

Editorial Editorial	1
<i>Thiago Thomaz Mafort</i>	

Editor Convidado	3
<i>Cyro Teixeira da Silva Junior</i>	

Artigos Articles

Papel da ultrassonografia na avaliação das doenças pleurais	5
<i>Thiago Thomaz Mafort, Bruna Macedo Pinto</i>	

Adenosina desaminase: uma enzima extraordinária e onipresente	11
<i>Patricia Siqueira Silva, Cyro Teixeira da Silva Junior, Elizabeth Giestal de Araújo, Salim Kanaan, Analúcia Rampazzo Xavier</i>	

Diagnóstico e tratamento dos derrames pleurais malignos	17
<i>Cyro Teixeira da Silva Junior, Evaldo Marchi, Lisete Ribeiro Teixeira</i>	

Edema pulmonar de reexpansão na doença pleural	21
<i>Vânia Faria Freitas, Eduardo Haruo Saito</i>	

Biomarcadores tumorais pleurais na prática clínica: Úteis? Inúteis? Incompreendidos?	25
<i>Cyro Teixeira da Silva Junior, Joeber Bernardo Soares de Souza, Jorge Luiz Barillo, Patrícia Siqueira Silva, Rodolfo Fred Behrsin, Elizabeth Giestal de Araujo</i>	

Novo critério bioquímico para classificar transudatos e exsudatos pleurais com dosagens de proteínas totais e desidrogenase láctica somente no líquido pleural	29
<i>Cyro Teixeira da Silva Junior, Bernardo Henrique Ferraz Maranhão, Antonio Monteiro da Silva Chibante, Gilberto Perez Cardoso</i>	

Profilaxia para o derrame pleural parapneumônico e empiema pleural	33
<i>Cyro Teixeira da Silva Junior</i>	

O uso da ressonância magnética nuclear na avaliação do derrame pleural	37
<i>Fernanda Miraldi Clemente Pessôa, Felipe Batista Afonso, Alessandro Severo Alves de Melo</i>	

Fatores Prognósticos para a sobrevida dos pacientes com derrame pleural maligno	43
<i>Mauro Musa Zamboni, Cyro Teixeira da Silva Junior, Rodrigo Baretta, Edson Toscano Cunha, Gilberto Perez Cardoso</i>	

Derrame pleural em pacientes com síndrome da imunodeficiência humana adquirida	53
<i>Alexandre Ciminelli Malizia, Denise Duprat Neves</i>	

A filosofia da estatística em pleurologia	59
<i>Cyro Teixeira da Silva Junior</i>	

Instruções para autores Instructions for authors	63
---	----

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

DIRETORIA DA SOPTERJ – BIÊNIO 2015/2017

Presidente:

Gilmar Alves Zozin

Vice-Presidente:

Rogerio Lopes Rufino Alves

Vice-Pres. Capital e Baixada Fluminense:

Mario Roberto de Oliveira

Vice-Pres. Niterói e Região dos Lagos:

Rodolfo Fred Behrsin

Vice-Pres. Região Serrana:

Paulo Cesar de Oliveira

Vice-Pres. Região Norte:

Luiz Guilherme Ferreira

Vice-Pres. Região Sul:

Selma de Oliveira Varela

Secretário Geral:

Mônica Flores Rick

Secretário Adjunto:

Eucir Rabello

Secretário de Assuntos Científicos:

Luiz Paulo Pinheiro Loivos

Secretário de Divulgação:

Rená Simões Geraldine Clemente

Tesoureiro:

Raphael Zanetti Monteiro da Silva

Presidente do Conselho Deliberativo:

Domenico Capone

Conselho Fiscal:

Cláudia Henrique da Costa

Pedro Cesar Fagundes

Valmir Sangalli Lucas

Departamentos:**Broncoscopia:** Mauro Musa Zamboni**Cirurgia Torácica:** Eduardo Haruo Saito**Defesa Profissional:** Marcelo Magalhães Pegado**Edição (Revista Pulmão RJ):** Thiago Thomaz Mafort**Pneumologia Pediátrica:** Ana Alice Amaral Parente Ibiapina**Comissões:****Asma:** Hisbello da Silva Campos**Câncer de Pulmão:** Rafael Klas da Rocha Leal**Doenças Intersticiais:** Eduardo Pamplona Bethlehem**Doenças da Pleura:** Cyro Teixeira da Silva Júnior**Doenças Ocupacionais:** Marcos Cesar Santos de Castro**DPOC:** Arnaldo José Noronha Filho**Educação Médica Continuada:** Anna Christina Pinho de Oliveira**Fisiopatologia:** Ricardo Fraga de Lemos Barros**Imagem:** Ricardo Kalil Laviola**Infecção:** Alexandre Pinto Cardoso**Patologia Respiratória Relacionadas ao****Sono:** Gunther Kissmann**Residência Médica:** Analucia Abreu Maranhão**Tabagismo:** Alberto José de Araújo**Tuberculose:** Jorge Eduardo Pio**Terapia Intensiva:** Rafael Pottes**Hipertensão Pulmonar:** Renato Prado Abelha**SOPTERJ**

Rua da Lapa, 120 – Grupos 301/302

Centro Rio de Janeiro RJ 20021-180

Fax: (21) 3852-3677

Email: sopsterj@sopsterj.com.brSite: www.sopsterj.com.br**Diagramação e arte:**

Caíque Nunes

caiquenunes@gmail.com

EXPEDIENTE

Editor Chefe

Thiago Thomaz Mafort - MD, PhD
Universidade do Estado do Rio de Janeiro - RJ

Editor Convidado

Cyro Teixeira da Silva Junior - MD, PhD
Universidade Federal Fluminense - RJ

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

Bernardo Henrique Ferraz Maranhão - MD, MSc
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - RJ

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

Denise Duprat Neves - MD, PhD
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - RJ

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

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

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

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

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

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

Jorge Luiz da Rocha - MD
Hospital Estadual Santa Maria - RJ

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

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

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

José Roberto Lapa e Silva - MD, PhD
Universidade Federal do Rio de Janeiro - RJ

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

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

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

Luis Paulo Loivos - MD, MS
Universidade Federal do Rio de Janeiro - RJ

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

Marcus Barreto Conde - MD, PhD
Universidade Federal do Rio de Janeiro - RJ

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, FRCPPath
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

Editorial*Thiago Thomaz Mafort*

Prezados colegas, é com grande satisfação que publicamos este número da PulmãoRJ. Dando continuidade ao trabalho de divulgação científica da Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Estado do Rio de Janeiro foi elaborado este número sobre Doenças da Pleura. Sob coordenação do Professor Cyro Teixeira da Silva Junior reunimos artigos com assuntos atualizados sobre as doenças que acometem o espaço pleural e também sobre métodos diagnósticos. Espero que os leitores possam aproveitar as valiosas informações contidas neste número.

O número atual está sendo publicado de maneira on-line e também de forma impressa. Tal fato objetiva aproximar ainda mais a PulmãoRJ dos associados da SOPTERJ e dos demais interessados nas doenças que acometem o sistema respiratório. Para a concretização da versão impressa contamos com a colaboração de alguns parceiros, aos quais externo meu agradecimento.

Também gostaria de agradecer à diretoria da SOPTERJ que confiou a mim a continuidade dos trabalhos deste importante meio de divulgação científica. Agradeço ainda aos editores anteriores que mantiveram viva e vibrante a PulmãoRJ.

Espero que possamos continuar contribuindo para a formação dos colegas pneumologistas e dos demais interessados na saúde respiratória.

Vida longa à **PulmãoRJ!**

Thiago Thomaz Mafort

Editor-Chefe – Pulmão RJ

Apoiadores PulmãoRJ



Apoiadores SOPTERJ



Editor Convidado

Cyro Teixeira da Silva Junior

Como consequência dos nossos trabalhos publicados e experiência com a linha de pesquisa sobre Métodos Diagnósticos e Técnicas Laboratoriais no Líquido Pleural na Unidade de Pesquisa Clínica do Hospital Universitário Antônio Pedro vinculado a Universidade Federal Fluminense, em Niterói, Estado do Rio de Janeiro, desde 1985, tive a honra de ser convidado pelo Dr. Thiago Thomaz Mafort, editor-chefe da PulmãoRJ para coordenar um número de atualizações sobre Doenças Pleurais.

Nesse número procurei convidar os colegas que já colaboraram com nosso trabalho na universidade ou na SOPTERJ. Agradeço a todos autores e co-autores que com entusiasmo aceitaram mais uma tarefa após minha solicitação. Não tivemos como objetivo esgotar o assunto. Os temas escolhidos ficaram a critério dos autores de cada trabalho de atualização.

Agradecemos aos nossos parceiros comerciais a Pfizer Vacinas e à Clínica Imunológica Vacinas Humanas que compreenderam a importância de uma edição impressa em gráfica para distribuição em todo Brasil através dos eventos da SOPTERJ.

Cyro Teixeira da Silva Junior

Editor Convidado

Professor Associado de Pneumologia do Departamento de Medicina Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense

Coordenador da Comissão de Pleura da SOPTERJ (2015-2017)

Ex-Coordenador da Comissão de Pleura da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (2010-2012)

Apoiadores PulmãoRJ



Apoiadores SOPTERJ



Artigo

Papel da ultrassonografia na avaliação das doenças pleurais The role of ultrasound in the assessment of pleural diseases

Thiago Thomaz Mafort¹, Bruna Macedo Pinto²

Resumo

A Ultrassonografia tem grande valor na avaliação das doenças da pleura. Trata-se de um método não invasivo e isento de riscos que permite a realização de exame em tempo real e à beira do leito. Ela é útil na análise dos derrames pleurais, inclusive podendo ser utilizada como guia para procedimentos invasivos. Na suspeita de pneumotórax a US também tem grande utilidade assim como na análise das alterações sólidas das superfícies pleurais e das estruturas adjacentes.

Descritores: Ultrassonografia, pleura, derrame pleural, pneumotórax

Abstract

The ultrasound has great value in the evaluation of diseases of the pleura. This is a non-invasive and risk-free method that allows the realization of examination in real time and at the bedside. It is useful in the analysis of pleural effusions, even can be used as a guide to invasive procedures. In suspected cases of pneumothorax US also has great utility as well as the analysis of the solid changes in pleural surfaces and adjacent structures

1. Médico do Serviço de Pneumologia e Tisiologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto - UERJ
Doutor em medicina pela UERJ

2. Médica Residente do Serviço de Pneumologia e Tisiologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto - UERJ

Endereço para correspondência: Thiago Thomaz Mafort. Rua Presidente Backer, 149/302. Icaraí. Niterói-RJ. CEP 24220-045.

Email: tmafort@gmail.com

Introdução

Pacientes com doenças da pleura frequentemente visitam o consultório e os serviços de pneumologia. A propedêutica diagnóstica inclui a realização de exames de imagem que auxiliam o raciocínio clínico e, em alguns casos, guiam procedimentos para a obtenção de material. A ultrassonografia (US) é um método de grande valia tanto para o diagnóstico quanto para auxílio em procedimentos invasivos. A seguir será discutido o papel da US na avaliação das doenças pleurais.

A ultrassonografia

A US é um dos métodos de diagnóstico por imagem mais versáteis, de aplicação relativamente simples e com excelente relação custo-benefício. As principais peculiaridades do método ultrassonográfico são: é um método não invasivo ou minimamente invasivo; as imagens seccionais podem ser obtidas em qualquer orientação espacial; não apresenta efeitos nocivos significativos dentro do uso diagnóstico; não utiliza radiação ionizante; possibilita o estudo não invasivo da hemodinâmica corporal através do efeito Doppler; e a aquisição de imagens é realizada praticamente em tempo real, permitindo o estudo do movimento de estruturas corporais.

Na US de uso médico são utilizadas ondas sonoras com frequências situadas acima do limite audível para o ser humano (*acima de 20 KHz*). Para os propósitos de obtenção de imagens, frequências entre 1 e 10 MHz são usadas. O ultrassom, em geral, se propaga bem através de líquidos, partes moles e órgãos sólidos com alto teor de água. A propagação através do ar se dá em velocidade muito baixa, o que dificulta a formação das imagens.

A intensidade do brilho no monitor é proporcional à intensidade do eco, sendo que este depende da diferença entre as impedâncias de dois meios. Quanto maior o eco, mais branca (ou hiperecótica) aparecerá a imagem. Assim, quando o ultrassom estiver na transição entre dois meios com impedâncias muito distintas uma da outra, o eco gerado será bem intenso e a imagem produzida será intensa também (hiperecótica)¹.

Pelo exposto até aqui se pode afirmar que a US tem grande utilidade para a análise da superfície pleural e de estruturas adjacentes. A pleura normal apresenta apenas 0,2 a 0,4mm de espessura colocando-a no limite de detecção dos sistemas de US (figura 1). Como as pleuras deslizam uma sobre a outra, em situação fisiológica é possível avaliar o deslizamento pleural. No modo M (movimentação temporal) a representação do des-

lizamento pleural fisiológico se dá através do chamado "sinal da praia". Quando há líquido entre os folhetos a US se torna ainda mais útil, e a visualização dos folhetos pleurais fica mais fácil. Para a visualização do parênquima pulmonar sadio a US apresenta limitações. No entanto, a análise de patologias no parênquima (como consolidações, abscessos, atelectasia, congestão) pode ser feita por observação direta ou pela análise de padrões específicos de artefatos².

A seguir serão apresentadas as principais alterações pleurais que podem ser analisadas pela US, bem como alguns procedimentos que são realizados com o auxílio deste método.

Derrame Pleural

A US tem importante papel na avaliação de pacientes com derrame pleural (DP). Como dito anteriormente, o líquido é um bom meio de propagação das ondas do ultrassom o que torna o método uma ferramenta importante tanto para o diagnóstico quanto para a abordagem invasiva.

A US pode detectar volumes pequenos de líquido entre os folhetos pleurais. Enquanto que em uma radiografia de tórax (em incidência posteroanterior) são necessários aproximadamente 150ml de líquido para que haja alteração significativa no exame, na US é possível detectar volumes tão pequenos quanto 5ml³.

O DP pode ser classificado do ponto de vista ultrassonográfico como⁴:

- *Anecóico*: presença de área com ausência de eco entre os folhetos pleurais. Representa os derrames pleurais livres e simples (figura 2).
- *Complexo não-septado*: presença de área hipocóica entre os folhetos pleurais. Denota maior densidade do líquido, seja por presença de células, fibrina ou proteínas mas sem a presença de septos (figura 3).
- *Complexo septado*: é possível a identificação de septos, formando lojas entre os folhetos pleurais (figura 4).

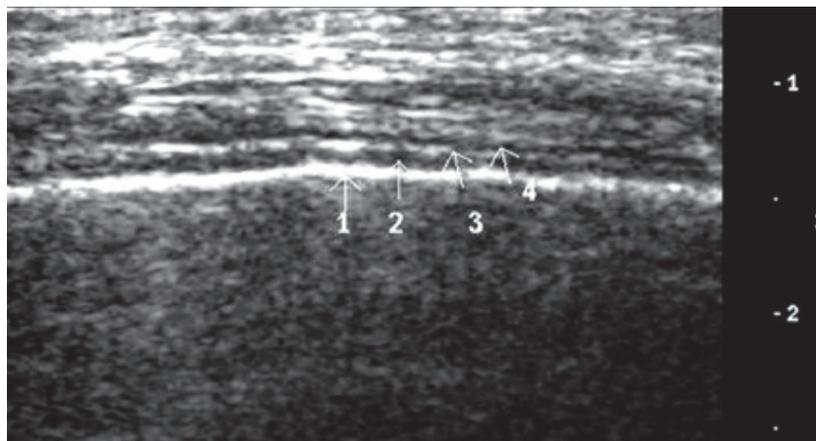


Figura 1. Ultrassonografia pleural. 1 - Pleura visceral; 2 - Espaço pleural; 3 - pleura parietal; 4 - camada gordurosa extrapleural.

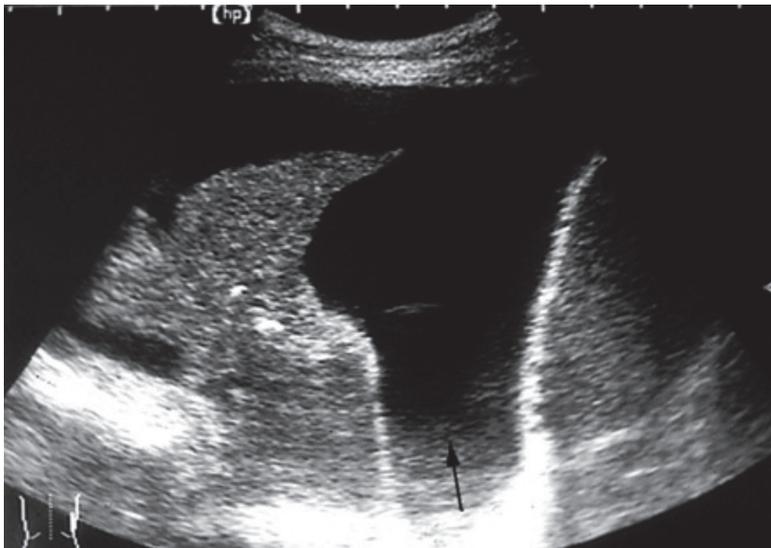


Figura 2. Derrame pleural simples (anecóico). Pulmão atelectasiado com bronquio pérvio (seta)

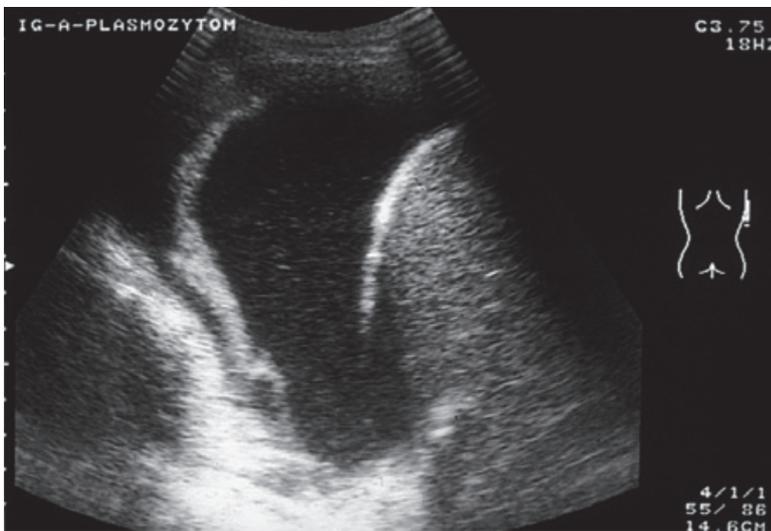


Figura 3. Derrame pleural complexo não septado

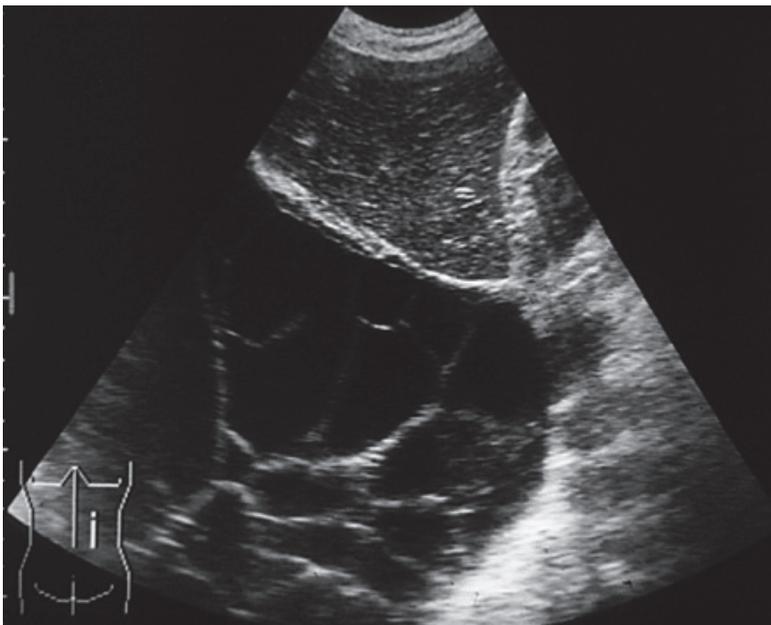


Figura 4. Derrame complexo septado

- *Homogeneamento ecogênico*: presença de área homogênea mas com estrutura hipocóica. Denota líquido de alta densidade como pus ou sangue (figura 5).

Quantificação do volume

A quantificação do volume do DP pela US foi tentada de diversas formas. Alguns autores propuseram a estimativa do volume através de medidas das distâncias entre os folhetos pleurais mas ainda não foi possível a elaboração de uma mensuração fidedigna. Para fins práticos, o que mais tem sido utilizado, é a mensuração dita qualitativa. Nesta classifica-se o volume em pequeno, moderado e grande. O paciente deve ser avaliado em posição ereta com avaliação ultrassonográfica posterior.

Um DP de pequeno volume é aquele que pode ser evidenciado em apenas um espaço intercostal e, em muitos casos, está restrito aos recessos pleurodiafragmáticos laterais e posteriores. Neste caso a abordagem do líquido por toracocentese se torna difícil por conta do risco de complicações (como lesão de estruturas adjacentes à pleura). O DP moderado é aquele que pode ser visualizado entre dois e quatro espaços intercostais subjacentes. Já o DP de grande volume é aquele que ocupa 5 ou mais espaços intercostais. Nestes dois últimos casos a abordagem do líquido por agulha e a biopsia pleural às cegas se torna mais fácil^{5,6}.

Diferenciação entre transudato e exsudato

O DP transudativo, via de regra, vai se apresentar como uma imagem anecóica homogênea. Isto se deve ao baixo teor celular e proteico do líquido.

Já o DP exsudativo pode se apresentar como uma imagem anecóica homogênea, passando por imagens homogêneas ecogênicas, complexas não septadas ou complexas septadas.

Assim, para fins de classificação bioquímica do DP as imagens anecóicas não permitem a diferenciação entre exsudato e transudato. Já as imagens complexas (septadas ou não) ou ecogênicas são altamente sugestivas de exsudato. Outras alterações na pleura também sugerem exsudato, como espessamento ou presença de nodulações (ou tumorações). A presença de alterações do parênquima pulmonar sugestivas de processo infeccioso (como consolidação) associadas à DP também sugerem exsudato^{4,7}.

Há alterações sonográficas que também direcionam para uma causa específica do DP. Quando há nodu-

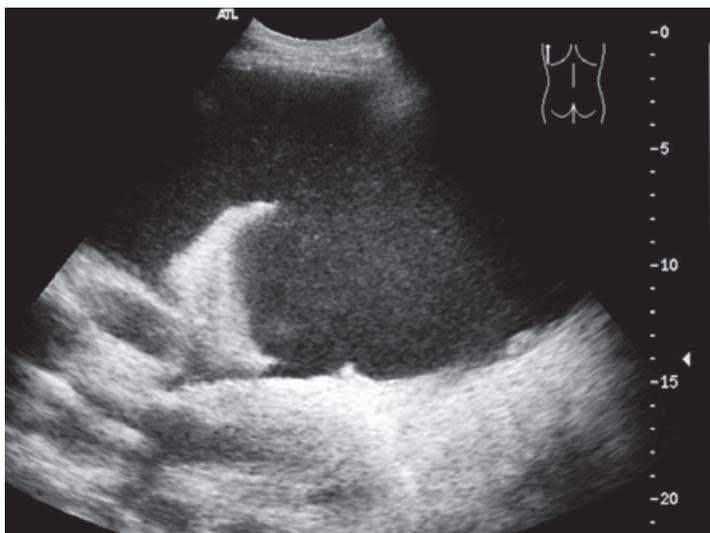


Figura 5. Derrame pleural homogêneo ecogênico

lações pleurais deve se pensar em acometimento tumoral. A presença de septações, na suspeita clínica de infecção, reforça a possibilidade de empiema. A análise das estruturas adjacentes, como o diafragma, partes moles, arcabouço ósseo, órgão abdominais e estruturas mediastinais também podem ser úteis para a elucidação diagnóstica^{8,9}.

Procedimentos guiados por US

A US é bastante útil para guiar procedimentos invasivos que se prestam ao auxílio diagnóstico das doenças da pleura. A torcotentese guiada por US mostrou ser mais segura que o procedimento às cegas e com melhor rendimento diagnóstico. Além disso, com a US se pode abordar DP de menor volume e em locais ditos não convencionais (como líquidos septados na região anterior do tórax)^{9,10}.

A US também pode ser método auxiliar na coleta de tecido pleural. Seja com agulha de Cope, agulha fina ou agulha histológica tipo "tru-cut" o US se mostra bastante útil como método guia para obtenção de material. Estes procedimentos se mostram bastante seguros, com baixo índice de complicações (sendo as mais comuns o pneumotórax e o sangramento) e com ótimo rendimento diagnóstico¹¹.

A inserção de drenos tubulares no espaço pleural também pode ser guiada por US. Quando assim realizado, a drenagem se mostra mais segura, tanto para casos de pneumotórax quanto para drenagem de líquido (hemotórax, DP parapneumônico, DP neoplásico, etc). No caso de pleurodese a US ajuda tanto na seleção do melhor sítio para inserção do dreno quanto para avaliação da efetiva aderência entre os folhetos pleurais¹¹.

Pneumotórax

Pneumotórax caracteriza-se pela presença de uma coleção de ar entre as pleuras parietal e visceral. Pode ocorrer espontaneamente em pes-

soas com fatores de risco, porém é mais comum em traumas contusos ou penetrantes e por iatrogenia. Pode ser uma condição fatal, exigindo rápido reconhecimento e tratamento. Geralmente, o diagnóstico é confirmado pela radiografia de tórax. No entanto, a acurácia do exame é menor quando realizado na incidência anteroposterior, nos pacientes mais graves e acamados, deixando de ser detectado em 7 a 30% dos casos¹². A Tomografia Computadorizada é o método padrão ouro, porém muitas vezes não pode ser realizada devido à condição clínica do paciente, além do maior custo e risco de exposição à radiação. Neste contexto, a US torna-se uma técnica promissora, por ser um exame não invasivo e que pode ser realizado à beira do leito, com boa sensibilidade para detecção rápida do pneumotórax¹³.

Existem quatro sinais ultrassonográficos importantes que indicam a presença de pneumotórax: ausência de deslizamento pleural; presença de linhas A; ausência de pulso pulmonar; e presença do ponto pulmonar.

- *Ausência de deslizamento pulmonar:* O deslizamento pulmonar está presente quando as pleuras parietal e visceral estão em contato e movimentam-se uma sobre a outra durante o ciclo respiratório. Quando existe ar entre as duas superfícies, como no pneumotórax, o movimento desaparece. O modo M pode ser utilizado para demonstrar a ausência de deslizamento pulmonar na imagem estática, onde a presença do ar funciona como uma camada refletora e replica as linhas horizontais geradas pela pleura parietal e tecido superficial, gerando a aparência característica de "código de barras" ou da "estratosfera" (figura 6).

- *Presença de linhas A:* as linhas A são linhas horizontais ecogênicas que se repetem desde a superfície pleural em intervalos regulares e decorrem da alta impedância acústica entre a pleura e o ar subpleural. A presença exclusiva de linhas A, sem cauda de cometa ou

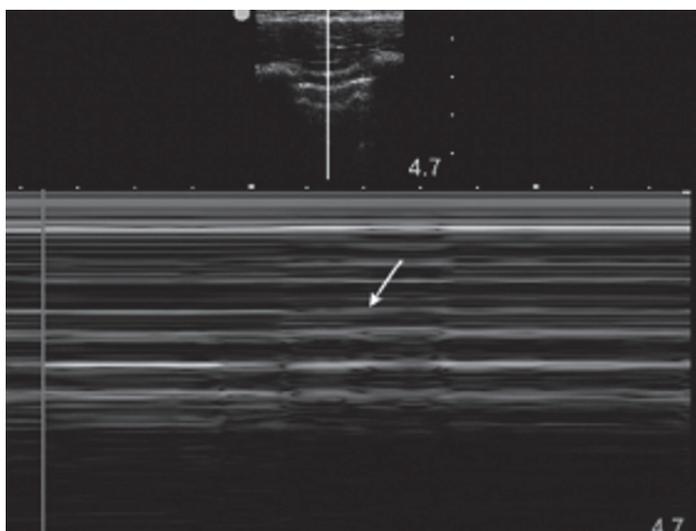


Figura 6. Sinal do código de barras. Representa ausência de deslizamento pleural.

linhas B visíveis, caracteriza o sinal da linha A e apresenta sensibilidade de 100% para o diagnóstico de pneumotórax completo. A presença combinada deste sinal e da ausência do deslizamento pulmonar apresenta também elevada especificidade.

- *Ausência do pulso pulmonar*: O pulso pulmonar consiste em um movimento vertical da linha pleural sincrônico com o ritmo cardíaco (observado no modo M) (figura 7). Ele é gerado pela transmissão dos batimentos através de um pulmão cuja mobilidade está reduzida, portanto pode estar presente no colapso pulmonar e nas consolidações, na apneia induzida por drogas ou simplesmente quando se prende a respiração em um exame normal. No pneumotórax, a mobilidade pulmonar encontra-se reduzida, inclusive com ausência de deslizamento pleural. No entanto, a presença do ar intrapleurar impede a transmissão do pulso pulmonar até a pleura parietal. Portanto, a ausência de deslizamento pulmonar associada à ausência do pulso caracteriza o pneumotórax; assim como a presença do pulso pulmonar descarta esta condição.

- *Ponto pulmonar*: O ponto pulmonar é o local onde observa-se a transição entre a área onde o pulmão está em contato com a parede torácica e a região do pneumotórax. Após identificar o pneumotórax, isto é, ausência de deslizamento pulmonar e presença de linhas A, busca-se o ponto onde o deslizamento pulmonar pode ser observado. Este será o limite do pneumotórax. O ponto pulmonar também pode ser identificado no modo M, onde a imagem de "código de barras" é seguida pelo aspecto "da praia" (que indica situação de normalidade, com presença de deslizamento pleural). Este sinal só ocorre no

pneumotórax, tendo, portanto, especificidade de 100%.

Lesões sólidas da pleura

O tecido pleural pode estar comprometido em uma série de processos malignos e benignos. Algumas alterações ultrassonográficas podem nos orientar quanto ao provável diagnóstico.

O espessamento pleural difuso associa-se, mais comumente, a derrame pleural exsudativo, hemotórax e/ou empiema, inclusive em estágio residual. Infiltração maligna e reação à droga são causas menos usuais, porém devem ser consideradas. A imagem ultrassonográfica é caracteristicamente hipoecóica nas fases iniciais, evoluindo com ecogenicidade mista, podendo apresentar calcificações, em estágios mais avançados. Já o espessamento pleural focal ou circunscrito pode corresponder à inflamação (pleurite) e infiltração maligna. Placas pleurais (asbestose) também são uma hipótese possível e apresentam-se como imagem hipoecóica elíptica ao método⁴.

Tumores benignos da pleura (lipoma, mesotelioma não maligno, fibroma, condroma, neurinoma e formas mistas) correspondem a apenas 5% das lesões neoplásicas da região. O aspecto ultrassonográfico desses tumores é arredondado ou oval, encapsulado e de contorno bem delimitado, hipoecóico ou moderadamente ecogênico. A mobilidade pulmonar está preservada, de um modo geral, e podem ser vascularizados ao modo Doppler.

Os tumores malignos da pleura (metástases, extensão de tumor pulmonar, mesotelioma maligno), por sua vez, apresentam-se com maior frequência. Espessamento irregular da pleura com padrão ecográfico heterogêneo, associado a derrame pleural e infiltração de

estruturas adjacentes são sinais de malignidade (figura 7). No mesotelioma maligno, o espessamento pleural costuma exceder 10mm e pode ser focal ou difuso. Calcificações são incomuns nesta condição. Os principais sítios primários de metástases pleurais são pulmão, mama, trato gastrointestinal, rins e ovários. Apresentam-se como nódulos pequenos, por isso exigem a utilização de equipamento de alta definição para serem detectados. O aspecto é hipoecóico, homogêneo, de contorno oval ou irregular. Os tumores pulmonares com extensão transpleural

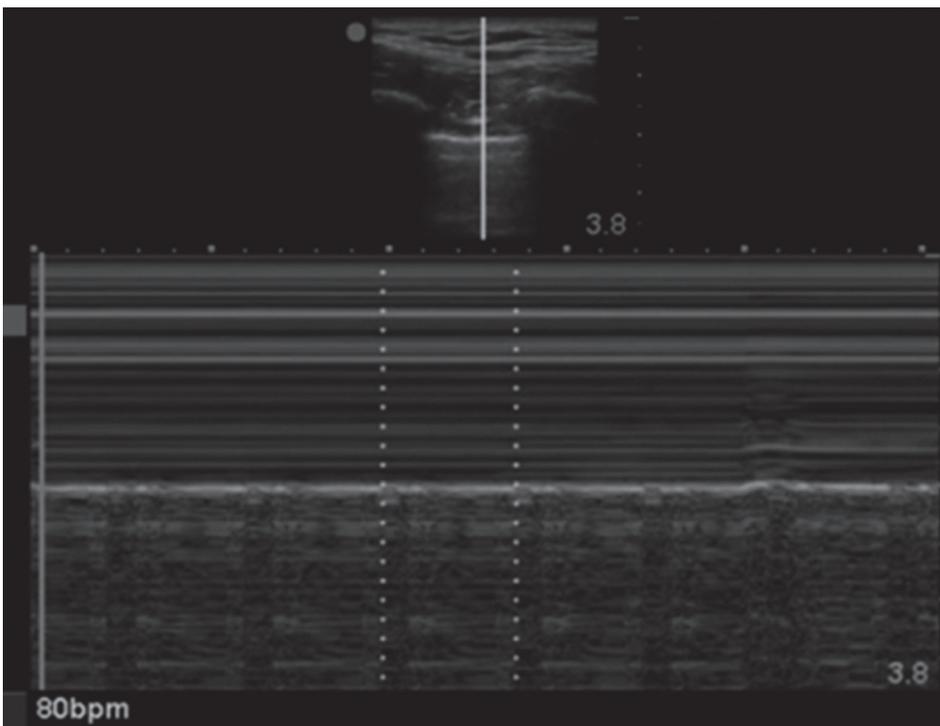


Figura 7. Pulso pulmonar. Perturbações periódicas da linha pleural representando a transmissão do batimento cardíaco até a pleura.

costumam comprometer o deslizamento pleural e, por vezes, pode ser observada a invasão da parede torácica e arcos costais, sendo um sinal fidedigno de lesão pulmonar com extensão direta⁸.

Além de auxiliar no diagnóstico através das características ultrassonográficas das imagens, outra grande contribuição do método para o diagnóstico é permitir a realização de punções guiadas dessas lesões sólidas¹⁰.

análise de pacientes com DP, sugerindo possíveis diagnósticos e guiando procedimentos. Também é bastante útil na avaliação de suspeita de pneumotórax e quando há lesões sólidas na superfície pleural e em estruturas adjacentes. Por ser um método de baixo custo, sem efeitos colaterais e que pode ser realizado à beira do leito, vem se inserindo cada vez mais na prática médica dos pneumologistas e demais médicos.

Conclusão

A US apresenta-se como um excelente método para avaliação das doenças da pleura. Ela possibilita a

Referências

1. Brant WE. The core curriculum, Ultrasound. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001
2. Jimborean G, Ianoși ES, Nemeș RM, Toma TP. Basic thoracic ultrasound for the respiratory physician. *Pneumologia*. 2015 Jul-Sep;64(3):12-8. Review.
3. Collins JD, Burwell D, Furmanski S, Lorber P, Steckel RJ. Minimal detectable pleural effusions. A roentgen pathology model. *Radiology*. 1972 Oct;105(1):51-3
4. Yang PC, Luh KT, Chang DB, Wu HD, Yu CJ, Kuo SH. Value of sonography in determining the nature of pleural effusion: analysis of 320 cases. *AJR Am J Roentgenol* 1992; 159(1):29-33.
5. Balik M, Plasil P, Waldauf P, Pazout J, Fric M, Otahal M, et al. Ultrasound estimation of volume of pleural fluid in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med* 2006; 32(2):318-321.
6. Eibenberger KL, Dock WI, Ammann ME, Dorffner R, Hormann MF, Grabenwoger F. Quantification of pleural effusions: sonography versus radiography. *Radiology* 1994; 191(3):681-684.
7. Chian CF, Su WL, Soh LH, Yan HC, Perng WC, Wu CP. Echogenic swirling pattern as a predictor of malignant pleural effusions in patients with malignancies. *Chest* 2004; 126(1):129-134.
8. Qureshi NR, Rahman NM, Gleeson FV. Thoracic ultra-sound in the diagnosis of malignant pleural effusion. *Thorax* 2008; 64(2):139-143.
9. Chira R, Chira A, Mânzat Săplăcan R, Nagy G, Bințișan A, Mircea PA. Pleural ultrasonography. Pictorial essay. *Med Ultrason*. 2014 Dec;16(4):364-71. Review.
10. Chira R, Chira A, Mânzat Săplăcan R, Nagy G, Bințișan A, Mircea PA. Pleural ultrasonography. Pictorial essay. *Med Ultrason*. 2014 Dec;16(4):364-71. Review.
11. Diacon AH, Schuurmans MM, Theron J, et al. Safety and yield of ultrasound assisted transthoracic biopsy performed by pulmonologists. *Respiration* 2004; 71:519-22.
12. Dietrich CF, Mathis G, Cui XW, Ignee A, Hocke M, Hirche TO. Ultrasound of the pleurae and lungs. *Ultrasound Med Biol*. 2015 Feb;41(2):351-65.
13. Soldati G, Testa A, Pignataro G, Portale G, Biasucci DG, Leone A, Silveri NG. The ultrasonographic deep sulcus sign in traumatic pneumothorax. *Ultrasound Med Biol*. 2006 Aug;32(8):1157-63.
14. Wongwaisayawan S, Suwannanon R, Sawatmongkornkul S, Kawelai R. *Emergency Thoracic US: The Essentials*. Radiographics. 2016 May-Jun;36(3):640-59

Apoiadores PulmãoRJ



Apoiadores SOPTERJ



Artigo

Adenosina desaminase: uma enzima extraordinária e onipresente

Adenosine deaminase: an extraordinary and omnipresent enzyme

*Patricia Siqueira Silva¹, Cyro Teixeira da Silva Junior²,
Elizabeth Giestal de Araújo³, Salim Kanaan⁴, Analúcia Rampazzo Xavier⁵*

Resumo

Depois de introduzir os conceitos básicos da enzima adenosina desaminase (ADA), uma breve discussão sobre a estrutura, o mecanismo enzimático, terapia genética e potencial utilização terapêutica de inibidores de ADA são apresentados. O estudo da ADA é muito mais complexo do que simplesmente seu papel como biomarcador diagnóstico para tuberculose pleural que veio revolucionar o setor de diagnóstico na medicina clínica nos últimos anos. O aumento de sua atividade no líquido pleural, e em outros líquidos orgânicos, impede que o paciente na maioria dos casos com síndrome do derrame pleural por tuberculose seja submetido a procedimentos cirúrgicos invasivos com possíveis complicações potencialmente fatais.

Descritores: adenosina desaminase

Abstract

After introducing the basic concepts of ADA, a brief discussion on the structure, enzymatic mechanism, gene therapy and potential therapeutic use of ADA inhibitors are presented. The study of the ADA is much more complex than simply its role as a biomarker for pleural tuberculosis that has revolutionized the diagnostic in clinical medicine in recent years. The increase in its activity in the pleural fluid, and other body fluids, prevents the patient in most cases with pleural effusion tuberculosis is subjected to invasive surgical procedures with possible life-threatening complications.

Keywords: Adenosine deaminase; pleural tuberculosis; adenosine metabolism enzymes

1. Pós-Graduada em Análises Clínicas pela Universidade Federal Fluminense
2. Departamento de Medicina Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense. Laboratório de Pesquisa em Líquido Pleural do Instituto de Biologia da UFF
3. Departamento de Neurobiologia do Instituto de Biologia da Universidade Federal Fluminense
4. Departamento de Patologia da Universidade Federal Fluminense
5. Departamento de Patologia da UFF. Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Saúde Materno-Infantil da Universidade Federal Fluminense
Endereço para correspondência: Dr. Cyro Teixeira da Silva Junior - Rua da Conceição 13/210 – CEP: 24 020 080 - Centro – Niterói (RJ) – Brasil
Email: ctsilvajunior@predialnet.com.br

Introdução

Todo o funcionamento dos organismos vivos, em todas as etapas de suas vidas, depende de múltiplos e eficientes mecanismos de sinalização química. Desta forma, todas as reações obedecem às leis da química e da física. A manutenção do mais simples organismo vivo não o coloca à parte do estudo dos sólidos, dos líquidos e dos gases. Então, podemos dizer que a química da vida é de um tipo muito especial. Tal afirmativa está baseada na composição dos seres vivos, que tem como base compostos de carbono, e que cujas reações químicas são na sua maioria em meio aquoso.

Uma das propriedades dos seres vivos, que faz com que eles pareçam diferentes da matéria não-viva é que eles criam e mantêm ordem em um universo que está sempre tendendo à desordem. A ordem dos organismos vivos depende de uma série de reações químicas que nunca termina. Entretanto, muitas destas reações ocorrem lentamente para manter os processos vitais. Para resolver este problema os organismos criaram a catálise, isto é, um modo de acelerar a velocidade das reações químicas¹.

As ações catalíticas estão na dependência de enzimas que aceleram os processos vitais. Essas reações estão presentes desde vírus até os mamíferos superiores. Nestes últimos, encontramos enzimas em todos os tecidos e líquidos orgânicos¹.

Devido ao seu crucial papel na manutenção da vida, a enzimologia tem se tornado um elemento chave no diagnóstico médico e na terapêutica.

No diagnóstico do envolvimento de um órgão específico numa doença, seria ideal se houvessem enzimas particulares para cada órgão que pudessem ser identificadas. Entretanto, isto não é factível porque os processos metabólicos de vários órgãos são muito semelhantes. Contudo, existem enzimas que podem refletir a atividade e função de determinados órgãos ou tecidos, são as chamadas enzimas tecido específicas. Exemplos são a álcool desidrogenase do fígado e a fosfatase ácida da próstata².

O estudo da cinética do aparecimento e desaparecimento de enzimas particulares no plasma, devido a diversos mecanismos patogênicos, permite que o diagnóstico dos possíveis distúrbios de um órgão específico seja realizado³.

Através da nossa experiência prévia em pesquisas clínicas pioneiras realizadas na Universidade Federal Fluminense, objetivamos neste trabalho, ressaltar e atualizar a importância clínica da enzima Adenosina desaminase para o diagnóstico de tuberculose pleural possibilitando a ampliação de seu estudo em nosso país.

Adenosina desaminase

a) Nomenclatura

De acordo com a União Internacional de Bioquímica e Biologia Molecular (IUBMB) a Adenosina desaminase possui como símbolo oficial: ADA; sinônimo: Adenosina aminohidrolase e código: 3.5.4.4.

b) Definição

Adenosina desaminase é uma denominação genérica dada a um grupo de enzimas com pesos moleculares distintos, que possuem uma função química semelhante no metabolismo das purinas. Ela catalisa, irreversivelmente, o nucleosídeo adenosina (Ado) e 2' desoxiadenosina (dAdo) em inosina e 2' desoxinosina³.

A inosina e a 2' desoxinosina são convertidas a hipoxantina, xantina e finalmente a ácido úrico. Deve-se esperar, portanto, que o aumento da atividade de ADA resulte em aumento da produção de ácido úrico. Valores de Km para Ado e dAdo são 45 e 34 μ M, respectivamente, e o pH ótimo para sua atividade está em torno de 7,0³.

c) Distribuição filogenética

A ADA tem uma distribuição filogenética ampla e sua sequência de aminoácidos é altamente conservada desde as bactérias até ao homem, sugerindo que, evolutivamente, a ADA seja uma enzima chave no metabolismo das purinas⁴.

Existe uma evidente similaridade entre a arquitetura da ADA e outras enzimas, como, por exemplo, a Urease e Fosfotriesterase⁴. Além disso, a ADA também tem sido encontrada em plantas, bactérias, invertebrados, vertebrados e mamíferos, incluindo o homem. Esta enzima está presente virtualmente em todo organismo humano onde, principalmente, é encontrada em altos níveis em órgãos linfóides, tais como baço, timo e linfonodos. Nestes lugares sua atividade é maior nas células T do que nas células B⁵.

No sistema nervoso a atividade da ADA já foi demonstrada tanto em neurônios como em células gliais. Entretanto, a atividade da ADA é maior em células gliais do que em células neuronais⁶.

d) Fisiologia

A ADA é uma enzima polimórfica. Sua ação regula as concentrações intra e extracelular de adenosina. A adenosina é um produto de degradação do nucleotídeo adenina³. Tem sido postulado que outros nucleosídeos modificados da adenina, que existem naturalmente e são encontrados tanto na urina de indivíduos normais ou com deficiência genética de ADA, são possíveis substratos para ADA. São exemplos 1-metilAdo, N6-metilAdo e N6, 2'-O-dimetil Ado³.

e) Localização celular da ADA

A ADA é enzima localizada principalmente no citoplasma celular (citosol), mas também na superfície celular (ecto-enzima)⁷. Nesta última localização, a ADA tem sido detectada na superfície de células hematopoiéticas e possui uma função estimulatória em linfócitos, independente de sua função catalítica⁷.

Existem dois tipos de proteínas na superfície celular que ancoram a ecto-ADA: a CD 26 e os receptores de adenosina (AR)⁷.

A CD 26, também conhecida como dipeptil peptidase IV (DPP-IV) tem o código 3.4.14.5. É uma glicoproteína transmembrana tipo II multifuncional de 110 KDa que, funcionalmente, atua como um receptor para ADA. É expressa em células epiteliais (túbulos proximais do rim, intestinos e ducto biliar), diversos tipos de células endoteliais, fibroblastos e células linfóides. É constituída por 766 aminoácidos que se organizam em duas subunidades cada uma com um sítio ativo. É uma exopeptidase que cliva, com grande especificidade, dipeptídeos da terminação N de cadeias polipeptídicas onde o aminoácido prolina ocupa a penúltima posição⁷.

A atividade da DPP-IV pode ser dosada em líquidos biológicos e no sangue onde existe sob uma forma solúvel⁸. A DPP-IV interage com a proteína Tat do vírus da imunodeficiência do tipo 1. O envelope proteico gp120 deste vírus inibe a ligação da DPP-IV com a ADA⁹.

Os AR dos tipos A₁ (A₁R) e A₂B (A₂B_R) são expressos em células dendríticas. Estas são as mais potentes células apresentadoras de antígenos (APC) para iniciar uma resposta imune. São células de formato irregular, não fagocíticas. Elas são competentes na apresentação de antígenos tanto às células T CD4+ como às CD8+. Dentre as APCs especializadas, as células dendríticas são as mais eficientes para iniciar a resposta imune dependente das células T. Fazem parte do sistema monocítico fagocitário (SMF), pois vem da maturação dos monócitos que chegam pelo sangue. Existem na região subcortical dos linfonodos⁹.

Estudos demonstram que a ADA está colocada com receptores de adenosina nas células dendríticas e interagem com CD26 linfocitária. Estas interações na sinapse imunológica conduzem a um aumento na produção de células T *helper* 1 e citocinas pró-inflamatórias (interferon gama, Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF) e interleucina 6)¹⁰.

f) Estrutura e mecanismo enzimático

O complexo ADA possui uma estrutura tridimensional e mecanismo catalítico molecular estudados por análise cristalográfica, computacional e mutagênica¹¹. É uma metalo-enzima que necessita de um cátion divalente (zinco ou cobalto) para sua atividade catalítica mas não de um cofator¹¹. Cabe recordar que as metaloenzimas tra-

zem em sua composição um átomo de metal.

O mecanismo enzimático da ADA pode ser resumido da seguinte maneira: um grupo inicial hidroxil estereoisomérico específico do sítio ativo enzimático acrescenta na posição C6 do substrato, a molécula de adenosina para formar um tetraedro em estado intermediário, com eliminação final de amônia, para formar o produto final inosina¹¹.

g) Isoenzimas da ADA

Dois diferentes isoenzimas da ADA, designadas como ADA1 e ADA2 foram encontradas em mamíferos e vertebrados inferiores¹². A ADA total representa a soma das isoenzimas ADA 1 e ADA 2.

No homem quase toda atividade da ADA é atribuída a ADA1. ADA 1 consiste em duas formas: um monômero de peso molecular de 35 KDa e um dímero que forma um complexo de 280 KDa com DPP-IV (CD 26). O complexo ADA1/DPP-IV não tem atividade catalítica¹¹. ADA 1 está presente em todas as células e em todos os tecidos do homem e nas hemácias. Uma pequena quantidade desta isoenzima circula no plasma. O papel crucial da ADA1 é no desenvolvimento do sistema imune adaptativo, em particular, na proliferação dos linfócitos T onde sua atividade catalítica se faz necessária porque reduz a concentração local de adenosina, um imunossupressor poderoso¹².

ADA2 existe unicamente como um monômero com peso molecular de 100 KDa e é a forma predominante no plasma/soro humano. Alguns estudos concluíram que monócitos e macrófagos podem ser a maior fonte de ADA 2 no homem. Outros afirmam que a ADA2 é encontrada somente em monócitos. Vários trabalhos aceitam que a atividade de ADA reflita a função das células T e sua dosagem tem sido utilizada para avaliar a gravidade de pacientes com síndrome de imunodeficiência adquirida¹². A ADA2 pleural é útil para diagnóstico de tuberculose pleural. Entretanto, um estudo concluiu que sua sensibilidade para tuberculose pleural é semelhante à da ADA total¹³.

h) Biologia molecular do gene da ADA

Um simples *locus* genético situado sobre o braço maior do cromossomo 20 controla a síntese da ADA em todos os tecidos do homem¹⁴. No homem, uma redução ou ausência de atividade da ADA1 está associada com um distúrbio hereditário autossômico ou recessivo ligado ao cromossomo X, conhecido como Imunodeficiência Combinada Grave (SCID)¹⁴. Cerca de 50% da forma recessiva autossômica da SCID, e cerca de 20% de todos os casos, devem-se à deficiência de ADA. Outras deficiências enzimáticas associadas à SCID, além da ADA, incluem: deficiência de purina nucleosídeo fosforilase (PNP) e síndrome dos linfócitos desnudos¹⁴. A SCID é uma denominação para um grupo heterogêneo de doenças caracter-

zadas por desenvolvimento defeituoso dos linfócitos B e T, linfocitopenia profunda e imunidade humoral e celular deficiente¹⁴.

O primeiro exemplo de SCID foi descoberto na Suíça em 1950 por Glanzmann e Riniker e, por este motivo, tal doença foi originalmente denominada agamaglobulinemia do tipo suíço. Possui como quadro clínico: lactentes com sinais e sintomas sugestivos de imunodeficiência nos primeiros três meses de vida ou adultos com quadro clínico de imunodeficiência¹⁴. A SCID já pode ser diagnosticada, atualmente, antes do nascimento pelo procedimento de amniocentese e pela confirmação laboratorial de diminuição ou ausência de atividade da ADA nas hemácias. O seu tratamento tem sido realizado com transplante de medula óssea ou terapia genética¹⁴.

i) ADA, diabetes mellitus e funções da adenosina

O diabetes mellitus é uma das doenças crônicas de maior incidência na população mundial. A atividade da ADA também vem sendo estudada em pacientes com diabetes mellitus do tipo 2. A ADA ao catalisar, irreversivelmente, a desaminação da adenosina para inosina passa a ter um papel importante na regulação da concentração de adenosina¹⁵.

A adenosina é precursora de ácidos nucleicos (adenosina intracelular) e uma molécula sinalizadora envolvida na regulação de vários processos. As respostas à adenosina incluem vasodilatação coronariana, redução na frequência cardíaca e força contrátil do miocárdio, inibição da agregação plaquetária, degranulação de mastócitos, inativação de migração de eosinófilos, vasoconstricção renal, regulação dos canais iônicos, potencial de membrana, neurotransmissores e liberação hormonal¹⁵.

A adenosina também tem um papel importante na modulação da ação insulínica e na modulação do metabolismo de energia, em especial potencializando sua ação no tecido adiposo e miocárdio. Ação inibidora na musculatura esquelética. No miocárdio alguma atividade receptor-mediada é requerida pela insulina para estimular a captação de glicose pelo miocárdio. A adenosina modula a responsividade hepática a insulina e pode causar resistência insulínica local, sendo o efeito também observado no músculo esquelético, via possivelmente um efeito pós-receptor¹⁶.

Em relação aos pacientes diabéticos, a adenosina age diretamente influenciando a atividade insulínica, atuando no transporte de glicose, síntese lipídica, atividade da Piruvato desidrogenase, oxidação da leucina e atividade da Fosfodiesterase dos nucleotídeos cíclicos. Aumento da atividade da ADA no diabetes mellitus tipo 2 vem sendo estudada como um possível marcador para indicação de insulina. No trabalho de Kurtul e colaboradores os níveis séricos de ADA apresentavam uma correlação positiva e significativa com os níveis séricos de HbA1c¹⁶.

j) Níveis de ADA e outras doenças

Além da diabetes mellitus, anormalidades nos níveis de ADA tem sido relatado na síndrome de imunodeficiência adquirido (AIDS), tuberculose, meningite bacteriana, leishmaniose cutânea, pneumonia adquirida na comunidade, hepatite viral, algumas doenças linfoproliferativas, neoplasias, anemia hemolítica hereditária, hipoplasia congênita, anemia de Diamond e Blackfan, artrite reumatóide, esclerose múltipla, miastenia gravis, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Down, doença de Parkinson, angina pectoris e stress¹¹.

k) Pesquisas com dosagem de ADA na Universidade Federal Fluminense

Na UFF, desde 1987 os níveis de ADA têm sido pesquisados no soro e líquido pleural em diversas doenças que evoluem ou se apresentam com síndrome do derrame pleural¹⁶. São trabalhos pioneiros realizados no Brasil. Uma das conclusões destes trabalhos foi que com níveis de atividade de ADA total maior ou igual a 40 UI/L, dosada no líquido pleural pelo método colorimétrico de Giusti e Galanti, aceita-se o diagnóstico de tuberculose pleural com sensibilidade de mais de 80% e especificidade de mais de 90%¹⁶.

O diagnóstico bioquímico de tuberculose pleural pela dosagem da ADA no líquido pleural obtido após uma simples punção da cavidade pleural com anestesia local (toracocentese). Uma toracocentese com exame de ADA no líquido pleural impede que os pacientes sejam submetidos a um procedimento invasivo e com complicações potencialmente graves e fatais. Este outro procedimento é a biópsia pleural fechada com agulha (CPB) e serve para exame de amostras de tecido pleural¹⁸. Outros procedimentos mais invasivos também podem ser indicados porque a sensibilidade da CPB para diagnóstico de tuberculose pleural está em torno de 40% e 60% na nossa casuística e na literatura internacional¹⁷. A dosagem no soro ou plasma da ADA não possui sensibilidade e especificidade para diagnóstico de qualquer forma de tuberculose^{16,17}.

l) Potencial terapêutico com uso de inibidores da ADA

Há muitos anos tem sido pesquisado que inibidores da ADA podem ser úteis no tratamento de infecções virais e alguns tipos de doenças linfoproliferativas. Os principais inibidores estudados são: antagonistas do receptor de adenosina A₁, coformicina e análogos da pentostatina, derivados de 1-deoxiadenosina, compostos EHNA *like*, flavonóides, dipiridamol, fenilbutazona, entre outras¹¹.

Conclusões

O estudo da ADA é muito mais complexo do que simplesmente seu papel como biomarcador diagnóstico para tuberculose pleural que veio revolucionar o setor de

diagnóstico na medicina clínica nos últimos anos. O aumento de sua atividade no líquido pleural, e em outros líquidos orgânicos, impede na maioria dos casos que o paciente com síndrome do derrame pleural por tuberculose seja submetido a procedimentos cirúrgicos invasivos

com possíveis complicações potencialmente fatais. Como perspectivas futuras, outros métodos de dosagem do que o colorimétrico de Giusti e Galanti para dosagem de sua atividade em líquidos orgânicos estão sendo avaliados para seu uso na pesquisa e rotina laboratorial.

Referências

1. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. Molecular Biology of the Cell, 4th ed., Garland Publishing Inc: New York, 2002.
2. Nelson DL, Cox MM. Princípios de Bioquímica de Lehninger. 6ª Edição. Artmed editora Ltda, 2014.
3. Boyer PD. The Enzymes, 3rd. ed., Academic Press: New York, 1974.
4. Brady TG, O'Donovan CI. A study of the tissue distribution of adenosine deaminase in six mammal species. *Comp Biochem Physiol.* 1965; 14:101-12.
5. Daddona PE. Human adenosine deaminase. Properties and turnover in cultured T and B lymphoblasts. *J Biol Chem.* 1981; 256: 12496-12501.
6. Cevallos G, Tuttle B, Rubio R. Differential distribution of purine metabolizing enzymes between glia and neurons. *J Neurochem.* 1994; 62 (3): 1144-1153.
7. Franco R, Casado V, Ciruela F, Saura C, Mallol J, Canela EI, et al. Cell surface adenosine deaminase: much more than an ectoenzyme. *Prog Neurobiol.* 1997; 52: 283-294.
8. Iwakiegawa S, Watanabe Y, Kikuya Y, Fugimoto Y. Dipeptidyl peptidase IV from human serum: Purification, characterization, and N-terminal amino acid sequence. *J Biochem.* 1998 124: 428-433.
9. Weihofen WA, Liu J, Reutter W, Saenger W, Fan H. Crystal structures of HIV-1 Tat-derived nonapeptides Tat-(1-9) and Trp2-Tat-(1-9) bound to the active site of dipeptidyl-peptidase IV (CD26). *J Biol Chem.* 2005; 280: 14911 - 14917.
10. Pacheco R, Martinez-Navio JM, Lejeune M, Climent N, Oliva H, Gatell J.M, Gallart T, Mallol J, Lluís C, Franco R. CD26, adenosine deaminase, and adenosine receptors mediate costimulatory signals in the immunological synapse. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005; 102, 9583-9588.
11. Cristalli G, Costanzi S, Lambertucci C, Lupidi G, Vittori S, Volpini R, Camaioni E. Adenosine deaminase: functional implications and different classes of inhibitors. *Med Res Rev.* 2001; 21 (2): 105-128.
12. Zavalov AV, Engstrom A. Human ADA2 belongs to a new family of growth factors with adenosine deaminase activity. *Biochem J.* 2005; 391 (Pt 1): 51-57.
13. Inase N, Tominaga S, Yasui M, Tsukada Y, Oukouchi M, Miura H. Adenosine deaminase 2 in the diagnosis of tuberculous pleuritic. *Kekkaku.* 2005; 80 (12): 731-734.
14. Buckley RHJ. The multiple causes of human SCID. *Clin Invest.* 2004; 114 (10): 1409-1411.
15. Bottini N, Bottini F, Borgiani P, Antonacci E, Lucarelli P, Bottini E. Type 2 diabetes and the genetics of signal transduction: A study of interaction between adenosine deaminase and acid phosphatase locus 1 polymorphisms. *Metabolism.* 2004; 53 (8): 995-1001.
16. Kurtul N, Pence S, Akarsu E, Kocoglu H, Aksoy Y, Aksoy H. Adenosine deaminase activity in the serum of type 2 diabetic patients. *Acta Medica (Hradec Kralove).* 2004; 47 (1): 33-36.
17. Silva Junior CT, Behrsin RF, Cardoso GP, Araújo EG. Evaluation of adenosine deaminase activity for the diagnosis of pleural TB in lymphocytic pleural effusions. *Biomarkers Med.* 2013; 7 (1): 113-118.
18. Behrsin RF, Silva Junior CT, Cardoso GP, Barillo JL, Souza JBSS, Araújo EG. Combined evaluation of adenosine deaminase level and histopathological findings from pleural biopsy with Cope's needle for the diagnosis of tuberculous pleurisy. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(6):7239-7246.

Apoiadores PulmãoRJ



Apoiadores SOPTERJ



Artigo de atualização

Diagnóstico e tratamento dos derrames pleurais malignos

Diagnosis and treatment of malignant pleural effusions

Cyro Teixeira da Silva Junior¹, Evaldo Marchi², Lisete Ribeiro Teixeira³

Resumo

Carcinomas brônquicos, com maior frequência os adenocarcinomas, linfomas e carcinoma de mama, constituem 75% das causas de derrame pleural maligno (DPM). Para utilização das diversas opções terapêuticas paliativas disponíveis deve ser considerada uma avaliação multidisciplinar do estado do paciente, em conjunto com a experiência do profissional médico assistente, a capacidade técnica da instituição onde o tratamento será realizado e o custo-benefício.

Descritores: derrame pleural, derrame pleural maligno

Abstract

Lung cancer, more often adenocarcinomas, lymphomas and breast carcinoma, are 75.0% of the causes of malignant pleural effusion. Palliative therapeutic options should be considered a multidisciplinary assessment of the patient's condition, together with the experience of the physician assistant professional, technical capacity of the institution where the treatment will be carried out and cost-effective.

Keywords: pleural effusion, malignant pleural effusion

1. Professor Associado da Disciplina de Pneumologia do Departamento de Medicina Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense (Niterói, Rio de Janeiro); Responsável pelo Laboratório de Pesquisa em Líquido Pleural do Instituto de Biologia da UFF; Ex-coordenador da Comissão de Pleura da SBPT

2. Professor Livre-Docente. Membro do Grupo de Pleura da Disciplina de Pneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - FMUSP. Professor de Cirurgia Torácica da Faculdade de Medicina de Jundiaí. Ex-Coordenador da Comissão de Pleura da SBPT

3. Professora Associada Livre-Docente da Disciplina de Pneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - FMUSP; Chefe do Grupo de Pleura do Serviço de Pneumologia do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da FMUSP - São Paulo (SP). Ex-Coordenadora da Comissão de Pleura da SBPT

Endereço para correspondência: Cyro Teixeira da Silva Junior - Rua da Conceição 13/210 – CEP: 24 020 080 - Centro – Niterói (RJ) – Brasil

Email: ctsilvajunior@predialnet.com.br

Introdução

O espaço pleural, um ambiente estéril e isolado na cavidade torácica, representa um local metastático atramente para vários tipos de câncer. Carcinomas brônquicos, com maior frequência os adenocarcinomas, linfomas e carcinoma de mama, constituem 75% das causas de derrame pleural maligno (DPM)^{1,2}.

1) Diagnóstico

Devido ao estágio avançado da doença primária, muitos pacientes com derrame pleural maligno podem apresentar sintomas gerais como emagrecimento, anorexia, caquexia e/ou adenomegalias. Uma pequena porcentagem de pacientes pode se apresentar assintomática e o achado de síndrome do derrame pleural ser incidental através de exame físico e/ou imagem. Entretanto, em alguns casos, esta pode ser única manifestação que sugere malignidade. Os derrames pleurais malignos são geralmente volumosos nos exames de imagem e sintomáticos na sua apresentação clínica. Dispneia é o sintoma mais comum, ocorrendo em mais de 50% dos casos, podendo estar acompanhada de dor torácica e tosse. A dor torácica é usualmente relacionada ao envolvimento da pleura parietal, arcos costais e estruturas intercostais¹⁻⁵.

Os exames de imagem mais utilizados que sugerem a síndrome do derrame pleural maligno são a radiografia simples de tórax (incidências em PA, perfil e Lateral), ultrassonografia transtorácica com ênfase no espaço pleural, tomografia computadorizada de tórax convencional com contraste, ressonância magnética (RM) e tomografia por emissão de pósitrons (PET)². Cabe lembrar que a RM e PET são solicitados em ocasiões especiais.

Após ser estabelecido o diagnóstico clínico e imagético de síndrome do derrame pleural maligno, a etapa subsequente consiste na realização de procedimentos cirúrgicos com os quais serão obtidos materiais que no laboratório se transformarão em amostras para realização de exames sugestivos e específicos de derrame pleural maligno.

Os procedimentos cirúrgicos utilizados, geralmente em sequência, são a toracocentese, biópsia pleural fechada com agulha, toracoscopia vídeo-assistida (VATS), broncoscopia e toracotomia¹⁻⁵.

Na toracocentese podemos realizar a análise do líquido pleural e de suas características físicas, bioquímicas e citopatológicas. Um líquido pleural maligno geralmente é classificado como exsudativo pelos critérios clássicos de Light¹. Atualmente a dosagem no líquido pleural de marcadores tumorais e análise cromossômica são exames que podem sugerir a presença de derrame pleural maligno⁶.

Em derrames neoplásicos, a acurácia da biópsia pleural fechada (por agulha) é menor que a da citologia oncótica do líquido pleural. A biópsia pleural fechada de pleura parietal possui sensibilidade entre 40% e 75%

dos casos e depende do estágio do tumor, da extensão do comprometimento da pleura parietal, do número de amostras representativas, experiência do patologista e da experiência do médico que a está realizando. A biópsia cirúrgica por VATS ou por toracoscopia apresenta uma sensibilidade diagnóstica acima de 95%¹⁻⁵.

O diagnóstico de derrame pleural neoplásico requer a demonstração citológica (no líquido pleural) ou histológica (no fragmento de pleura) de células neoplásicas¹⁻⁵. Vale lembrar que um pequeno percentual de pacientes com neoplasia maligna pode desenvolver derrame pleural devido a doenças não neoplásicas, como insuficiência cardíaca, infecções, hipoproteinemia e insuficiência renal. A combinação das sensibilidades da toracocentese representada pela citopatologia e da biópsia pleural fechada com agulha representada pelo exame histopatológico em uma série de casos foi de 74%. A combinação dos procedimentos diagnósticos nesta série em conjunto com a toracoscopia aumentou a sensibilidade diagnóstica para 97%¹⁻⁵.

2) Opções terapêuticas

O objetivo principal no tratamento do derrame pleural maligno é a melhora da dispneia e, eventualmente, da dor torácica. A intensidade da dispneia, por sua vez, é dependente do volume do derrame, tempo em que este volume se acumula na cavidade pleural, de doença pulmonar pré-existente, e do envolvimento do pulmão e da pleura na doença maligna (presença de linfangite carcinomatosa, obstrução brônquica ou encarceramento pulmonar por neoplasia)¹⁻⁵.

a) Observação da evolução do derrame

Derrames pleurais malignos de pequeno volume, pouco sintomáticos, não progressivos e não recidivantes podem ser acompanhados somente com observação clínica de sua evolução. No entanto, esta não é uma recomendação uniformemente aceita, pois alguns autores argumentam que este pode ser o momento ideal do controle do derrame por pleurodese porque um paciente minimamente sintomático encontra-se geralmente com o estado geral preservado, boa capacidade de desempenho e com o pulmão idealmente capacitado para a reexpansão e, portanto, com baixo risco cirúrgico e alta probabilidade de sucesso no controle do derrame neoplásico^{1-5,7}.

b) Quimioterapia e radioterapia

Nos pacientes com neoplasia maligna sensível ao tratamento quimioterápico sistêmico e com dispneia controlada, recomenda-se, pelo menos inicialmente, o tratamento não cirúrgico. Os linfomas, carcinoma de mama, carcinoma de pulmão de pequenas células, câncer da próstata, câncer de ovário, tumores germinativos e câncer de tireóide são sensíveis ao tratamento quimioterápi-

co. Esta conduta se justifica pois, em muitas situações, o tratamento sistêmico pode controlar o tumor, sendo o derrame pleural absorvido espontaneamente¹⁻⁵. A radioterapia do mediastino pode ser uma opção terapêutica para linfomas com ou sem quilotórax⁷.

c) Toracocenteses terapêuticas, esvaziamento e drenagem pleural

Com derrame pleural maligno sintomático ou refratário ao tratamento sistêmico, estão indicadas pela literatura as toracocenteses repetidas respeitando-se as contra-indicações relativas ou esvaziamento/drenagem pleural com cateteres de fino calibre (10 a 14F). Estes procedimentos estão recomendados para alívio da dispneia e em pacientes com pulmão não expansivo após a toracocentese ou em pacientes debilitados com baixos índices de *performance status* (Karnofsky menor do que 70 ou ECOG maior do que 2)^{1-5,7}. Trabalho brasileiro recente concluiu que a escala do ECOG é um preditor independente de sobrevida em pacientes com DPM no momento inicial do diagnóstico. Este fator prognóstico pode ajudar os médicos a selecionar pacientes para tratamento paliativo apropriado desta síndrome⁸.

d) Pleurodese química com drenagem pleural

Nos derrames pleurais malignos com inequívoca evidência de capacidade de reexpansão pulmonar está indicada a pleurodese química paliativa. A reexpansão pulmonar total ou no mínimo de 75% do pulmão é fundamental para a indicação da pleurodese, e pode ser constatada após o esvaziamento pleural por toracocentese, por drenagem ou pela observação direta durante a realização de pleuroscopia ou videotoracoscopia. Outras indicações de pleurodese são pneumotórax recidivante e alguns derrames pleurais benignos⁹⁻¹¹.

As principais contra-indicações relativas para pleurodese química são expectativa de sobrevida menor do que 90 dias, neoplasia com disseminação metastática extensa, desempenho físico com baixa capacidade e comprometimento extenso do pulmão homolateral. Fatores preditivos de rendimento baixo para pleurodese inclui resultado de pH do líquido pleural medido pelo aparelho de gasometria menor do que 7,2 e/ou glicose pleural menor do que 60 mg/dL e/ou DLH pleural maior do que 600 U/L⁹⁻¹¹.

Um agente ideal de pleurodese química deve ser altamente eficaz, de baixo custo e facilmente disponível. Nestas condições drogas de custo elevado como a bleomicina e pouco disponíveis comercialmente como a tetraciclina e derivados não têm sido frequentemente empregadas. O agente mais utilizado e mais efetivo na atualidade é o talco. Outra opção é o nitrato de prata. Ambos possuem efetividade na indução pleurodese acima de 70%¹²⁻¹⁴.

e) Pleurodese por VATS

A VATS é um procedimento que apresenta alta efetividade (em torno de 90% dos pacientes). Possui a vantagem de poder confirmar o diagnóstico de derrame pleural maligno e simultaneamente realizar o tratamento através da pleurodese. Diversos trabalhos na literatura mostram equivalência estatística entre a pleurodese química por cateter e a toracoscopia com talco. A diretriz britânica sobre derrame pleural maligno chama atenção para a capacidade da toracoscopia de retirar loculações, aspirar coágulos de sangue e permitir a expansão pulmonar por liberação de adesões^{2,13,14}.

f) Pleurectomia parietal, shunt pleuroperitoneal, cateteres de longa duração

O que fazer na falha da pleurodese química para controle do derrame pleural neoplásico? Alternativas terapêuticas como a pleurectomia parietal em caso de mesoteliomas, shunt pleuroperitoneal ou a colocação de cateteres de longa duração são descritas para palição dos sintomas¹²⁻¹⁶.

O uso de *shunt* pleuroperitoneal, desviando o derrame pleural para a cavidade peritoneal, também oferece alívio duradouro da dispneia. O paciente pode “bombeiar” o líquido pleural para o abdome quando houver piora da dispneia, aliviando a pressão intrapleural. Os resultados são bons e as complicações estão relacionadas à oclusão do cateter ou infecção. A disseminação de células neoplásicas na cavidade peritoneal não é um fator limitante, em virtude do mau prognóstico da situação clínica e do caráter de doença disseminada¹²⁻¹⁶.

A colocação de cateteres de longa duração (tipo “pig tail”) pode ser feita com anestesia local, em caráter ambulatorial e a drenagem se faz por gravidade. O paciente e sua família são instruídos para o manejo domiciliar ou ainda o paciente pode vir ao hospital periodicamente para esvaziar o derrame. Este é um método cada vez mais utilizado na atualidade, sendo considerado uma solução simples e prática para o controle do derrame pleural neoplásico recidivante com pulmão não passível de reexpansão. Devemos lembrar ainda que este cateter poderá ser utilizado também para administração de drogas esclerosantes na cavidade pleural para uma eventual tentativa de pleurodese¹²⁻¹⁶.

Concluimos que DPM é um indicador de doença avançada e de péssimo prognóstico. Para utilização das diversas opções terapêuticas paliativas disponíveis devem ser considerados uma avaliação multidisciplinar do estado do paciente, em conjunto com a experiência do profissional médico assistente, a capacidade técnica da instituição onde o tratamento será realizado e o custo-benefício. Novas opções terapêuticas promissoras são os bloqueadores de VEGF e a terapia genética.

Referências

1. Teixeira LR, Pinto, JAF, Marchi E. Derrame pleural neoplásico. J Bras Pneumol. 2006; 32 (S 4): S 182: S189.
2. Agalioti T, Giannou AD, Stathopoulos GT. Pleural involvement in lung cancer. J Thorac Dis. 2015; 7(6):1021-1030.
3. BTS Pleural Disease Guideline Group. Management of a malignant pleural effusion: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. Thorax. 2010; 65 (S 2): ii32-ii40.
4. Hooper C, Gary Lee YC, Maskell N. BTS Guidelines Investigation of a unilateral pleural effusion in adults: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. Thorax. 2010; 65: ii4-ii17.
5. ATS. Management of Malignant Pleural Effusions. Am J Respir Crit Care Med. 2000; 162: 1987-2001.
6. Silva Junior CT, Cardoso GP, Araujo EG. Valor de referência e parâmetros de diagnóstico da enolase neurônio específica pleural (NSE-L) no Brasil - Estado do Rio de Janeiro. Pulmão RJ. 2009; S3: S14.
7. Uzbeck MH, Almeida FA, Sarkiss MG, Morice RC, Jimenez CA, Eapen GA, Kennedy MP. Management of Malignant Pleural Effusions. Adv Ther. 2010; 27(6): 334-347.
8. Zamboni MM, Silva Junior CT, Baretta R, Cunha ET, Cardoso GP. Important prognostic factors for survival in patients with malignant pleural effusion. BMC Pulm Med. 2015; 15: 29. DOI 10.1186/s12890-015-0025-z.
9. Neragi-Miandoab S. Malignant pleural effusion, current and evolving approaches for its diagnosis and management. Lung Cancer. 2006; 54: 1-9.
10. Gary Lee YC, Light RW. Management of malignant pleural effusions. Respirology. 2004; 9: 148-156.
11. Rodriguez-Panadero F, Montes-Worboys A. Mechanisms of pleurodesis. Respiration. 2012; 83: 91-98.
12. Vargas FS, Teixeira LR, Carmo AO, Marchi E, Vaz MC, Antonangelo L, Jatene FB. Pleurodesse: perspectivas futuras. J. Pneum. 2000; 26 (6): 307-3012.
13. Antonangelo L, Vargas FS, Teixeira LR, Acencio MM, Vaz MA, Filho MT, Marchi E. Pleurodesis induced by talc or silver nitrate: evaluation of collagen and elastic fibers in pleural remodeling. Lung. 2006; 184: 105-111.
14. Musani AI. Treatment options for malignant pleural effusion. Curr Opin Pulm Med. 2009; 15: 380-387.
15. Kaifi JT. Multidisciplinary management of malignant pleural effusion. J Surg Oncol. Article published online: 29 SEP 2011.
16. Clive AO, Jones HE, Bhatnagar R, Preston NJ, Maskell N. Interventions for the management of malignant pleural effusions: a network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev. 2016; doi: 10.1002/14651858.

Apoiadores PulmãoRJ



Apoiadores SOPTERJ



Artigo de atualização

Edema Pulmonar de Reexpansão na Doença Pleural
Re-expansion pulmonary edema in pleural disease

Vânia Faria Freitas¹, Eduardo Haruo Saito²

Resumo

O edema pulmonar de reexpansão é uma condição clínica rara, porém frequentemente letal. É uma complicação secundária à rápida reexpansão do pulmão colapsado em consequência a um pneumotórax ou derrame pleural de grande volume. São de fundamental importância para sua prevenção, o conhecimento da etiopatogenia e a execução de técnica adequada na drenagem pleural tubular e na toracocentese. A sua patogênese é multifatorial. O esvaziamento lento da cavidade pleural, a monitorização da oximetria e administração de oxigênio são necessários para prevenção e tratamento.

Descritores: edema pulmonar, pleura, derrame pleural, pneumotórax

Abstract

The reexpansion pulmonary edema (RPE) is a rare clinical condition, but often lethal. It is a secondary complication to the rapid re-expansion of the lung collapsed as a result of a pneumothorax or pleural effusion of large volume. The fundamental importance for prevention are knowledge of the pathogenesis and executing proper technique on pleural drainage and thoracentesis. Its pathogenesis is multifactorial. Its prevention is still based on slow pleural emptying procedures, without standards to avoid RPE evolution. The oximetry monitoring and administration of oxygen are needed for treatment.

Keywords: Pulmonary edema, pleura, pleural effusion, pneumothorax

Os autores não declararam conflito de interesses.

1. Fisioterapeuta e estagiária da Disciplina de Cirurgia Torácica, Laboratório de Cirurgia Experimental do Departamento de Cirurgia Geral-FCM-UERJ

2. Professor Associado, Doutor e Coordenador da Disciplina de Cirurgia Torácica – Departamento de Cirurgia Geral – FCM - UERJ, Docente da Pós-Graduação Fisiocirurgia – FCM – UERJ, Professor do Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas - UERJ

Email: saitoeduardoharuo61@icloud.com

Introdução

O edema pulmonar de reexpansão é uma condição clínica rara, porém frequentemente letal. Trata-se de uma complicação secundária à rápida reexpansão do pulmão colapsado em consequência a um pneumotórax ou derrame pleural de grande volume^{1,2,3}.

Tendo em vista a alta mortalidade, as medidas de prevenção ainda são a melhor estratégia no manuseio dos pacientes com doenças que podem levar ao edema pulmonar de reexpansão.

Histórico

Em 1853, foi relatado por Pinault, citado por Genofreet al.¹, o primeiro caso de falência respiratória após a realização de toracocentese em um paciente, no qual foi retirado 3000 mL de líquido pleural.

Em 1958, Carlson et al.⁴ descreveram, pela primeira vez, o edema pulmonar de reexpansão relacionado à drenagem de um pneumotórax. O primeiro relato bem documentado ocorreu em 1875, por Foucart. Entre 1958 e 1999, somente 60 casos foram publicados, confirmando assim uma condição clínica de rara incidência^{1,5}. Em 1905, Hartley denominou escarro albuminoso, a grande quantidade de secreção traqueal apresentada por pacientes submetidos à retirada rápida de grandes volumes de líquido, após drenagem pleural por toracocentese.

Mahajan et al. em 1979, demonstraram que o edema resultava de uma combinação de alterações ocorridas pelo rápido influxo de sangue durante a reexpansão, aumentando assim a pressão capilar pulmonar rapidamente, ocorrendo como consequência, o extravasamento de líquido e proteínas para o interior dos alvéolos. Em 1982, Mariand e Glauser publicaram um estudo confirmando a hipótese do extravasamento de conteúdo protéico para os alvéolos.

Em 1988, Mahfood et al.⁹, publicaram um estudo que viria a se tornar referência no estudo de edema pulmonar de reexpansão, foram criados conceitos caracterizando-o como sendo decorrente hipoxemia e lesão da mecânica alvéolo-capilar decorrente do colapso pulmonar prolongado, ocorrendo independente da técnica usada para o esvaziamento pleural tanto no derrame pleural como no pneumotórax.

Em 1997, Trachiotiset al.⁵ demonstraram que 83% dos casos de edema pulmonar de reexpansão ocorrem em pacientes com colapso pulmonar prolongado. Na maioria dos relatos, essa compressão ultrapassou três dias. Sua ocorrência está relacionada também à retirada de grandes tumores e lesões bolhosas que comprimem o pulmão³.

Incidência

Atualmente, a incidência de pneumotórax espontâneo e derrame pleural tem aumentado consideravelmente,

sendo tipicamente tratados com toracocentese ou drenagem do espaço pleural por pressão negativa aspirativa⁶.

São de fundamental importância para sua prevenção, o conhecimento da etiopatogenia e a execução de técnica adequada na drenagem pleural tubular e na toracocentese^{1,3}.

Fisiopatologia e patogênese

A sua patogênese é certamente multifatorial⁵. Diversos fatores podem estar envolvidos no processo, com destaque para o colapso pulmonar com mais de 72 horas de evolução. Este componente é aparentemente determinante da geração das alterações de permeabilidade e pressão capilar pulmonar, bem como da perda de surfactante. Sendo assim, podemos definir o edema pulmonar de reexpansão como causado por duas entidades principais: a alteração de permeabilidade capilar e o aumento da pressão hidrostática, sendo a primeira delas a mais importante.

A alteração da permeabilidade capilar pode ser atribuída a duas causas básicas. Na primeira, predominantemente vascular, o colapso prolongado e o volume do derrame (definido na literatura como um tempo superior a 72 horas e um volume maior que 1500 ml), causam hipoxemia local, provocando lesão da rede capilar e redução da produção de surfactante. A hipoxemia e a lesão capilar produzem a liberação de mediadores inflamatórios (células polimorfonucleares, IL-8, MCP-1, óxido nítrico e radicais livres) o que perpetua a lesão microvascular alterando também a permeabilidade capilar^{1,6,10}. Na segunda, predominantemente alveolar, o aumento da permeabilidade capilar através da alteração da barreira alvéolo-capilar produz um mecanismo de lesão alveolar, induzidos ou pela diminuição do surfactante ou pela reexpansão pulmonar induzida pela distensão alveolar abrupta^{1,9}. A reexpansão pulmonar não causa somente alteração alveolar, mas também faz com grande e rápido influxo de sangue aumente a pressão capilar pulmonar, com decorrente aumento da pressão hidrostática³.

A permeabilidade vascular, alterada por lesão capilar e alveolar, associada ao aumento da pressão hidrostática, ocasiona o extravasamento de líquido e proteínas para o interstício e alvéolos, caracterizando assim o edema pulmonar de reexpansão.

Segundo Genofreet al¹, são fatores de risco para edema pulmonar de reexpansão: cronicidade do colapso; volume do derrame; técnica de reexpansão; permeabilidade vascular pulmonar; obstrução brônquica; diminuição do surfactante e alteração na pressão da artéria pulmonar.

Diagnóstico e Quadro Clínico

O edema pulmonar de reexpansão se manifesta

com frequência logo após o procedimento e geralmente é ipsilateral. Seu diagnóstico é baseado na história, no quadro clínico e na radiologia. Os sintomas do edema pulmonar de reexpansão frequentemente aparecem nas primeiras duas horas após a reexpansão pulmonar, podendo durar por 24 a 48 horas, desaparecendo depois de cinco a sete dias. Seu quadro clínico está relacionado à extensão do edema pulmonar, podendo variar de pacientes assintomáticos até insuficiência cardiorrespiratória^{1,3,11}. Entre os sintomas gerais e sinais de febre, náuseas e vômitos, taquicardia e hipotensão podem estar presentes. Com relação ao quadro respiratório, o paciente pode apresentar dispnéia de variadas intensidades, dor torácica, tosse associada ou não com escarro róseo e espumoso, cianose e presença de estertores unilaterais na ausculta pulmonar^{1,3}.

A radiografia de tórax demonstra comprometimento pulmonar unilateral e ipsilateral com padrão de preenchimento alveolar envolvendo o pulmão por inteiro com opacidade intersticial, consolidações e broncograma aéreo dentro de poucas horas após a realização do procedimento^{1,3}.

A evolução clínica e os fatores radiológicos são importantes no diagnóstico diferencial, que inclui: edema pulmonar cardiogênico, infecção pulmonar ou pneumonia de rápida evolução, especialmente em pacientes imunodeprimidos^{1,11}.

Tratamento e Prognóstico

Nos casos considerados leves de edema pulmonar de reexpansão, estes podem ser revertidos com oxigênio suplementar, ventilação convencional, restrição hídrica e medicação como diuréticos e agentes inotrópicos. Já em se tratando de casos mais graves, podemos inicialmente lançar mão da ventilação não-invasiva ou, não ocorrendo melhora, da ventilação mecânica invasiva com pressão expiratória final positiva (PEEP). É citado ainda como estratégia no tratamento do edema pulmonar de reexpansão unilateral, o posicionamento do paciente em decúbito lateral, com o hemitórax comprometido em posição superior com o objetivo de reduzir o *shunt* intrapulmonar e melhorar o aporte de oxigênio^{1,2,5,11}. Entretanto, segundo Cho et al.², não há tratamento definitivo para esta condição na sua mais severa forma. Este mesmo autor relata um tratamento bem-sucedido de edema pulmonar de reexpansão iatrogênico severo induzido por drenagem tubular através da ventilação diferencial assíncrona do pulmão, sendo esta uma modalidade relativamente nova de tratamento.

O volume a ser drenado varia de acordo com cada autor. Vários estudos sugerem que o volume ideal a ser drenado em cada procedimento não deve ultrapassar 1000 ml, especialmente em derrames com evolução maior que 72 horas^{1,6,9}. Entretanto, Mahajan et al e Trap-

nel e Thurston, citado por Genofre et al.¹, sugerem um limite seguro de 1500 ml. Além disso, deve-se atentar para o monitoramento da pressão pleural durante o esvaziamento da cavidade até o limite máximo de $-20\text{cmH}_2\text{O}$ ¹.

Com relação à mortalidade, esta ainda não está bem definida, posto que encontramos relatos com índices que variam de 0-20%. Contudo, quase todos os óbitos estão associados ao edema pulmonar bilateral. Embora a incidência no pulmão contralateral seja extremamente rara, a mortalidade pode chegar a 50%.

Prevenção

É baseada nos cuidados a serem tomados durante o procedimento de esvaziamento pleural, não existindo padronizações para evitar seu desenvolvimento.

Conclusões

Deve-se observar o esvaziamento lento da cavidade pleural e a monitorização da oximetria e administração de oxigênio, se necessário. Quando da drenagem pleural, o uso de selo d'água minimiza os riscos de edema pulmonar de reexpansão, principalmente se o colapso tiver mais que três dias. A pressão negativa na drenagem pleural só deve ser utilizada após 24-48 horas da instituição da drenagem, evitando assim a ocorrência de edema agudo de reexpansão.

Referências

1. GENOFRE EH, VARGAS FS, TEIXEIRA LR, VAZ MAC, MARCHI E. Reexpansion pulmonary edema. J Pneumol 2003; 29:101-6.
2. CHO SR, LEE JS, KIM MS. New treatment method for reexpansion pulmonary edema: differential lung ventilation. Ann Thorac Surg 2005; 80:1933-4.
3. MARSICO GA, VENTURINI GC, AZEVEDO DE, FILHO IM, AZEVEDO LG, MARSICO PS. Edema pulmonar de reexpansão. Pulmão RJ 2006; 15(2):126-129.
4. CARLSON RI, CLASSEN KL, GOLLAN F. Pulmonary edema following the rapid expansion of a totally collapsed lung due to pneumothorax: a clinical and experimental study. Surg Forum 1958; 9:367-72.
5. TRACHIOTIS GD, VRICELLA LA, AARON BL, MIX WR. Reexpansion pulmonary edema. Ann Thorac Surg 1997; 63:1205-6.
6. MATSUURA Y, NOMIMURA T, MURAKAMI H, MATSUSHIMA T, KAKEHASHI M, KAJIHARA H. Clinical analysis of reexpansion pulmonary edema. Chest 1991; 100:1562-6.
7. SAITO S, OGAWA J, MINAMIYA Y. Pulmonary reexpansion causes xanthine oxidase-induced apoptosis in rat lung. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2005; 289(3):400-6.
8. SAWAFUJI M, ISHIZAKA A, KOHNO M, KOH H, TASAKA S, ISHII Y, KOBAYASHI K. Role of Rho-Kinase in reexpansion pulmonary edema in rabbits. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2005; 289(6):946-53.
9. MAHFOOD S, HIX WR, AARON BL, BLAES P, WATSON DC. Reexpansion pulmonary edema. Ann Thorac Surg 1988; 45:340-5.
10. SAKAO Y, KAJIKAWA O, MARTIN TR, NAKAHARA Y, HADDEN WA 3rd, HARMON CL, et al. Association of IL-8 and MCP-1 with the development of reexpansion pulmonary edema in rabbits. Ann Thorac Surg 2001; 71:1825-32.
11. SHERMAN SC. Reexpansion pulmonary edema: a case report and review of the current literature. J Emerg Med 2003; 24:23-7.

Apoiadores PulmãoRJ



Apoiadores SOPTERJ



Artigo de atualização

Biomarcadores tumorais pleurais na prática clínica: úteis? Inúteis? Incompreendidos?

Pleural tumor markers in clinical practice: useful? Useless? Misunderstood?

*Cyro Teixeira da Silva Junior¹, Joeber Bernardo Soares de Souza², Jorge Luiz Barillo³,
Patrícia Siqueira Silva⁴, Rodolfo Fred Behrsin⁵, Elizabeth Giestal de Araujo⁶*

Resumo

Os biomarcadores tumorais dosados no líquido pleural possuem relevância estatística e clínica para serem utilizados como sugestão do diagnóstico diferencial entre derrames pleurais malignos e benignos nos casos onde os primeiros resultados da citopatologia e histopatologia são ambos inconclusivos.

Descritores: derrame pleural, biomarcadores tumorais

Abstract

Tumor biomarkers measured in pleural fluid have statistical and clinical relevance for use as a suggestion of differential diagnosis between benign and malignant pleural effusions in cases where the first results of cytopathology and histopathology are both inconclusive.

Keywords: Pleural effusion, cytology, tumour biomarkers

Os autores negam conflito de interesses.

1. Professor Associado da Disciplina de Pneumologia do Departamento de Medicina Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense – UFF (Niterói, Rio de Janeiro);
2. Médico pneumologista do Serviço de Pneumologia do Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP);
3. Cirurgião de tórax vinculado ao Serviço de Pneumologia do HUAP e do Hospital Santa Isabel (Petrópolis, Rio de Janeiro);
4. Especialista em Análises Clínicas pela UFF;
5. Professor Assistente de Pneumologia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO);
6. Professora titular do Departamento de Neurobiologia do Instituto de Biologia da UFF.

Endereço para correspondência: Cyro Teixeira da Silva Junior - Rua da Conceição 13/210 – CEP: 24 020 080 - Centro – Niterói (RJ) – Brasil

Email: ctsilvajunior@predialnet.com.br

Introdução

Os exames decorrentes dos procedimentos cirúrgicos para investigar a causa de um derrame pleural maligno são a citopatologia do líquido pleural e o histopatológico pleural. Estes exames comprovam o diagnóstico de derrame pleural maligno. Outros exames disponíveis que podem auxiliar a suspeitar do diagnóstico são os biomarcadores tumorais¹.

Uma variedade de substâncias foi qualificada como marcadores tumorais, incluindo antígenos oncofetais, proteínas placentárias, hormônios, enzimas, metabólitos de catecolaminas e outras espécies moleculares. Classicamente, os marcadores tumorais são produzidos por células neoplásicas e liberados na corrente sanguínea. Entretanto, esses biomarcadores podem ser produzidos por tecidos locais invadidos pelo tumor em resposta a invasão direta ou mudanças metabólicas induzidas pelo tumor². Assim, podemos conceituar marcador tumoral de uma maneira mais precisa como sendo "uma substância biológica que expressa alterações celulares e moleculares associadas à transformação maligna". A detecção pode ser realizada em amostras diversas como células, biópsias de tecido, sangue ou líquido orgânico².

Existem vários critérios de classificação dos biomarcadores tumorais. O proposto por Schwartz², classifica os marcadores tumorais em: a) intermediários ou precoces que expressam alterações celulares e moleculares antes do aparecimento da malignidade; e b) marcadores tumorais diagnósticos que estão presentes em associação com a malignidade.

Os biomarcadores tumorais diagnósticos podem ser úteis no manejo clínico dos pacientes com câncer, auxiliando nos processos de diagnóstico, no estadiamento, na avaliação de resposta terapêutica, na detecção de recidivas e prognóstico².

As diretrizes britânicas da *British Thoracic Society* (BTS) publicadas em 2010 afirmam textualmente que "marcadores tumorais no líquido pleural e soro atualmente não têm um papel na investigação do derrame pleural". Exemplifica com a baixa sensibilidade combinada de 54% dos biomarcadores CEA, CA-125, CA 15-3 e CYFRA 21-1. Outro exemplo citado pela diretriz da BTS é a mesotelina, com estudos demonstrando sensibilidades entre 48% e 84% e especificidade entre 70% e 100% para o diagnóstico

de mesotelioma, com resultados falso-positivos para adenocarcinomas de pulmão, linfomas, adenocarcinomas metastáticos de pâncreas e carcinoma de ovário³.

As diretrizes brasileiras publicadas em 2006 afirmam textualmente que "marcadores tumorais do líquido pleural têm um papel secundário no diagnóstico dos derrames neoplásicos. São úteis mais como marcadores de evolução da doença e na diferenciação entre adenocarcinomas e o mesotelioma"⁴.

Um estudo da Universidade Federal Fluminense pioneiro no Brasil realizou 88 dosagens de CEA no soro (CEA-S) e no líquido pleural (CEA-L) retirados simultaneamente de cada paciente (44 pacientes) conforme mostrado na tabela 1. Os grupos de pacientes estudados, de ambos os sexos, com causas comprovadas de derrame pleural foram malignidade (n=17), tuberculose (n=20), transudatos (n=5), infarto pulmonar (n=1) e lupus eritematoso sistêmico (n=1). Pelo teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis foi significativa (P<0,01) a dosagem do CEA-L entre os grupos de pacientes com derrame pleural transudativo, tuberculoso e maligno, assim como foi significativo (P<0,05) a variação nos níveis do CEA-L entre os grupos de pacientes com derrame pleural maligno e transudativo e nos grupos de pacientes com derrame pleural maligno e tuberculoso. Não foi significativo (P>0,05) a variação dos níveis do CEA-L entre os grupos de pacientes com derrame pleural transudativo e tuberculoso⁵.

Tabela 1. Resultados das dosagens quantitativas do CEA-L, método MEIA, em 80 pacientes com síndrome de derrame pleural

DIAGNÓSTICO	NÚMERO DE PACIENTES*	LIMITES DE CEA-L (ng/mL)
ADENOCARCINOMA	18	0,6 – 807,0
CARCINOMA EPIDERMÓIDE	3	15,4 – 24,4
CARCINOMA INDIFERENCIADO	1	1,1
LINFOMAS	3	0,6 – 2,7
TUBERCULOSE	42	0,2 – 20,9
TRANSUDATOS	5	0,1 – 1,6
OUTROS BENIGNOS	8	0,7 – 2,4

x² = 43, 1723 (p menor do que 0,001); média de idade dos pacientes: 59,14 anos (18-79).

FONTE: Laboratório de Pesquisa em Líquido Pleural, Disciplina de Pneumologia, UFF; Laboratório de Imunopatologia, HUAP, UFF

Em 2004 a casuística dos autores anteriores foi ampliada para 80 dosagens de CEA dosados somente no líquido pleural (tabela 2)⁶.

Tabela 2. Resultados dos parâmetros diagnósticos do exame do CEA-L, método MEIA, para diagnóstico de adenocarcinoma pleural, em 80 pacientes com síndrome de derrame pleural. Limiar crítico discriminativo maior ou igual a 20 ng/mL

CARACTERÍSTICAS DIAGNÓSTICAS	RESULTADOS (%)	INTERVALO DE CONFIANÇA (95%)
SENSIBILIDADE	70,0	60,0 – 80,0
ESPECIFICIDADE	90,0	83,5 – 96,5
VALOR PREDITIVO POSITIVO	80,0	71,2 – 88,7
VALOR PREDITIVO NEGATIVO	90,0	83,5 – 96,5
EFICIÊNCIA/ACURÁCIA	90,0	83,5 – 96,5
PREVALÊNCIA DA DOENÇA	22,5	13,3 – 31,6

FONTE: Laboratório de Pesquisa em Líquido Pleural, Disciplina de Pneumologia, UFF; Laboratório de Imunopatologia, HUAP, UFF

Na presente casuística o valor de referência do CEA-L foi selecionado pelo método de contra-balanço, como sendo de 20ng/mL, o que pode ter reduzido a sensibilidade, mas aumentou a acurácia (eficiência) máxima do exame. Somente um paciente com tuberculose pleural apresentou dosagem quantitativa de 20,9ng/mL para o CEA-L. Os resultados encontrados no estudo atual estão de acordo com vários outros, mas com técnicas de dosagem por radioimunoensaio ou ELISA⁷⁻¹¹. Outros trabalhos também concluíram que a dosagem do CEA-L foi útil como auxílio diagnóstico de derrame pleural maligno, especialmente do adenocarcinoma pleural. Trabalhos publicados no exterior relataram conclusões semelhantes¹²⁻¹⁸.

Nos anos de 2008 e 2009 o mesmo grupo de pesquisa da UFF publicou dois trabalhos originais de pesquisa sobre neuron-specific enolase no líquido pleural (NSE-L)^{17,18}. Um destes trabalhos teve como objetivo principal determinar um valor de referência ou *cut-off* e os parâmetros diagnósticos da dosagem da NSE-L para o diagnóstico diferencial no líquido pleural dosada por imunofluorometria a tempo resolvido. Na casuística mencionada a NSE-L foi avaliada em 70 (setenta) pacientes: 20 pacientes com derrame pleural maligno devido a NSCLC ou carcinoma brônquico não pequenas células (n=15), linfomas (n=4) e neuroblastoma (n=1). A tuberculose no grupo controle representou 33% dos casos de derrame pleural benigno. O grupo com doenças malignas, de ambos os sexos, possuía média de idade de 67,6 anos (35-92). O grupo controle, de ambos os sexos, possuía média de idade de 49 anos (3-94). A média de dosagens de NSE-L foi mais elevada no grupo maligno (38,5 ± 59,9mcg/L) do que no grupo benigno (9,35 ± 23,7mcg/L) com um valor de p bicaudal igual a 0,0304. A comparação pelo teste de Kruskal-Wallis foi estatisticamente significativa (H=9,998, p=0,0067). O teste *post-hoc* de Dunn calculou uma diferença estatisticamente significativa entre as doenças benignas e NSCLC (p menor do que 0,01), mas não entre linfomas versus NSCLC (p maior do que 0,05) e linfomas versus doenças benignas (p maior do que 0,05). O VR calculado para o diagnóstico de derrame pleural maligno foi de 28,5mcg/L, pelos métodos de contrabalanço e do OR (*diagnostic odds ratio*). Para uma prevalência pré-teste de 28,6%, os parâmetros de padronização do teste da NSE-L, no VR determinado, para o diagnóstico de derrame pleural maligno foi sensibilidade de 30%; especificidade de 96%; VPP de 75%; VPN de 77%; eficiência de 77,1%; razão de verossimilhança positiva de 7,5 e razão de verossimilhança negativa de 0,32. Os autores concluíram que a dosagem de NSE-L foi útil para diferenciar derrame pleural maligno e benigno^{17,18}.

Outro estudo brasileiro recente concluiu que devido a alta especificidade e uma sensibilidade de cerca de 60%, as concentrações de biomarcadores tumorais em derrames pleurais podem ser avaliados em casos de

citologia inconclusiva em pacientes com uma elevada probabilidade pré-teste de doença maligna ou um histórico de câncer¹⁹.

Como conclusão afirmamos com absoluta convicção que os biomarcadores tumorais dosados no líquido pleural possuem relevância estatística e clínica para serem utilizados como sugestão do diagnóstico diferencial entre derrames pleurais malignos e benignos nos casos onde os primeiros resultados da citopatologia e histopatologia são ambos inconclusivos.

Referências

1. Silva Junior CT, Souza JBS, Barillo JL, Cardoso RBB, Kanaan S, Xavier AR, et al. Biomarcadores diagnósticos de tuberculose em pleurologia. *JBM*. 2013; 101 (5): 21-23.
2. Schwartz MK. Cancer markers. In: De Vita Jr VT, Hellman S, Rosenbergs SA, editors. *Cancer: principles and practices of oncology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1993; p531-542.
3. Hooper C, Gary Lee YC, Maskell N. BTS guidelines investigation of a unilateral pleural effusion in adults: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. *Thorax*. 2010; 65: ii4-ii17.
4. Teixeira LR, Pinto, JAF, Marchi E. Derrame pleural neoplásico. *J Bras Pneumol*. 2006; 32 (S 4): S 182- S189.
5. Silva Junior CT, Paula A, Braga ACO, Vieira RMR, Gomes RLC. Antígeno carcinoembrionário – valor diagnóstico na síndrome do derrame pleural. *J Pneumol*. 1990; 16: 15.
6. Silva Junior CT, Cardoso GP, Braga ACO et al. Antígeno carcinoembrionário pleural: casuística do Hospital Universitário Antônio Pedro (1993-1998). *Pulmão RJ*. 2004; ; 13(1): 13-18.
7. Bonjean S, Cristoferi M, Ratibondi S. Analytical contribution of CEA MEIA IMX. *J Nucl Med Allied Sci*. 1990;34(S4):261-270.
8. Maiolini R, Bagrel A, Chavance C, Krebs B, Herbeth B, Masseyeff R. Study of an enzyme immunoassay kit for carcinoembryonic antigen. *Clin Chem*. 1980;26(12):1718-1722.
9. Lin J, Yan F, Ju H. Noncompetitive enzyme immunoassay for carcinoembryonic antigen by flow injection chemiluminescence. *Clin Chim Acta*. 2004;341(1-2):109-115.
10. Matsumoto K, Yuan J, Wang G, Kimura H. Simultaneous determination of alpha-fetoprotein and carcinoembryonic antigen in human serum by time-resolved fluoroimmunoassay. *Anal Biochem*. 1999;276(1):81-87.
11. Wagner IC, Guimarães MJB, Silva LKN, Melo FM, Muniz MTC. Avaliação dos valores sérico e pleural dos marcadores tumorais CEA, CYFRA21-1 e CA 15-3 em portadores de derrame pleural. *J Bras Pneumol*. 2007; 33 (2): 185-191.
12. Ryu JS, Lee HJ, Cho JH, Han HS, Lee HL. The implication of elevated carcinoembryonic antigen level in pleural fluid of patients with non-malignant pleural effusion. *Respirology*. 2003;8(4):487-491.
13. Villena V, Lopez-Encuentra A, Echave-Sustaeta J, Martin-Escribano P, Ortuno-de-Solo B, Estenez-Alfaro J. Diagnostic value of CA 72-4, carcinoembryonic antigen, CA 15-3, and CA 19-9 assay in pleural fluid. A study of 207 patients. *Cancer*. 1996;78(4):736-740.
14. Hernandez L, Espasa A, Fernandez C, Candela A, Martin C, Romero S. CEA and CA 549 in serum and pleural fluid of patients with pleural effusion. *Lung Cancer*. 2002;36(1):83-89.
15. Miedouge M, Rouzaud P, Salama G, Pujazon MC, Vincent C, Mauduyt MA, Reyre J, Carles P, Serre G. Evaluation of seven tumour markers in pleural fluid for the diagnosis of malignant effusions. *Br J Cancer*. 1999;81(6):1059-1065.
16. Ferrer J, Villarino MA, Encabo G, Felip E, Bermejo B, Vila S, Orriols R. Diagnostic utility of CYFRA 21-1, carcinoembryonic antigen, CA 125, neuron specific enolase, and squamous cell antigen level determinations in the serum and pleural fluid of patients with pleural effusions. *Cancer*. 1999;86(8):1488-1495.
17. Silva Junior CT, Cardoso GP, Araujo EG. Avaliação preliminar da enolase neurônio-específica para o diagnóstico diferencial na síndrome do derrame pleural. *Pulmão RJ*. 2008; 17 (1): 13-17.
18. Silva Junior CT, Cardoso GP, Araujo EG. Valor de referência e parâmetros de diagnóstico da enolase neurônio específica pleural (NSE-L) no Brasil - Estado do Rio de Janeiro. *Pulmão RJ*. 2009; S3: S14.
19. Antonangelo L, Sales RK, Corá AP, MMP Acencio, Teixeira LR, Vargas FS. Pleural fluid tumour markers in malignant pleural effusion with inconclusive cytologic results. *Curr Oncol*. 2015; 22(5): e336-e341.

Apoiadores PulmãoRJ



Apoiadores SOPTERJ



Artigo de atualização

Novo critério bioquímico para classificar transudatos e exsudatos pleurais com dosagens de proteínas totais e desidrogenase láctica somente no líquido pleural

New biochemical criteria for classify transudate and exsudate with dosage of total protein and lactate dehydrogenase only in pleural liquid

Cyro Teixeira da Silva Junior¹, Bernardo Henrique Ferraz Maranhão², Antonio Monteiro da Silva Chibante², Gilberto Perez Cardoso³

Resumo

A correta classificação do líquido pleural em transudato ou exsudato é importante para início do diagnóstico da síndrome do derrame pleural. Um exame ou um conjunto deles precisa ter bom rendimento para cumprir este objetivo. Os autores neste trabalho propuseram novo critério de classificação entre exsudatos e transudatos pleurais com dosagens de proteínas totais (PtnT) e desidrogenase láctica (DLH) exclusivamente no líquido pleural.

Para as dosagens de PtnT-L, o novo ponto de corte determinado para diagnosticar exsudato pleural foi superior a 3,4g/dL e transudato menor ou igual a 3,4g/dL com uma AUC na curva ROC igual a 0,886 ($p=0,0001$). Em relação à DLH-L, o novo ponto de corte determinado para diagnosticar exsudato pleural foi superior a 328,0U/L e transudato menor ou igual a 328,0U/L com uma AUC igual a 0,922 ($p = 0,0001$). O novo critério de classificação proposto obteve significância estatística e clínica para ser utilizado na prática diária considerando seu rendimento diagnóstico quando validado com o critério clássico de Light.

Descritores: derrame pleural, transudato pleural, exsudato pleural.

Abstract

The correct classification of pleural fluid between transudate or exudate is important for early diagnosis of pleural effusion. An exam or a set of them need to have good income to meet this objective. The authors in this paper proposed new classification criteria between exudates and transudate pleural with total protein (Ptn-T) dosages and lactate dehydrogenase (LDH) exclusively on pleural fluid. For PtnT-L, a cutoff point for pleural exudate was higher than 3.4 g/ dL and transudate less or equal to 3.4 g/dL with an AUC on ROC curve equal to 0.886 ($p = 0.0001$). Regarding to LDH-L, a cutoff point for pleural exudate was higher to 328.0 U/L and less than or equal to 328.0 U/L for pleural transudate with an AUC of 0.922 ($p = 0.0001$). The proposed new classification criteria had statistical significance and clinical validation for use in daily practice considering its performance when validated with the classic criteria of Light.

Keywords: pleural effusion, pleural transudate, pleural exudate.

1. Professor Associado de Pneumologia do Departamento de Medicina Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense (UFF)

2. Professores de Pneumologia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO)

3. Professor Titular de Semiologia do Departamento de Medicina Clínica da Faculdade de Medicina da UFF

Endereço para correspondência: Cyro Teixeira da Silva Junior - Rua da Conceição 13/210 – CEP: 24 020 080 - Centro – Niterói (RJ) – Brasil

Email: ctsilvajunior@predialnet.com.br

Introdução

O critério clássico de Light caracteriza como exsudato o líquido pleural que apresente a relação proteínas totais do líquido pleural (PtnT-L) dividida pela relação do soro (PtnT-S) maior do que 0,5; desidrogenase láctica no líquido pleural (DHL-L) maior do que 200 U/L e sua relação DLH-L/DLH-S maior do que 0,6. Posteriormente, a dosagem da DHL-L acima de 2/3 daquela encontrada no soro passou também a ser considerada como indicativa de exsudato^{1,2}.

A correta classificação do líquido pleural em transudato ou exsudato é importante para início do diagnóstico da síndrome do derrame pleural. Isto porque, diante de um transudato a possibilidade de haver doença pleural específica é mínima, diferente se critérios apontarem para um exsudato. No diagnóstico de exsudato a interpretação preliminar nos conduzirá à hipótese de doença pleural, quer seja primária ou secundária a alguma doença relacionada³.

Este trabalho original já foi publicado na íntegra em 2010⁴. Os autores aplicaram o critério clássico de Light com o objetivo principal de estudar seus parâmetros diagnósticos na classificação entre exsudatos e transudatos pleurais. Como objetivos específicos, propuseram novo critério de classificação entre exsudatos e transudatos pleurais com dosagens PtnT e DHL exclusivamente no líquido pleural. Outro objetivo específico foi comparar a acurácia deste novo critério com o critério clássico de Light.

Métodos

Delimitação: Um estudo com delineamento transversal foi utilizado. Um pleurograma foi obedecido e o diagnóstico da causa da síndrome do derrame pleural foi comprovado através de exames e procedimentos específicos. Os exames de DHL (método cinético otimizado) e PtnT (método colorimétrico clássico de biureto) foram realizados em todos os pacientes.

Pacientes, procedimentos e critérios de inclusão: A seleção de pacientes ocorreu entre 2003 e 2006, tendo sido considerados como critérios de inclusão aqueles com quadro clínico e por imagens compatíveis com síndrome do derrame pleural, atendidos nos ambulatórios dos referidos hospitais. Eram necessários exames conclusivos para diagnóstico da causa da síndrome existente, após procedimentos de toracocentese e/ou biópsia fechada com agulha de Cope e/ou toracoscopia e/ou toracotomia. A

abordagem da cavidade pleural e a conservação dos materiais obtidos seguiram as diretrizes brasileiras⁵.

Crítérios de exclusão: Foram excluídos líquidos pleurais de pacientes com hemotórax, terapia anticoagulante, trombolítica e diurética, sorologia positiva para HIV ou com causa indeterminada da síndrome pleural, apesar de exaustivamente investigados, assim como a presença de fibrina, lipemia e bilirrubina no material coletado.

Planejamento estatístico: Uma rigorosa análise estatística foi utilizada com base em critérios internacionais para validação de testes diagnósticos, incluindo cálculo do valor de referência de cada exame usando o método da curva ROC. O valor de P menor do que 0,05 foi considerado estatisticamente significativo para rejeição da hipótese de nulidade.

Resultados

As tabelas 1 e 2 mostram as frequências das causas de transudatos e exsudatos pleurais na casuística estudada.

Tabela 1. Frequências das causas de síndrome do derrame pleural exsudativo (n=152)

CAUSAS	FREQUÊNCIAS – n (%)
Tuberculose	98 (64,0)
Câncer – SCLC	01 (1,0)
Câncer – NSCLC	25 (16,0)
Câncer – Linfomas	03 (2,0)
Câncer – Paramalignos	02 (1,0)
Empiema Pleural	07 (5,0)
Parapneumônico	09 (6,0)
TEP	03 (2,0)
LES	04 (3,0)

Fonte: Ambulatório de Doenças Pleurais do Hospital Gaffrée e Guinle/UNI-RIO e Hospital Universitário Antônio Pedro/UFF. Período: 2003-2006. Abreviaturas: SCLC=small cell lung cancer; NSCLC=non-small cell lung cancer; TEP=tromboembolismo pulmonar; LES=lupus eritematoso sistêmico

Tabela 2. Frequências das causas de síndrome do derrame pleural transudativo (n=29)

CAUSAS	FREQUÊNCIAS – n (%)
ICC	18 (62,0)
IRC	04 (15,0)
Hipoproteinemia	02 (7,0)
Cirrose	02 (7,0)
Atelectasia	01 (3,0)
Síndrome nefrótica	01 (3,0)
Pós-operatório imediato	01 (3,0)

Fonte: Ambulatório de Doenças Pleurais do Hospital Gaffrée e Guinle/UNI-RIO e Hospital Universitário Antônio Pedro/UFF. Período: 2003-2006. Abreviaturas: ICC= insuficiência cardíaca congestiva; IRC= insuficiência renal crônica.

No grupo de pacientes com exsudatos a média de idade foi de 43,3 anos (9 – 43) com predomínio do sexo masculino (66%). No grupo com transudatos a média de idade dos pacientes foi de 60,4 anos (35-89) com predomínio também do sexo masculino (52%).

Nesta casuística, pelo critério clássico de Light a sensibilidade alcançada para o diagnóstico de exsudato foi de 99,8% (97,8 -101,8), com especificidade de 68,6%

(58,3 – 76,6) e acurácia de 94,5% (87,5 – 97,2). A acurácia se mostrou menor quando aplicado aos transudatos. Nestes, alcançamos sensibilidade de 76,1% (66,7 – 83,3), especificidade de 90,1% (82,5 – 94,4) e acurácia de 87,6% (80,1 – 93,0).

Com o objetivo de se estabelecer a classificação entre exsudato e transudato, procedeu-se a dosagem somente no líquido pleural das PtnT e DHL. As acurácias determinadas para cada um destes exames foram extraídas a partir dos valores da AUC da curva ROC e dos valores de referências selecionados pela curva ROC.

Com relação as dosagens de PtnT-L, o novo ponto de corte determinado para diagnosticar exsudato pleural foi superior a 3,4g/dL (> 3,4g/dL) e transudato menor ou igual a 3,4g/dL (\leq 3,4g/dL). AUC calculada foi igual a 0,886 ($p = 0,0001$).

Em relação à DLH-L, o novo ponto de corte determinado para diagnosticar exsudato pleural foi superior a 328,0 U/L (> 328,0 U/L) e transudato menor ou igual a 328,0 U/L (\leq 328,0 U/L). AUC calculada foi igual a 0,922 ($p = 0,0001$).

Após os exames múltiplos de PtnT e DLH, somente dosados no líquido pleural serem utilizados em paralelo, os novos parâmetros diagnósticos do novo critério proposto para diagnóstico de exsudato e transudato pleural estão apresentados na tabela 3.

Tabela 3. Parâmetros diagnósticos do critério novo para diagnóstico de exsudato (proteínas totais – L > 3,4 g/dL; DHL – L > 328 U/L) e transudato pleural (proteínas totais – L \leq 3,4 g/dL; DHL – L \leq 328 U/L) após os exames múltiplos serem utilizados em paralelo

PARÂMETROS DIAGNÓSTICOS	RESULTADOS (IC 95%)
EXSUDATOS	
Sensibilidade - %	99,4 (98,7 – 99,7)
Especificidade - %	72,6 (69,7 – 75,2)
Valor preditivo positivo - %	95,2 (93,6 – 96,3)
Valor preditivo negativo - %	96,8 (95,5 – 97,2)
Razão de verossimilhança positiva - %	3,6
Razão de verossimilhança negativa - %	0,01
Acurácia - %	99,2 (98,4 – 99,5)
TRANSUDATOS	
Sensibilidade - %	98,5 (93,0 – 99,0)
Especificidade - %	83,4 (74,0 – 89,0)
Valor preditivo positivo - %	30,0 (21,0 – 39,0)
Valor preditivo negativo - %	100,0 (96,0 – 100,0)
Razão de verossimilhança positiva - %	5,8
Razão de verossimilhança negativa - %	0,02
Acurácia - %	90,0 (82,0 – 94,0)

Fonte: Ambulatório de Doenças Pleurais do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (UNI-RIO) e Hospital Universitário Antônio Pedro (UFF). Período: 2003-2006

A acurácia do novo critério proposto (dosagem isolada de PtnT-L e DHL-L) foi comparada com a acurácia do critério clássico de Light encontrada em nossa casuística (tabela 4).

Discussão

Neste trabalho observamos o predomínio da tuberculose como causa mais frequente de síndrome do

derrame pleural. Nos estudos internacionais as neoplasias malignas aparecem como as principais causas de exsudatos^{1,3,6}. Em relação aos transudatos, encontramos a insuficiência cardíaca congestiva como principal causa em nosso estudo e em outros estudos da literatura^{1,3,6}.

Os resultados apresentados por Light e colaboradores para classificar os líquidos pleurais em transudatos ou exsudatos foram utilizados com uma estratégia estatística denominada testes múltiplos em paralelo¹. Na realidade, o critério de Light eleva a probabilidade do diagnóstico porque é uma associação de testes diagnósticos.

Uma associação de testes (paralelo ou em série) diminui o número de diagnósticos incorretos. No caso de um teste diagnóstico ser utilizado como uma estratégia estatística em paralelo, se o resultado de um dos dois ou mais testes são positivos, o teste ou critério múltiplo também acompanhará esta positividade.

Obtivemos com o novo critério proposto para detecção de exsudatos rendimento diagnóstico superior ao critério clássico de Light, conforme observamos na tabela 4. Entretanto, no grupo dos transudatos o novo critério proposto não foi estatisticamente significante ($P=0,908$).

Outros estudos focalizaram o critério de Light com o propósito de torná-lo mais prático, sem consequente perda de seu poder discriminatório. Neste aspecto não

concordamos com o trabalho de Porcel e colaboradores⁷ porque a dosagem de DLH no líquido pleural traduz como está o estado da superfície pleural: sem doença na maioria dos transudatos ou lesão do tecido por infecção, inflamação ou neoplasia nos exsudatos.

A utilização do critério clássico de Light classificou adequadamente os dois tipos de derrame pleural em nossa amostra. Porém, lembramos que para sua utilização faz-se necessária a coleta simultânea de sangue e líquido pleural, o que, embora aparentemente simples, implica na necessidade de se ampliar a técnica diagnóstica. Tal fato gera a obrigatoriedade de se obter dois materiais distintos, tornando-se o painel mais complexo

ao não especialista, bem como agregando custos financeiros adicionais.

As dosagens isoladas das PtnT e DHL, exclusivamente no líquido pleural, com os pontos de corte de 3,4mg/dL e 328,0 U/L, respectivamente, demonstraram-se eficazes e promissoras já que a acurácia foi significativamente superior quando comparada ao critério clássico de Light de nossa casuística. A importância de nosso es-

tudo foi citada por Hassan e colaboradores em 2012 no *Pulmonary Medicine*⁸.

Concluímos que o estudo do critério clássico de Light em casuística nacional obteve parâmetros diagnósticos semelhantes ao estudo original. O novo critério de classificação proposto para classificar exsudatos e transudatos pleurais com dosagens de proteínas totais e DHL, isoladamente no líquido pleural, obteve significância estatística e clínica para ser utilizado na prática diária considerando o rendimento deste novo critério quando validado com o critério clássico de Light.

Tabela 4. Comparação das acurácias dos critérios pesquisados

ACURÁCIA - %	Critério clássico de Light	Novo critério	Valor de p do qui-drado
EXSUDATOS	94,5%	99,2%	0,0022
TRANSUDATOS	87,6%	90,0%	0,908

Fonte: Ambulatório de Doenças Pleurais do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (UNI-RIO) e Hospital Universitário Antônio Pedro (UFF). Período: 2003-2006.

Referências

1. Light RW, Macgregor MI, Luchsinger PC, Ball WC. Pleural effusion: The diagnostic separation of transudates and exudates. *Ann Intern Med.* 1972; 77:507-513.
2. Maranhão BHF, Silva Junior CT, Cardoso GP. Biochemicals criterions to differentiate between pleural transudates and exudates. *Pulmão RJ.* 2005; 14(4): 315-320.
3. Vilhena V, López Encuentra A, Echave-Sustaeta J, Alvarez Martinez C, Martin Escribanoc P. Estudio prospectivo de 1000 consecutivos pacientes con derrame pleural. Etiologia del derrame y características de los pacientes. *Arch Bronconeumol.* 2002; 38:21-26.
4. Maranhão BHF, Silva Junior CT, Chibante MAS, Cardoso GP. Dosagem de proteínas totais e desidrogenase láctica para o diagnóstico de transudatos e exsudatos pleurais: redefinindo o critério clássico com uma nova abordagem estatística. *J Bras Pneumol.* 2010; 36(4): 468-474.
5. Antonangelo L, Capelozzi V. Coleta e preservação do líquido pleural e biópsia pleural. *J Bras Pneumol.* 2006; 32 (S4): S163-S169.
6. Hirsch A, Ruffie P, Nebut M, Bignon J, Chrétien J. Pleural effusion: laboratory tests in 300 cases. *Thorax.* 1979; 34; 106-112.
7. Porcel JM, Peña JM, Vera CV, Esquerda A. Revaluación del método estándar (criterios de Light) para identificar exudados pleurales. *Med Clin (Barc).* 2006;126(6): 211-213.
8. Hassan T, Al-Alawi M, Chotirmall SH, McElvaney NG. Pleural Fluid Analysis: Standstill or a Work in Progress? *Pulm Med.* 2012; doi:10.1155/2012/716235.

Apoiadores PulmãoRJ



Apoiadores SOPTERJ



Artigo de atualização

Profilaxia para o derrame pleural parapneumônico e empiema pleural Prophylaxis for parapneumonic pleural effusion and empyema pleural

Cyro Teixeira da Silva Junior¹

Resumo

O derrame pleural parapneumônico e o empiema pleural são complicações que podem ocorrer durante a evolução de uma pneumonia ou abscesso pulmonar. A doença pneumocócica invasiva (DPI) é definida como uma infecção

confirmada pelo isolamento do *Streptococcus pneumoniae* a partir de um material do paciente normalmente estéril como, por exemplo, sangue, líquido cerebrospinal e pleural. Atualmente os dois tipos de vacinas anti-pneumocócicas disponíveis no Brasil empregam tecnologias diferentes. Estudo publicado recentemente concluiu que existe um declínio significativo na incidência global de DPI no Brasil. Esses resultados foram observados em crianças com menos de 2 anos de idade após a introdução da vacina conjugada.

Descritores: derrame pleural, profilaxia, *Streptococcus pneumoniae*, doença pneumocócica invasiva, vacina pneumocócica conjugada.

Abstract

The parapneumonic pleural effusion and empyema are complications that can occur during the course of pneumonia or lung abscess. The invasive pneumococcal disease (IPD) is defined as an infection confirmed by the isolation of *S. pneumoniae* from patient with normally sterile sample such as, for example, blood, cerebrospinal and pleural fluids. There are two antipneumococcal vaccines available in Brazil: Pneumococcal polysaccharide (PPSV23) and pneumococcal conjugate (PCV13). Currently a published study concluded that there was a significant decline in the overall incidence of IPD in Brazil. These results were observed in children less than 2 years after the introduction of the conjugate vaccine.

Keywords: pleural effusion, prophylaxis, *Streptococcus pneumoniae*, invasive pneumococcal disease, pneumococcal conjugate vaccine.

Os autor nega conflito de interesses.

1. Professor Associado da Disciplina de Pneumologia do Departamento de Medicina Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense (Niterói, Rio de Janeiro); Responsável pelo Laboratório de Pesquisa em Líquido Pleural do Instituto de Biologia da UFF; Ex-coordenador da Comissão de Pleura da SBPT.

Endereço para correspondência: Cyro Teixeira da Silva Junior - Rua da Conceição 13/210 - CEP: 24 020 080 - Centro - Niterói (RJ) - Brasil

Email: ctsilvajunior@predialnet.com.br

Introdução

O derrame pleural parapneumônico (DPP) e o empiema pleural são complicações que podem ocorrer durante a evolução de uma pneumonia ou abscesso pulmonar. A prevalência do DPP está em cerca de 25% a 44% dos casos de pneumonias adquiridas na comunidade (PAC). A prevalência do empiema é menos comum (5%-10%)¹⁻³.

Na maioria das vezes o quadro clínico do DPP se sobrepõe ao da PAC, sendo ele descoberto devido à realização de um exame de imagem de tórax para um diagnóstico inicial ou avaliação da falta de resposta ao tratamento para a PAC. Além da pneumonia pneumocócica, o DPP é uma complicação também muito frequente da pneumonia estafilocócica na faixa etária pediátrica podendo inclusive fazer parte de seu quadro clínico¹⁻³.

A antibioticoterapia deve ser preferencialmente baseada no exame ou conhecimento da resistência bacteriana encontrada na unidade hospitalar se o paciente estiver internado. Em casos de PAC a antibioticoterapia deve ter como alvo o germe mais frequente em sua causa que é o *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*)¹⁻³. Cabe lembrar que os aminoglicosídeos não apresentam boa difusão em líquido pleural e parecem serem inativados pelo baixo pH e o oxigênio do micro ambiente de um empiema pleural⁴.

As vacinas utilizadas em adultos para prevenção de doenças infecciosas incluem quatro doenças com alto grau de invasividade, morbidade e mortalidade de muitos pacientes. São vacinas contra influenza, pertussis, tuberculose e *Streptococcus pneumoniae*⁵.

A doença pneumocócica invasiva (DPI) é definida como uma infecção

confirmada pelo isolamento do *S. pneumoniae* a partir de um material do paciente normalmente estéril como, por exemplo, sangue, líquido cefalorraquidiano e pleural. Se uma amostra de líquido pleural é examinada para antígeno do *S. pneumoniae* ou o seu DNA por PCR o diagnóstico deve ser realizado mesmo se o paciente estiver em uso de antibióticos^{6,7}.

Atualmente os dois tipos de vacinas anti-pneumocócicas disponíveis no Brasil empregam tecnologias diferentes. A vacina polissacarídica 23-valente (VPP-23 ou pneumo 23) é uma formulação não conjugada a carreadores, que possui antígenos da parede de 23 sorotipos de *S. pneumoniae*. Esses são responsáveis por cerca de 90% das cepas implicadas na DPI^{5,8,9}.

A pneumo 23 é constituída de uma suspensão de antígenos polissacarídicos purificados, não conjugados, em solução salina e conservada por fenol e timerosal. Além da proteção para DPI, está indicada na população indígena e em usuários de 60 anos ou mais, não vacinados e que vivem acamados e/ou em instituições fechadas, tais como casas geriátricas, hospitais, unidades

de acolhimento, asilos e casas de repouso. Geralmente, as vacinas bacterianas e virais atenuadas não devem ser administradas a usuários com imunodeficiência congênita ou adquirida, portadores de neoplasia maligna, em tratamento com drogas imunossupressoras, em gestantes e em crianças menores de 2 anos de idade. A exceção se dá em situações de alto risco de exposição a algumas doenças virais preveníveis por vacinas^{5,8,9}.

Cabe lembrar ao pneumologista e a outros especialistas que existem situações especiais que devem ser avaliadas para a indicação ou não de vacinação. Por exemplo: pacientes em uso de terapia com corticosteróides devem ser vacinados com intervalo de, pelo menos, três meses após a suspensão do medicamento. Em relação aos corticosteróides é considerada imunossupressora a dose superior a 1-2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente por tempo superior a 14 dias. A dose considerada anti-inflamatória é de 0,5mg/kg/dia de prednisona ou equivalente. Não constituem contraindicação doses inferiores às mencionadas, mesmo por período prolongado e uso de corticóides por via inalatória ou tópicos ou em esquemas de altas doses em curta duração (menor do que 14 dias). Pacientes infectados pelo HIV precisam de proteção especial contra as doenças imuno-preveníveis, mas é necessário avaliar cada caso individualmente^{5,8,9}.

Uma dose de pneumo 23 deve ser administrada durante a Campanha Nacional de Vacinação contra a *Influenza*. A partir dos 60 anos de idade uma dose única adicional deve ser administrada, respeitando-se o intervalo mínimo de 5 anos da dose inicial. A via de administração recomendada é a intramuscular^{8,9}.

As contraindicações seguintes recomendadas são falsas: doença aguda benigna sem febre, prematuridade ou baixo peso ao nascer, ocorrência de evento adverso em dose anterior de uma vacina, diagnósticos clínicos prévios de doença, doença neurológica estável ou progressiva com sequela presente, antecedente familiar de convulsão ou morte súbita, alergias (exceto as alergias graves a algum componente de determinada vacina com anafilaxia comprovada), história familiar de evento adverso a vacinação, uso de antibiótico e antiviral, tratamento com corticosteróides em dias alternados em dose não imunossupressora, uso de corticosteróides inalatórios ou tópicos ou com dose de manutenção fisiológica, convalescença de doenças agudas, internação hospitalar e mulheres em amamentação^{8,9}.

O segundo tipo de vacina disponível utiliza um carreador protéico, conjugado aos antígenos polisacarídeos vacinais. Essa combinação aumenta o efeito imunogênico e a duração da memória imunológica, conferindo proteção mais duradoura. Atualmente existem duas novas formulações conjugadas com antígenos de 10 e 13 (VPC13) sorotipos para a prevenção da DPI^{8,9}.

O Comitê Consultivo em Práticas de Imunizações

(ACIP), do Centro de Controle de Doenças (CDC) dos EUA considera que o uso da VPC13 pode desempenhar um importante papel na redução da incidência e da carga da DPI e PAC causadas pelos 13 sorotipos de *S. pneumoniae*^{8,9}.

Considerando evidências de que a VPC13 proporciona níveis de anticorpos melhores e possível mais longa persistência destes em adultos, e considerando a sugestão de que o uso de vacina conjugada permite uma resposta de reforço quando seguida da aplicação de vacina polissacarídica, o CDC recomenda que indivíduos com mais de 19 anos pertencentes aos grupos de risco recebam VPC13 seguida por VPP23 oito semanas mais tarde^{8,9}.

A VPC13 esta licenciada no Brasil para maiores de 50 anos, e seu uso rotineiro em pacientes com menos de 60 anos que não apresentem comorbidades fica a critério médico. A VPP23 e VPC13 estão disponíveis em serviços privados, para crianças, adolescentes, adultos e idosos com indicações das vacinas. A VPP23 está disponível nos centros de referência para imunobiológicos^{8,9}.

Estudo publicado recentemente concluiu que existiu um declínio significativo na incidência global de DPI (de 20,3 para 3,97 casos/1000 indivíduos) no Brasil. Esses resultados foram observados em crianças com menos de 2 anos de idade ($P = 0,0012$) após a introdução da vacina conjugada¹⁰.

Referências

1. Corrêa RA, Lundgren FLC, Pereira-Silva JL, Silva RLF. Diretrizes brasileiras para pneumonia adquirida na comunidade em adultos imunocompetentes. J Bras Pneumol. 2009; 35 (6): 574-601.
2. Marchi E, Lundgren F, Mussi R. Diretrizes na Abordagem Diagnóstica e Terapêutica das Doenças Pleurais. Derrame pleural parapneumônico e empiema. J Bras Pneumol. 2006; 32 (S4): S190-S196.
3. Sahn SA. Diagnosis and Management of Parapneumonic Effusions and Empyema. Clin Infect Dis. 2007; 45 (11): 1480-1486.
4. Shohet T, Yellin A, Meyerovitch J, Rubinstein E. Pharmacokinetics and therapeutic efficacy of gentamicin in an experimental pleural empyema rabbit model. Antimicrob Agents Chemother. 1987; 31:982-985.
5. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Projeto diretrizes da Associação Médica Brasileira. Vacinação na prevenção das doenças respiratórias infecciosas em adultos. 2012.
6. Drijkoningen JJC, Rohde GGU. Pneumococcal infection in adults: burden of disease. Clin Microbiol Infect. 2014; 20 (Suppl. 5): 45-51.
7. Randle E, Ninis N, Inwald D. Invasive pneumococcal disease. Arch Dis Child Educ Pract Ed. 2011; 96:183-190.
8. Ministério da Saúde. Manual de normas e procedimentos para vacinação. 2014; Disponível em: bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/manual_procedimentos_vacunacao.pdf. Acessado em 10/06/2016.
9. Sociedades Brasileiras de Geriatria, Gerontologia e de Imunizações. Guia de vacinação. 2014-2015. Disponível em: sbgg.org.br. Acessado em 10/06/2016.
10. Santos SR, Passadorea LF, Takagib EH, Fujia CM, Yoshioka CRM, Gilioa AE, Martineza MB. Serotype distribution of Streptococcus pneumoniae isolated from patients with invasive pneumococcal disease in Brazil before and after ten-pneumococcal conjugate vaccine implementation. Vaccine. 2013; 31: 6150-6154.

Apoiadores PulmãoRJ



Apoiadores SOPTERJ



Artigo

O Uso da Ressonância Magnética Nuclear na Avaliação do Derrame Pleural The Use of Nuclear Magnetic Resonance in the Assessment of Pleural Effusion

Fernanda Miraldi Clemente Pessoa¹, Felipe Batista Afonso¹, Alessandro Severo Alves de Melo²

Resumo

O objetivo desta revisão é apresentar os principais aspectos do derrame pleural através de técnicas convencionais e avançadas de ressonância nuclear magnética. Esta modalidade é considerada padrão-ouro para a avaliação da interface pleural e dos derrames pleurais complexos. A indicação deste método na caracterização do derrame pleural é superior em relação à tomografia computadorizada, especialmente em razão da alta resolução na avaliação da pleura. Este estudo revisa as características morfoestruturais e funcionais do derrame pleural livre, loculado, hemorrágico e neoplásico.

Descritores: Derrame pleural, ressonância magnética nuclear, tórax.

Abstract

The aim of this review was to present the main aspects of pleural effusion seen with conventional and advanced magnetic resonance imaging techniques. This modality is considered to be the gold standard for the evaluation of the pleural interface and characterization of complex pleural effusion. The indication for MRI of the thorax in the identification of pleural effusion characterization is increasing in comparison with computerized tomography, specially owing to higher resolution to pleura evaluation. This revises the descriptions of morphological and functional aspects of free, loculated, hemorrhagic and neoplastic pleural effusion.

Keywords: Pleural effusion, magnetic resonance imaging, thorax.

Os autores negam conflito de interesses.

1. Médico Residente do Serviço de Radiologia do Hospital Universitário Antônio Pedro, Niterói, RJ, Brasil.

2. Médico Radiologista, Professor Adjunto e Chefe do Departamento de Radiologia do Hospital Universitário Antônio Pedro, Niterói, RJ, Brasil.

Email: alesevero@gmail.com

Introdução

A investigação do derrame pleural vem sendo aprimorada através do uso de técnicas convencionais e avançadas de ressonância magnética (RM) do tórax. Além de representar um método não invasivo e não ionizante¹, apresenta elevada acurácia para a detecção das afecções pleurais benignas e malignas, desde o derrame pleural até as neoplasias sólidas de alto grau. Em razão da melhor resolução espacial para as partes moles comparada à tomografia computadorizada (TC), permite a melhor caracterização da interface entre a pleura e a parede torácica, bem como com o diafragma, possibilitando a avaliação das características morfoestruturais relacionadas ao espaço pleural². Cumpre ressaltar a maior sensibilidade da RM ao contraste paramagnético em relação à TC, acrescentando marcada superioridade à modalidade nesse aspecto^{3,4}.

A avaliação inicial da RM se dá por seqüências convencionais que trazem a caracterização estrutural da lesão. A ponderação em T1 fornece dados anatômicos de alta precisão, possibilitando a diferenciação do espaço pleural e a gordura expleural. As imagens pesadas em T2 propiciam a distinção entre o espessamento pleural e a presença de derrame. A administração de gadolínio na seqüência T1 realça o contraste entre os tecidos, de modo a aumentar a conspicuidade dos limites lesionais e o tecido sadio. Alguns autores ressaltam ainda a importância da seqüência STIR, que suprime o sinal dos lipídeos, tornando mais fácil a avaliação do hipersinal dos líquidos e das afecções associadas².

Não somente o derrame pleural e o dano estrutural à pleura pode ser estudado, mas também o comprometimento funcional¹ através do uso de seqüências ponderadas em difusão. A imagem pesada em difusão (DWI) é uma técnica baseada na avaliação do movimento browniano das moléculas de água nos tecidos, mobilizando-se livremente em condições normais, o que pode ser quantificado pelo coeficiente de difusão aparente (ADC)⁵. No entanto, esse movimento pode ser alterado e reduzido em ambientes teciduais com alta celularidade ou elevado conteúdo proteico, o que culmina com restrição à difusão às moléculas de água. Desse modo, torna-se possível

a distinção de doenças benignas e malignas, sendo de 100% a especificidade para doença maligna¹, bem como a caracterização do derrame pleural.

Esta revisão da literatura tem como objetivo levantar as principais aplicações clínicas da RM do tórax dos diferentes tipos de derrame pleural, com seus principais aspectos de imagem, destacando-se a caracterização do derrame pleural livre, empiema, hemorrágico e neoplásico.

Derrame Pleural – Aspectos Anátomo-Fisiológicos

Em condições normais, a pleura apresenta pequena quantidade de líquido fisiológico entre seus dois folhetos, que não excede 5 mL, o que confere propriedade tensoadesiva. De modo análogo, a espessura pleural varia de 2 a 4 mm, sendo homogênea ao longo da superfície, salvo na região apical, onde discreta irregularidade na interface com o pulmão pode ser observada, sem significado clínico apreciável. Existem dois mecanismos básicos para o acúmulo de líquido no espaço pleural: produção maior que a capacidade de drenar, ou drenagem insuficiente. De posse desse conceito, podemos incluir como causas relacionadas ao primeiro item a congestão pela consequente transudação e infecção e neoplasia associadas ao conteúdo exsudativo secundário à inflamação exacerbada. Já nos casos em que mecanismo de drenagem encontra-se deficitário, a obstrução ou insuficiência do sistema linfático deve ser considerada.

Derrame pleural livre

O líquido pleural livre pode advir principalmente da congestão cardíaca ou de um processo pneumônico, dentre outras causas, como traumática, atelectásica, neoplásica, esta discutida mais adiante. À RM do tórax, o líquido pleural tem tipicamente hipossinal nas imagens pesadas em T1 e hipersinal em T2. Por vezes, seu aspecto pode parecer heterogêneo por conta do artefato de movimento decorrente do próprio fluido¹. Tanto os transudatos quanto os exsudatos relacionam-se a baixo sinal na ponderação T1 e alto na T2⁶ (Figura 1).

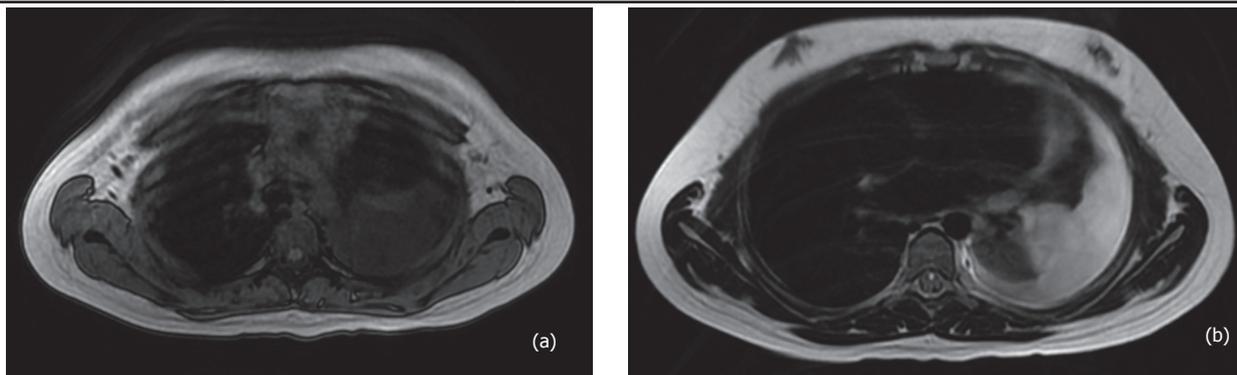


Figura 1. Imagens axiais pesadas em T1 (a) e T2 (b) evidenciando moderado derrame pleural livre à esquerda, com hipo e hipersinal respectivamente, refletindo conteúdo líquido. O diagnóstico de derrame exsudativo foi feito com a análise do líquido pleural após toracocentese, diante de pneumonia comunitária refratária à antibioticoterapia oral.

O emprego da difusão no derrame pleural fornece dados sobre a natureza do líquido, variando conforme sua etiologia. Os estudos ainda são incipientes e encontram-se em andamento. Segundo o princípio da restrição à molécula da água, um derrame transudativo tende a não demonstrar restrição à difusão da água, ao contrário do exsudato que, em razão do alto teor protéico, tenderá a apresentar baixos valores no mapa ADC.

Derrame pleural loculado

O derrame pleural de aspecto loculado pode estar situado em qualquer ponto do campo pleuropulmonar, inclusive entre as cissuras, circunstância em que pode mimetizar uma massa, configurando o denominado tumor fantasma devido ao aspecto elíptico e circunscrito. Em geral, a loculação pelos folhetos pleurais decorre de um processo inflamatório crônico que não se resolveu devido a um descompasso entre a produção do exsudato e sua drenagem. Desse modo, estamos diante, na maioria das vezes, de um empiema, cuja principal etiologia repousa sobre causas infecciosas, notadamente as micobactérias, em especial o *Mycobacterium tuberculosis*. Sob o aspecto de imagem à RM, o empiema exibe hipossinal nas imagens pesadas em T1 e hipersinal em T2, em razão de sua natureza líquida, podendo também apresentar septações hipointensas de permeio (Figura 2). Observa-se ainda realce pós-contraste tanto da pleura parietal quanto dos septos, avaliado na sequência T1 com supressão de gordura após administração de gadolínio.

O uso do contraste paramagnético à base de gadolínio torna mais conspícua a avaliação da pleura nesta condição, uma vez que a espessura pleural nestes casos encontra-se superior a 4 mm, com marcado realce tardio pós-contraste⁵. A pleura espessada no empiema tuberculoso apresenta hipossinal na ponderação T2, em comparação ao sinal do músculo. Neste caso, o denominado fibrotórax pode ocorrer, representando processo fibrótico difuso ao longo da superfície pleural, geralmente com calcificações grosseiras de permeio, hipointensas em todas as sequências, refletindo o conteúdo cálcico.

O emprego da difusão no empiema tende a demonstrar restrição à difusão da água no próprio derrame, em razão do alto teor protéico referente ao exsudato, com baixos valores de ADC.

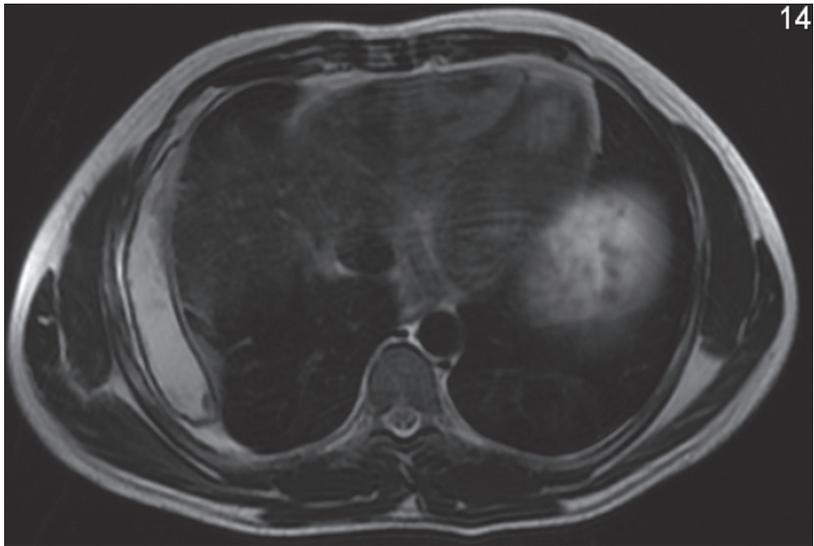


Figura 2. Imagem axial ponderada em T2 evidenciando pequeno derrame pleural à direita de aspecto loculado, com espessamento pleural em correspondência, exibindo marcado hipossinal. A cultura do líquido pleural foi obtida, sendo isolado *Mycobacterium tuberculosis*.



Figura 3. Imagem axial em T1 demonstrando volumoso derrame pleural hemorrágico à esquerda, devido ao hipersinal do conteúdo líquido nesta ponderação. A análise do líquido pleural confirmou conteúdo hemático, com pesquisa positiva para células neoplásicas. O diagnóstico de implantes pleurais hemorrágicos por neoplasia de mama foi firmado.

Derrame pleural hemorrágico

O derrame pleural hemorrágico tende a ocorrer em condições como neoplasias metastáticas, trauma, dissecação da aorta, embolia pulmonar ou endometriose torácica^{5,7,8}. A avaliação por RM demonstra líquido com hipersinal nas ponderações T1 e T2, devido o conteúdo hemático, podendo adicionalmente evidenciar outros achados relacionados à etiologia (Figura 3). No caso do trauma, lesões ósseas e eventuais hematomas de partes moles podem ser facilmente acessados ao método.

A dissecação aórtica, causa potencial de derrame pleural hemorrágico, pode ser de difícil diagnóstico nas sequências convencionais, uma vez que o artefato de movimento gerado pelos batimentos cardíacos prejudica a análise, sendo necessário um *trigger* para exame direcionado à avaliação cardiovascular. Os trombos pulmonares também necessitam de estudo com orientação vascular para sua melhor caracterização (angioRM).

A endometriose pleural cursa com pequenos nódulos subpleurais inespecíficos, podendo vir associada a pneumotórax catamenial⁸.

Os estudos funcionais no derrame pleural hemorrágico auxiliam no tocante à etiologia, pois a restrição à difusão da água ocorre em algumas das condições supracitadas, como as metástases pleurais, discutidas separadamente a seguir.

Derrame pleural neoplásico

O derrame pleural neoplásico decorre por afecções pleurais malignas primárias ou secundárias. Dentre elas, o mesotelioma, linfoma e metástases do trato gastrointestinal, mama e ovário são as mais prevalentes^{2,5,7}.

À RM do tórax, o derrame pleural exibe hipossinal na sequência ponderada em T1 e hipersinal em T2, notando-se também espessamento pleural nodular em geral descontínuo ao longo da superfície pleural, podendo envolver inclusive a pleura mediastinal, acometimento este incomum nas doenças infecciosas. A expressão de sinal à RM diretamente ligada às características do tumor primário, tendendo a apresentar hipossinal em T1 e variável em T2.

O uso da difusão nestes casos tende a demonstrar restrição à difusão da água no próprio derrame, em razão da alta celularidade presente no líquido neoplásico, com valores médios de ADC bastante reduzidos, como também ao longo dos pontos acometido da pleura, ratificando a etiologia neoplásica do líquido (Figura 4).

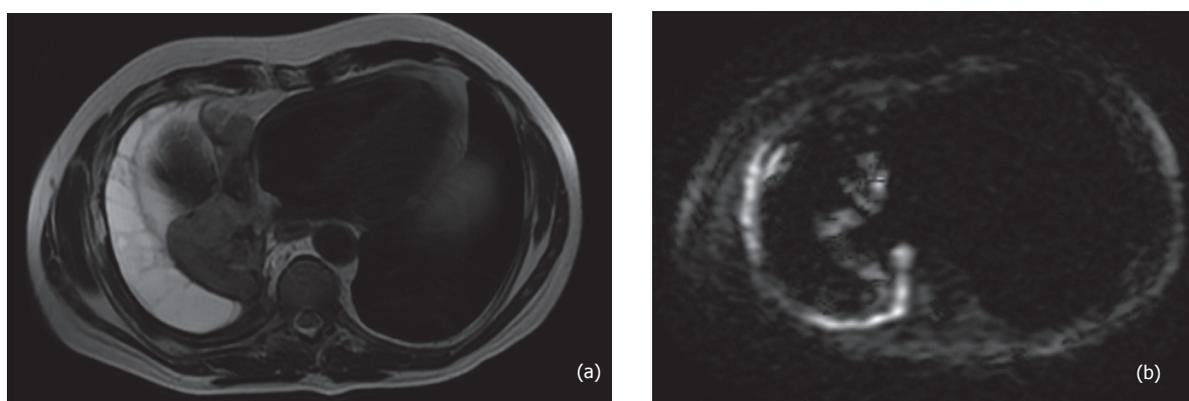


Figura 4. Imagens axiais na ponderação T2 (a) e na sequência difusão (b). Em (a), observa-se moderado derrame pleural à direita, com septos hipointensos de permeio (seta) e, em (b), áreas de restrição à difusão da água (cabeça de seta) por toda a extensão da pleura costal e mediastinal à direita. Após realização de PET-CT, foram confirmados implantes pleurais por neoplasia de mama.

Conclusão

O uso da ressonância magnética do tórax agrega a possibilidade da análise estrutural e funcional do derrame pleural, bem como da pleura. Além de identificar o líquido no espaço pleural, é possível inferir a presença de conteúdo hemático, bem como estimar sua natureza exsudativa ou neoplásica, ao se utilizar de sequências funcionais como a difusão.

Adicionalmente, em virtude da melhor resolução espacial para as partes, a interface pleuropulmonar é amplamente investigada, tornando possível a visualização de pequenos nódulos subpleurais, de difícil distinção à tomografia computadorizada, representativos de metástases ou até mesmo de malignidade primárias.

Referências

1. Coolen J, Verschakelen J, De Wever W. MRI of pleural diseases. *Curr Opin Pulm Med* 2015;21:399-406.
2. Gill RR, Patz S, Muradyan I, Seethamraju RT. Novel MR Imaging Applications for Pleural evaluation. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2015; 23:179-195.
3. Santos MK, Júnior JE, Mauad FM, Muglia VF, Trad CS. Ressonância magnética do tórax: Aplicações tradicionais e novas, com ênfase em Pneumologia. *J Bras Pneumol.* 2011;37:242-258.
4. Semelka RC, Cem Balci N, Wilber KP, Fisher LL, Brown MA, Gomez-Camirero A, et al. Breath-hold 3D gradient-echo MR imaging of the lung parenchyma: evaluation of reproducibility of image quality in normals and preliminary observations in patients with disease. *J Magn Reson Imaging.* 2000;11:195-200.
5. Coolen J, De Keyzer F, Nafteux P et al. Malignant Pleural Disease: Diagnosis by Using Diffusion-weighted and Dynamic Contrast-enhanced MR Imaging – Initial Experience. *Radiol* 2012;263:884-892.
6. Inan N, Arslan A, Akansel G, Arslan Z, Elemen L, Demirci A. Diffusion-weighted MRI in the characterization of pleural effusions. *Diagn Interv Radiol* 2009;15:13-18.
7. Sureka B, Thukral BB, Mittal MK, Mittal A, Sinha M. Radiological review of pleural tumors. *Indian J Radiol Imaging* 2013;23:313-320.
8. Marchiori E, Zanetti G, Rodrigues RS et al. Endometriose pleural: achados na ressonância magnética. *J Bras Pneumol.* 2012;38:797-802.

Apoiadores PulmãoRJ



Apoiadores SOPTERJ



Artigo Original

Fatores prognósticos para a sobrevida dos pacientes com derrame pleural maligno

Prognostic factors for survival in patients with malignant pleural effusion

Mauro Musa Zamboni^{1*}, Cyro Teixeira da Silva Junior², Rodrigo Baretta¹,
Edson Toscano Cunha¹, Gilberto Perez Cardoso²

Resumo

Introdução: O tratamento paliativo dos pacientes com Derrame Pleural Maligno (DPM) deve ser individualizado uma vez que esses pacientes têm sobrevida reduzida. O objetivo deste estudo foi desenvolver um modelo capaz de identificar os fatores prognósticos relacionados à sobrevida dos pacientes com DPM. **Métodos:** É um estudo retrospectivo, descritivo, observacional para identificar fatores prognósticos relacionados ao DPM em pacientes com diagnóstico confirmado de câncer oriundos do banco de dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA), vinculado ao Ministério da Saúde. A análise multivariada de Kaplan-Meier e o modelo de regressão de Cox foram utilizadas para determinar os fatores com potencial prognóstico relacionados à sobrevida desses pacientes. A sobrevida foi definida como o tempo do diagnóstico anátomo-patológico até o óbito. **Resultados:** Cento e sessenta e cinco pacientes foram incluídos no estudo; 77 homens (47%), e 88 mulheres (53%). A mediana da idade foi de 60 anos (1,0 – 95,0), e todos os pacientes tinham DPM confirmados por exames cito e/ou histopatológicos. O carcinoma de pulmão, do tipo não pequenas células (36%), a neoplasia de mama (26%) e os linfomas (13%) foram os tumores mais frequentemente diagnosticados. A mediana da sobrevida global dos pacientes a partir do diagnóstico foi de 5 meses (1,0-96,0). A análise univariada de Kaplan-Meier demonstrou que a sobrevida dos pacientes estava significativamente relacionada com os seguintes fatores prognósticos: a escala de capacidade funcional (PS) da Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (HR 10,0, IC 95%: 5,96 a 18,50, $p < 0,0001$), local do tumor primário (HR 1,99, IC 95%: 1,23 a 3,22, $p < 0,01$), citologia oncótica do líquido pleural positiva (HR 1,25, IC 95%: 0,88 a 1,78, $p = 0,04$), e exame histológico da pleura positivo (HR 1,33, IC 95%: 0,97 a 1,81, $p = 0,04$). Outros fatores prognósticos independentes avaliados não tiveram influência na sobrevida. A análise de regressão de Cox demonstrou que somente a escala da capacidade funcional (PS) da ECOG estava altamente relacionada com a sobrevida dos pacientes (HR 73,58, IC 95%: 23,44 a 230,95, $p < 0,0001$). **Conclusões:** a escala da capacidade funcional (PS) da ECOG foi um fator predictor independente de sobrevida para os pacientes com DPM no momento do diagnóstico inicial. Este fator prognóstico pode auxiliar os médicos na seleção dos pacientes para o tratamento paliativo apropriado da síndrome do DPM.

Descritores: neoplasias; derrame pleural; derrame pleural maligno; prognóstico; análise de sobrevida.

Abstract

Background: The approach to palliative treatment of malignant pleural effusion (MPE) should be individualized because these patients generally have poor survival. This study aimed to develop a model to identify prognostic factors for survival time in patients with MPE. **Methods:** This is a retrospective, descriptive, observational study to identify prognostic factors related to MPE in patients with a confirmed diagnosis of cancer. Cox regression analysis was used to determine significant potential prognostic factors with respect to survival time. Survival time was defined as the time from pathological diagnosis to death. **Results:** One hundred and sixty-five patients were included; 77 were men (47%) and 88 were women (53%). The median age was 60 years (1.0 – 95.0), and all of the patients were pathologically proven to have MPE. Non-small-cell lung cancer (36.0%), breast carcinoma (26%), and lymphoma (13.0%) were the most frequently diagnosed tumors. The median overall survival of patients from the initial diagnosis was 5 months (range: 1.0–96.0 months). The Kaplan–Meier univariate analysis showed that survival was significantly related to the following prognostic factors: Eastern Cooperative Oncology Group - Performance Status (ECOG - PS) (HR 10.0; 95% CI: 5.96 to 18.50, $p < 0.0001$); primary cancer site (HR 1.99; 95% CI: 1.23 to 3.22, $p < 0.01$); positive pleural cytology (HR 1.25; 95% CI: 0.88 to 1.78, $p = 0.04$); and positive histology (HR 1.33; 95% CI: 0.97 to 1.81, $p = 0.04$). Other potential independent diagnostic factors that were examined did not affect survival. Cox regression analysis showed that only the ECOG PS was highly predictive of survival (HR 73.58; 95% CI: 23.44 to 230.95, $p < 0.0001$). **Conclusions:** ECOG PS is an independent predictor of survival in patients with MPE at initial diagnosis. This prognostic factor can help physicians select patients for appropriate palliative treatment of this syndrome.

Keywords: neoplasms; pleural effusions; malignant pleural effusions; prognosis; analysis; survival.

Os autores negam conflito de interesses.

1- Pneumologia e Divisão de Cirurgia Torácica, Hospital do Câncer I, Instituto Nacional de Câncer/Ministério da Saúde, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

2 – Programa de Pós-Graduação *Strito Sensu* em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ, Brasil.

Email: mauro.zamboni@gmail.com

Introdução

O derrame pleural maligno (DPM) é uma complicação frequente nos pacientes com câncer e é um fator prognóstico para os pacientes com doença avançada. O DPM pode ser uma complicação de qualquer doença maligna, mas nos pacientes com câncer do pulmão a sua frequência varia de 7% a 23%¹. O DPM é característico das neoplasias malignas, mas pode aparecer em pacientes com expectativa de vida mais longa (p. ex.: aqueles com linfomas, incluindo a doença de Hodgkin e o câncer de mama). A qualidade de vida dos pacientes com DPM está geralmente comprometida especialmente por causa dos sintomas tais como tosse intermitente, dispneia e dor torácica²⁻⁴.

O DPM pode ser a primeira manifestação da doença neoplásica, é um sinal de estágio avançado e é um fator de mau prognóstico^{4,5}.

Diversos tratamentos podem aliviar os sintomas respiratórios relacionados ao DPM. Caso a expectativa de vida seja curta, os procedimentos menos invasivos devem ser priorizados⁵⁻⁸.

Poucos são os dados capazes de auxiliar o médico na avaliação da sobrevida do paciente com DPM, mesmo quando o diagnóstico é precoce e o tratamento sintomático é instituído oportunamente. Considerando o desconforto e as potenciais complicações que a abordagem ao DPM pode produzir no paciente, além do custo-efetividade do tratamento, fator importante a ser considerado, faz-se necessário que novas variáveis sejam relacionadas à sobrevida dos enfermos com DPM⁷.

Neste estudo os objetivos foram investigar as diferentes variáveis potencialmente relacionadas com o prognóstico e com a sobrevida em um grupo de pacientes com DPM no momento do diagnóstico⁹⁻¹².

Métodos

Estudo epidemiológico primário, observacional, do tipo longitudinal, denominado estudo retrospectivo de coorte histórica, de base hospitalar. Estudo realizado no banco de dados do INCA/MS, no período de 01/01/2010 a 31/12/2012. Os dados foram coletados dos prontuários médicos dos pacientes identificados através do registro de câncer da instituição. Foram incluídos 165 pacientes com diagnóstico de DPM cadastrados no banco de dados do INCA/MS. O **Comitê de Ética em Pesquisa** do INCA/MS, aprovou este estudo de acordo com as recomendações encontradas na Declaração de Helsinki (No.162930; 14.01.2013).

No INCA/MS todos os pacientes com manifestações clínicas compatíveis com DPM são avaliados rotineiramente através de história clínica detalhada, exame físico e exames de imagens necessários (radiografia do tórax em três incidências e/ou tomografia computadorizada do tórax). A presença nestes exames de massas pulmonares,

atelectasia ou linfonodos aumentados de tamanho sugeriu doença maligna⁵. Com o derrame pleural confirmado pelos exames de imagem os pacientes foram submetidos à toracocentese e, se necessário, a biópsia pleural fechada com agulha de Cope. Caso o diagnóstico não seja confirmado após estes procedimentos e persista o derrame pleural, ou piores os sintomas ou quando não for possível diferenciar a doença maligna da tuberculose, indicamos pleuroscopia, ou videotoracoscopia ou toracotomia para a definição diagnóstica⁸. As definições utilizadas para o diagnóstico de DPM foram baseadas nos critérios de Light publicados anteriormente⁵.

Em todos os casos o diagnóstico de DPM foi estabelecido pela presença de células malignas no líquido pleural colhido através da toracocentese (citologia pleural positiva) ou evidência de neoplasia em fragmento da biópsia pleural (histologicamente)⁵.

Os critérios de inclusão utilizados para o estudo foram a positividade do líquido e/ou do fragmento da pleura obtidos através da toracocentese, biópsia pleural por agulha, pleuroscopia ou toracoscopia. Os critérios de exclusão foram pleurodese prévia e derrame pleural sem confirmação diagnóstica de malignidade.

Previsores Potenciais de Sobrevida

Foram consideradas 12 variáveis independentes como previsoras potenciais de sobrevida neste grupo de 165 pacientes com DPM. Foram incluídas: características demográficas (sexo e idade); sítio do tumor primário, medida da glicose no derrame pleural, medida dos níveis de proteínas totais e da desidrogenase láctica (DHL) no líquido pleural, a citologia oncológica do líquido pleural e histológica do fragmento da biópsia pleural, porcentagem de neutrófilos e linfócitos no líquido pleural, classificação bioquímica do líquido pleural em exsudato ou transudato^{5,6} e escala ou escore de capacidade funcional (Performance Status – PS) de acordo com o ECOG (Tabela 1). A sobrevida (em meses) foi definida e calculada a partir do dia da confirmação diagnóstica até o dia do óbito. Nenhum paciente foi censurado (desfecho não observado ou perda por tempo de observação incompleta).

Planejamento estatístico

As análises estatísticas foram realizadas utilizando o programa MedCalc, versão 13.2.2 (Mariakerke, Bélgica)¹⁶. As variáveis categóricas foram expressas como percentuais. Cálculos de distribuição de normalidade pelo teste de D'Agostino-Pearson, foram realizados para cada uma das variáveis quantitativas contínuas para posterior análise estatística paramétrica e/ou não paramétrica. A relação entre fatores prognósticos e desfechos foi analisada estatisticamente através do método de análise de sobrevida de Kaplan-Meier¹⁷. O teste do Qui-quadrado foi utilizado com o objetivo básico de testar a significância do modelo

Tabela 1. Escala ECOG para avaliação da capacidade funcional (PS) dos pacientes com DPM

Grau ou Categoria	ECOG Performance Status
0	Totalmente assintomático e capaz de realizar seu trabalho e as atividades normais da vida diária
1	Paciente com sintomas que o impedem de realizar trabalhos árduos embora possa realizar suas atividades cotidianas e trabalhos leves. Só permanece na cama durante as horas de sono.
2	Não é capaz de realizar nenhum trabalho e com sintomas que o obrigam a permanecer acamado < 50% do dia. Consegue realizar a maioria de suas atividades pessoais sozinho.
3	Acamado > 50% do dia devido aos seus sintomas. Necessita de auxílio para a maioria das atividades de sua vida diária como p. ex.: vestir-se.
4	Acamado todo o dia e necessita de auxílio para todas as atividades da vida diária, p. ex.: higiene corporal e alimentação.
5	Óbito

Abreviatura: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group. Referências: Am J ClinOncol 1982; 5:649-655; Cancer Treat Rep 1986; 70(12):1423-1429.

univariado de Kaplan-Meier para selecionar as covariáveis predictoras independentes que acrescentaram significativa previsão do desfecho à sobrevida (em meses) como variável dependente. O valor de p igual ou menor do que 0,10 foi considerado estatisticamente significativo. A análise de regressão multivariada de Cox foi utilizada com o objetivo final de calcular *hazardratios* (HR) das variáveis independentes estatisticamente significativas selecionadas no modelo univariado de Kaplan-Meier. As variáveis independentes foram consideradas estatisticamente significativas para o modelo final com valor de p menor ou igual a 0,05.

O tamanho da amostra necessária para o estudo foi determinado com base na publicação de Altman e Royston¹⁷.

A análise de sobrevida pelo método de Kaplan-Meier¹⁸ pode ser utilizada para se estudar amostras de qualquer tamanho mas é especialmente útil nos estudos com pequeno número de observações. Em um modelo de regressão, o número de eventos pode ser até 10 vezes o número das potenciais variáveis prognósticas¹⁹⁻²¹. De acordo com Royston e Altman²² um modelo prognóstico

não deve entrar na prática clínica até que se comprove sua utilidade. Nossa abordagem estatística para a validação externa do modelo de Cox incluiu: tamanho da amostra apropriado, modelo multivariado com seus coeficientes, a criação de grupo de risco e as curvas de Kaplan-Meier¹⁹⁻²¹.

Resultados

O derrame pleural foi a primeira manifestação de malignidade em aproximadamente 15% dos pacientes assintomáticos. Os sintomas mais comuns relatados foram: dispneia (80%) com um mMRC de 2 (moderado) a 4 (muito grave); dor torácica (30%) e tosse seca (10%). Em 40% com história de câncer e com sintomas há mais de 30 dias, a maioria deles (90%) tinha sintomas atribuíveis à doença maligna, tais como febre,

anorexia, emagrecimento e mal-estar. Um total de 52% dos derrames pleurais era volumoso (comprometendo 2/3 ou mais do hemitórax) e 33% deles eram maciços (opacificação de todo o hemitórax).

A Tabela 1 mostra os escores do PS (capacidade funcional) da ECOG. A Tabela 2 mostra as características dos 165 pacientes na população estudada e as causas do DPM. A Tabela 3 e a Figura 1 mostram a análise de sobrevida de acordo com o tipo de tumor primário. Todos os pacientes tinham uma sobrevida mediana de 5 meses (1,0 – 96,0 meses). O tempo de sobrevida foi calculado em meses ao invés de dias pois assim tem sido feito de acordo com múltiplos autores^{20,21}. Os pacientes com DPM secundários ao tumor de ovário tiveram melhor sobrevida que os portadores de outras neoplasias localizadas em outros sítios anatômicos (Tabela 3). A Tabela 4 demonstra que alguns fatores prognósticos (variáveis) não estavam disponíveis em todos os casos. A Tabela 4 representa a análise univariada de Kaplan-Meier e demonstra que a sobrevida foi significativamente relacionada com a escore do PS da ECOG (chi-quadrado = 195,40, p < 0,0001), o local da neoplasia (chi-quadrado = 5,54, p < 0,01), cito-

logia do líquido pleural (chi-quadrado = 4,20, p = 0,04), e a histologia do fragmento pleural (chi-quadrado = 4,09, p = 0,04). Com relação ao local do tumor primário somente o tumor de ovário teve significância quando comparado com os outros tumores malignos. Outros fatores diagnósticos independentes que foram examinados aparentemente não afetaram a sobrevida.

Os pacientes com escore 0 (PS da ECOG) tiveram a maior sobrevida mediana (55 meses), enquanto os que tiveram escore 1, 2, 3 ou 4 tiveram uma sobrevida mediana de 22, 18, 7 e 1 mês, respectivamente (Tabela 4). Os pacientes com tumor de ovário e DPM tiveram a melhor sobrevida mediana (21 meses) comparativamente com os demais pacientes. A sobrevida mediana dos pacientes com câncer de mama foi 6 meses, e tanto os pacientes com câncer de pulmão quanto os com linfomas tiveram uma sobrevida mediana de 4 meses (Tabelas 3 e 4).

A análise de regressão multivariada de Cox demonstrou que a escala de PS da ECOG (HR 73,589, p < 0,0001) foi o único fator prognóstico independente que

afetou a sobrevida dos pacientes com DPM (Tabela 5). Se o coeficiente de regressão do fator prognóstico era positivo, o risco de óbito foi maior (i.e.: pacientes com maiores valores tiveram pior prognóstico) (Tabela 5). Pacientes com escore de 4 na escala do ECOG tiveram pior sobrevida do que aqueles com melhor PS (escore do ECOG 1 ou 2), como demonstrado pela curva de Kaplan-Meier (Figura 2).

A sobrevida foi calculada em meses e não em dias, pois assim ocorre com esta variável em diferentes publicações clássicas na literatura mundial^{37,38}. Na casuística estudada, a sobrevida mediana dos pacientes com DPM e câncer de mama foi de 6 meses (1,0 – 58,0), com DPM e linfoma foi de 4 meses (1,0 – 55,0), com DPM e câncer de pulmão de 4 meses (1,0 – 96,0) e com DPM e câncer de ovário foi de 21,0 meses (5,0 – 46,0) (Tabela 3).

Resumidamente, nós identificamos que o escore do PS do ECOG foi um preditor de sobrevida nos pacientes com DPM (Tabela 5).

Tabela 2. Características demográficas da população e variáveis potencialmente predictoras da amostra em estudo (N=165)

Variáveis	Valores*
Homens, n (%)	77 (47,0)
Mulheres, n (%)	88 (53,0)
Idade mediana (anos)	60 (1,0 - 95,0)
Nível mediano de glicose no líquido pleural, mg/dL	96 (2,0 – 440,0)
Nível mediano do DHL no líquido pleural, U/L	589 (124,0 – 5506,0)
Nível mediano das proteínas no líquido pleural, g/dL	4,4 (0,5 – 5,9)
Nível mediano dos neutrófilos no líquido pleural, %	13 (0,0 – 99,0)
Nível mediano dos linfócitos no líquido pleural, %	75 (1,0 – 100,0)
ECOG PS, grau 0 (%)	9 (5,0)
ECOG PS, grau 1 (%)	9 (5,0)
ECOG PS, grau 2 (%)	19 (12,0)
ECOG PS, grau 3 (%)	47 (29,0)
ECOG PS, grau 4 (%)	81 (49,0)
Citologia pleural positiva, n (%)	89 (54,0)
Histologia pleural positiva, n (%)	83 (50,0)
Exsudato, n (%)	70 (92,0)

*Nota: noventa pacientes sem os níveis de glicose e proteínas; noventa e três sem os dados da DL; cento e dezesseis sem a contagem de neutrófilos; cento e dezessete sem a contagem de linfócitos; e oitenta e nove sem a classificação bioquímica do derrame pleural. DL: desidrogenase lática; PS: performance status – capacidade funcional

Tabela 3. Análise da sobrevida de acordo com o tipo de tumor primário

Tipo do tumor primário	n (%)	Sobrevida Global Mediana (meses)*
Ovário	10 (6,0)	21,0 (5,0-46,0)
Mama	43 (26,0)	6,0 (1,0-58,0)
Linfoma	21 (13,0)	4,0 (1,0-55,0)
Pulmão	59 (36,0)	4,0 (1,0-96,0)
Desconhecido	08 (5,0)	4,0 (1,0-13,0)
Outro	24 (14,0)	3,5 (1,0-89,0)
Total	165 (100,0)	5,0 (1,0-96,0)

*Teste de KruskalWallis: H = 55,014; p < 0,05

Tabela 4. Análise univariada da associação entre os fatores prognósticos potenciais e a sobrevida dos 165 pacientes com DPM

Fatores Prognósticos	Categorias	Sobrevida Global Mediana (meses) – (IC 95%)	HazardRatio (IC 95%)	Valor P
ECOG PS	0	55,0 (46,0-58,0)	1,0	< 0,0001*
	1	22,0 (22,0-27,0)	1,67 (0,933,01)	
	2	18,0 (13,0-19,0)	2,13 (1,243,63)	
	3	7,0 (6,0-8,0)	3,72 (2,26-6,11)	
	4	1,0 (1,0-2,0)	10,50 (5,96-18,50)	
Sexo	Masculino	3,0 (2,0-5,0)	1,14 (0,80-1,61)	0,4105
Neutrófilos no líquido pleural (%)	≥13,0	4,0 (2,0-8,0)	1,23 (0,70-2,16)	0,4091
Glicose no líquido pleural(mg/dL)	< 96,0	3,0 (2,0-7,0)	1,04(0,66-1,64)	0,8323
DHL no líquido pleural (U/L)	≥ 589,0	3,5 (2,0-7,0)	1,18 (0,74-1,88)	0,4247
Linfócitos no líquido pleural (%)	≥ 75,5	3,5 (2,0-7,0)	1,14(0,64-2,01)	0,6040
Idade (anos)	≥ 60	4,0 (3,0-6,0)	1,08(0,79-1,47)	0,5618
Proteínas no líquido pleural (g%)	≥ 4,4	5,0 (3,0-7,0)	1,26 (0,80-2,00)	0,2590
Histopatologia	Positiva	6,0 (2,0-5,0)	1,33(0,97-1,81)	0,0429*
Citologia	Positiva	6,0 (4,0-8,0)	1,25(0,88-1,78)	0,0403*
Classificação	Exsudato	4,0 (3,0-6,0)	1,04 (0,44-2,43)	0,9161
Câncer (sítio primário)	Ovário	21,0 (8,0-22,0)	1,99(1,23-3,22)	0,0186*

* valor p(não ajustado), Chi-square ≤ 0,10 = variáveis estatisticamente significantes; ECOG: EasternCooperativeOncologyGroup; DHL: desidrogenase láctica; IC: interval de confiança.

Tabela 5. Análise da regressão proporcional de Cox para os fatores prognósticos estatisticamente significantes através da análise univariada em relação aos pacientes com DPM

Fatores	Coefficiente de regressão (b)	HazardRatio	IC 95% do HR	Valor de P (ajustado)*
ECOG OS	4,2984	73,58	23,44 – 230,95	< 0,0001
Histopatologia	0,3752	1,45	0,86 – 2,43	0,15
Citologia	0,1557	0,85	0,51 – 1,41	0,54
Sítio do Câncer	0,053	1,05	0,52 – 2,14	0,88

*Modelo de ajuste com todas as co-variáveis: Qui-quadrado para a hipótese nula = 311,58p < 0,0001; IC: Intervalo de Confiança; ECOG: EasternCooperativeOncologyGroup

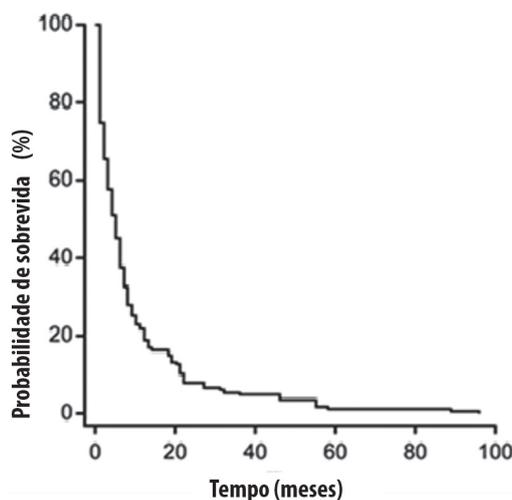


Figura 1. Curva de Kaplan-Meier demonstrando a sobrevida global da população do estudo (165 pacientes) A sobrevida global mediana de todo o grupo de 5 meses (IC 95%: 1,0 – 96,0; p < 0,05)

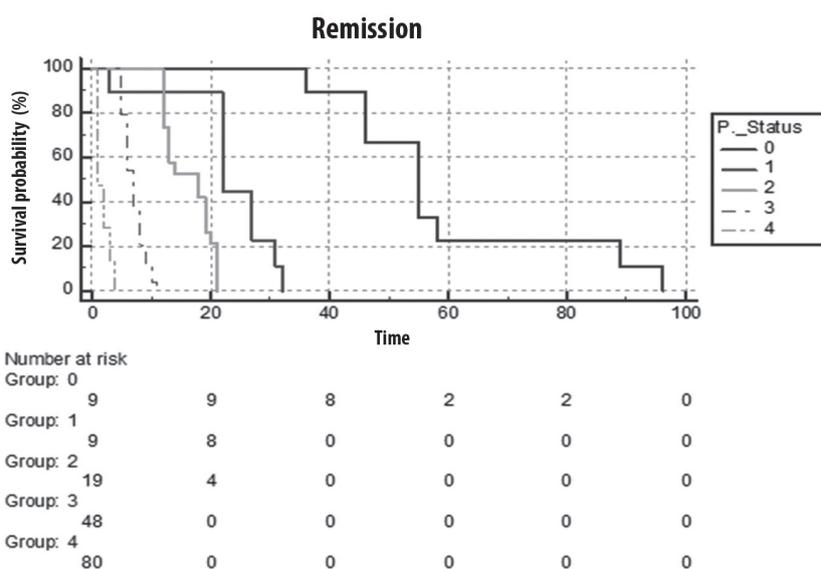


Figura 2. Curva de Kaplan-Meier demonstrando a relação do escore ECOG PS com a sobrevida dos pacientes com DPM. Houve diferença significativa na sobrevida para os pacientes com ECOG PS 1 a 4 (Chi-quadrado = 242,15, p < 0,0001. ECOG PS 1 (HR: 1,67, IC 95%: 0,93 – 3,01, p < 0,05); ECOG PS 2: (HR: 2,13, IC 95%: 1,24 – 3,67, p < 0,05); ECOG PS 3: (HR: 3,72, IC 95%: 2,26 – 6,11, p < 0,05) e ECOG PS 4: (HR: 10,50, IC 95%: 5,96 – 18,50, p < 0,05)

Discussão

Este estudo foi delineado para identificar os fatores prognóstico nos pacientes com DPM e um diagnóstico confirmado de câncer.

Todos os pacientes do estudo foram diagnosticados através de exames e procedimentos convencionais, e nenhum recebeu tratamento inicial para seu DPM (Tabela 2). A relação homem / mulher e a idade mediana de 60 anos foram similares às características demográficas descritas em outras séries por outros autores^{23,24}.

O DPM isolado e de pequeno volume é um fator prognóstico que está associado com sobrevida significativamente menor nos pacientes com câncer de pulmão^{25,26}. Entretanto, isto dependente do estadiamento e da classificação histopatológica da neoplasia. De maneira semelhante aos diversos estudos mencionados por Light^{7,8}, o câncer do pulmão (36%), o câncer da mama (26%), e os linfomas (13%) foram os tumores primários mais frequentes em nossa série (Tabela 2). Todos os pacientes com DPM e câncer do pulmão em nossa série foram do tipo carcinoma de não pequenas células. Entretanto, estudo de Jimenéz et al.²⁷, DPMs maciços (ao contrário dos pequenos) foram associados a pior sobrevida, independentemente da idade e do tipo histopatológico.

De acordo com o International Staging System for Lung Cancer²⁸, o tempo de sobrevida para pacientes com DPM é pior em todos os estádios do câncer do pulmão²⁹. Geralmente, a extensão anatômica do DPM, como determinado pelo sistema TNM é o maior importante fator prognóstico para o câncer do pulmão. Em 2007, The International Association for Study of Lung Cancer estabeleceu que a presença de derrame pleural classifica o paciente como T4. A Se o for DPM a doença é considerada doença metastática (M1b)³⁰. O tempo de sobrevida após o diagnóstico varia de 1 a 96 meses (mediana: 5 meses) nos pacientes do nosso estudo (Tabela 3). Sears e Hadju³¹ demonstraram resultados idênticos aos do nosso estudo, com uma sobrevida média de 5 meses ou menos após o diagnóstico de DPM. No nosso estudo, os pacientes com câncer de ovário e DPM tiveram sobrevida prolongada (21 meses, variando de 5,0 a 46 meses) daqueles pacientes com neoplasias de outros sítios (Tabela 3). O local mais frequente de metástases extra-abdominais nos casos de câncer de ovário é a cavidade pleural^{32,33}. A sobrevida mediana em um grupo de 214 pacientes com carcinoma do ovário e DPM (estádio IV) foi 24 meses^{34,35}. Em estudo publicado por Anevlaviset al.²⁴ os pacientes com linfomas tiveram uma sobrevida mediana melhor (26 meses), e os pacientes com tumores de ovário e mama tiveram o segundo melhor tempo de sobrevida (18 e 15 meses, respectivamente). Em 120 casos de DPM relatados por Martinez-Morangonet al.⁹, a sobrevida global foi de 9 meses.

Em nosso estudo, a análise univariada de Kaplan-

-Meier demonstrou que a sobrevida foi significativamente relacionada ao PS da ECOG, ao sítio do tumor primário, citologia pleural positiva e histologia pleural positiva. Outros potenciais fatores diagnóstico independentes não afetaram a sobrevida (Tabela 4). Entre os 171 pacientes incluídos no estudo de Molengraft e Voojjs³⁶, somente 4% com citologia pleural positiva sobreviveram por 2 anos após o diagnóstico.

Em nosso estudo, a análise de regressão de Cox demonstrou que somente o PS da ECOG foi um fator preditivo de sobrevida significativo. Diferentes estudos têm demonstrado que a capacidade funcional (PS) é um fator prognóstico importante em portadores de neoplasias^{15,20-25}. A escala da ECOG avalia a progressão da doença e quantifica a extensão do comprometimento da doença na vida diária do paciente¹⁵.

Nossos achados estão de acordo com aqueles de Burrowset al.²³ e Anevlavis et al.²⁴. Ambos os estudos identificaram o PS como um fator preditor de sobrevida em pacientes com DPM. Burrowset al.²³ demonstraram que somente a escala de Karnofsky no momento da toracoscopia era capaz de prever a sobrevida nos pacientes com DPM sintomáticos e recorrentes. Anevlaviset al.²⁴ concluíram que os fatores prognósticos que afetavam os pacientes com DPM foram: o PS (ECOG), a histologia do tumor primário e a relação neutrófilos/linfócitos no derrame pleural. Bielsa et al.²⁶ demonstraram que o tipo do tumor e alguns achados bioquímicos no líquido pleural (pH e a concentração de proteínas e da desidrogenase láctica) afetariam a sobrevida dos pacientes com DPM.

Nossos achados – pH do líquido pleural e os níveis da glicose – foram diferentes daqueles de outros estudos publicados. No estudo de Heffneret al.³⁷, o pH do líquido pleural não foi preditivo da necessidade de pleurodese em pacientes selecionados, com base na sobrevida estimada. Entretanto, Rodriguez-Panadero e Lopez-Mejias³⁸ concluíram que o pH (< 7,35) e a glicose (< 60 mg/DI) no líquido pleural eram fatores de riscos para uma pior sobrevida nos pacientes com neoplasia e derrame pleural.

Nosso estudo acrescentou informação importante à literatura existente. A sobrevida estimada pode ajudar na determinação do tipo mais apropriado de tratamento intrapleural para o DPM (i.e.: pleurodese x drenagem crônica através de cateter subcutâneo). Existem diferentes opções para o tratamento dos pacientes com DPM incluindo a quimioterapia^{5,8}, a toracocentese terapêutica, a pleurodese química com drenagem intercostal ou por toracoscopia, a derivação pleuro-peritoneal e a pleurectomia aberta. Cada um destes procedimentos pode melhorar, com sucesso, a dispneia mas todos podem estar associados a complicações potenciais. Quando a expectativa de sobrevida é curta os procedimentos menos invasivos devem ser considerados (p.ex.: a toracocentese de repetição para o alívio dos sintomas)^{7,8,39}.

Limitações do Estudo

Nosso estudo possui algumas limitações. Nossos dados têm origem em um único centro de referência, o estudo é retrospectivo, com pequeno número de pacientes em algumas categorias e não há pacientes com mesotelioma. A ausência destes pacientes em nossa coorte possivelmente se deve ao fato de a incidência desta neoplasia em nosso país ser muito baixa: 221 casos relatados no período de 2000 a 2011⁴⁴.

Conclusões

Este estudo demonstra que o PS da ECOG é um preditor independente de sobrevida para os pacientes como DPM no momento do diagnóstico inicial. O PS da ECOG é um fator prognóstico significativo que pode auxi-

liar os médicos selecionar os pacientes para o tratamento paliativo apropriado desta síndrome. Entretanto, outros estudos, com maior número de casos, são necessários para concluir que apenas um único fator possa ser considerado um preditor de sobrevida. Além disso, estes estudos provavelmente necessitam ser confirmados por estudos prospectivos a fim de se determinar a escolha do melhor tratamento capaz de oferecer a melhor qualidade de vida.

Agradecimentos: Os demais autores agradecem ao Prof. Cyro Teixeira da Silva Junior pelo planejamento estatístico desse trabalho que já foi publicado na íntegra pelo BMC Pulmonary Medicine 2015;15:29 DOI 10.1186/s12890-015-0025-z.

Referências

1. Froudarakis ME. Pleural effusion in lung cancer: more questions than answers. *Respiration*. 2012;83(5):367-376.
2. Chernow B, Sahn SA. Carcinomatous involvement of the pleura. An analysis of 96 patients. *Am J Med*. 1977;63(5):695-702.
3. HaasAR, Sterman DH, Musani AI. Malignant pleural effusions: management options with consideration of coding, billing, and a decision approach. *Chest*. 2007;132 (3): 1036-1041.
4. Roberts ME, Neville E, Berrisford RG, Antunes G, Ali NJ. Management of a malignant pleural effusion: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. *Thorax*. 2010;65(Suppl 2):ii32-ii40.
5. Light RW. Pleural diseases, 6th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
6. Ernam D, Ataly F, Hasanogley HC, Kaplan, O. Role of biochemical tests in the diagnosis of exudative pleural effusions. *ClinBiochem*. 2005;Jan;38(1):19-23.
7. Ekpe EE, Ikpe M, In U. Palliative treatment of malignant pleural effusion. *DiagTher Stud*. 2013;2(1):8-20.
8. Hooper C, Lee YC, Maskell N. Investigation of a unilateral pleural effusion in adults: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. *Thorax*. 2010;65(Suppl 2):ii4-ii17.
9. Martínez-Moragon E, Aparicio J, Sanchis J, Menéndez R, Rogado MC, Sanchis F. Malignant pleural effusion: prognostic factors for survival and response to chemical pleurodesis in a series of 120 cases. *Respiration*. 1998;65(2):108-113
10. Teixeira LR, Pinto JAF, Marchi E. Malignant pleural effusion. *J Bras Pneumol*. 2006;32(Suppl 4):S182-S189.
11. Zarogoulidis K, Zarogoulidis P, Darwiche K, Tsakiridis K, Machairiotis N, Kougoumtzi K, et al. Malignant pleural effusion and algorithm management. *J Thorac Dis*. 2013;5(Suppl 4):S413-S419.
12. Nam H-S. Malignant pleural effusion: medical approaches for diagnosis and management. *TubercRespir Dis*. 2014;76(5):211-217.
13. Michaud G, Berkowitz DM, Ernst A. Pleuroscopy for diagnosis and therapy for pleural effusions. *Chest*. 2010;138(50):1242-6.
14. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J ClinOncol*. 1982;5(6):649-655.
15. Orr ST, Aisner J. Performance status assessment among oncology patients: a review. *Cancer Treat Rep*. 1986;70(12):1423-1429.
16. Garber C. MedCalc software for statistics in medicine. *Clin Chem*. 1998;44(5):1370.
17. Altman DG, Royston. What do we mean by validating a prognostic model? *Statist Med*. 2000;19(4):453-473.
18. Kaplan E, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc*. 1958;53(282):457-481.
19. Harrell FE, Lee KL, Califf RM, Pryor DB, Rosati RA. Regression modelling strategies for improved prognostic modelling. *Stat Med*. 1984;3(2):143-152.
20. Bustamante-Teixeira MT, Faerstein E, Latorre MR. Survival analysis techniques. *Cad SaudePublica*. 2002;18(3):579-94
21. Mallet S, Royston P, Waters R, Dutton S, Altman DG. Reporting performance of prognostic models in cancer: a review. *BMC Med*. 2010;8:21-31.
22. Royston P, Altman DG. External validation of a Cox prognostic model: principles and methods. *BMC Med Res Methodol*. 2013;13:33-9.
23. Burrows CM, Mathews C, Colt HG. Predicting survival in patients with recurrent symptomatic malignant pleural effusions. *Chest*. 2000;117(1):73-78.
24. Anevlavis S, Kouliatsis G, Sotiriou I, Koukourakis MI, Archontogeorgis K, Karpathiou G, et al. Prognostic factors in patients presenting with pleural effusion revealing malignancy. *Respiration*. 2014;87(4):311-316.
25. Clive AO, Kahan BC, Hooper CE, Bhatnagar R, Morley AJ, Zahan-Evans N, Bintcliffe OJ, Boshuizen RC, Fysh ETH, Tobin CL, Medford ARL, Harvey JE, van den Heuvel MM, Lee YCG, Maskell NA. Predicting survival in malignant pleural effusion: development and validation of the LENT prognostic score. *Thorax*. 2014;69:1098-1104.
26. Bielsa S, Salud A, Martínez M, Esquerda A, Martín A, Rodríguez-Panadero F, Porcel JM.- Prognostic significance of pleural fluid data in patients with malignant effusion. *Eur J Int Med*. 2008, 19:334-339.
27. Naito T, Satoh H, Ishikawa H, Yamashita YT, Kamma H, Takahashi H, et al. Pleural effusion as a significant prognostic factor in non-small cell lung cancer. *Anticancer Res*. 1997;17(6):4743-4746.
28. Ryu JS, Ryu HJ, Lee SN, Memon A, Lee SK, Nam HS, et al. Prognostic impact of minimal pleural effusion in non-small cell lung cancer. *J ClinOncol*. 2014;32(9):960-967.
29. Jimenez D, Diaz G, Gil D, Cicero A, Perez-Rodriguez E, Sueiro A, Light RW. Etiology and prognostic significance of massive pleural effusions. *Respir Med*. 2005;99(9):1183-1187.
30. Mountain CF. A new international staging system for lung cancer. *Chest*. 1986;89(4 Suppl):225S-33S.
31. Sugiura S, Ando Y, Minami H, Ando M, Sakai S, Shimokata K. Prognostic value of pleural effusion in patients with non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 1997;3(1):47-50.
32. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *J ThoracOncol*. 2007;2(8):706-714.
33. Porcel JM, Diaz JP, Chi DS. Clinical implications of pleural effusions in ovarian cancer. *Respirology*. 2012;17(7):1060-1067.
34. Sears D, Hadji SI. The cytologic diagnosis of malignant neoplasms in pleural and peritoneal effusions. *ActaCytol*. 1987;31(2):85-97.
35. Winberger P, Wehling M, Lehmann N, Kimmig R, Schmalfeldt B, Burges A, et al. Influence of residual tumor on outcome in ovarian cancer patients with FIGO stage IV disease. *Ann SurgOncol*. 2010;17(6):1642-1648.
36. van de Molengraft FJJM, Vooijs GP. Survival of patients with malign

- nancy-associated effusions. ActaCytol. 1989;33(6):911-916.
37. Heffner JE, Nietert PJ, Barbieri C. Pleural fluid pH as a predictor of survival for patients with malignant pleural effusions. Chest. 2000;117(1):79-86.
 38. Rodriguez-Panadero F, Lopez-Mejias J. Survival time of patients with pleural metastatic carcinoma predicted by glucose and pH studies. Chest. 1989;95(2):320-324.
 39. HugginsJT, DoelkenP, Sahn SA. IntrapleuralTherapy. Respirology. 2011;16(6):891-9.
 40. Davies HE, Mishra EK, Kshan BS, Wrightson JM, Stanton AE, Guhan A et al. Effect of an indwelling pleural catheter vs chest tube and talc pleurodesis for relieving dyspnea in patients with malignant pleural effusion. JAMA 2012;307(22):2383-9.
 41. Demmy TL, Gu L, Burkhalter JE, Toloza EM, D'Amico TA, Sutherland S et al. Optimal management of malignant pleural effusions (results of CALGB 3012). J Nat Comp Canc Netw.2012;10:975-82.
 42. Olden AM, Holloway R. Treatment of malignant pleural effusion: PleuRx catheter or talc pleurodesis? A cost-effectiveness analysis. J Palliat Med 2010;13(1):59-65.
 43. MacEachern P, Tremblay A. Pleural controversy pleurodesis versus indwelling pleural catheters for malignant effusions. Respirology.2011;16(5):747-54.
 44. Estimativa de Câncer 2016 in <http://www.inca.gov.br/estimativa2016/>
-

Apoiadores PulmãoRJ



Apoiadores SOPTERJ



Artigo de atualização

**Derrame Pleural em pacientes com
Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida**
Pleural effusion in patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome

Alexandre Ciminelli Malizia¹, Denise Duprat Neves²

Resumo

Atualmente, com advento da terapia antirretroviral altamente ativa (HAART - *highly active antiretroviral therapy*) a etiologia dos derrames pleurais em indivíduos com HIV positivo é bastante semelhante à observada naqueles não infectados pelo HIV.

Descritores: derrame pleural, Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida

Abstract

Currently with the advent of highly active antiretroviral therapy (HAART) the etiology of pleural effusions in HIV positive individuals is quite similar to that observed in those not infected with HIV.

Keywords: Human Acquired Immunodeficiency Syndrome, pleural effusion

Os autores negam conflito de interesses.

1. Médico do Serviço de Pneumologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG, UNIRIO)

2. Professora Associada de Pneumologia da UNIRIO

Email: alexandreciminelli@gmail.com

Introdução

As infecções oportunistas pulmonares são as principais causas de morbidade e mortalidade entre indivíduos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). As etiologias destas infecções pulmonares têm relação com a imunidade do paciente, sendo a quantificação e monitoramento dos linfócitos T CD4 de grande utilidade no auxílio diagnóstico da doença pulmonar¹.

Atualmente, com advento da terapia antirretroviral altamente ativa (HAART - *highly active antiretroviral therapy*) a etiologia dos derrames pleurais (DP) em indivíduos com HIV é bastante semelhante à observada naqueles não infectados pelo HIV². Assim sendo, a maior parte dos estudos sobre o tema são mais antigos.

Neste artigo abordaremos as principais causas de DP nos indivíduos com infecção pelo HIV e baixa imunidade, seja por desconhecimentos do seu estado, baixa aderência ao tratamento por HAART ou em fases da doença em que o tratamento se mostra ineficaz.

Epidemiologia

Na SIDA o acometimento pleural pode ser uni ou bilateral e decorrente das infecções oportunistas que atingem os pulmões. Em nosso meio, em pacientes com SIDA, 50% dos DP eram de origem tuberculosa, conforme demonstram os achados da biópsia por agulha. Quando o líquido era sero-hemorrágico, observava-se a presença mais amiúde de Sarcoma de Kaposi. DP por *Pneumocystis jirovecii* pode cometer até 8% dos indivíduos infectados por este microrganismo, mas o pneumotórax é muito mais frequente nestes casos. Em levantamento realizado na Flórida (EUA), com 160 pacientes internados com SIDA e DP, 67 casos eram devido a infecções incluindo tuberculose e pneumocistose, 15 devido a insuficiência renal, 2 à hipoalbuminemia e em 33 a causa não foi determinada³.

Outro estudo demonstrou que 2/3 dos DP em pacientes com SIDA são devido às causas infecciosas e 1/3 às causas não infecciosas. Entre as causas infecciosas 31% eram devido a pneumonias bacterianas, 15% à *Pneumocystis Jirovecii*, 8% à tuberculose, 3% à embolias sépticas, 3% à Norcardia, 3% à *Cryptococcus* e 2% ao *Mycobacterium avium*. Entre as causas não infecciosas: 19% eram devido à hipoalbuminemia, 5% à insuficiência cardíaca congestiva (ICC), 2% à atelectasias, 2% ao Sarcoma de Kaposi (SK), 2% à uremia e 2% associados com a síndrome da angústia respiratória do adulto (SARA)⁴.

Estudo realizado em hospital de referência para HIV no Rio de Janeiro em 2010, Chibante e colaboradores, descreveram a TB em 48,5%, derrame parapneumônico em 1,5% e empiema 2,5%, além de outras causas infecciosas. Dentre as demais causas: 9,5% eram transudados, Sarcoma de Kaposi presente em 7,5%, Linfoma em 1,5% e Adenocarcinoma em outros 1,5%. Em 24%

dos casos não foi possível identificar a causa para o DP, sendo esta dificuldade maior nos pacientes HIV positivo.

Em vários estudos publicados verifica-se que a prevalência de DP em doentes com SIDA é muito variável (1,7% a 27%), tal como sua etiologia. As características da população estudada podem contribuir para esta variabilidade. Em homossexuais é frequente o derrame pleural secundário à SK, enquanto derrames parapneumônicos e empiema são mais comuns em usuários de drogas intravenosas⁵.

Tuberculose

HIV é importante fator para o desenvolvimento de TB ativa. Estima-se que apenas uma em cada dez pessoas imunocompetentes infectadas por TB irá desenvolver TB ativa ao longo de sua vida, enquanto uma em cada dez infectadas pelo HIV irá desenvolver TB ativa a cada ano¹¹. Além disto, a TB acelera a progressão da infecção pelo HIV para SIDA¹¹. Estudos de autópsia revelaram que 30-40% dos infectados por HIV morrem por TB na África e na Tailândia é descrito que até 50% das pessoas com coinfeção TB e HIV ainda morrem durante o tratamento da TB¹².

No Brasil a TB é infecção pulmonar oportunista mais frequente em pacientes com SIDA. Cerca de 8% dos pacientes diagnosticados com TB tem coinfeção pelo HIV. Os pacientes com coinfeção mais frequentemente apresentam TB extrapulmonar, além de baciloscopia e cultura para TB negativas serem mais comuns¹³. A apresentação clínica da tuberculose vai depender muito da contagem de células CD4+. Assim, os pacientes com melhor perfil imunológico costumam apresentar quadros semelhantes aos pacientes sem infecção pelo HIV, sendo a doença, geralmente, restrita aos pulmões¹.

Em alguns trabalhos a TB é a principal causa de DP em pacientes com SIDA⁶. O comprometimento pleural representa a forma mais frequente da TB extrapulmonar. Frequências variáveis são observadas em diferentes países, de acordo com a prevalência da TB e da sorologia positiva para HIV¹⁴. A TB ganglionar periférica é a segunda forma mais comum de TB extra pulmonar em pacientes sem HIV e a primeira naqueles com HIV¹⁵. Isto porque a TB pleural geralmente associa-se a uma contagem de CD4 > 200 cel/mm³, o que favorece a hipótese de que a pleurite tuberculosa esteja mais relacionada com uma hipersensibilidade do que com a infecção direta do espaço pleural⁶. Em pacientes com imunodepressão o empiema específico pode ser uma complicação de foco pulmonar que se rompe para a cavidade pleural.

O líquido pleural é geralmente turvo e raramente hemorrágico, com proteínas e LDH elevadas. A citologia geralmente apresenta predomínio de linfócitos, habitualmente maiores que 80 a 90%, podendo haver predomínio de polimorfonucleares no início do quadro. A sensibilidade

e especificidade da adenosina desaminase (ADA) é semelhante nos grupos com e sem HIV¹⁶. A positividade da bacterioscopia do líquido pleural é reduzida, exceto nos casos de empiema tuberculoso, sendo a cultura positiva em aproximadamente 10% dos casos¹⁷. A positividade da bacterioscopia aumenta nos pacientes com CD4<200⁷. Cultura de amostra de biópsia pleural tem positividade de até 50% e, a despeito da depressão da função de linfócitos T, surgem granulomas nas amostras de biópsia pleural em 44-88% dos casos⁷. Atualmente podemos utilizar métodos moleculares como o Xpert Mtb/RIF para identificação do Mtb e avaliação sensibilidade a rifampicina. Mas ainda observam-se alguns resultados falso negativos em paciente com TB e HIV¹⁸.

O tratamento da TBP em pacientes com HIV é o mesmo daqueles sem infecção pelo HIV¹⁹.

Derrame parapneumônico e empiema

A pneumonia bacteriana ocorre em aproximadamente 9% dos doentes hospitalizados com HIV. Os derrames parapneumônicos (DPP) são mais comuns nesta população⁶. A distribuição dos microrganismos responsáveis pela pneumonia bacteriana adquirida na comunidade nos doentes com HIV é semelhante à dos pacientes sem HIV⁷.

Em estudo realizado na Espanha, a incidência de DPP foi de 21% em pacientes com HIV comparado a 13% em pacientes sem HIV. Nos doentes com HIV a incidência de bacteremia foi maior (58% vs 18%), os níveis médios de glicose no líquido pleural foram mais baixos e necessidade de drenagens foi maior. Foram mais comuns as culturas de líquido pleural e hemoculturas positivas para *Staphylococcus aureus* e a evolução clínica foi menos favorável. Os níveis mais baixos de glicose indicam uma maior atividade bacteriana ou inflamatória nos doentes com HIV⁸.

A abordagem terapêutica é semelhante à de um DPP em paciente sem HIV, não devendo ser retardada a drenagem torácica devido ao estado de debilidade imunológica⁶.

A incidência de empiema não parece estar aumentada nos pacientes com HIV e pneumonia⁹. Tal fato parece relacionado as alterações nas células mononucleares e na produção de citocinas pelos neutrófilos por ação do HIV. Em outro estudo espanhol encontrou-se uma prevalência de 5,4% de empiemas em pacientes com HIV e pneumonias sendo fator de risco o uso de drogas intravenosas. As principais bactérias envolvidas foram o *S. aureus* (34,8%), *S.pneumoniae* (9%) e a *P. aeruginosa* (9%)¹⁰.

Pneumocystis Jiroveci

Apesar de ser causa frequente de infiltrado pulmonar e pneumotórax em pacientes com SIDA e imunodepressão grave, o *P. jirovecii* (PCJ) é causa rara de

DP. A prevalência de DP em doentes com PCJ varia entre 6-15% e estes costumam ser habitualmente de pequeno volume²⁰.

O líquido pleural tem nível de LDH que excede o limite superior normal, a relação LDH líquido pleural/sérica é geralmente superior a 1. O nível proteico é inferior a 3 e a relação proteínas líquido/sangue é inferior a 50% em praticamente todos os doentes. A contagem diferencial de células pode revelar neutrófilos ou células mononucleares. O diagnóstico é estabelecido pela presença de PCJ no exame citológico²¹.

O tratamento é classicamente realizado com cotrimoxazol. A pentamidina ou a clindamicina associada a primaquina são opções alternativas. A quimioprofilaxia com cotrimoxazol 3x por semana em pacientes com contagem de CD4 < 200 cel/mm³ ou naqueles que tiveram doença com a mesma faixa de CD4. Esta medida deve ser mantida por tempo indeterminado ou até que o número de CD4 mantenha-se em 200 cel/mm³ ou mais por 3 meses consecutivos²².

Neoplásicos

Apesar da população acometida pelo HIV ser tradicionalmente de adultos jovens, a eficácia da terapêutica atual tem permitido uma maior sobrevivência aos pacientes e aumentado o número de idosos vivendo com SIDA. Assim, maior número de pacientes podem passar a apresentar derrames secundários tanto a neoplasias, como também transudatos decorrentes de doenças crônicas degenerativas.

No entanto, há de se destacar a ocorrência de derrames malignos mais frequentes nestes pacientes e que merecem considerações especiais.

Sarcoma de Kaposi

O Sarcoma de Kaposi (SK) é um tumor causado pelo Vírus do Herpes Humano - 8 (HHV-8) também conhecido como Herpesvírus associado a Sarcoma de Kaposi (KSHV). Foi originalmente descrito em 1980 por Moritz Kaposi, dermatologista húngaro. Tornou-se grandemente conhecido por ser uma das doenças definidoras de SIDA. SK é uma doença maligna das células endoteliais linfáticas sendo extremamente agressiva nos pacientes com SIDA ou com outras deficiências imunológicas²³.

O SK é a neoplasia mais comum em pacientes com SIDA. Embora a pele seja o sítio mais acometido na maioria das vezes, outros órgãos e sistemas também podem ser afetados, entre eles o respiratório. Muitas vezes o diagnóstico do acometimento pulmonar pelo SK é bastante difícil, quer pela frequência com que o encontramos na SIDA, quer pela ausência de especificidade do quadro clínico ou pela frequência em que pode vir associado a outras doenças que acometem o pulmão²⁴.

É uma das causas mais comuns em DP em doen-

tes com SIDA, ocorrendo quase que exclusivamente em doentes homossexuais e bissexuais⁶. O SK pleuropulmonar ocorre em aproximadamente 20% dos doentes com SK cutâneo. Ocasionalmente os pacientes com doença pulmonar podem não apresentar acometimento cutâneo, dificultando o diagnóstico.

Apesar dos aspectos radiológicos não serem patognomônicos, alguns aspectos da lesão pulmonar podem ajudar na suspeição do diagnóstico etiológico do DP. Na radiografia simples de tórax geralmente mostra infiltrados bilaterais e em cerca de 50% dos casos de DP o comprometimento é bilateral e podendo ser de grande volume²⁵.

As radiografias de tórax podem ser normais nas fases iniciais ou apresentar infiltração reticular fina que progressivamente se torna mais acentuada. Essas alterações são indistinguíveis das infecções oportunistas. A tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) mostra aspecto característico de doença peribrônquica e perivascular correspondendo ao comprometimento do tecido pulmonar encontrado em necropsias. Os principais achados na TCAR em pacientes com SK e SIDA foram: espessamento do interstício axial, espessamento dos septos interlobulares, grandes nódulos de contornos irregulares, pequenos nódulos centrolobulares, espessamento irregular das cissuras e áreas de atenuação em vidro fosco. O derrame pleural foi encontrado em 28-76% dos casos e linfonodomegalias medistinais e/ou hiliares em 15-50% dos casos²⁴.

Não é fácil o diagnóstico definitivo de SK pleural. O líquido pleural é geralmente um exsudato de aspecto sero-hemático ou hemático com predomínio de mononucleares. O diagnóstico não pode ser feito por citologia pois é necessária a demonstração de certo padrão histológico e também não pode ser feito por meio da biópsia por agulha porque a pleura parietal não está envolvida (geralmente o acometimento se restringe a pleura visceral). Assim o diagnóstico de certeza só poderá ser obtido através da visualização de lesões características por pleuroscopia e na exclusão de outras causas⁶.

O tratamento atual para o DP por SK consiste em tratar a doença de base, geralmente a SIDA por meio do HAART, com introdução de quimioterapia após a otimização deste esquema²⁶. Como os derrames pleurais podem ser de grande volume e recorrentes podem ser necessárias toracocenteses de alívio e outras medidas²⁷.

Linfomas

Os linfomas malignos são a segunda neoplasia mais comum associada a infecção pelo HIV. A maioria são linfomas não Hodgkin (LNH), tipo B⁹. Outros tipos de LNH acompanham-se mais raramente de DP. Em 1-4% dos LNH relacionados com a infecção pelo HIV ocorre envolvimento pulmonar e o DP surge em 68% destes casos, sendo habitualmente bilateral^{9,28}.

O linfoma primário de cavidade (LPC) é um grupo raro de linfoma de células B que cursa com derrame pleural, pericárdico e peritonal na ausência de tumor sólido ou envolvimento linfonodal. Há grande evidência que o KSHV está associado ao desenvolvimento de LPC²⁹. Além do KSHV os pacientes com LPC estão muitas vezes infectados com vírus Epstein-Baar⁹.

O líquido pleural é um exsudato que se caracteriza por apresentar geralmente um nível bastante elevado de desidrogenase láctica e eritrócitos. O diagnóstico é estabelecido pela citologia (75%) e/ou biópsia pleural (100%)^{6,9,25}. É frequente a presença de lesões pulmonares e de linfadenopatias em mais da metade dos casos.

Clinicamente os pacientes se apresentam com o estado geral comprometido, imunodepressão habitualmente grave e com baixo nível de linfócitos CD4. O principal fator preditor de pior prognóstico é a não utilização de HAART antes do diagnóstico. A introdução deste tratamento parece frear o progresso da doença²⁹.

Outras Causas

Em pacientes com imunodepressão grave outras infecções oportunistas podem ser causas de exsudato pleural, como nocardiose, criptococose, histoplasmose, candidose, amebíase, aspergilose, citomegalovírus e micobactérias atípicas. Há relatos na literatura de derrame pleural em paciente com HIV causado pelo *Trypanosoma cruzi*³⁰, o que merece especial atenção em áreas endêmicas.

Transudatos causados por hipoalbuminemia, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal, pancreatite ou cirrose hepática podem ocorrer em pacientes com HIV da mesma forma que na população geral⁶.

Conclusões

Com o advento do HAART as causas de derrame pleural na população com infecção pelo HIV tendem a se tornar semelhantes àquelas na população sem HIV. O envelhecimento da população vivendo com SIDA aumenta a incidência de doenças crônicas degenerativas e por consequência os transudatos como causa de derrame pleural nestes pacientes pode vir a aumentar. Os exsudatos também são os comumente vistos na população geral.

A observação das principais causas de derrame pleural descritas neste artigo ficará reservada aos pacientes em que, a despeito da moderna quimioterapia, permanecem com imunodepressão grave.

Referências

1. H. C. Infecções Pulmonares na AIDS. Revista do Hospital Pedro Ernesto. 2010.
2. Marjani M, Yousefzadeh A, Baghaei P, Tabarsi P, Moniri A, Masjedi MR, et al. Impact of HIV infection on tuberculous pleural effusion. *Int J STD AIDS*. Apr;27(5):363-9.
3. Tarantino AB. Doenças Pulmonares. 2008.
4. Chibante. Doenças da Pleura. 2001:71-74.
5. Amorim A, Sucena M, Fernandes G, Magalhaes A. [Pleural disease and acquired immunodeficiency syndrome]. *Rev Port Pneumol*. 2004 May-Jun;10(3):217-25.
6. Light RW, Hamm H. Pleural disease and acquired immune deficiency syndrome. *Eur Respir J*. 1997 Nov;10(11):2638-43.
7. Light RW. Pleural Diseases. Fourth Edition Lippincott Williams & Wilkins.
8. Gil Suay V, Cordero PJ, Martinez E, Soler JJ, Perpina M, Greses JV, et al. Parapneumonic effusions secondary to community-acquired bacterial pneumonia in human immunodeficiency virus-infected patients. *Eur Respir J*. 1995 Nov;8(11):1934-9.
9. Afessa B. Pleural effusions and pneumothoraces in AIDS. *Curr Opin Pulm Med*. 2001 Jul;7(4):202-9.
10. Hernandez Borge J, Alfageme Michavila I, Munoz Mendez J, Campos Rodriguez F, Pena Grinan N, Villagomez Cerrato R. Thoracic empyema in HIV-infected patients: microbiology, management, and outcome. *Chest*. 1998 Mar;113(3):732-8.
11. Mugusi FM, Mehta S, Villamor E, Urassa W, Saathoff E, Bosch RJ, et al. Factors associated with mortality in HIV-infected and uninfected patients with pulmonary tuberculosis. *BMC Public Health*. 2009;9:409.
12. Cain KP, Anekthananon T, Burapat C, Akksilp S, Mankhatitham W, Srinak C, et al. Causes of death in HIV-infected persons who have tuberculosis, Thailand. *Emerg Infect Dis*. 2009 Feb;15(2):258-64.
13. H. C. Infecções Pulmonares na AIDS. Revista do Hospital Pedro Ernesto. [Costa]. 2010.
14. Seiscento M C. Diretrizes na Abordagem Diagnóstica e Terapêutica das Doenças Pleurais. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2006;32(4):S174-S81.
15. Ktitski AL. Tuberculose. Do ambulatório à enfermaria. 2005;3(6):64.
16. Riantawan P, Chaowalit P, Wongsangiem M, Rojanaraweewong P. Diagnostic value of pleural fluid adenosine deaminase in tuberculous pleuritis with reference to HIV coinfection and a Bayesian analysis. *Chest*. 1999 Jul;116(1):97-103.
17. Tisiologia SBdPe. Prática Pneumológica. [Livro]. 2010:270-94.
18. Faresin SM. Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar da EPM-UNIFESP. 2008:215-54.
19. Tisiologia SBdPe. III Brazilian Thoracic Association Guidelines on TB *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2009;35(10).
20. Jayes RL, Kamerow HN, Hasselquist SM, Delaney MD, Parenti DM. Disseminated pneumocystosis presenting as a pleural effusion. *Chest*. 1993 Jan;103(1):306-8.
21. Horowitz ML, Schiff M, Samuels J, Russo R, Schnader J. Pneumocystis carinii pleural effusion. Pathogenesis and pleural fluid analysis. *Am Rev Respir Dis*. 1993 Jul;148(1):232-4.
22. Barsotti V. Pneumocistose em Paciente com SIDA. *Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba*. 2007;9(4):19-21.
23. Millet A, Singh S, Gittens-Backus G, Dang KA, Shokrani B. An Unusual Case of Invasive Kaposi's Sarcoma with Primary Effusion Lymphoma in an HIV Positive Patient: Case Report and Literature Review. *Case Rep Oncol Med*. 2015:789616.
24. Marchiori E. A Tomografia Computadorizada de Alta Resolução no Estudo dos Pacientes com Sarkoma de Kaposi e SIDA. *Pulmão RJ*. 2005;14:16-20.
25. Khalil AM, Carette MF, Cadranell JL, Mayaud CM, Bigot JM. Intrathoracic Kaposi's sarcoma. CT findings. *Chest*. 1995 Dec;108(6):1622-6.
26. Hoskote SS, Patel VP. Pulmonary Kaposi sarcoma in AIDS. *Mayo Clin Proc*. Oct;87(10):e77.
27. Hamm H, Matthys H. Pleural disease in patients with AIDS. *Curr Opin Pulm Med*. 1997 Jul;3(4):315-8.
28. Eisner MD, Kaplan LD, Herndier B, Stulberg MS. The pulmonary manifestations of AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma. *Chest*. 1996 Sep;110(3):729-36.
29. Carbone A, Cesarman E, Gloghini A, Drexler HG. Understanding pathogenetic aspects and clinical presentation of primary effusion lymphoma through its derived cell lines. *AIDS*. Feb 20;24(4):479-90.
30. R CM. Trypanosoma cruzi: tripomastigotes en liquido pleural em um paciente com SIDA. *Revista Chilena de Infectologia*. 2011;28(597-598).

Apoiadores PulmãoRJ



Apoiadores SOPTERJ



Artigo de opinião

A filosofia da Estatística em Pleurologia
The philosophy of Statistics on Pleurology

Cyro Teixeira da Silva Junior¹

Resumo

O principal objetivo deste artigo foi motivar nossos alunos a perderem o medo de Estatística. A Estatística é uma ciência capaz de nos fazer entender os fatos pensando em números, porém, além de fascinante e poderosa ela pode ser uma arma perigosa e manipuladora em mãos inescrupulosas. Infelizmente, os erros estatísticos são comuns na literatura científica.

Descritores: derrame pleural, análise estatística

Abstract

The main purpose of this article was to motivate our students to lose the fear of Statistics. The Statistics is the science that can make us understand the facts thinking about numbers, but besides fascinating and powerful it can be a dangerous and manipulative weapon in unscrupulous hands. Unfortunately, the statistical errors are common in scientific literature.

Keywords: pleural effusion, statistical analysis

O autor nega conflito de interesse.

1. Programas de Pós-Graduação Stricto Sensu em Neurociências, Ciências Médicas e Saúde Materno-Infantil da Universidade Federal Fluminense (UFF).
Cursos de Especialização Lato Sensu em Pneumologia, Análises Clínicas, Geriatria e Gerontologia da UFF

Email: ctsilvajunior@predialnet.com.br

Introdução, conceitos e opiniões

A Estatística é uma ciência capaz de nos fazer entender os fatos pensando em números, porém, além de fascinante e poderosa ela pode ser uma arma perigosa e manipuladora em mãos inescrupulosas.

Atualmente a palavra "estatística" é compatível com a palavra grega "statistos" que possui o significado de "verificação"¹⁻⁵.

A Estatística é conceituada como "um conjunto de procedimentos, atrelados ao método científico, relacionados com o planejamento, coleta, organização, apresentação, análise e interpretação de dados de uma pesquisa"¹⁻⁵.

Quem quiser fazer pesquisa não adianta fugir ou ter medo de estatística porque

ela é uma das bases da estrutura do pensamento científico. Não existe motivo para temer. Não há nada de errado com a Estatística, mas na maneira como ela é ensinada na maioria dos cursos de graduação e pós-graduação, no Brasil. Entretanto, assim como dirigir um automóvel ou usar um computador pessoal o pesquisador aprende com a prática. Somente aulas teóricas não são adequadas para o aprendizado, ainda mais, desconsiderando a apresentação para o aluno de um "software" estatístico adequado.

A Estatística contribui de modo significativo para qualquer pesquisa, seja antes no momento do planejamento, durante a coleta de dados e depois na análise, interpretação dos resultados e conclusões. Em um sentido filosófico, é uma das maneiras que faz o homem compreender o mundo moderno³.

O estatístico é um especialista qualificado para a coleta, a análise e a interpretação de dados quantitativos e/ou qualitativos no estudo de fenômenos naturais, econômicos e sociais por meio de um planejamento que utiliza questionários, entrevistas e medições para montagem de um banco de dados¹⁻⁵. Cabe lembrar que o estatístico deve ser consultado antes dos fatos consumados, ou seja, antes da coleta dos dados.

Os métodos estatísticos foram desenvolvidos ao longo do século XX como uma mistura de ciência, tecnologia e lógica para a solução e investigação de problemas em várias áreas do conhecimento humano. Nesse processo de desenvolvimento contribuíram matemáticos, físicos, astrônomos e filósofos. O primeiro relato estatístico encontrado pelos pesquisadores data do ano de 5000 AC sobre registros egípcios de presos de guerra. A Estatística é, portanto, uma ciência antiga².

Hoje os métodos estatísticos são amplamente utilizados em diversas áreas como, por exemplo, Genética, Economia, Ciências Sociais, Engenharias, Ciências da Educação, Ciências da Saúde, Ciências Biológicas, entre outras¹⁻⁵.

Um pesquisador para ter seu trabalho aceito por um periódico qualificado precisa apresentar no seu ma-

nuscrito três partes impecáveis e indissociáveis entre si: ausência de plágio, uma maneira correta e elegante de escrever um texto científico, geralmente na língua inglesa e planejamento estatístico adequado na apresentação dos resultados e conclusões.

Planejamento estatístico

Os erros estatísticos são comuns na literatura científica e cerca de 50% dos artigos publicados tem, pelo menos, um erro de planejamento estatístico. Uma pesquisa exige duas abordagens gerais para uma publicação qualificada¹⁻⁵:

a) *Estatística Descritiva*, é a etapa inicial da análise relacionada com a coleta e a apresentação dos dados oriundos de uma planilha utilizada para descrever e resumir os dados para as variáveis quantitativas são bem conhecidas as medidas de posição (moda, média aritmética, mediana, percentis, quartis) e as medidas de dispersão (amplitude, intervalo-interquartil, variância, desvio padrão, coeficiente de variação). Para as variáveis qualitativas os dados devem ser resumidos como tabelas de frequência e representação gráfica de barras, pizza, e outros.

b) *Estatística Inferencial*, relacionada com métodos de análise populacional, tendo como resultado obter conclusões sobre uma população com base na informação de uma amostra adequada (inferência estatística). Como exemplo de testes para inferências estatísticas planejados em vários trabalhos originais de pesquisa sobre Pleurologia, enumeramos os coeficientes de correlação, o teste do Qui-Quadrado de Pearson, regressão logística múltipla, análise de sobrevivência, curvas ROC, índices de sensibilidade, especificidade, valores preditivos, razões de verossimilhança, acurácia e razões de chance para o diagnóstico entre outros testes mais modernos e sofisticados⁶⁻⁹.

Como escolher o teste estatístico adequado?

A resposta vai depender dos objetivos da pesquisa e do tipo de dados que o pesquisador possui.

O primeiro passo, é conhecer o tipo de dados existente na planilha estatística. Com essa finalidade devem ser aplicados um ou mais testes de normalidade. Estes testes são utilizados para verificar se a distribuição de probabilidade associada a um conjunto de dados pode ser aproximada pela distribuição normal. Os principais exemplos ou técnicas são: testes de Kolmogorov-Smirnov, Anderson e Darling, Shapiro-Wilk, Ryan-Joiner, D'Agostino-Pearson, entre outros. Os métodos visuais devem ser evitados¹⁰.

O segundo passo é utilizar os testes paramétricos e/ou não-paramétricos dependendo dos pressupostos dos testes de normalidade. Além da distribuição normal, os testes paramétricos devem ter homogeneidade dos

dados, variáveis intervalares e contínuas. Os testes não-paramétricos não exigem que as populações tenham distribuição normal. Ao contrário dos testes paramétricos, os não-paramétricos podem ser aplicados a dados qualitativos¹⁰.

Conclusões

O principal objetivo deste artigo foi motivar alunos a perderem o medo da Estatística. É importante lembrar que antes de uma tese de pós-graduação a ser defendida perante uma banca examinadora, é necessário que se

estude bem os testes estatísticos antes da redação do manuscrito a ser publicado e antes apresentação da aula da tese, com seus conceitos e seus pressupostos. Assim o aluno vai ficar mais calmo e confiante nos resultados de sua avaliação.

Agradecimentos

O autor agradece a Professora Dra. Tania Teixeira da Silva Nunes o valioso trabalho de revisão de língua portuguesa e discussão do conteúdo do texto.

Referências

1. Stigler SM. The History of Statistics: The Measurement of Uncertainty Before 1900. The Belknap Press of Harvard University Press. Cambridge, USA, 1986.
2. Cordeiro GM. Cronologia de alguns conceitos e fatos importantes da estatística. <http://www.redeabe.org.br>. Acessado em 25 de junho de 2016.
3. Wheelan C. Naked Statistics. W.W. Norton & Company. New York, USA, 2013.
4. Maia HGSN. The origin and importance of statistics. R Bras Ci Saude. 2008; 12(2): 111-112.
5. Altman DG. Statistics and ethics in medical research. VI-Presentation of results. Br Med J. 1980; 281 (6254): 1542-1544.
6. Maranhão BHF, Silva Junior CT, Chibante MAS, Cardoso GP. Determination of total proteins and lactate dehydrogenase for the diagnosis of pleural transudates and exudates: redefining the classical criterion with a new statistical approach. J Bras Pneumol. 2010; 36 (4): 468-474.
7. Silva Junior CT, Behrsin RF, Cardoso GP, Araujo EG. Evaluation of adenosine deaminase activity for the diagnosis of pleural TB in lymphocytic pleural effusions. Biomarkers Med. 2013; 7(1): 113-118.
8. Zamboni MM, Silva Junior CT, Barreta R, Cunha ET, Cardoso GP. Important prognostic factors for survival in patients with malignant pleural effusion. BMC Pulmonary Med. 2015; 15:29. DOI 10.1186/s12890-015-0025-z.
9. Bherisn RF, Silva Junior CT, Cardoso GP, Barillo JL, Souza JBS, Araujo EG. Combined evaluation of adenosine deaminase level and histopathological findings from pleural biopsy with Cope's needle for the diagnosis of tuberculous pleurisy. Int J Clin Exp Pathol. 2015; 8(6):7239-7246.
10. Ghasemi A, Zahedias S. Normality tests for statistical analysis: A Guide for non-statisticians. Int J Endocrinol Metab. 2012; 10(2): 486-489.

Apoiadores PulmãoRJ



Apoiadores SOPTERJ



CARACTERÍSTICAS DA REVISTA

O **Pulmão RJ ISSN-1415-4315**, publicado periodicamente, é órgão oficial da Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Rio de Janeiro, destinado à publicação de revisões atualizadas e discutidas, no escopo da Pneumologia, Tisiologia e áreas correlatas. Cada número versará acerca de um tema de destaque, sendo que todos os artigos serão feitos por meio de convite aos principais especialistas da área.

Nossa meta é poder apresentar ou disponibilizar ao Pneumologista de forma objetiva e concisa, revisões acerca de um determinado tema específico, enfatizando os artigos mais importantes e as eventuais controvérsias existentes na atualidade. Essa forma facilitará a leitura dos profissionais de saúde, atualizando-os e dando acesso ao sumário dos recentes avanços na área. Todos os artigos serão avaliados por revisores qualificados, sendo o anonimato garantido em todo o processo de julgamento. Os artigos podem ser escritos em português, espanhol ou inglês. Todos os artigos serão disponibilizados eletronicamente em www.sopterj.com.br, ISSN-1415-4315 na versão em língua latina ou em inglês.

CRITÉRIOS DE AUTORIA

A inclusão de um autor em um manuscrito encaminhado para publicação só é justificada se ele contribuiu significativamente, do ponto de vista intelectual, para a sua realização. Fica implícito que o autor participou de todas as fases na elaboração do artigo. A revista considera 6 o número máximo aceitável de autores para redação do artigo. No caso de maior número de autores, enviar carta a Secretaria da Revista justificando a participação no artigo.

APRESENTAÇÃO E SUBMISSÃO DOS MANUSCRITOS

Os manuscritos deverão ser obrigatoriamente encaminhados via eletrônica a partir da própria home page do Jornal. As instruções e o processo de submissão estão disponíveis no endereço www.sopterj.com.br. Ainda que os manuscritos sejam submetidos eletronicamente, deverão ser enviadas por fax, correio eletrônico (pdf) ou pelo correio Carta de Transferência de Copyright e Declaração de Conflitos de Interesses, assinadas por todos os autores, conforme modelo disponível no endereço www.sopterj.com.br. Pede-se aos autores que sigam rigorosamente as normas editoriais da revista, particularmente no tocante ao número máximo de palavras, tabelas e figuras permitidas, bem como às regras para confecção das referências bibliográficas. A não observância dessas instruções implicará na devolução do manuscrito pela Secretaria da revista para que os autores façam as correções

pertinentes antes de submetê-lo aos revisores.

A revista reserva o direito de efetuar nos artigos aceitos adaptações de estilo, gramaticais e outras. Quando os autores mencionarem qualquer substância ou equipamento incomum, deverão incluir o modelo, o nome da fabricante, a cidade e o país.

PREPARO DO MANUSCRITO

A página de identificação deve conter o título do trabalho, em português e inglês, nome completo e titulação dos autores, instituições a que pertencem, endereço completo, inclusive telefone e e-mail do autor principal, e nome do órgão financiador da pesquisa, se houver.

Resumo: Deve ser estruturado afim de se abranger o objetivo da revisão (por que a revisão é relevante), os achados mais recentes na literatura e as principais implicações dos achados na pesquisa ou prática clínica. Não deve exceder 200 palavras.

Abstract: Uma versão em língua inglesa, correspondente ao conteúdo do resumo deve ser fornecida.

Descritores e Keywords: Deve ser fornecido de três a cinco termos em português e inglês, que definam o assunto do trabalho. Devem ser, obrigatoriamente, baseados nos DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), publicados pela Bireme e disponíveis no endereço eletrônico: <http://decs.bvs.br>, enquanto os keywords em inglês devem ser baseados nos MeSH (Medical Subject Headings) da National Library of Medicine, disponíveis no endereço eletrônico www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html.

Texto: A introdução deve discutir os principais aspectos da revisão. O texto deve ter no máximo 2000 palavras, excluindo referências e tabelas. Deve conter no máximo 10 tabelas e/ou figuras. O número de referências bibliográficas não deve exceder a 30.

Tabelas e Figuras: Tabelas e gráficos devem ser apresentados em preto e branco, com legendas e respectivas numerações impressas ao pé de cada ilustração. As tabelas e figuras devem ser enviadas no seu arquivo digital original, as tabelas preferencialmente em arquivos Microsoft Word ou Microsoft Excel e as figuras em arquivos Tiff ou JPG. Fotografias de exames, procedimentos cirúrgicos e biópsias onde foram utilizadas colorações e técnicas especiais serão consideradas para impressão colorida, sem custo adicional aos autores. As grandezas, unidades e símbolos devem obedecer ao sistema métrico internacional e às normas nacionais correspondentes

(ABNT: <http://www.abnt.org.br>). As figuras que necessitem de permissão deverão ser comunicadas ao editor. Se for necessária permissão solicita-se que seja encaminhada cópia da ilustração original da figura, endereço de contato, email, fax e número de telefone.

Legendas. Deverão acompanhar as respectivas figuras (gráficos, fotografias e ilustrações) e tabelas. Cada legenda deve ser numerada em algarismos arábicos, correspondendo a suas citações no texto. Além disso, todas as abreviaturas e siglas empregadas nas figuras e tabelas devem ser definidas por extenso abaixo das mesmas.

Referências. Devem ser indicadas apenas as referências utilizadas no texto, numeradas com algarismos arábicos e na ordem em que foram citadas. A apresentação deve estar baseada no formato Vancouver Style, atualizado em outubro de 2004, conforme os exemplos abaixo e disponíveis em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=citmed>. Os títulos dos periódicos citados devem ser abreviados de acordo com o estilo apresentado pela List of Journal Indexed in Index Medicus, da National Library of Medicine disponibilizados no endereço: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/journals/loftext.noprov.html>.

Para todas as referências, cite todos os autores até seis. Acima desse número, cite os seis primeiros autores seguidos da expressão et al.

Exemplos.

Artigos Originais

1. Xisto DG, Farias LL, Ferreira HC, Picanço MR, Amitrano D, Lapa E Silva JR, et al. Lung parenchyma remodeling in a murine model of chronic allergic inflammation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 171(8):829-37.

Resumos

2. Saddy F, Oliveira G, Rzezinski AF, Ornellas DS, Garcia CSN, Nardelli L, et al. Partial Ventilatory Support improves oxygenation and reduces the expression of inflammatory mediators in a model of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 177:A766.

Capítulos de Livros

3. Barbas CS, Rocco PR. Monitorização Da Mecânica Respiratória em Indivíduos respirando espontaneamente e ventilados mecanicamente. In: Rocco PR; Zin WA, editores. *Fisiologia Respiratória Aplicada.* 1 Edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2009, p. 193-206.

Publicações Oficiais

4. World Health Organization. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis. *WHO/Tb,* 1994;178:1-24.

Homepages/Endereços Eletrônicos

5. Cancer-Pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>

Outras situações:

Na eventualidade do surgimento de situações não contempladas por estas Instruções Redatoriais, deverão ser seguidas as recomendações contidas em International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Updated October 2004. Disponível em <http://www.icmje.org/>.

Apoiadores PulmãoRJ



Apoiadores SOPTERJ



