberculosa. Aqueles com níveis mais elevados de ADA são os que evoluem com piores seqüelas, em relação aos demais.³⁸

Na TB pleural na infância, a ADA alcança sensibilidade de 88% e especificidade de até 90%.²⁷

A TB peritoneal é uma forma rara e de difícil diagnóstico. Valores de atividade da ADA ≥ 30 U/L, no líquido ascítico, são indicativos de TB.³⁹

2. Testes de Interferon Gama na TB latente

A nova geração de testes rápidos de base imunológica que utiliza sangue para o diagnóstico de TB latente denomina-se IGRAS. Há algumas vantagens em relação a prova tuberculínica, único método diagnóstico de TB infecção, desde sua descoberta por Florence Siebert, na década de 1950.¹⁴

Os IGRAS dependem da resposta do hospedeiro à infecção pelo *M.tb*. Medem a produção de interferon-gama (INF γ) produzida pela resposta de células T aos antígenos específicos do *M.tb*, como o ESAT-6 e o CFP-10. Estes antígenos são transcritos de regiões específicas do genoma do *M.tb*, na qual há ausência dos antígenos do BCG e de outras micobactérias. Existem dois kits comerciais, recentemente aprovados pelo FDA (*Food and Drug Administration*): o Quantiferon TB GOLD assay e sua variável, o Quantiferon TB GOLD In-tube (forma recente do quantiferon QTF) e o Elispot-TB assay.⁴⁰

O QTF mede os níveis de INF γ a partir do sobrenadante de um *pool* de células estimuladas do sangue total. O Elispot mede a produção individual de células T, que produzem INF γ a partir de células antigênicas estimuladas uma a uma. Teoricamente, a sensibilidade deste último parece ser maior. Ambos os testes têm controle interno positivo (mitógeno), que demonstra a resposta eficaz de INF γ em imunocompetentes. O mitógeno tem

por objetivo fornecer informações sobre a validade dos testes em indivíduos com *status* imunitário não conhecido, como em menores de dois anos, imunossuprimidos de células TCD4 e infectados pelo HIV.

As principais vantagens seriam: obtenção do diagnóstico, no máximo, em 24 horas, com uma única coleta de sangue na primeira consulta, ausência do efeito *booster* do teste tuberculínico, não interferência do tempo de aplicação da vacina BCG e melhor sensibilidade que a prova tuberculínica. No caso do Quantiferon, as sensibilidades variam de 58% a 80% e do Elispot, de 62% a 93%, com especificidades de 97% e 92%, respectivamente. Porém, considera-se que estas sensibilidades sejam subótimas.⁴⁰ É difícil determinar a sensibilidade do IGRAs, pela falta de padrão ouro para o diagnóstico de TB latente. Faz-se estimativa da sensibilidade, ao se comparar com a prova tuberculínica e a partir de pessoas em contato íntimo com indivíduos com TB doença, visando avaliar o grau de exposição e risco.¹⁴ Alguns estudos em crianças demonstraram que os IGRAs demonstraram melhor sensibilidade no diagnóstico de TB latente que a prova tuberculínica.^{41,42} Assim, IGRAs negativo sugere que não haja risco de adoecimento e permite reduzir o número de crianças recebendo quimioterapia.⁴³ Por outro lado, estudos mostram que IGRAs têm sensibilidade comprometida em crianças desnutridas graves e com níveis de CD4 baixos, em torno de 100 células/mm³.^{44,45} Os testes com INF γ também mostraram-se discordantes da prova tuberculínica em adolescentes e adultos com TB latente no Brasil.⁴⁶

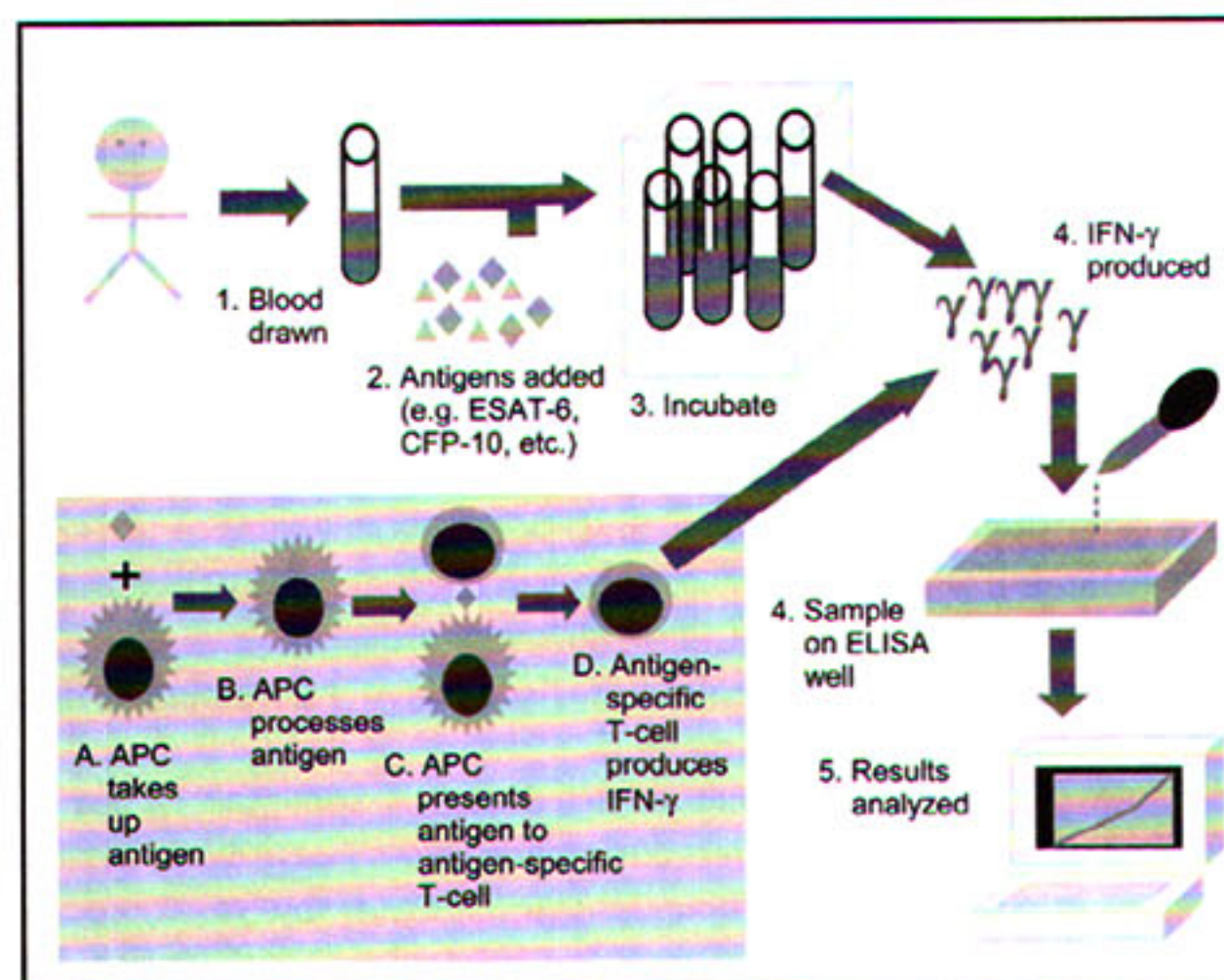


Figura 6 – Técnica do Quantiferon – TB assay – sangue total heparinizado distribuído em três tubos- um sem Ag(salina), outro com os antígenos ESAT6+CFP-10+TB9.7 ou 7.7(depõe do fabricante) e um terceiro com o antígeno mitógeno(ativação celular inespecífica). A seguir incubação. O sobrenadante é recolhido e mensura-se o INF γ produzido e liberado no sobrenadante da cultura por ELISA, isto é, anticorpo anti INF γ é adsorvido na placa de ELISA; uma alíquota do sobrenadante é adicionado à placa. Adiciona-se a seguir o anticorpo marcado com enzima anti INF γ . A reação é revelada pela adição de substrato da enzima contendo corante. A cor desenvolvida apresenta maior intensidade quanto maior for a produção de INF γ .

Há necessidade de novos testes *in house* e adição de novos antígenos, para permitir seu uso em nosso meio, principalmente em crianças sob condições especiais (infectadas pelo HIV, desnutridas, vacinadas com BCG há menos de dois anos, em regiões de alta e baixa prevalência de TB). No momento, a maior aplicação dos testes de INF γ talvez seja nas áreas de baixa prevalência de TB.¹⁴

CONCLUSÕES

Dentre os testes em estudo nas últimas décadas, em países em desenvolvimento, a atividade da ADA mostra-se um método de rotina de fácil aplicabilidade para o diagnóstico de TB, com comprometimento de se-rosas, na criança e no adolescente.

As sorologias com os antígenos recombinantes protéicos purificados espécie-específicos do *M.tb*, principalmente MPT-64, ESAT-6, Ag85C e o CFP-10, mostram-

se promissoras, se utilizadas de forma combinada, com sensibilidade semelhante à cultura em meio sólido.

A cultura em MGIT 960 deveria substituir as culturas em meio sólidos, principalmente nos países em desenvolvimento, na detecção de TB em pacientes de alto risco de formas graves e disseminadas.

O MODS necessita de mais estudos em crianças, para verificar o seu real valor em unidades de saúde de poucos recursos, como alternativa em áreas carentes.

Nos pacientes com Aids e TB e recorrência de TB, o RFLP permite identificar recaídas do primeiro episódio de TB ou reinfecções, à medida que os níveis de CD4 caem.

Há necessidade de novos testes *in house* com INF γ e adição de novos antígenos para saber seu real papel, quando comparado a prova tuberculínica, em diversas situações (crianças com TB, vacinadas com BCG, infectadas pelo HIV), nos países em desenvolvimento.

REFERÊNCIAS

1. WHO. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. Geneva: World Health Organization 2008 http://libdoc.who.int/hq/2008/WHO_HTM_TB_2008.
2. Walls T, Shingadia D. Global epidemiology of paediatric tuberculosis. *J Infect*, 2004;48:13-22.
3. Zar HJ, Hanslo D, Apolles P, Swingler G, Hussey G. Induced sputum versus gastric lavage for microbiological confirmation of pulmonary tuberculosis in infants and young children: a prospective study. *Lancet* 2005; 365:130-4.
4. Shingadia D, Novelli V. Diagnosis and treatment of tuberculosis in children. *Lancet Infect Dis*. 2003; 3:624-32.
5. Alves R, Santanna CC, March MFB, Ormonde LR. Comprovação bacteriológica de tuberculose em crianças como validação de critérios diagnósticos. *Arq Bras Ped* 1995;2:15-21.
6. Fonseca LE, Gontijo Filho PP. Diagnóstico Bacteriológico. In: Sant'Anna CC. Tuberculose na Infância e na Adolescência. São Paulo: Atheneu, 2002. P. 89-94.
7. Martire TM. Métodos Rápidos de Diagnóstico. In: Sant'Anna CC. Tuberculose na Infância e na Adolescência. São Paulo: Atheneu, 2002. p. 95-109.
8. Starke JR. Pediatric tuberculosis: time for a new approach. *Tuberculosis (Edinb)* 2003;83:208-12.
9. BRASIL. Ministério da Saúde. FUNASA. Tuberculose: Guia de Vigilância Epidemiológica. Brasília, DF, 2002. 98 p.
10. Marais BJ, Pai M. Recent advances in the diagnosis of childhood tuberculosis. *Arch Dis Child* 2007; 92:446-52.
11. Sant'Anna CC. Tuberculose na Infância e Adolescência. São Paulo: Atheneu, 2002. p. 69-82.
12. Caviedes L, Lee TS, Gilman RH, Sheen P, Spellman E, Lee EH et al. Rapid efficient detection and drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* in sputum by microscopic observation of broth cultures. The Tuberculosis Working Group in Peru. *J Clin Microbiol* 2000; 38:1203-8.
13. Arias M, Mellof CQ, Pavona A, Marsico AG, Alvarado-Galvez C et al. Clinical evaluation of the microscopic-observation drug susceptibility assay for detection of tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2007; 674-680.
14. Lighter J, Mona R. Diagnosing childhood tuberculosis: traditional and innovative modalities. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2009; 39:61-88.
15. Oberhelman RA, Soto Castellares G, Caviedes L, Castillo ME, Kissinger P, Moore DAJ, Evans C, Gilman RH. Improved Recovery of *Mycobacterium tuberculosis* from children using the Microscopic Observation Drug Susceptibility Method. 2006. *Pediatrics* 2006; 118:100-6.
16. Ejigu GS, Woldeamanuel Y, Shah NS, Gebyehu M, Selassie A, Lemma E. Microscopic-observation drug susceptibility assay provides rapid and reliable identification of MDR-TB. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 12:332-7.
17. Moore DA, Evans CA, Gilman RH, Caviedes L, Coronel J, Vivar A et al. Microscopic-observation drug susceptibility assay for the diagnosis of TB. *N Engl J Med* 2006; 355:1539-50.
18. Koneman WE, Allen DS. *Mycobacteria Color Atlas and textbook of diagnostic microbiology*. 5a. ed. Philadelphia, Lippincott, 1997.
19. Gray JW. Childhood tuberculosis and its early diagnosis. *Clin Biochem* 2004; 37:450-55.
20. Chan DS, Choy MY, Wang S, Sng LH. An evaluation of the recovery of mycobacteria from urine specimens using the automated Mycobacteria Growth Indicator Tube system (BACTEC MGIT 960). *J Med Microbiol* 2008; 57:1220-2.
21. Dveksler S G, Dieffenbach WC. PCR Primer. A laboratory Manual - 1995 by Cold Spring Harbor Lab. Press.
22. YURYEV A. PCR Primer Design - Methods in Molecular Biology. Nova York, Hardcover, 2007.
23. Gomes-Pestrana D, Torronteras R, Caro P, Anguita MI, Lopez-Barrio AM, Andres A, NAVARRO J. Comparison of Amplicor, in House Polymerase Chain reaction and conventional culture for the diagnosis of tuberculosis in children. *Clin Inf Dis* 2001; 32:17-22.
24. Gomes-Pestrana D. Tuberculosis in children - is PCR the diagnostic solution? *Clin Microbiol Infect* 2002;8:541-4.
25. Van Coppenraet ESB, Lindeboom JA, Prins JM, Peeters MF, Class EC, Kuiper EJ. Real-time PCR assay using fine-needle aspirates and tissue biopsy specimens for rapid diagnosis of mycobacterial lymphadenitis in children. *J Clin Microbiol*. 2004;42:2644-50.
26. Portillo-Gómez L, Murillo-Neri MV, Gaitan-Mesa J, Sosa-Iglesias EG. Nested polymerase chain reaction in the diagnosis of cervical tuberculous lymphadenitis in mexican children. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12:1313-9.
27. Mishra OP, Kumar R, Ali Z, Prasad R, Nath G. Evaluation of polymerase chain reaction and adenosine deaminase assay for the diagnosis of tuberculous effusions in children. *Arch Dis Child* 2006; 91:985-9.
28. Baveja CP, Vidyandhi G, Jain M, Choudhary M, Talukdar B, Sharma V. Newer methods over the conventional diagnostic tests for tuberculous meningitis. Do they really help? *Trop Doctor* 2009;39:18-20.
29. Kim SJ, Bai GH, Kim HJ, Lew WJ, Park YK, Kim Y. Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* among high school students in

- Korea. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;5:824-30.
30. Schaaf HS, Krook S, Hollemans DW, Warren RM, Donald PR, Hesselring AC. Recurrent culture-confirmed tuberculosis in human immunodeficiency virus infected children. *Pediatr Infect Dis J.*2005;24: 685-91.
 31. Engval E, Perlmann P. Enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA III: quantitation of specific antibodies by enzyme-labeled anti-immunoglobulin in antigen-coated tubes. *J Immunol* 1972;109:129-35.
 32. Crowther JR. The ELISA Guidebook. The International Atomic Energy Agency. Vienna, Austria, 2001. p. 1-446.
 33. Abbas AK, Lichtman AH. Cellular and molecular immunology. 5a. ed. USA: Saunders-Elsevier, 2003.
 34. Van Oss CJ, Van Regenmortel MHV (Eds.). Immunochimistry. Nova York. Marcel Dekker, 1994.
 35. Dayal R, Sirohi G, Singh MK, Mathur PP, Agarwal BM, Katoch VM, Joshi B, Singh P, Singh HB. Diagnostic value of Elisa serological tests in childhood tuberculosis. *J Trop Pediatr* 2006;52:433-7.
 36. Kumar G, Dagur Pk, Singh M, Yadav VS, Dayal R, Singh HB, Katoch VM, Sengupta U, Joshi B. Diagnostic potential of Ag85C in comparison to various secretory antigens for childhood tuberculosis. *Scand J Immunol* 2008;68:177-83.
 37. Martire TM. Avaliação de um teste imunológico utilizando antígenos proteicos recombinantes MPT64, CFP10 e ESAT 6 para o diagnóstico de tuberculose pulmonar na infância [tese]. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2008
 38. Jakka S, Veena S, Rao Arm, Eisenhut M. Cerebrospinal fluid Adenosine Deaminase levels and adverse neurological outcome in pediatric tuberculous meningitis. *Infection* 2005;33:264-7.
 39. Blanc P, Perrin I, Barlet L, Talbotec C, Goulet O, Paupe A, Lenclen R, Carbajal R. Peritoneal tuberculosis in children: report of two cases. *Arch Pediatr* 2004;11:822-5.
 40. Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. *Ann Intern Med* 2007;146:340-54.
 41. Connell TG, Curtis N, Ranganathans C, Buttery JP. Performance of a whole blood interferon gamma assay for detection latent infection with *Mycobacterium tuberculosis* in children. *Thorax* 2006;61:616-20.
 42. Dogra S, Narang P, Mendiratta Dk, Chaturvedi P, Reingold AI, Colford JM *et al.* Comparison of a whole blood interferon gamma assay with tuberculin skin testing for the detection of tuberculosis infection in hospitalized children in rural India. *J Infect* 2007; 54:267-76.
 43. Kampmann B ,Whittaker E, Williams A, Walters S, Gordon A, Martinez-Alier N, Williams B, Crook AM, Hutton AM, Anderson ST. Interferon-gamma release assays do not identify more children with active TB than TST. *Eur Respir J* 2009 feb 5(Epub ahead of print). DOI: 10.1183/09031936.00153408.
 44. Liebeschuetz S, Bamber S, Ewer K, Deeks J, Pathan AA, Lalvani A. Diagnosis of tuberculosis in South African children with a t cell based assay : a prospective cohort study. *Lancet* 2004; 364:2196-203.
 45. Brock I, Ruhwald M, Lundgren B, Westh H, Mathiesenlr, Ravn P. Latent tuberculosis in HIV positive, diagnosed by the *M.tuberculosis* specific interferon-gamma test. *Respir Pres* 2006;7:56.
 46. Machado Jr A, Emodi K, Takenami I, Finkmoore BC, Barbosa T, Carvalho J, Cavalcanti L, *et al.* Analysis of discordance between the tuberculin skin test and the interferon-gamma release assay. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; 13: 446-53.

Artigo original

A co-infecção tuberculose e HIV na infância.

Co-infeccion tuberculosis- HIV in children.

Joaquim Carlos V. Dias Van-Dúnem¹, Rosana Alves².

RESUMO

A co-infecção tuberculose (TB) e síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids) vem causando agravamento da morbidade e da mortalidade, por ambas as doenças, nas últimas duas décadas, particularmente em extensas áreas do continente africano. Os autores fazem revisão não sistemática da literatura, com base no Medline e em documentos oficiais de organismos internacionais de controle de doenças. Na criança, a TB apresenta aspectos clínicos e evolutivos semelhantes, entre pacientes não infectados e infectados pelo HIV. No entanto, o diagnóstico diferencial com outras doenças pulmonares e o tratamento merecem especial atenção, pela diversidade nosológica e pelas interações medicamentosas, respectivamente.

Descritores: tuberculose, vírus da imunodeficiência humana, criança.

ABSTRACT

The co-infection tuberculosis (TB) and acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) has been causing worsening of the morbidity and mortality for both diseases in the last two decades, particularly in extensive areas of the African continent. The authors present non systematic review of the literature based in Medline and in official documents of international organisms of control of diseases. Childhood TB presents clinical and evolutive aspects similar among patients HIV soronegative and soropositive. However, the differential diagnosis with other lung diseases and the treatment deserve special attention due to the nosologic diversity and drug interactions, respectively.

Keywords: tuberculosis, human immunodeficiency virus, child.

EPIDEMIOLOGIA

Dados epidemiológicos

A evolução do número de casos de tuberculose (TB), nos últimos 100 anos, tem as características de um verdadeiro paradoxo. Se por um lado ocorreram importantes e inquestionáveis benefícios científicos e progressos na área clínica, por outro tem se assistido a um aumento mundial no número de vítimas da doença e a piora nas medidas de controle, manifestada pela prevalência crescente de resistência aos fármacos anti-TB, observada em alguns países.

Nos países em desenvolvimento, a pobreza que acomete amplas faixas da população, a desnutrição, a escassez de cuidados de saúde (do diagnóstico ao tratamento), a precariedade dos programas de vigilância e controle e, principalmente, a infecção pelo vírus da Imunodeficiência humana (HIV, em inglês: *Human Immunodeficiency Virus*) têm sido responsabilizados pelos números crescentes da TB observados nesses países.¹

O continente africano, que alberga apenas 11% da população mundial, tem 27% dos casos mundiais de TB e 30% dos óbitos relacionados com TB; estima-se que 2,4 milhões de novos casos de TB e 540.000 óbitos por TB ocorram, todos os anos, na África.²

Em 1989, a OMS estimou, em crianças menores de 15 anos de idade, uma incidência global anual de 1.3 milhões de casos de TB, e 450.000 óbitos.^{3,4} Em áreas de elevada prevalência, a TB é responsável por 10% de todas as admissões hospitalares e por 10% dos óbitos em idade pediátrica.⁵

A tuberculose relacionada ao HIV

A relação entre a TB e o HIV foi estabelecida muito precocemente, no início da pandemia da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (Aids), mas, na África, esta relação tornou-se mais evidente, com o aumento da incidência de TB coincidindo em tempo, espaço e pessoas, com a emergência da Aids. A magnitude do

1. Universidade Agostinho Neto – Luanda, Angola. Doutor em Medicina Tropical pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

2. Faculdade Brasileira – UNIVIX. Vitória, ES. Doutora em Pesquisa Clínica pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

problema levou alguns especialistas a questionar se o continente africano não estaria perdido: *Is África lost?*⁶

A TB, ao lado da desnutrição, é a doença crônica mais prevalente em crianças na África, ao sul do Saara.⁷ Estas doenças apresentam aspectos clínicos similares e frequentemente coexistem num mesmo doente,⁷ tornando problemática a relação nosológica entre elas e piorando o prognóstico dessas crianças. Além disso, em crianças infectadas pelo HIV, a TB é importante causa de mortalidade e morbidade, infelizmente subdiagnosticada nos países em desenvolvimento.⁸

Estudos na África subsaariana mostraram taxas de co-infecção em crianças de 11% a 64%⁹⁻¹² e, na Índia, de 2% a 68%.¹³ No Brasil, Alves e colaboradores,^{14,15} avaliando a notificação de TB em crianças, encontraram associação com HIV em 1,6%, no período de 1989 a 1993, e de 12%, em 2000, na cidade do Rio de Janeiro. Mas, estudos de acompanhamento clínico em coortes de crianças infectadas pelo HIV demonstraram percentual de co-infecção com a TB bem superior: 38,8%, no ano de 1994, em São Paulo e 27,1%, no Espírito Santo, em 2004, neste, com confirmação de TB em 77% dos casos.^{16,17}

As implicações na mortalidade em crianças seguramente subsidiam para manter a TB entre as 10 maiores causas de óbito nessa faixa, em todo o mundo.^{11,18}

Uma diferença importante entre os adultos e crianças co-infectados pelo HIV e *M.tuberculosis* refere-se ao tempo de aquisição destas duas infecções. Em adultos, a infecção tuberculosa é mais frequentemente adquirida antes da infecção HIV e a TB ativa pode representar reativação. Por outro lado, a maioria das crianças é infectada pelo HIV no período neonatal e está exposta à TB em fases posteriores da vida. Crianças pequenas com HIV têm risco de morbidade e mortalidade por outras doenças respiratórias (incluindo pneumonia a *Pneumocystis jiroveci*) e podem, portanto, falecer por estas infecções antes de serem infectadas pelo *M.tuberculosis*,¹⁹ diminuindo, desta forma, a magnitude da importância da co-infecção em idades pediátricas.

A imunossupressão relacionada ao HIV, e objetivada por valores baixos de linfócitos T CD4⁺, é um fator de risco independente para a ocorrência de TB em pacientes infectados pelo HIV.²⁰ Os valores baixos de linfócitos T CD4⁺ têm correlação inversa, bem estabelecida, com o risco de infecções oportunistas e óbito.²¹⁻²³ O ponto de corte da contagem de linfócitos T CD4⁺, definidor do estágio de imunossupressão, é de 200 células/mm³. Dependendo do estágio de imunossupressão, o aumento do risco de desenvolver TB varia de 37% a 162%.^{24,25}

OS DESAFIOS DA TUBERCULOSE EM CRIANÇAS CO-INFECTADAS

A evolução clínica

A apresentação clínica da TB em crianças infectadas pelo HIV não difere, de forma significativa, das crianças não infectadas, não obstante naquelas a do-

ença caminhe, mais freqüentemente, de forma mais grave.^{10-12,26}

Os estudos sugerem que a história natural da TB, em crianças infectadas pelo HIV, com imunodeficiência, é semelhante à das crianças imunocompetentes menores, que adquirem a infecção primária antes dos dois anos de idade.^{11,12} Nessas crianças, 10% a 20% evoluirão para doença pulmonar, 2-5% para formas graves e 75% a 80% não desenvolverão doença; sendo a ocorrência de TB ativa mais freqüente nos 12 meses subsequentes à infecção primária.

A estimativa do risco de evolução para TB ativa pós-infecção primária, em crianças infectadas pelo HIV não tratadas com anti-retrovirais, foi estabelecida por Starke:²⁷ 5% a 10% anualmente desenvolveriam doença ativa.

O desafio diagnóstico

Ao contrário do adulto, o diagnóstico da TB na infância é um processo impreciso, feito de forma indireta, dependente de uma constelação de sinais e sintomas, radiografia de tórax, teste tuberculínico e história de contato com paciente bacilífero.²⁸ Na criança infectada pelo HIV, o quadro clínico da TB pode ser clássico ou atípico, como manifestação de uma fase mais avançada da imunossupressão,²⁹ na qual a interpretação da radiografia de tórax é variável, há a fragilidade na interpretação do PPD, coexistência de desnutrição e taxas relativamente baixas de confirmação bacteriológica.

O paciente pediátrico geralmente não transmite a afecção, devido à natureza paucibacilar da doença e à dificuldade em obter material para a bacteriologia. Este é o principal obstáculo à confirmação diagnóstica da TB na infância, na qual apenas 20% dos casos são bacilíferos.²⁸

Com isto, o diagnóstico da TB pode ser retardado, com prejuízo ao paciente, ou então supervalorizado, isto é, realizado erroneamente, obrigando a criança a receber um tratamento anti-TB por um período mínimo de seis meses.

A febre persistente, a perda de peso ou desnutrição, a linfadenopatia e a pneumonia são comuns a ambas as doenças,^{31,32} tornando difícil o diagnóstico clínico, pela redução significativa da especificidade da abordagem diagnóstica com base nos sintomas. No Brasil, em 2002, o Ministério da Saúde passou a precognizar o esquema de pontuação (*score*) para o diagnóstico da TB pulmonar em crianças e adolescentes, que tem apresentado boa acurácia também para crianças infectadas pelo HIV.^{28,30}

O papel do teste tuberculínico

O teste tuberculínico mantém a sua utilidade, mesmo em crianças infectadas pelo HIV e naquelas vacinadas com BCG, especialmente quando é fortemente positivo.³³ O valor considerado positivo varia entre 5 e 10mm, de acordo com o tipo de teste tuberculínico,

perfil epidemiológico e orientações do Ministério da Saúde de cada país. Em estudo realizado no Malawi, com crianças infectadas pelo HIV, o PPD (considerado positivo se maior ou igual a 10 mm) revelou ser um subsídio válido para o diagnóstico de TB.³⁴

Nesse contexto, o PPD tem papel importante no acompanhamento preventivo de crianças infectadas pelo HIV. Ao identificá-la, deve-se qualificar o status da infecção pelo bacilo, pois o teste tuberculínico poderá ser positivo, isto é, mínimo de 5 mm de induração, mesmo em níveis baixos de células T CD4 e, através de características clínico-radiológicas, afastar a TB doença. Com o advento da terapia anti-retroviral, principalmente a terapia antiretroviral altamente ativa (HAART em inglês: *Highly active antiretroviral therapy*), a melhora imunológica pode promover a positividade do teste tuberculínico, indicando o momento de iniciar a quimioprofilaxia com isoniazida (INH).³⁵

Os testes com base no interferon

A descoberta dos testes com base no interferon criou a expectativa de se ter conseguido o teste sensível para a infecção pelo *M. tuberculosis*, e com capacidade de estabelecer ou refutar o diagnóstico de TB ativa, especialmente em crianças infectadas pelo HIV. Todavia, os exames com base no interferon gamma não permitem diferenciar entre TB latente e doença ativa em infectados e não infectados pelo HIV. Pesquisas futuras devem clarificar o seu papel, em áreas não endêmicas, na triagem de contatos e nas populações imigrantes; e nas regiões endêmicas devendo-se avaliar a sua capacidade para detectar a infecção pelo *M. tuberculosis* em infectados pelo HIV.³⁶

A imagem

A interpretação das radiografias é complicada pelas situações clínicas relacionadas com o HIV, tais como pneumonia intersticial linfóide, pneumonia bacteriana recorrente, bronquiectasias, sarcoma de Kaposi pulmonar, pneumonia a *Pneumocystis jiroveci*, doença por *Mycobacterium avium*, pneumonias por fungos (histoplasmoze, candidíase, cryptococose) e linfomas pulmonares.^{37,38} Pode haver dificuldade na interpretação das radiografias pela ocorrência de achados atípicos em crianças, como as cavitações.

A condensação é a imagem radiológica mais frequentemente encontrada na criança com TB, infectada ou não pelo HIV. O diagnóstico diferencial com a pneumonia bacteriana decorre da não melhora do quadro clínico-radiológico após 15 dias de uso de antibióticos.³⁵

Os exames bacteriológicos

A cultura em meio sólido (Lowenstein-Jensen) tem sido, habitualmente, usada para o isolamento e identificação do *M. tuberculosis*, com resultados a seis semanas. O BACTEC mostrou ter melhor sensibilidade que o meio tradicional de Lowenstein-Jensen.³⁹ O iso-

lamento do *M. tuberculosis*, padrão ouro para o diagnóstico de TB, ocorre em 28% a 40% das crianças com diagnóstico provável de TB, enquanto a baciloscopia é positiva em 7% a 15%.^{5,40,41}

Estudo demonstrou positividade na baciloscopia no lavado gástrico de 52,2% e de 7,1%, no escarro, em crianças infectadas pelo HIV, na investigação direcionada por achados clínico-radiológicos.¹⁷ Ainda na TB pulmonar, deve-se acrescentar aos métodos tradicionais a cultura de sangue e urina. Estudos em adultos demonstraram positividade na hemocultura de até 49%, nos caso em que a contagem de linfócitos T CD4⁺ encontra-se abaixo de 100 células/mm³. A broncofibroscopia pode ser indicada.⁴¹

Outros exames de diagnósticos

Pela importância das formas extra-pulmonares de TB, estudos têm-se debruçado sobre o comportamento e desempenho dos exames de diagnóstico para as formas graves e para as formas mais frequentes de TB extra pulmonar. Os achados histopatológicos na TB ganglionar em infectados pelo HIV são menos sensíveis e específicos, uma vez que a formação de granulomas diminui, à medida que decrescem os linfócitos T CD4⁺.⁴²

OS DILEMAS DA TERAPÊUTICA

As interações medicamentosas

Muitos fármacos para TB e HIV são feitos para adultos e têm de ser fracionados em metades e quartos para crianças, com todas as implicações dessa prática para a farmacocinética do medicamento. Da mesma forma, a maioria dos estudos de farmacocinética dos fármacos foi realizada em adultos, fazendo-se necessária a realização de estudos especificamente para crianças.

As crianças que tomam anti-bacilares e anti-retrovirais têm uma enorme quantidade de fármacos para ingerir, alguns dos quais, como os anti-retrovirais, em duas a três tomadas diárias. Conseqüentemente, emergem os problemas relacionados com a adesão à medicação, com insucesso terapêutico. Em estudo realizado em Lusaka (Zâmbia), menos de 40% das crianças que iniciaram terapêutica anti-TB retornaram para reavaliação.⁴³ Oliveira e colaboradores encontraram um índice de abandono duas vezes maior nas crianças infectadas pelo HIV, em comparação às não infectadas (30,6% vs 16,8%), em centro de referência no Rio de Janeiro.⁴⁴

Outros problemas de terapêutica, que se colocam às crianças co-infectadas TB-HIV, relacionam-se com a interação medicamentosa entre anti-bacilares e anti-retrovirais, assim como com a ocorrência da Síndrome de Resposta Inflamatória Sistêmica (em inglês, IRIS - *Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome*).

A IRIS é caracterizada pela exacerbação temporária de sinais, sintomas e achados radiológicos associados à TB, depois do início da terapêutica anti-retroviral, sendo outro problema colocado pela co-infecção

M. tuberculosis e HIV. A IRIS é, principalmente, atribuída à melhoria da resposta imune, não obstante uma reação de *hipersensibilidade* aos antígenos libertados pelos bacilos tuberculosos possa, igualmente, contribuir para a sua ocorrência.⁴⁵ O início da medicação anti-retroviral, menos de dois meses depois de iniciada a medicação anti-tuberculose, constitui o principal fator de risco para a ocorrência de IRIS. Esta é, igualmente, observada em doentes sob medicação anti-retroviral, com TB não diagnosticada.

Os sintomas da IRIS mimetizam o agravamento do quadro de TB, com febre, perda de peso, dispnéia, e rápida progressão de adenopatias periféricas ou hiliares.⁴⁶ Os achados radiológicos são o desenvolvimento ou agravamento da lesão parenquimatosa pulmonar, linfadenopatia com necrose, nódulos pulmonares bilaterais e derrame pleural de pequeno volume.⁴⁷

Em crianças, no início da medicação anti-retroviral, deve-se considerar que a rifampicina (RMP), em uso concomitante com a maioria dos inibidores das proteases (em inglês, PI – *Protease Inhibitor*) e/ou inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos (em inglês NNR-TI – *Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor*), promove importante interação farmacológica no sistema microsomal hepático e da parede intestinal, podendo provocar redução significativa dos níveis séricos desses anti-retrovirais e, conseqüentemente, aumentar o risco de desenvolvimento de resistência do HIV ao esquema antiretroviral em uso.^{35,48} Este fato implica ajustamento na dose e no tipo de fármacos, nem sempre possíveis nos países de maior prevalência de co-infecção, pela escassez de recursos. Além disso, esquemas anti-TB sem RMP têm queda na efetividade terapêutica, pela maior complexidade do esquema, maior dificuldade de adesão ao uso de medicação injetável (estreptomicina) e tempo mais prolongado de tratamento.³⁵

Entretanto, estudos farmacocinéticos sugerem que a RMP pode ser utilizada, concomitantemente com alguns antiretrovirais, em pacientes co-infectados TB-HIV, desde que estes pacientes sejam tratados com esquemas que contenham efavirenz (EFZ) ou a associação saquinavir + ritonavir (SQV/RTV), sem necessidade de ajuste nas dosagens habituais.³⁵

A RMP partilha alguns efeitos colaterais com os anti-retrovirais, dificultando o reconhecimento do fármaco causador do efeito colateral; alguns cuidados e regras devem ser observados, em crianças que necessitem iniciar medicação para ambas as doenças. Se a criança ainda não tiver iniciado a medicação anti-retroviral, é, de forma geral, recomendado iniciá-la 2 a 8 semanas depois de iniciado o tratamento antituberculoso, ou mesmo até completá-lo, dependendo da situação clínica, e só depois dar início ao tratamento anti-retroviral.²⁶ Este procedimento tem uma vantagem adicional de diminuir a incidência de ocorrência da síndrome de resposta inflamatória sistêmica. Idealmente, procede-se a uma avaliação da contagem da células

T-CD4⁺ e quantificação da carga viral, após 30 e 60 dias do início da terapia antituberculosa, utilizando-se tais parâmetros para indicar a terapia anti-retroviral.³⁵

Como as orientações sobre a combinação de tratamentos anti-TB e anti-retroviral são revisadas com frequência, é recomendado, sempre, consultar as informações mais recentes da Organização Mundial da Saúde (OMS) na web site (<http://www.who.int/hiv/mediacentre>), ou do Ministério da Saúde do país, pois em alguns locais, como no Brasil, as normas da OMS diferem significativamente das adotadas no país.^{29,49}

A resistência aos fármacos

Os organismos resistentes detectados em crianças são, habitualmente, provenientes de adultos com elevadas cargas bacilares, que recebem tratamento inadequado ou são não aderentes à medicação. A TB resistente às drogas, em crianças, resulta, quase exclusivamente, de transmissão recente,⁵⁰ sendo, portanto, a monitoração do padrão de resistência aos anti-bacilares, em crianças com TB comprovada por cultura, uma medida rigorosa da transmissão de TB resistente às drogas numa dada comunidade.

Schaaf e colaboradores⁵¹ demonstraram que, em crianças, o atraso em iniciar o tratamento depois do diagnóstico de TB MDR teve como mediana 2 dias, se o caso fonte de TB MDR foi tomado em conta, 246 dias, se o padrão de sensibilidade às drogas do caso fonte não foi considerado, e 283 dias, se não encontrado o caso fonte, situação mais comum nos países em desenvolvimento.⁵²

A PREVENÇÃO

A melhor prevenção seria alcançar as metas mundiais traçadas pela OMS: detectar, pelo menos, 70%, curar 85% dos casos de TB e tratar 3 milhões infectados HIV em países em desenvolvimento.^{29,53}

Como prioridade 1, o controle do HIV, pois a infecção pelo HIV sem tratamento deteriora a função imunológica, aumentando a susceptibilidade às infecções, inclusive TB, além de aumentar o risco de progressão da infecção pelo *M. tuberculosis* para doença. E, como prioridade 2, o controle da tuberculose, através da detecção e do tratamento dos bacilíferos, impedindo a transmissão às crianças.

A vacina Bacille Calmette-Guérin (BCG)

Em estudo realizado na África, cerca de 15% das crianças vacinadas ao nascimento com BCG (cepa dinamarquesa) apresentaram doença micobacteriana devido ao BCG, 6% sob a forma de doença disseminada.^{54,55} Baseada nestes achados, e nos resultados semelhantes de Fallo e colaboradores, a OMS, em 2007, reviu as indicações para vacinação BCG em crianças expostas e infectadas pelo HIV, desaconselhando-a em crianças infectadas, independentemente de terem ou não sintomas.⁵⁶

O Grupo de Trabalho - BCG da União Internacional contra Tuberculose e Doenças Pulmonares (IUATLD *BCG Working Group*) - revisou as orientações da OMS, no final de 2007, apoiando-as: a infecção pelo HIV em criança é, agora, uma contra-indicação para a vacinação BCG. Algumas estratégias têm sido traçadas, pois é reconhecido o papel da vacina BCG contra formas graves da tuberculose e sua importância em países onde a TB é endêmica. Tais estratégias envolvem o Programa de Prevenção da Transmissão HIV Mãe-filho (em inglês *PMTCT - Prevention of Mother to Child HIV Transmission*), com o adiamento da vacinação ao nascimento para o 3º mês de vida (entre 10 e 14 semanas de vida), após o resultado negativo ao teste HIV PCR, combinada à outra estratégia de prevenção, a quimioprofilaxia com INH.⁵⁷

No que se refere às complicações da vacina, o risco depende da cepa de BCG, da idade da criança e da sua competência imunológica. Estudos realizados no Zaire, Haiti e Ruanda não revelaram risco acrescido de adenite em crianças infectadas pelo HIV, comparativamente às não infectadas.⁵⁸⁻⁶⁰

A complicação mais grave da imunização em crianças infectadas pelo HIV, a infecção disseminada pelo BCG, tem sido descrita e é mais freqüente em crianças menores de 2 anos de idade.^{61,62} Todavia, estudos de coorte em crianças africanas^{60,63} não revelaram tal complicação, possivelmente por ser uma situação clínica indistinguível da fase terminal da AIDS e, nestes estudos, não terem sido realizadas as hemoculturas que poderiam detectá-la.

A quimioprofilaxia com isoniazida

Em países onde TB e AIDS são prevalentes, deve-se ter especial atenção à co-infecção. Em muitos casos, o diagnóstico é tardio, com grau avançado de

imunossupressão, mas alguns programas de Controle da AIDS, mesmo em países em desenvolvimento, acompanham crianças infectadas pelo HIV em estágio precoce, favorecendo a investigação sistemática para infecção pelo *M. tuberculosis*, através do teste tuberculínico anual. Caso o PPD tenha resultado positivo, isto é, igual ou superior a 5mm, a possibilidade de doença é investigada e, ao ser afastada, a quimioprofilaxia é iniciada.³⁵

A mesma recomendação é seguida quando um contato de TB é detectado, geralmente um adulto bacilífero. Inicia-se a quimioprofilaxia com INH, na dose de 10mg/kg/dia e, paralelamente, o exame clínico, o teste tuberculínico e a radiografia de tórax são realizados, a fim de afastar a doença.³⁵

A profilaxia com Isoniazida, em crianças infectadas pelo HIV, poderá se tornar a maior ação de saúde pública na redução da incidência e morte por TB. São necessários mais estudos sobre a duração da profilaxia, assim como seu uso em crianças em uso de HAART.⁶⁴

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Caminhamos para a meta de 2015: melhorar a sobrevivência e a saúde da criança, através do controle de doenças transmissíveis, incluindo a TB e o HIV.⁶⁵

Todo o empenho deverá ser aplicado no acompanhamento destas famílias, não apenas no acompanhamento isolado das crianças infectadas pelo HIV, considerando-se a comunidade em que elas vivem, através da integração de Programas de Controle e voltados para a saúde, reforçando a estratégia de busca e tratamento supervisionado dos adultos bacilíferos e analisando o estabelecimento de normas de quimioprofilaxia com INH no contexto da co-infecção TB-HIV.

REFERÊNCIAS

- Rosemberg J. Tuberculose atual no mundo e no Brasil. *Bol Soc Paulista Pneumol Tisiolog* 1995;3(4):1-5.
- WHO. Global tuberculosis control - surveillance, planning, and financing. Geneva: World Health Organization; 2006.
- WHO. Childhood tuberculosis and BCG vaccine: EPI update supplement. Geneva: World Health Organization; 1989.
- Sudre P, ten Dam G, Kochi A. Tuberculosis: a global overview of the situation today. *Bull World Health Organization* 1992;70:149-59.
- Starke JR. Pediatric tuberculosis: time for a new approach. *Tuberculosis* 2003; 83:208-12.
- Stanford JL, Grange JM, Pozniak A. Is Africa lost? *Lancet* 1991;31(338):557-8.
- Bobossi-Serengbe G, Tembete PJ, Mobima T, Yango F, Kassa-Kelembho E. Tuberculosis and HIV co-infection among children hospitalized in Bangui (Central African Republic). *Arch Pediatr* 2005;12(8):1215-20.
- Marais BJ, Graham SM, Cotton MF, Beyers N. Diagnostic and management challenges of childhood TB in the era of HIV. *J Infect Dis* 2007;196(Suppl 1):S76-S85.
- Coovadia HM, Jeena P, Wilkinson D. Childhood human immunodeficiency virus and tuberculosis co-infections: reconciling conflicting evidence. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2(10):844-51.
- Jeena PM, Pillay P, Pillay T, Coovadia HM. Impact of HIV-1 co-infection on presentation and hospital-related mortality in children with culture proven pulmonary tuberculosis in Durban, South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6(8):672-8.
- Palme IB, Gudetta B, Bruchfeld J, Muhe L, Giesecke J. Impact of human immunodeficiency virus-1 infection on clinical presentation, treatment outcome and survival in a cohort of Ethiopian children with tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:1053-61.
- Madhi SA, Huebner RE, Doedens L, Aduc T, Wesley D, Cooper PA. HIV-1 co-infection in children hospitalised with tuberculosis in South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000;4:448-54.
- Merchant RH, Oswal JS, Bhagwat RV, Karkare J. Clinical profile of HIV infection. *Indian Pediatr* 2001;38:239-46.
- Alves R. Epidemiologia e controle da tuberculose infantil no Município do Rio de Janeiro no período de 1989 a 1993 [dissertação]. Rio de Janeiro: Faculdade de Medicina da UFRJ; 1997.
- Alves R, Sant'Anna CC, da Cunha AJLA. Tuberculosis and HIV co-infection in children under 15 years of age in Rio de Janeiro, Brazil. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7(2):198-9.
- Della Negra M, Queiroz W, Lian YC, et al. Tuberculosis in pediatric AIDS patients. *Pediatr. AIDS and HIV infect.* 1994;5(4):221-5.
- Alves R, Moreira-Silva S, Frauches D, Bracéelos J, Yamaguti E,

- Prebianche P, et al. Características e diagnóstico da tuberculose em 35 crianças com AIDS. *Rev Chil Pediatr*. 2004;75(Supl): S59-S95.
18. Chintu C, Mudenda V, Lucas S, Nunn A, Lishimpi K, Maswahu D, et al. Lung diseases at necropsy in African children dying of respiratory illnesses: a descriptive study. *Lancet* 2002;360(9338):985-90.
 19. Nelson LJ, Wells CD. Global epidemiology of childhood tuberculosis. *International Journal of tuberculosis and lung diseases* 2004;8:636-47.
 20. Sudre P, Hirschel B, Toscani L, Ledergerber B, Rieder HL. Risk factors for tuberculosis among HIV-infected patients in Switzerland. *Eur Respir J* 1996;9(2):279-83.
 21. Nunn PP, Elliott AM, McAdam KP. Impact of human immunodeficiency virus on tuberculosis in developing countries. *Thorax* 1994;49(5):511-8.
 22. Ackah AN, Coulibaly D, Digbeu H, Diallo K, Vetter KM, Coulibaly IM, et al. Response to treatment, mortality, and CD4 lymphocyte counts in HIV-infected persons with tuberculosis in Abidjan, Côte d'Ivoire. *Lancet* 1995; 345(8950):607-10.
 23. Shafer RW, Bloch AB, Larkin C, Vasudavan V, Seligman S, Dehovitz JD, et al. Predictors of survival in HIV-infected tuberculosis patients. *AIDS* 1996;10(3):269-72.
 24. Cantwell MF, Snider DE Jr, Cauthen GM, Onorato IM. Epidemiology of tuberculosis in the United States, 1985 through 1992. *JAMA*. 1994;272(7):535-9.
 25. Barnes PF, Bloch AB, Davidson PT, Snider DE Jr. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*. 1991;324(23):1644-50.
 26. Cruz AT, Starke JR. Clinical manifestations of tuberculosis in children. *Paediatric Respiratory Reviews* 2007;8:107-17.
 27. Starke JR. Tuberculosis. In: Jenson HB, Baltimore RS, editors. *Pediatric infectious diseases: principles and practices*. Philadelphia: WB Saunders; 2002. p. 396-419.
 28. Sant'Anna CC, Orfaliais CTS, March MFPB, Conde MB. Evaluation of a proposed diagnostic score system for pulmonary tuberculosis in Brazilian children. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10(4):463-65.
 29. WHO. *Guidance for National Tuberculosis Programmes on the Management of Tuberculosis in Children*. Geneva: World Health Organization; 2006. (WHO/HTM/TB/2006.371).
 30. Alves R, Binda D, Frauches D, Moreira-Silva S, Riccio C. Avaliação do escore do Ministério da Saúde do Brasil para diagnóstico de tuberculose pulmonar em crianças e adolescentes infectados pelo HIV. In: VII Congresso Latinoamericano de Neumologia Pediátrica. Mar Del Plata; 2007. Disponível em: <http://www.neumologia-pediatria.cl>.
 31. Chintu C, Bhat GJ, Luo C, Raviglione M, Diwan M, Dupont HL, et al. Seroprevalence of human immunodeficiency virus type 1 in Zambian children with tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12(6):499-504.
 32. Luo C, Chintu C, Bhat G, Raviglione M, Diwan VZA, DuPont HL. Human immunodeficiency virus type-1 infection in Zambian children with tuberculosis: changing seroprevalence and evaluation of a thioacetazone-free regimen. *Tuber Lung Dis* 1994;75(2):110-15.
 33. Schaaf HS, Geldenhuys A, Gie RP, Cotton MF. Culture-positive tuberculosis in human immunodeficiency virus type 1-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:599-604.
 34. Kiwanuka J, Graham SM, Coulter JBS, Gondwe JS, Chilewani N, Carty H, et al. Diagnosis of pulmonary tuberculosis in children in an HIV-endemic area, Malawi. *Ann Trop Paediatr* 2001;21(1):5-14.
 35. Ministério da Saúde, Brasil. Fundação Nacional de Saúde. *Tuberculose: guia de Vigilância Epidemiológica*. Brasília; 2002. Disponível em:
 36. <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/manual_tuberculose.pdf>
 37. Marais BJ, Pai M. New approaches and emerging technologies in the diagnosis of childhood tuberculosis. *Paediatr Respir* Review 2007;8(2):124-33.
 38. Pérez Mato S, van Dyke RB. Pulmonary infections in children with HIV infection. *Semin Respir Infect* 2002;17(1):33-46.
 39. Graham SM, Gibb DM. HIV disease and respiratory infection in children. *British Medical Bulletin* 2002;61(1):133-50.
 40. Gray JW. Childhood tuberculosis and its early diagnosis. *Clin Biochem* 2004;37:450-5.
 41. Zar HJ, Hanslo D, Apolles P, Swingler G, G. H. Induced sputum versus gastric lavage for microbiological confirmation of pulmonary tuberculosis in infants and young children: a prospective study. *Lancet* 2005;365(9454):130-4.
 42. Jones BE, Young SM, Antoniskis D, Davidson PT, Kramer F, Barnes PF. Relationship of the manifestations of tuberculosis to CD4 cell counts in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1292-7.
 43. Cegielski JP, Devlin BH, Morris AJ, Kitinya JN, Pulipaka UP, Lema LE, et al. Comparison of PCR, culture, and histopathology for diagnosis of tuberculous pericarditis. *J Clin Microbiol* 1997;35(12):3254-7.
 44. Bhat GJ, Diwan VK, Chintu C, Kabika M, Masona J. HIV, BCG and TB in children: A case control study in Lusaka, Zambia. *J Trop Pediatr* 1993;39(4):219-23.
 45. da Silva Oliveira VL, da Cunha AJLA, Alves R. Tuberculosis treatment default among Brazilian children. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10(8):864-9.
 46. Marais BJ, Obihara CC, Warren RM, Schaaf HS, Gie RP, Donald PR. The burden of childhood tuberculosis: a public health perspective. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9(12):1305-13
 47. Lawn SD, Bekker L-G, Miller RF. Immune reconstitution disease associated with mycobacterial infections in HIV-infected individuals receiving antiretrovirals. *Lancet Infect Dis* 2005;5:361-72.
 48. Rajeswaran G, Becker JL, Michailidis C, Pozniak AL, Padley SPG. The radiology of IRIS (immune reconstitution inflammatory syndrome) in patients with mycobacterial tuberculosis and HIV coinfection: appearances in 11 patients. *Clin Radiol* 2006;61:833-43.
 49. Centers for Disease Control Prevention C. Updated guideline for the use of rifabutin or rifampicin for the treatment and prevention of TB among HIV-infected patients taking PI or NNRTI. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2000;49(09):185-9.
 50. Sant'Anna CC, Hijjar MA. Recent contribution of the World Health Organization to control childhood tuberculosis. *Rev saúde Pública* 2007;41(Supl.1):117-20.
 51. Schaaf HS, Marais BJ, Hesselning AC, Gie RP, Beyers N, Donald PR. Childhood drug resistant tuberculosis in the western Cape province of South Africa. *Acta Paediatr* 2006;95(5):523-8.
 52. Schaaf HS, Shean K, Donald PR. Culture confirmed multidrug resistant tuberculosis: diagnostic delay, clinical features, and outcome. *Arch Dis Child* 2003;88(12):1106-11.
 53. Mandalakas AM, Starke JR. Current concepts of childhood tuberculosis. *Semin Pediatr Infect Dis* 2005;16(2):93-104.
 54. WHO. *TB/HIV: a clinical manual*. Geneva: World Health Organization; 2004. (WHO/HTM/TB/2004.329).
 55. Hesselning AC, Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Fine PEM, Godfrey-Faussett P, et al. The risk of disseminated Bacille Calmette-Guérin (BCG) disease in HIV-infected children. *Vaccine* 2007;25:14-8.
 56. Fallo A, Torrado L, Sanchez A, Cerqueiro C, Shadgrosky L, Lopez EL. Delayed complications of Bacille Calmette-Guérin (BCG) vaccination in HIV-infected children. In: *International AIDS Society Meeting*. Rio de Janeiro; 2005.
 57. WHO. Revised BCG vaccination guidelines for infants at risk for HIV infection. *Weekly Epidemiological Record* 2007;82(21):181-96.
 58. Hesselning AC, Cotton MF, Fordham von Reyn C, Graham SM, Gie RP, Hussey GD. Consensus statement on the revised World Health Organization recommendations for BCG vaccination in HIV-infected infants. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 12(12):1376-9.
 59. Ryder RW, Oxtoby MJ, Mvula M, Batter V, Baende E, Nsa W, et al. Safety and immunogenicity of bacille Calmette-Guérin,

- diphtheria-tetanus-pertussis, and oral polio vaccines in newborn children in Zaire infected with human immunodeficiency virus type 1. *J Pediatr* 1993;122(5):697-702.
60. O'Brien KL, Ruff AJ, Louis MA, Desormeaux J, Joseph DJ, McBrien M, et al. Bacillus Calmette-Guérin complications in children born to HIV-1-infected women with a review of the literature. *Pediatrics* 1995;95(3):414-8.
 61. Center for Disease C. BCG vaccination and pediatric HIV infection--Rwanda, 1988-1990. *Morb Mortal Wkly Rep* 1991;40(48):833-6.
 62. Edwards KM, Kernodle DS. Possible hazards of routine bacillus Calmette-Guérin immunization in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15(9):836-8.
 63. Talbot EA, Perkins MD, Silva SFM, Frothingham R. Disseminated bacille Calmette-Guérin disease after vaccination: case report and review. *Clin Infect Dis* 1997;24(6):1139-46.
 64. Lallemand-Le Coeur S, Lallemand M, Cheynier D, Nzingoula S, Drucker J, Larouze B. Bacillus Calmette-Guérin immunization in infants born to HIV-1-seropositive mothers. *AIDS* 1991;5(2):195-9.
 65. Cochrane Database Syst Rev. Impact of tuberculosis preventive therapy on tuberculosis and mortality in HIV infected children. 2009 Jan 21;(1):CD006418.
 66. OMS. Alianza alto a la tuberculosis y Organización Mundial de la Salud. Plan mundial para detener la tuberculosis 2006-2015. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2006. (WHO/HTM/TB/2006.35).

Artigo original

O conhecimento dos pediatras sobre o diagnóstico e tratamento da asma.

Pediatrician knowledge of diagnosis and treatment of asthma.

Ana Alice Ibiapina Parente¹, Maria de Fátima B. Pombo March², Antonio José L. Alves da Cunha², Edson F. Liberal³.

RESUMO

A asma é a doença crônica mais comum da infância. Embora haja consensos sobre seu diagnóstico e tratamento, o conhecimento médico sobre a doença ainda é limitado. Os autores descrevem conhecimentos e práticas de pediatras sobre espaçadores e medidas objetivas de obstrução de vias aéreas, abordagem de gravidade e uso adequado de medicações. Foi realizada a revisão de literatura, com base no Medline e em periódicos nacionais. O artigo mostra que os consensos de diagnóstico e tratamento são parcialmente seguidos, refletindo a necessidade de programas de educação continuada nesta área.

Descritores: asma, conhecimento, terapia inalatória, consensos, educação médica.

ABSTRACT

Asthma is one of the most common chronic diseases of childhood. Despite the development of guidelines on its diagnosis and treatment, medical knowledge of the disease is limited. The authors describe the knowledge and practices of pediatricians concerning the prescription of both spacers and objective measures of airflow obstruction, assessment of the severity of asthma, and the proper use of medications. A literature review was conducted based on Medline and Brazilian periodicals. The article shows that guidelines to diagnose and treat asthma are partially followed, reflecting the need for continued educational programs.

Keywords: asthma, knowledge, inhalation therapy, guidelines, medical education.

ASPECTOS GERAIS RELACIONADOS À ASMA

Asma, do verbo grego *aazein*, significa exalar com a boca aberta.¹ A asma é uma doença inflamatória crônica, caracterizada por hiper-responsividade das vias aéreas inferiores e por limitação variável ao fluxo aéreo, reversível, espontaneamente ou com tratamento, manifestando-se clinicamente por episódios recorrentes de sibilância, dispnéia, aperto no peito e tosse, particularmente à noite e pela manhã, ao despertar. Resulta de uma interação entre genética, exposição ambiental a alérgenos e irritantes, além de outros fatores específicos que levam ao desenvolvimento e à manutenção dos sintomas.²

Segundo o estudo epidemiológico *International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)*³, desenvolvido na década de 1990, no Brasil, a prevalência de asma nas faixas etárias compreendidas entre 6 a 7 anos e 13 a 14 anos, é de 22,6%, com variações

de 18,4% a 27,9%, em algumas capitais.⁴ Num estudo realizado no Município de Nova Iguaçu, no Estado do Rio de Janeiro, entre abril e setembro de 2002, a prevalência de asma foi de 11,7%, em adolescentes de 13 a 14 anos.⁵

Considerada como enfermidade de baixa letalidade, mas de elevada morbidade, a asma implica internações, atendimentos em serviços de urgência, absenteísmo escolar e despesas com medicamentos, resultando em ônus considerável, tanto para o indivíduo como para o próprio serviço de saúde.⁶ No Brasil, dados de 2005 mostram que hospitalizações por asma corresponderam a 18,7% daquelas por causas respiratórias, e a 2,6% de todas as informações no período. Neste ano, os custos do Sistema Único de Saúde com internações por asma foram de 96 milhões de reais, num total de 1,4% do gasto total anual com todas as doenças.⁷ Galvão *et al*, em 2004, mostraram que a asma foi responsá-

1. Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, Brasil.

2. Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, Brasil.

3. Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), Rio de Janeiro, Brasil.

vel por 7% dos recursos totais gastos no Estado do Rio de Janeiro, no período de 2000 a 2002, representando 7 vezes mais o valor despendido com outras patologias, como, por exemplo, a diabetes - segunda causa de internação por doença crônica não congênita.⁸

O diagnóstico é baseado em condições clínicas, funcionais e na avaliação de componentes alérgicos: história clínica detalhada sobre sintomas e condições ambientais do paciente e exclusão dos diagnósticos diferenciais.⁹

A asma é classificada em relação à gravidade: intermitente e persistente (leve, moderada ou grave), dependendo da frequência e intensidade de sintomas respiratórios, da limitação de atividades, do uso de medicamentos e de medidas funcionais.²

O CONHECIMENTO MÉDICO

Para serem oferecidos, atenção de qualidade e cuidados eficazes a crianças e adolescentes com asma, são necessários: capacitação adequada dos profissionais de saúde, boa estrutura assistencial e recursos financeiros suficientes, garantindo a satisfação da população.¹⁰ Estratégias nacionais e internacionais de atenção ao paciente e familiares têm sido elaboradas desde a década de 1990.¹¹

No Brasil, em 1994, o I Consenso Brasileiro no Manejo da Asma estabeleceu bases sobre o diagnóstico e tratamento da asma, visando à disseminação de conhecimentos atualizados.¹² Em inquérito realizado com 318 pneumologistas brasileiros, dois anos após o I Consenso, ficou evidente a prescrição de grande diversidade medicamentosa ainda presente no tratamento da asma.¹³ Nos anos subsequentes, as normas foram revisadas,^{9,12,14} de forma que, desde 2006, estão vigentes as IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma.²

A proposta desses consensos é prover assistência ao conhecimento dos médicos sobre o diagnóstico e tratamento da asma, enfatizando a inflamação das vias aéreas como parte importante na patogênese da asma.^{15,16} Muitos são os objetivos visados: melhoria na qualidade de vida, controle das crises, manutenção das atividades diárias e prevenção dos efeitos colaterais dos medicamentos.^{17,18} Embora diversos médicos tenham adotado o uso de consensos sobre asma, visando reduzir práticas indesejadas e custos excessivos, e aumentar os resultados clínicos, ainda permanece obscuro o real impacto destes consensos na prática médica presente.^{15,19}

Há evidências, através de estudos desenvolvidos, de que a disseminação dos consensos, isoladamente, tem mínimo impacto sobre o comportamento médico. Mesmo promovendo mudanças no conhecimento da asma ou de seu tratamento, não significa que estas existirão no atendimento médico ao paciente ou na prescrição de drogas - primeiro pré-requisito para a mudança da prática.²⁰ Diferentes sistemas de cuidado à saúde, economias e tradições influenciam a prática

médica, dificultando mudanças no comportamento desses profissionais.²¹ Acredita-se que somente a real implementação dos consensos possa modificar o curso da doença.¹⁶

Um bom método para avaliação dessas mudanças sobre o conhecimento médico da asma é a pesquisa sobre a prática usual dos médicos e seus conhecimentos acerca da doença. Ainda que as respostas dessas pesquisas não se correlacionem, exatamente, com a prática real, elas refletem se o primeiro passo no processo de mudança comportamental foi bem sucedido, avaliando, também, a aceitação dos consensos de asma pelas sociedades médicas.^{13,15,21}

O não-entendimento dos manuais justifica a baixa adesão aos consensos, uma vez que não há familiarização com sua linguagem.^{6,17,22} Tal desconexão dos médicos com os consensos resulta no impacto negativo no manejo dos pacientes, que continuam indevidamente diagnosticados e tratados.^{17,23,24}

Alguns estudos relatam que médicos especialistas em asma (pneumologistas e alergistas) são os mais favoráveis a adotarem os consensos, em contraposição aos médicos generalistas; todavia, não está claro se essa diferença reflete nível de entendimento diferente dos consensos por esses dois grupos. Uma clara compreensão dos consensos pelos médicos parece ser o primeiro e essencial passo para sua aplicabilidade no manejo dos pacientes.^{22,25}

Flores *et al.* (2000)¹⁹ verificaram que consensos vêm, crescentemente, sendo adotados por extensa variedade de especialidades médicas. Ao avaliarem as reais atitudes médicas e os créditos dados em relação aos consensos, verificaram que apenas 35% dos pediatras os usavam na prática, 44% os utilizavam apenas em parte e 21% não os utilizavam. O consenso mais adotado na prática médica era o de asma (daqueles 35% de pediatras que seguiam os consensos, 77% eram sobre asma).

Encontra-se substancial variação acerca do conhecimento dos médicos sobre a asma e seu manejo prático, incluindo a avaliação da gravidade da doença, o monitoramento dos pacientes e o uso adequado das medicações, espaçadores e avaliações funcionais.^{24,26,27}

Diversos trabalhos, em diferentes países, revelaram conhecimento inadequado da classe médica, tanto no modo de atuar na crise de asma, quanto na dificuldade de aceitação de medidas já consagradas no seu tratamento. Mesmo em países desenvolvidos, os índices de utilização e prescrição de medicação inalatória não são satisfatórios; todavia, acredita-se que, através de uma abordagem direcionada ao nível da atenção primária, a situação possa ser revertida.^{6,21}

São necessárias estratégias adicionais para encorajar os médicos a aceitarem e realmente utilizarem os consensos. A simples publicação de consensos, em jornais e revistas científicas, parece não ser suficiente para atingir seu público-alvo. A elaboração de programas

educacionais tem-se mostrado o método mais efetivo na melhora do manejo clínico da asma. Mesmo os médicos que se encontram bem informados sobre os consensos, freqüentemente, na sua prática diária, nem sempre seguem as recomendações.^{20,23}

Veninga *et al.* (1999)²⁰ constataram, em seu estudo no continente europeu, os efeitos benéficos de programas educacionais a respeito das mudanças do conhecimento, das atitudes e das prescrições, em relação ao tratamento da asma. Alguns programas educacionais efetivos são baseados em métodos interativos e exercícios de casos clínicos. Outros, igualmente eficazes, são os formados por pequenos grupos de estudo.^{20,26}

Apesar de o continente europeu apresentar melhores índices de prescrições e uso de corticosteróides durante os períodos de intercrise, os resultados não são homogêneos entre os países.²⁰

Lagerlov *et al.* (2000)²¹ observaram que, nos diferentes países da Europa, embora os indícios do conhecimento dos consensos fosse satisfatório, o resultado da avaliação das prescrições médicas revelou que os percentuais de uso dos corticosteróides inalatórios eram mais baixos que o ideal. Os médicos holandeses pareceram apresentar cultura mais sólida de uso de consenso, confirmada pela melhor transferência das recomendações para a prática diária. Em todos os países, os sinais de gravidade da asma correlacionaram-se, positivamente, com o uso de corticosteróides inalatório e oral. Todavia, uma proporção elevada de pacientes ainda utilizava broncodilatador inalatório diário, sem o uso concomitante de medicação antiinflamatória.

Estudos realizados em crianças de 5 a 11 anos, em diferentes regiões dos Estados Unidos da América (EUA), no período de 1988 a 1992, também revelaram baixos índices de utilização de corticosteróides inalatórios, atingindo cifras de apenas 3% em algumas cidades do interior do país.²⁸

No Brasil, poucos estudos avaliaram o uso de corticosteróide inalatório na profilaxia da asma. Em Belo Horizonte, num estudo descritivo, referente a dados de 1996 a 2000, observou-se melhora progressiva na utilização de terapia profilática para asma: o uso de corticoterapia inalatória, nos decorrentes anos, foi de 14,3%, 21,7%, 13,0%, 17,1% e 17,6%, com média de 17,1%, associado a uma decrescente tendência para o uso de prednisona como medicação intercrise.²³ Cabral *et al.* (1998)¹⁶ encontraram, na cidade de São Paulo, 94% das crianças com asma moderada ou grave sendo tratadas com beta-2 agonista oral e 66%, com teofilina oral. Apenas 30% das crianças recebiam terapia preventiva regular, com as seguintes medicações: cetotifeno

(16%), cromoglicato (8%) e corticosteróide inalatório (6%). Com o início do programa educacional, realizado por esse estudo, estimulou-se o uso do corticosteróide inalatório para intercrise e corticosteróide oral para o tratamento das exacerbações da asma. Esses dados demonstraram que, mesmo em serviços de saúde pública do maior centro urbano do país, a aplicação do conhecimento dos consensos ainda era insatisfatória.

Na Grécia, a fim de avaliar o conhecimento dos médicos de atendimento primário à saúde, compararam-se testes pré e pós realização de curso educacional, e ficou constatado que, tanto médicos generalistas, quanto os recém-formados, sem quaisquer especializações, se beneficiaram desse tipo de programa educacional, incrementando seu nível de conhecimento acerca da doença. No entanto, os médicos generalistas obtiveram menor aproveitamento dos cursos, o que pode ser justificado pela maior e mais recente experiência dos médicos recém-formados quanto a esse tipo de proposta educacional – comum durante o período da graduação – levando-se em conta que os generalistas não participam de cursos educacionais há vários anos, nem, tampouco, possuem intimidade com os consensos sobre asma brônquica. Os recém-formados, por sua vez, foram expostos a esses consensos faz pouco tempo. Nesse mesmo estudo, foi constatada apenas pequena porcentagem de acertivas referentes à definição de asma como doença inflamatória crônica das vias aéreas.²⁶

É importante enfatizar que, embora coletados em diferentes países, tais dados revelam um hiato entre as recomendações dos consensos e a prática médica diária.^{29,31} Pode-se inferir daí que, caso os médicos não estejam aptos a classificar adequadamente a asma, poderão subestimar a gravidade de seus pacientes, implicando em altas taxas de tratamento inapropriado, como bem observou Doerschug *et al.* (1999).²² Nesse estudo, os autores evidenciaram que médicos especialistas (pneumologistas e alergistas) entendiam melhor os consensos. Tal resultado, provavelmente, reflete maior discussão dos consensos em fórum de debates, leitura de publicações em revistas científicas e outras formas de educação permanente.

Os estudos enfatizam a necessidade do desenvolvimento de programas de educação médica permanente, por possibilitarem a aplicação prática dos novos conhecimentos sobre a doença na prática clínica diária.^{22,26,32} Em última instância, os programas resultam em redução de custos de saúde pública com pacientes asmáticos, pois facilitam a adesão ao tratamento e, em consequência, acabam por diminuir o número de visitas às emergências e admissões hospitalares.^{16,33}

REFERÊNCIAS

1. Marketos SG, Ballas CN. Bronchial asthma in the medical literature of Greek antiquity. *J Asthma* 1982;19(4):263-9.
2. IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma. *J Bras Pneumol* 2006;32(Supl 7):S447-S474.
3. International Study of Asthma and Allergies (ISAAC). Disponível em: [HTTP://www.isaac.auckland.ac.nz](http://www.isaac.auckland.ac.nz).
4. Mallol J, Solé D, Asher I, Clayton T, Stein R, Soto-Quiroz M. Prevalence of asthma symptoms in Latin America: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatr Pulmonol* 2000;30:439-44.

5. Kuschnir FC, Cunha AJLA, Braga DAC, Silveira HHN, Barroso MH, Aires ST. Asma em escolares de 13 a 14 anos do Município de Nova Iguaçu, Rio de Janeiro, Brasil: estimativas de prevalência, gravidade e diferenças de gênero. *Cad Saúde Pública* 2007;23(4):919-26.
6. Camargos P, Profeta S. Tratamento farmacológico de manutenção da asma na faixa etária pediátrica. *Rev Bras Alerg Imunopatol* 2002; 25(4):108-15.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria nacional de Ações Básicas. Estatísticas de saúde e mortalidade. Brasília: Ministério da Saúde; 2005.
8. Galvão MGA, Santos MARC, Cunha AJLA. Quanto custa internar a criança asmática no Rio de Janeiro? In: X Congresso Brasileiro de Pneumologia Pediátrica. X Jornada Brasileira de Fibrose Cística. II Jornada Brasileira de Fisioterapia Respiratória em Pediatria. XI Congresso Latino Americano de Fibrose Cística; 2004 Abr-Mai. 28-02; Rio de Janeiro. Rio de Janeiro. Abstract 275.
9. III Consenso Brasileiro no Manejo da Asma, 2002. *J Pneumol* 2002;28(Supl1):S1-S28.
10. Espinosa, AL. Asistencia al niño y adolescente con asma en atención primaria. Situación actual y propuestas de mejora. *An Pediatr* 2003;58(5):449-55.
11. National Institute of Health, National Heart, Lung and Blood Institute. NIH Publication. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3 - 2007: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Number 02-3659.
12. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, Sociedade Brasileira de Alergia e Imunologia, Sociedade Brasileira de Pediatria. 1º Consenso Brasileiro no Manejo da Asma. Fortaleza-Ceará. Boehringer de Angeli. 1994. p.42.
13. Campos HS. Como Pneumologistas tratam a Asma no Brasil. Resultados de dois inquéritos realizados em 1996. *Pulmão RJ* 1998;7(4):358-79.
14. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, Sociedade Brasileira de Alergia e Imunologia, Sociedade Brasileira de Pediatria. II Consenso Brasileiro no Manejo da Asma. *J Pneumol* 1998;4:173-276.
15. Finkelstein, JA; Lozano, P; Shulruff, R; Inui, TS; Soumerai, SB; Ng, M; Weiss, KB. Self- Reported Physician Practices for Children With Asthma: Are National Guidelines Followed? *Pediatrics* 2000;106(4):886-96.
16. Cabral, ALB; Carvalho, WAF; Chinen, M; Barbiroto, RM; Boueri, FMV; Martins, MA. Are International Asthma Guidelines effective for low-income Brazilian children with asthma? *Eur Respir J* 1998;12:35-40.
17. Crim, C. Clinical Practice Guidelines vs Actual Clinical Practice: The Asthma Paradigm. *Chest* 2000;118:S62-S64.
18. Grant, E.N.; Moy, J.N.; Turner-Roan, K.; Daugherty, S.R.; Weiss, K.B. Asthma Care Practices, Perceptions, and Beliefs of Chicago-Area Primary-Care Physicians. *Chest* 1999;116(4):S145-S153.
19. Flores G, Lee M, Bauchner H, Kastner B. Pediatricians' Attitudes, Beliefs, and Practices Regarding Clinical Practice Guidelines: A National Survey. *Pediatrics* 2000;105(3):496-501.
20. Veninga, CCM, Lagerlov P, Wahlström R, Muskova M, Denig P, Berkhof J, Kochen MM, Haaijer-Ruskamp FM. The Drug Education Project Group. Evaluating an Educational Intervention to Improve the Treatment of Asthma in four European Countries. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1254-62.
21. Lagerlov P, Veninga, CCM, Muskova M, Hummers-Pradier E, Lundborg CS, Andrew M, Haaijer-Ruskamp FM. Asthma management in five European Countries: doctors knowledge, attitudes and prescribing behavior. *Eur Resp J* 2000;15:25-9.
22. Doerschug KC, Peterson MW, Dayton CS, Kline JN. Asthma Guidelines: An Assessment of Physician Understanding and Practice. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1735-41.
23. Camargos PAM, Profeta SC. Tratamento de manutenção da asma persistente à admissão em ambulatório de pneumologia pediátrica. *J Pediatr* 2003;79(3):233-8.
24. Miranda PCB, Emerson F, Rios JBM. Nível de conhecimento de médicos generalistas e especialistas sobre o tratamento da asma. *Rev Bras Alerg Imunopatol* 2001;24(1):3-10.
25. Yeh KW, Chen SH, Chiang LC, et al. Survey of asthma care in Taiwan: a comparison of asthma specialists and general practitioners. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;96(4):593-9.
26. Rovithis E, Lionis C, Schiza SE, Bouros D, Karokis A, Vlachonikolis I, Siafakas NM. Assessing the knowledge of bronchial asthma among primary health care physicians in Crete: A pre- and post-test following an educational course. *BMC Medical Education* 2001;1:2.
27. Cunha AJ, Santos MA, Galvão MG, Ibiapina AA. Knowledge of pediatricians in Rio de Janeiro, Brazil, about inhalation therapy in asthmatic children. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2003;31(2):87-90.
28. Eggleston PA, Malveaux FJ, Butz AM, Huss K, Thompson L, Kolodner K, Rand CS. Medication used by children with asthma living in the inner city. *Pediatrics* 1998;101:349-54.
29. Ockene JK, Zapka JG. Provider education to promote implementation of clinical practice guidelines. *Chest* 2000;118:S33-S39.
30. Canonica GW, Baena-Cagnani CE, Blaiss MS, et al. Unmet needs in asthma: Global Asthma Physician and Patient (GAPP) Survey: global adult findings. *Allergy* 2007;62(6):668-74.
31. Haque AS, Zubariri ABS, Shiraz A, Zuberi F, Karim SI, Pervez R, Awan S. Asthma knowledge and approach among Pakistani family physicians and the impact of an educational programme. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;11(11):1260-5.
32. Steurer-Stey C, Fletcher M, Vetter W, et al. Patient education in asthma: a survey of physicians' knowledge of the principles and implementation of self-management in practice. *Swiss Med Wkly* 2006; 136(35-36):561-5.
33. Riekert KA, Butz AM, Eggleston PA, Huss K, Winkelstein M, Rand, CS. Caregiver-Physician Medication Concordance and Undertreatment of Asthma Among Inner-City Children. *Pediatrics* 2003;111(3):214-20.

Artigo original

Desafios da terapia inalatória com espaçadores em crianças.

Challenges in aerosol therapy with spacers in children.

*Leonardo S. de Farias¹, Maria de Fátima B. Pombo March², Ana Alice Ibiapina Parente³, Mariana S de Farias⁴, Clemax C. Sant'Anna⁵.***RESUMO**

O artigo visa descrever aspectos relevantes na terapia inalatória com espaçadores e aerossóis dosimetrados em crianças com asma. Foi realizada revisão não sistemática da literatura, a partir da base *Medline* e da consulta a periódicos e dados oficiais brasileiros. Poucos estudos evidenciam a importância de se utilizar, de forma adequada, a terapia inalatória em crianças, sobretudo as menores de cinco anos. As regras práticas são descritas ao final do artigo. Mesmo os profissionais de saúde cometem erros, durante a instrução do uso da terapia inalatória em crianças junto às famílias. O conhecimento e incentivo da melhor maneira de administrar esta terapia resultariam em melhor aproveitamento da medicação preventiva na asma. .

Descritores: asma, tratamento, criança.

ABSTRACT

This article aims at to describe relevant aspects in the inhaled therapy (IT) using spacers and metered-dose inhalers in children with asthma. We performed a non systematic revision of the literature using Medline database, Brazilian medical periodics and Brazilian official data. Few studies evidence the importance of using IT in an appropriate in children, mainly in under five patients. The practical rules are described at the end of the article. Even health professionals make mistakes during the instruction of the use of IT to families. The knowledge and incentive in the best practice of administering IT would result in better mangement of the preventive therapy in asthma.

Keywords: asthma, treatment, child.

ASMA: CONCEITO E EPIDEMIOLOGIA

Asma é uma doença inflamatória crônica de vias aéreas, estando associada à hiperresponsividade brônquica, produzindo episódios de sibilância, dispnéia, obstrução pulmonar e tosse, principalmente à noite ou nas primeiras horas do dia. Sua prevalência varia de 1% a 18% em populações de diferentes países, estimando-se afetar 300 milhões de indivíduos.¹

Segundo o DATASUS, do Ministério da Saúde do Brasil, anualmente ocorrem, em média, 300.000 a 350.000 internações por asma, constituindo-se na terceira ou quarta causa de hospitalizações pelo Sistema

Único de Saúde. No Estado do Rio de Janeiro, entre abril de 2000 e abril de 2005, ocorreram 79.571 internações pelo SUS e 29 óbitos, com uma taxa de mortalidade de 0,04% de crianças asmáticas, entre zero e 14 anos. Em todo o país, no mesmo período e na mesma faixa etária, ocorreram 1.053.599 internações e 705 óbitos, com taxa de mortalidade de 0,07%.²

A mortalidade por asma ainda é baixa, porém esta crescendo em diversos países e regiões. Nos países em desenvolvimento, essa taxa vem aumentando nos últimos 10 anos e corresponde a 5-10% das mortes por causa respiratória, com elevada proporção de óbitos domiciliares.³

1. Pós-graduando em Clínica Médica, Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira, da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Fisioterapeuta da UTI Pediátrica e Neonatal do Hospital da Lagoa.

2. Professora Adjunta da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Chefe do Serviço de Pneumologia do Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

3. Médica do Serviço de Pneumologia do Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Professora Adjunta da Faculdade de Medicina da UFRJ.

4. Pós-graduando em Saúde Coletiva do Instituto de Estudos em Saúde Coletiva (IESC) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Farmacêutica graduada pela UFRJ.

5. Professor associado da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

Trabalho realizado no Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Setor de Saúde da Criança e do Adolescente do Programa de Pós-graduação em Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFRJ.

Endereço para correspondência: Leonardo S. de Farias. Rua Barão de Itapagipe, 445, Apt. 506, Bl I, Barra da Tijuca, CEP 20261-005, Rio de Janeiro, RJ. Tel: (21) 39784131/ (21) 98568881. Email: leofisio_farias@hotmail.com.

Classifica-se a asma de acordo com os parâmetros de função pulmonar, frequência e intensidade com que se apresente em um indivíduo: intermitente, persistente leve, persistente moderada, persistente grave.⁴

TRATAMENTO PREVENTIVO DA ASMA

Um dos principais objetivos do tratamento, além de prevenir exacerbações, é manter o controle da asma por longos períodos. O tratamento preventivo inclui medidas educacionais sobre a exposição a alérgenos e outros desencadeantes específicos, através de orientação de eliminação ou controle desses fatores, especialmente os domiciliares.⁵

Os objetivos terapêuticos básicos são: minimizar os sintomas que limitam as atividades diárias, prevenir crises recorrentes, diminuir as visitas às emergências ou hospitalizações e manter a função pulmonar o mais próximo possível do normal.⁶

A terapia medicamentosa consiste no uso de fármacos capazes de produzir broncodilatação, os agonistas- β_2 , e fármacos que diminuem a inflamação nas vias aéreas, os corticosteróides.

A função dos beta-receptores no pulmão é regulada por vários mecanismos que afetam o controle do tônus da musculatura lisa peribrônquica e outras importantes respostas da asma.⁷ Existem dois tipos de agonistas- β_2 , os de curta duração e os de longa duração. Os de curta ação são usados como medicação de resgate, no caso de crises, promovendo o alívio imediato, onde o tempo de ação varia de 2-6 horas. Os de longa ação são utilizados no tratamento e na manutenção dos sintomas da asma, já que seu tempo de ação é longo sendo superior a 12 horas.⁴

Por sua vez, os corticosteróides vêm sendo utilizados no tratamento da asma desde 1950. São capazes de reduzir a reatividade brônquica, aumentando o calibre das vias aéreas, e diminuir a frequência da exacerbação da asma quando utilizados regularmente.⁸

O controle da asma provou reduzir a mortalidade, a morbidade e o uso de serviços de saúde. A Iniciativa Global para a Asma (*Global Initiative for Asthma* – GINA) recomenda o uso de corticosteróides inalatórios para o controle das crises.

Existe uma tendência mundial, através de guias e consensos internacionais, de utilização de agonistas- β_2 de longa duração, associados aos corticosteróides inalados, para o tratamento e manutenção de pacientes com asma persistente moderada e grave, oferecendo excelentes resultados de eficácia e segurança.⁹⁻¹¹

TRATAMENTO COM AEROSSÓIS

Aerossóis são suspensões de diminutas partículas (líquidas ou sólidas) em um gás ou em mistura de gases, como o ar atmosférico.

O tratamento da asma por via inalatória utiliza a tendência que têm as partículas aerossolizadas para a deposição. Essas partículas, em geral, tendem a se depositar

por gravidade (sedimentação), ou por entrarem em contato com outras estruturas próximas; também aderem umas às outras, formando partículas maiores; algumas possuem uma característica de se incorporarem às moléculas de água, aumentando de tamanho. O tamanho das partículas influencia na velocidade de sedimentação.¹²

Atualmente, as medicações usadas para tratamento da asma são utilizadas, principalmente sob a forma de aerossóis dosimetrados (AD) - em inglês pMDI (*Pressurized Metered Dose Inhaler*), conhecidos popularmente como "bombinha" ou *spray*, e de inaladores de pó - em inglês pDPI (*Pressurized Dry Powder Inhalers*). Do mesmo modo, existe o emprego da nebulização.

A Figura 1 mostra o interior de um AD ou "bombinha", onde se vê o gás propelente, a formulação e como se dá a saída do fármaco.

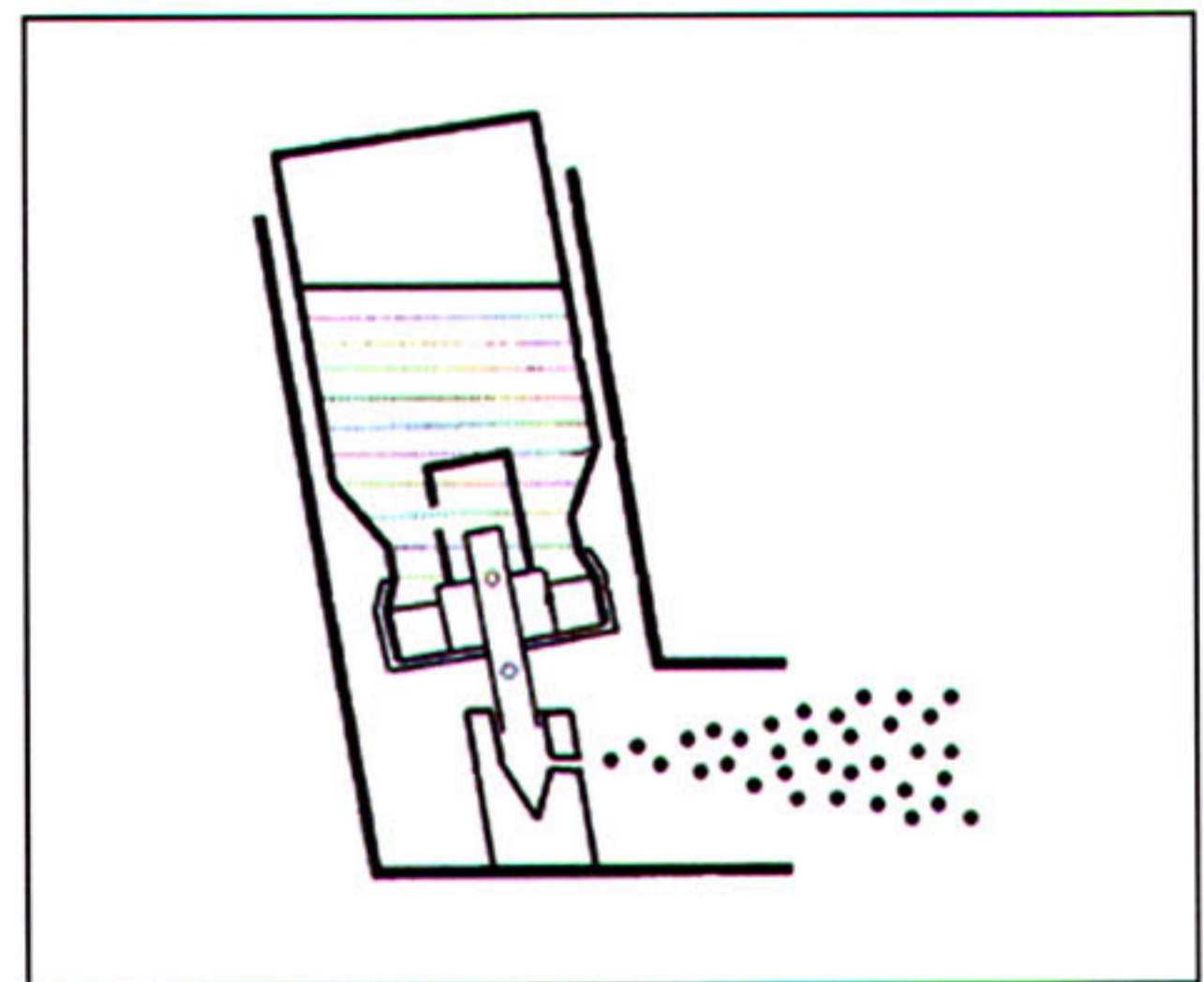


Figura 1 – Interior de um pMDI ou bombinha.

Em 2005, um artigo mostrou resultados de 394 trabalhos randomizados e controlados, dentre 2.100 publicações no Medline, de 1972 a 2000, comparando a administração de drogas broncodilatadoras, corticóides inalatórios e agentes anticolinérgicos, através de AD com espaçadores, nebulizadores e inaladores de pó. Os autores concluíram que, se todos os dispositivos forem bem selecionados e utilizados de forma adequada, a administração do fármaco seria igualmente eficaz, promovendo melhora dos sintomas clínicos.¹³

Os AD foram, inicialmente, desenvolvidos e comercializados para indivíduos jovens; desde então se viu a necessidade de criar adaptações para crianças, pela dificuldade de sua utilização. Crianças, sozinhas, não são capazes de realizar o procedimento coordenadamente e necessitam da ajuda dos pais ou responsável.

AD são preferíveis porque podem oferecer fármacos em doses mais baixas, promovendo, muitas vezes, o resultado esperado com maior eficiência e com menos efeitos sistêmicos indesejáveis e efeitos colaterais. O inalador ideal deve liberar a quantidade de droga em doses uniformes, ter aceitação pelos pacientes, ou seja, utilização adequada a partir de boa instrução, ser

compatível com a idade e principalmente, ser economicamente viável.¹⁴

AD têm algumas limitações quando aplicados às crianças menores de 5 anos. Dentre elas podemos destacar: deposição de grande parte do medicamento na cavidade oral e região orofaríngea, somente uma pequena quantidade do fármaco atingindo o aparelho respiratório; má utilização do dispositivo, ou seja, incoordenação entre o manuseio e o tempo certo da excursão respiratória.¹⁵

UTILIZAÇÃO DE ESPAÇADORES

Os espaçadores surgiram no fim da década de 1970 e se desenvolveram com variadas formas e tamanhos (Figura 2). Trata-se de tubo plástico ou de metal, interposto entre a face do paciente e o dispositivo pressurizado gerador do aerossol, que se acopla ao AD.

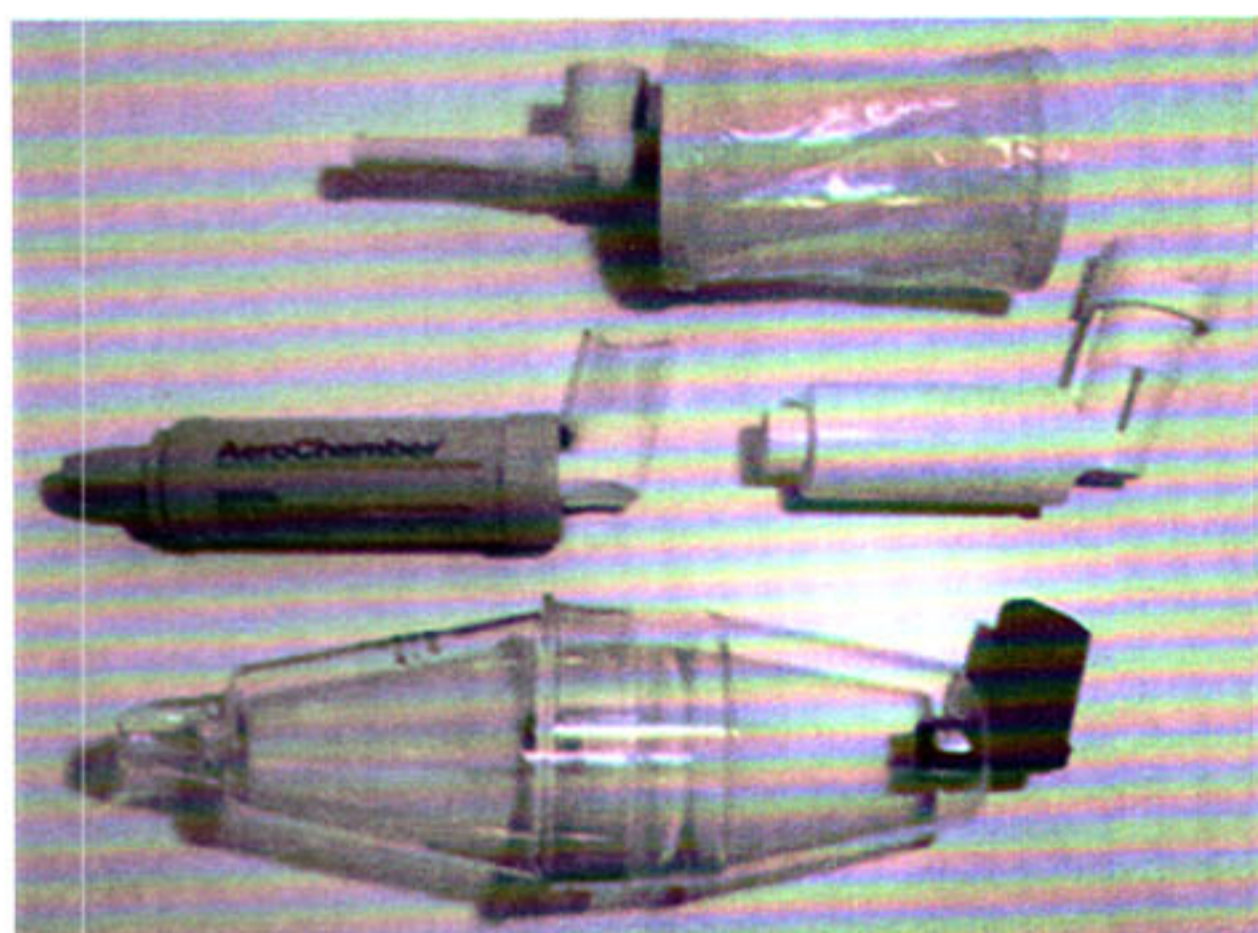


Figura 2 – Tipos de espaçadores.

Enquanto o aerossol percorre o espaçador (Figura 3), ocorrem várias alterações: deposição, na parede do tubo, das partículas maiores e mais pesadas, devido à ação da gravidade; redução do tamanho das partículas por evaporação do propelente; diminuição da velocidade e da agitação das partículas, fazendo com que o fluxo que sai turbulento do AD se transforme em linear ou quase linear. Esse fluxo turbulento provocaria maior impacto das partículas do medicamento na cavidade orofaríngea, se a terapia inalatória fosse realizada sem o espaçador.

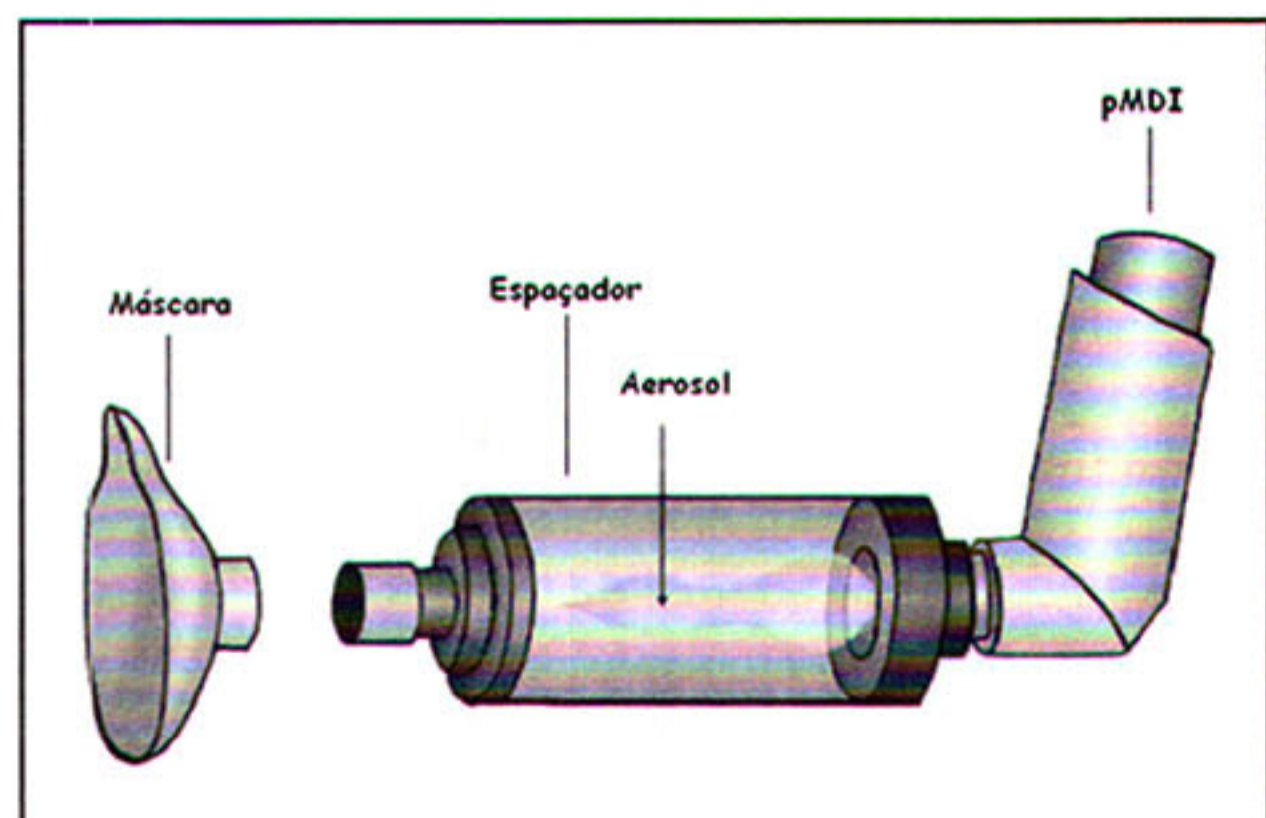


Figura 3 – Esquema mostrando corte transversal de espaçador acoplado a aerosol dosimetrado e a máscara, muito empregado em crianças.

Em termos absolutos e relativos, o espaçador diminui a quantidade do fármaco que fica retida nas vias aéreas superiores e é deglutida.¹²

Diversos estudos evidenciam equivalência ou vantagens do uso de espaçadores valvulados sobre os nebulizadores, para administração do medicamento em asmáticos.

A administração de medicamentos, sob a forma de aerossóis líquidos ou pó-seco ou por AD, ainda é restrita no Brasil. Podem ocorrer: confusão e erros na utilização adequada dos espaçadores; indicação incorreta do tipo de espaçador; doses baixas ou excessivas de broncodilatadores; prescrições de inaladores de pó para menores de 5 anos; crenças e vícios sobre a utilização da "bombinha" e medo de efeitos colaterais.¹⁴

A Tabela 1 mostra recomendações para prescrição de nebulizadores e dispositivos dosimetrados, associados ou não a espaçadores.

Tabela 1 – Recomendações para uso de nebulizadores e aerossóis dosimetrados (associado ou não a espaçadores).

Método de administrar aerossóis	Idade mínima
Nebulizadores de pequenos volumes	≤ 2 anos
Inaladores pressurizados com doses medidas (IPDM)	> 5 anos
IPDM + Espaçador com peça bucal	> 4 anos
IPDM + Espaçadores e máscara facial	≤ 4 anos
Inaladores pressurizados com tudo endotraqueal	Unidades de terapia intensiva
Inaladores de pó seco	≥ 5 anos

Fonte: National Asthma Education Program and Prevention, 1997 (National Heart Lung and Blood Institute).

PRINCIPAIS MODELOS DE ESPAÇADORES UTILIZADOS PARA CRIANÇAS E JOVENS

As proporções de drogas depositadas nas vias aéreas superiores e inferiores variam de um tipo de espaçador para o outro. Deve-se, sempre, atentar para a escolha correta do espaçador.

Com base no volume corrente, podem ser adotados espaçadores com volumes de 250 mL a 500 mL, para crianças com até 3 anos, e de 500 mL a 1000 mL, para crianças acima dessa idade, jovens e adultos.¹² Os principais modelos são:

- Volumatic (Glaxo SmithKline) – *holding chamber* para volumes altos; capacidade de 750 mL.
- Nebuchamber (AstraZeneca, Loughbrough, United Kingdom) – *holding chamber*; capacidade de 250 mL.
- Aerochamber (Trudell, London, Ontario, Canadá) – *holding chamber*; capacidade de 145 mL.

EFEITOS BENÉFICOS DO USO DE ESPAÇADORES

O uso de espaçadores facilita a administração do fármaco, pois reduz a necessidade dos pacientes em coordenar a inalação com a respiração, logo

após a dosagem.^{1,15} A incoordenação ocorre, com frequência, em crianças com idade inferior a 5 anos, principalmente naquelas que possuem respiração superficial e padrões respiratórios irregulares.

A deposição do fármaco no órgão alvo é muito mais eficiente quando se utiliza o AD associado à aerocâmara. Assim, há redução da deposição do fármaco na região orofaríngea, pois o espaçador retém as partículas de maior diâmetro, que normalmente não iriam para o estado gasoso, devido ao curto espaço que percorreria desde o spray até a boca, podendo ficar retidas na cavidade oral e orofaríngea. Com o espaçador, as partículas de maior tamanho ficam retidas no interior do extenso dispositivo, devido à resistência do ar, aumentando a probabilidade das mesmas evaporarem e alcançarem seu destino final (pulmões), reduzindo a deposição orofaríngea em 80%.

Com o espaçador, cerca de 20% das partículas geradas pelo aparelho atingem o destino final, as vias aéreas inferiores, enquanto 16% são depositadas nas vias aéreas superiores e 56% ficam retidas no interior do tubo. Caso a terapia inalatória fosse realizada sem o uso da aerocâmara, haveria deposição de aproximadamente 80% nas vias aéreas superiores, incluindo a cavidade orofaríngea, reduzindo a quantidade do medicamento que chegaria aos pulmões e aumentando a probabilidade de efeitos sistêmicos indesejáveis. É recomendado seu uso sempre que possível, principalmente ao se usar corticóides inalatórios, pois, além de reduzir efeitos sistêmicos da corticoterapia, reduz o risco de candidíase oral.¹²

Pacientes em crise de asma necessitam de agonistas beta- β_2 e, muitas vezes, são tratados, em emergências, com nebulizadores. Tal fato ocorre pois se supõe que a utilização de AD, nesse momento, seria inadequada, devido à incoordenação causada pelo desconforto respiratório e, conseqüentemente, a administração de um elevado número de dose do medicamento sem o alcançar o efeito benéfico desejado. Nessa situação, o uso de AD com espaçador ainda é indicado, pois reduz a quantidade de fármaco que seria dado ao paciente, além de se obterem ótimos resultados, devido a uma melhor deposição do medicamento no sistema respiratório.

A máscara facial é uma vantagem para crianças muito novas que não conseguem fixar sua boca ao redor do bucal, deixando escapar parte do medicamento. Por isso deve-se dar preferência a um sistema com um espaçador com válvula unidirecional e uma máscara facial bem acoplada ao rosto da criança, principalmente em menores de 5 anos de idade (Figura 4). Como o nariz possui passagens estreitas, tortuosas e estruturas como os cornetos, nas quais as partículas podem se impactar, a inalação pela boca deve sempre ser recomendada.

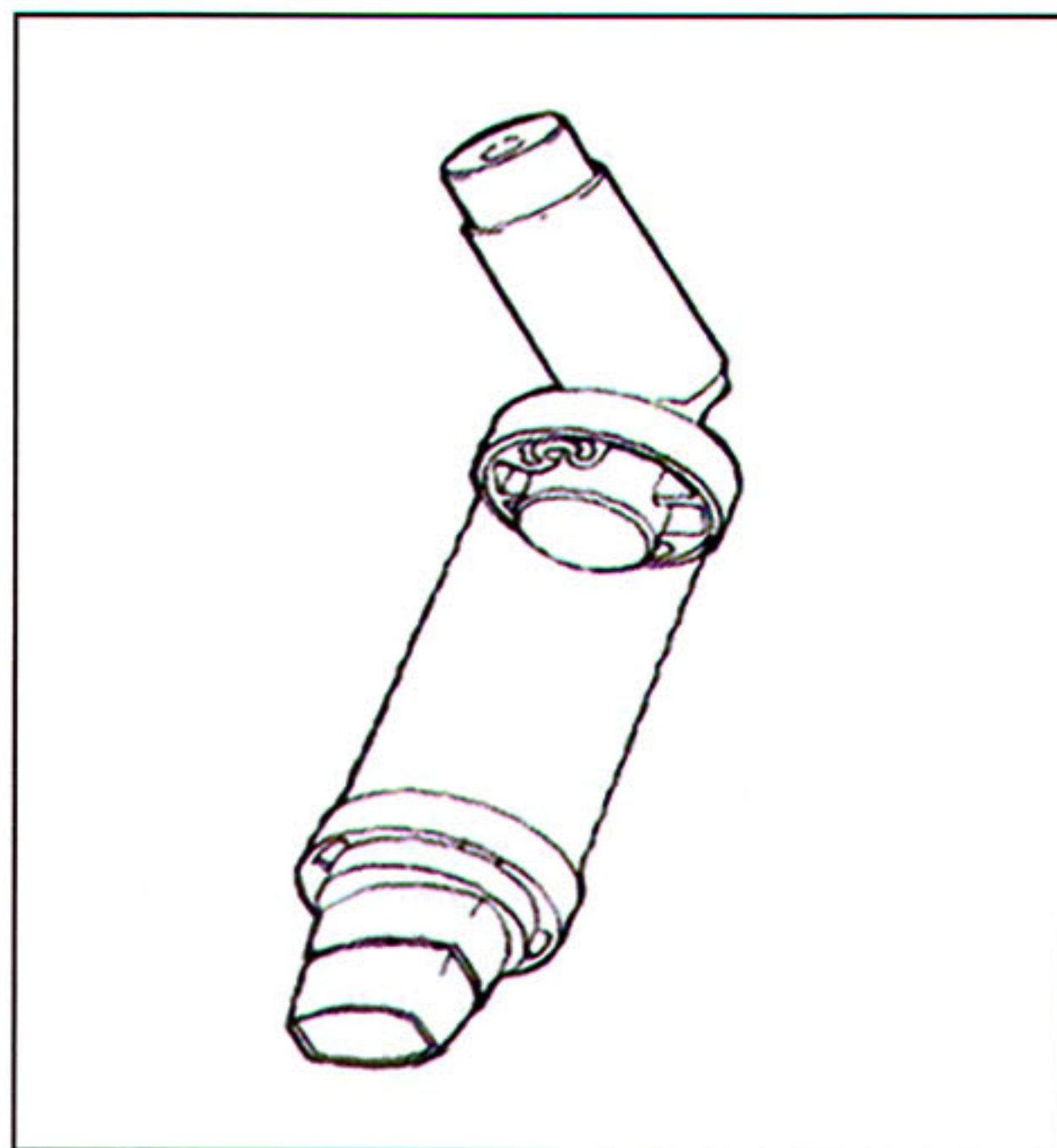


Figura 4 - Espaçador com conexão bucal

TÉCNICA INALATÓRIA

Deve-se, sempre, ter o cuidado de agitar bem o cilindro pressurizado, antes do uso, para homogeneizar a mistura.¹²

Sem a utilização do espaçador, o paciente deve inalar o medicamento de uma só vez, logo que a dose seja liberada, em uma única inspiração lenta e profunda. É necessário um sincronismo entre o disparo da dose e a inalação. O paciente deve iniciar a inspiração e, logo em seguida, acionar o aparelho e continuar inspirando lentamente.

A maioria dos pacientes tem dificuldade em coordenar esse conjunto de ações. O assincronismo entre o *spray* e a inalação do medicamento é a principal causa da falha da técnica inalatória. Essa técnica exige treinamento e cooperação do paciente, sendo difícil aplicá-la em crianças, principalmente menores de cinco anos de idade.

Os espaçadores acoplados aos inaladores pressurizados resolvem o problema da complexibilidade da técnica inalatória, pois armazenam, provisoriamente, a medicação até ser inalada, sem preocupação com a sincronia entre a respiração e o acionamento do inalador. Por isso, a terapia inalatória pode ser estender a todas as faixas etárias.

Existem 2 formas de inalar o aerossol através do espaçador:

- Ativa - acionar o aerossol no espaçador e, em seguida, inspirar lenta e profundamente, realizando uma pausa de 10 segundos ao final da inspiração. Essa técnica assegura penetração mais profunda do medicamento, além de não necessitar de sincronismo entre a inspiração e o acionamento do AD.
- Passiva ou sem coordenação - acionar o spray no interior do espaçador e pedir para que o paciente respire

normalmente, usando seu volume corrente. Dependendo do tamanho do espaçador, recomenda-se esperar de 2 a 10 inalações do conteúdo do espaçador.

FATORES QUE PODEM PREJUDICAR A QUANTIDADE DE DROGA IDEAL

Múltiplas doses, em seqüência, do medicamento dentro do espaçador podem diminuir a quantidade de droga inalada pelo paciente. A administração de mais de uma dose no interior do espaçador, de uma só vez, diminui a quantidade de partículas disponíveis para a inalação do paciente: a liberação de 2 doses dentro do espaçador reduz, em 47%, o número de partículas idênticas para a inalação.¹²

A demora entre a administração da dose do fármaco dentro do espaçador e a inalação também pode diminuir o quanto do fármaco é absorvido pelo paciente. Isso pode variar conforme os modelos de espaçadores, mas o ideal é inspirar tão logo o medicamento penetre no espaçador. A demora de 20 segundos pode reduzir, em até 81%, o número de partículas disponíveis para inalação dentro do espaçador. Tal fato ocorre pois: haverá uma quantidade maior de partículas se impactando com a parede do espaçador, podendo ser atraídas eletrostaticamente pelo mesmo; a coalescência entre as partículas faz com que se formem outras ainda maiores, que se sedimentarão antes de chegar ao paciente. A maior eficiência é alcançada com a liberação de cada dose, individualmente, com intervalo de 20 segundos.^{1,12,16}

O ajuste incorreto do bucal ou máscara no paciente pode levar também à redução na quantidade do medicamento; partículas do medicamento podem ser atraídas e aderidas por eletricidade estática causada pela parede interna dos espaçadores de plástico composta de policarbonato, o que diminui também o quanto de droga chegará aos pulmões após inalação do medicamento; o tamanho do espaçador indicado para o paciente influencia na quantidade de droga que será inalada, porém isso pode variar conforme o fármaco prescrito ou AD usado.

Crianças muito jovens podem usar espaçador de todos os tamanhos, mas os de baixos volumes (< 350 mL) são mais vantajosos. A escolha do espaçador pode, também, prejudicar a oferta ideal do medicamento para o paciente, caso seja feita de forma errada. A distância entre o AD e a boca do paciente (comprimento do espaçador) tem grande influência na seleção de partículas de tamanho ideal para serem inaladas. O tamanho do espaçador correlaciona-se com o tempo que o aerossol leva para transitar do AD ao paciente e, por conseguinte, com a quantidade de partículas que se sedimentarão não alcançando o alvo.^{12,16}

ESPAÇADORES DE PLÁSTICO E ELETRICIDADE ESTÁTICA

A maioria dos espaçadores utilizados atualmente é feita de plástico. Sua superfície interna, onde há contato com o medicamento, gera acúmulo de cargas

estáticas, principalmente quando manuseados pelo próprio paciente. Isso pode resultar em retenção parcial medicamentosa, atraída pela parede interna do dispositivo. Para evitar tal perda, deve-se lavar o interior do espaçador com detergente, enxaguar em água corrente e deixá-lo secar ao ar livre. Assim, o fármaco poderia chegar em maior quantidade ao seu destino final.¹⁵ Existem espaçadores de plástico feitos com material antiestático, diminuindo a perda de partículas do fármaco durante a passagem do mesmo no interior do espaçador, ou espaçadores feitos de metais, que não produzem cargas eletrostáticas.

Devido às propriedades não eletrostáticas, os espaçadores de metal apresentam significativa melhora na passagem do fármaco pelo seu interior, se comparados com espaçadores de plástico. Por outro lado, não apresentaram diferença expressiva quanto a facilidade no uso, forma do espaçador, aceitabilidade por parte da criança e satisfação geral.¹⁷

COMO USAR O ESPAÇADOR – AEROCHAMBER

O método correto para utilização do espaçador, para pacientes que não necessitam de ajuda, consiste em: remover a tampa do inalador (bombinha); balançar e conectar o inalador atrás do espaçador; colocar o bucal entre os lábios ou a máscara ao redor da boca e do nariz; pressionar o inalador até a saída do fármaco; respirar lento e profundamente; prender a respiração por aproximadamente 10 segundos e expirar logo depois; inspirar, em seguida, novamente dentro do espaçador sem pressionar o inalador; retirar o bucal da boca e expirar novamente.¹⁸ Caso queira administrar outra dose do medicamento, o paciente deve esperar alguns segundos e reiniciar todo o processo.

No caso de pacientes que necessitam de ajuda, a seqüência é diferente. Após a acoplagem do bucal ou máscara no rosto do indivíduo com uma das mãos, o responsável deve estimulá-lo a inspirar e expirar devagar e de forma suave, até estabelecer um padrão respiratório normal. Em seguida, com a outra mão livre, deve-se pressionar o inalador (bombinha) pedindo a pessoa que continue inspirando e expirando lentamente, durante 5 vezes (aproximadamente 20 segundos). Por fim, remover o espaçador da boca do indivíduo. Caso queira administrar outra dose do medicamento, esperar alguns segundos e reiniciar o processo.

Neste método, o procedimento de manipulação do dispositivo com o espaçador não é realizado pelo paciente. É utilizado, com frequência, em pacientes pediátricos, especialmente menores de cinco anos de idade.

REGRAS PRÁTICAS PARA UTILIZAÇÃO DOS ESPAÇADORES

O Quadro 1 mostrado a seguir descreve regras práticas para utilização de espaçadores em crianças.¹⁴

Quadro 1 – Regras práticas para utilização de espaçadores em crianças.

- ✓ Utilização de detergente durante a lavagem do dispositivo para reduzir a o problema da carga eletrostática nos espaçadores plásticos;
- ✓ O ideal é que o medicamento usado com o espaçador seja administrado na ausência de choro;
- ✓ Os espaçadores usados em adultos em geral são diferentes dos usados em crianças;
- ✓ Crianças com menos de 5 anos são, em geral, incapazes de utilizar aerossóis dosimetrados sem espaçadores, ou aerossóis em forma de pó;
- ✓ Quando possível, um espaçador com peça bucal é preferível aos espaçadores com máscara facial;
- ✓ A educação do paciente e seus familiares é essencial para o uso correto do espaçador e conseqüentemente a administração do fármaco, bem como adesão ao tratamento;
- ✓ Ideal após cada utilização do medicamento via espaçador, lavar a região peribucal e sempre que possível, escovar os dentes da criança reduzindo o risco de candidíase orofaríngea.

REFERÊNCIAS

1. GINA-Guide for Asthma Management and Prevention in Children. Updated 2008.
2. DATASUS - Setor de informática do Ministério da Saúde do Brasil. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br>,
3. Sociedade Brasileira de Asmáticos. Jornal da SBA: Edição Especial - Fisioterapia Respiratória. Disponível em: <http://www.asmaticos.org.br>.
4. Bisgaard H. Long-Acting b2-Agonists in Management of Childhood Asthma: A Critical Review of the Literature. *Pediatric Pulmonology* 2000;29:221-34.
5. IV Consenso Brasileiro no Manejo da Asma, Sociedade Brasileira de Pediatria. *J Bras Pneumol* 2006;32(Supl 7):S447-S474.
6. Organização Pan-Americana da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma. Washington, 2002.
7. Bertram G. Katzung, Farmacologia Básica e Clínica, 10a edição. S. Paulo, Mcgraw Hill, 2007 (FALTAM CIDADE E EDITORA – VER NORMAS!!!)
8. Goodman & Gilman's. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 10th edition. New York. Mcgraw Hill, 2001 (FALTAM CIDADE E EDITORA – VER NORMAS!!!)
9. Sekhsaria S. Efficacy and Safety of Inhaled Corticosteroids in Combination with a Long-Acting Beta2-Agonist in Asthmatic Children under Age 5. *J Asthma* 2004;41:575-82.
10. Bisgaard H. Long-acting β_2 agonists and pediatric asthma. *Lancet* 2006;367:286-8.
11. Jackson, C.M. Benefit-risk assessment of long-acting beta2-agonists in asthma. *Drug Safety* 2004;27(4):243-70.
12. Souza LSF. Aerossoterapia na Asma da Criança. *J. Pediatr* 1998;74:189-204.
13. Dolovich MB, Ahrens RC, Hess DR, Anderson P, Dhand R, Raul JL, et al. Device selection and outcome of aerosol therapy: evidence based guidelines. *American College of Chest Physicians / American College of Asthma, Allergy, and Immunology. Chest* 2005;127:335-71.
14. Ribeiro JD. Aerossóis e espaçadores na crise aguda de asma. Evolução e hora de mudar a rotina. *J Pediatr* 2005;81:274-6.
15. Newman SP. Spacer Devices for Metered Dose Inhalers. *Clin Pharmacokinet* 2004;43:349-360.
16. O'Callaghan C, Barry P. Spacer devices in the treatment of asthma. *BMJ* 1997;314:1061.
17. Amirav I, Tiosano T, Chamny S, Chirurg S, Oren S, Grossman Z. Comparison of efficiency and preference of metal and plastic spacer in preschool children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;93:249-52.
18. Ginasthma.com - Guide for Asthma Management and Prevention in Children. Acessado em dezembro de 2008. Disponível em: <http://www.ginasthma.com>

Artigo original

Pneumonia na infância.

Pneumonia in children.

*Márcia G.A. Galvão¹, Marilene Augusta R. Santos².***RESUMO**

A pneumonia (PN) é altamente prevalente no mundo, e uma das principais causas de morte em menores de cinco anos em regiões menos desenvolvidas. Realizou-se revisão não sistemática da literatura, principalmente baseada em revistas da base Medline. Não há unanimidade quanto à definição da doença. Entretanto, esta pode ser identificada a partir de critérios clínicos simplificados definidos pela OMS. O quadro clínico típico de PN comum em crianças mais velhas nem sempre se manifesta em menores de cinco anos. A radiografia de tórax é considerada o padrão-ouro para o diagnóstico, apesar das limitações desse exame. Em geral, os casos mais graves de PN associam-se a infecção bacteriana. A amoxicilina é o tratamento de eleição. O controle da desnutrição, melhoria das condições ambientais e acesso à imunização são as principais medidas de prevenção da PN. O desenvolvimento de diretrizes para o manejo da doença deve ser estimulado para favorecer o controle da PN.

Descritores: pneumonia, diagnóstico, tratamento, criança.

ABSTRACT

Pneumonia (PN) is a major cause of death in developing countries and of morbidity all over the world. It can be defined by simple clinical features, using the WHO strategy, or with the addition of other clinical features and chest radiographic findings. Sometimes these features can not be identified in young children. Chest radiography is accepted as the reference standard for PN diagnosis. Nevertheless, contradictory results were found when the relationship between respiratory signs and radiographic features of pneumonia was examined. In general, the cases of severe PN are associated with bacterial infection. Amoxicillin is recommended as the first line of therapy for PN in children under five years of age. Environmental and nutritional measures to protect children, especially in developing regions, as well as universal immunization are among the most important prevention steps. Finally, regional guidelines for PN management should be developed, refined over time, and used by those responsible for children in health care assistance.

Keywords: pneumonia, diagnosis, treatment, child.

INTRODUÇÃO

A pneumonia (PN) é a principal causa de morte em crianças. É uma doença frequente em todo o mundo, afetando principalmente, e com maior gravidade, a população pediátrica de países em desenvolvimento.¹⁻³ Estima-se que seja responsável por mais dois milhões de óbitos anuais em menores de cinco anos.³ Esse número pode ser ainda maior, se considerarmos os óbitos domiciliares e aqueles sem um diagnóstico estabelecido. Aproximadamente 90% dessas mortes ocorrem em países em desenvolvimento, sendo 50% delas no continente africano. Nos países desenvolvi-

dos, apesar da baixa mortalidade, a morbidade por PN também é elevada.⁴ Na Europa e na América do Norte, a incidência anual é de 34 a 40 casos, para 1000 crianças menores de cinco anos. Comparativamente, tal incidência é mais elevada do que a encontrada em outros grupos etários, exceto, talvez, em indivíduos entre 70 e 80 anos.^{5,6}

Com o objetivo de reduzir a frequência de mortes na infância, incluindo as causadas por PN, a Organização Mundial de Saúde (OMS) desenvolveu uma estratégia baseada em sinais clínicos simplificados, mas que permitem a identificação e o tratamento precoce da

1. Pediatra. Secretaria Municipal de Saúde. Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

2. Pediatra. Secretaria Municipal de Saúde. Doutora em Pesquisa Clínica pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

Endereço para correspondência: Márcia G.A. Galvão. Av. Ayrton Senna, 250, sl. 205, Barra da Tijuca, CEP 22793-000, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

E-mail: marciag@uninet.com.br.

doença. Para tanto, estudos sobre sinais, sintomas e parâmetros indicativos de gravidade têm sido conduzidos, principalmente em regiões em desenvolvimento. De acordo com a OMS, a identificação e o tratamento dos casos de PN poderiam ser feitos, tanto por profissionais médicos, quanto não médicos, em locais onde tal seja permitido.⁷ Recomenda-se sua aplicação em regiões onde a mortalidade infantil ultrapasse 40/1.000 nascidos vivos e onde não se possa garantir o acesso à assistência médico-hospitalar e a exames complementares. A OMS recomenda, ainda, que a PN bacteriana seja o objetivo central na abordagem das infecções respiratórias agudas. Tal ênfase justifica-se pelo fato de a maioria dos casos fatais serem de origem bacteriana.^{8,9}

Em um estudo de metanálise, Sazawal e Black¹⁰ destacam que a aplicação dessa estratégia foi capaz de reduzir a mortalidade total em 24% (IC95%:14-33%) e, em 36% (IC95%: 20-48%), a mortalidade por PN, em menores de cinco anos, em países em desenvolvimento, cuja mortalidade infantil situava-se acima de 90 por 1.000 nascidos vivos.¹⁰

O custo de reduzir as mortes por PN é relativamente baixo. As vidas de cerca de 600.000 crianças poderiam ser salvas, a cada ano, apenas com o uso de antibióticos, a um valor de 600 milhões de dólares. Em regiões menos desenvolvidas, como o sul de Ásia e África subsaariana, os valores empregados com esse tratamento poderiam ser ainda menores.¹

Apesar das intervenções efetivas para redução das mortes por PN serem conhecidas há mais de dez anos, sabe-se que apenas metade das crianças com PN recebe tratamento adequado. Dados do início da década de 1990 apontam que menos de 20% das crianças com PN recebiam antibióticos.¹

O presente estudo de revisão foi elaborado com o objetivo de contribuir para aprimorar a qualidade da atenção prestada à criança com PN comunitária, seja pelo uso da estratégia da OMS quando indicado, ou pelo emprego de outros recursos assistenciais e diagnósticos mais sofisticados, quando disponíveis.

DEFINIÇÃO

A definição de PN é muito variável.^{2,4,5} Classicamente, define-se como uma infecção aguda do parênquima pulmonar. Cursa com uma inflamação do espaço alveolar, que pode comprometer a troca gasosa. Comumente, esta inflamação resulta da invasão de bactérias, vírus ou fungos, embora também possa resultar de uma lesão química. Geralmente, a doença inicia-se por uma colonização do nasofaringe, seguida de disseminação até as vias aéreas inferiores. Pode, ainda, decorrer de complicações de outras infecções respiratórias das vias aéreas inferiores, tais como bronquiolite e laringotraqueobronquite, de disseminação hematogênica ou de aspiração do agente infeccioso. Considera-se PN comunitária aquela diagnosticada em paciente sem história prévia de hospitalização nos 14

dias anteriores ao início das manifestações clínicas. Em crianças hospitalizadas, considera-se PN comunitária aquela em que as primeiras manifestações surgem em pacientes com menos de quatro dias de internação.^{5,11}

Nos países desenvolvidos, a PN pode ser, também, definida pela ocorrência de febre, sintomas respiratórios agudos ou ambos, acompanhados por imagem radiográfica de infiltração parenquimatosa. Esta definição suscita discordâncias, pela superposição de características com a bronquiolite.⁵ Nas regiões em desenvolvimento, a expressão "infecção respiratória aguda do trato inferior" tem sido usada, preferencialmente, como um reflexo da dificuldade de obtenção da radiografia de tórax. Para esses casos, a OMS propõe, não uma definição, mas o uso de sinais clínicos para a identificação da doença: tosse e/ou dificuldade para respirar, acompanhados de frequência respiratória (FR) elevada, de início agudo, muito embora tais parâmetros também se superponham às manifestações de bronquiolite, condição clínica frequente em lactentes.^{7,12}

ETIOLOGIA

Diversos agentes, como bactérias, vírus, microorganismos atípicos e fungos, podem causar PN. Nas regiões menos desenvolvidas, o *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Staphylococcus aureus* são importantes causadores de PN na infância e frequentemente são relacionados aos casos fatais da doença. Também na Europa e América do Norte, as bactérias estão associadas aos casos graves e complicados de PN na infância.^{4,8}

O *S. pneumoniae* causa 27 a 50% dos casos de pneumonia comunitária. Os vírus respondem por 40% dos casos de PN comunitária que levam à hospitalização, principalmente em menores de dois anos.^{4,13-15}

A PN mista, causada pela associação de bactérias e vírus, tem sido identificada com frequência.^{6,16,17} É possível que essa associação decorra da lesão tecidual provocada pela infecção viral, predispondo a infecção bacteriana secundária e PN mais grave. As infecções bacterianas também podem predispor a doenças virais. Independentemente de qual seja o patógeno primário ou secundário, as infecções mistas têm efeitos aditivos, resultando em doença grave.⁸

A correlação com o grupo etário também deve ser considerada quando se pesquisa o agente etiológico. Em recém-nascidos, os microorganismos mais comuns são *Streptococcus* do grupo B, bactérias entéricas Gram negativas, citomegalovírus, *Ureaplasma urealyticum*, *Listeria monocytogenes* e *Chlamydia trachomatis*.

Em lactentes, predominam: *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. pneumoniae* e *Mycobacterium tuberculosis*, vírus sincicial respiratório, vírus parainfluenza, influenza, adenovírus e metapneumovírus. Organismos menos comumente encontrados nessa faixa etária incluem: *Bordetella pertussis* e *Pneumocystis jiroveci*.

Em pré-escolares, destacam-se: *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. pneumoniae* e *M. tuberculosis*, vírus sincicial respiratório, parainfluenza, influenza, adenovírus e metapneumovírus. Menos comumente, a PN pode ser causada pelo *C. pneumoniae*.

Entre os escolares, predominam: *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *M. tuberculosis* e as viroses respiratórias.⁴

QUADRO CLÍNICO

Duas apresentações clássicas são descritas para a PN. A PN típica usualmente cursa com febre, calafrios, dor pleurítica e tosse produtiva. Dor torácica e dor abdominal também podem estar presentes. Por outro lado, na PN atípica, observa-se um início gradual das manifestações, que pode levar dias ou mesmo semanas. Dor de cabeça, febre, mal-estar, tosse seca e febre baixa são as queixas mais frequentes. Entretanto, nem sempre esse quadro se manifesta claramente, principalmente em menores de cinco anos.^{7,11}

Tosse, dificuldade para respirar e FR elevada são os critérios recomendados pela OMS para a identificação da doença. Outras manifestações de PN incluem crepitações e diminuição do murmúrio vesicular. Em crianças maiores e nos adolescentes, pode ser mais fácil verificar a ocorrência de crepitações, sopro tubário, submacicez e frêmitos. Apesar da dificuldade na identificação desses sinais na infância, a ausculta cuidadosa com estetoscópio de tamanho adequado pode revelar a presença de crepitações, mesmo em crianças mais jovens.⁷

A tiragem subcostal, sinal de gravidade segundo a estratégia da OMS, é uma indicação de internação. A presença de retrações subcostal ou supraesternal sugere gravidade, independente da aplicação, ou não, da estratégia proposta pela OMS. Outras manifestações de gravidade indicativas de internação são: saturação de oxigênio abaixo de 92%, cianose, que expressa uma manifestação tardia e grave de hipóxia, apnéia intermitente, estridor, recusa alimentar ou sinais de desidratação e problemas sociais que impossibilitem a família de observar e supervisionar o tratamento da criança.^{2,11}

DIAGNÓSTICO

A radiografia de tórax é considerada o padrão-ouro para o diagnóstico de pneumonia comunitária aguda. Entretanto, algumas dificuldades estão envolvidas em sua utilização. As radiografias obtidas nas fases mais precoces da doença podem não ser sugestivas com o diagnóstico. Por outro lado, são descritas alterações radiográficas, mesmo na ausência de sinais clínicos de PN.⁷

A Organização Mundial de Saúde (OMS) preconiza o uso de critérios clínicos para identificação e classificação da PN. Os sinais clínicos utilizados para esse fim são: tosse e/ou dificuldade para respirar, acompanhada de FR elevada. Esta deve ser verificada durante um minuto completo e com a criança tranqüila. Consi-

dera-se FR elevada aquela que se mantém acima de 60 incursões por minuto, em menores de dois meses de idade, acima de 50, em crianças de 2 a 12 meses, e acima de 40, em crianças de 12 até 59 meses. A FR elevada tem sensibilidade de 74% e especificidade de 67% para o diagnóstico de PN, considerando-se a radiografia de tórax como o padrão-ouro. A estratégia da OMS recomenda, ainda, o uso da tiragem subcostal como sinal de identificação de gravidade da doença. Assim, a criança com tosse e/ou dificuldade para respirar e FR elevada, acompanhada de tiragem subcostal, deve ser hospitalizada. Contudo, a estratégia proposta pela OMS parece ter algumas limitações, visto que os sinais clínicos adotados podem estar presentes sem que haja uma comprovação radiográfica da doença. Esse fato é mais comum em regiões onde são frequentes os casos de sibilância relacionados às infecções virais, ou onde a prevalência de asma é elevada.^{18,20}

Quando é possível garantir ao paciente o acesso à assistência médico-hospitalar e a exames complementares, outros parâmetros podem também ser utilizados. Dentre eles, incluem-se as crepitações pulmonares e a diminuição do murmúrio vesicular. Embora a ausculta pulmonar seja um critério subjetivo, e por isso mesmo menos fidedigno, sua associação com os sinais preconizados pela OMS corrobora a hipótese diagnóstica de PN.⁷

A determinação do agente etiológico da PN também é uma tarefa difícil. Os métodos mais comumente usados incluem hemocultura, punção pulmonar, aspiração nasofaríngea e testes imunológicos no sangue e na urina. A positividade da hemocultura para bactérias patogênicas limita-se a 5 a 15%. Raramente as crianças são submetidas à punção pulmonar, por ser um método invasivo e associado a uma morbidade significativa. Amostras de secreções de vias aéreas inferiores também são de difícil obtenção nesse grupo etário. Além disso, culturas de secreções de vias aéreas superiores não devem ser utilizadas, visto que a flora que normalmente coloniza essa região pode incluir agentes causadores de PN, mas que podem não ser os agentes causadores do quadro individual.^{4,5,7}

Sinais e sintomas também podem ser úteis para o diagnóstico etiológico da PN. A presença de sibilância em lactentes sugere etiologia viral. Em crianças mais velhas, é sugestiva de infecção por *M. pneumoniae*. Febre, cefaléia e mialgia em crianças mais velhas também podem decorrer de infecção por *M. pneumoniae*. A presença de secreção ocular pode estar associada à infecção por *Chlamydia trachomatis*.^{4,5} Em regiões com alta prevalência de asma, como o Brasil, a presença de sibilância, independentemente da idade, pode ser uma manifestação dessa doença, muitas vezes em seu primeiro episódio.¹⁹

Deve-se destacar que a OMS não considera a identificação etiológica como essencial para o diagnóstico da PN em menores de cinco anos, já que, nos países em desenvolvimento, muitas crianças deixariam

de ser tratadas, em decorrência da escassez de exames complementares. Além disso, a confiabilidade dos dois parâmetros clínicos selecionados possibilita um diagnóstico seguro e um tratamento precoce, poupando, assim, muitas vidas.²⁰

TRATAMENTO

A antibioticoterapia por via oral é segura e eficiente para o tratamento de crianças com PN comunitária. A via parenteral deve ser reservada quando há impossibilidade de absorção oral desses medicamentos, como, por exemplo, pela ocorrência de vômitos. Outra indicação para a antibioticoterapia por via parenteral são os sinais e sintomas indicativos de PN grave.⁷

A amoxicilina é o antibiótico de escolha para pacientes menores de cinco anos. É uma medicação efetiva para a maioria dos agentes causadores de PN nesse grupo. Além disso, tem baixo custo reduzido e é bem tolerada. Alternativamente, podem ser utilizados amoxicilina combinada ao ácido clavulânico, cefaclor, eritromicina, claritromicina e azitromicina.^{4,7}

Considerando-se os agentes etiológicos, mais uma vez, a amoxicilina é indicada como antibiótico de primeira linha em crianças, de qualquer idade, em que o *S. pneumoniae* seja o agente etiológico mais provável. Os antibióticos macrolídeos podem ser usados na suspeita diagnóstica de PN por *Mycoplasma* ou *Chlamydia*.^{4,7}

A eficiência, o baixo custo e a boa tolerância fizeram com que também a OMS elegeesse a amoxicilina como tratamento de primeira linha. O sulfametoxazol-trimetoprim e a eritromicina são designados antibióticos de segunda linha no tratamento dessa doença.²¹ Os casos de PN grave ou de doença muito grave fogem ao escopo dessa revisão. No entanto, citamos, em linhas gerais, as recomendações relativas à antibioticoterapia. Nos casos em que a antibioticoterapia venosa é necessária, a amoxicilina associada ao clavulanato, cefuroxima e cefotaxima incluem-se entre as medicações indicadas. Se dados microbiológicos sugerirem o *S. pneumoniae* como agente etiológico, a amoxicilina, ampicilina e penicilina podem ser usadas, isoladamente, por via endovenosa.⁷ A OMS também recomenda que os casos de PN grave ou doença muito grave sejam referidos às unidades hospitalares. Enquanto se aguarda a transferência, e se não for possível utilizar a via oral, recomenda-se iniciar o tratamento com uma dose de cloranfenicol, ou penicilina G procaína, por via intra-muscular. Se não for possível transferir o paciente, a OMS recomenda, ainda, manter essas medicações, até que a criança tenha condições clínicas de receber o antibiótico oral apropriado e completar o tratamento.²¹

A emergência de cepas de *S. pneumoniae* resistentes à penicilina tem tido menos repercussão no tratamento da PN do que no da meningite. Observa-se alta frequência de recuperação com o uso de altas doses de antibióticos beta-lactâmicos.²² No caso de cepas mais resistentes, as cefalosporinas de segunda e ter-

ceira gerações (cefuroxima, cefotaxima e ceftriaxone) são mais eficientes que a ampicilina ou penicilina. Entretanto, altas doses de amoxicilina (80 a 100mg/Kg/dia) devem ser preferidas para o tratamento da PN em pacientes externos. O uso de inibidores da beta-lactamase não confere nenhuma vantagem, uma vez que o mecanismo de resistência não envolve esta enzima. A vancomicina raramente é indicada nas pneumonias pneumocócicas, mesmo nos casos graves.^{5,7}

Vários outros medicamentos são citados no tratamento da PN. Os analgésicos e antitérmicos podem ser usados para alívio da dor, febre e irritabilidade. Apesar de serem necessários novos estudos sobre o tema, esses medicamentos não parecem reduzir a gravidade ou duração da PN. Não há evidências para que se indique o uso de antitussígenos ou mucolíticos no tratamento da PN na infância.²³ A suplementação de zinco, em unidades onde a mortalidade é elevada, poderá reduzir a prevalência e a mortalidade pela doença, neste grupo etário.²⁴ A fisioterapia torácica não tem indicação na PN aguda na infância.²⁵

PREVENÇÃO

A OMS recomenda que os programas de imunização incluam quatro vacinas para a prevenção de PN, por seu potencial de reduzir, substancialmente, as mortes de menores de cinco anos: antissarampo, antipertussis, anti-*Haemophilus influenzae* tipo b conjugada e antipneumocócica conjugada. Enfatiza, ainda, a necessidade de novos estudos para melhorar a qualidade das vacinas já existentes e para o desenvolvimento de novas vacinas contra agentes que até o momento não são imunopreveníveis, como o vírus sincicial respiratório. Algumas questões seguem como objeto de discussão e estudo. Dentre elas, destacamos a duração da imunidade após a vacinação e a substituição de sorotipos, no caso da vacina antipneumocócica.^{3,26}

Outras medidas, como o controle da desnutrição, melhoria das condições moradia e saneamento, redução da exposição a poluentes ambientais e acesso à imunização básica, também são fundamentais para a prevenção da PN.^{3,5}

CONCLUSÕES

A estratégia proposta pela OMS tem proporcionado um declínio na mortalidade por essa doença.²⁷ Apesar dos progressos alcançados na identificação e no tratamento da PN na infância, essa doença ainda é um desafio a enfrentar, principalmente nos países menos desenvolvidos. A construção e implementação de manuais e diretrizes regionais, considerando-se as especificidades locais, também devem ser estimuladas. Tais diretrizes não devem, entretanto, ser vistas de forma definitiva e estática. Devem ser permanentemente atualizadas, para responder às mudanças epidemiológicas e das condições das populações a quem se destinam. É preciso enfatizar que os esfor-

ços para melhorar as condições gerais de vida dessas populações não poderão ser substituídos por tratamentos e diretrizes diagnósticas. Além disso, não se deve perder de vista as necessidades dos pacientes

individualmente. O desenvolvimento de novos parâmetros que auxiliem no diagnóstico da doença e na elucidação dos agentes envolvidos é ainda necessário a todos os países.

REFERÊNCIAS

1. Wardlaw T, Salama P, Johansson EW. Pneumonia: the leading killer of children. *Lancet* 2006;368:1048-50.
2. Williams BG, Gouws E, Boschi-Pinto C, Bryca J Dye CI. Estimates of world-wide distribution of child deaths from acute respiratory infections. *Lancet Infect Dis* 2002;2:25-32.
3. WHO, UNICEF, the Hib Initiative, and Pneumo ADIP. Global Action Plan for the Prevention and Control of Pneumonia. 2008. Disponível em http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241596336_eng.pdf em março de 2009.
4. Ranganathan SC, Sonnappa S. Pneumonia and Other Respiratory Infections, *Pediatr Clin N Am* 2009;56:135-56.
5. McIntosh, Kenneth. Community-Acquired Pneumonia in Children. *The New England Journal of Medicine* 2002;346:429-37.
6. Cevey-Macherel M, Galetto-Lacour A, Gervaix A, Siegrist CA, Bille J, Bescher-Ninet B, Kaiser L, Krahenbuhl JD, Gehri M. Etiology of community-acquired pneumonia in hospitalized children based on WHO clinical guidelines. *Eur J Pediatr* 2009 Feb 24. [Epub ahead of print]
7. British Thoracic Society of Standards of Care Committee [BTS] Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Childhood *Thorax* 2002;57:i1-i24.
8. Berman S. Epidemiology of acute respiratory infection in children of developing countries. *Rev Infect Dis* 1991;13(Suppl):S454-62.
9. Sachdev HPS, Mahajan SC, Garg A. Improving antibiotic and bronchodilator prescription in children presenting with difficult breathing: experience from an urban hospital in India. *Indian Pediatr* 2001 38:827-38.
10. Sazawal S, Black RE: Effect of pneumonia case management on mortality in neonates, infants, and preschool children: a meta-analysis of community-based trials. *Lancet Infect Dis* 2003;3:547-56.
11. Toward Optimized Practice [TOP]. Diagnosis and Treatment of Community Acquired Pneumonia in Children. 2008. Disponível em www.tripdatabase.com em março de 2009.
12. Puumalainen T, Beatriz Quiambao B, Abucejo-Ladesma E, Lupisan S, Heiskanen-Kosma T, Ruutu P, Lucero MG, Nohynek H, Eric AF Simoes EAF, Riley I and the ARIVAC Research Consortium. Clinical case review: A method to improve identification of true clinical and radiographic pneumonia in children meeting the World Health Organization definition for pneumonia. *BMC Infectious Diseases* 2008, 8:95 doi:10.1186/1471-2334-8-95. Disponível em: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/8/95>.
13. Heiskanen-Kosma T, Korppi M, Jokinen C, Kurki S, Heiskanen L, Juvonen H,
14. Kallinen S, Sten M, Tarkiainen A, Rönberg P, Kleemola M, Mäkela PH, Leinonen M. Etiology of childhood pneumonia: serologic results of a prospective, population-based study. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:986-91.
15. Wubbel L, Muniz L, Ahmed A, Trujillo M, Carubelli C, McCoig C, Abramo T, Leinonen M, McCracken GH Jr. Etiology and treatment of community acquired pneumonia in ambulatory children. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:98-104.
16. Michelow IC, Olsen K, Lozano J, Rollins NK, Duffy LB, Ziegler T, Kauppila J, Leinonen M, McCracken GH Jr. Epidemiology and clinical characteristics
17. of community-acquired pneumonia in hospitalized children. *Pediatrics* 2004;
18. 113:701-7.
19. Shann F, Graaten M, Germer S, Linnemann V, Hazlett D, Payne R. Aetiology of pneumonia in children in Goroka Hospital, Papua New Guinea. *Lancet* 1984;2:537-41.
20. Ghafoor A, Nomani NK, Ishk Z, Zaidi SZ, Anwar F, Burney MI, Qureshi AW, Ahmad SA. Diagnoses of acute lower respiratory tract infections in children in Rawalpindi and Islamabad, Pakistan. *Rev Infect Dis* 1990;12(Suppl 8):S907-14.
21. Hazir T, Qazi S, Nisar YB, Ansari S, Maqbool S, Randhawa S, Kundi Z, Ashar R, Aslam S: Assessment and management of children aged 1-59 months presenting with wheeze, fast breathing, and/or lower chest indrawing; results of a multicentre descriptive study in Pakistan. *Arch Dis Child* 2004;89:1049-54.
22. Cunha AJ, Alves Galvão MG, Santos M. Wheezing and respiratory infections in Brazilian children: does a standard management work? *J Trop Pediatr* 2008 Dec 10 [Epub ahead of print].
23. Mac Cracken Jr GH. Diagnosis and management of pneumonia in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:924-8.
24. Ministério da Saúde [MS]. 1999. Atenção Integrada às Doenças Prevalentes da Infância. MS> Brasília.
25. Friedland IR. Comparison of the response to antimicrobial therapy of penicillin-resistant and penicillin-susceptible pneumococcal disease. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:885-90.
26. Chang CC, Cheng AC, Chang AB. Over-the-counter (OTC) medications to reduce cough as an adjunct to antibiotics for acute pneumonia in children and adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. Art. No.: CD006088. DOI: 10.1002/14651858.CD006088.pub2.
27. Aggarwal R, Sentz J, Miller MA. Role of zinc administration in prevention of childhood diarrhea and respiratory illnesses: a meta-analysis. *Pediatrics* 2007;
28. 119:1120-30.
29. Paludo, C; Zhang, L; Lincho, C S; Lemos, D V; Real, G G; Bergamin, J. Chest physical therapy for children hospitalized with acute pneumonia: a randomized controlled trial. *Thorax* 2008;63:791-4.
30. Black S, Shinefield H, Fireman B, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:187-95.
31. Bryce J, Victora CG, Habicht JP, Black RE, Scherpbier RW; MCE-IMCI Technical Advisors. Programmatic pathways to child survival: results of a multi-country evaluation of Integrated Management of Childhood Illness. *Health Policy Plan* 2005;Suppl 1:i5-i17.

Artigo original

Tratamento das pneumonias comunitárias na infância. Treatment of childhood pneumonia.

Sidnei Ferreira¹, Maria de Fátima Bazhuni Pombo March².

RESUMO

Ainda é elevado o número de óbitos por pneumonias agudas em crianças. O agente etiológico mais frequente é o pneumococo. Desde a década de 80 do século passado, a Organização Mundial da Saúde estabeleceu normas de diagnóstico e tratamento da doença. Nas crianças menores de 5 anos, faixa etária mais acometida, apresentando tosse e dificuldade para respirar, foram estabelecidas a elevação da frequência respiratória e a presença da tiragem subcostal como sinais clínicos de elevadas sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de pneumonia. Crianças menores de 2 meses são abordadas de forma peculiar, pelo risco de septicemia e morte por pneumonia. Os autores apresentam uma proposta de tratamento de pneumonia em nível ambulatorial e hospitalar, inclusive para os complicados com derrame pleural. A amoxicilina e a penicilina procaína ou cristalina são drogas de primeira escolha, na maioria das vezes, de acordo com consensos nacional e internacional. Estudos bacteriológicos realizados no Brasil e na América Latina mostram que, apesar do aumento da resistência do pneumococo à penicilina e derivados no mundo todo, a situação, em nosso país, permite a indicação da droga com segurança.

Descritores: pneumonia aguda comunitária, derrame pleural, tratamento, criança.

ABSTRACT

It is still high the number of deaths for pneumonia in children. The most etiologic agent is Pneumococcus. Since the decade of 1980 the World Health Organization established management rules for the disease. In children under 5 years, age group more affected with cough and difficulty to breathe, elevated respiratory frequency and chest indrawing are considered signs of high sensitivity and specificity for the diagnosis of pneumonia. Children under 2 months are approached in a peculiar way by the septicemia risk and death for pneumonia. The authors present a proposal of pneumonia treatment in outpatient and inpatient levels, besides for the complicated ones with pleural ephusion. Amoxicilin, benzyl penicillin or crystalline are the first choice drugs, in agreement with national and international guidelines. Bacteriological studies accomplished in Brazil and in Latin America show that in spite of the increase of penicillin resistance of pneumococcus all over the world, the situation in Brzil allows the indication of these drugs with safety.

Keywords: communitary acute pneumonia, pleural ephusion, treatment, child.

CONDUTA NA PNEUMONIA NA INFÂNCIA

Dos 15 milhões de óbitos por ano de menores de cinco anos de idade, nos países em desenvolvimento, 2 milhões são por pneumonia. Apesar das revisões sistemáticas e diretrizes sobre o tema, é grande a diversidade de abordagens diagnósticas e terapêuticas, havendo necessidade de maior padronização de condutas para diminuir a morbidade e a mortalidade por pneumonia, além de evitar o aumento da resistência bacteriana pelo uso indiscriminado de antibióticos.¹

A Organização Mundial da Saúde (OMS), baseada em diversas publicações, chama a atenção, há mais de duas décadas, para os sinais clínicos que permitem o

diagnóstico e a instituição do tratamento em crianças com pneumonia aguda adquirida na comunidade, de acordo com a faixa etária. Assim, crianças com história de tosse e dificuldade respiratória, com suspeita de pneumonia, devem ser avaliadas quanto à presença de tiragem subcostal e submetidas à contagem da frequência respiratória (FR), para classificação do caso e indicação da melhor conduta terapêutica.^{1,2}

Para os **menores de dois meses**, a FR igual ou maior do que 60 incursões respiratórias por minuto (irpm) e a tiragem subcostal são sinais com alta significância estatística para diagnóstico de pneumonia grave e, portanto, indicativos de internação hospitalar. Toda

1. Professor Assistente da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

2. Professora Adjunta da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

pneumonia nessa faixa etária deve ser classificada como *grave*. As crianças menores de 2 meses deverão iniciar tratamento de pneumonia com associação de antibióticos, visando germes gram positivos e gram negativos. Tal se justifica, pois não é bem conhecida a etiologia de pneumonia nesta faixa etária e há o risco de agentes gram negativos, estreptococos β hemolíticos e outros. Indica-se penicilina cristalina ou ampicilina associada a aminoglicosídeo, enquanto se aguardam resultados de exames que poderão esclarecer a etiologia.^{1,2}

A partir dos 2 meses aos 5 anos, as crianças podem ser classificadas em 2 grupos: *pneumonia grave* e *pneumonia*, de acordo com a presença ou ausência, respectivamente, de tiragem subcostal ao exame físico. Os valores de FR indicativos de **pneumonia**, segundo a idade são: de 2 a 11 meses igual ou maior que 50 irpm; de 1 a 4 anos igual ou maior que 40 irpm.^{1,2}

A OMS ressalta que qualquer criança suspeita de pneumonia que apresente *sinais de perigo ou de gravidade*, como estridor em repouso, recusa de líquidos, convulsão, alteração do sensorio, vômitos, entre outros, deve ser imediatamente referida para o hospital, independentemente do diagnóstico. Outras condições indicativas para internação hospitalar são: desnutrição grave, pneumonia extensa, derrame pleural extenso, medida da saturação de oxigênio igual ou menor do que 92%, cianose, desidratação, comorbidades e pro-

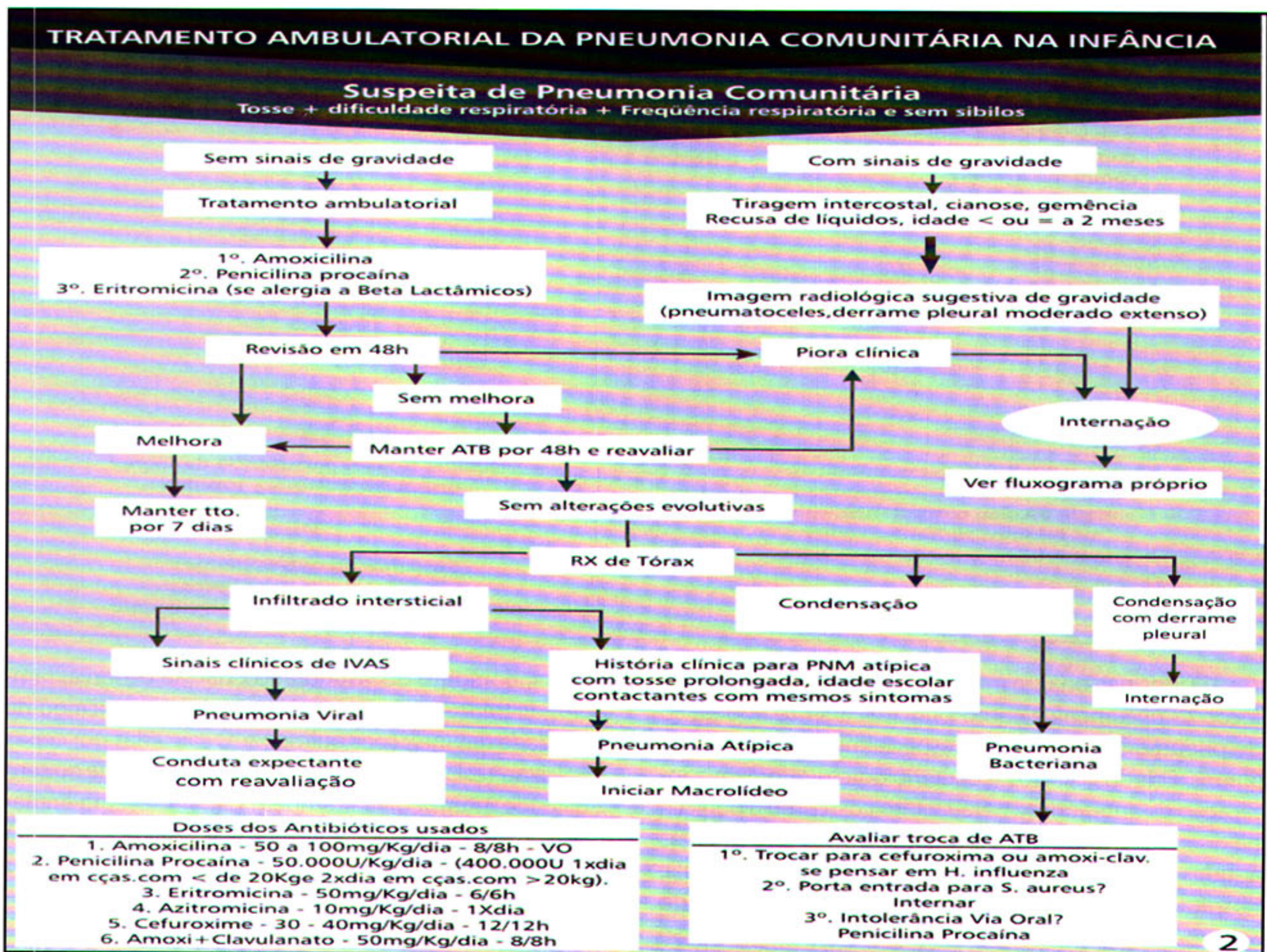
blemas sociais graves, como família incapaz de observar ou supervisionar adequadamente o tratamento.¹

TRATAMENTO AMBULATORIAL

Quando a criança maior de dois meses de idade não apresenta tiragem subcostal ou qualquer sinal de perigo ou de gravidade, mas apresenta FR elevada, a classificação mais adequada é pneumonia, com indicação de tratamento ambulatorial.

Nos casos de pneumonia, recomenda-se antibioticoterapia com amoxicilina, por sete dias, como primeira escolha. A penicilina procaína também pode ser usada em dose única diária por 7 dias. O *Streptococcus pneumoniae* é o agente etiológico mais freqüente. Deve-se reavaliar o paciente em 48 horas e ao final do tratamento. Caso haja suspeita de pneumonia atípica ou afebril, tratar com um macrolídeo, como por exemplo eritromicina, por 10 dias, ou com um dos chamados novos macrolídeos, como azitromicina, por 6 dias, ou claritromicina, por 10 dias.¹

A radiografia de tórax deve ser realizada quando há sinais clínicos de gravidade ou dúvida em relação à extensão do processo ou presença de complicações de pneumonia, que indiquem internação hospitalar. De uma forma geral, a radiografia não deve ser realizada, rotineiramente, em crianças com suspeita de pneumonia, a nível ambulatorial, já que, na maioria das vezes, o diagnóstico é eminentemente clínico.³



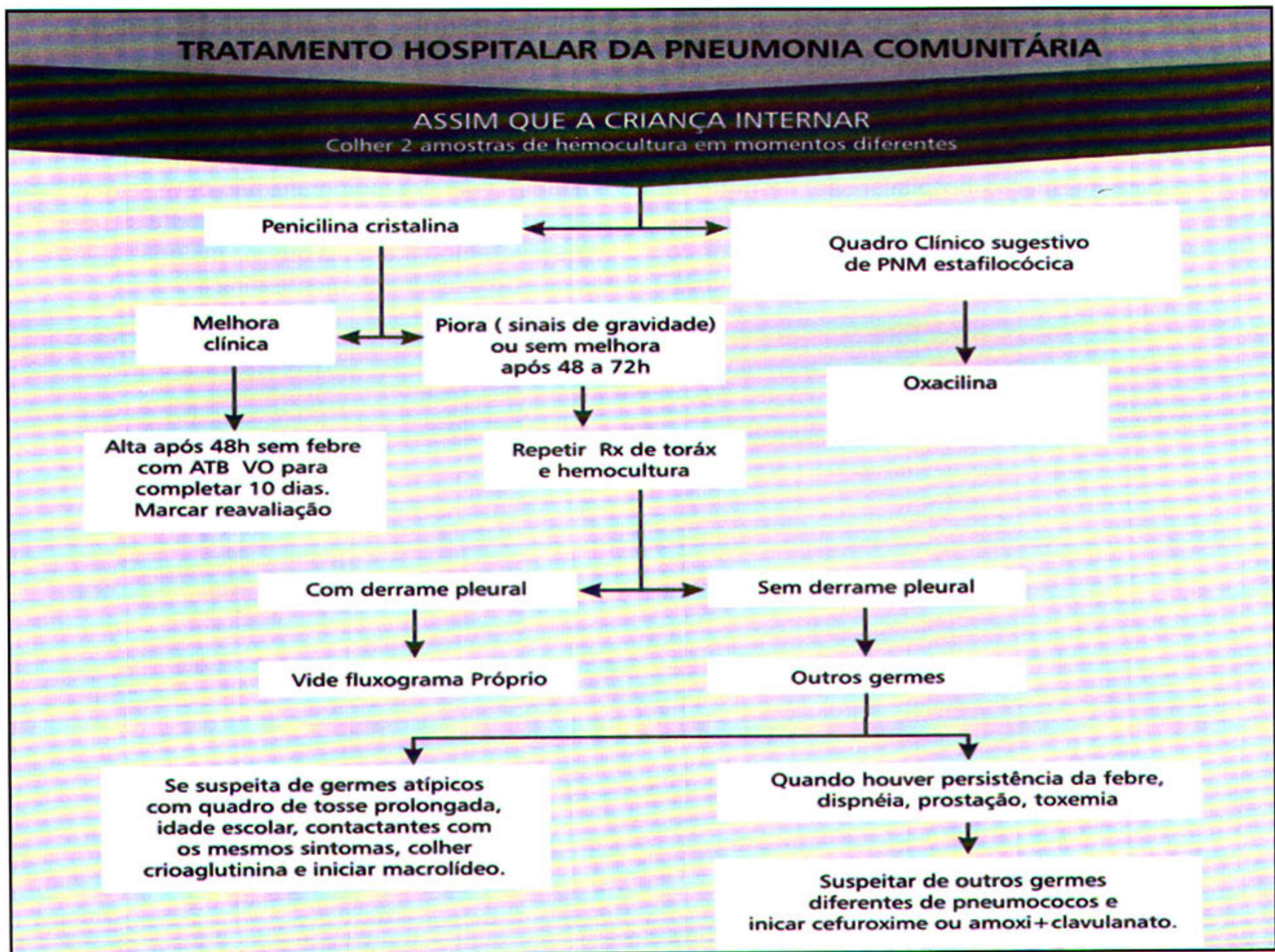
TRATAMENTO HOSPITALAR

A criança internada por pneumonia deve receber, inicialmente, penicilina cristalina ou ampicilina, por ser o *Streptococcus pneumoniae* o agente etiológico mais freqüente. A penicilina procaína pode ser uma alternativa em situações especiais. Nestes casos, indica-se colher sangue para hemocultura, realizar radiografia de tórax e realizar toracocentese com exame do líquido pleural, se houver derrame pleural. Caso apresente à internação quadro clínico compatível com pneumonia estafilocócica, deve-se iniciar oxacilina e manter este tratamento por, no mínimo, três semanas. Geralmente, trata-se de lactentes, graves, toxêmicos, com evolução clínico-radiológica muito rápida e, algumas vezes, com lesões cutâneas de porta de entrada para a bactéria.²

Após 48 a 72 horas de internação, se o paciente não melhorar, ou piorar, deve-se radiografar novamen-

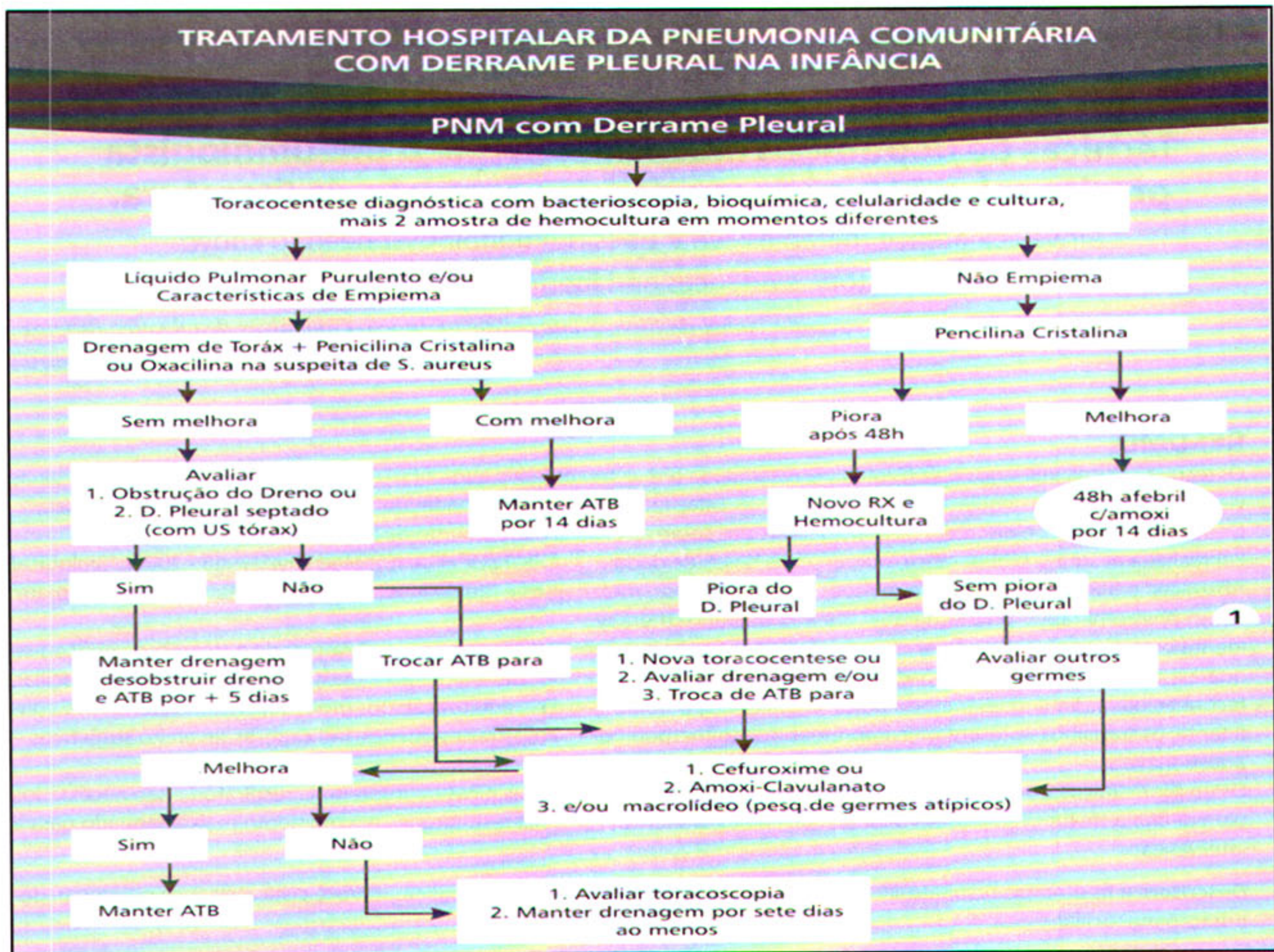
te e colher novas culturas. Se a radiografia de tórax apresentar imagem sugestiva de derrame pleural, deve-se avaliar a necessidade de punção pleural e de drenagem torácica fechada. O *Streptococcus pneumoniae* é o principal agente etiológico, também, das pneumonias complicadas com derrame pleural.³

Caso não ocorra a melhora esperada, ou a radiografia não demonstre a possibilidade de derrame pleural, pensar em agentes diferentes do *Streptococcus pneumoniae*, como o *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae* ou *Chlamydia pneumoniae*. Caso a suspeita maior recaia sobre a primeira hipótese, trocar o antibiótico para cefuroxima ou amoxicilina-clavulanato, evitando o uso de cefalosporinas de terceira geração, que devem ser reservadas aos processos infecciosos de sistema nervoso central. Para germes atípicos, os macrolídeos já citados.¹⁻³



Dados nacionais e internacionais apontam o *Streptococcus pneumoniae* como principal agente etiológico de pneumonia em crianças, especialmente menores de 5 anos. Estudos clínicos e bacteriológicos reforçam a indicação de antibióticos beta-lactâmicos, como a penicilina e seus derivados, para o tratamento das pneumonias agudas comunitárias, a nível ambulatorial (amoxicilina) e hospitalar (penicilina cristalina). A resistência elevada do *Streptococcus pneumoniae* à penicilina é rara em nosso

meio e, do ponto de vista prático, não se observa, também, diferenças significativas na evolução clínica ou na gravidade das infecções pulmonares causadas por cepas penicilina-resistentes ou suscetíveis. A resistência ou sensibilidade intermediária também não representa limitação ao uso da penicilina, porque corresponde a cepas da bactéria que necessitam de níveis séricos mais elevados do antibiótico, que já são normalmente obtidos com doses usadas habitualmente para o tratamento.⁴



AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem e citam a participação, em várias etapas deste trabalho, dos Drs: Lucia Araújo Evangelista, Ana Cristina Frota, Thalita Fernandes

Abreu e Clemax Couto Sant’Anna, do Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira, da Universidade Federal do Rio de Janeiro (IPPMG- UFRJ).

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Manual de normas de assistência e controle de infecções respiratórias agudas . 4a ed. Brasília, DF, 1994.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Tratamento de pneumonias em hospitais de pequeno e médio portes. Brasília, DF, 1996.
3. Diretrizes brasileiras em pneumonias adquiridas na comunidade em pediatria-2007. J Brás Pneumol 2007;33(Suppl 1):S31- S50.
4. Penicillin resistant pneumococcus and risk of treatment failure in pneumonia. Arch Dis Child published online 11 Sep 2007 doi: 10.1136/adc.2006.111625.

Artigo original

Técnicas de depuração mucociliar: o que o pneumologista precisa saber? História, evidências e revisão da literatura.

Airway clearance therapies: what does pulmonologist need to know?

History, evidences and literature review.

Camila Isabel da Silva Santos¹, Maria Angela Gonçalves de Oliveira Ribeiro²,
André Moreno Morcillo³, José Dirceu Ribeiro³.

RESUMO

Os recursos físicos utilizados pela fisioterapia respiratória têm como objetivo aumentar a depuração mucociliar, desobstruir as vias aéreas e facilitar a ventilação e as trocas gasosas. Estas técnicas são denominadas de Técnicas de Depuração Mucociliar.

Os autores analisam e discutem os principais artigos sobre as técnicas de aumento da depuração mucociliar.

Foi realizada pesquisa bibliográfica, utilizando as bases de dados "LILACS", "COCHRANE", "Med Line" (1966 - 2009), "Biological Abstracts" e "PEDro", em busca de revisões, ensaios clínicos, metanálises e "guidelines". As palavras chaves utilizadas foram: "chest physiotherapy", "physiotherapy", "Airway clearance therapy".

Identificou-se um elevado número de revisões, ensaios clínicos, metanálises e "guidelines". Apesar de numerosos, verificou-se que existe uma grande preocupação com a validação das técnicas de fisioterapia para maximizar a depuração mucociliar, reconhecidas as limitações metodológicas e a falta de padronização e sistematização dos procedimentos. A literatura é conflitante, os trabalhos apresentam comprometimento metodológico, amostras pequenas, indicadores de efeito subjetivos e questionáveis.

Os ensaios clínicos, controlados e randômicos, comparando as diversas técnicas de fisioterapia respiratória, são necessários para definir a melhor terapêutica na reabilitação das diferentes afecções respiratórias e o momento mais adequado para a intervenção.

Descritores: fisioterapia respiratória, fisioterapia pulmonar, técnicas fisioterapêuticas, fibrose cística, doença pulmonar, depuração mucociliar.

ABSTRACT

The physical resources used in respiratory physiotherapy aim to increase mucociliary clearance, unblock the airways, facilitate ventilation and gas exchange. These techniques are denominated airway clearance therapies.

The authors evaluate and discuss the main airway clearance therapy articles.

A bibliographic research using "LILACS", "COCHRANE", and "Med Line" (1966 - 2009), "Biological Abstracts" and "PEDro" databases, was carried out to seek for revisions, clinical assays, meta-analysis, and guidelines. The key words used were: chest physiotherapy, physiotherapy, and airway clearance therapy.

An elevated number of revisions, clinical assays, meta-analyses and guidelines were identified. Despite the large amount of findings, a great concern was detected as to the validation of physiotherapy techniques aiming to maximize mucociliary clearance, detection of methodology limitations, and lack of standardization and systemization of procedures. The literature yielded conflicting results, the articles presented methodological issues, small samples, and the effect indicators were subjective and questionable.

Randomized comparative clinical trials, comparing several physiotherapy breathing techniques are required to define the most appropriate rehabilitation therapy for different respiratory affections and the most adequate moment for intervention.

Keywords: respiratory physiotherapy, mucociliary clearance, cystic fibrosis, chest physiotherapy, lung disease, airway clearance therapies.

1. Professora Doutora da Disciplina de Fisioterapia em Pediatria da Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC).

2. Professora Coordenadora do Serviço de Fisioterapia do Departamento de Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Coordenadora dos Cursos de Especialização e Aprimoramento em Fisioterapia Pediátrica (UNICAMP). Coordenadora de Pesquisa do Laboratório de Fisiologia Pulmonar (LAFIP).

3. Professor Associado (Livre Docente) do Departamento de Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) – Laboratório de Fisiologia Pulmonar (LAFIP).

Trabalho realizado no Departamento de Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas e Serviço de Fisioterapia do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)/ Brasil. Não há conflito de interesse.

Endereço para correspondência: Camila Isabel da Silva Santos. Rua Vereador José do Vale Pereira, 37, apto 301, Edifício Major Araújo, Coqueiros, CEP 88080-240, Florianópolis, SC, Brasil. Telefones: 55-048-3206-5915 / 55-019-96857696 Fax: 55-019-3289-8638. E-mail: cacaiss@yahoo.com.br.

INTRODUÇÃO

Os recursos físicos utilizados pela fisioterapia respiratória têm como objetivo aumentar a depuração mucociliar, desobstruir as vias aéreas e facilitar a ventilação e as trocas gasosas. Historicamente, tem se mostrado eficaz nas enfermidades caracterizadas por grande quantidade de secreção, na prevenção de complicações respiratórias e na melhora da função pulmonar em doenças agudas e crônicas.¹⁻³

Desde que alterações do clearance mucociliar e retenções de secreção, com conseqüente propensão a processos infecciosos e inflamatórios, foram reconhecidos como decorrentes de enfermidades respiratórias, muitos trabalhos passaram a ser publicados, investigando a composição e regulação do muco, bem como drogas e agentes que pudessem modificar suas propriedades, facilitando sua expectoração.⁴⁻⁹ As técnicas de fisioterapia respiratória têm sido reconhecidas como importantes recursos clínicos para melhorar o transporte do muco.¹⁰

Didaticamente, os procedimentos fisioterapêuticos são classificados como técnicas conservadoras ou tradicionais, técnicas instrumentais e técnicas modernas ou "a fluxo".

A literatura americana reconhece e recomenda as técnicas de drenagem postural (DP), vibração e percussão torácica (P), que constituem as técnicas conservadoras ou tradicionais e, ainda, a técnica de expiração forçada (TEF), o ciclo ativo da respiração (CAR) e a drenagem autógena (DA), conhecidas como técnicas modernas ou "a fluxo".¹⁰⁻¹³ A efetividade clínica de cada uma, a faixa etária mais indicada, e a ordem de seleção, são critérios a serem definidos pelo fisioterapeuta.¹³

A terapia por pressão positiva expiratória (PEP), o flutter®, a ventilação percussiva intrapulmonar (IPV) e a compressão torácica de alta-freqüência (vest®) são técnicas instrumentais, recentemente desenvolvidas, também consideradas úteis na manutenção do "clearance" da via aérea.^{11,12}

Outros recursos como a respiração diafragmática e a utilização de exercícios respiratórios são recomendados pela literatura, assim como a associação de exercício físico como coadjuvante do tratamento fisioterapêutico.¹¹⁻¹³

Há controvérsias com relação à utilização das técnicas conservadoras. A aplicação da técnica de drenagem postural associada à percussão torácica é considerada padrão áureo da fisioterapia respiratória na fibrose cística, tendo alguns estudos evidenciado resultados positivos com sua utilização.¹⁴⁻¹⁷ Mas a tolerância à postura em Trendelenburg e seus riscos,^{7,18} a quantidade de secreção expectorada e o efeito da gravidade sobre o muco¹⁹ deixam dúvidas quanto à eficácia do posicionamento corporal sobre a desobstrução brônquica.¹²

A contra-indicação da percussão torácica, nos casos de osteoporose, coagulopatia, contusão pulmonar e enfisema subcutâneo, foi apresentada por Ford et al.

(1991) e o benefício de sua associação com a drenagem postural foi questionado e discutido em artigos de revisão de técnicas de fisioterapia.^{1,4,6-8,10,20,21} Entretanto, é consenso a indicação dessas duas técnicas em crianças menores de cinco anos e em pacientes com problemas neurológicos e neuromusculares, sem condições de participarem ativamente da terapia.¹²

Mesmo sendo consideradas técnicas tradicionais para facilitar o clearance mucociliar, juntamente com a vibração,¹ a natureza agressiva na aplicação desses procedimentos acarreta a falta de aderência dos pacientes ao tratamento, o que levou ao desenvolvimento das técnicas modernas.¹² Dentre elas, a técnica de expiração forçada (TEF), que combina uma ou duas expirações forçadas, cujo volume aéreo determina a mobilização da secreção, com períodos de respiração diafragmática.¹⁰⁻¹³ Essa técnica foi criada pela equipe do Brompton Hospital e tem se mostrado eficaz no "clearance" de secreção de pacientes com bronquiectasia, bronquite e DPOC,²²⁻²⁴ sendo um recurso utilizado em outras técnicas modernas, como no ciclo ativo da respiração. O CAR combina a TEF com a respiração controlada e exercícios de expansão torácica,^{21,23} e sua aplicação parece melhorar o clearance das secreções brônquicas e a função pulmonar.^{10-13,21}

Desenvolvida em 1960 na Bélgica, a drenagem autógena, que utiliza a respiração diafragmática para mobilizar secreção através da variação do fluxo aéreo expiratório, também integra esse conjunto de técnicas.^{1,6,7,10-13} Vários estudos têm mostrado pequena diferença na quantidade de secreção expectorada com a utilização desse recurso, em relação às técnicas convencionais, ao CAR e à PEP. Porém, foram observados uma melhor manutenção da saturação de oxigênio e um menor desgaste referido pelos pacientes.^{25,26}

Com relação ao conjunto das técnicas instrumentais, o uso da pressão positiva expiratória também surgiu como uma alternativa eficaz e aceitável para pacientes com pouca quantidade de secreção, com refluxo gastro-esofágico, com drenos torácicos, com colapso da via aérea, pouco aderentes ao tratamento¹¹ ou que façam uso de aerosolterapia.¹² Alguns estudos têm mostrado os benefícios da sua aplicação em pacientes com FC, em comparação às técnicas tradicionais.^{27,28}

Em 1980, foi desenvolvido o flutter®, um aparelho que combina a PEP com oscilações de alta freqüência e exercícios respiratórios para higiene brônquica, através do descolamento do muco da parede da via aérea, do deslocamento (adiamento) do ponto de compressão da via aérea pela pressão intratorácica e pelo próprio fluxo expiratório.^{1,12} Expectoração de grande volume de secreção, em pacientes com FC²⁹ e pacientes com outras doenças respiratórias,¹⁰⁻¹³ foi observada em estudos que compararam sua eficácia, em relação à drenagem postural e à percussão torácica. Outras vantagens, como a facilidade no seu uso, a possibilidade de associação com a terapia inalatória e a melhor aderência do paciente à

fisioterapia, foram identificadas por Lindemann (1992), assim como a redução na viscosidade do muco e melhora de suas características reológicas.^{30,31}

No início dos anos 80, tornou-se popular, nos Estados Unidos, o aparelho de compressão torácica de alta frequência, também conhecido como vest[®]. Sua vibração oscilatória é aplicada na parede torácica, aumentando o fluxo aéreo nas vias aéreas, o que resulta em alteração na reologia do muco e aumento da depuração mucociliar, facilitando a eliminação da secreção.^{32,33} A eficácia desse instrumental fisioterapêutico ainda é pouco comprovada. Não foi encontrada diferença significativa na limpeza da via aérea com a utilização desse equipamento, em comparação às outras técnicas.^{10-13,32} Em FC, a reversão no declínio da função pulmonar, com o uso do vest[®], por 22 meses, foi observada por Warwick e Hansen (1991),³⁴ assim como o aumento na produção de secreção, em comparação à DP e P, no trabalho de Kluft *et al.* (1996).³⁵ A versatilidade de sua utilização contribui para uma boa adesão dos pacientes a esse recurso, apesar de seu alto custo e difícil transporte.¹³

Outro instrumento, desenvolvido para o tratamento de pacientes com retenção de secreção e atelectasia na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), é a ventilação percussiva intrapulmonar (IPV). O equipamento é controlado pelo paciente. A percussão no interior da via aérea é gerada pela entrada de fluxo aéreo através de um bocal, que provoca o deslocamento da secreção.¹² Estudos realizados em curto prazo avaliaram o efeito na função pulmonar e a aceitabilidade dos pacientes. Homnick *et al.* (1995) observaram que o uso do IPV preserva a função pulmonar e melhora a expectoração de secreção de pacientes com FC, em comparação com as técnicas de fisioterapia conservadora.³⁶

A reversão de imagem radiológica persistente de consolidação pulmonar também foi registrada por Birnkrant *et al.* (1996), após 48 horas do uso desse aparelho por três pacientes com doença neuromuscular.³⁷ Esta é a doença de maior indicação desse recurso, assim como pacientes com debilidade muscular e sem condições para realização adequada do flutter[®], da DA e da PEP.¹²

Segundo Homnick *et al.* (1995), o pouco tempo consumido na terapia com esse instrumental, o conforto e a independência do pacientes parecem contribuir com a adesão a esse recurso.³⁶

Os exercícios respiratórios e a respiração diafragmática são recursos fisioterapêuticos empregados com o objetivo de melhorar o padrão respiratório e reduzir o trabalho e o consumo de oxigênio pelos músculos respiratórios. Apesar desses recursos, isoladamente, não terem apresentado alterações positivas nos parâmetros da espirometria, quando interpretados pela avaliação da força dos músculos da respiração, há indícios de resultados positivos em alguns estudos.^{1,11,13,37}

A atividade física regular também tem sido recomendada como um recurso adjunto da fisioterapia respiratória na DPOC, tal como na FC, por contribuir com

a mobilização de secreção, melhorar o desempenho cardiovascular, a *endurance* dos músculos respiratórios e a qualidade de vida dos pacientes.^{21,38}

As técnicas de expiração lenta total com a glote aberta em infralateral (ELTGL), a expiração lenta prolongada (ELPr) e a técnica de aumento do fluxo expiratório (AFE) são técnicas de origem européia, descritas como técnicas de expiração lenta, e também podem ser classificadas como técnicas modernas ou "a fluxo",³⁹ mas não fazem parte das recomendações americanas e poucos são os trabalhos encontrados na literatura avaliando seus efeitos.

TÉCNICAS FISIOTERAPÊUTICAS NAS DOENÇAS PULMONARES

Nos últimos 30 anos, as investigações, ensaios clínicos, metanálises e revisões sobre fisioterapia respiratória têm sido motivo de pesquisa aplicada em bases de dados, como forma de comprovar os efeitos das técnicas propostas. Ainda assim, não está claro o efeito das técnicas fisioterapêuticas nas doenças pulmonares.^{3,6} A maioria dos estudos foi realizada em pacientes com fibrose cística, avaliando as técnicas classificadas como conservadoras, vários deles com limitações metodológicas, sem grupo controle e, por isso, esses estudos não são considerados significativos para estabelecer eficácia terapêutica.⁷

Essas técnicas conservadoras são largamente utilizadas e difundidas, principalmente nos países anglo-saxônicos, e muitos estudos têm sido realizados para comprovação de seus efeitos e de suas indicações.^{10-13,22,31} Os artigos de revisão mais recentes reconhecem a lacuna existente com relação a evidências que comprovem a eficácia das várias técnicas e instrumentais fisioterapêuticos.^{3,6,7,10-13,21,22,24,30,31,41-45}

De acordo com a análise sistemática de dados científicos da *medicina baseada em evidências*, nenhum dos trabalhos realizados, até o momento, apresenta nível de evidência I; a maioria tem desenho metodológico bem delineado, resultados decorrentes de comparações, mas sem eficácia técnica comprovada.

Em fibrose cística, muitos foram os estudos que identificaram benefícios em alguns dados espirométricos, na quantidade e qualidade do muco expectorado, no tempo de internação hospitalar, nos episódios de exacerbação e na saturação de oxigênio dos pacientes, com a utilização dessas técnicas. Seus reais efeitos na função pulmonar, a curto, médio e longo prazo, não estão totalmente claros.^{12,23,25,26}

Repetidamente, os efeitos imediatos da drenagem postural e da percussão torácica na função pulmonar têm sido estudados, mas os resultados são inconclusivos e há controvérsias quanto ao uso nas diferentes doenças respiratórias.³ Na exacerbação aguda da DPOC, a percussão mecânica realizada pelo fisioterapeuta parece ser ineficiente e pode ser prejudicial.⁴⁰

A atuação do fisioterapeuta nas unidades de terapia intensiva também não está clara,⁴¹ assim como o efeito das técnicas fisioterapêuticas nas crianças em ventilação mecânica,⁴² e os procedimentos e técnicas utilizados no cuidado com o paciente crítico.⁴³

Há consenso, entre os fisioterapeutas e profissionais da saúde, sobre a necessidade de melhor avaliação das técnicas de *clearance* das secreções da via aérea para a padronização e normatização dos procedimentos fisioterapêuticos.

Revisões sistemáticas sobre essas técnicas, nas diferentes doenças respiratórias, têm sido publicadas. Na Fibrose Cística (FC), Thomas *et al.* (1995) conduziram metanálise sobre as técnicas de fisioterapia respiratória, mais especificamente o efeito do flutter®, TEF, PEP, DA, exercícios e da fisioterapia conservadora. Os autores concluíram que a fisioterapia conservadora apresenta um resultado significativo na produção de secreção, quando comparada a nenhuma terapêutica, e que a associação dessa técnica com o exercício pode aumentar o volume expiratório forçado no primeiro segundo (FEV₁).¹⁷

Ainda em FC, van Der Schans *et al.* (2000) avaliaram os estudos existentes na base de dados da *Cochrane*, excluindo os trabalhos envolvendo o efeito imediato de técnicas, e não encontraram evidência clara sobre o efeito benéfico dos recursos fisioterapêuticos.⁷

Flenady e Gray (2000) realizaram revisão sobre o efeito da fisioterapia respiratória na prevenção da morbidade de bebês em ventilação mecânica, concluindo não haver dados suficientes que assegurem a indicação da fisioterapia em bebês intubados.⁴⁴

Na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e bronquiectasia, sete estudos foram avaliados na revisão criteriosa de Jones e Rowe (2002), totalizando 126 pacientes em trabalhos de resultados controversos. As evidências foram consideradas insuficientes para indicação ou não das técnicas de higiene brônquica para esses grupos de pacientes.⁴⁶

Thomas *et al.* (1995) também revisaram os estudos sobre o efeito do vibrador mecânico na limpeza da secreção brônquica e encontraram três trabalhos em DPOC e seis com FC, todos com metodologia de qualidade pobre, sendo inconclusivo o suporte científico para utilização dessa técnica.¹⁷

A maioria dos trabalhos publicados considerou como parâmetro para avaliação do efeito das técnicas fisioterapêuticas a quantidade de secreção expectorada, o exame espirométrico, o *clearance* de aerossol radioativo e os valores da pressão parcial de oxigênio arterial. O volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁), o tempo de estadia hospitalar, a duração da febre, os episódios de exacerbação pulmonar e a incidência de atelectasia também foram critérios utilizados.

Dos trabalhos que avaliaram o efeito da fisioterapia na quantidade de secreção expectorada, a maioria apresenta amostras pequenas, metodologia inadequa-

da e são de curta duração. Baseando-se nesses estudos, a possibilidade de melhora do *clearance* não pode ser excluída, mas as evidências encontradas também não sustentam, fortemente, os benefícios da fisioterapia conservadora no *clearance* da secreção.^{5, 11, 13, 40, 45}

Alguns desses protocolos avaliaram o efeito da percussão torácica na limpeza da via aérea e não identificaram diferença entre a percussão manual e a mecânica, e nem aumento no *clearance* da secreção com a utilização dessa técnica.^{21, 45}

Com relação à vibração mecânica, um discreto aumento na pressão parcial de oxigênio arterial de pacientes com atelectasia e pneumonia foi observado no trabalho de Holody e Goldberg (1981), porém este autor não comparou com grupo controle. Nenhuma diferença no número de episódios de tosse e no pico de fluxo expiratório foi identificada em estudos que compararam este procedimento com outras técnicas.⁴⁶

O VEF₁ foi avaliado em dez estudos, sendo apenas dois deles prospectivos. A maioria não encontrou alteração significativa no seu valor, com a aplicação das técnicas fisioterapêuticas.^{7, 8, 11-13, 15, 40}

Entre sete trabalhos, utilizando a deposição pulmonar de aerossol radioativo para avaliação da melhora do *clearance* mucociliar com a fisioterapia, cinco estudos evidenciaram efeitos benéficos com a aplicação das técnicas recomendadas pela literatura americana, apesar de utilizarem amostras pequenas.^{5, 8, 11-13, 22}

Finer *et al.* (1979) avaliaram a incidência de atelectasia em pacientes submetidos à fisioterapia conservadora e observaram um aumento dessa afecção nos pacientes tratados.⁴⁷ O mesmo não aconteceu em quatro estudos prospectivos e randômicos que utilizaram esse mesmo parâmetro de avaliação, três avaliando neonatos pós-extubados e dois realizados em pacientes no pós-operatório.^{44, 48}

A influência da realização de fisioterapia conservadora sobre o tempo de internação foi critério de avaliação em três estudos que não observaram redução da permanência do paciente no hospital.^{8, 12, 13, 49}

Considerando todos esses trabalhos e os parâmetros de avaliação utilizados, a fisioterapia conservadora, mais especificamente, as técnicas recomendadas pela literatura americana não são, necessariamente, benéficas para todos os tipos de pacientes, e seus possíveis riscos não podem ser ignorados.⁸

Por isso, a busca de evidências das técnicas classificadas como modernas ou 'a fluxo' também tem sido realizada. Dentre elas, destacam-se a técnica de expiração forçada, a drenagem autógena e o ciclo ativo da respiração, por integrarem a recomendação americana e, dessa forma, serem exaustivamente avaliadas.^{11-13, 21} Essas técnicas não necessitam de equipamento adjunto e podem ser feitas pelo paciente de maneira independente. Comparando o efeito da DA e do CAR em dados espirométricos, na deposição de aerossol, no peso de secreção e na preferência pelo paciente, Mil-

ler *et al.* (1995) avaliaram 18 pacientes com FC e não encontraram diferenças significativas, assim como Giles *et al.* (1995), que comparou a DA com a fisioterapia conservadora em 10 pacientes com FC, observando apenas queda transitória da saturação de oxigênio durante a execução da técnica tradicional.^{25,26}

Na DPOC, Savci *et al.* (2000) observaram aumento nos dados da espirometria de 30 pacientes, tanto nos submetidos à DA, como naqueles que realizaram o CAR durante 20 dias.⁴⁹

Estudos do tipo *crossover* e em curto prazo têm sido realizados, avaliando o efeito da pressão positiva expiratória, a maioria comparando essa técnica com a fisioterapia conservadora em pacientes com FC. A deposição de aerossol, a espirometria, a produção de secreção e a incidência de exacerbações agudas são alguns dos parâmetros utilizados para avaliação. Resultados controversos foram encontrados em relação à melhora do *clearance* da secreção. Entretanto, observou-se uma maior preferência dos pacientes pelo PEP, devido à maior conveniência e ao menor tempo de terapia, em relação à fisioterapia conservadora.^{8,13}

Assim como o PEP, o "flutter" também apresenta resultados divergentes, e tem efeitos similares aos da fisioterapia conservadora sobre a função pulmonar e produção de secreção.^{8,9,29}

A compressão torácica de alta frequência tem sido estudada recentemente, e Warwick e Hansen (1991) observaram aumento na função pulmonar de 15 pacientes com FC, tratados durante 22 meses. Comparando essa técnica com o PEP e a fisioterapia conservadora, Braggion *et al.* (1995) não evidenciaram diferença na quantidade de secreção expectorada por 16 pacientes com FC.³³ Kluft *et al.* (1996) observaram maior produção de secreção com o vest®, em relação à fisioterapia conservadora, em estudo que incluiu 29 pacientes com mesmo diagnóstico.³⁵

Também controversos são os resultados dos estudos que avaliaram o uso da ventilação percussiva intrapulmonar. Nenhum efeito no *clearance* traqueobrônquico de pacientes com bronquite foi registrado por alguns autores,^{8,11-13,18} porém, o aumento na produção de secreção e melhora na prova de função pulmonar, em relação às técnicas conservadoras, foi observado por Natale *et al.* (1994), em estudo com nove pacientes com FC. Durante seis meses, pacientes com FC foram randomizados para receber o IPV ou a fisioterapia conservadora, e não houve diferença significativa nos valores da espirometria, antropometria, uso de antibióticos e número de hospitalizações entre os grupos.¹⁴

Outra técnica, cada vez mais empregada pelos profissionais da fisioterapia, é a de aumento do fluxo expiratório (AFE), principalmente nas instituições e serviços da comunidade européia³⁹. Foi idealizada no final dos anos 60, em Paris, pelo Professor Hennequet, do hospital *Enfants Malades*, e encontram-se na França os primeiros esboços da descrição da manobra por Mme Martinat.

Dez anos depois, Barthe, com o propósito de melhorar o acúmulo de secreções em crianças pequenas com fibrose cística, propôs uma técnica de esvaziamento passivo das secreções por aceleração do fluxo expiratório e apoio abdominal. Têm sido indicada para o tratamento de pacientes com obstrução brônquica, proximal ou distal, conseqüente a FC, síndrome de Kartagener, doença dos cílios imóveis, aspiração de líquido amniótico ou meconial, doença da membrana hialina, infecções pulmonares neonatais, bronquiectasia, asma e bronquite crônica, assim como em situações de dificuldade para expectoração e na drenagem pleural.^{39,50} A melhora de parâmetros clínicos, diminuição do tempo de permanência hospitalar, boa evolução radiológica, redução de sintomas respiratórios, menor uso de antibióticos e cultura de escarro proveniente de vias aéreas mais distais são benefícios descritos sobre a utilização desta técnica, mas poucos são os trabalhos que validam estes resultados. Não há relato de trabalhos clínicos comparativos, controlados e randômicos. Apenas numerosos relatos de experiências clínicas consideradas convincentes têm sido registrados. Somente três estudos de apoio clínico foram relatados, porém não compararam o AFE com outras técnicas.

O estudo de Dubois *et al.* (1976) identificou melhora na deposição radioisotópica e na função respiratória em 4 de 6 pacientes com FC submetidos a AFE. O trabalho de Paruit *et al.* (1991) evidenciou, com sua aplicação, queda da saturação de oxigênio de 9 adolescentes com FC e de indivíduos normais, que foi associada à intensidade do esforço exigido pela técnica e falta de períodos de repouso durante o procedimento. Brille *et al.* (1964) definiram a técnica a fluxo utilizada em seu estudo como "movimentos expiratórios ativos profundos e lentos", que parece ser o AFE, e relataram melhora na gasometria de 55 pacientes (obstrutivos e restritivos) com a utilização da técnica.⁵⁰

A literatura americana não reconhece e não recomenda a aplicação da AFE, apesar de haver a impressão de sua eficácia clínica e de sua prática ser uma realidade em diversos países.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A busca de evidências para sustentação dos efeitos das técnicas de fisioterapia tem sido uma constante.⁴³ Há uma grande preocupação com a validação das técnicas existentes, pois a literatura é confusa e conflitante, os trabalhos apresentam metodologias limitadas, amostras pequenas, falta de padronização e sistematização dos procedimentos, indicadores de efeito subjetivos e questionáveis.^{4,10,21,43}

Ensaio clínico, controlado e randômico, comparando as diferentes técnicas de fisioterapia respiratória, são necessários para definir a melhor terapêutica na reabilitação das diferentes afecções respiratórias e o momento mais adequado para a intervenção.

REFERÊNCIAS

1. Hardy KA. A review of airway clearance: new techniques indications and recommendations. *Respir Care* 1994;39:440-55.
2. Mellins RB. Pulmonary physiotherapy in the pediatric age group. *Am Rev Respir Dis* 1974;110:137-42.
3. Wallis C, Prasad A. Who needs chest physiotherapy? Move from anecdote to evidence. *Arch Dis Child* 1999;80:393-7.
4. Pryor JA. Physiotherapy for airway clearance in adults. *Eur Respir J* 1999;14(6):1418-24.
5. Bateman JR, Newman SP, Daunt KM, Pavia D, Clarke SW. Is cough as effective as chest physiotherapy in the removal of excessive tracheobronchial secretions? *Thorax* 1981;36(9):683-7.
6. Williams MT. Chest physiotherapy and cystic fibrosis: why is the most effective form of treatment still unclear? *Chest* 1994;106(6):1872-82.
7. Van Der Schans CP, Prasad A, Main E. Chest physiotherapy compared to no chest physiotherapy for cystic fibrosis. *Cochrane Library*, 2000.
8. Hess DR. The evidence for secretion clearance techniques. *Respir Care* 2001;46(11):1276-92.
9. Bellone A, Laschioli R, Raschi S, Guzzi L, Daone R. Chest physical therapy in patients with acute exacerbation of chronic bronchitis: effectiveness of three methods. *Arch Phys Med Rehabil* 2000;81(5):558-60.
10. Hill SL, Webber B. Mucus transport and physiotherapy - a new series. *Eur Respir J* 1999;13:949-50.
11. Butler SG, Sutherland RJ. Current airway clearance techniques. *N Z Med J* 1998;111(1066):183-6.
12. Langerderfer B. Alternatives to percussion and postural drainage: a review of mucus clearance therapies. *J Cardiopulm Rehabil* 1998;18(4):283-9.
13. Davidson KL. Airway clearance strategies for the pediatric patient. *Respir Care* 2002;47(7):823-8.
14. Natale JE, Pfeifle J, Homnick DN. Comparison of intrapulmonary percussive ventilation and chest physiotherapy: a pilot study in patients with cystic fibrosis. *Chest* 1994;105(6):1789-93.
15. Desmond KJ, Schwenk WF, Thomas E, Beaudry PH, Coates AL. Immediate and long-term effects of chest physiotherapy in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1983;103(4):538-42.
16. Williams MT. Chest physiotherapy and cystic fibrosis: why is the most effective form of treatment still unclear? *Chest* 1994;106(6):1872-82.
17. Thomas J, Cook DJ, Brooks D. Chest physiotherapy management of patients with cystic fibrosis: a meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:846-50.
18. American Association For Respiratory Care. AARC Clinical Practice Guideline: postural drainage therapy. *Respir Care* 1991;36(12):1418-26.
19. Lannefors L, Wollmer P. Mucus clearance with three chest physiotherapy regimens in cystic fibrosis: a comparison between postural drainage, PEP and physical exercise. *Eur Respir J* 1992;5(6):748-53.
20. Ford RM, Godreau KM, Burns DM. Carpel tunnel syndrome as a manifestation of cumulative trauma disorder in respiratory care practioners (Abstr). *Respir Care* 1991;36:1307.
21. Flume PA, Robinson KA, Sullivan BPO, Finder JD, Vender RL, Willey-Courand DB et al. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines: Airway Clearance Therapie. *Respiratory Care* 2009;54(4):522-38.
22. Pryor JA, Webber BA. Physiotherapy for cystic fibrosis - wich technique. *Physiotherapy* 1992;78:105-8.
23. Phillips GE, Pike SE, Jaffé A, Busch A. Comparison of active cycle breathing and high-frequency oscillation jacket on children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2004;37(1):71-5.
24. McIlwaine PM. Chest physical therapy, breathing techniques and exercise in children with cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 2007;8:8-16.
25. Giles DR, Wagener JS, Accurso FJ, Butler-Simon N. Short-term effects of postural drainage with clapping vs autogenic drainage on oxygen saturation and sputum recovery in patientst with cystic fibrosis. *Chest* 1995;108(4):952-4.
26. Miller S, Hall DO, Clayton CB, Wilson R. Chest physiotherapy in cystic fibrosis: a comparative study of autogenic drainage and the active cycle of breathing techniques with postural drainage. *Thorax* 1995;50:165-9.
27. Mortensen J, Falk M, Groth S, Jensen C. The effects of postural drainage and positive expiratory pressure physiotherapy and tracheo-bronchial clearance in cystic fibrosis. *Chest* 1991;100(5):1350-7.
28. Steen HJ, Redmond AO, O'Neill D, Beattie F. Evaluation of the pep mask in cystic fibrosis. *Acta Paediatr Scand* 1991;80(1):51-6.
29. Konstan MW, Stern RC, Doershuk CF. The efficacy of the flutter device for airway mucus clearance in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1994;124:689-93.
30. Lindemann H. Zum stellenwert der physiotherapie mit dem VRP1 desitin "flutter" (Abstract In English: "Evaluation Of VRP1 Physiotherapy"). *Pneumologie* 1992;46:626-30.
31. McIlwaine PM, Wong LT, Peacock D, Davidson AGF. Long-term comparative trial of positive expiratory pressure versus oscillating positive pressure (flutter) physiotherapy in treatment of cystic fibrosis. *J Paediatr* 2001;138:845-50.
32. Varekojis SM, Douce FII, Flucher RL. A comparison of the therapeutic effectiveness of and preference for postural drainage and percussion, intrapulmonary percussive ventilation and high-frequency chest wall compression in hospitalized cystic fibrosis patients. *Respir Care* 2003;48:24-8.
33. Braggion C, Cappelletti LM, Cornacchia M, Zanolla L, Mastella G. Short-term effects of three chest physiotherapy regimens in patients hospitalized for pulmonary exacerbations of cystic fibrosis: a cross-over randomized study. *Pediatr Pulmonol* 1995;19(1):16-22.
34. Warwick WJ, Hansen LG. The long-term effect of hight frequency chest compression therapy on pulmonary complications of cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1991;11:265-77.
35. Kluft J, Becker L, Castagnino M, Gaiser J, Chaney H, Fink R.J. A comparison of bronchial drainage treatments in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1996;22:271-4.
36. Homnick DN, White F, De Castro C. Comparison of effects of an intrapulmonary percussive ventilator to standard aerosol and chest physiotherapy in treatment of cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1995;20(1):50-5.
37. Birnkrant DJ, Pope JF, Lewarski J, Stegmaier J, Besunder JB. Persistent pulmonary consolidation treated with intrapulmonary percussive ventilation: a preliminary report. *Pediatr Pulmonol* 1996;21(4):246-9.
38. Bradley JM, Moran FM, Elborn JS. Evidence for physical therapies (airway clearance and physical training) in cystic fibrosis: An overview of five Cochrane systematic reviews. *Respir Med* 2006;100:191-201.
39. Delaunay JP. Place respective des différentes techniques nos instrumentales de désencombrement bronchique. *Cah Kinésithér* 1998;192(4):14-22
40. McCrory DC, Brown C, Gelfand SE, Bach PB. Management of acute exacerbations of COPD: a summary and appraisal of published evidence. *Chest* 2001;119(4):1190-209.
41. Stiller K. Physiotherapy in intensive care: towards an evidence-based practice. *Chest* 2000;118(6):1801-13.
42. Krause MF, Hoehn T. Chest physiotherapy in mechanically ventilated children: a review. *Crit Care Med* 2000;28(5):1648-51.
43. Mosely AM, Herbert RD, Sherrington C, Maher CG. Evidence for physiotherapy practice: a survey of the physiotherapy evidence database (Pedro). *Aust J Physiother* 2002;48:43-9.
44. Flenady VJ, Gray PH. Chest physiotherapy for preventing

- morbidity in babies being extubated from mechanical ventilation. Cochrane Library, 2000.
45. Jones AP, Rowe BH. Bronchopulmonary hygiene physical therapy for chronic obstructive pulmonary disease and bronchiectasis. Cochrane Library, 2002;4:1-20.
 46. McCarren B, Allison JA. Physiological effects of vibration in subjects with cystic fibrosis. Eur Respir J 2006;27(6):1204-9.
 47. Finer NN, Moriarty RR, Boyd J, Phillips HJ, Stewart AR, Ulan O. Postextubation atelectasis: a retrospective review and prospective controlled study. J Pediatr 1979;94(1):110-3.
 48. Torrington KG, Sorenson DE, Sherwood LM. Postoperative chest percussion with postural drainage in obese patients following gastric stapling. Chest 1984;86(6):891-5.
 49. Savci S, Ince DI, Arikian H. A comparison of autogenic drainage and the active cycle of breathing techniques in patients with chronic obstructive pulmonary disease. J Cardiopulm Rehabil 2000;20(1):37-43.
 50. Wils J. L'accélération du flux expiratoire chez l'adult: technique de désencombrement bronchique. Cah Kinésithér 1998;192(4):1-13.

CARACTERÍSTICAS DA REVISTA

A *Pulmão RJ*, ISSN 1415-4315, órgão oficial da Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Estado do Rio de Janeiro (SOPTERJ), 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 SOPTERJ 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: pulmãorj@gmail.com



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

REGIONAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Ficha de Inscrição para Novo Sócio

Dados Pessoais

Código

Nome: _____

Sexo: M F Data de nascimento: ___/___/___

Endereço residencial: _____

Bairro: _____ CEP: _____

Cidade: _____ UF: _____ DDD: _____ Tel.: _____ Fax: _____

Local de trabalho: _____

Endereço profissional: _____

Bairro: _____ CEP: _____

Cidade: _____ UF: _____ DDD: _____ Tel.: _____

Endereço p/ correspondência: Residencial Profissional CRM _____ UF: _____

Endereço eletrônico: _____

Formação

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

Profissionalização

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

• Especialidade em exercício:

Pneumologia Cirurgia Torácica Outra _____

Envolvimento no Ensino Médico

Faculdade: _____ Cargo: _____

Área de pesquisa: _____

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

Sim Não Quais? _____

Assinatura do Proponente

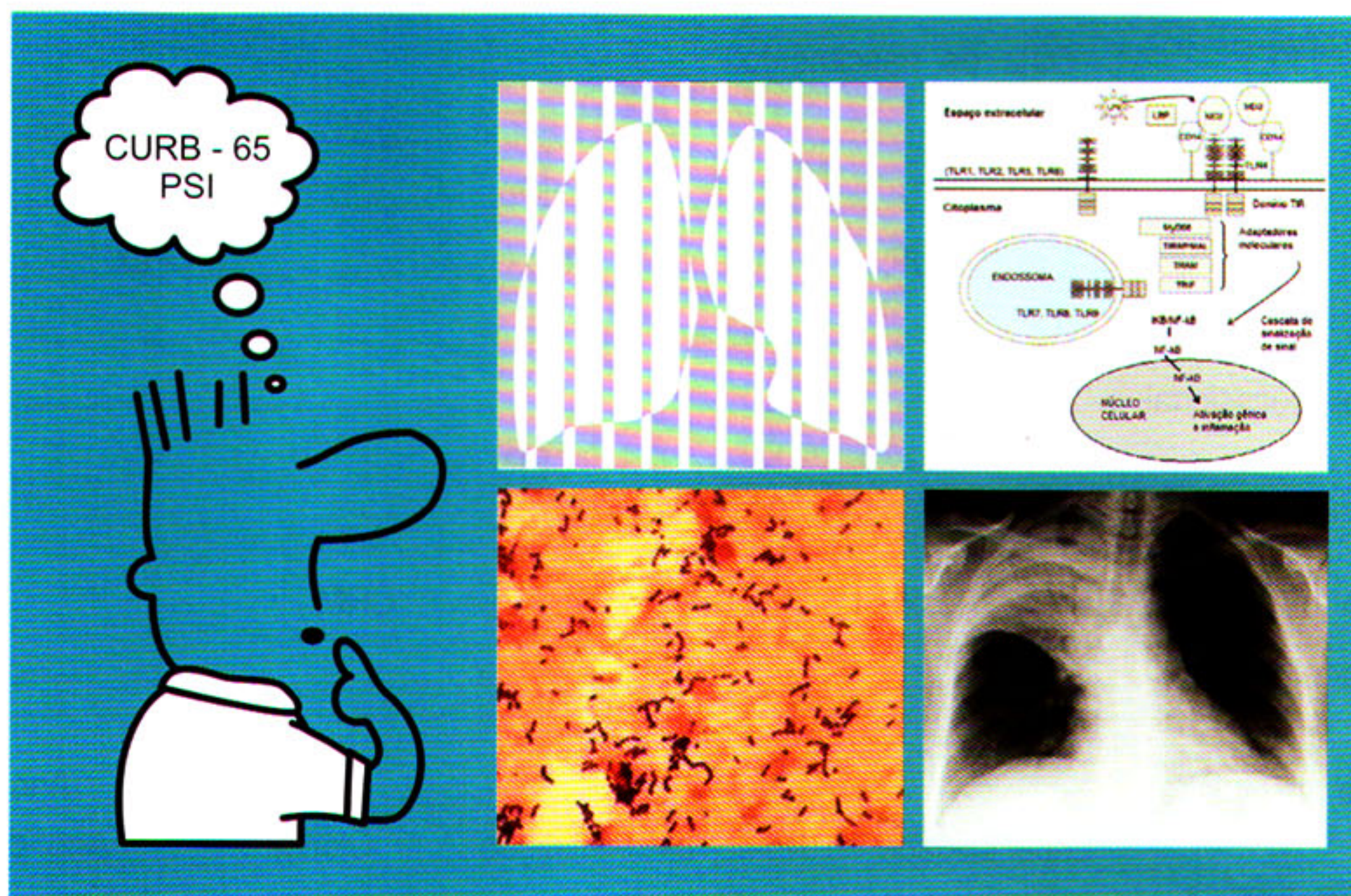
Assinatura do Secretário da SOPTERJ

Data: ___/___/___

TEMAS DE ATUALIZAÇÃO EM PNEUMONIAS

ISSN 1415-431

SOPTERJ



Local: Hospital Barra D`or

Data: 29/08/2009 - sábado

Horário: de 8:00 às 14:00

Coordenação: Prof. Dr Rogério de Mattos Bártholo

Inscrições Gratuitas:

SOPTERJ (Tel. 3852-3677) ou no local do evento

Estacionamento fácil no local

A SOPTERJ tem a grata satisfação de convidar para participar do evento, que deverá proporcionar atualização e reciclagem envolvendo os principais temas em Pneumonias.

Serão realizadas palestras e debates com a participação de especialistas no assunto e, na oportunidade, será feito o lançamento da edição especial da Revista Pulmão RJ cuja temática é exclusivamente dedicada às Pneumonias.

Agende-se para participar deste importante evento.

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



TAXAS DE INSCRIÇÃO

CONGRESSO	Até 15/08/2009	No Local
Sócios da Sopterj	R\$ 90,00	R\$ 110,00
Médicos não sócios e sócios não quites	R\$ 280,00	R\$ 330,00
Médicos em Pós-graduação (residentes, especializandos, doutorandos)	R\$ 170,00	R\$ 200,00
Acadêmicos de Medicina	R\$ 120,00	R\$ 120,00

CURSOS PRÉ-CONGRESSO	Até 15/08/2009	No Local
Sócios da Sopterj	Gratuito	Gratuito
Médicos não sócios e sócios não quites	R\$ 70,00	R\$ 80,00
Médicos em Pós-graduação (residentes, especializandos, doutorandos)	R\$ 60,00	R\$ 70,00
Acadêmicos de Medicina	R\$ 50,00	R\$ 60,00
Participante não inscrito no congresso	R\$ 125,00	R\$ 150,00

Confira a programação científica no site
www.metodoeventosrio.com.br/sopterj

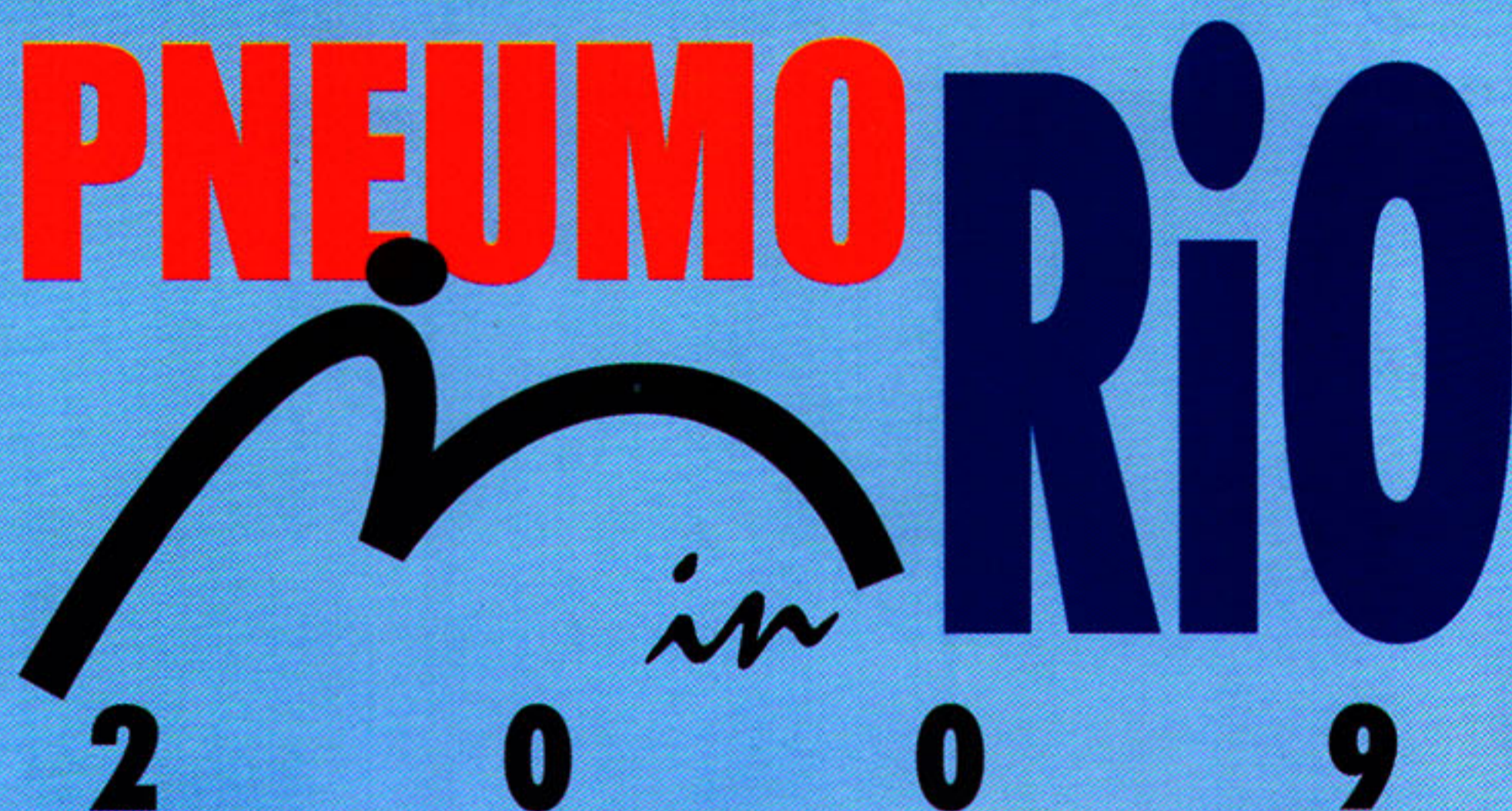
23 a 26 de Setembro de 2009

Centro de Convenções do CBC - Rio de Janeiro

Inscrições e Informações:

www.metodoeventosrio.com.br/sopterj

PNEUMO RIO



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



SECRETARIA EXECUTIVA: MÉTODO EVENTOS

pneumo2009@metodoeventosrio.com.br

Tel.: (55 21) 2548-5141 • Fax: (55 21) 2545 -7863

Unimed 
Rio

